

Malaria – Diagnostik

T. Löscher
M. Hoelscher
H. D. Nothdurft

Die Malaria ist weltweit eine der wichtigsten Infektionskrankheiten. Nach Schätzungen der WHO erkranken pro Jahr 300–500 Millionen Menschen, mit 1–2 Millionen Todesfällen, die vorwiegend Kinder im tropischen Afrika betreffen (14). In Deutschland wurden in den letzten Jahren im Durchschnitt etwa 1000 importierte Malariafälle pro Jahr gemeldet. Die Zahlen der Statistik der Krankenhaus-Entlassungsdiagnosen liegen etwa doppelt so hoch. Die Zahl der im Ausland erkrankten deutschen Reisenden ist nicht bekannt. Nach dem neuen Infektionsschutzgesetz wurden 2001 insgesamt 1040 Importfälle gemeldet (11). Dabei wurde *Plasmodium falciparum*, der Erreger der gefährlichen Malaria tropica, mit 73% bei weitem am häufigsten nachgewiesen. An zweiter Stelle lag *Plasmodium vivax* mit 17%, gefolgt von *Plasmodium ovale* mit 4% und *Plasmodium malariae* mit 3% (Mischinfektionen 3%). Über 80% aller Malariaeinschleppungen wurden im tropischen Afrika erworben.

Übertragung

Die Verbreitung der durch vier verschiedene Erreger verursachten Malaria (**Tab. 1**) ist heute auf die Tropen und einige subtropische Regionen begrenzt. Die Übertragung erfolgt durch weibliche Stechmücken der Gattung Anopheles, gelegentlich auch durch Transfusion oder Transplantation, durch Laborexposition (z.B. Nadelstichverletzungen) oder diaplazentar (kongenitale Malaria). In seltenen Fällen werden Malaria-Erreger auch außerhalb ihrer Verbreitungsgebiete durch mit Flugzeugen importierte, infizierte Moskitos übertragen (7,8,10); meist in der Nähe internationaler Flughäfen als so genannte Flughafen-Malaria, möglicherweise jedoch auch entfernt davon durch Mitnahme infizierter Moskitos im Reisegepäck (sog. Gepäck-Malaria). Zudem wurden in Südeuropa Fälle einer autochthonen Übertragung durch lokal vorhandene Anopheles-Mücken beobachtet, die sich an parasitärischen Menschen (am ehesten an gesunden, teilimmunen Parasitenträgern aus Endemiegebieten) infizierten (13). Auch in Deutschland gibt es regional Anopheles-Mücken, die grundsätzlich infizierbar sind und 1997 in zwei Fällen für eine autochthone Übertragung verantwortlich gemacht wurden (5).

Malaria – Diagnosis

Ätiologie und Pathogenese

Die bei einem infektiösen Moskitostich inokulierten Infektionsformen (Sporozoiten) der Plasmodien dringen in Leberzellen ein, vermehren sich in diesen (Gewebeschizogonie) und werden vor Ende der Inkubationszeit freigesetzt, um dann Erythrozyten zu befallen. Nur bei den Erregern der Malaria tertiana (*Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*) können Parasiten in Leberzellen vor Beginn der Geweschizogonie langfristig persistieren (Hypnozoiten) und zu Rezidiven über viele Jahre führen. Der Befall der Erythrozyten führt zum typischen, ausschließlich für die Erkrankung verantwortlichen Vermehrungszyklus der Blutschizogonie. Bereits nach wenigen Zyklen beginnt die klinische Symptomatik mit Fieber und Allgemeinsymptomen als Folge der Zerstörung befallener Erythrozyten, der Freisetzung parasitärer Substanzen (Malaria-Toxine u.a.) und einer ausgeprägten Aktivierung der Synthese verschiedener Zytokine (TNF, IL-1 u.a.).

Bei **Malaria tertiana und quartana** erfolgt die erythrozytäre Vermehrung meist synchron in Art-typischen 2- bzw. 3-tägigen Intervallen mit entsprechenden Fieberschüben (**Tab. 1**). Der Anteil befallener Erythrozyten (Parasitämie) ist auf maximal 1–2% begrenzt, da nur junge bzw. alte Erythrozyten parasitiert werden.

Bei **Malaria tropica** ist die Vermehrung häufig asynchron und es können alle Erythrozyten befallen werden. Der Parasitämie sind somit keine Grenzen gesetzt. Zudem kommt es mit Beginn der Schizogonie zur Präsentation parasitärer Proteine (PfEMP1 u.a.) an der Erythrozytenmembran, die als Liganden zu Gefäßendothelrezeptoren dienen. Folge ist eine fast vollständige Sequestration der mit heranreifenden Blutschizonten befallenen Erythrozyten am Endothel von Kapillaren und postkapillären Venolen. Teilungsformen (Schizonten) sind daher bei *P. falciparum* nur selten im peripheren Blut zu finden. Zytoadhärenz und mangelnde Deformierbarkeit parasitierter Erythrozyten führen zur mikrovaskulären Obstruktion mit Störung von Perfusion, Nutrition und Oxygenierung insbesondere im Gehirn, aber

Institut

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. T. Löscher), Medizinische Klinik Innenstadt (komm. Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff), Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenz

Prof. Dr. med. T. Löscher · Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin · Leopoldstraße 5 · 80802 München · Tel.: 089/21803517 · Fax: 089/336112 · E-Mail: loescher@lrz.uni-muenchen.de

eingereicht: 8.4.2003 · akzeptiert: 13.5.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1290–1293 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Malaria-Erreger und Malaria-Erkrankungen.

Erreger	Erkrankung	Inkubationszeit	Dauer der Blutschizogonie	Fiebrerrhythmus	Parasitämie	Symptomatik (bei Nicht-Immunen)
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica	6–30 Tage (gel. länger)	48 h (oft asynchron)	irregulär	unbegrenzt	irreguläres Fieber, Organkomplikationen
<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	Malaria tertiana	12 Tage bis >1 Jahr	48 h (meist synchron)	48 h*	maximal 1–2%	Fieber jeden 2. Tag*
<i>P. malariae</i>	Malaria quartana	20–50 Tage (gel. länger)	72 h (meist synchron)	72 h	maximal 1–2%	Fieber jeden 3. Tag

* bei *Plasmodium vivax* auch tägliches Fieber möglich (bei mind. 2 verschiedenen Parasitengenerationen)

auch in allen anderen Organen, vor allem Niere und Lunge. Die Schwere der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen korreliert im Wesentlichen mit der Parasitämie (16). Allerdings gibt es auch schwere Erkrankungen bei niedriger Parasitämie und umgekehrt. Bei Menschen, die in Hochendemiegebieten aufwachsen, entwickelt sich nach vielfachen Infektionen eine Teilimmunität, die sich nach Verlassen der Endemiegebiete und Wegfall ständiger Reinfektionen wieder zurückbildet.

Klinik

Die **Inkubationszeit** ist variabel (Tab. 1) und beträgt mindestens 6 Tage (bei *Malaria tropica* meist 1–4 Wochen), bei *Malaria tertiana* und *quartana* gelegentlich bis zu mehreren Jahren. Bei Patienten, die aus Endemiegebieten stammen, kann auch eine *Malaria tropica* noch Jahre nach Verlassen des Endemiegebietes auftreten. Außerdem sind bei diesen teilimmunen Patienten auch asymptomatische Parasitämien möglich.

Leitsymptom der Malaria ist Fieber. Dieses manifestiert sich häufig nicht in Form der vielfach als typisch angesehenen Fieberanfälle mit Schüttelfrost, raschem Fieberanstieg und Schweißausbruch. Am ehesten treten solche Fieberanfälle in Art-typischen Intervallen bei der *Malaria tertiana* (48 h) und *quartana* (72 h) auf, während bei der *Malaria tropica* oft völlig unregelmäßiges Fieber oder eine Kontinua vorliegen. Häufige weitere Symptome sind Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen. Auch fieberhafte Durchfälle sind nicht selten ein Symptom der *Malaria tropica* und wurden in verschiedenen Studien in 10–25% bei nicht-immunen Patienten beobachtet (1, 3, 4). Zudem können zahlreiche weitere Symptome wie trockener Husten, Erbrechen, Ikterus, zerebrale und kardiopulmonale Symptome auftreten.

kurzgefasst: Die häufigsten Fehldiagnosen bei Malaria sind akute respiratorische Infektion, grippaler Infekt und fieberhafte Reisediarrhoe.

Bei *Malaria tropica* können sich rasch **Komplikationen** entwickeln (Tab. 2). Am häufigsten sind zerebrale Malaria, akutes Nierenversagen und respiratorische Insuffizienz (Abb. 1). Oft treten mehrere Komplikationen gleichzeitig oder in engem zeitlichen Zusammenhang auf. Die klinischen Untersuchungsbefunde sind meist wenig charakteristisch. Selbst Fieber kann zum Untersuchungszeitpunkt fehlen. Eine Anämie entwickelt sich oft erst nach Tagen, ebenso eine Hepatosplenomegalie. Bei schwer verlaufender *Malaria tropica* ste-



Abb. 1 Röntgenaufnahme des Thorax bei einem Patienten mit ARDS (Malaria-Schocklungen-Syndrom) im Rahmen einer komplizierten *Malaria tropica*.

hen die durch Komplikationen bedingten Symptome und Befunde im Vordergrund (Tab. 2). Laborchemisch ist insbesondere bei *Malaria tropica* eine Thrombozytopenie charakteristisch, jedoch nicht obligat. Meist besteht eine LDH-Erhöhung und ein erniedrigter Haptoglobin-Spiegel. Ein Hb-Abfall erfolgt häufig verzögert, die Leukozytenzahl ist meist normal oder erniedrigt (Leukozytose deutet auf Sekundärinfektionen hin, z.B. Pneumonie). Weitere pathologische Laborbefunde korrelieren mit dem Auftreten von Komplikationen und zeigen das Ausmaß von Organstörungen an (Tab. 2).

Natürlicher Verlauf und Prognose

Initial sind die verschiedenen Malariaformen klinisch meist nicht zu unterscheiden und auch die *Malaria tertiana* wird vom Patienten oft als schwere Erkrankung erlebt. **Todesfälle** treten jedoch **fast ausschließlich bei der Malaria tropica** auf. Gelegentliche Komplikationen bei *Malaria tertiana* und *quartana* sind schwere Anämie, Milzruptur und die Entwicklung einer chronischen Glomerulonephritis bei *Malaria quartana*. Die Letalität der unbehandelten *Malaria tropica* schwankt je nach Immunitätslage und Lebensalter zwischen weniger als 1% und über 20% (9, 14, 16) und steigt auf 60% bei einer Parasitämie von

Tab.2 Komplizierte Malaria tropica: Definition und Befunde bei Erwachsenen (16), abweichende Kriterien bei Kindern siehe: www.dtg.mwn.de/wb/II.htm.

Eine komplizierte Malaria tropica liegt vor bei mindestens einem der folgenden

klinischen Befunde:

- Bewusstseinsentrübung
- wiederholte zerebrale Krampfanfälle (> 3/24 h)
- respiratorische Insuffizienz
- wesentliche Spontanblutungen
- Schock
- schwere Anämie (Hb < 8 g/dl)
- Niereninsuffizienz (< 400 ml/24 h)

Laborbefunde:

- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Azidose (pH < 7,25, Plasmabikarbonat < 15 mmol/l)
- Transaminasen im Serum mehr als 3fach erhöht
- Ikterus (Bilirubin > 3 mg/dl bzw. > 50 µmol/l)
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 3 mg/dl bzw. > 265 µmol/l)
- Hämoglobinurie
- Hyperparasitämie (> 5% der Erythrozyten befallen oder > 100 000 Plasmodien/µl Blut)

mehr als 10%. Die zerebrale Malaria verläuft unbehandelt fast immer tödlich (16). Während die Sterblichkeitsrate der importierten Malaria tropica in Deutschland nach den Meldezahlen in den 70er Jahren noch bei 10% lag, betrug sie in den letzten Jahren 2–3,5% (1999: 2,7%). Komplikationen und Todesfälle sind dabei überwiegend durch fehlende oder verzögerte Diagnosestellung bedingt (11).

Spätrezidive treten nur bei Malaria tertiana auf (s.o.) und können sich noch nach Jahren manifestieren. Bleibende Schädigungen nach Malariaerkrankungen sind insgesamt selten. Nach komplizierter Malaria tropica mit (Multi)-Organversagen können jedoch Organfunktionsstörungen persistieren, wie z.B. neurologische Schädigungen nach zerebraler Malaria (2, 12).

kurzgefasst: Die Letalität der unbehandelten Malaria tropica bei Nicht-Immunen (z.B. Reisende aus Malaria-freien Gebieten, Kleinkinder in Malariagebieten) liegt bei ca. 20%.

Diagnostik

Fieberhafte Erkrankungen während oder nach Aufhalten in Endemiegebieten sind immer Malaria-verdächtig. Der Fiebertyp spielt keine Rolle, da insbesondere bei Malaria tropica das Fieber völlig variabel verlaufen kann. Die Indikation zur Diagnostik ist auch unabhängig davon, ob monosymptomatisches Fieber vorliegt oder Fieber mit Begleitsymptomen (Abb.2).

kurzgefasst: Jedes unklare Fieber nach Aufenthalt in Malariagebieten ist ein Malariaverdacht bis zum Beweis des Gegenteils!

Durchführung und Beurteilung der mikroskopischen Malariadiagnostik erfordern spezielle Erfahrung (Malariadiagnostik-Kurse für MTLAs und Ärzte siehe unter www.dtg.mwn.de). Wenn keine ausreichende Erfahrung vorliegt, sollte bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria Blut in einem spezialisierten Labor bzw. einer tropenmedizinischen Institution untersucht werden. Die **sofortige Einsendung** von luftgetrockneten, unfixierten und ungefärbten dünnen und dicken **Blutausstrichen** (Dicken Tropfen) sowie von **2 ml EDTA-Blut** per Bote oder

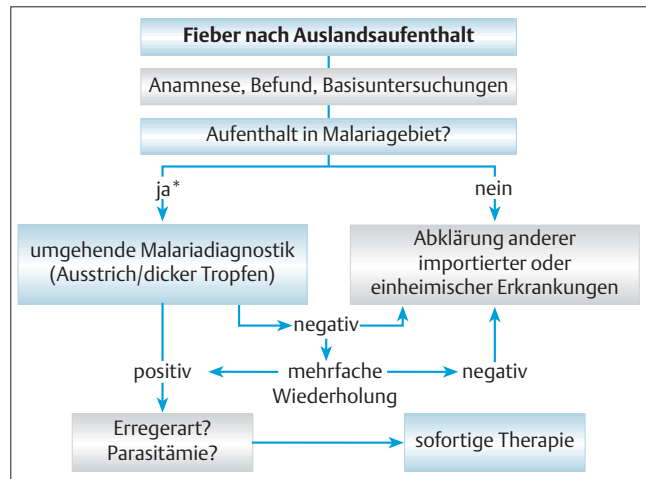


Abb.2 Vorgehen bei Fieber und Verdacht auf importierte Infektionskrankheit (* Diagnostik unabhängig von Fieberverlauf, Zusatzsymptomen und Laborbefunden) (nach 6).

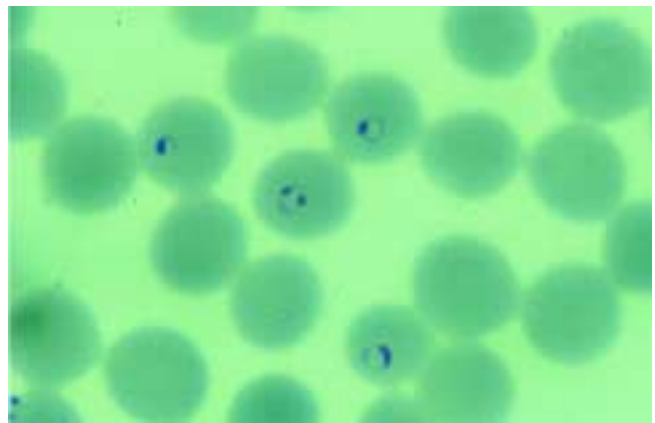


Abb.3 Trophozoiten (Ringformen) von *Plasmodium falciparum*.

Taxi auch über größere Entfernungen kann lebensrettend sein. Das Resultat muss innerhalb weniger Stunden vorliegen.

Beim mikroskopischen Nachweis von Plasmodien ist zudem in jedem Fall eine Speziesdifferenzierung und eine Quantifizierung (Parasitämie als Prozentsatz befallener Erythrozyten oder Zahl der Parasiten pro µl Blut) herbeizuführen (Abb.3). Während der Parasitennachweis das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis dies keineswegs aus. Zu Beginn einer Malaria können die Parasiten so spärlich sein, dass sie selbst im Dicken Tropfen (Anreicherung pro Gesichtsfeld um den Faktor 10–20) noch nicht nachgewiesen werden können. Bei dringendem Verdacht muss der Plasmodiennachweis in 12- bis 24-stündlichem Abstand mehrfach versucht werden (6). Dabei **kann Blut unabhängig vom Fiebrerrhythmus abgenommen werden**, da Plasmodien grundsätzlich jederzeit und keinesfalls nur während des Fieberanstiegs nachweisbar sind.

kurzgefasst: Diagnostischer Goldstandard ist nach wie vor der direkte Erregernachweis durch die mikroskopische Untersuchung des gefärbten Blutausstrichs und des Dicken Tropfens.

Andere Nachweismethoden wie Malaria-Schnelltests zum Nachweis zirkulierender Parasitenantigene, die QBC-Methode (quantitative Buffy coat Analyse) oder die PCR können im Einzelfall wichtige Zusatzinformationen geben. Allerdings sind sowohl falsch-negative wie falsch-positive Ergebnisse möglich (15). Eine Antikörperbestimmung ist nicht zur Diagnostik einer akuten Malaria geeignet.

kurzgefasst: Malaria-Schnelltests und andere indirekte Diagnostikmethoden dürfen die umgehende mikroskopische Blutuntersuchung keinesfalls ersetzen oder verzögern.

Malariaparasiten werden bei der Blutbild-Differenzierung durch automatische Zählgeräte nicht oder unzureichend erfasst. In Anbetracht zwar seltener, aber nicht auszuschließender atypischer Übertragungen (z.B. Flughafen- oder Transfusions-Malaria, autochthone Infektion in Europa) ist heute **bei jeder unklaren, schweren fieberhaften Erkrankung** (z.B. unklare Sepsis) die **mikroskopische Untersuchung eines gefärbten Blutaussstrichs empfehlenswert**, auch wenn kein Aufenthalt in Malariagebieten vorausging (5, 7, 8, 10, 13). Bei einer Malaria tropica, die bereits einige Tage besteht und sich möglicherweise einem kritischen Stadium nähert, ist die Parasitendichte im peripheren Blut im Allgemeinen so hoch, dass sie auch von einem Untersucher mit geringer Erfahrung erkannt werden kann, vorausgesetzt dass Färbung und mikroskopische Untersuchung regelrecht durchgeführt wurden.

Der **Nachweis von Plasmodien ist meldepflichtig** (nichtnamentliche Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz).

Fazit

Die Malaria ist eine der wichtigsten und gefährlichsten Erkrankungen während und nach Reisen in ihre Verbreitungsgebiete. Leitsymptom beim Nicht-Immunen (z.B. Reisende aus Malaria-freien Gebieten) ist Fieber, das insbesondere bei der gefährlichen Malaria tropica völlig variabel verlaufen kann. Zudem können zahlreiche weitere Symptome wie Durchfälle, trockener Husten, Erbrechen, Ikterus, zerebrale und kardiopulmonale Symptome auftreten und zu folgenschweren Fehldiagnosen führen.

Jedes unklare Fieber nach Aufenthalt in Malariagebieten ist Malaria-verdächtig und erfordert eine umgehende diagnostische Abklärung. Diagnostischer Goldstandard ist unverändert der direkte Erregernachweis durch die mikroskopische Untersuchung des gefärbten Blutaussstrichs und des Dicken Tropfens. Malaria-Schnelltests und andere indirekte Diagnostikmethoden können Zusatzinformationen liefern. Sie dürfen die umgehende mikroskopische Blutuntersuchung jedoch keinesfalls ersetzen oder verzögern. Entscheidend für die Vermeidung von komplizierten Verläufen und von Todesfällen ist die frühzeitige Diagnose.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 D'Acromont V, Landry P, Mueller I et al. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 481–486
- 2 Holding PA, Stevenson J, Peshu N, Marsh K. Cognitive sequelae of severe malaria with impaired consciousness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 529–534
- 3 Jelinek T, Nothdurft HD, Löscher T. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. *J Travel Med* 1994; 1: 199–202
- 4 Jelinek T, Schulte C, Behrens R et al. Imported Falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 572–576
- 5 Krüger A, Rech A, Su XZ, Tannich E. Two cases of autochthonous Plasmodium falciparum malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous Anopheles plumbeus. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 983–985
- 6 Löscher T. Differentialdiagnose und Management importierter Infektionskrankheiten. Urban & Fischer, München, Jena, In: Klinische Infektiologie. Hrsg.: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E. 2000
- 7 Mantel CF, Klose C, Scheurer S, Vogel R, Wesirow AL, Bienzle U. Plasmodium falciparum malaria acquired in Berlin, Germany. *Lancet* 1995; 346: 320–321
- 8 Mouchet J. Airport malaria: a rare disease still poorly understood. *Euro Surveill* 2000; 5: 75–76
- 9 Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH et al. Age as a Risk Factor for Severe Manifestations and Fatal Outcome of Falciparum Malaria in European Patients: Observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 990–995
- 10 Praetorius F, Altröck G, Brees N, Schuh N, Faulde M. Importierte Anopheles: Im Gepäck oder aus dem Flugzeug? *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 998–1002
- 11 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2001, Berlin, 2002
- 12 Roze E, Thiebaut MM, Mazevet D et al. Neurologic sequelae after severe falciparum malaria in adult travelers. *Eur Neurol* 2001; 46: 192–197
- 13 Sabatinelli G, Ejoj M, Joergensen P. Malaria in the WHO European Region (1971–1999). *Euro Surveill* 2001; 6: 61–65
- 14 World Health Organization. WHO Expert Committee on Malaria – 20th Report. WHO Technical Report Series 892, Geneva, 2000
- 15 World Health Organization. New Perspectives – Malaria Diagnosis. Report of a joint workshop WHO/USAID informal consultation, WHO, Geneva, 2000
- 16 World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (Suppl 1): 1–31