

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg

Prof. Dr. Jürgen May

## **Prä- und perinatale Einflüsse auf die Gesundheit und Entwicklung von Kindern im ersten Lebensjahr**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Antonia Mi Tran  
aus Hameln

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.03.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Enke Freya Grabhorn**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Jürgen May**

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1	Hintergrund .....	7
1.2	Prä- und perinatale Einflüsse auf Erkrankungen im Erwachsenenalter .....	7
1.3	Malaria Birth Cohort Study .....	8
1.4	Bedeutung der untersuchten Risikofaktoren .....	9
1.5	Zusammenfassung .....	10
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
2.1	Studienimplementation .....	12
2.1.1	Studiendesign .....	12
2.1.2	Standort der Studie.....	12
2.1.3	Ethikvotum .....	16
2.1.4	Mitarbeiter/innentraining .....	17
2.1.5	Rekrutierung und Einwilligung in die Studienteilnahme.....	17
2.1.6	Studienverlaufsplan .....	18
2.2	Datenerhebung.....	21
2.3	Einteilung in die Subgruppen.....	22
2.3.1	Small for Gestational Age (SGA).....	23
2.3.2	Frühgeburtlichkeit .....	23
2.3.3	Pathologisch veränderte Plazenta .....	23
2.3.4	Kontrollgruppe .....	24
2.4	Statistische Auswertung .....	25
2.4.1	(i) Vergleich der körperlichen Entwicklung nach 12 Monaten (T6-Untersuchung) .....	26
2.4.2	(ii) Häufigkeit von Fieberepisoden im ersten Lebensjahr .....	26
2.4.3	(iii) Ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode .....	27
2.4.4	Confounder-Analyse .....	27
2.5	Probenverarbeitung .....	28
2.5.1	Logistik .....	28
2.5.2	Plazenta.....	29
2.5.3	EDTA-Blut.....	29
2.5.4	Vollblut.....	29
2.5.5	Stuhlproben .....	29

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Beschreibung der Kohorte	31
3.2	Beschreibung der Subgruppen	34
3.2.1	Small for Gestational Age (SGA)	34
3.2.2	Frühgeburtlichkeit	36
3.2.3	Pathologisch veränderte Plazenta	38
3.2.4	Gesunde Kontrollgruppe	39
3.3	Analysen der Studienendpunkte	42
3.3.1	Beschreibung der Analysegruppe	42
3.3.2	(i) Vergleich der anthropometrischen Maßzahlen zur T6-Untersuchung	45
3.3.3	(ii) Häufigkeit von Fieberepisoden	52
3.3.4	(iii) Ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode	54
3.3.5	Confounder	58
3.3.5.1	Risiko für die Zeit bis zur ersten Fieberepisode	58
3.3.5.2	Risiko für eine Fieberepisode im ersten Lebensjahr	59
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1	Körperliche Entwicklung im ersten Lebensjahr	61
4.2	Risiko für Fieberepisoden im ersten Lebensjahr	65
4.3	Kritische Diskussion der angewandten Methoden	69
4.4	Der Einfluss weiterer Risikofaktoren	72
4.5	Ausblick	74
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Abstract</b>	<b>78</b>
<b>Anhang 1</b>		<b>79</b>
<b>Anhang 2</b>		<b>80</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>85</b>
<b>Danksagung</b>		<b>90</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>		<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANC	Klinik für Schwangerschaftsbetreuung (engl. <i>Antenatal Care Clinic</i> )
APH	Agogo Presbyterian Hospital
BNITM	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg
DOHaD	Entwicklungsursprünge von Gesundheit und Krankheit (engl.: <i>Developmental Origins of Health and Disease</i> )
DP	Dihydroartemisinin-Piperaquin
FBC	Großes Blutbild (engl. <i>Full Blood Count</i> )
GH	Wachstumshormon (engl. <i>Growth Hormone</i> )
HR	Hazard Ratio
IPTp	Malariaprophylaxe in der Schwangerschaft (engl. <i>Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy</i> )
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung (engl. <i>intrauterine growth restriction</i> )
KCCR	Kumasi Center for Collaborative Research in Tropical Medicine
KI	Konfidenzintervall
KNUST	Kwame Nkrumah University of Science and Technology
LMIC	Länder mit niedrigem bis mittlerem Einkommen (engl. <i>low-and middle-income-countries</i> )
MBC	Malaria Birth Cohort Study
MUAC	Oberarmumfang (engl. <i>Mid-Upper Arm Circumference</i> )
NCD	Nicht übertragbare Krankheiten (engl. <i>Non-Communicable Diseases</i> )
OPD	Ambulanzbereich (engl. <i>Outpatient Department</i> )
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. <i>Polymerase-Chain-Reaction</i> )
RR	Relatives Risiko
SGA	Untergewicht im Verhältnis zum Gestationsalter (engl. <i>small for gestational age</i> )

SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
SSW	Schwangerschaftswoche
Study-ID	Studienidentifikationsnummer
UNICEF	Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen (engl. <i>United Nations Children's Fund</i> )
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i> )

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Hintergrund

Kinderkrankheiten manifestieren sich als eine bedeutende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen, sogenannten „Low-and Middle-Income-Countries“ (LMIC). Gemäß einem UNICEF-Bericht von 2021 versterben jährlich etwa fünf Millionen Kinder im Alter unter fünf Jahren. Die Mehrheit dieser Kinder (58 %) stammt aus der Region Subsahara-Afrika (UNICEF, 2021b). Die Mortalitätsrate von Kindern unter fünf Jahren in Ghana liegt bei 44 von 1000 Kindern (UNICEF, 2023), damit liegt Ghana im weltweiten Vergleich auf Platz 39 der Länder mit der höchsten Kindersterblichkeit (World Bank Data, 2021).

Die häufigsten Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren weltweit, in besonderem Maße jedoch in LMIC, stellen Komplikationen einer Frühgeburt und Infektionskrankheiten, wie Pneumonie, Diarrhö, Malaria oder Sepsis, dar. Malnutrition ist dabei häufig als Kofaktor mit für die erhöhte Sterblichkeit verantwortlich, auch wenn die diagnostizierte Todesursache eine (infektiöse) Erkrankung ist. Trotz großer Fortschritte bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten beeinflussen sozioökonomische Faktoren noch immer maßgeblich die Überlebenschancen: Kinder aus armen Haushalten sterben doppelt so häufig in einem Alter unter fünf Jahren als Kinder aus reichen Haushalten (UNICEF, 2017), insbesondere in Subsahara-Afrika.

## 1.2 Prä- und perinatale Einflüsse auf Erkrankungen im Erwachsenenalter

Studien haben gezeigt, dass die Ursprünge von lebensstilbedingten, nicht übertragbaren Krankheiten bereits in der pränatalen Programmierung liegen und nicht allein auf genetische Prädisposition und Lebensstilfaktoren zurückzuführen sind. Eine Vielzahl von Volkskrankheiten, wie beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen oder Diabetes Typ 2, werden in Zusammenhang gebracht mit Einflüssen während der Fetalperiode oder im frühen Lebensalter. Diese Erkrankungen werden auch als Nicht-übertragbare Erkrankungen („Non-Communicable Diseases“, NCD) bezeichnet.

Pränatale oder fetale Programmierung beschreibt die prägenden und permanenten Auswirkungen von Umweltfaktoren, sowohl intrauterin als auch in der frühen postnatalen Lebensphase, auf die spätere Entwicklung des Kindes (Göbl, 2015). David Barker beschrieb eine Korrelation von frühen Umweltfaktoren und späteren Krankheiten: mütterliche Malnutrition in der Schwangerschaft stand in Verbindung mit einem niedrigen Geburtsgewicht des Kindes, welches wiederum mit einer erhöhten Mortalität aufgrund von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter einherging (Barker, 2007). Diese Theorie ist auch bekannt als Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD).

### **1.3 Malaria Birth Cohort Study**

Die Untersuchung für die vorliegende Arbeit erfolgte im Rahmen der Malaria Birth Cohort Study (MBC), einer Längsschnittstudie, die Kinder vom Zeitpunkt der Geburt bis zum fünften Lebensjahr beobachtet. Das Ziel der MBC ist es, die Auswirkungen von Infektionen der Mutter mit Malariaerregern auf das ungeborene Kind sowie von Infektionen des Kindes in den ersten 60 Monaten auf die frühkindliche Entwicklung zu verfolgen und zu analysieren (BNITM, 2020, 2023)<sup>1</sup>.

Für die vorliegende Arbeit wurden die ersten 1200 Kinder der MBC betrachtet, die bereits einen Beobachtungszeitraum von 12 Lebensmonaten abgeschlossen hatten, um den Einfluss von prä- und perinatalen Risikofaktoren auf die Gesundheit und körperliche Entwicklung im ersten Lebensjahr zu untersuchen. Die Arbeit stellt eine explorative Datenanalyse einer laufenden Studie dar und soll als Grundlage dienen für die Entwicklung von Hypothesen für zukünftige Untersuchungen nach Abschluss der MBC. Die detaillierte Darstellung einer umfangreichen Geburtskohorte ist von Relevanz, insbesondere aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit solcher Kohorten im Raum Subsahara-Afrika. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011, die 71 Kohortenstudien analysierte, ergab, dass nur wenige Geburtskohorten in dieser Region biologische Daten oder Blutproben sammelten. Des Weiteren wies die Mehrheit dieser Kohorten eine Nachbeobachtungszeit von weniger als 24 Monaten auf und die meisten Studien wurden vorwiegend in Südafrika durchgeführt (Campbell & Rudan, 2011).

---

<sup>1</sup> MBC Studienprotokoll und DZIF Vorhabensbeschreibung, Quellen nicht öffentlich zugänglich



## 1.4 Bedeutung der untersuchten Risikofaktoren

Zahlreiche Faktoren können die Gesundheit und Entwicklung von Kindern beeinflussen. Für diese Arbeit lag der Fokus auf prä- und perinatalen Einflussfaktoren. Wir selektierten dafür Frühgeburtlichkeit, Untergewicht im Verhältnis zum Gestationsalter („Small for Gestational Age“, SGA) und pathologische Veränderungen der Plazenta. Die Relevanz der Faktoren soll im Folgenden dargestellt werden.

Frühgeburtlichkeit ist ein globales Gesundheitsproblem und stellt einen bedeutenden Risikofaktor für Erkrankungen der Kinder und für langfristige Auswirkungen auf die Kindesentwicklung dar. Die Unreife von frühgeborenen Kindern ist assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einer erheblichen Langzeitmorbidity. In westlichen Ländern sind die Komplikationen, die sich aus einer Frühgeburt ergeben, für etwa 50 % der Säuglingssterblichkeit verantwortlich (von der Wense, 2021). Ein niedriger sozioökonomischer Hintergrund wirkt negativ verstärkend auf die neurologische Entwicklung der Kinder (Barfield, 2018) und stellt gleichzeitig einen eigenen Risikofaktor dar für Frühgeburtlichkeit (Blumenshine, Egerter, Barclay, Cubbin, & Braveman, 2010). Laut einem Bericht von UNICEF aus dem Jahr 2021 lag die Rate an Frühgeburten in Ghana bei 15 % (UNICEF, 2021a).

Kinder, die mit einer Hypotrophie im Sinne eines Geburtsgewichts unterhalb der 10. Perzentile für das Gestationsalter geboren werden, werden als „Small for Gestational Age“ bezeichnet (Wollmann, 1998). SGA stellen ebenfalls ein erhebliches Problem für die öffentliche Gesundheit dar: im Jahr 2010 wurden 32,4 Millionen Babys geboren, die als SGA gelten (Lee et al., 2013), dies entspricht 27 % aller Geburten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Im Gegensatz zur reinen Betrachtung des Geburtsgewichts oder der Körpergröße ist SGA hinweisend für eine eingeschränkte intrauterine Entwicklung während der Schwangerschaft und daher als zu betrachtender Risikofaktor für diese Arbeit interessant. Die SGA-Rate ist in LMIC deutlich höher als in Industrienationen: im Allgemeinen führen Umweltbedingungen, die mit Armut verbunden sind, häufiger zu fetaler Wachstumsretardierung. Zu diesen Umweltbedingungen zählen beispielsweise eine hohe Parität, frühe Schwangerschaften und ein niedriger

Bildungsstand der Mutter (Kovalskys & Mazza, 2022). SGA geboren zu werden erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Kinder in der Neugeborenenperiode, aber auch im späteren Leben als Erwachsene: im Neugeborenenalter ist ihr relatives Untergewicht assoziiert mit einem erhöhten Infektionsrisiko (Vik et al., 1996), respiratorischen Problemen (Briana & Malamitsi-Puchner, 2013) und Schwierigkeiten in der Temperatur- und Blutzuckerregulation (Balest, 2022). Im Erwachsenenalter steigt, durch pränatale Programmierung, ihr Risiko für ein Erkranken an NCDs.

Die Plazenta spielt eine entscheidende Rolle in der Versorgung des Fötus während der Schwangerschaft; pathologische Veränderungen in der Plazenta können die fetale Entwicklung und dessen Immunsystem beeinflussen. Jedoch gibt es nur begrenzte Informationen über den Einfluss dieser Merkmale auf die körperliche Entwicklung und das Krankheitsrisiko im frühen Kindesalter.

Assoziationen zwischen pathologischen Befunden der Plazenta und einer eingeschränkten Entwicklung des Gehirns, sowie dem Risiko für neurologische Erkrankungen, sind beschrieben worden (Chen & Shenoy, 2022; Nelson & Blair, 2011). Auch konnten Zusammenhänge gezeigt werden zwischen makroskopischen und histopathologischen Befunden der Plazenta und fetaler Wachstumsretardierung, sowie frühkindlichen Hirnschäden (Hodyl et al., 2017). Eine hochgradige chronische Inflammation und maternale vaskuläre Malperfusion der Plazenta stand in Zusammenhang mit wiederholten Frühgeburten in den folgenden Schwangerschaften (Suresh, 2022).

## **1.5 Zusammenfassung**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert in ihrer Konstitution den Begriff Gesundheit folgendermaßen: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ (WHO, 2020).

In dem Setting eines LMIC sollte der Einfluss von prä- und perinatalen Risikofaktoren auf die Gesundheit, hier gemessen an dem Risiko für Fieberepisoden, und körperliche Entwicklung von Kindern im ersten Lebensjahr untersucht werden. Die Identifikation von Risikofaktoren könnte in einem Umfeld mit

limitiertem Zugang zu Ressourcen dazu dienen, vulnerable Gruppen frühzeitig zu erkennen und sie durch prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen in ihrer Entwicklung zu unterstützen.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studienimplementation

#### 2.1.1 Studiendesign

Die Untersuchungen für diese Arbeit wurden im Rahmen der Malaria Birth Cohort Study im Jahr 2019 durchgeführt, einer prospektiven Geburtskohorte, die vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg (BNITM) und dem Kumasi Center for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) in Ghana konzipiert wurde. Die Studie untersucht die Entwicklung von Immunität gegenüber Malaria, parasitärer Vielfalt und endothelialer Zellaktivierung in den ersten Lebensjahren. Dazu wurden Frauen im dritten Trimester ihrer Schwangerschaft rekrutiert und ihre Kinder von der Geburt bis zum fünften Lebensjahr beobachtet.

Die Erhebung klinischer Daten, und gegebenenfalls biologischer Proben erfolgte zu den Zeitpunkten 12, 18, 24 und 36 Monate, sowie zu aktiven, d.h. geplanten, Terminen gemäß dem Erweiterten Impfprogramm („Expanded Program on Immunization“, EPI) der WHO. Zusätzlich fanden passive (d.h. krankheitsbedingte) Termine bei Fieberepisoden der Kinder statt. Die Mütter wurden angehalten, bei Auftreten von Fieber mit ihren Kindern zur Behandlung, Diagnostik und Probenentnahme in die Klinik zu kommen. Für die vorliegende Arbeit wurden die ersten 1200 Mutter-Kind-Paare bis zum primären Endpunkt der T6-Untersuchung, 12 Monate nach der Geburt des Kindes, beobachtet und ihre Entwicklung analysiert.

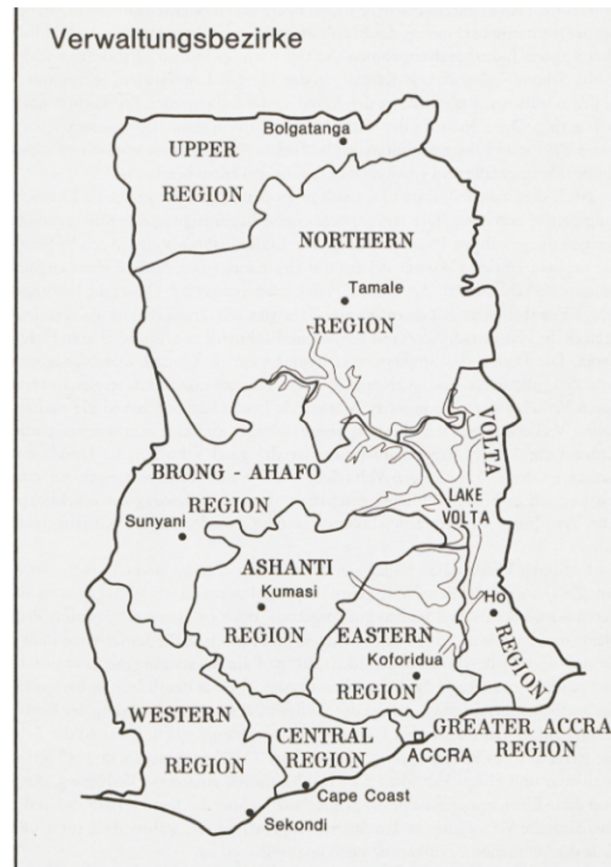
#### 2.1.2 Standort der Studie

Die Studie wurde am Agogo Presbyterian Hospital (APH) durchgeführt, einem Bezirkskrankenhaus, welches sich in der Gemeinde Asante Akim North in der Ashanti Region in Ghana befindet. Die Gemeinde hat eine geschätzte Bevölkerung von 140.694 Einwohnern auf einer Fläche von 1.160 km<sup>2</sup>.

In der Region herrscht ein tropisches Klima, mit einer mittleren Jahrestemperatur von 26 °C und zwei Regenzeiten: Die erste erstreckt sich von April bis Juli und die zweite von September bis November, mit monatlichen Niederschlagsmengen von bis zu 210 mm. Zwischen Dezember und März findet die Harmattan-Trockenzeit statt, die durch Hitze und Trockenheit gekennzeichnet ist (World Meteorological

Organization). Die Region ist hauptsächlich von sekundärem Regenwald und Ackerland bedeckt. Die lokale Wirtschaft basiert auf dem Anbau von Nutzpflanzen wie Kakao, Kaffee und Ölpalmen, wobei die Subsistenzwirtschaft dominiert.

Die Ashanti-Region ist ein Hochland im Zentrum des Landes, das überwiegend von immergrünen Feuchtwäldern bedeckt ist. Diese werden von Übergangszonen unterbrochen, die durch landwirtschaftliche Nutzung oder Abholzung entstanden sind. Die Topografie des Studienstandorts ist im Allgemeinen hügelig, wobei der größte Höhenunterschied etwa 600 Höhenmeter zwischen dem Voltasee (152 Höhenmeter) und dem Akwapin-Mampong-Gebirge (762 Höhenmeter) beträgt („Information about Asante Akim North Municipal“ 2017).



Karte 2: Die Verwaltungsbezirke Ghanas.

Abbildung 1 Links: Lage von Ghana auf dem afrikanischen Kontinent ([https://www.researchgate.net/figure/Map-of-Africa-showing-the-location-of-Ghana\\_fig1\\_273528995](https://www.researchgate.net/figure/Map-of-Africa-showing-the-location-of-Ghana_fig1_273528995), 16.06.2023); Rechts: Verwaltungsbezirke von Ghana (Stefan von Gnielinski, „Ghana. Tropisches Entwicklungsland an der Oberguineaküste“. Seite 5. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1986)

Abbildung 1 zeigt die Lage Ghanas auf dem afrikanischen Kontinent und die Lage der Ashanti-Region in Ghana.



Abbildung 2 Regionen von Ghana (<https://www.worldatlas.com/upload/1b/d0/29/regions-of-ghana-map.png>, 16.06.2023)

In Abbildung 2 werden Ghana und seine Nachbarstaaten, sowie die Regionen Ghanas dargestellt.

Agogo befindet sich 80 Kilometer östlich von Kumasi auf 417 Höhenmetern. Das APH ist das größte Krankenhaus in der Region mit 250 Betten und 483 Mitarbeitenden. Die medizinische Versorgung erfolgt in den Fachbereichen Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie und Augenheilkunde. Das Einzugsgebiet des Krankenhauses umfasst mehr als 81.000 Menschen. Jährlich gibt es etwa 2000 Geburten im Krankenhaus (Agogo Presbyterian Hospital, 2019). Die pädiatrische Klinik verzeichnet etwa 2200 Aufnahmen pro Jahr, 30 % der Aufnahmen erfolgen aufgrund einer fieberhaften Erkrankung.<sup>2</sup>

Malaria ist in dieser Gegend endemisch, die Häufigkeit der Erkrankung unterliegt saisonalen Schwankungen. Die meisten Infektionen treten während der Regensaison auf.

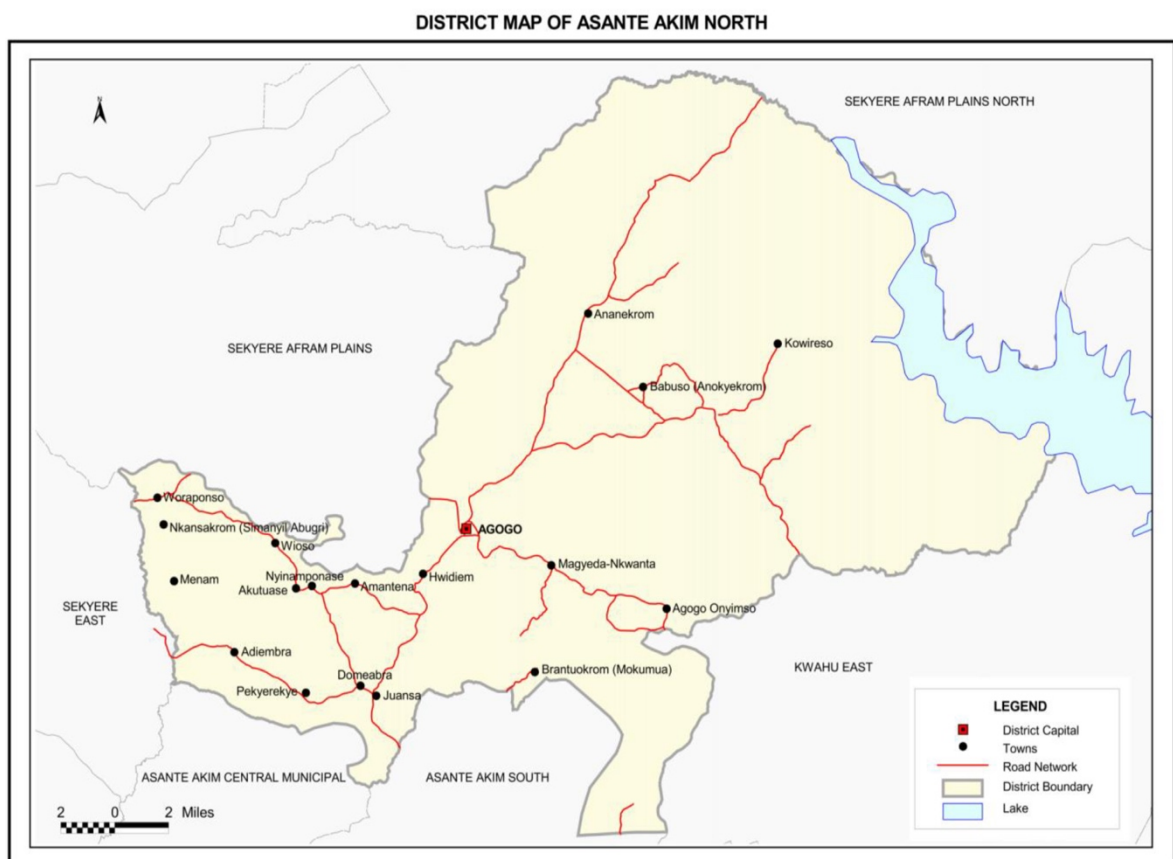


Abbildung 3 Karte des Bezirks Asante Akim North in der Ashanti Region (Ghana Statistical Service, 2010 District Analytical Report, [https://www2.statsghana.gov.gh/docfiles/2010\\_District\\_Report/Ashanti/ASANTE%20AKIM%20NORTH.pdf](https://www2.statsghana.gov.gh/docfiles/2010_District_Report/Ashanti/ASANTE%20AKIM%20NORTH.pdf), 16.06.2023)

<sup>2</sup> persönliche Kommunikation vom Studienteam

In Abbildung 3 ist die Lage des Studienstandorts Agogo im District Asante Akim North der Ashanti Region Ghanas abgebildet.

Ghana ist ein westafrikanisches Land mit einer Bevölkerungszahl von etwa 31 Millionen (Ghana Statistical Services, 2021). Die offizielle Landessprache ist Englisch, wobei eine Vielzahl von lokalen Sprachen von den verschiedenen ethnischen Gruppen im Land gesprochen wird. Die größte ethnische Gruppe stellen die Akan dar, die 45,7 % der Bevölkerung ausmachen. Weitere bedeutende ethnische Gruppen sind die Mole-Dagbon (18,5 %) und die Ewe (12,8 %).

Ghana hat eine relativ junge Bevölkerung, etwa 38 % der Menschen sind jünger als 15 Jahre, 12,3 % sind jünger als fünf Jahre (Ghana Statistical Services, 2021). Nach den Daten der letzten Volkszählung von 2021 hat sich die Altersstruktur der ghanaischen Bevölkerung verändert: Während der Anteil der Kinder (0-14 Jahre), die zuvor die größte Bevölkerungsgruppe darstellten, gesunken ist, ist der Anteil der jungen Erwachsenen (15-35 Jahre) gestiegen.

Die meisten Ghanaer und Ghanaerinnen leben in ländlichen Gebieten, wobei der Zuzug in die Großstädte Accra und Kumasi in den letzten Jahren zugenommen hat. Auch hier sind es vor allem junge Menschen, die in die Städte ziehen.

Die Lebenserwartung liegt in Ghana bei etwa 67 Jahren. Das Bevölkerungswachstum wird auf 2,2 % pro Jahr geschätzt. Die meisten Menschen in Ghana gehören dem Christentum oder dem Islam an, wobei die parallele Ausübung traditioneller Religionen weit verbreitet ist. Die Analphabetenrate liegt bei 30,2 % (2021 Census Data, Ghana Statistical Service).

### **2.1.3 Ethikvotum**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und den geltenden ghanaischen Vorschriften durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurden die Genehmigungen von der deutschen Ethikkommission und der Ethikkommission der School of Medical Science der Universität Kumasi (KNUST) eingeholt. Das positive Votum lag am 14. Januar 2019 vor.



#### **2.1.4 Mitarbeiter/innentraining**

Von März 2019 bis zum Beginn der Studie am 08. April 2019 wurde das Studienteam auf dem Gelände des APH geschult. Das Studienteam in Agogo bestand aus Ärzten, „Community field worker“ (Studienmitarbeiter aus einer der jeweiligen Gemeinden des Einzugsgebietes), Studienschwestern und -hebammen sowie Laborpersonal. Mit ihnen wurde gemeinsam das Studienprotokoll und die genauen Abläufe besprochen. Mögliche Schwierigkeiten, die sich in dieser Phase hinsichtlich der Durchführung am Studienstandort Agogo ergaben, wurden aufgenommen und das Studienprotokoll entsprechend angepasst. Mit dem Personal der beteiligten Stationen, insbesondere der Entbindungsstation, wurden persönliche Kontakte geknüpft, um effektive Kommunikationswege zu etablieren. Die Studienhebammen wurden zusätzlich von einer externen Hebamme mit langjähriger Erfahrung in klinischen Studien in der korrekten Probenbearbeitung der Plazenta und Nabelschnur geschult. Die korrekte Probenentnahme, -verarbeitung und -lagerung wurde dem gesamten Studienteam in Labortrainings vermittelt. Aufgrund der ländlichen Lage und des großen Einzugsgebietes des Krankenhauses wurde das Studienteam um einen zusätzlichen Fahrer erweitert, um Müttern die Fahrt zum APH zu ermöglichen, die keine eigenen Kapazitäten hatten, den Weg zu bewältigen.

#### **2.1.5 Rekrutierung und Einwilligung in die Studienteilnahme**

Die Rekrutierung fand in der Antenatal Care Clinic (ANC) im Rahmen der Routinebesuche zur Schwangerenvorsorge statt. Die Einverständniserklärung wurde dort von den Studienhebammen eingeholt. Geeignete Mütter erhielten ein Informationsblatt über den Ablauf und die Zielsetzung der Studie, über die beteiligten Prüfer und Institutionen, sowie über mögliche Vorteile und Risiken für die Kinder. Waren die Mütter Analphabetinnen, wurden ihnen diese Informationen vorgelesen. Eventuelle Fragen wurden von den Studienhebammen beantwortet. Bei Zustimmung der Mutter wurde die Einverständniserklärung im Beisein eines/einer Zeugen/in durch Unterschrift oder Signatur mittels Daumenabdruck eingeholt. Von jeder Einverständniserklärung wurden zwei Exemplare ausgefüllt, von denen eines im Studienzentrum verblieb und das andere der Mutter ausgehändigt wurde.

Nach der Einwilligung zur Studienteilnahme wurde der Mutter ein fortlaufender Barcode mit der Studienidentifikationsnummer (Study-ID) zugeteilt, nach welchem sich auch die Identifikationsnummer ihres Kindes / ihrer Kinder richtete.

Die Rekrutierung begann am 08. April 2019. Eingeschlossen wurden schwangere Frauen, die im Einzugsgebiet des APH wohnten und älter als 18 Jahre waren. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren ein positiver HIV-Status, sowie ein geplanter Wegzug aus dem Studiengebiet während des Beobachtungszeitraums.

### **2.1.6 Studienverlaufsplan**

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von der Geburt des Kindes bis zu seinem fünften Lebensjahr. Für die vorliegende Arbeit endete die Beobachtung der Kinder nach dem 12. Lebensmonat zur T6-Untersuchung. Im Folgenden werden die durchgeführten Maßnahmen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten beschrieben.

#### Rekrutierung:

Zur Rekrutierung wurden klinische Daten der Mutter und der Schwangerschaft erfasst, dazu zählten ihr Alter, das Gestationsalter, der voraussichtliche Entbindungstermin, die Gravidität und Parität, sowie das Vorhandensein und die Anzahl der verabreichten Dosen der Malariaprophylaxe (Intermittent preventive treatment in Pregnancy, IPTp). Die Bestimmung des Gestationsalters erfolgte über die Angabe der letzten stattgehabten Periodenblutung, sowie durch eine Ultraschallbiometrie in der Frauenklinik des APH. Des Weiteren wurden 5 ml EDTA-Blut zur Bestimmung des Hämoglobinwertes und zur Malariadiagnostik über Mikroskopie mittels dicken und dünnen Tropfens entnommen.

#### Geburt:

Bei der Vorstellung der Mütter zur Entbindung im Krankenhaus informierten die Hebammen der Entbindungsstation die Studienhebammen, sodass diese für die Probenentnahme und Erfassung der klinischen Daten anwesend waren. Entsprechende personelle Kapazitäten wurden zur Verfügung gestellt, um eine kontinuierliche Verfügbarkeit des Studienpersonals zu gewährleisten.

Die Geburt fand im Kreißsaal oder bei einem Kaiserschnitt im Operationssaal des APH statt. Sollte eine Geburt außerhalb des APH stattgefunden haben, wurden die Kinder dennoch weiter für die MBC-Studie beobachtet, für die vorliegende Arbeit jedoch ausgeschlossen. Nach der Geburt wurde das Kind von einem Pädiater des Krankenhauses untersucht und die klinischen Daten in die Studienformulare übertragen. Es erhielt eine Studienidentifikationsnummer, die von der Study-ID der Mutter abgeleitet wurde. Das Geburtsgewicht, die Größe, der Kopfumfang und der APGAR-Score nach 1 Minute und nach 5 Minuten wurden erfasst und in das entsprechende Studienformular eingetragen. Die Gesamtzahl der während der Schwangerschaft verabreichten IPTp-Dosen wurde aktualisiert. Nach der Geburt der Plazenta wurde diese entnommen, auf Vollständigkeit überprüft und für die spätere pathologische Diagnostik in 10 % Formalin gelagert.

#### Aktive Nachuntersuchungen – EPI1 – EPI5:

Innerhalb der ersten 6 Wochen nach der Geburt besuchten die Studienmitarbeiter die Mutter und ihr Kind in ihrem Zuhause und erhoben mit dem Haushaltsfragebogen Informationen über die Wohnverhältnisse und das Haushaltsvermögen, sowie mit dem Frauenfragebogen demografische und sozioökonomische Daten.

Während der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten kamen Mutter und Kind regelmäßig zu den Routineuntersuchungen ins Krankenhaus. Diese richteten sich nach dem Erweiterten Impfprogramm der WHO, die Termine fanden nach der Geburt nach 6 Wochen (EPI1), 10 Wochen (EPI2), 14 Wochen (EPI3), 6 Monaten (EPI4) und 9 Monaten (EPI5) statt.

#### Abschlussuntersuchung – T6:

Am Ende der Beobachtungsperiode 12 Monate nach der Geburt wurde das Kind zur Abschlussuntersuchung im Krankenhaus eingeladen. Dort wurden folgende Parameter bewertet:

- körperlicher Entwicklungsstatus (Größe, Gewicht, Oberarmumfang [Mid-Upper Arm Circumference, MUAC], Kopfumfang)
- Angaben zur Mobilität (Fähigkeit zum Stehen oder zum Laufen)
- Krankheitsstatus (vor allem Fieber, Diarrhö, Malaria)
- Krankheitsgeschichte

- Ernährungszustand
- Einnahme von Medikamenten und
- zwischenzeitliche Krankenhausaufenthalte

5 ml EDTA-Blut wurden entnommen und daraus der Full Blood Count (FBC) ermittelt, sowie ein dicker Tropfen für den Blutausschlag für die Malariadiagnostik gewonnen. Zur Beurteilung der Darmparasiten wurde eine Stuhlprobe entnommen, die mikroskopiert, und mit der eine Polymerasekettenreaktion (PCR) -Testung durchgeführt wurde.

#### Passive Nachuntersuchungen – Fieberepisoden:

Bei Auftreten eines fieberhaften Infekts des Kindes suchte die Mutter mit ihrem Kind das Outpatient Department (OPD) des APH auf. Dort wurden die Studienteilnehmer anhand des Studienaufklebers identifiziert und erhielten eine bevorzugte Behandlung entsprechend den lokalen Richtlinien durch den Studienarzt. Die Temperatur wurde beidseitig aurikulär gemessen und der Wert gemittelt. Es wurden 3 ml EDTA-Blut für die Malariadiagnostik (dicker und dünner Tropfen) und die Ermittlung des FBC entnommen. Weitere 3 ml Vollblut wurden für die Anfertigung einer Blutkultur verwendet. Die Verarbeitung der Stuhlprobe und die erfassten klinischen Parameter entsprachen denen der T6-Untersuchung. Ein erhöhtes Risiko für eine Sepsis wurde mittels qSOFA-Score analysiert

Der Bewusstseinszustand des Kindes wurde mit dem Blantyre Coma Score ermittelt. Der Blantyre Coma Score ist eine Abwandlung des Glasgow Coma Score zur Bewertung des Bewusstseinszustandes bei präverbalen Kindern und wurde für die Fieberepisoden angewandt, um Kinder mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Malaria zu identifizieren. Dazu wurden die motorischen und stimmlichen Reaktionen auf einen Schmerzreiz, sowie die Augenfolgereaktion des Kindes bewertet. Jeder Wert unter 5 gilt als pathologisch.

F04	Blantyre coma score:	
	Motor:  __  /2	2-localizes painful stimulus; 1-withdraws limb from painful stimulus; 0-no or inappropriate response
	Voice:  __  /2	2-cries appropriately with pain or speaks; 1-moan/ abnormal cry with pain; 0-no verbal response to pain
	Eyes:  __  /1	1-watches or follows; 0-fails to watch or follow

Abbildung 4 Blantyre Coma Score (aus dem Studienformular „Fever Visit F1-F6“ der MBC)

Abbildung 4 zeigt das Punktesystem des Blantyre Coma Scores.

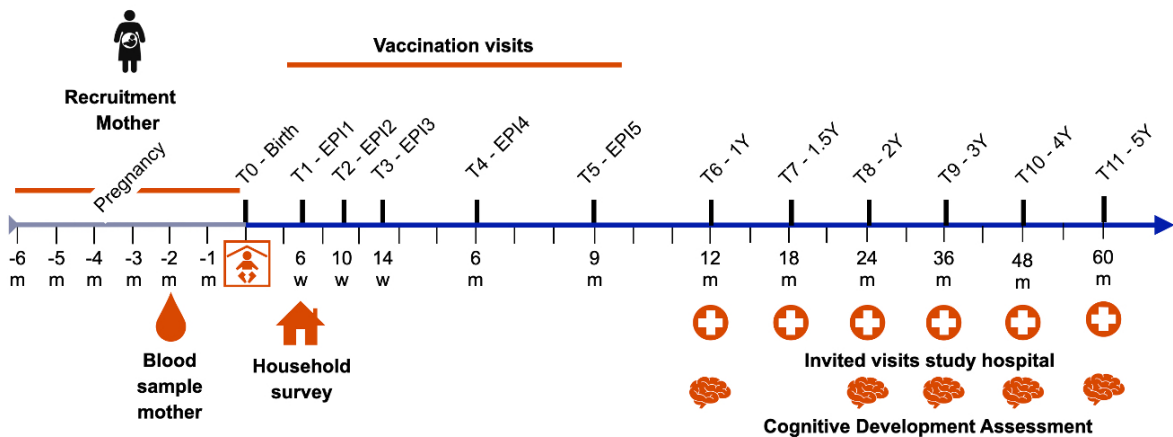


Abbildung 5 Untersuchungszeitpunkte während der Studie (internes Studiendokument)

Abbildung 5 zeigt die Untersuchungszeitpunkte im zeitlichen Verlauf der Studie.

## 2.2 Datenerhebung

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, das heißt, sie enthielten keine direkten Patienteninformationen. Die Wiederherstellung des Personenbezugs war über eine separate „Masterliste“ möglich, in der die Namen und Adressen der Mütter mit den zugehörigen Study-IDs dokumentiert wurden. Diese Liste war nur dem leitenden Studienmitarbeiter zugänglich und befindet sich zusammen mit den Originalfragebögen und -daten unter Verschluss im Archiv des APH.

Die Mütter und ihre Kinder erhielten eine fortlaufende Identifikationsnummer nach folgendem Muster:

- M - Abkürzung für die Studie (Malaria Birth Cohort)
- 19 - Jahr der Studie (2019)

- XYYYY - individueller 5-stelliger Code (X=1 für die Mutter, X=2 für ihr Kind, YYYY fortlaufende Vergabe nach Rekrutierungszeitpunkt)
- GH - Land, in dem die Studie durchgeführt wurde (Ghana)

Abbildung 6 zeigt einen solchen Barcode für das Mutter-Kind-Paar Nr. 301. Für den regulären Studienablauf wurde der Ländercode (GH) durch die jeweils 2-stelligen Codes für die entsprechenden Untersuchungstermine (hier beispielhaft Rekrutierung -TR und Geburt -T0) ersetzt.

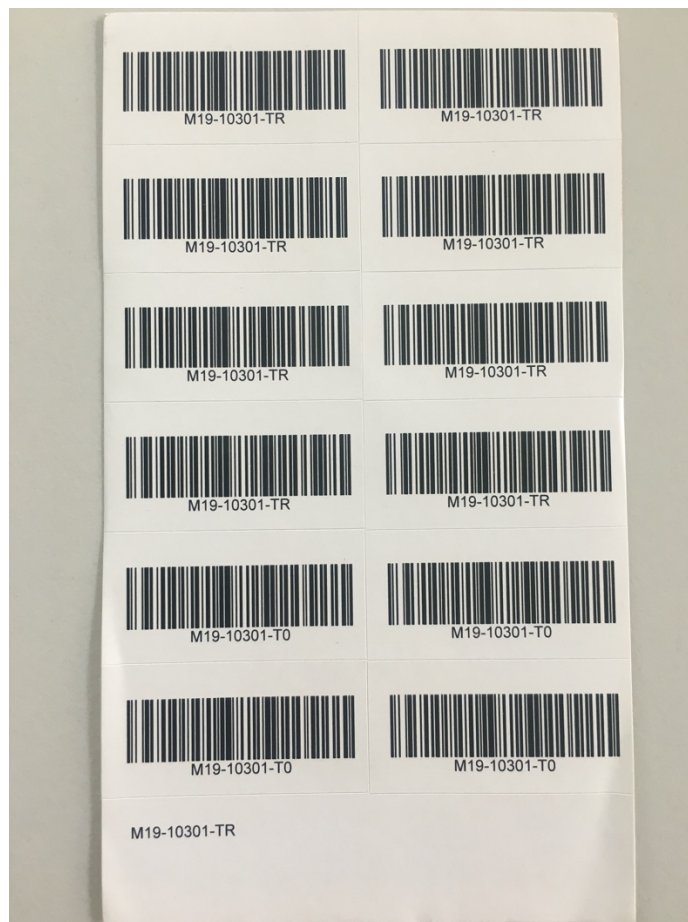


Abbildung 6 MBC Study ID Barcode

Alle Daten wurden auf Papier über die jeweiligen MBC-Formulare erfasst. Für jedes Kind wurde ein MBC-Ordner angelegt, in dem bei jedem neuen Besuch das entsprechende Formular für den Termin abgeheftet wurde. Die verwendeten Formulare waren Patient's Schedule, Recruitment Mother – TR, Birth – T0, EPI Visit T1 – T5, 12-Months Visit – T6 und Fever Visit F1 – F6. Zusätzlich gab es MBC-Bögen für das Labor. Die verschiedenen Bögen sind im Anhang 2 zu finden.

Das Dateneingabeteam hat die handschriftlichen Angaben während der Studie in RedCap übertragen und sie später in STATA importiert.

## **2.3 Einteilung in die Subgruppen**

Für die Auswertung der Studienendpunkte wurde die Gesamtkohorte in Subgruppen, im Speziellen in drei Risikogruppen und die gesunde Kontrollgruppe, unterteilt. Die Kriterien, nach denen die Unterteilung erfolgte, werden im Folgenden erläutert.

### **2.3.1 Small for Gestational Age (SGA)**

Als Small for Gestational Age werden Kinder bezeichnet, deren Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile ihres Gestationsalters liegt (Balest, 2022). Als Referenzwerte wurden die geschlechtsspezifischen Wachstumskurven von Fenton („Fenton Growth Charts“, (Fenton & Kim, 2013)) verwendet. Diese Wachstumskurven basieren auf der Auswertung von Daten aus sechs großen Bevölkerungsstudien und den WHO-Größenstandards für reifgeborene Kinder. Insgesamt wurden für diese Metaanalyse die Daten von fast vier Millionen Kindern aus Industrieländern ausgewertet. Störfaktoren, die ein ideales Wachstum behindern könnten, wurden für diese Berechnungen ausgeschlossen. Die Wachstumskurven sind daher auch auf Kohorten in Entwicklungsländern übertragbar. Die Kinder der Kohorte wurden anhand der Fenton Growth Charts nach Geschlecht in SGA oder nicht SGA kategorisiert.

### **2.3.2 Frühgeburtlichkeit**

Frühgeburtlichkeit ist definiert als jedes lebend geborene Kind, das vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kommt (WHO, 2022). Die Kinder wurden bei der Geburt nach dem Gestationsalter in Frühgeborene (< 37 SSW) und Reifgeborene (> 37 SSW) unterteilt.

### **2.3.3 Pathologisch veränderte Plazenta**

Um eine pathologisch veränderte Plazenta zu definieren, wurden vier Kriterien verwendet: Hypoplasie (gemessen anhand eines verminderten Gewichts), Fibrose, Infarkt und Mikroinflammation. Die Auswahl der Grenzwerte für die Pathologien erfolgte nach Durchsicht von wissenschaftlichen Publikationen, die in ihrer Methodik die genannten Pathologien ebenfalls untersuchten. Kinder wurden in die Risikogruppe der pathologisch veränderten Plazenten eingeschlossen, wenn sie in einem der definierten Merkmale positiv waren. Die Gruppe wird zur Simplifizierung im weiteren Verlauf der Arbeit als „Plazentagruppe“ bezeichnet.

Im Folgenden werden die Grenzwerte für die jeweiligen Pathologien der Plazenta erläutert:

Hypoplasie beschreibt eine Unterentwicklung eines Organs durch eine unzureichende Zellbildung. Eine Plazenta wiegt im Durchschnitt etwa 500 g. Eine Hypoplasie der Plazenta wurde diagnostiziert ab einem Gewicht unter 330 g (Leyto & Mare, 2022). Fibrosen der Plazenta galten als pathologisch ab einer Ausdehnung von mehr als einschließlich 20 % (Feng et al., 2021). Plazentainfarkte galten ebenfalls ab einer Ausdehnung von einschließlich 20 % als pathologisch (Gunyeli, Erdemoglu, Ceylaner, Zergeroglu, & Mungan, 2011; Stanek, 2012). Hinsichtlich von Entzündungen der Plazenta galt jede Form der Inflammation (akut oder chronisch) als pathologisch (Goldstein, Gallagher, Beck, Kumar, & Gernand, 2020; Liu et al., 2022).

### **2.3.4 Kontrollgruppe**

Die gesunde Kontrollgruppe umfasst alle Kinder, die reifgeboren ab der 37. SSW ohne angeborene Fehlbildungen und mit normalem Geburtsgewicht auf die Welt kamen. Ihre Mütter hatten während der Schwangerschaft keine oder nur leichte gesundheitliche Probleme und nahmen keine starken Medikamente ein.

Bei der Rekrutierung und bei der Geburt wurden die Mütter zu gesundheitlichen Problemen und Medikamenteneinnahme während ihrer Schwangerschaft befragt. Die Freitextangaben zu den gesundheitlichen Problemen wurden zu folgenden Unterkategorien zusammengefasst:

- Harnwegsinfekte



- Malaria
- Hypertonus / (Prä-)Eklampsie
- Schmerzen
- Vaginale Infektionen
- Myome
- Andere schwere Erkrankungen
- Andere milde Symptomaten

Mütter, deren Symptome zu den Kategorien Malaria, Hypertonus oder Andere schwere Erkrankungen zugeordnet wurden, wurden für die Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Für die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft gab es die vorgegebenen Kategorien Antimalaria, Antipyretika, Antibiotika, sowie die Möglichkeit der Freitextangabe. Die Freitextangaben wurden einzeln hinsichtlich ihrer Stärke ausgewertet. Als starke Medikamente wurden schließlich Antibiotika, Medikamente gegen Malaria, Opiode und Antihypertensiva klassifiziert. Mütter, die mindestens eines dieser Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen hatten, wurden nicht in die Kontrollgruppe inkludiert.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die Datenanalyse wurde mit Stata 14 (StataCorp LP, College Station, USA) durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden diejenigen Kinder ausgewählt, für die ein vollständiger Datensatz der Kernvariablen (Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Alter der Mutter und Gestationsalter) vorlag. Unplausible Werte (z.B. Gewicht der Plazenta über 1,2 kg) wurden aus dem Datensatz entfernt.

Die Patientendaten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten mit Prozentwerten, metrische Variablen als Mediane mit Interquartilsabstand angegeben.

Die statistischen Analysen umfassten weiterhin (i) den Vergleich der körperlichen Entwicklung nach 12 Monaten (T6-Untersuchung), (ii) die Analyse der Häufigkeit von Fieberepisoden im ersten Lebensjahr und (iii) die Analyse der Ereignisfreien

Zeit bis zur ersten Fieberepisode. Für diese Analysen wurde der Datensatz weiter auf Kinder mit vollständigen Angaben in allen untersuchten Merkmalen reduziert. Die vorliegende Arbeit wertet Teilergebnisse der noch bis 2025 laufenden Malaria Birth Cohort Study aus. Aus diesem Grund gibt es insbesondere bei der Beurteilung der Plazenten noch fehlende Daten. Kinder mit fehlenden Daten in diesen Punkten wurden für die Analysen ausgeschlossen. Zu den Variablen, bei denen fehlende Daten zum Ausschluss aus den Analysen führten, gehörten Angaben zu pathologischen Veränderungen der Plazenta, zu Schwangerschaftskomplikationen und Medikamenteneinnahme der Mütter und Messwerte der T6-Untersuchung nach 12 Monaten.

#### **2.4.1 (i) Vergleich der körperlichen Entwicklung nach 12 Monaten (T6 - Untersuchung)**

Die WHO führte große Studien zur Erhebung der Körpermaße von Kindern (anthropometrische Daten) durch, aus denen international anwendbare Referenzwerte resultierten. (WHO, 2006, 2017). Diese Referenzwerte benutzten wir, um die körperliche Entwicklung der Kinder der vier Gruppen im ersten Lebensjahr zu bewerten und zu vergleichen. Betrachtet wurden die Kategorien Größe, Gewicht, Kopfumfang und Oberarmumfang getrennt nach Geschlecht. Die Signifikanztestung erfolgte gegen die Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse der T6-Untersuchung wurden deskriptiv statistisch ausgewertet und über Boxplots grafisch dargestellt. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten mit Prozentwerten, metrische Variablen als Mediane mit Interquartilsabstand angegeben. Die Messwerte der Gruppen wurden mit einem nichtparametrischen Test (Mann-Whitney-U-Test) statistisch verglichen. Ein Alpha-Wert von  $p < 0,05$  wurde definiert als statistisch signifikanter Unterschied.

#### **2.4.2 (ii) Häufigkeit von Fieberepisoden im ersten Lebensjahr**

Für den Studienendpunkt Häufigkeit von Fieberepisoden wurden die reinen Häufigkeiten der Fieberepisoden deskriptiv statistisch in Form von Häufigkeitstabellen ausgewertet.

Das Risiko für eine Fieberepisode im ersten Lebensjahr wurde mit Poisson-Regressionen, getrennt nach Geschlecht und Subgruppen, berechnet. Es wurde ein

bereinigtes relatives Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) verwendet, um die statistische Signifikanz zu bewerten. Dabei wurde ein Alpha-Wert unter  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

Das relative Risiko ist ein statistisches Maß, das den Einfluss einer Exposition (in dieser Arbeit die Zugehörigkeit zu einer Subgruppe als Risikofaktor) auf ein Ergebnis (dem Erkrankungsrisiko) quantifiziert (Eisele-Metzger, 2021). Das RR kann folgendermaßen interpretiert werden:

- Ein relatives Risiko von 1 bedeutet, dass das Erkrankungsrisiko in der Subgruppe genauso hoch ist wie das Risiko der Kontrollgruppe. Es besteht keine Assoziation zwischen der Exposition und dem Ergebnis.
- Ein relatives Risiko größer als 1 deutet darauf hin, dass die Exposition mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist.
- Ein relatives Risiko kleiner als 1 deutet darauf hin, dass die Exposition mit einem verringerten Erkrankungsrisiko verbunden ist.

Beinhaltet das 95%-Konfidenzintervall des relativen Risikos den Wert 1, so deutet dies darauf hin, dass die Schätzung des RR nicht ausreichend präzise ist, um eine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich einer erhöhten oder verringerten Assoziation zu ziehen, das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

### **2.4.3 (iii) Ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode**

Die ereignisfreie Zeit der Gruppen bis zur ersten Fieberepisode wurde nach dem Geschlecht getrennt miteinander verglichen. Für den deskriptiven Vergleich der ereignisfreien Zeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Eine Kurve wurde für die gesamte Subgruppe gezeichnet, dann jeweils eine für die Jungen und eine für die Mädchen der Gruppen. Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen. Ein Alpha-Wert von  $p < 0,05$  des Log-Rank-Tests wurde als statistisch signifikant gewertet.

### **2.4.4 Confounder-Analyse**

Die Analyse einer großen Datenmenge birgt die Gefahr unerkannten Confoundings. Confounder sind Risikofaktoren, die das Krankheitsoutcome beeinflussen. Ein

Confounder ist dabei keine direkte Wirkung der Exposition und somit nicht Teil der Kausalkette des Outcomes. Er ist ein Störfaktor, der mit der Exposition in Wechselwirkung steht und durch diese das Outcome beeinflusst (Müller-Waldeck, 2019).

Um Confounding in unseren Modellen zu berücksichtigen, wurden potenzielle Störvariablen durch Sichtung der aktuellen Literatur und der Studiendaten identifiziert. Crude und adjustierte Risiken (Hazard Ratio [HR] oder Relatives Risiko [RR]) wurden berechnet, um Assoziationen aufzuzeigen zwischen den potenziellen Confoundern und Fieberepisoden. Bei einer Abweichung von mehr als 10 % zwischen den cruden und adjustierten Risiken wurde die Variable als positiv für Confounding für das Modell gewertet.

Zur Confounder-Analyse für das Risiko von Fieber im ersten Lebensjahr (Studienendpunkt (ii)) wurden bivariate (crude RR) und multivariate (adjustierte RR) Poisson-Regressionen berechnet. Die Berechnung erfolgte getrennt für jede Subgruppe.

Zur Confounder-Analyse des Studienendpunktes (iii) Ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode wurden Hazard Ratios mit bivariaten (crude HR) und multivariaten (adjustierte HR) Cox-Regressionen berechnet.

Der Hauptunterschied zwischen RR und HR liegt in der Art der Risikoberechnung und der Art der Datenanalyse. RR bezieht sich auf das relative Risiko eines Ereignisses über einen festgelegten Zeitraum, während HR das Verhältnis der Hazard-Raten darstellt, die das Risiko des Ereignisses zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Beobachtungszeit beschreiben. Das Hazard Ratio ist ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten.

## **2.5 Probenverarbeitung**

### **2.5.1 Logistik**

Sowohl das APH als auch das KCCR verfügen über Labore mit Möglichkeiten zur Probenverarbeitung (Zentrifugen, Mikroskope, (sterile) Werkbank) und

Probenlagerung ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  Gefrierschränke oder Tank mit Flüssigstickstoff). Das KCCR bietet dabei als Forschungseinrichtung umfangreichere Möglichkeiten. Die Proben wurden daher im APH primär bearbeitet und für einen probenspezifischen Zeitraum zwischengelagert. Ein Transport in das Labor des KCCR war von Montag bis Freitag täglich möglich. Durch die langjährige Kooperation zwischen dem APH und dem KCCR war eine konsistente Aufrechterhaltung der Kühlkette während des Probenverkehrs sichergestellt. 2019 wurden zuletzt alle bis dahin gelagerten Proben vom KCCR nach Hamburg zum BNITM transportiert. Dort erfolgte die weitere Analyse dieser Proben.

### **2.5.2 Plazenta**

Die Plazenta wurde nach ihrer Geburt auf Vollständigkeit überprüft und gewogen. Anschließend wurde sie im Ganzen in einen Behälter mit einer 10%igen Formalinlösung gegeben und bei Raumtemperatur im Labor des APH gelagert. Einmal wöchentlich wurden die gesammelten Plazentaprobe an das KCCR, und von dort aus weiter an das „Komfo Anokye Teaching Hospital“ in Kumasi transportiert. Dort erfolgte die histologische Untersuchung der Proben durch einen Kollaborationspartner.

### **2.5.3 EDTA-Blut**

EDTA-Blut wurde der Mutter zum Zeitpunkt der Rekrutierung und dem Kind zur T6 Abschlussuntersuchung und den Fiebertagen entnommen. Die Blutentnahme erfolgte mit einer Butterfly-Kanüle aus einer Vene in der Armbeuge. Nach der Entnahme wurde das Blut im Labor des APH zentrifugiert, das Plasma auf 5 Cryotubes aufgeteilt und in einem Flüssigstickstofftank bei  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Einmal wöchentlich wurden die Proben in einem isolierten Tieftemperaturcontainer (ein sogenannter Dry-Shipper) zum KCCR transportiert.

### **2.5.4 Vollblut**

Bei den Fiebertagen wurden den Kindern 3 ml Vollblut, entweder mit einer Butterfly-Kanüle aus einer Vene in der Armbeuge oder aus einem liegenden venösen Zugang entnommen. Es wurde eine Blutkultur angelegt (BACTEC Bottle for Children), die in Styroporbehältern bei Raumtemperatur im Labor des APH

gelagert wurde, um extreme Temperaturschwankungen zu vermeiden. Noch am selben Tag wurden die Proben zum KCCR transportiert, wo sie vom Team des Bakteriologie-Labors weiterverarbeitet wurden.

#### **2.5.5 Stuhlproben**

Zur Beurteilung der Darmparasiten wurde den Kindern bei der T6-Abschlussuntersuchung eine Stuhlprobe entnommen. Diese wurde in RNA Later aufgenommen, durch leichtes Schwenken gemischt und bei  $-20\text{ °C}$  zwischengelagert. Zweimal wöchentlich wurden die Stuhlproben bei  $-20\text{ °C}$  in einer Kühlbox mit Kühllakkus zum KCCR transportiert. Dort wurden sie aliquotiert und bei  $-80\text{ °C}$  gelagert. Die Proben wurden am KCCR mikroskopiert und die Erreger mittels PCR bestimmt.

### 3 ERGEBNISSE

Von den 1235 rekrutierten Müttern zogen 12 ihre Einwilligung zur Studienteilnahme vor der Geburt ihres Kindes wieder zurück, eine Mutter verstarb vor der Geburt und weitere 56 wurden aufgrund fehlender oder unplausibler Kerndaten ausgeschlossen. Es verblieben so 1167 Mutter-Kind-Paare als Studienkohorte, die im Folgenden dargestellt werden.

#### 3.1 Beschreibung der Kohorte

Tabelle 1 Kennzahlen der Geburtskohorte

	n (%)	Median [IQA]
<b>Mütterliche geburtshilfliche Merkmale</b>		
Mütterliches Alter (Jahre)		27 [22;32]
Gravidität		3 [1;4]
Parität		1 [0;3]
Nullipara	352 (30,2)	
Para	814 (69,8)	
Mehrlingsgeburten	60 (5,2)	
Schwangerschaftsalter (Wochen)		40 [39;41]
Frühgeburten	61 (5,2)	
Kaiserschnitte	250 (21,6)	
IPTp erhalten	1098 (94,1)	
Anzahl der IPTp-Dosen		3 [2;4]
<b>Kennzahlen der Kinder</b>		
Geburten	1167 (100,0)	
Geschlecht		
Männlich	591 (50,6)	
Weiblich	569 (48,8)	
Unbekannt	7 (0,6)	
Gewicht (g)		3100 [2800;3400]
Länge (cm)		49 [47;51]

Kopfumfang (cm)	34 [33;35]
Apgar Score 1 Min	8 [7;8]
Apgar Score 5 Min	9 [8;9]

In Tabelle 1 wurden die Daten zu den Müttern und Geburten zusammengefasst.

Die 1167 Mütter hatten ein Durchschnittsalter von 27 Jahren. Die jüngste Mutter war 18 Jahre alt, die älteste 55. Im Median waren die Mütter, einschließlich der aktuellen Schwangerschaft, drei Mal schwanger. Die Mütter brachten im Median zuvor ein Kind zur Welt. In 94,1 % der Schwangerschaften konnte eine IPTp verabreicht werden, wobei die Schwangeren im Durchschnitt davon 3 Dosen erhielten.

591 (50,6 %) Kinder waren männlichen Geschlechts, 569 (48,8 %) weiblich und bei 7 Kindern fehlte die Angabe des Geschlechts. Im Durchschnitt wurden die Kinder nach 40 Schwangerschaftswochen (SSW) reif geboren. 61 (5,4 %) der Kinder kamen als Frühgeburten zur Welt. Das früheste Kind (1)<sup>3</sup> wurde in der 21. SSW geboren. 250 Kinder (21,6 %) kamen per Kaiserschnitt auf die Welt. 5,2 % der Kinder waren Mehrlingsgeburten.

Im Median wogen die Kinder bei der Geburt 3100 g, hatten eine Körpergröße von 49 cm und einen Kopfumfang von 34 cm. Der durchschnittlich erreichte APGAR-Score nach 1 und 5 Minuten lag bei 8 und 9.

39 Kinder (3,8 %) erreichten nach 5 Minuten einen kritischen APGAR-Score von weniger als 6, 9 von diesen Kindern (0,9 %) erreichten nur 0 Punkte.

---

<sup>3</sup> dieses Kind verstarb im ersten Lebensmonat



## Schwangerschaftsdauer in der gesamten Geburtskohorte

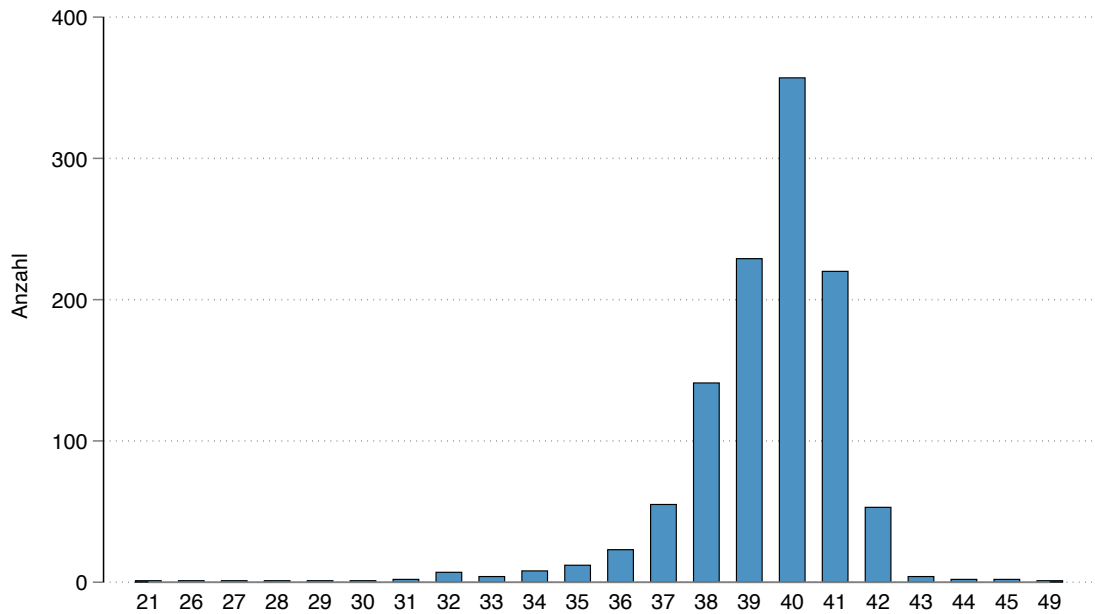


Abbildung 7 Schwangerschaftsdauer in Wochen

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Schwangerschaftsdauer der Mütter in der gesamten Kohorte. Die Hälfte aller Geburten erfolgten zwischen der 39. und 41. Schwangerschaftswoche.

## Altersverteilung der Mütter

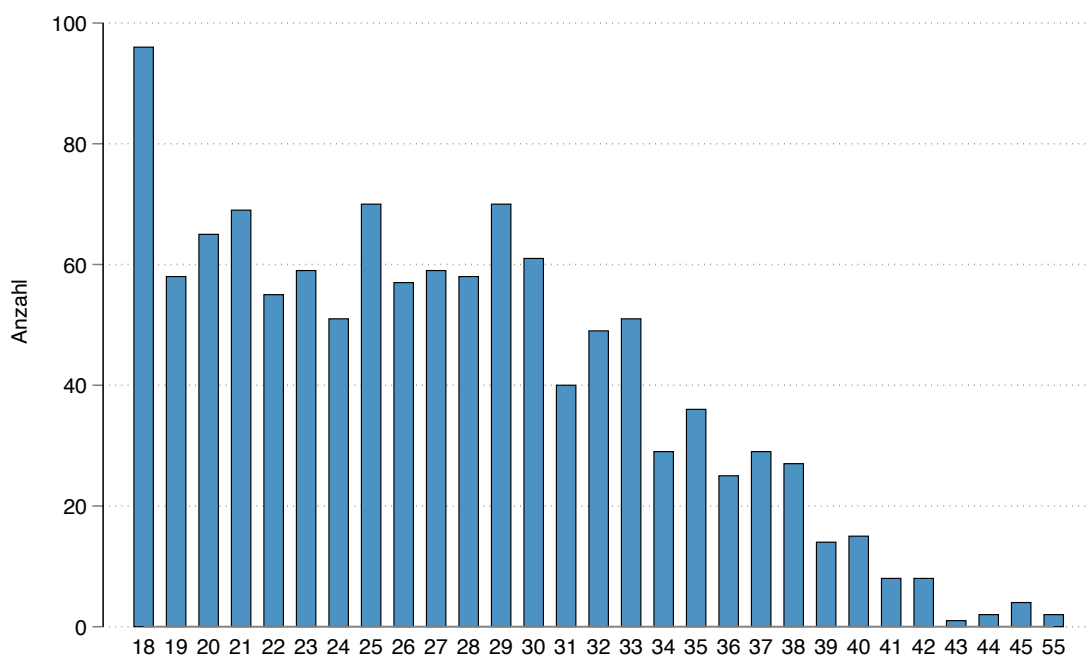


Abbildung 8 Alter der Mütter

Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Mütter der Geburtskohorte zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Die Altersspanne reicht dabei von 18 bis 55 Jahren, wobei nur ein Viertel der Mütter älter als 32 Jahre alt war.

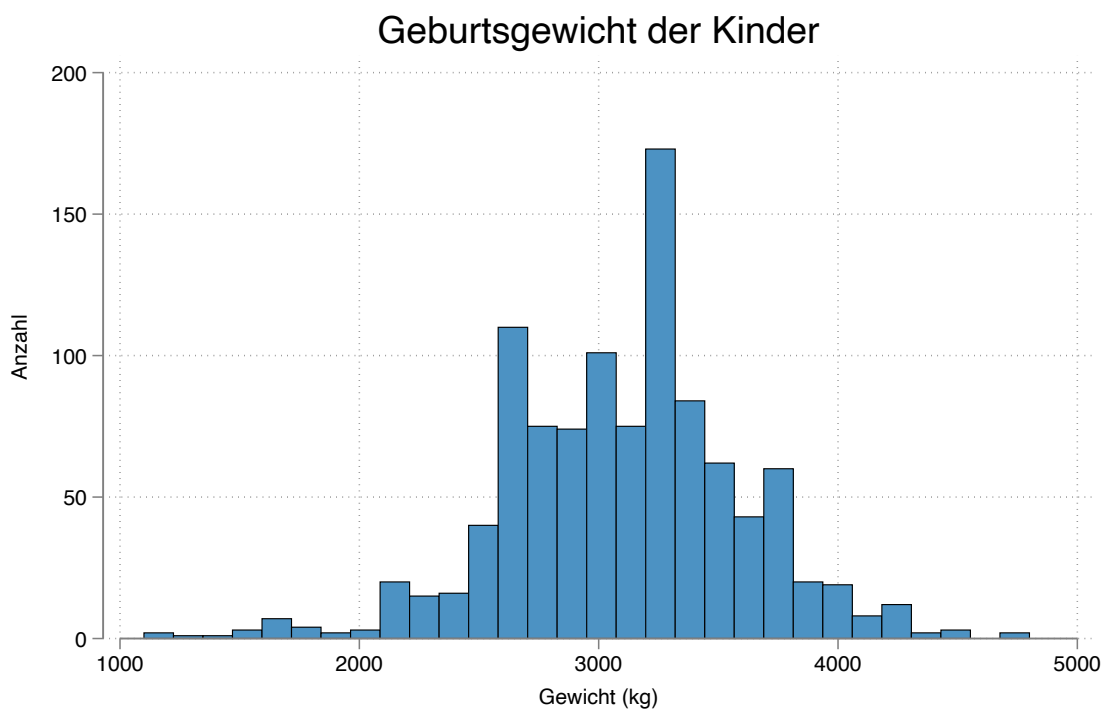


Abbildung 9 Geburtsgewicht der Kinder

In Abbildung 9 ist die Verteilung der Geburtsgewichte der Kohorte zu sehen. Die meisten Kinder wurden mit etwa 3100 g geboren, das leichteste Kind wog 1100 g<sup>4</sup>, das schwerste 4800 g.

## 3.2 Beschreibung der Subgruppen

### 3.2.1 Small for Gestational Age (SGA)

Nach den Wachstumskurven von Fenton gibt es in unserer Studienkohorte 131 Mädchen und 159 Jungen, also insgesamt 290 Kinder, die als Small for Gestational Age gelten. Dies entspricht einem Anteil von 24,8 % bei einer Studienpopulation von 1167 Kindern.

<sup>4</sup> dieses Kind verstarb

*Tabelle 2*  
*Small for gestational age (SGA) nach Fenton Growth Chart, Mädchen*

Gestationsalter in Wochen	n	SGA < g
34	1	1600
35	1	1850
36	2	2050
37	5	2300
38	15	2500
39	25	2700
40	39	2800
41	32	3000
42	10	3150
43	0	3350
44	1	3500

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der als SGA eingestuftten Mädchen nach der Schwangerschaftswoche, in der sie geboren wurden. Das jüngste Mädchen der Gruppe wurde in der 34. Schwangerschaftswoche geboren, das älteste in der 44. Die meisten weiblichen SGA-Kinder traten bei Reifgeborenen um die 40. SSW auf. Unter den Mädchen sind 4 Kinder, die als Frühgeborene zur Welt kamen.

*Tabelle 3*  
*SGA nach Fenton Growth Chart, Jungen*

Gestationsalter in Wochen	n	SGA < g
36	1	2200
37	3	2400
38	13	2600
39	27	2800
40	52	3000
41	48	3200
42	11	3400
43*	2	3600
44	0	3800
45*	2	4000

\*Sehr wahrscheinlich eine falsche Berechnung des Gestationsalters bei der Rekrutierung

Tabelle 3 zeigt die Schwangerschaftsdauer der Jungen, die als SGA eingestuft wurden. Bei ihnen reicht die Spanne der SGA-Kinder von der 36. bis zur 45. SSW. Die meisten von ihnen sind um die 40. SSW zur Welt gekommen. Unter ihnen gibt es ein Kind, das als Frühgeborenes gilt.

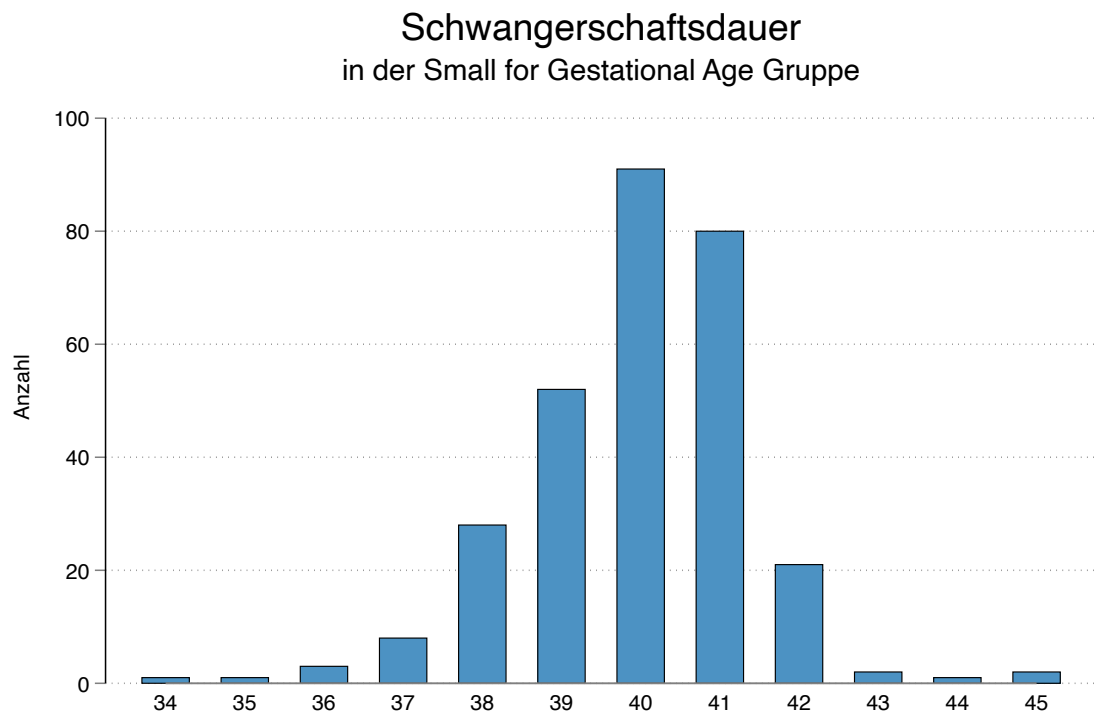


Abbildung 10 Schwangerschaftsdauer in Wochen

In Abbildung 10 ist die Schwangerschaftsdauer der Kinder der SGA-Gruppe abgebildet.

### 3.2.2 Frühgeburtlichkeit

Die Gruppe der Frühgeborenen umfasst 61 Kinder, was einen Anteil von 5,2 % an der Gesamtkohorte darstellt. 43 Kinder (3,8 %) wurden zwischen dem Beginn der 34. SSW und dem Ende der 36. SSW geboren und zählen zu den Spät Frühgeborenen. 15 Kinder (1,4 %) wurden zwischen dem Beginn der 28. SSW und dem Ende der 33. Schwangerschaftswoche geboren und gelten als Frühgeborene. Drei Kinder (0,3 %) wurden vor der 28. SSW geboren und gehören zu den extrem frühgeborenen Kindern.

Tabelle 4 Frühgeborene Kinder unterteilt nach Subgruppen

Gruppe	SSW	n (%)
Überreif geboren	> 42.	62 (5,5)
Reifgeboren	42. – 37.	1002 (89,1)
Spät Frühgeboren	36. – 34.	43 (3,8)
Frühgeboren	33. – 28.	15 (1,3)
Extrem Frühgeboren	< 28.	3 (0,3)
Totgeburten	n.a.	20

Frühgeborene Kinder  
nach Subgruppen

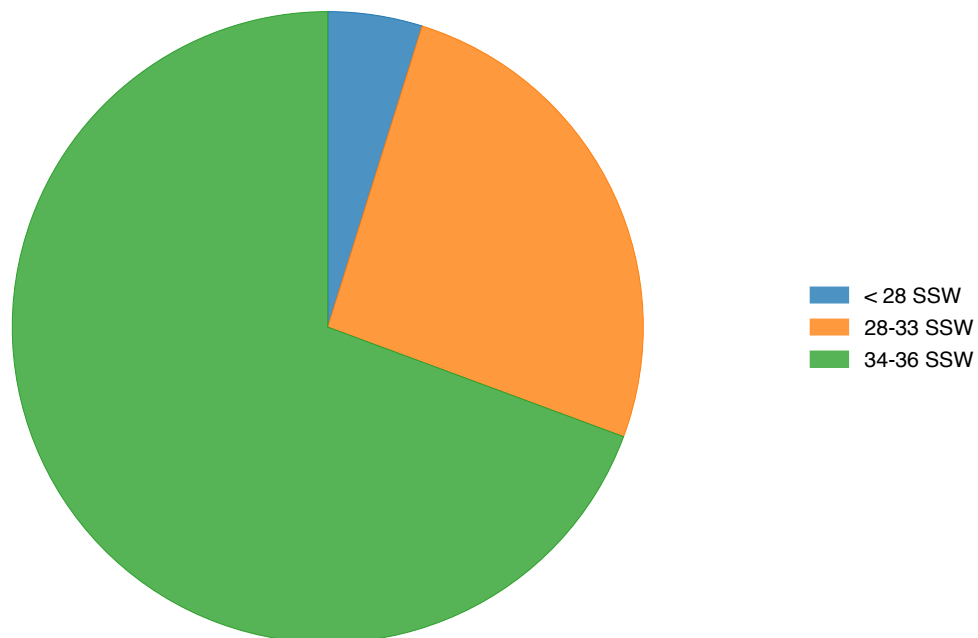


Abbildung 11 Verteilung der Frühgeborenen Kinder nach Subgruppen

Tabelle 4 und Abbildung 11 zeigen die prozentuale Verteilung der Subgruppen in der Risikogruppe der Frühgeborenen. Den größten Anteil an der Risikogruppe haben die Spät Frühgeborenen. Deutlich weniger als 1 % der Kinder wurden nach weniger als 28 Schwangerschaftswochen geboren.

### 3.2.3 Pathologisch veränderte Plazenta

Tabelle 5 Kennzahlen der Plazentagruppe

	n (%)	Median [minimal; maximal]
<b>Histopathologien der Plazenta</b>		
Plazentaproben entnommen	930 (100,0)	
Gewicht (g)		600 [100;1100]
Hypoplasie	32 (8,0)	
Fibrosen		
vorhanden	440 (47,3)	
Fibrosen > 20 %	107 (11,5)	
Infarkte		
vorhanden	404 (43,4)	
Mikroskopisch vorhanden	56 (9,3)	
Infarkte > 20 %	174 (11,5)	
Inflammation		
vorhanden	10 (1,1)	

Zahlenangaben in n (%) oder median [IQA]

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeiten von Pathologien der Plazenta in der Geburtskohorte. Bei 930 Müttern konnte nach der Geburt die Plazenta entnommen werden, was einem Anteil von 79,8 % der Gesamtkohorte entspricht. Die fehlenden Plazenten wurden für die prozentualen Angaben der Pathologien nicht berücksichtigt. Eine Plazenta konnte mit mehr als einem pathologischen Befund diagnostiziert werden, weshalb die Summe der Pathologien in Tabelle 5 nicht der Größe der Plazentagruppe entspricht: 261 Kinder wurden in die Gruppe der pathologisch veränderten Plazenten inkludiert, das entspricht einem Anteil von 28,1 % der Gesamtkohorte.

32 Plazenten (8,0 %) wogen weniger als 330 g und erfüllten so das Merkmal der Hypoplasie. Bei 107 Plazenten (11,5 %) lag eine Fibrose mit einer Ausdehnung von mehr als einschließlich 20 % vor. 174 Plazenten (11,5 %) zeigten Infarkte mit einer Ausdehnung von mehr als einschließlich 20 %. Akute oder chronische Inflammation lag bei 10 Plazenten (1,1 %) vor.

### 3.2.4 Gesunde Kontrollgruppe

Tabelle 6      *Einschlusskriterien der Kontrollgruppe*

<b>Kriterium</b>	<b>n (%)</b>
Schwangerschaftsalter $\geq$ 37 Wochen	1064 (94,6)
Keine gynäkologischen Auffälligkeiten	1065 (99,0)
Keine angeborenen Fehlbildungen	1138 (98,8)
Keine/milde Probleme während der Schwangerschaft	1063 (97,6)
Keine Einnahme starker Medikamente	876 (75,3)
Nicht-SGA	877 (75,2)
Keine Pathologien der Plazenta	669 (71,9)
Kontrollgruppe	317 (27,2)

In Kapitel 2.3.4 wurden die Einschlusskriterien für die gesunde Kontrollgruppe erläutert. Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Kriterien und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtkohorte. Eingeschlossen wurden Kinder, wenn sie alle Merkmale erfüllten. Dies traf auf 317 Kinder zu, was einem Anteil von 27,2 % der Gesamtkohorte entspricht.

	n (%)	Median [IQA]
<b>Mütterliche geburtshilfliche Charakteristika</b>		
Mütterliches Alter (Jahre)		28 [22;32]
Gravidität		3 [2;4]
Parität		2 [0;3]
Nullipara	84 (26,5)	
Para	233 (73,5)	
Mehrlingsgeburten	8 (2,5)	
Schwangerschaftsalter (Wochen)		40 [39;41]
Kaiserschnitte	65 (20,5)	
IPTp erhalten	306 (96,5)	
Anzahl der IPTp-Dosen		3 [2;4]
<b>Kennzahlen der Kinder</b>		
Geburten	317 (100,0)	
Männlich	150 (47,3)	
Weiblich	167 (52,7)	
Gewicht (g)		3300 [3100;3500]
Länge (cm)		50 [48;51]
Kopfumfang (cm)		34 [34;36]
Apgar Score 1 Min		8 [7;8]
Apgar Score 5 Min		9 [8;9]

Tabelle 7 fasst verschiedene Merkmale der Mütter und Kinder der Kontrollgruppe zusammen. Im Allgemeinen gibt es bei den Werten viele Überschneidungen zur Gesamtkohorte. Die Mütter sind auch in der Kontrollgruppe im Median 27 Jahre alt und waren im Schnitt drei Mal schwanger. Dabei brachten sie aber zwei Kinder zur Welt, ein Kind mehr als die Mütter der Gesamtkohorte. In der Kontrollgruppe waren etwas seltener Mütter Erstgebärende (26,5 % im Vergleich zu 30,2 % in der Gesamtkohorte).

Das mediane Geburtsgewicht in der Gesamtkohorte liegt bei 3100 g, die Kinder der gesunden Kontrollgruppe etwas schwerer: der Median bei ihnen bei 3300 g. Ein



Viertel der Kinder der Kontrollgruppe wiegt weniger als 3100 g. Die Kinder in der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt bei der Geburt 50 cm groß, etwas größer im Vergleich zur Gesamtkohorte mit 49 cm. In der Kontrollgruppe gab es weniger Mehrlingsgeburten als in der Gesamtkohorte (2,5 % im Vergleich zu 5,2 %).

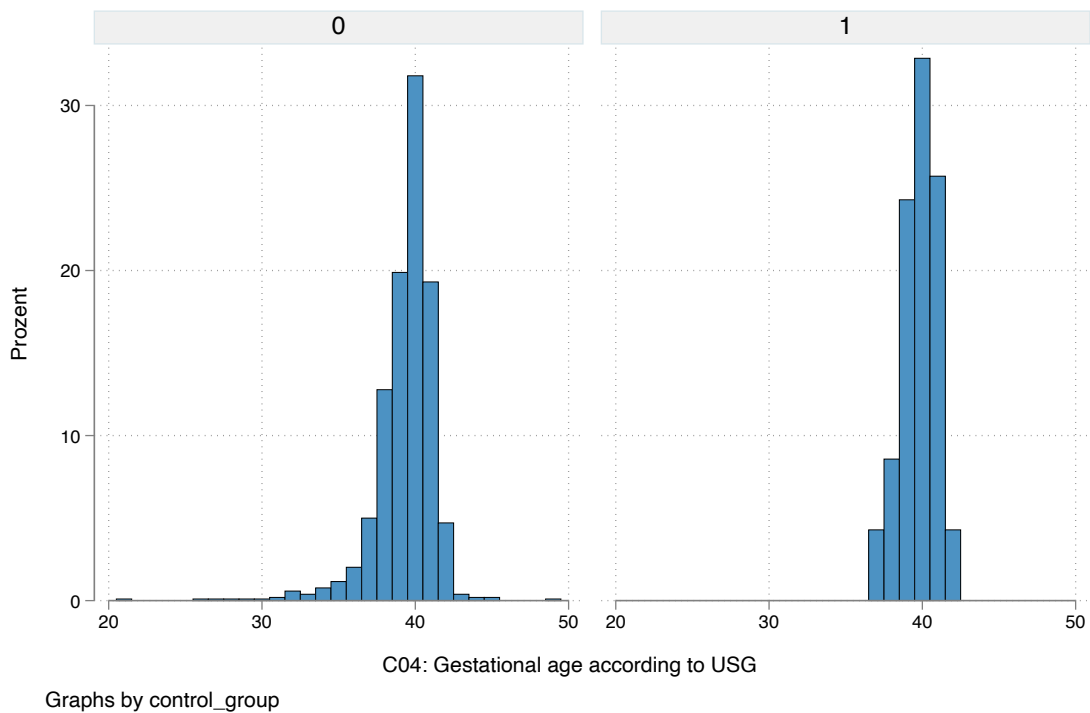


Abbildung 12 Schwangerschaftsdauer in der Kontrollgruppe (1) und der Gesamtkohorte (0)

Abbildung 12 zeigt die Verteilungen der Schwangerschaftsdauer in der Kontrollgruppe (1) und der Gesamtkohorte (0). Die meisten Kinder kommen reifgeboren um die 40. SSW zur Welt.

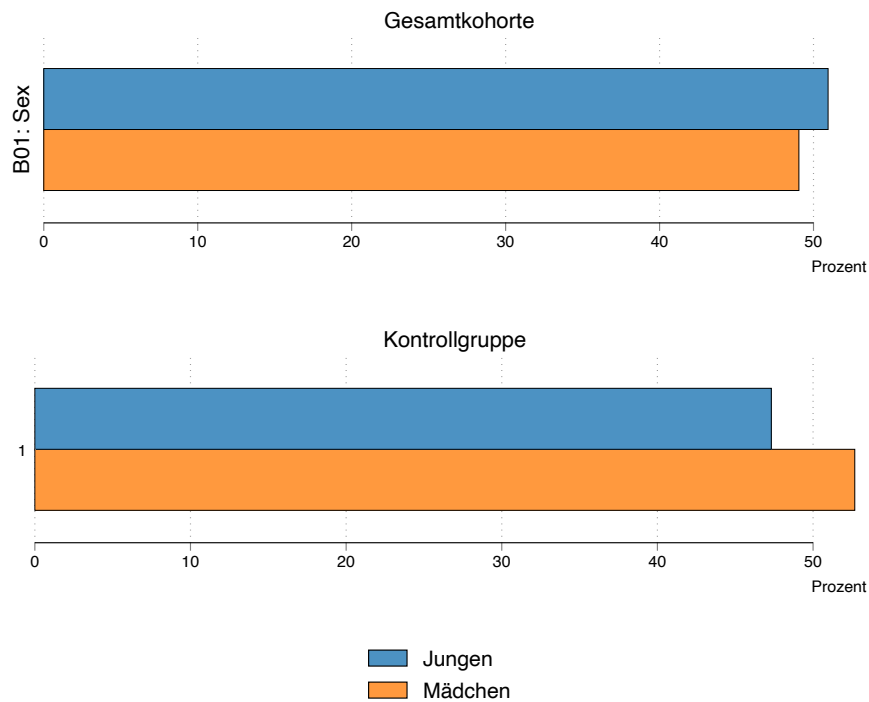


Abbildung 13 Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte und Kontrollgruppe

Der Anteil der Mädchen in der Kontrollgruppe war größer als in der Gesamtkohorte: hier waren 52,7 % der Kinder Mädchen, in der Gesamtkohorte waren es 48,8 %.

Abbildung 13 zeigt die unterschiedliche Geschlechterverteilung zwischen der Kontrollgruppe und der Gesamtkohorte.

### 3.3 Analysen der Studienendpunkte

#### 3.3.1 Beschreibung der Analysegruppe

Aus den 1167 Kindern der untersuchten Gesamtkohorte wurden diejenigen Kinder ausgewählt, die in allen untersuchten Merkmalen einen vollständigen Datensatz aufwiesen. Somit verblieben 261 Kinder für die statistische Auswertung.

	n (%)	Median [IQA]
<b>Mütterliche Geburtshilfliche Merkmale</b>		
Mütterliches Alter (Jahre)		26 [21;31]
Gravidität		3 [1;4]
Parität		1 [0;3]
Nullipara	81 (31,0)	
Para	180 (69,0)	
Mehrlingsgeburten		
Einzelgeburt	242 (92,7)	
Mehrlingsgeburten	19 (7,3)	
Schwangerschaftsalter (Wochen)		40 [39;41]
Frühgeburten	15 (5,8)	
Kaiserschnitte	69 (26,4)	
IPTp erhalten	252 (96,6)	
Anzahl der IPTp-Dosen		3 [2;4]
<b>Kennzahlen der Kinder</b>		
Geburten	261 (100,0)	
Männlich	126 (48,3)	
Weiblich	135 (51,7)	
Gewicht (g)		3000 [2700;3300]
Länge (cm)		49 [47;50]
Kopfumfang (cm)		34 [33;35]
Apgar Score 1 Min		8 [7;8]
Apgar Score 5 Min		9 [8;9]

Tabelle 8 fasst verschiedene Merkmale der Analysegruppe zusammen. Die Analysegruppe weist überwiegend viele Gemeinsamkeiten mit der Gesamtkohorte auf. Im Folgenden wird daher auf die Unterschiede eingegangen. Die Mütter in der Analysegruppe waren im Median 26 Jahre alt und damit ein Jahr jünger als die Mütter der Gesamtkohorte. Sie waren etwas häufiger Erstgebärende (31,0 % der Mütter gegenüber 30,2 % in der Gesamtkohorte). Die Kinder der Analysegruppe waren häufiger Mehrlinge (7,3 % gegenüber 5,2 % der Kinder der Gesamtkohorte)

und Frühgeburten (5,8 % gegenüber 5,2 % in der Gesamtkohorte). Sie waren im Median etwas leichter: Sie wogen bei der Geburt 3000 g, 100 g weniger als die Kinder der Gesamtkohorte. Mit 26,4 % der Geburten waren Kaiserschnitte häufiger als in der Gesamtkohorte. Dort lag der Anteil bei 21,6 %. Die Mütter der Analysegruppe erhielten prozentual etwas häufiger eine IPTp während der Schwangerschaft (96,6 % im Vergleich zu 94,1 %). In der Analysegruppe unterschied sich die Geschlechterverteilung von der Gesamtkohorte: während es in der Gesamtkohorte mehr Jungen (50,6 %) als Mädchen waren, so sind es in der Analysegruppe mehr Mädchen (51,7 %) als Jungen.

### 3.3.2 (i) Vergleich der anthropometrischen Maßzahlen zur T6-Untersuchung

Tabelle 9 Messwerte der T6-Untersuchung

Merkmale T6 Jungen					
	Frühgeburten	SGA	Plazentagruppe	Kontrollgruppe	WHO Referenzwerte
N	8	50	45	38	n.a.
Gewicht (kg)	8,5 [7,6; 9,9]	8,5 [7,7; 9,1]*	8,9 [8,2; 9,9]	9,4 [8,5;9,8]	9,6 [9,0; 10,4]
Größe (cm)	73 [69,5;77]	74 [72;76]	74 [73;78]	75 [73;77]	75,7 [74,1;77,4]
Kopfumfang (cm)	45,5 [44,9;46,1]	45,5 [45;46,3]	46 [45;46,9]	46,1 [45;47,1]	46,1 [45,2;46,9]
MUAC (cm)	13,3 [12,8;15,3]	14 [13,1;14,5]	14,2 [13,2;15,4]	14,1 [13,6;15]	14,6 [13,9;15,4]
Merkmale T6 Mädchen					
	Frühgeburten	SGA	Plazentagruppe	Kontrollgruppe	WHO Referenzwerte
N	7	41	53	43	n.a.
Gewicht (kg)	8 [7;8,6]	8,6 [7,8; 9,1]	8,8 [8,1; 9,4]	8,5 [8;9,3]	8,9 [8,2; 9,7]
Größe (cm)	72 [71;73]	73 [71;75]*	74 [72;76]	74 [72;75]	74 [72,3;75,8]
Kopfumfang (cm)	45 [44;45,5]	45 [44;46]	45,4 [44,5;46]	45 [44;46,2]	44,9 [44,0;45,8]
MUAC (cm)	12,6 [12,1;13,6]*	14 [13;14,9]	14 [13,4;14,7]	14 [13,2;14,6]	14,2 [13,4;15,0]

Alle Angaben in Median [IQA]

p-Werte <0,05 mit \* gekennzeichnet

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der T6-Untersuchung nach 12 Lebensmonaten jeweils der Jungen und der Mädchen, sowie die entsprechenden Referenzwerte der WHO.

Bei den Jungen erzielen die Frühgeborenen die niedrigsten Werte: sie liegen in allen Kategorien (Gewicht, Größe, Kopfumfang und MUAC) unter der 25. Perzentile der WHO-Referenzwerte. Die Jungen der SGA-Gruppe sowie der Plazentagruppe erreichen in allen Merkmalen Werte zwischen der 25. und 50. Perzentile der WHO-Referenzwerte. Die Gewichtsdivergenz der SGA-Jungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ist statistisch signifikant erniedrigt. In der Kontrollgruppe erreichen die Jungen nicht die Normwerte der WHO, in den Merkmalen Gewicht, Größe und

MUAC liegen sie ebenfalls zwischen der 25. und der 50. Perzentile. Ihr Kopfumfang ist normwertig.

Bei den Mädchen erreichen die Frühgeborenen die niedrigsten Werte. Der Kopfumfang ist bei den Mädchen in allen Gruppen normwertig. In den Merkmalen Gewicht, Größe und MUAC erzielen die Frühgeborenen Werte unterhalb der 25. Perzentile der WHO. Dabei ist der MUAC statistisch signifikant erniedrigt. Die Mädchen der SGA-Gruppe erreichen beim Gewicht, der Größe und der MUAC-Werte zwischen der 25. und 50. Perzentile der Referenzwerte. Die verminderte Größe der SGA-Mädchen ist statistisch signifikant. Die Mädchen der Plazentagruppe erreichen ein Gewicht und einen MUAC zwischen der 25. und 50. Perzentile. Ihre Größe ist normwertig. Die Kontrollgruppe liegt im Merkmal Gewicht unter den Medianwerten der WHO: zwischen der 25. und 50. Perzentile. In den Merkmalen Größe, Kopfumfang und MUAC erreicht die Kontrollgruppe der Mädchen Normwerte.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in Tabelle 9 statistisch signifikante p-Werte mit \* markiert. Die genauen p-Werte aller Messdaten befinden sich im Anhang 1.

Im Folgenden werden die Resultate der T6-Untersuchung der einzelnen Gruppen getrennt nach Geschlecht grafisch gegeneinander dargestellt:

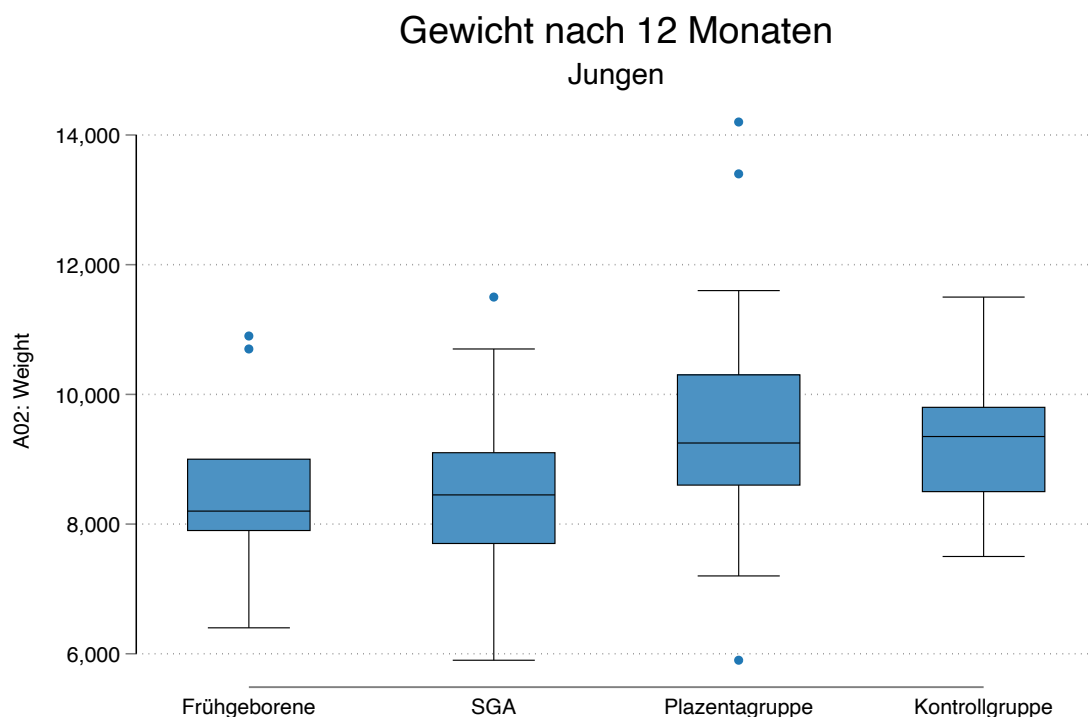


Abbildung 14 Boxplots der Körpergewichte der Jungen

Abbildung 14 zeigt die Boxplots für das Gewicht der Jungen nach 12 Monaten. Die Risikogruppen liegen mit ihrem Gewicht unter dem der Kontrollgruppe.

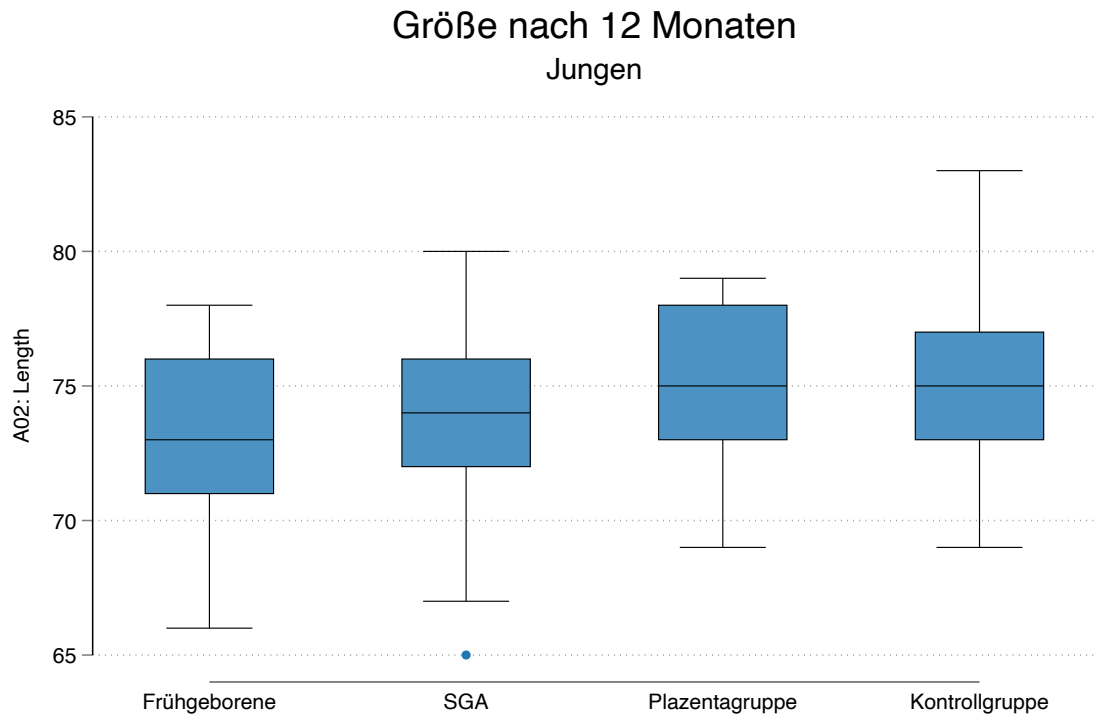


Abbildung 15 Boxplots der Körpergröße der Jungen

In Abbildung 15 sind die Boxplots für die Körpergröße der Jungen zu sehen. Die Jungen der Plazentagruppe sind vergleichbar groß wie die Jungen der Kontrollgruppe. Die Jungen, die SGA geboren wurden, sind ein wenig kleiner, die frühgeborenen Jungen sind nochmal kleiner als die SGA-Jungen.

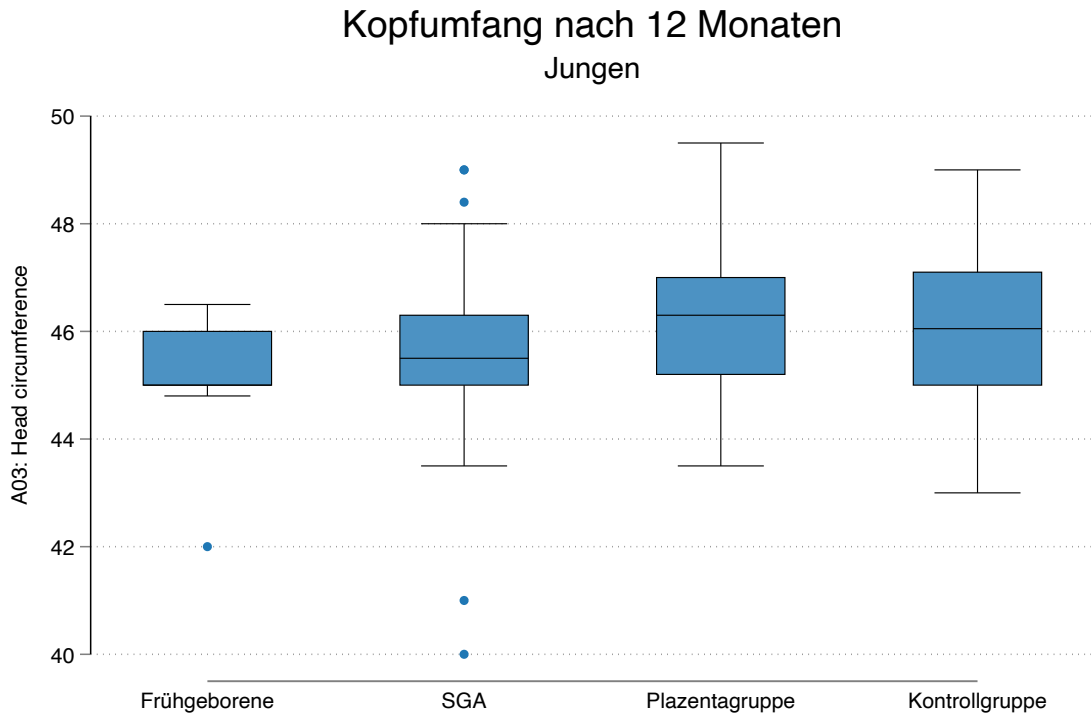


Abbildung 16 *Boxplots der Kopfumfänge der Jungen*

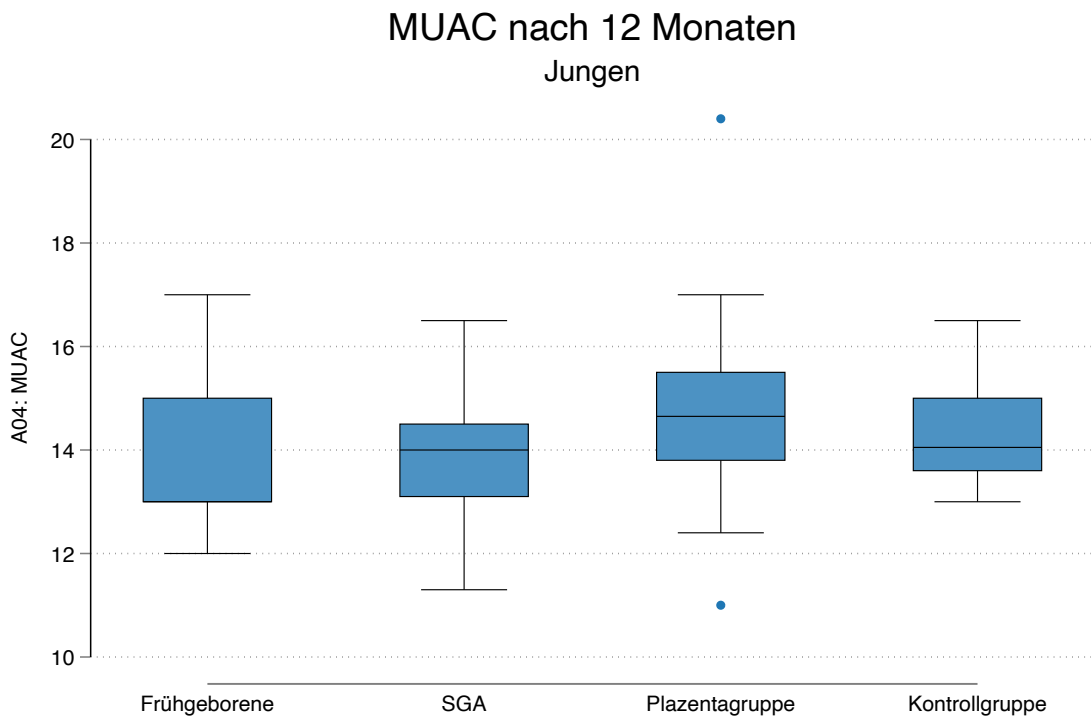


Abbildung 17 *Boxplots der Oberarmumfänge der Jungen*

Abbildung 16 und 17 zeigen die Boxplots für den Kopfumfang und Oberarmumfang der Jungen. Es gibt in beiden Merkmalen kaum Unterschiede zwischen den



Gruppen. In beiden Merkmalen erzielt die Plazentagruppe leicht höhere Werte als die Kontrollgruppe.

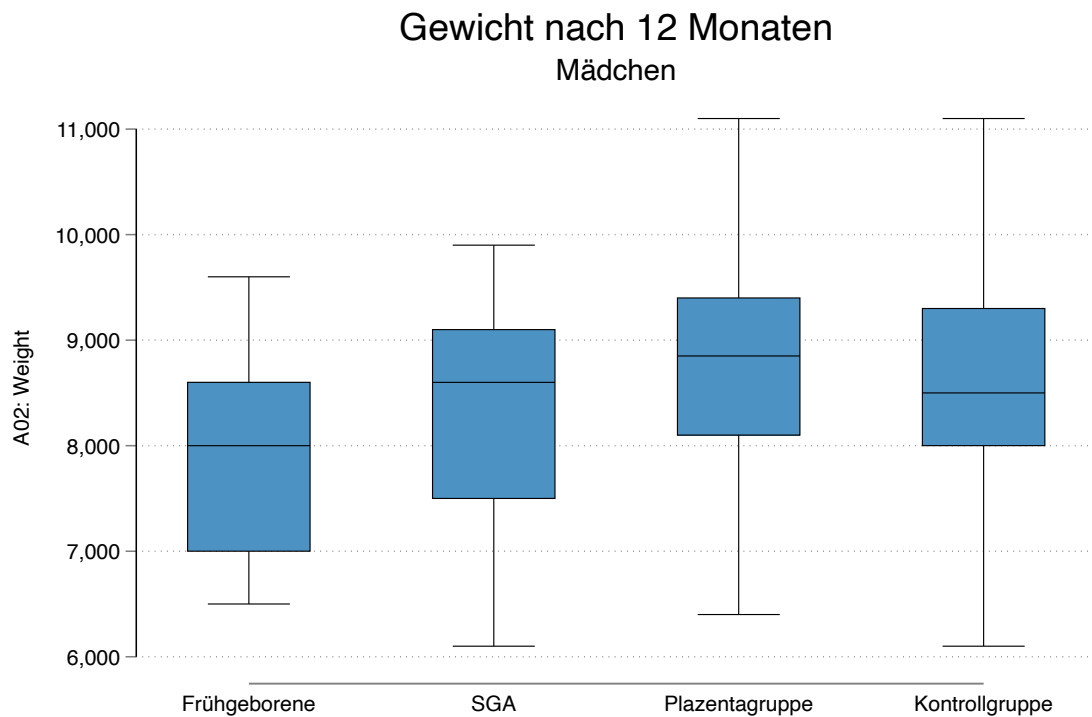


Abbildung 18 Boxplots der Körpergewichte der Mädchen

Abbildung 18 zeigt die Boxplots für das Gewicht der Mädchen nach 12 Monaten. Die frühgeborenen Mädchen erzielen die niedrigsten Werte. Die Plazentagruppe erzielt im Median die höchsten Werte und stimmt nahezu überein mit den Referenzwerten der WHO. Die Kontrollgruppe liegt darunter.

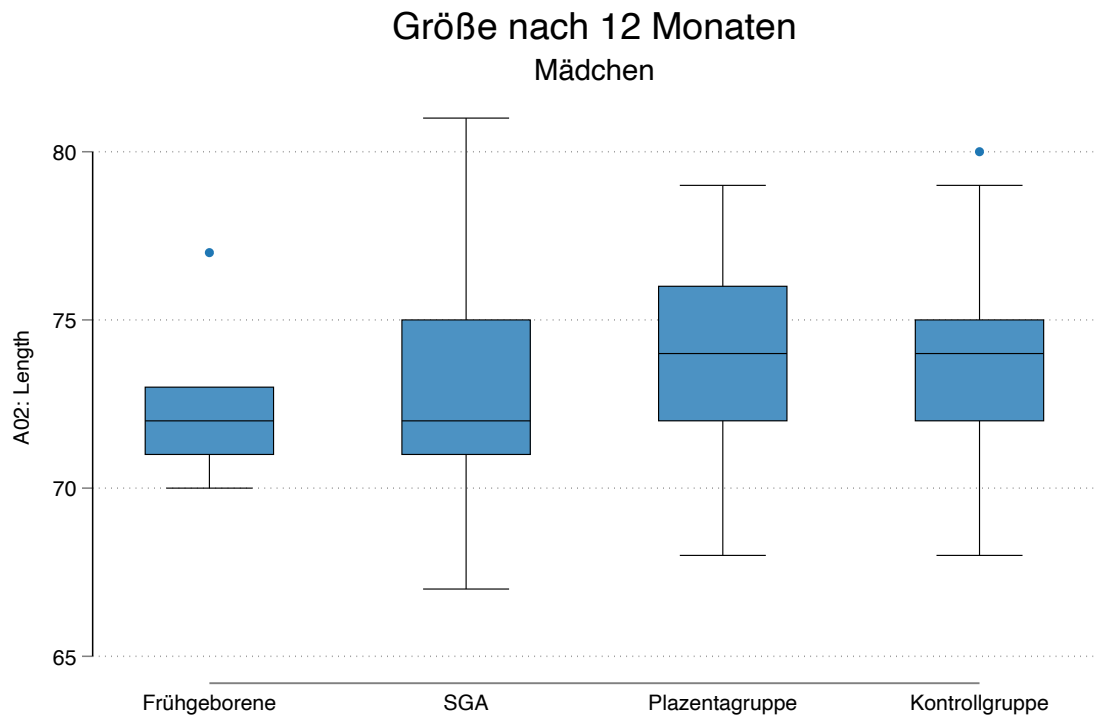


Abbildung 19 Boxplots der Körpergröße der Mädchen

Abbildung 19 zeigt die Boxplots der Körpergröße der Mädchen nach 12 Monaten. Die Frühgeborenen und SGA-Mädchen sind kleiner als die Mädchen der Plazentagruppe und Kontrollgruppe.

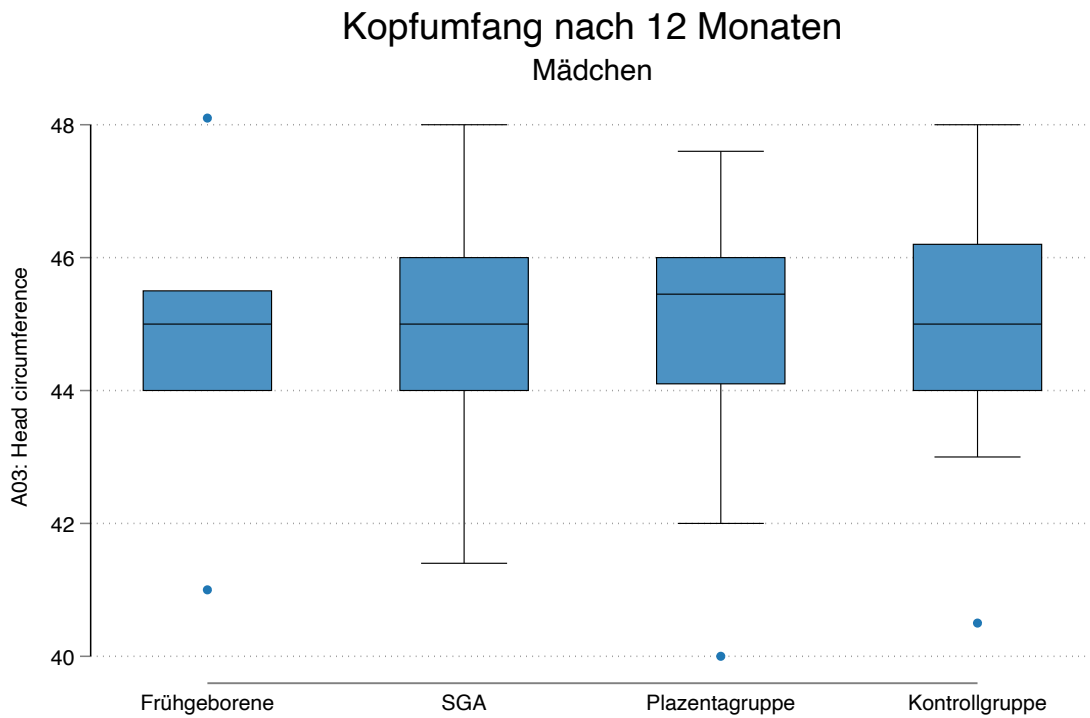


Abbildung 20 Boxplots der Kopfumfänge der Mädchen

Abbildung 20 zeigt die Boxplots für den Kopfumfang der Mädchen nach 12 Monaten. Beim Kopfumfang der Mädchen gibt es kaum Unterschiede zwischen den Gruppen.

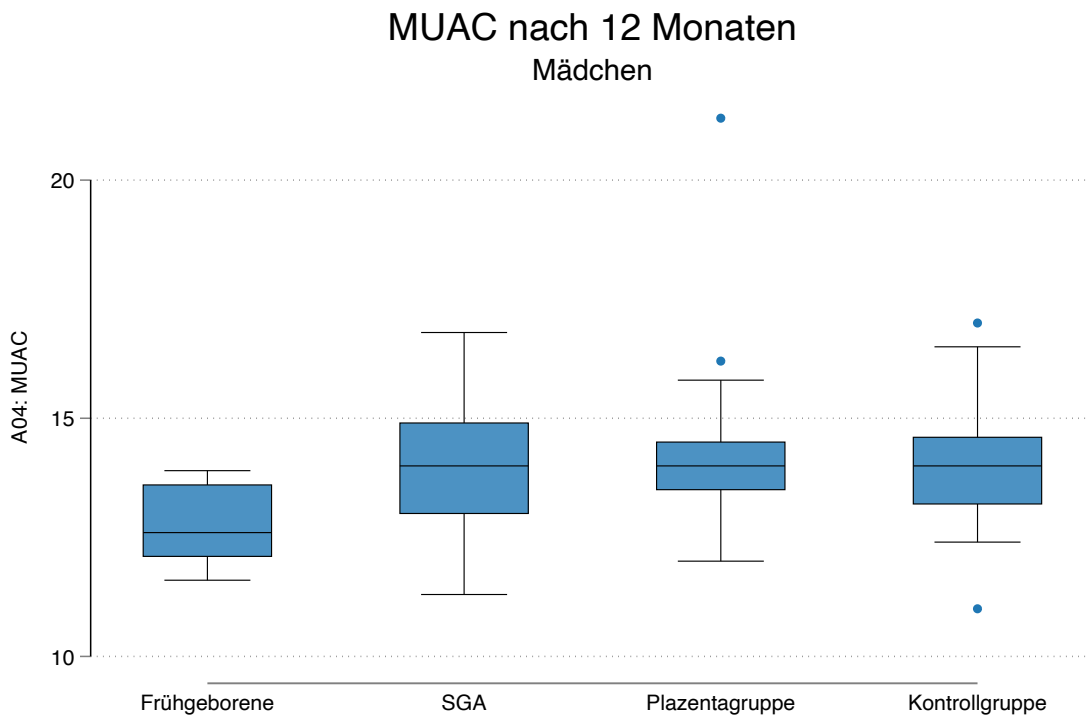


Abbildung 21 Boxplots der Oberarmumfänge der Mädchen

In Abbildung 21 sind die Boxplots für den MUAC der Mädchen nach 12 Monaten zu sehen. Er ist zwischen der Kontrollgruppe, Plazentagruppe und SGA-Gruppe nahezu gleich ist. Der MUAC der frühgeborenen Mädchen liegt deutlich unter den Werten der anderen Gruppen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

### 3.3.3 (ii) Häufigkeit von Fieberepisoden

Tabelle 10 Anzahl der Fieberepisoden in den Gruppen

Fieberepisoden in den ersten 12 Monaten					
Fieberepisoden	Risikogruppen				
	Kontrollgruppe	Plazentagruppe	SGA	Frühgeborene	
N	85	104	97	16	
0	45 (52,9)	52 (50,0)	53 (54,6)	11 (68,8)	
1	24 (28,2)	30 (28,9)	25 (25,8)	2 (12,5)	
2	12 (14,1)	13 (12,5)	12 (12,4)	3 (18,8)	
3	1 (1,2)	5 (4,8)	5 (5,2)	0	
4	1 (1,2)	3 (2,9)	1 (1,0)	0	
5	1 (1,2)	1 (1,0)	1 (1,0)	0	
6	1 (1,2)	0	0	0	

Zahlenangaben in n (%)

Tabelle 10 zeigt die absoluten Häufigkeiten und den prozentualen Anteil von Fieberepisoden im ersten Lebensjahr zwischen den untersuchten Gruppen.

In der Gruppe der Frühgeborenen erlebten 68,8 % keine Fieberepisode. 12,5 % der Kinder zwei Fieberepisoden und 18,8 % drei Fieberepisoden. Aufgrund der kleinen Gruppengröße von 16 Kindern wurde diese Gruppe für die folgenden Analysen der Fieberrisiken nicht mit einbezogen.

In der Kontrollgruppe erlebten 52,9 % der Kinder keine Fieberepisode, 28,2 % der Kinder eine, 14,1 % zwei Fieberepisoden und jeweils ein Kind 3, 4, 5 und 6 Episoden. Dies entspricht jeweils 1,2 % der Gruppe.

In der Plazentagruppe erlebten 50,0 % der Kinder keine Fieberepisode, 28,9 % der Kinder eine, 12,5 % zwei Fieberepisoden, 4,8 % drei Episoden, 2,9 % vier Episoden und ein Kind hatte fünf Fieberepisoden (1,0 %).

Bei den SGA-Kindern hatten 54,6 % der Kinder keine Fieberepisode im ersten Jahr, 25,8 % von ihnen erlebten eine Fieberepisode, 12,4 % zwei Fieberepisoden, 5,2 % hatten drei Episoden und jeweils ein Kind der Gruppe hatte 4 bzw. 5 Fieberepisoden (entspricht jeweils 1,0 % der Gruppe).

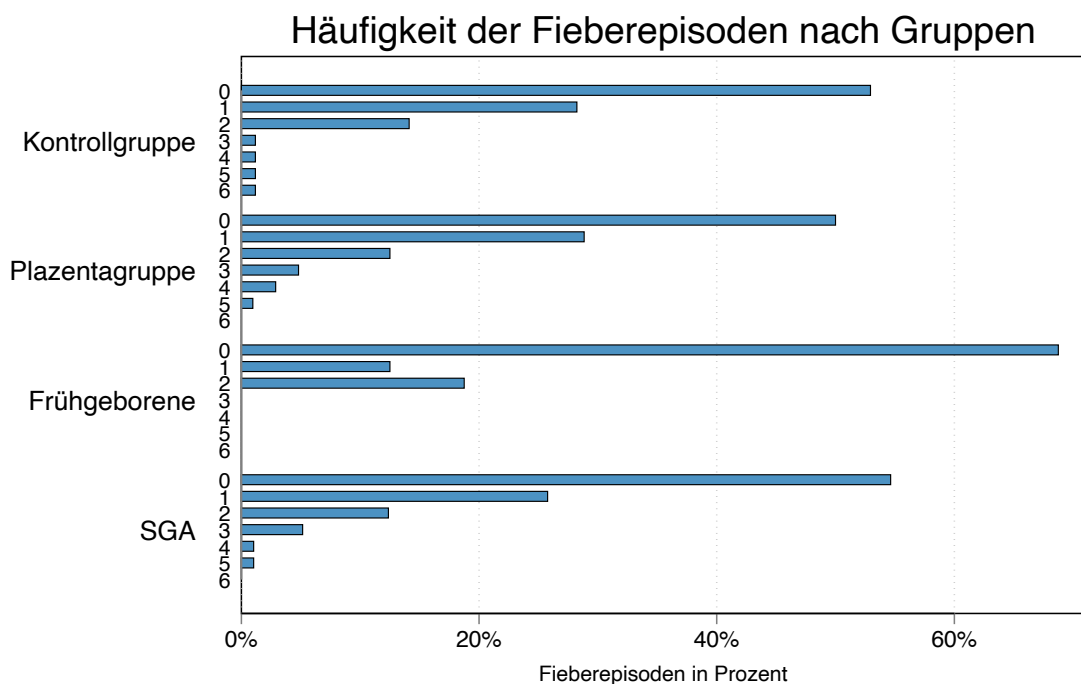


Abbildung 22 Fieberepisoden in den Gruppen

In Abbildung 22 sind die prozentualen Häufigkeiten der Fieberepisoden zwischen den vier Analysegruppen grafisch dargestellt. In allen Gruppen erlebten ca. die Hälfte der Kinder keine Fieberepisode innerhalb der ersten 12 Lebensmonate.

Das Risiko der Kinder, eine Fieberepisode im ersten Lebensjahr zu erleben, wurde mit einer Poisson-Regression getrennt nach Geschlecht und Subgruppe gegen die Kontrollgruppe berechnet.

Die Jungen der SGA-Gruppe hatten ein RR von 0,8 (KI: 0,5 – 1,1; p=0,20) und die Jungen der Plazentagruppe 0,9 (KI:0,6 – 1,3; p=0,59).

Bei den Mädchen ergab sich ein RR von 1,2 (KI: 0,7 – 2,1;  $p=0,47$ ) für die Mädchen der SGA-Gruppe und für die Mädchen der Plazentagruppe ein RR von 1,3 (KI: 0,8 – 2,2;  $p=0,25$ ).

Die Effekte sind in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

### 3.3.4 (iii) Ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode

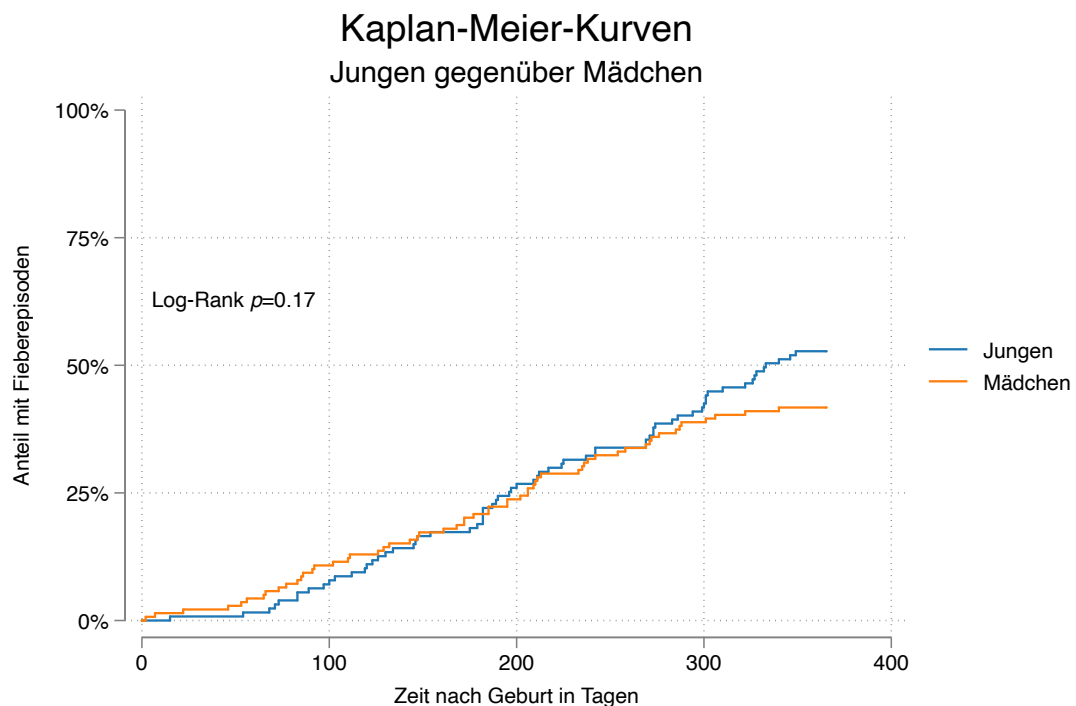


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für Fieberepisoden zwischen Jungen und Mädchen

Abbildung 23 zeigt das Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für Fieberepisoden innerhalb eines Jahres verglichen zwischen Jungen und Mädchen, unabhängig von einer Zugehörigkeit zu einer Subgruppe. Die Mädchen scheinen etwas früher ihre ersten Fieberepisoden zu erleben, während die Jungen dafür ab Tag 200 häufiger welche erleben. Dieser Effekt besteht nach einem Jahr immer noch. Wir entschlossen uns daher, die Überlebenszeitanalyse der Subgruppen ebenfalls geschlechtergetrennt durchzuführen, um unterschiedliche Tendenzen sehen zu können.

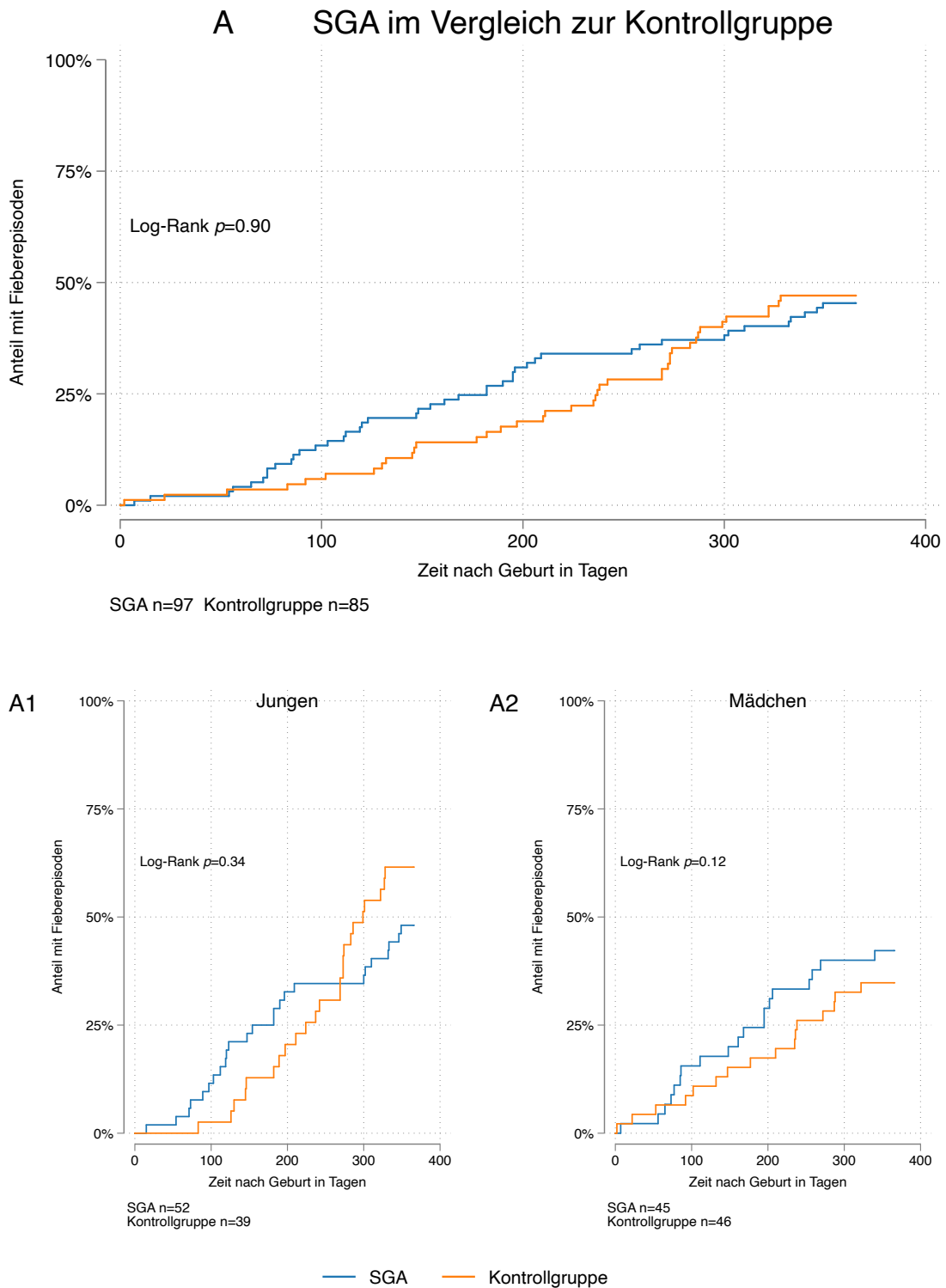


Abbildung 24 Kaplan-Meier-Überlebensdiagramme für Fieberepisoden der SGA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (A), geschlechterspezifische Analyse der Jungen (A1) und der Mädchen (A2)

Im Diagramm A der Abbildung 24 ist zu erkennen, dass die Kinder der SGA-Gruppe (blau) ihre erste Fieberepisode früher erleiden. Im Laufe des Jahres bleiben die Häufigkeitsunterschiede zur Kontrollgruppe (gelb) bestehen, dieser Effekt wird jedoch nach einem Jahr wieder von der Kontrollgruppe aufgeholt.

Betrachtet man nur die Jungen der SGA-Gruppe in Diagramm A1, so haben diese früher und häufiger Fieberepisoden als die Kontrollgruppe. Dieser Effekt wird von der Kontrollgruppe nach einem Jahr aufgeholt. Die Fieberepisoden der Mädchen sind in Diagramm A2 dargestellt. Sie erleben ihre erste Fieberepisode etwas später als die Kontrollgruppe, haben dann aber ab Tag 70 häufiger Fieberepisoden als die Kontrollgruppe. Dieser Effekt bleibt auch nach einem Jahr bestehen.



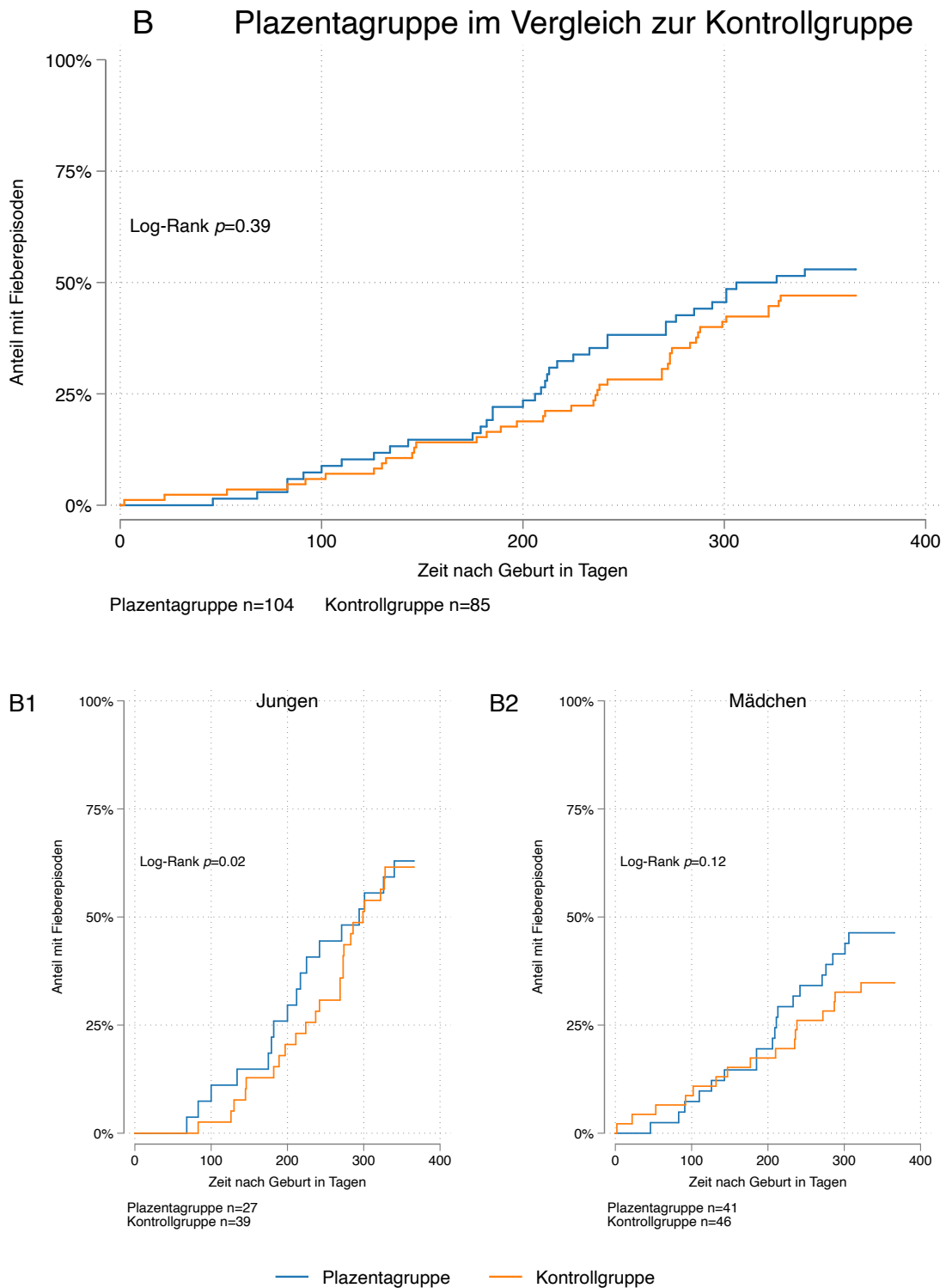


Abbildung 25 Kaplan-Meier-Überlebensdiagramme für Fieberepisoden der Plazentagruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (B), geschlechterspezifische Analyse der Jungen (B1) und der Mädchen (B2)

Abbildung 25 zeigt die Überlebensdiagramme für die Fieberepisoden der Kinder der Plazentagruppe. In der ganzen Gruppe (Diagramm B) zeigt sich, dass die Plazentagruppe (blau) über das Jahr häufiger Fieberepisoden hat als die

Kontrollgruppe (gelb). Dieser Effekt bleibt bis zum Ende des Lebensjahres bestehen.

Im Diagramm B1 sind die Kurven für die Jungen der Plazenta- und der Kontrollgruppe dargestellt. Die Jungen der Plazentagruppe haben früher und häufiger Fieberepisoden als die Jungen der Kontrollgruppe, werden aber im Laufe des Jahres ab Tag 300 aber von der Kontrollgruppe eingeholt. Im Diagramm B2 ist zu erkennen, dass die Mädchen bis ca. Tag 180 ähnlich häufig Fieberepisoden erleben wie die Kontrollgruppe, danach holen sie in der Häufigkeit zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt bleibt auch nach einem Jahr bestehen.

### 3.3.5 Confounder

Nach Sichtung der aktuellen Literatur und der Studiendaten wurden folgende Variablen für die Confounder-Analyse herangezogen: Geschlecht, Parität, das Alter der Mutter, das Gestationsalter, die Gravidität, eine Mehrlingsschwangerschaft und die Geburt per Kaiserschnitt.

#### 3.3.5.1 Risiko für die Zeit bis zur ersten Fieberepisode

Tabelle 11

*Confounder für die Überlebenskurven der Fieberepisoden (Cox-Regressionen)*

Variable	Crude HR (95 % KI)	Adjustiertes HR (95 % KI)
Geschlecht	0,8 (0,5 – 1,1)	0,8 (0,6 – 1,1)
Parität	1,0 (0,9 – 1,1)	1,1 (0,8 – 1,5)
Alter der Mutter	1,0 (0,96 – 1,01)	1,0 (0,9 – 1,0)
Gestationsalter	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,9 – 1,1)
Gravidität	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,7 – 1,3)
Mehrlingsschwangerschaft	1,4 (0,8 – 2,6)	1,5 (0,8 – 2,9)
Kaiserschnitt	1,3 (0,9 – 1,9)	1,3 (0,9 – 1,9)

Tabelle 11 zeigt die Hazard Ratios der Variablen für die ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode. Die nicht-adjustierten (cruden) Hazard Ratios sind auf der linken Seite in Tabelle 11 dargestellt. Es zeigt sich, dass das männliche Geschlecht einen leicht protektiven Effekt hat (crude HR 0,8; KI=0,5-1,1), während eine Mehrlingsschwangerschaft (crude HR 1,4; KI=0,8-2,6), sowie eine Geburt per Kaiserschnitt (crude HR 1,3; KI=0,9-1,9) mit einem erhöhten Risiko einhergehen,

früher eine Fieberepisode zu erleben. Alle anderen Variablen scheinen das Risiko nicht zu beeinflussen.

Die adjustierten HRs befinden sich rechts in der Tabelle 11. Es gibt nahezu keine Abweichungen zu den cruden HR. Keine der untersuchten Variablen wirkt als starker Confounder für die Zeit bis zur ersten Fieberepisode.

### 3.3.5.2 Risiko für eine Fieberepisode im ersten Lebensjahr

Nachfolgend wurden Confounder analysiert für das Risiko, eine Fieberepisode im ersten Jahr zu erleben. Die Berechnung erfolgte getrennt nach den Risikogruppen.

Tabelle 12 Confounder für das Risiko einer Fieberepisode im ersten Jahr für SGA-Kinder (Poisson-Regression)

Variable	Crude RR (95 % KI)	Adjustiertes RR (95 % KI)
Geschlecht	0,7 (0,5 – 1,0)	0,7 (0,5 – 1,0)
Parität	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,4)
Alter der Mutter	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
Gestationsalter	1,0 (0,8 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,1)
Gravidität	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,7 – 1,3)
Mehrlingsschwangerschaft	1,0 (0,6 – 1,8)	1,0 (0,6 – 1,7)
Kaiserschnitt	1,4 (1,0 – 1,9)	1,4 (1,0 – 1,9)

In Tabelle 12 sind die Berechnungen der cruden und adjustierten relativen Risiken der Faktoren für die Kinder der SGA-Gruppe dargestellt. Bei den cruden RR zeigt sich das männliche Geschlecht als protektiver Faktor mit einem Wert von 0,7 (KI=0,5-1,0). Als Risikofaktor erscheint die Geburt per Kaiserschnitt mit einem cruden RR von 1,4 (KI=1,0-1,9). Nach der adjustierten Berechnung gibt es bei keiner der Variablen eine Differenz zu ihren cruden relativen Risiken. In der Gruppe der SGA-Kinder wirkt keine der untersuchten Variablen als Confounder.

Tabelle 13 Confounder für das Risiko einer Fieberepisode im ersten Jahr für die Plazentagruppe (Poisson-Regression)

Variable	Crude RR (95 % KI)	Adjustiertes RR (95 % KI)
Geschlecht	0,7 (0,5 – 1,0)	0,7 (0,5 – 1,0)
Parität	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,8 – 1,3)
Alter der Mutter	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)
Gestationsalter	1,0 (0,9 – 1,1)	1,0 (0,9 – 1,1)
Gravidität	1,0 (0,9 – 1,1)	0,9 (0,8 – 1,1)

Mehrlingsschwangerschaft	1,6 (0,9 – 2,8)	1,5 (0,7 – 3,0)
Kaiserschnitt	1,2 (0,9 – 1,6)	1,2 (0,9 – 1,6)

Tabelle 13 zeigt die Berechnung der cruden und adjustierten RR für die Kinder der Plazentagruppe. Das männliche Geschlecht ist mit einem geringeren Risiko für eine Fieberepisode assoziiert (crude RR 0,7; KI=0,5-1,0). Eine Mehrlingsschwangerschaft (crude RR=1,6; KI=0,9-2,8) und die Geburt per Kaiserschnitt (crude RR 1,6; KI=0,9-1,6) gehen mit einem erhöhten Risiko einher. In der für die Variablen adjustierten RR-Berechnung zeigen sich nahezu keine Differenzen zwischen den Werten: der Faktor Gravidität sinkt in der Effektstärke von keinem Effekt (crude RR 1,0; KI=0,9-1,1) auf einen leicht protektiven Effekt (adjustiertes RR 0,9; KI=0,8-1,1) und der Faktor Mehrlingsschwangerschaft sinkt im adjustierten RR auf 1,5 (KI=0,7-3,0). Es ist anzunehmen, dass bei diesen minimalen Differenzen keiner der Faktoren als Confounder für das Risiko, eine Fieberepisode zu erleben, für die Kinder der Plazentagruppe wirkt.

## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit präsentiert eine explorative Analyse der ersten MBC-Daten. Sie diente der Identifizierung von möglichen Assoziationen und zur Generierung von Hypothesen für weitere Untersuchungen, die nach Abschluss der Studie mit der vollständigen Kohorte durchgeführt werden.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  definiert. Statistische Signifikanz ist dabei nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz. Die Signifikanz eines Ergebnisses hängt auch von der Größe der Stichprobe ab: Je größer die Stichprobe ist, desto eher ist ein Ergebnis statistisch signifikant. Aufgrund der laufenden Studie, und der damit verbundenen noch nicht abgeschlossenen Dateneingabe war die Gruppe, die für die statistischen Tests inkludiert wurde, vergleichsweise klein. Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch tatsächlich vorhandene Effekte nicht entdeckt wurden. Die Ergebnisse der Berechnungen wurden als Tendenzen interpretiert und diskutiert, die spätere Reevaluierung anhand einer größeren Gruppengröße ist zu empfehlen.

In der folgenden Diskussion der Ergebnisse wird der Übersichtlichkeit halber nur die statistische Signifikanz eines Ergebnisses angegeben. Erscheint in dem Textabschnitt keine Aussage dazu, so lag das Ergebnis über dem definierten Signifikanzniveau.

Es werden die wichtigsten Ergebnisse der drei Studienendpunkte (i) körperliche Entwicklung nach 12 Monaten, sowie (ii) Häufigkeit der Fieberepisoden im ersten Lebensjahr und (iii) ereignisfreie Zeit bis zur ersten Fieberepisode zusammengefasst und diskutiert.

### 4.1 Körperliche Entwicklung im ersten Lebensjahr

In der körperlichen Entwicklung der Jungen nach 12 Lebensmonaten erreichten die Frühgeborenen von allen Gruppen die niedrigsten Werte. Der Risikofaktor Frühgeburtlichkeit scheint in unserer Kohorte innerhalb des ersten Lebensjahres nicht aufgeholt werden zu können: die Messwerte der frühgeborenen Jungen liegen im Vergleich zur internationalen Referenz in den Merkmalen Größe (Median: 73 cm;

75,7 cm) Gewicht (Median: 8,5 kg; 9,6 kg), Kopfumfang (Median: 45,5 cm; 46,1 cm) und MUAC (Median: 13,3 cm; 14,6 cm) jeweils unter der 25. Perzentile der WHO-Referenzwerte. Die Gewichtsdiﬀerenz der SGA-Jungen im Vergleich zu den Jungen der Kontrollgruppe ist ein Jahr nach der Geburt statistisch signifikant erniedrigt (Median: 8,5 kg; 9,4 kg). Erwähnenswert ist außerdem, dass die Jungen der Kontrollgruppe nicht die Referenzwerte der WHO erreichen, sie liegen in den Merkmalen Größe, Gewicht und MUAC zwischen der 25. und 50. Perzentile der Referenzwerte.

Auch unter den Mädchen erreichen nach 12 Monaten die Frühgeborenen die niedrigsten Werte in der körperlichen Entwicklung; Gewicht, Größe und MUAC liegen unter der 25. Perzentile der WHO. Der MUAC ist im Vergleich zu den Mädchen der Kontrollgruppe statistisch signifikant erniedrigt (12,6 cm; 14 cm). Die Größendifferenz der SGA-Mädchen ist im Vergleich zu den Mädchen der Kontrollgruppe ebenfalls statistisch signifikant erniedrigt (73 cm; 74 cm). Die Kontrollgruppe der Mädchen erreicht, mit Ausnahme vom Merkmal Gewicht, die Referenzwerte der WHO. Im Gewicht liegen sie zwischen der 25. und der 50. Perzentile der Referenzwerte (8,5 kg; 8,9 kg).

Bei der T6-Untersuchung nach 12 Lebensmonaten erzielten die frühgeborenen Jungen und Mädchen unserer Kohorte von den Gruppen die niedrigsten Werte. Sie sind kleiner und leichter als die Kinder der Kontrollgruppe, aber auch als die Kinder der SGA-Gruppe und der Gruppe der pathologisch veränderten Plazenten. Mit Ausnahme vom Kopfumfang der Mädchen liegen beide Geschlechter in den übrigen Merkmalen unter der 25. Perzentile der WHO-Referenzwerte für Kinder im Alter von einem Jahr.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Arbeitsgruppen: Kang et al. untersuchten 2019 im Rahmen ihrer Arbeit die körperliche Entwicklung frühgeborener Kinder in ihrem ersten Lebensjahr. Sie fanden, dass die Frühgeborenen vom ersten bis zum sechsten Lebensmonat schneller wuchsen als die Reifgeborenen und somit substantielles Aufholwachstum zeigten, sie aber dennoch im ersten Lebensjahr nicht die Median-Werte der reifgeborenen Kinder erreichten (Kang et al., 2019). Die Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen konnte im Vergleich zur Geburt verringert, jedoch nicht beseitigt werden. Interessant war auch eine Arbeit von Mazkereth et al. in 2014: in einer Analyse von

frühgeborenen, zweieiigen Zwillingen, die bei der Geburt eine Differenz von mehr als 10 % in den anthropometrischen Merkmalen Gewicht, Größe und Kopfumfang aufwiesen, und die ein Jahr nach der Geburt erneut untersucht wurden, fällt auf, dass die zur Geburt kleineren Zwillinge auch nach einem Jahr noch kleiner sind als ihre größeren Geschwister (Mazkereth et al., 2014). Frühgeborene und kleinere Kinder scheinen also trotz ähnlichen genetischen Hintergrundes und Lebensbedingungen im frühen Leben kein Aufholwachstum zu erleben, mit dem sie die für sie normale Körperlänge erreichen. Vielmehr erleben Frühgeborene dieses eher in der späteren Kindheit, beginnend ab dem Schulalter, wobei die begleitende überproportionale Gewichtszunahme ein Risiko darstellen kann für Herz-Kreislauf-Erkrankungen im späteren Leben (von der Wense, 2021).

In unserer Kohorte haben, gemessen an den internationalen Referenzwerten der WHO, die SGA-Kinder innerhalb von 12 Monaten es nicht vollständig geschafft, Normalwerte zu erreichen. Die Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe zeigte, dass die meisten SGA-Kinder ihr Wachstum im Vergleich zu eutroph geborenen Kindern innerhalb der ersten 6–12 Lebensmonate aufholen und dass reifgeborene SGA-Kinder im (Längen-)Wachstum in der Regel bis zum zweiten Lebensjahr aufgeholt haben (Kovalskys & Mazza, 2022). Ein Zusammenhang zwischen SGA und metabolischen Erkrankungen im späteren Leben ist beschrieben worden (Barker, 1990; Zemlin & Gortner, 2020). Dabei spielt die Rate des postnatalen Aufholwachstums eine entscheidende Rolle bei der metabolischen Programmierung: in sozioökonomisch vulnerablen Bevölkerungsgruppen geht ein frühes Aufholwachstum mit niedrigeren Morbiditäts- und Mortalitätsraten und mit geringeren neurokognitiven Beeinträchtigungen einher. In Industrieländern hingegen ist ein frühes Aufholwachstum der SGA-Kinder eher assoziiert mit der Entwicklung metabolischer Krankheiten im Erwachsenenalter (Kovalskys & Mazza, 2022). Diese Ergebnisse zeigen, dass es keine global einheitliche Strategie für die Ernährung von SGA-Kindern im frühen Leben geben sollte. Da jedoch auch LMIC Länder in den letzten Jahren erhöhte Inzidenzen von Adipositas und Stoffwechselerkrankungen zu verzeichnen haben (Misra & Khurana, 2008), sollte hinsichtlich der Geschwindigkeit der Gewichtszunahme zwischen einer Verbesserung der Ernährung und der Vermeidung langfristiger gesundheitlicher Folgen abgewogen werden. Verschiedene Arbeiten bestätigen, dass eine übermäßige Fütterung von Säuglingen mit einer erhöhten Inzidenz von Wheezing

später in der Kindheit assoziiert ist (Kotecha et al., 2020) und dass eine extrem schnelle Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren das Risiko für Adipositas im Alter von 2–5 Jahren erhöht (Li et al., 2022).

In Zusammenschau der erwähnten Arbeiten könnte die körperliche Entwicklung der SGA-Kinder insgesamt als positiv zu bewerten sein: ihre Werte liegen zwischen der 25. und 50. Perzentile der internationalen Referenzwerte. Sie scheinen im ersten Lebensjahr kein exzessives Wachstum durchlebt zu haben, was hinsichtlich ihres Risikos für NCDs später im Leben von Vorteil ist. Für das Setting in einem LMIC, in dem diese Studie stattgefunden hat, könnte es lohnenswert sein, zu untersuchen, welches die ideale Wachstumsrate für SGA-Kinder wäre, um eine optimale Entwicklung zu gewährleisten bei gleichzeitig minimiertem Risiko für NCDs im Erwachsenenalter.

Die Kinder der Plazentagruppe erreichten in der körperlichen Entwicklung Werte, die leicht unter den WHO-Referenzen lagen. Es könnte sein, dass Pathologien der Plazenta die körperliche Entwicklung in den ersten 12 Lebensmonaten der Kinder negativ beeinflussen. Dieses Ergebnis bestand sowohl unter den Jungen als auch den Mädchen dieser Subgruppe.

In der Kohorte erreichten in der Kontrollgruppe die Jungen nicht die internationalen Referenzwerte, die Mädchen aber überwiegend schon. Ein systematischer Fehler durch zu weit gefasste Kriterien für den Einschluss in die Kontrollgruppe scheint unwahrscheinlich, da nur bei den Jungen der Kohorte die Messwerte der körperlichen Entwicklung vermindert sind. Auch in den anderen Subgruppen erreichten die Mädchen hinsichtlich der körperlichen Entwicklung im Median höhere Werte als die Jungen. In der Tendenz zeigt sich, dass in der untersuchten Geburtskohorte die Jungen eine schlechtere körperliche Entwicklung im ersten Lebensjahr aufweisen als die Mädchen.

Geschlechterspezifische Unterschiede in der Entwicklung von Kindern sind bereits beschrieben worden: Eine 1999 durchgeführte große Kohortenstudie in Finnland untersuchte die Gesundheit und Entwicklung von 1987 Kindern bis zum Alter von 7 Jahren. Die Ergebnisse zeigten signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede: das neo- und perinatale Mortalitätsrisiko, wie auch das Risiko für Entwicklungsverzögerungen, war für Jungen höher als für Mädchen (Gissler, Järvelin, Louhiala, & Hemminki, 1999). Trotz der Vulnerabilität der Jungen



gegenüber Erkrankungen im frühen Lebensalter, erreichten sie in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres in der körperlichen Entwicklung, gemessen an Größe, Gewicht und Kopfumfang, sowie den motorischen Fähigkeiten, bessere Werte als Mädchen. Cho et al. beschrieben 2010, dass Jungen Meilensteine der kindlichen Entwicklung, wie z.B. das selbstständige Heben des Kopfes, das Stehen oder Gehen früher erreichten und innerhalb des ersten Lebensjahres im Vergleich zu Mädchen ein größeres Wachstum in den anthropometrischen Maßzahlen Größe, Gewicht und Kopfumfang zeigten. Dies führten sie auf hormonelle Unterschiede zurück: „der Spiegel des somatotropen Hormons (engl. „Growth hormone“, GH) ist in Jungen höher als in Mädchen“ (Cho, Holditch-Davis, & Miles, 2010). Schon in utero führen hormonelle Unterschiede dazu, dass Jungen mit größerem Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang geboren werden als Mädchen (Geary, Pringle, Rodeck, Kingdom, & Hindmarsh, 2003).

In der hier untersuchten Kohorte verzeichneten die Jungen jedoch in den anthropometrischen Maßzahlen ein geringeres Wachstum als die Mädchen. Die Ursachen dafür sind bisher unklar: Biologische, insbesondere hormonelle Unterschiede, würden eher zu einer besseren körperlichen Entwicklung der Jungen führen. Externe Faktoren, die das Wachstum einschränken können, wie beispielsweise Malnutrition, oder ein limitierter Zugang zu sauberem Trinkwasser oder adäquater Gesundheitsversorgung, würden beide Geschlechter gleichermaßen betreffen. Möglicherweise könnten genetische Faktoren eine Rolle spielen. Die Ursache für die eingeschränkte körperliche Entwicklung der Jungen der Kohorte sollte daher in weiteren Untersuchungen betrachtet werden.

## **4.2 Risiko für Fieberepisoden im ersten Lebensjahr**

Hinsichtlich der Häufigkeit von Fieberepisoden zeigte sich über den Beobachtungszeitraum eine ähnliche Verteilung der absoluten Zahlen von Fieberepisoden zwischen allen vier Gruppen: Etwas mehr als die Hälfte der Kinder jeder Gruppe erlebten keine Fieberepisode, mit zunehmender Anzahl der Episoden nimmt der Anteil der Kinder, die eine Fieberepisode hatten, prozentual ab. Grundsätzlich ist eine ähnliche Verteilung von Fieber innerhalb der Gruppen als positives Zeichen zu werten.

Fieber ist eines der häufigsten Krankheitssymptome im Kindesalter, häufig hat seine Präsenz keinen hohen Krankheitswert. Die häufigste Ursache von Fieber im Kindesalter sind virale Infekte der oberen Atemwege, ihre Therapie erfolgt symptomatisch. Es sind häufige oder schwere Fieberepisoden, die trotz adäquater Therapie nicht ausheilen, die einen Krankheitswert besitzen und zu Hospitalisierungen führen. Eine ähnliche Verteilung der Fieberepisoden hinsichtlich Frequenz und Schwere zwischen den Gruppen deutet eher auf einen regelrechten Infektionsverlauf im Kindesalter hin.

Die Gruppe der Frühgeborenen wurde aufgrund der Gruppengröße von 16 Kindern, und der damit einhergehenden eingeschränkten Aussagekraft, nicht in die statistische Analyse der Fieberepisoden mit einbezogen. Arbeiten anderer Forschungsgruppen deuten jedoch darauf hin, dass frühgeborene Kinder durch niedrigere Titer an Antikörpern ein höheres Infektionsrisiko aufweisen als Reifgeborene. Neugeborene sind in ihren ersten Lebensmonaten besonders vulnerabel gegenüber infektiösen Erkrankungen, da zum Zeitpunkt der Geburt ihr Immunsystem noch nicht ausgereift ist. Das adaptive Immunsystem muss sich erst entwickeln, weshalb Neugeborene besonders angewiesen sind auf ihr angeborenes Immunsystem (Melville & Moss, 2013). In dieser Zeit spielt die passive Immunität, „die transplazentare Übertragung von Antikörpern (...), die den Säugling vor erregervermittelten Krankheiten schützt“ (Albrecht & Arck, 2020), eine entscheidende Rolle. Pereira et al. befassten sich in ihrer Review von 2023 mit dem transplazentaren Transfer von IgG und seinen Subklassen in reifgeborenen und frühgeborenen Kindern. Sie fanden dabei unter anderem heraus, dass die IgG-Titer in Frühgeborenen geringer sind als in Reifgeborenen. „Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die fetalen Gesamt-IgG-Spiegel mit fortschreitendem Gestationsalter ansteigen, wobei sie zwischen der 17. und 22. SSW noch relativ gering sind (etwa 5–10 % der mütterlichen Spiegel). Zum Ende der 32. Woche erreichen sie 50 % der mütterlichen Werte und zur Geburt übersteigen sie im Allgemeinen die mütterlichen IgG-Plasmaspiegel.“ (Pereira, de Almeida, Vidori, Colvero, & Amantéa, 2023). Der vertikale IgG-Transfer von der Mutter zum Kind ist also besonders hoch im dritten Trimester der Schwangerschaft. Frühgeborene Kinder weisen somit deutlich niedrigere Antikörperspiegel auf, was ihre Suszeptibilität für Infektionserkrankungen erhöht. Es ist daher zu vermuten, dass die Gruppe der frühgeborenen Kinder durch die verkürzte Schwangerschaftsdauer

eine eingeschränkte passive Immunität aufweist, was mit einem erhöhten Fiebrisiko einhergehen könnte. Diese These sollte nach Abschluss der MBC mit einer größeren Gruppengröße geprüft werden.

In der Überlebenszeitanalyse zur ereignisfreien Zeit bis zur ersten Fieberepisode der SGA-Kinder waren Differenzen im Verlauf des Jahres zu erkennen, die Kurven kreuzen sich jedoch an ca. Tag 280. Eine Interpretation der Kurven hinsichtlich einer Ableitung eines Zeittrends ist daher nur eingeschränkt möglich, am Ende des Beobachtungszeitraumes haben die Kinder der Kontrollgruppe und die SGA-Kinder schließlich ähnlich häufig Fieberepisoden. Im Studienendpunkt Fieber waren zwischen der SGA-Gruppe und der Kontrollgruppe in dieser Untersuchung kaum Differenzen zu sehen.

Pathologien der Plazenta sind mit Geburtskomplikationen, wie z.B. Frühgeburten, assoziiert, können aber auch zu Einschränkungen in der neurokognitiven Entwicklung führen (Tomlinson et al., 2019). Bisher gibt es jedoch kaum Arbeiten, die die Auswirkungen von Plazentapathologien auf das Infektionsrisiko im frühen Kindesalter untersuchen. In der hier analysierten Kohorte schienen die Kinder der Plazentagruppe häufiger an Fieber zu erkranken als die Kinder der Kontrollgruppe. In der Überlebenszeitanalyse der Plazentagruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe verlaufen die Kurven anfangs parallel und divergieren nach etwa einem halben Jahr auseinander. Dieser Effekt ist am Ende des Beobachtungszeitraums noch zu sehen. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant, es könnte jedoch lohnenswert sein, ihn weiter zu beobachten und nach Abschluss der Studie an der großen Kohorte zu reevaluieren.

In der Kaplan-Meier-Kurve der Jungen und der Mädchen der gesamten Kohorte war eine Tendenz der Jungen zu erkennen, häufiger an Fieber zu erkranken. Die Regressionen zur Beurteilung des Fiebrisikos in den Subgruppen deuteten darauf hin, dass das weibliche Geschlecht einen protektiven Effekt zu haben scheint: Das adjustierte HR des Faktors Geschlecht betrug für die Zeit bis zur ersten Fieberepisode 0,8 (KI: 0,6 – 1,1). Das weibliche Geschlecht war als „1“ kodiert, das männliche als „0“. Das adjustierte RR des Faktors Geschlecht betrug für das generelle Risiko, an einer Fieberepisode im ersten Lebensjahr zu erkranken, in der

SGA-Gruppe und in der Plazentagruppe jeweils 0,7 (KI: 0,5 – 1,0 in beiden Gruppen).

Ein Einfluss des Geschlechts auf die Immunantwort und den Verlauf infektiöser Erkrankungen wurde bereits beschrieben: Frauen zeigten ausgeprägtere Immunantworten auf Virusinfektionen (Lotter & Altfeld, 2019) und auch auf Impfungen (Fischinger, Boudreau, Butler, Streeck, & Alter, 2019) als Männer. Die Prävalenz von einigen viralen Erkrankungen (z.B. Hepatitis B, Hepatitis C oder Dengue) bei Frauen ist niedriger als bei Männern (Wilkinson, Chen, Lechner, & Su, 2022). Es wird angenommen, dass „die erhöhte Immunreaktogenität von Frauen sie besser gegen Infektionskrankheiten schützt, aber umgekehrt auch zu einer höheren Inzidenz von Autoimmunerkrankungen beiträgt“ (Fischinger et al., 2019). Männer leiden im Vergleich häufiger an akut infektiösen Erkrankungen und diese Krankheitsepisoden gehen häufig mit schlechteren Prognosen einher (Casimir, Lefèvre, Corazza, & Duchateau, 2013). In einer Studie von 2005 konnte gezeigt werden, dass von 92.332 Krankenhausaufnahmen in einer pädiatrischen Klinik Jungen mit 59 % konsistent häufiger unter diesen Hospitalisationen waren (Mansbach, Emond, & Camargo, 2005). 2003 wurde eine statistische Analyse in Subsahara-Afrika durchgeführt, in der gesundheitsfördernde Verhaltensweisen (wie z.B. Inanspruchnahme von Impfungen und Therapien) mit frühkindlichen Mortalitätsraten und Raten von Mangelernährung, getrennt für Jungen und Mädchen, verglichen wurden. Dabei fiel auf, dass es kaum Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen hinsichtlich gesundheitsfördernder Verhaltensweisen gab, dennoch signifikante Unterschiede in der frühkindlichen Mortalitätsrate zu sehen waren: Die Jungen hatten sowohl ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko, als auch höhere Raten von Mangelernährung zu verzeichnen als die Mädchen (Garenne, 2003).

Die Effekte der genannten Arbeiten konnten auch in dieser Kohorte beobachtet werden: die Jungen scheinen insgesamt häufiger Fieber zu erleben als die Mädchen. Auch in den Regressionen ergab sich ein protektiver Effekt für das weibliche Geschlecht. Diese Effekte zeigten sich in allen Subgruppen. Die geschlechtergetrennte Überlebenszeitanalyse der Subgruppen brachte als Nachteil kleinere Gruppengrößen und damit einhergehend eine verminderte Aussagekraft der Ergebnisse mit sich. Dennoch waren die resultierenden Ergebnisse interessant, da Trends zwischen den Geschlechtern sichtbar wurden.

In der körperlichen Entwicklung erreichten die Jungen ebenfalls insgesamt niedrigere Werte als die Mädchen. Der Aspekt der unterschiedlichen (Immun-) Entwicklung zwischen Jungen und Mädchen sollte nach Abschluss der Studie anhand der größeren Kohorte weiter beobachtet werden. Insbesondere wäre es interessant zu sehen, ob sich die Tendenz, dass Jungen häufiger an Fieber leiden und kleiner und leichter als die Mädchen sind, über einen längeren Beobachtungszeitraum weiter zeigt. Eine Confounder-Analyse sollte durchgeführt werden, um den bereinigten Effekt des Geschlechtes zu untersuchen.

### **4.3 Kritische Diskussion der angewandten Methoden**

Die Malaria Birth Cohort Study startete 2019 als neue Studie mit einer erstmaligen Kollaboration des Studienteams mit der Geburtsklinik in Agogo. Das bedeutete, dass Abläufe eingeübt und Kommunikationswege etabliert werden mussten. Intensive Mitarbeiter- und Labortrainings vor Studienbeginn dienten dazu, dieses Problem zu minimieren. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass es auf verschiedenen Ebenen zu Informationsverlusten gekommen ist. Bestenfalls würden sich diese Art von Fehlern im Laufe der Studie, mit zunehmender Routine aller Beteiligten, stetig verringern.

Die Studie wurde im ländlichen Raum, in Agogo und im Einzugsgebiet des Krankenhauses, durchgeführt. Als Exklusionskriterien zur Studienteilnahme galt ein mütterliches Alter unter 18 Jahren, sowie ein positiver HIV-Status, Faktoren, die auch einen Einfluss auf die Morbidität der Kinder haben können. Ein Übertragen unserer Ergebnisse auf andere Kohorten sollte daher unter vergleichbaren Rahmenbedingungen erfolgen.

Es ist möglich, dass unsere Geburtskohorte Selektionsbias unterliegt, die sich aus der Struktur des Studienprotokolls ergeben. So war eine Bedingung für die Teilnahme an der Studie, dass die Mütter zur Geburt und bei Fieberepisoden ihrer Kinder ins Krankenhaus kommen würden. Probleme, die sich für einige Mütter hätten ergeben können, waren unter anderem mangelnde finanzielle Ressourcen für die Geburt, fehlender Zugang zu Transportmitteln, um den Weg zum Krankenhaus zu bewältigen, fehlende Sicherstellung der Kinderbetreuung zu Hause während der Abwesenheit der Mutter oder auch Einkommensausfälle der Mutter während der Krankenhausaufenthalte. Einigen dieser Probleme wirkten wir

folgendermaßen entgegen: die Mütter erhielten für die Studienteilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung, sowie Versorgungspakete für jeden Studienbesuch im Krankenhaus (bestehend aus Nahrungsmitteln oder Produkten für das Kind). Weiterhin wurde ein studieneigener Transportdienst bereitgestellt, um Frauen zu jeder Zeit eine kostenfreie Fahrt zum Krankenhaus zu ermöglichen. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Mütter, mutmaßlich aus sozioökonomisch schwächeren Schichten, aufgrund der oben genannten Bedingungen, dennoch nicht an der Studie teilnehmen konnten.

Die Mütter waren angehalten, bei fieberhaften Erkrankungen des Kindes das APH aufzusuchen. Um so wenig Fieberepisoden wie möglich zu verpassen, und da die Mütter diejenigen waren, die die Krankheitseinschätzung im häuslichen Umfeld vornahmen, wurde kommuniziert, dass sie bei jeder Krankheitssymptomatik des Kindes kommen sollten. Erst das Studienteam im Krankenhaus führte dann die Temperaturmessung durch. Dennoch war es möglich, dass vor allem leichtere Fieberepisoden zu Hause nicht erkannt und so übersehen worden sind. Um diesen Effekt zu minimieren, achteten wir auf eine enge Betreuung der Studienmütter durch die Studienmitarbeiter, die regelmäßig wieder daran erinnerten, uns bei Krankheitssymptomen der Kinder zu kontaktieren.

Zur Einteilung in die Gruppe der pathologisch veränderten Plazenten wurden Grenzwerte für die Pathologien anhand eines Vergleichs mit den Methoden anderer Forschungsarbeiten durchgeführt. Im Folgenden wird die Wahl der Grenzwerte erläutert und die medizinische Relevanz der ausgewählten Pathologien diskutiert.

Das Gewicht einer Plazenta korreliert mit dem Geburtsgewicht des Kindes: Es beträgt etwa  $\frac{1}{6}$  des Geburtsgewichts. Im Durchschnitt wiegt eine Plazenta 500 Gramm. Relativ schwere Plazenten finden sich bei Kindern mit angeborenen Fehlbildungen vor, während Kinder mit sehr kleinen Plazenten nach der Geburt häufiger Komplikationen wie fetale Wachstumsretardierung, respiratorische Insuffizienz oder erniedrigte APGAR-Scores aufweisen (Leyto & Mare, 2022). Leyto et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen in der Plazenta und deren Auswirkungen auf das Geburtsgewicht von Kindern in öffentlichen Krankenhäusern im südlichen Äthiopien. Ein Plazentagewicht von weniger als 330 Gramm wurde von ihnen als pathologisch niedrig eingestuft. In dieser Arbeit orientierten wir uns ebenfalls an diesem Wert.

Fibrose ist ein pathologischer Prozess, der als Reaktion auf Gewebeverletzungen oder Entzündungen auftritt und durch eine Überproduktion von extrazellulärer Matrix (ECM) im Bindegewebe gekennzeichnet ist (Ohmaru-Nakanishi et al., 2018). Feng et al. führten 2021 histologische Untersuchungen an Plazenten durch, um die Rolle von Kollagen-1 und Fibrosen in der Plazenta bei der Pathogenese der Präeklampsie zu untersuchen (Feng et al., 2021). Im Rahmen dieser Studie wurde unter anderem die Ausdehnung der Fibrosen in Prozent bewertet. Es wurde festgestellt, dass gesunde Plazenten etwa 10 % Fibrosen des Parenchyms aufwiesen, während in präeklampsischen Plazenten Fibrosen etwa 30 % des Parenchyms einnahmen. Präeklampsie ist bereits eine schwerwiegende Diagnose, die erhebliche Auswirkungen auf Mutter und Kind haben kann, bis hin zum Tod. Wir vermuteten, dass bereits eine geringere Ausdehnung von Fibrosen negative Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung haben könnte und entschieden uns für diese Arbeit daher, eine fibrotische Ausdehnung von 20 % als potenziell pathologisch einzustufen.

Plazentainfarkte können auch in einer Vielzahl normaler Schwangerschaften beobachtet werden, die klinische Relevanz hängt von der Schwere des Infarkts ab. Laut Stanek et al. bezeichnet ein Plazentainfarkt eine Gewebsnekrose aufgrund von akutem Blut- und Sauerstoffmangel in den Plazentamembranen, in der Decidua basalis (laminarer Nekrose) oder im Zottengewebe (Zotteninfarkt) (Stanek, 2012). Sie beschrieben weiterhin, dass Plazentainfarkte ab einer Ausdehnung von 5 bis 20 % diagnostisch signifikant waren. Günyeli et al. konnten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen fetaler Hypoxie und Plazentainfarkt nachweisen und ergänzten, dass diese Infarkte in der Regel erst dann relevant waren, wenn sie mehr als 10 bis 20 % des Plazentavolumens betrafen (Günyeli et al., 2011). Für die vorliegende Studie wurde daher der konservativere Grenzwert von 20 % festgelegt, ausgehend davon, dass ab diesem Wert eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Veränderung vorliegt, die für die Entwicklung des Kindes relevant sein könnte.

Akut entzündliche Läsionen der Plazenta können zu Komplikationen während der Schwangerschaft, wie zum Beispiel Frühgeburtlichkeit, sowie im späteren Leben der Kinder zu chronischen Erkrankungen im Erwachsenenalter führen (Liu et al., 2022). Es wurden auch Assoziationen zwischen akuten Plazentaentzündungen und Atemwegserkrankungen sowie Störungen der Entwicklung des Nervensystems

beschrieben (Goldstein et al., 2020). Die Arbeiten von Liu et al. und Goldstein et al. untersuchten die Auswirkungen sowohl akuter als auch chronisch entzündlicher Läsionen der Plazenta. Daher wurden in der vorliegenden Studie alle akuten oder chronischen Entzündungen der Plazenta als pathologisch eingestuft.

#### **4.4 Der Einfluss weiterer Risikofaktoren**

Fieber ist eines der häufigsten Krankheitssymptome in der Kindheit und in der Regel von niedriger pathologischer Relevanz. Schwere oder wiederholte Episoden können jedoch zu Hospitalisierungen führen. Gemäß Huppertz spricht man von einer erhöhten Infektanfälligkeit, wenn mehr als acht Infektionserkrankungen pro Jahr im Kleinkind- und Vorschulalter auftreten oder chronische, therapierefraktäre Infektionen bestehen (Huppertz, 2009). Hospitalisierungen stellen wiederum Risikofaktoren für weitere Rehospitalisierungen dar (Huaqiong, Pam, Satvinder, & Phillip, 2019). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Risikofaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, an Fieber zu erkranken, untersucht. Fieber wurde dabei als leicht zu bestimmender Surrogatparameter für die Krankheitsanfälligkeit der Kinder verwendet.

Neben den hier untersuchten Risikofaktoren können auch andere Faktoren das Fiebrisiko beeinflusst haben. Takele et al. beschäftigten sich 2019 in ihrer Arbeit mit der Identifikation von Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität von Kindern unter fünf Jahren. Im Speziellen untersuchten sie die Rolle sozioökonomischer, demografischer, individueller und Umweltfaktoren auf das Erkranken an Diarrhö oder Fieber. Hinsichtlich des Fiebers fanden sie, dass ein Alter des Kindes von 0 bis 11 Monaten, unverheiratete oder getrenntlebende Mütter, berufstätige Mütter, ein niedriger Bildungsstand des Vaters und nicht gestillt zu werden Faktoren waren, die mit einem erhöhten Risiko für Fieber assoziiert waren (Takele, Zewotir, & Ndanguza, 2019).

Im Rahmen der Konfundierungsanalyse wurde der Einfluss möglicher Störfaktoren auf das Analysemodell berechnet. In der Kohorte hat die Analyse hinsichtlich einer Konfundierung durch Drittvariablen ergeben, dass das weibliche Geschlecht einen leicht protektiven Effekt hatte (RR SGA und Plazentagruppe 0,7; KI: 0,5 – 1,0), während die Geburt per Kaiserschnitt (RR SGA 1,4; KI: 1,0 – 1,9; RR Plazentagruppe 1,2; KI: 0,9 – 1,6) und eine Mehrlingsschwangerschaft (RR SGA



1,0; KI: 0,6 – 1,7; RR Plazentagruppe 1,5; KI: 0,7 – 3,0) mit einem erhöhten Risiko assoziiert waren, an Fieber zu erkranken. Keine dieser Faktoren wirkte in unserem Modell jedoch als starker Confounder. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist es möglich, dass es keine klinisch bedeutsame Beziehung zwischen der potenziellen Confounder-Variable und den Risikofaktoren, sowie zwischen der Confounder-Variable und dem Fiebrisiko gibt. Ein Zusammenhang zwischen einer Geburt per Kaiserschnitt und einem erhöhten Infektionsrisiko in der frühen Kindheit ist jedoch beschrieben worden (Miller et al., 2020). Auch in unserer Kohorte zeigte sich ebenfalls eine positive Assoziation zwischen der Geburt per Kaiserschnitt und dem Risiko an Fieber zu erkranken.

Die Möglichkeit der Identifizierung eines Confounders hängt jedoch auch von der Stichprobengröße ab: Eine kleine Stichprobengröße verringert die statistische Power eines Modells und damit seine Fähigkeit, auch schwache Confounder zu erkennen. In Zusammenschau der genannten Punkte sollte an der vollständigen MBC-Kohorte die Analyse einer potenziellen Konfundierung des Modells beachtet werden. Insbesondere sollten die hier beschriebenen Assoziationen auf Reproduzierbarkeit geprüft werden.

IPTp steht für Intermittent Preventive Treatment of Malaria during pregnancy und bezeichnet die präventive Behandlung schwangerer Frauen mit einer therapeutischen Dosis eines Malariamedikamentes. In Ghana ist dafür das Medikament der Wahl Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) (Ministry of Health Ghana, 2005). Die Dosen werden ab dem zweiten Trimenon bis zur Geburt in einem Abstand von einem Monat voneinander gegeben. Die WHO empfiehlt schwangeren Frauen, vor allem in Gebieten mit hoher Transmission, mindestens drei Dosen SP vor der Entbindung zu erhalten (WHO, 2014). Seit 2014 zielt das Malaria Control Programme in Ghana darauf ab, dass Schwangere fünf Dosen pro Schwangerschaft erhalten.

Die IPTp-Behandlung wurde nicht in die Konfundierungsanalysen mit einbezogen, da die nicht-exponierte Gruppe weniger als 10 % der Kohorte beinhaltete, was die Aussagekraft einer solchen Berechnung stark einschränkt. Ein Einfluss einer IPTp auf das Erkrankungsrisiko der Kinder ist aber nicht auszuschließen und soll daher im Folgenden diskutiert werden.

Die IPTp-Behandlung der Mütter war in unseren Berechnungen in keiner Subgruppe mit einem veränderten Risiko für Fieber bei ihren Kindern assoziiert. Die Literatur

ist hinsichtlich der Effekte von IPTp während der Schwangerschaft auf die Krankheitslast der Kinder uneindeutig. Anto et al. untersuchten 2019 die Effekte von drei bis fünf Dosen IPTp mit SP in einer ländlichen Umgebung im nördlichen Ghana. Sie fanden dabei heraus, dass die Gabe von mehr als drei Dosen während der Schwangerschaft signifikant die Wahrscheinlichkeit erhöht, reifgeborene Kinder mit normwertigen Geburtsgewichten auf die Welt zu bringen. (Anto, Agongo, Asoala, Awini, & Oduro, 2019). Einige Studien haben gezeigt, dass eine IPTp mit Dihydroartemisinin-Piperaquin (DP) während der Schwangerschaft einen besseren Schutz vor Malaria bietet als eine IPTp mit SP (Andronescu 2021, Kakuru 2020). Kakuru et al. fanden in ihrer Arbeit von 2020, dass schwere plazentare Malaria für Jungen mit einem erhöhten Malariainfektionsrisiko in der Kindheit assoziiert ist. Eine IPTp mit DP der Mütter während der Schwangerschaft senke daher das Infektionsrisiko für die Jungen.

In unserer Kohorte zeigte sich die Tendenz, dass Jungen häufiger an Fieber leiden. Sollte in der Auswertung der großen Kohorte nach Abschluss der MBC häufiger Malaria diagnostiziert werden und die Jungen auch dahingehend häufiger erkranken, könnte eine Änderung der IPTp auf DP für sie von Vorteil sein. Andererseits zeigte eine Arbeit von 2018, dass eine IPTp mit DP nicht mit einer Verringerung der Malariainzidenz bei den Kindern einherging, und die Mädchen der untersuchten Kohorte sogar eine Tendenz für höhere Malariainzidenzen zeigten (Jagannathan et al., 2018). Insgesamt bleibt der Einfluss von IPTp auf die Krankheitslast der Kinder noch unklar und sollte weiter beobachtet werden.

## **4.5 Ausblick**

Eine Limitation dieser Arbeit bestand darin, dass der Einfluss des sozioökonomischen Hintergrunds auf das Erkrankungsrisiko der Kinder noch nicht in die Analysen mit einfließen konnte. Im Rahmen der MBC erarbeitet eine andere Arbeitsgruppe einen „Socioeconomic Score“ für die Geburtskohorte. Der Einfluss der Sozioökonomie auf die Mortalität und Morbidität von Kindern wurde vielfach beschrieben und auch in dieser Arbeit, vor allem in der Betrachtung der Risikofaktoren, erwähnt. Der für diese Arbeit verwendete Datensatz war von zu geringer Größe, um darin Effekte des Scores sehen zu können. Für die weiterführenden Analysen sollte der finalisierte Score in die Analysen mit

einbezogen werden. Perspektivisch könnte das in einer ressourcenarmen Umgebung ein niedrighschwelliges Mittel sein, um die vulnerabelsten Mütter zu identifizieren und sie gezielt im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung zu unterstützen. Es ginge dabei dann um die Vermeidung von Frühgeburten, negativen externen Umweltfaktoren (z.B. Innenraumlftverschmutzung, Stress) und die Vermeidung von Mangelernährung in der Schwangerschaft. Diese Faktoren könnten sich positiv auf eine Reduktion der maternalen, wie auch frühkindlichen Mortalität und Morbidität auswirken.

Auch bezüglich der Analyse von weiteren Risikofaktoren für Fieber könnte es nach Abschluss der MBC interessant sein, den Einfluss des sozioökonomischen Scores mit in die Berechnungen mit einfließen zu lassen. Die Risikofaktoren, die Takele et al. in ihrer Arbeit mit einem erhöhten Risiko für Fieber assoziieren konnten (Takele et al., 2019), waren Variablen, die teilweise auch im Socioeconomic Score der MBC erhoben wurden. Es wäre interessant, zu sehen, ob in unserer Kohorte diese Faktoren mit einem erhöhten Fiebrerisiko assoziiert sind. Auch dahingehend könnte der Score ein Mittel sein, um prophylaktische und frühzeitig therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

In der untersuchten Kohorte zeigte sich, dass Jungen im Allgemeinen häufiger an Fieber erkrankten und niedrigere Werte in der körperlichen Entwicklung im Vergleich zu Mädchen erzielten. Darüber hinaus schienen Kinder, die aus pathologisch veränderten Plazenten geboren wurden, häufiger an Fieber zu erkranken im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In folgenden Studien, aber insbesondere in den Analysen, die nach Abschluss der MBC stattfinden werden, sollten

- (i) die Auswirkungen pathologisch veränderter Plazenten auf die Krankheitsanfälligkeit von Kindern untersucht werden
- (ii) eventuelle Unterschiede in der Krankheitsanfälligkeit zwischen Jungen und Mädchen beobachtet werden
- (iii) analysiert werden, ob die körperliche Entwicklung der Jungen unserer Kohorte auch über den längeren Beobachtungszeitraum von fünf Jahren Differenzen zur Entwicklung der Mädchen aufweist

(iv) mögliche Effekte von IPTp auf die Krankheitslast der Kinder untersucht werden

(v) Die Frequenz und Schwere von Fieberepisoden in der Gruppe der Frühgeborenen sollte anhand einer größeren Gruppengröße geprüft werden.

Ein besseres Verständnis über die Auswirkungen prä- und perinataler Faktoren auf die Gesundheit und Entwicklung von Kindern kann dazu beitragen, Ansatzpunkte aufzuzeigen für präventive und therapeutische Interventionen. Die in der Studie gewonnenen Erkenntnisse sind spezifisch für diese Bevölkerungsgruppe und könnten zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung in ähnlichen Kontexten beitragen. Die Durchführung der Studie in Ghana bietet einen zusätzlichen Wissensgewinn durch das Generieren neuer Informationen über eine Kohorte in Subsahara-Afrika.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Infektionskrankheiten im Kindesalter stellen in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen, insbesondere in Subsahara-Afrika, nach wie vor eine Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Bisher wurden in dieser Region nur wenige große Kohortenstudien durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen maternaler und kindlicher Gesundheit zu untersuchen. Studien konnten zeigen, dass negative Einflüsse während der Fetalperiode oder im frühen Lebensalter das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter erhöhen. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit, Untergewicht im Verhältnis zum Gestationsalter und pathologische Veränderungen der Plazenta auf die körperliche Entwicklung und das Fiebrisiko im ersten Lebensjahr. In einer prospektiven Längsschnittuntersuchung im Rahmen der MBC wurden 1200 Kinder in einer halb-ländlichen Region Ghanas über einen Zeitraum von 12 Monaten ab der Geburt beobachtet. Zu festgelegten Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum, sowie bei Episoden von Fieber, wurden klinische Parameter erhoben und biologische Proben entnommen. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Studienkohorte, sowie eine statistische Assoziationsanalyse für die Risikofaktoren und das Fiebrisiko der Kinder.

Es zeigte sich, dass die Jungen der Kohorte im Vergleich zu den Mädchen eine schlechtere körperliche Entwicklung in Bezug auf Gewicht, Größe, Kopfumfang und Oberarmumfang aufwiesen. Weiterhin schienen Kinder von Müttern mit auffälliger Plazentahistopathologie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe häufiger an Fieber zu erkranken.

Aufgrund der Analyse von Daten einer noch laufenden Studie waren die untersuchten Gruppen relativ klein und die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Sie sollten als Tendenzen interpretiert und nach Abschluss der MBC an der vollständigen Kohorte überprüft werden. Dabei sollte die Rolle von Kofaktoren, wie z.B. dem sozioökonomischen Status, in der Risikoanalyse berücksichtigt werden. Die Identifikation prä- oder perinataler Risikofaktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Kindern könnte dazu beitragen, gefährdete Gruppen frühzeitig zu erkennen und die Gesundheitsversorgung in der lokalen Bevölkerung von Agogo und dem Einzugsgebiet des Agogo Presbyterian Hospital zu verbessern.

## 6 ABSTRACT

Childhood infectious diseases remain a significant public health challenge in lower middle-income countries, particularly in sub-Saharan Africa. There is a lack of large cohort studies examining the relationship between maternal and child health in this region. Adverse conditions during the fetal period or in early life have been linked to an increased risk of metabolic and cardiovascular diseases in adulthood. This thesis explores the impact of prematurity, small for gestational age birthweight, and abnormal placental histopathology as risk factors for physical development and risk of fever during the first year of life. A prospective longitudinal study was conducted as part of the Malaria Birth Cohort Study, involving 1200 children in a semi-rural region of Ghana. Clinical parameters were collected at predetermined intervals over a 12-month period, as well as during episodes of fever, and biological samples were obtained. The study cohort was evaluated descriptively, and a statistical analysis was performed to assess the association between risk factors and risk of fever in children.

Results indicate that boys in the cohort exhibited poorer physical development in terms of weight, height, head circumference, and mid upper arm circumference compared to the girls. Furthermore, children born from mothers with abnormal placental histopathology appeared to have a higher incidence of fever compared to the healthy control group. It should be noted that the examined groups were relatively small due to the ongoing nature of the study, and so the results were not statistically significant. Therefore, these findings should be interpreted as a trend which requires validation upon completion of the Malaria Birth Cohort Study on the entire cohort. Future investigations should expand statistical models to include co-factors such as socioeconomic status to further elucidate their role in children's fever risk.

Identifying pre- or perinatal risk factors associated with compromised children's health and development can facilitate early identification of vulnerable groups, leading to improved healthcare for the local population in Agogo and the catchment area of Agogo Presbyterian Hospital.


# Anhang

## Anhang 1 p-Werte zu Tabelle 9

Merkmale T6 Jungen					
	Frühgeburten	SGA	Plazentagruppe	Kontrollgruppe	WHO Referenzwerte
N	8	50	45	38	n.a.
Gewicht (kg)	0,14	< 0,001	0,28	Ref.	n.a.
Größe (cm)	0,12	0,10	0,42	Ref.	n.a.
Kopfumfang (cm)	0,07	0,06	0,42	Ref.	n.a.
MUAC (cm)	0,11	0,08	0,81	Ref.	n.a.


Merkmale T6 Mädchen					
	Frühgeburten	SGA	Plazentagruppe	Kontrollgruppe	WHO Referenzwerte
N	7	41	52	42	n.a.
Gewicht (kg)	0,15	0,28	0,57	Ref.	n.a.
Größe (cm)	0,12	0,04	0,92	Ref.	n.a.
Kopfumfang (cm)	0,52	0,19	0,73	Ref.	n.a.
MUAC (cm)	0,01	0,89	0,75	Ref.	n.a.

	<b>Malaria Birth Cohort – M19</b> <b>Patient's Schedule</b> Agogo Presbyterian Hospital	Study ID (Child) _____ _____				
<b>A. Personal data of the mother</b>						
A01	First name					
A02	Last name					
A03	Village					
A04	Suburb					
A05	Address					
A06	Telephone					
A07	Study ID (Mother)	____-____	____-____			
A08	Household ID:	____-____				
<b>B. EPI Visits</b>						
B01	Responsible Community Field Worker	____-____				
B02	Child Welfare Clinics (CWC)					
	Zone	Post				
	<input type="radio"/> New Town (NT)					
	<input type="radio"/> Hwidiem (HW)					
	<input type="radio"/> Gydim/Obuasi (GO)					
	<input type="radio"/> Sukuumu (SU)					
	<input type="radio"/> Apetenynase (AP)					
	<input type="radio"/> Ahenbronum (AH)					
	<input type="radio"/> Bontodiase/Zongo (BZ)					
<b>C. Termination of participation</b>						
C01	Which was the last visit the child attended?	- ____				
C02	Was the child followed up until 12-Months Visit?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes				
	→ if no: Reason for drop out?	<input type="radio"/> withdrawal <input type="radio"/> missed birth <input type="radio"/> moved out of study area <input type="radio"/> child died <input type="radio"/> mother died <input type="radio"/> lost to follow-up				
<b>D. Remarks</b> _____ _____						
<b>E. Recruitment mother</b>						
No.	Date of recruitment (dd/mm/yy)	Latest valid date of stool collection (dd/mm/yy)	Stool sample collected? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	Remarks		
-TR	____/____/____	____/____/____				
<b>F. Birth</b>						
No.	Expected due date (dd/mm/yy)	Birth date (dd/mm/yy)	No. of children	Latest valid date of stool collection (dd/mm/yy)	Stool sample collected? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	Remarks
-T0	____/____/____	____/____/____	____	____/____/____		
<b>G. Household and Women's questionnaire</b>						
No.	Scheduled date (dd/mm/yy)	Date of household visit (dd/mm/yy)	Remarks			
-TR	____/____/____	____/____/____ <input type="checkbox"/> Missed the household visit				
<b>H. Scheduled EPI visits</b>						

Study title: Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life

M19\_Schedule\_V06.1\_190404




	Page 1	<input type="checkbox"/> multiple choice <input type="radio"/> single choice <input type="checkbox"/> alphanumeric	<b>Malaria Birth Cohort – M19</b> <b>Recruitment Mother – TR</b> <b>Agogo Presbyterian Hospital – Antenatal ward</b>	Study ID (Mother) _____-_____ _____-_____-_____-_____
<b>Inclusion criteria</b>			<b>E. Current pregnancy</b>	
Catchment area of CWC with good accessibility from APH <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes    → <i>if NO</i> → EXCLUSION			E01 Any abnormalities on USG? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> NA → <i>if yes, which?</i> _____	
Maternal age at recruitment ≥ 18 years <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes    → <i>if NO</i> → EXCLUSION			E02 Expected date of delivery according to USG? _____ / _____ / _____ (dd/mm/yy)	
Negative HIV status of mother? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes    → <i>if NO</i> → EXCLUSION			E03 Date of last menstrual period (LMP)? <input type="checkbox"/> unknown _____ / _____ / _____ (dd/mm/yy)	
Informed consent given? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes    → <i>if NO</i> → EXCLUSION			E04 Expected date of delivery according to LMP? <input type="checkbox"/> unknown _____ / _____ / _____ (dd/mm/yy)	
<b>A. Identification</b>			E05 Number of antenatal care visits (including current)    _____	
A01	EPD-ID	AGHO 02 - _____ - _____	E06 Was IPT administered? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown → <i>if yes, how many times?</i> _____	
A02	Hospital ID	_____ - _____	E07 Other problems during pregnancy? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → <i>if yes, which?</i> _____	
A03	Recruitment date	_____ / _____ / _____ (dd/mm/yy)	E08 Multiple pregnancy? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → <i>if yes, specify:</i> <input type="radio"/> twins <input type="radio"/> triplets <input type="radio"/> other	
A04	Age	_____ years (yy)		
A05	Village	_____		
A06	Is the patient participating in another study?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
A07	Health Insurance available	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
<b>B. Biometric data</b>				
B01	Weight	_____ . _____ kg	Height	_____ cm
<b>C. Physical examination</b>				
C01	Any gynecological abnormality present?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → <i>if yes, which?</i> _____		
<b>D. Gynecological history</b>				
D01	Number of pregnancies (including current)	_____		
D02	Number of previous births (including stillbirth)	_____		

Study title: Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life

M19\_TR\_V06.0\_190517


Abbildung II    MBC-Rekrutierungsbogen

	Page 1	<input type="checkbox"/> multiple choice <input type="radio"/> single choice <input type="checkbox"/> alphanumeric Grey sections to be completed by study nurse	<b>Malaria Birth Cohort – M19 Birth – T0</b> Agogo Presbyterian Hospital – Labour Ward	Study ID (Child)  _ _ _ _ - _ _ _ _   _ _ _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _
<b>CHILD</b>			<b>MOTHER</b>	
<b>A. Identification of the child</b>				
A01	→ if present: EPD-ID	AGHO 02 -  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _		
A02	→ if present: Hospital ID	_ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _ _ _		
A03	Date of examination	_ _ _  /  _ _ _  /  _ _ _  (dd/mm/yy)		
A04	Time of examination	_ _ _  :  _ _ _  (hh/mm)		
<b>B. Birth</b>				
B01	Sex	<input type="radio"/> male <input type="radio"/> female		
B02	Date of birth	_ _ _  /  _ _ _  /  _ _ _  (dd/mm/yy)		
B03	Time of birth	_ _ _  :  _ _ _  (hh/mm)		
B04	Multiple birth	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
B05	Cesarian section performed?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
B06	Weight	_ _ _ _ _ _ _  g	Length	_ _ _  cm
B07	Head circumference	_ _ _ .  _ _  cm		
<b>C. Physical examination</b>				
C01	Apgar score 1 min	_ _ _  / 10		
C02	Apgar score 5 min	_ _ _  / 10		
C03	Major congenital abnormality present?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
	→ if yes, which?	_____		
C04	Gestational age according to USG	_ _ _  week		
<b>D. Samples taken and Laboratory</b>				
<b>Mother</b>				
D01	Placental tissue taken?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<i>4x tissue</i>	
D02	Maternal cord blood (placenta) taken?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<i>2mL EDTA</i>	
<b>Child</b>				
D03	Cord blood taken?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<i>50mL EDTA</i>	
D04	Stool sample taken at APH?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	<i>2x stool tube</i>	
	→ if it is not possible to collect the stool sample in the hospital, please inform the Field Worker to collect it.			
<b>E. Identification of the mother</b>				
E01	EPD-ID	AGHO 02 -  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _		
E02	Hospital ID	_ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _ _ _		
E03			Study ID (Mother)  _ _ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _	
<i>(In case of multiple birth, this section has only to be filled once!)</i>				
<b>F. Gynecological history since recruitment</b>				
F01	Was IPT administered?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown		
	→ if yes, how many times?	_ _ _		
F02	Other problems during pregnancy?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
	→ if yes, which?	_____		
F03	Drug intake during pregnancy?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		
	→ if yes:	<input type="checkbox"/> Antimalaria <input type="checkbox"/> Antipyretic <input type="checkbox"/> Antibiotic		
		<input type="checkbox"/> Other: _____		
<b>G. Remarks</b>				
<b>H. Responsibilities</b>				
Study Midwife who completed the questionnaire: Initials  _ _ _ _    Date  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)				
Study Doctor who checked the questionnaire: Initials  _ _ _ _    Date  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)				
Data Staff who entered the data in the database (1 <sup>st</sup> entry): Initials  _ _ _ _    Date  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)				
Data Staff who entered the data in the database (2 <sup>nd</sup> entry): Initials  _ _ _ _    Date  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)				

Study title: Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life

M19\_T0\_V05.1\_190404


Abbildung III MBC-Geburtsformular

		Page 1	<input type="checkbox"/> multiple choice <input type="radio"/> single choice <input type="checkbox"/> alphanumeric Grey sections to be completed by study nurse	<b>Malaria Birth Cohort - M19</b> <b>12-Months Visit - T6</b> <b>Agogo Presbyterian Hospital</b>	Study ID (Child)  _ _ _ _ - _ _ _ _   _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
<b>A. Physical examination</b>				<b>C. Nutritional status</b>	
A01	Date of examination	_ _ _  /  _ _ _  /  _ _ _  (dd/mm/yy)		C01	Do you breastfeed your child? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if no, when did the mother stop breastfeeding?  _ _ _  /  _ _ _  /  _ _ _  (dd/mm/yy)
A02	Weight	_ _ _ _ _ _ _  g	Length	_ _ _  cm	→ if yes, do you breastfeed exclusively? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes
A03	Head circumference	_ _ _  .  _  cm			Does the child take other foods? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, which? <input type="checkbox"/> Porridge <input type="checkbox"/> Solid food <input type="checkbox"/> Other: _____
A04	MUAC	_ _ _  .  _  cm			
A05	Tympanic temperature	_ _  .  _  °C (left)    _ _  .  _  °C (right)			
A06	Chest auscultation normal?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes			
A07	Abdominal examination normal?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes			
A08	Enlarged lymph nodes present?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes			
<b>B. History of illness since last CWC visit</b>				<b>D. Child mobility</b>	
B01	Episode of diarrhea (3 times within 24h)	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how many times?    _ _  times		D01	Can the child... ...support the head? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...roll over? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...sit unsupported? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...stand? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...walk? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A
B02	Episode of fever	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how many times?    _ _  times		<b>E. Remarks</b> _____	
B03	Did the child visit the study hospital?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how often?    _ _  times → if yes, was he/she admitted to the ward? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		<b>F. Samples taken and Laboratory</b>	
B04	Did the child visit another hospital?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, was he/she admitted to the ward? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes		F01	Stool sample taken at APH? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <i>2x stool tube</i> → if it is not possible to collect the stool sample in the hospital, please inform the Field Worker to collect it until (7 days later): Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
B05	Was the child treated for malaria?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how often?    _ _  times → if yes, what drug was used? _____		F02	EDTA blood taken? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <i>5mL tube EDTA</i>
B06	Did the child receive antibiotics?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how often?    _ _  times → if yes, which antibiotic? _____		F03	Buccal swab taken? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <i>2 Swabs</i>
B07	Did the child receive any other medication?	<input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown → if yes, when was the last time?    _ _  days ago → if yes, how often?    _ _  times → if yes, what drug? _____		<b>G. Responsibilities</b>	
				Study Nurse who filled out the questionnaire: Initials    _ _ _ _    Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)	
				Physician who did the examination: Initials    _ _ _ _    Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)	
				Study Doctor who checked the questionnaire: Initials    _ _ _ _    Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)	
				Data Staff who entered the data in the database (1 <sup>st</sup> entry): Initials    _ _ _ _    Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)	
				Data Staff who entered the data in the database (2 <sup>nd</sup> entry): Initials    _ _ _ _    Date    _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/yy)	

Study title: Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life

M19\_T6\_V05.1\_190404

Abbildung IV MBC-Bogen für die T6-Untersuchung

	Page 1	<input type="checkbox"/> multiple choice <input type="radio"/> single choice <input type="checkbox"/> alphanumeric Grey sections to be completed by study nurse	<b>Malaria Birth Cohort – M19</b> <b>Fever Visit F1–F6</b> <b>Agogo Presbyterian Hospital</b>	Study ID (Child) _____ _____
<b>Fever Visit</b>			<b>F. Medical history</b>	
1 <sup>st</sup> Fever F1   2 <sup>nd</sup> Fever F2   3 <sup>rd</sup> Fever F3   4 <sup>th</sup> Fever F4   5 <sup>th</sup> Fever F5   5 <sup>th</sup> Fever F5			F01   Onset date of the current illness   ____/____/____ (dd/mm/yy)	
<b>A. Identification of the child</b>			F02   Does the child have any underlying diseases? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, which? <input type="checkbox"/> Autoimmune Disease <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Sickle cell anaemia <input type="checkbox"/> Allergy <input type="checkbox"/> Heart defect <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Immunosuppression <input type="checkbox"/> Other: _____	
A01   EPD-ID   AGHO 02 - ____-____-____-____-____-____				
A02   Hospital ID   ____-____-____-____-____				
A03   Date of examination   ____/____/____ (dd/mm/yy)				
A04   Time of examination   ____:____ (hh/mm)				
<b>B. Physical examination</b>				
B01   Weight   ____g   Length   ____cm				
B02   Head circumference   ____cm				
B03   MUAC   ____cm   OR <input type="checkbox"/> N/A (<6 months)				
B04   Tympanic temperature   ____ °C (left)   ____ °C (right)				
<b>C. Immunization check</b>				
C01   Is the child's vaccination card available? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes Any vaccination in the last 2 weeks? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, has the child been vaccinated against... BCG <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown Polio (oral) <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown MMR <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown Yellow fever <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> unknown				
<b>D. Nutritional status</b>				
D01   Do you breastfeed your child? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if no, when did the mother stop breastfeeding?   ____/____/____ (dd/mm/yy) → if yes, do you breastfeed exclusively? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes				
D02   Does the child take other foods? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if yes, which? <input type="checkbox"/> Porridge <input type="checkbox"/> Solid food <input type="checkbox"/> Other: _____				
<b>E. Child mobility</b>				
E01   Can the child...   ...support the head? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...roll over? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...sit unsupported? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...stand? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A ...walk? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> N/A				
<b>F03</b> Is the child...   severely wasted <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes unconscious <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes → if no:   restless or irritable <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes weak/lethargic <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes unable to drink <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes unable to eat <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> only breastfed prostrated <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes				
<b>F04</b> Blantyre coma score: Motor: ____/2   2-localizes painful stimulus; 1-withdraws limb from painful stimulus; 0-no or inappropriate response Voice: ____/2   2-cries appropriately with pain or speaks; 1-moan/ abnormal cry with pain; 0-no verbal response to pain Eyes: ____/1   1-watches or follows; 0-fails to watch or follow				
<b>F05</b> Capillary refill time <input type="radio"/> ≤2 sec <input type="radio"/> >2				
<b>F06</b> Skin turgor (normal = 1, reduced = 2)   ____				
<b>F07</b> Jaundice (yes/no) <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes				
<b>F08</b> Heart rate (beats per minute)   ____				
<b>F09</b> Oxygen saturations (%)   ____				
<b>F10</b> Respiratory rate (counts per minute)   ____				
<b>F11</b> Does/did the child have convulsions or seizures (last 24h)? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes				
<b>F12</b> Does the child have...   a stiff neck <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes fontanelle bulging <input type="radio"/> no <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> NA (>3months)				

Study title: Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life

M19\_F1-F6\_V05.1\_190404

Abbildung V    MBC-Bogen für die Fiebertsiten

## Literaturverzeichnis

- Agogo Presbyterian Hospital. (2019). 2019 Performance Review. Retrieved from <https://agogopresbyhospital.org/main/wp-content/uploads/2020/06/ANNUAL-REPORT-AAPHS-2019.pdf>. Accessed 25 May 2023.
- Albrecht, M., & Arck, P. C. (2020). Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol*, *11*, 555. doi:10.3389/fimmu.2020.00555
- Anto, F., Agongo, I. H., Asoala, V., Awini, E., & Oduro, A. R. (2019). Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy: Assessment of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Three-Dose Policy on Birth Outcomes in Rural Northern Ghana. *Journal of Tropical Medicine*, *2019*, 6712685. doi:10.1155/2019/6712685
- Balest, A. L. (2022, Oct 2022). Small-for-Gestational-Age (SGA) Infant. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/small-for-gestational-age-sga-infant>. Accessed 16 Dec 2022.
- Barfield, W. D. (2018). Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol*, *45*(3), 565-577. doi:10.1016/j.clp.2018.05.007
- Barker, D. J. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj*, *301*(6761), 1111. doi:10.1136/bmj.301.6761.1111
- Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, *261*(5), 412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
- Blumenshine, P., Egerter, S., Barclay, C. J., Cubbin, C., & Braveman, P. A. (2010). Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med*, *39*(3), 263-272. doi:10.1016/j.amepre.2010.05.012
- BNITM (2020, 29.10.2020). [DZIF Vorhabensbeschreibung].
- BNITM (2023). [Amended protocol 2.0 – “Analysis of anti-malarial immunity development, parasite diversity, endothelial cell activation, the influence of microbiota, and behavioural and socio-economic risk factors in early life”].
- Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2013). Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatr Respir Rev*, *14*(4), 256-262. doi:10.1016/j.prrv.2012.10.001
- Campbell, A., & Rudan, I. (2011). Systematic review of birth cohort studies in Africa. *J Glob Health*, *1*(1), 46-58.
- Casimir, G. J., Lefèvre, N., Corazza, F., & Duchateau, J. (2013). Sex and inflammation in respiratory diseases: a clinical viewpoint. *Biology of Sex Differences*, *4*(1), 16. doi:10.1186/2042-6410-4-16
- Chen, S., & Shenoy, A. (2022). Placental Pathology and the Developing Brain. *Semin Pediatr Neurol*, *42*, 100975. doi:10.1016/j.spen.2022.100975
- Cho, J., Holditch-Davis, D., & Miles, M. S. (2010). Effects of Gender on the Health and Development of Medically At-Risk Infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, *39*(5), 536-549. doi:10.1111/j.1552-6909.2010.01171.x
- Eisele-Metzger, A. (2021). Cochrane-Glossar. Retrieved from <https://www.cochrane.de/cochrane-glossar>. Accessed 29 Jun 2023.
- Feng, Y., Chen, X., Wang, H., Chen, X., Lan, Z., Li, P., . . . Huang, L. (2021). Collagen I Induces Preeclampsia-Like Symptoms by Suppressing Proliferation and Invasion of Trophoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *12*, 664766. doi:10.3389/fendo.2021.664766

- Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*, *13*, 59. doi:10.1186/1471-2431-13-59
- Fischinger, S., Boudreau, C. M., Butler, A. L., Streeck, H., & Alter, G. (2019). Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol*, *41*(2), 239-249. doi:10.1007/s00281-018-0726-5
- Garenne, M. (2003). Sex differences in health indicators among children in African DHS surveys. *J Biosoc Sci*, *35*(4), 601-614. doi:10.1017/s0021932003006047
- Geary, M. P., Pringle, P. J., Rodeck, C. H., Kingdom, J. C., & Hindmarsh, P. C. (2003). Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab*, *88*(8), 3708-3714. doi:10.1210/jc.2002-022006
- Ghana Statistical Services. (2021). 2021 Population and Housing Census. Retrieved from <https://census2021.statsghana.gov.gh/gssmain/fileUpload/reportthelist/Volume%203%20Highlights.pdf>. Accessed 15 Jan 2023.
- Gissler, M., Järvelin, M. R., Louhiala, P., & Hemminki, E. (1999). Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr*, *88*(3), 310-314. doi:10.1080/08035259950170088
- Göbl, C. (2015). Fetale Programmierung: Einflüsse der Fetalperiode auf die spätere Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen. *Speculum*, *33*, 10-12. Retrieved from <https://www.kup.at/kup/pdf/13017.pdf>
- Goldstein, J. A., Gallagher, K., Beck, C., Kumar, R., & Gernand, A. D. (2020). Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Front Immunol*, *11*, 531543. doi:10.3389/fimmu.2020.531543
- Gunyeli, I., Erdemoglu, E., Ceylaner, S., Zergeroglu, S., & Mungan, T. (2011). Histopathological analysis of the placental lesions in pregnancies complicated with IUGR and stillbirths in comparison with noncomplicated pregnancies. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, *12*(2), 75-79. doi:10.5152/jtgga.2011.19
- Hodyl, N. A., Aboustate, N., Bianco-Miotto, T., Roberts, C. T., Clifton, V. L., & Stark, M. J. (2017). Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta*, *57*, 79-86. doi:10.1016/j.placenta.2017.06.009
- Huaqiong, Z., Pam, A. R., Satvinder, S. D., & Phillip, R. D. (2019). Risk factors associated with paediatric unplanned hospital readmissions: a systematic review. *BMJ Open*, *9*(1), e020554. doi:10.1136/bmjopen-2017-020554
- Huppertz, H. I. (2009). Das fiebernde Kind. In C. P. Speer & M. Gahr (Eds.), *Pädiatrie* (pp. 443-448). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Information about Asante Akim North Municipal. (2017). Retrieved from <https://www.ghanadistricts.com/Home/LinkDataDistrict/3528>. Accessed 01 Jun 2023.
- Jagannathan, P., Kakuru, A., Okiring, J., Muhindo, M. K., Natureeba, P., Nakalembe, M., . . . Dorsey, G. (2018). Dihydroartemisinin-piperaquine for intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy and risk of malaria in early childhood: A randomized controlled trial. *PLoS Med*, *15*(7), e1002606. doi:10.1371/journal.pmed.1002606
- Kang, L., Wang, H., He, C., Wang, K., Miao, L., Li, Q., . . . Mu, D. (2019). Postnatal growth in preterm infants during the first year of life: A population-based cohort study in China. *PLoS One*, *14*(4), e0213762. doi:10.1371/journal.pone.0213762

- Kotecha, S. J., Lowe, J., Granell, R., Watkins, W. J., Henderson, A. J., & Kotecha, S. (2020). The effect of catch-up growth in the first year of life on later wheezing phenotypes. *Eur Respir J*, *56*(6). doi:10.1183/13993003.00884-2020
- Kovalskys, I., & Mazza, C. S. (2022). - 3.17 Infants Born Small for Gestational Age at Term. doi:- 10.1159/000516707
- Lee, A. C. C., Katz, J., Blencowe, H., Cousens, S., Kozuki, N., Vogel, J. P., . . . Black, R. E. (2013). National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *The Lancet Global Health*, *1*(1), e26-e36. doi:10.1016/S2214-109X(13)70006-8
- Leyto, S. M., & Mare, K. U. (2022). Association of Placental Parameters with Low Birth Weight Among Neonates Born in the Public Hospitals of Hadiya Zone, Southern Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*, *15*, 5005-5014. doi:10.2147/ijgm.S354909
- Li, P., Lu, Y., Qie, D., Feng, L., He, G., Yang, S., & Yang, F. (2022). Early-life weight gain patterns of term small-for-gestational-age infants and the predictive ability for later childhood overweight/obesity: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *13*, 1030216. doi:10.3389/fendo.2022.1030216
- Liu, D., Liu, J., Ye, F., Su, Y., Cheng, J., & Zhang, Q. (2022). Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants. *Eur J Pediatr*, *181*(9), 3429-3438. doi:10.1007/s00431-022-04545-1
- Lotter, H., & Altfeld, M. (2019). Sex differences in immunity. *Semin Immunopathol*, *41*(2), 133-135. doi:10.1007/s00281-018-00728-x
- Mansbach, J. M., Emond, J. A., & Camargo, C. A., Jr. (2005). Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care*, *21*(4), 242-247. doi:10.1097/01.pec.0000161469.19841.86
- Mazkereth, R., Miron, E., Leibovitch, L., Kuint, J., Strauss, T., & Maayan-Metzger, A. (2014). Growth parameters of discordant preterm twins during the first year of life. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *27*(17), 1795-1799. doi:10.3109/14767058.2014.880688
- Melville, J., & Moss, T. (2013). The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. doi:10.3389/fnins.2013.00079
- Miller, J. E., Goldacre, R., Moore, H. C., Zeltzer, J., Knight, M., Morris, C., . . . Burgner, D. P. (2020). Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: A population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *PLOS Medicine*, *17*(11), e1003429. doi:10.1371/journal.pmed.1003429
- Ministry of Health Ghana. (2005). Intermittent Preventive Treatment (IPT) of Malaria in Pregnancy. Retrieved from <https://www.moh.gov.gh/wp-content/uploads/2016/02/Training-Manual-for-Preventive-Malaria.pdf>. Accessed 18 Jan 2023.
- Misra, A., & Khurana, L. (2008). Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(11 Suppl 1), S9-30. doi:10.1210/jc.2008-1595
- Müller-Waldeck, R. (2019). Confounding – und wie man damit umgeht. *Ärztliches Journal*. Retrieved from [https://www.aerztliches-journal.de/fileadmin/user\\_upload/news/medizin/Studien\\_verstehen/7\\_Confounding.pdf](https://www.aerztliches-journal.de/fileadmin/user_upload/news/medizin/Studien_verstehen/7_Confounding.pdf). Accessed 02 May 2023.

- Nelson, K. B., & Blair, E. (2011). The placenta and neurologic and psychiatric outcomes in the child: study design matters. *Placenta*, *32*(9), 623-625. doi:10.1016/j.placenta.2011.06.021
- Ohmaru-Nakanishi, T., Asanoma, K., Fujikawa, M., Fujita, Y., Yagi, H., Onoyama, I., . . . Kato, K. (2018). Fibrosis in Preeclamptic Placentas Is Associated with Stromal Fibroblasts Activated by the Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Signaling Pathway. *Am J Pathol*, *188*(3), 683-695. doi:10.1016/j.ajpath.2017.11.008
- Pereira, R. A., de Almeida, V. O., Vidori, L., Colvero, M. O., & Amantéa, S. L. (2023). Immunoglobulin G and subclasses placental transfer in fetuses and preterm newborns: a systematic review. *J Perinatol*, *43*(1), 3-9. doi:10.1038/s41372-022-01528-w
- Stanek, J. (2012). Utility of diagnosing various histological patterns of diffuse chronic hypoxic placental injury. *Pediatr Dev Pathol*, *15*(1), 13-23. doi:10.2350/11-03-1000-OA.1
- Takele, K., Zewotir, T., & Ndanguza, D. (2019). Risk factors of morbidity among children under age five in Ethiopia. *BMC Public Health*, *19*(1), 942. doi:10.1186/s12889-019-7273-4
- Tomlinson, M. S., Lu, K., Stewart, J. R., Marsit, C. J., O'Shea, T. M., & Fry, R. C. (2019). Microorganisms in the Placenta: Links to Early-Life Inflammation and Neurodevelopment in Children. *Clin Microbiol Rev*, *32*(3). doi:10.1128/cmr.00103-18
- UNICEF. (2017). *Child Mortality Report*. Retrieved from [https://www.unicef.de/\\_cae/resource/blob/152162/c4f719e626750c7b7e203885e67fe629/child-mortality-report-2017-data.pdf](https://www.unicef.de/_cae/resource/blob/152162/c4f719e626750c7b7e203885e67fe629/child-mortality-report-2017-data.pdf). Accessed 14 Jun 2023.
- UNICEF. (2021a). *Early Child Development Ghana*. Retrieved from <https://nurturing-care.org/ghana-2021/>. Accessed 17 May 2023.
- UNICEF. (2021b). *Under-five mortality*. Retrieved from <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>. Accessed 17 May 2023.
- UNICEF. (2023). *Ghana Country Profile*. Retrieved from <https://data.unicef.org/countdown-2030/country/Ghana/1/>. Accessed 17 May 2023.
- Vik, T., Vatten, L., Markestad, T., Ahlsten, G., Jacobsen, G., & Bakketeig, L. S. (1996). Morbidity during the first year of life in small for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *75*(1), F33-37. doi:10.1136/fn.75.1.f33
- von der Wense, A., & Bindt, C. (2021). *Risikofaktor Frühgeburt: Entwicklungsrisiken erkennen und behandeln* (Vol. Originalausgabe, 2., überarbeitete Auflage). Weinheim: Beltz Verlagsgruppe.
- WHO. (2006). *WHO Child Growth Standards - length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for-age*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>. Accessed 15 Dec 2022.
- WHO. (2014). WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Retrieved from <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014.pdf>. Accessed 18 Jan 2023.
- WHO. (2017). *WHO Child Growth Standards - head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547185>. Accessed 15 Dec 2022.



- WHO. (2020). Constitution of the World Health Organization. Retrieved from [https://apps.who.int/gb/bd/pdf\\_files/BD\\_49th-en.pdf#page=6](https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/BD_49th-en.pdf#page=6). Accessed 05 Feb 2023.
- WHO. (2022, 14 Nov 2022). Preterm Birth Fact Sheet. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Accessed 02 Feb 2023.
- Wilkinson, N. M., Chen, H. C., Lechner, M. G., & Su, M. A. (2022). Sex Differences in Immunity. *Annu Rev Immunol*, 40, 75-94. doi:10.1146/annurev-immunol-101320-125133
- Wollmann, H. A. (1998). Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 146(7), 714-726. doi:10.1007/s001120050315
- World Bank Data. (2021). Mortality rate, under-5 (per 1,000 live births) - Ghana. Retrieved from [https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT?locations=GH&most\\_recent\\_value\\_desc=true](https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT?locations=GH&most_recent_value_desc=true). Accessed 01. Jun 2023.
- World Meteorological Organization. Weather Information for Kumasi. *Monthly Climatological Information for the 30-Year Period 1981–2010*. Retrieved from <https://worldweather.wmo.int/en/city.html?cityId=922>. Accessed 16 Feb 2023.
- Zemlin, M., & Gortner, L. (2020). Intrauterines Wachstum, Wachstumsstörungen und Postmaturität. In G. F. Hoffmann, M. J. Lentze, J. Spranger, F. Zepp, & R. Berner (Eds.), *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis* (pp. 541-546). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

## **Danksagung**

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jürgen May herzlich danken für die Möglichkeit, in der MBC von Anfang an mitzuarbeiten, wissenschaftliches Arbeiten zu lernen und meine Promotionsarbeit abzulegen.

Ich danke weiterhin allen Mitarbeitenden des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin Hamburg für die sehr gute Betreuung und Unterstützung. Dr. Ralf Krumkamp möchte ich danken für seine Zeit und Mühe, mir die Fertigkeiten beizubringen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Dr. med. Robin Kobbe danke ich für die Denkanstöße zur inhaltlichen Ausrichtung der Arbeit und seine Hilfe bei allen aufkommenden Fragen. Insbesondere möchte ich Dr. Nicole Gilberger vielmals danken für ihre beständige Unterstützung, inhaltlich, organisatorisch, wie auch persönlich, über den gesamten Verlauf der Promotionsarbeit. Von der Studienabschlussarbeit, über die Zeit in Ghana, bis zur Finalisierung der letzten Worte dieser Arbeit hattest du jederzeit ein offenes Ohr für mich. Ich habe mich rundum gut betreut gefühlt und bin sehr dankbar, dass die Arbeit an dieser Dissertation mit so viel Freude verbunden war.

Den Mitarbeitenden des KCCR und des APH in Ghana möchte ich ebenfalls für die gute Zusammenarbeit danken. Ich habe in der Zeit viele Eindrücke sammeln und so viel von euch lernen dürfen.

Ein großer und herzlicher Dank gilt auch meinen Freundinnen Alma Gretenkord, Zozan Bulut, Lucie Lerho und Larissa Humbert. Ich bin sehr froh, dass ihr, ob in Ghana oder in Berlin, stets an meiner Seite wart. Danke für eure emotionale Unterstützung in allen Höhen und Tiefen, für die Ablenkung, aber auch den Fokus, wenn er nötig war.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meiner Mutter Thi Le Thanh Nguyen und meiner Schwester Kim für ihre Unterstützung und den Glauben an meine Fähigkeiten.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Antonia Mi Tran