

**Abb. 101:** Sichelzellanämie

logischer Ausfallserscheinungen diskutiert werden.

Die mit einer schweren Malaria obligat einhergehende Anämie ist nur teilweise Folge der Lyse parasitierter Erythrozyten. Pathogenetisch bedeutsamer sind gegen Plasmodien gerichtete Antikörper, die auch mit Bestandteilen nicht-parasitierter Erythrozyten reagieren und so einen hämolytischen Autoimmunprozess unterhalten können. Eine Depression der Erythropoese, wahrscheinlich Folge erhöhter Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine, trägt ebenfalls zur Anämie bei.

Eine sterile Immunität, die gegen erneute Infektionen vollständig schützt, bildet sich bei der Malaria nicht aus. Allerdings ist bei älteren Kindern und Erwachsenen in Endemiegebieten eine sogenannte Teilimmunität zu beobachten, die durch chronisch-latente Infektionen bei geringer Parasitämie, dabei jedoch nur mitigierte oder gänzlich fehlende klinische Symptome gekennzeichnet ist. Zur Aufrechterhaltung dieser Teilimmunität sind kontinuierliche Exposition und häufige Re-Infektionen mit unterschiedlichen Parasitenstämmen erforderlich, wie sie in Hyperendemiegebieten gegeben sind.

Die hohe Morbidität und Mortalität von Kindern im Alter zwischen 0,5 und 5 Jahren in solchen Regionen wird darauf zurückgeführt, dass sich eine ausreichende Teilimmunität noch nicht ausbilden konnte. In den ersten Lebensmonaten vermitteln dagegen antiparasitäre

mütterliche Antikörper einen partiellen Schutz vor schweren Verläufen der Erkrankung.

Neben der spezifischen Immunantwort wirken einige vererbliche und in Endemiegebieten oft zu findende Erythrozytenanomalien offenbar protektiv. Dazu zählen in erster Linie die heterozygote Anlage für Sichelzellanämie (sickle cell trait, HbS/HbA), bestimmte Formen der Thalassämie, der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie das Fehlen bestimmter Duffy-Blutgruppen-Antigene ( $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ) bei der Vivax-Malaria. Auch die genetisch determinierte Expression bestimmter humaner Leukozytenantigene (HLA) und allelische Varianten des Tumor-Nekrose-Faktors scheinen mit einem relativen Schutz gegen schwere Verlaufsformen der *Malaria tropica* assoziiert zu sein. Weitere genetische Schutzfaktoren sind in genomweiten Analysen inzwischen identifiziert worden. Solche Faktoren vermitteln jedoch lediglich einen relativen, niemals einen kompletten Schutz vor einer Malaria.

#### 6.1.1.1 *Malaria tropica* (*P. falciparum*)

Patienten mit einer importierten *Malaria tropica* stellen sich in der Regel innerhalb 1–2 Wochen nach der Rückkehr aus einem Endemiegebiet vor. Allerdings kann sich die Erkrankung auch, abhängig von der individuellen Immunitätslage, einer eventuellen Chemoprophylaxe und anderen Faktoren zu einem späteren Zeitpunkt erstmalig manifestieren. Daher ist grundsätzlich jede fieberhafte Erkrankung nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet bis zu ihrem Abschluss als eine Malaria anzusehen und eine entsprechende Diagnostik ist zu veranlassen. Dies gilt auch, wenn eine empfohlene Chemoprophylaxe korrekt durchgeführt wurde oder eine andere Erkrankung zunächst wahrscheinlicher erscheint.

Während Todesfälle durch eine *Malaria tertiana* oder *quartana* sehr selten sind, kann eine *Malaria tropica* innerhalb weniger Tage zum Tode führen; eine unbehandelte *Malaria tropica* verläuft insbesondere bei nicht-immunen Patienten häufig tödlich. Dies gilt auch für *P. knowlesi*-Infektionen. Schwere Krankheitsbilder der *Malaria tropica* ergeben sich sowohl in endemischen Gebieten als auch bei importierten Infek-

tionen aus Komplikationen, die aus einer primär unkomplizierten Infektion schnell eine schwere und komplizierte Malaria entstehen lassen können. Schwangere und Kinder sind besonders durch schwere Verläufe der Infektion bedroht, die oft mit einer ungünstigen Prognose einhergehen.

Gastrointestinale Symptome sind sehr häufig. Es finden sich besonders die biliäre, ikterisch verlaufende Malaria, die im Endstadium zu einem Leberausfallskoma führen kann und Durchfälle (dysenterische und choleraische Form mit Blutungen bzw. schneller Dehydrierung). Die wichtigsten Komplikationen der Malaria sind die zerebrale Malaria und schwere Anämie. Hypoglykämien, Dehydrierung und Krampfanfälle sind bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen. Die zerebrale Malaria ist für den überwiegenden Teil der Todesfälle durch eine *Malaria tropica* verantwortlich.



**Abb. 102:** *Malaria tropica*, Gehirnhämorrhagien.  
Quelle: [25]

Das Risiko schwerer neurologischer Komplikationen ist bei nichtimmunen Menschen und bei Erstinfektionen von Kindern in Endemiegebieten sehr hoch. Frühsymptome sind Fieber, Appetitlosigkeit bzw. Ess- und Trinkschwäche, begleitet von Erbrechen und Husten. Eine allmähliche Verschlechterung des Zustandes über Benommenheit, Desorientierung, Delirium und Agitation bis zum Koma ist möglich. Im Extremfall fehlen jegliche Prodromi. Die komatösen Patienten haben in der Regel einen gesteigerten Muskeltonus, der Liquordruck ist normal. Besonders bei Kindern treten häufig Krampfanfälle auf, wobei generalisierte Konvulsionen überwiegen. Hypoglykämie und Hyperpyrexie müssen als Ursache ausgeschlossen werden.

Bei Kindern kommt es zu verschiedenartigen neurologischen Residuen nach zerebraler Malaria in mehr als 10 % der Fälle. Hemiparesen, Aphasie, Spastizität, zerebelläre Ataxien, mentale Retardierung und andere Bilder sind beschrieben worden.

Das Ausmaß der Anämie, die bei importierter Malaria meist normozytär ist, ist vom Ausmaß und/oder der Dauer einer Parasitämie abhängig. Die Anämie kann so ausgeprägt sein, dass Transfusionen notwendig werden. Klinisch zeigen sich Tachykardie, Dyspnoe, Blässe und eventuell Ikterus (eher bei Erwachsenen); aber auch Verwirrtheit, Unruhe, Hepatomegalie, Lungenödem und Herzversagen werden der Anämie zugeschrieben. Die schwere Malaria-Anämie trägt erheblich zu der hohen Sterblichkeit von Kleinkindern (besonders unter 2 Jahren) in Endemiegebieten bei.

Hypoglykämien sind bei infizierten Kindern unter 3 Jahren häufig und werden nicht selten von einer Lactatazidose begleitet. Insbesondere sind komatöse und krampfende Kinder, sowie Patienten mit hohen Parasitämien gefährdet. Die Symptome der Hypoglykämie wie Hungergefühl, Schwäche, Schwitzen, Tachykardie, Unruhe, Bewusstseinstörung und schließlich Konvulsionen und Koma können durch andere Zeichen der Infektion überlagert sein und so die Diagnose erschweren. Eine Hypoglykämie kann eine zerebrale Malaria imitieren und sollte daher stets ausgeschlossen werden. Außerdem ist die unter Therapie mit Chinin mögliche Hypoglykämie abzugrenzen.

An Malaria erkrankte Kinder sind oftmals deutlich dehydriert. Bei verminderter peripherer Durchblutung mit einer progredienten Störung des Säure-Basen-Haushaltes fällt neben dem herabgesetzten Hautturgor die tiefe azidotische Atmung auf. Hypoglykämie trägt zur Azidose bei. Die Schleimhäute sind trocken, die Augen je nach Ausmaß des Flüssigkeitsverlustes eingesunken. Bei Oligurie ist der Urin dunkel. Hyperpyrexie (Temperatur > 40°C rektal) betrifft ebenfalls in erster Linie Kinder. Diese können dann Fieberkrämpfe und neurologische Symptome entwickeln.

Andere Komplikationen der schweren *Malaria tropica* treten häufiger, jedoch nicht ausschließlich, bei Erwachsenen auf. Dazu zählt das

akute Nierenversagen, das bis zur Urämie fortschreiten kann. Mit dem Rückgang der Parasitämie unter spezifischer antiparasitärer Therapie bessert sich der Zustand der Patienten meist und es kommt zu residuenloser Ausheilung der Infektion.

Schwarzwasserfieber bezeichnet eine Hämoglobinurie durch massive intravasale Hämolyse, die bei schwerer Malaria tropica beschrieben wurde und während eines Fieberanfalls auftritt. Die Pathogenese dieses seltenen Krankheitsbildes ist noch immer unklar. Autoimmunologische Prozesse werden vermutet; Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel prädisponiert offenbar für Schwarzwasserfieber.

Auch das mit einer hohen Letalität behaftete Lungenödem bei schwerer Malaria tropica ist bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern. Eine zunehmende Hyperventilation kann diesem vorausgehen, möglich ist aber auch ein akutes Auftreten. Ein Lungenödem kann aber auch noch Tage nach dem Beginn einer antiparasitären Therapie entstehen. Gefährdet sind auch oligo- oder anurische Patienten unter Infusionstherapie; die Flüssigkeitszufuhr ist deshalb restriktiv zu handhaben.

Spontanblutungen, von Epistaxis und Retinablutungen bis Hämatemesis, und eine Verbrauchskoagulopathie betreffen oft nicht-immune Patienten mit importierter Malaria und werden bei bis zu 10 % der erwachsenen Patienten gefunden.

Die Malaria tropica ist bei Schwangeren mit einer hohen Letalität für Mutter und Kind verbunden. Es kommt zur Sequestrierung von Parasiten in der Plazenta und zu einer Behinderung des diaplazentaren Austausches. Folge ist eine hohe Rate an Aborten, besonders bei nichtimmunen Schwangeren im ersten Trimenon. Aus diesem Grunde ist eine Malariaphylaxe in der Schwangerschaft unbedingt erforderlich.

Die Inzidenzen der Malaria werden durch das gleichzeitige Vorliegen einer HIV-Infektion offenbar nicht beeinflusst. Der Krankheitsverlauf zeichnet sich jedoch durch höhere Parasitenlasten und die damit verbundenen Komplika-

tionen aus. Allerdings geht die Malaria tropica bei Nichtimmunen immer mit einer Immunsuppression einher, die sich in einer Prädisposition für zusätzliche bakterielle Infekte und Septikämien äußert.

**Symptomatik der schweren und komplizierten Malaria:**

- Bewusstseinsstörungen, ausgeprägte Schwäche
- zerebrale Malaria (Koma bei Nachweis von *P. falciparum* und Ausschluss anderer Ursachen)
- generalisierte Krampfanfälle
- normozytäre Anämie (Hb < 5 g/dl)
- Nierenversagen (Kreatinin > 3 mg/dl)
- Ikterus (Bilirubin > 2,5 mg/dl)
- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Säure-Basen-Entgleisung
- Lungenödem
- Kreislaufversagen, Schock (algide Malaria)
- Spontanblutungen
- disseminierte intravasale Koagulopathie
- Hyperpyrexie (> 40°C rektal)
- Hyperparasitämie (> 5 % der Erythrozyten parasitär befallen)
- Hämoglobinurie

Die komplizierte Malaria kann in eine bedrohliche und eine lebensbedrohliche Form eingeteilt werden.

Eine Malaria tropica ist als bedrohlich anzusehen und der Patient muss engmaschig überwacht werden, wenn mindestens einer der folgenden Befunde vorliegt:

- schwere Anämie (Hb < 8 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin > 2,5 mg/dl bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin C-Werte)
- Transaminasenerhöhung auf mehr als das 3-fache
- Ikterus (Bilirubin > 3 mg/dl)
- Hyperparasitämie (> 5 % der Erythrozyten von Plasmodien befallen oder > 100.000 Plasmodien/µl)

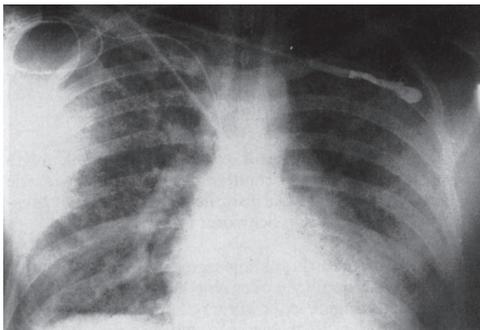
Eine Malaria tropica ist als lebensbedrohlich anzusehen und der Patient muss unverzüglich intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden, wenn mindestens einer der folgenden Befunde vorliegt:

- Bewusstseinsbeeinträchtigung, zerebraler Krampfanfall
- respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Schocksymptomatik
- Spontanblutungen
- Azidose (Basendefizit > 8 mmol/l), Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l)
- sichtbarer Ikterus

### 6.1.1.2 Malaria tertiana (*P. vivax*, *P. ovale*)

Das klinische Bild der Malaria tertiana ist zunächst dem der Malaria tropica ähnlich. Nach primär uncharakteristischen Beschwerden stellt sich die „Tertiana“-Periodik nach einigen Tagen ein. Trotz der im Vergleich zur Malaria tropica nicht minder heftigen Fieberattacken (Dauer etwa 4 Stunden) sind komplizierte Verläufe und Todesfälle selten. Für Infektionen mit *P. vivax* werden häufiger vital bedrohliche Milzrupturen bei akuter schneller Milzvergrößerung beschrieben als für solche durch *P. falciparum*; die Milzruptur ist jedoch insgesamt eine seltene Komplikation der Malaria tertiana.

Neben ihrer differenzialdiagnostischen Bedeutung zeichnen sich Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* durch ihre möglichen Rezidive bei



**Abb. 103:** Schocklunge bei Malaria tropica; Transparenzminderung und Vermehrung der interstitiellen Zeichnung, Vergrößerung des Herzens. Quelle: [11]

unzureichender Therapie aus. Hypnozoiten in der Leber, die aus bisher nicht endgültig geklärten Gründen nach einer Latenzzeit in den Vermehrungszyklus eintreten, können aus völligem Wohlbefinden heraus zu einem Rezidiv führen. Derartige Rezidive können Monate bis Jahre nach einem Tropenaufenthalt erhebliche diagnostische Probleme machen, auch wenn anamnestisch keine Malariaerkrankung auszumachen ist.

### 6.1.1.3 Malaria quartana (*P. malariae*)

Wie die Malaria tertiana gehört auch die Malaria quartana zu den benignen Malariaformen. Fieberanfälle, die durch diese Erregerspezies hervorgerufen werden, neigen zu frühzeitiger Periodik; Komplikationen der akuten Erkrankung sind selten. Als Spätkomplikation wird gelegentlich ein Malaria quartana-assoziiertes nephrotisches Syndrom bei Kindern aus Hochendemiegebieten gefunden; sie tritt unter dem Bild eines nephrotischen Syndroms, dem klinischen Korrelat einer Immunkomplexnephritis, auf. Es treten ausgeprägte nephrogene Ödeme, Ergüsse und Aszites sowie Anämie und Hepatosplenomegalie auf. Der chronische Verlauf ist durch antiparasitäre Therapiemaßnahmen nicht zu beeinflussen; Steroide sind nicht bei allen Patienten wirksam. Eine Malariaphylaxe könnte die Ausbildung des nephrotischen Syndroms verhindern.

Seltener als bei der Malaria tertiana treten bei der Malaria quartana Rückfälle auf. Dabei handelt es sich um sogenannte Rekrudeszenzen, die ihren Ursprung wahrscheinlich von unterhalb der Nachweisgrenze liegenden Dauerformen der Parasiten nehmen. Rekrudeszenzen können noch Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion erneute klinische Manifestationen der Infektion hervorrufen.

### 6.1.1.4 Malaria durch *P. knowlesi*

1–2 Wochen nach der Infektion kommt es zu Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen. Wegen der raschen Vermehrung der Parasiten kann es zu sehr hohen Parasitämien kommen. Mikroskopisch kann es wegen