

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10 (1988) 223 - 233

Zentrum Innere Medizin, Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen
(Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. D. Seidel) (1)
Institut für Allgemeine Hygiene und Tropenmedizin der Universität Göttingen
(Leiter des Instituts: Prof. Dr. med. W. Bommer) (2)

Veränderte Fettstoffwechsel-Parameter bei Patienten mit Malaria — ein diagnostisches Kriterium?

K. H. Nolte¹, P. Cremer¹, A. Kuhlencord², W. Bommer², D. Seidel¹

Einleitung

Unser Interesse für den Zusammenhang zwischen Malaria-Infektionen und Parametern des Lipidstoffwechsels entstand durch das Studium des Krankheitsverlaufes eines Patienten, der an einer transfusionsbedingten Malaria tropica erkrankte (siehe Fall Heinr. G.). Es fielen extreme Veränderungen des Cholesterins und des Lipoproteinmusters auf, deren Wertigkeit an künftigen Malaria-Patienten geprüft werden sollte. In der Literatur wird dieses Problem selten und zum Teil widersprüchlich diskutiert (7, 9, 10, 12, 13).

Material und Methoden

Untersucht wurden die Seren von 16 Patienten, die in der Zeit vom 1. Sept. 1986 bis 1. Okt. 1987 in der Universitätsklinik Göttingen wegen einer Malaria behandelt wurden. Elf Patienten waren mit *Plasmodium falciparum* infiziert, vier Patienten mit *Plasmodium vivax* und in einem Fall kam es zu einer Doppelinfection durch diese beiden Parasiten.

Von den Patienten wurden während der Erkrankung und nach der Genesung Seren gewonnen und in Relation zum Tag der Diagnose, respektive Therapiebeginn (gemeinsamer zeitlicher Bezugspunkt) analysiert. Im Mittel konnten pro Patient drei zeit-differente Proben untersucht werden.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

1. Cholesterin, Triglyzeride

Enzymatische Methoden mit den kommerziell erhältlichen Testkits CHOD-PAP und GPO-PAP der Fa. Boehringer, Mannheim.

Referenzbereiche: Cholesterin 150 - 240 mg/dl; Triglyzeride 50 - 200 mg/dl.

2. Quantitative Lipoproteinelektrophorese

Die Lipoproteinelektrophorese wurde mit dem Testsystem Lipidophor-All-In der Fa. Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg, durchgeführt. Einzelheiten dieses Verfahrens sind an anderer Stelle beschrieben (12).

Referenzbereiche: alpha-Cholesterin 40 - 75 mg/dl bei Frauen, 35 - 65 mg/dl bei Männern; prä- β -Cholesterin 5 - 30 mg/dl; β -Cholesterin 80 - 180 mg/dl.

Ergebnisse

Fallbeschreibung: Heinrich G. (Abb. 1)

Während einer Herzoperation (aorto-koronarer Bypass) wurde der Patient Heinrich G. durch eine Bluttransfusion mit *Plasmodium falciparum* infiziert (11). Der erste Fieberschub trat elf Tage nach der Operation auf; nach zwei weiteren Fieberattacken konnte die Diagnose Malaria tropica gestellt und eine Chloroquin-Therapie begonnen werden, die zur raschen Genesung des Patienten führte.

Präoperativ bestand bei ihm eine Hypercholesterin- (413 mg/dl) und eine Hypertriglyzeridämie (522 mg/dl), die elektrophoretisch als Typ II b-Lipidstoffwechselstörung zu klassifizieren war.

Sechs Tage nach der Operation war die Cholesterinkonzentration auf 223 mg/dl und der Triglyzeridwert auf 303 mg/dl abgefallen. Die Ursache dafür lag im nicht lipidhaltigen Volumenersatz während und nach der Operation. Für diese Überlegung spricht auch der symmetrische Abfall beider Parameter.

Nach einem dann folgenden diskreten Anstieg des Cholesterins kommt es mit den ersten Fieberschüben zu einem extremen Abfall der Cholesterinwerte (114 mg/dl) und einem diskreten Anstieg der Triglyzeride (312 mg/dl). Nach Beginn der Therapie mit Chloroquin (Zeitpunkt 0) waren diese Veränderungen rückläufig. Zehn Tage später betrug das Cholesterin 214 mg/dl und die Triglyzeride 250 mg/dl.

Bemerkenswert waren die Ergebnisse der quantitativen Lipoproteinelektrophorese; ein Vergleich des Lipoproteinstatus vor der Operation mit dem Befund kurz nach der Diagnose Malaria tropica zeigte neben der drastischen Verminderung aller Lipoproteinfraktionen, insbesondere einen Abfall des Alaphipoprotein-Cholesterins auf praktisch nicht mehr nachweisbare Werte (von 74 mg/dl auf 2 mg/dl).

Die Ergebnisse dieser Fallanalyse sollten an künftigen Patienten mit Malaria überprüft werden. Bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose (0. Tag) erwarteten wir eine Hypocholesterin- und eine Hypertriglyzeridämie, die sich in der Rekonvaleszenz normalisieren.

Parameter des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit Malaria (Abb. 2)

Aus der Abbildung 2 geht prima vista hervor, daß die Erwartungen zutreffen. Wir finden im Mittel einen deutlich unter die untere Normgrenze erniedrigten Gesamtcholesterinspiegel zum Zeitpunkt der Diagnose (Mittelwert: 100 mg/dl; S. D.: 20 mg/dl), der sich im Rahmen der anschließend durchgeführten Therapie nach einem diskreten Abfall am zweiten bis vierten Tag langsam erholt und bei den gesunden Patienten normalisiert war (Mittel: 201 mg/dl; S. D.: 59 mg/dl). In allen beobachteten Einzelfällen lag das Gesamtcholesterin unter 150 mg/dl zum Zeitpunkt der Diagnose (höchster Einzelwert 137 mg/dl, niedrigster Einzelwert 59 mg/dl).

Die Verteilung des Cholesterins auf die Lipoproteinfraktionen (Abb. 2 unterer Teil) zeigt anhand der Mittelwerte die vermutete Erniedrigung der Alaphipoproteine auf praktisch nicht mehr meßbare Werte. Im Laufe der Rekonvaleszenz zeigten sie einen deutlichen Anstieg und waren bei den gesunden Patienten mit 59 mg/dl Alaphipoprotein-Cholesterin normalisiert.

Die Triglyzeridwerte zeigten im arithmetischen Mittel (229 mg/dl) die erwartete Hypertriglyzeridämie zum Zeitpunkt der Diagnose mit dann abfallenden Werten. Beachtet werden muß jedoch die erhebliche Standardabweichung mit 120 mg/dl, die

PATIENT: HEINRICH G., TRANSFUSIONSBEDINGTE MALARIA TROPICA; CHOLESTERIN UND TRIGLYCERID-KONZENTRATIONEN

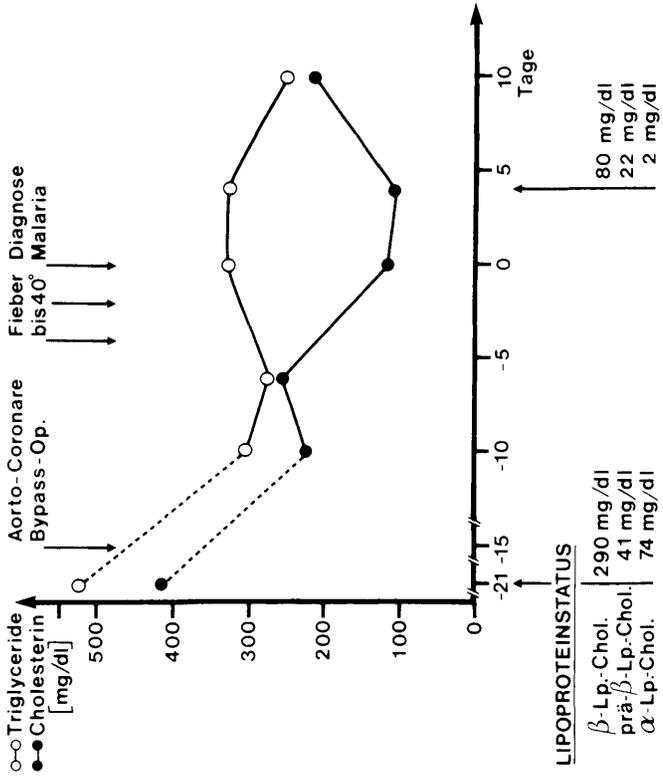
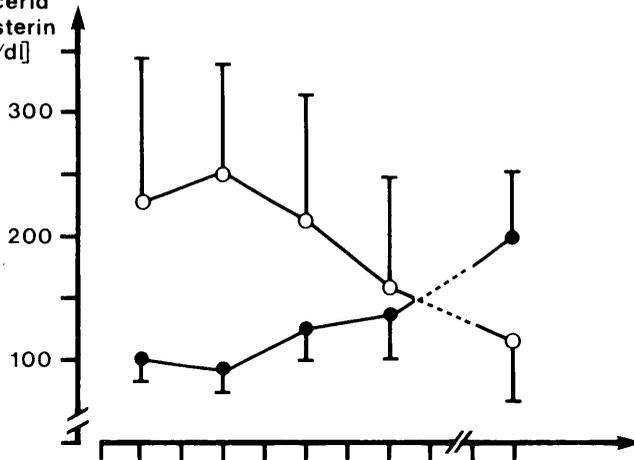


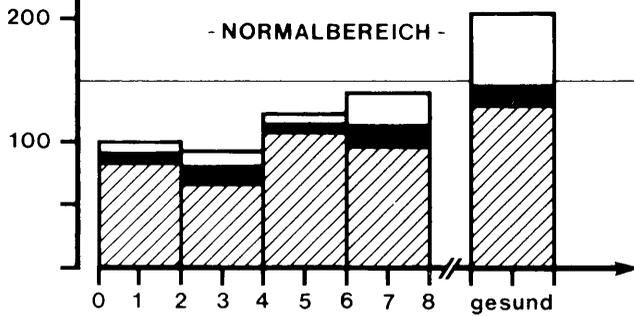
Abb. 1

CHOLESTERIN- UND TRIGLYCERID-WERTE BEI PATIENTEN MIT MALARIA

○—○ Triglycerid
●—● Cholesterin
[mg/dl]



Cholesterin
[mg/dl]



□ α-Lp.-Chol.

■ prä-β-Lp.-Chol.

▨ β-Lp.-Chol.

Abb. 2

auf große inter-individuelle Unterschiede hinweist. Zum Zeitpunkt der Diagnose lagen die Extreme der Triglyzeridkonzentrationen zwischen 91 mg/dl und 443 mg/dl; im Gegensatz zur Hypercholesterinämie war eine Hypertriglyzeridämie also nicht in allen Fällen nachweisbar. Betrachtet man jedoch den Verlauf der Triglyzeride bei den einzelnen Patienten, kann der statistisch dargestellte Verlauf der Werte nachvollzogen werden.

Durch zwei besondere Krankheitsverläufe soll dargestellt werden, daß die Cholesterin-, Triglyzerid- und Alaphipoprotein-Konzentrationen die Aktivität der Infektion widerspiegeln können.

Fallbeispiel: Ute F. (Abb. 3)

Die Patientin kam unmittelbar nach ihrem Tropenaufenthalt zu einer Rückkehr-Untersuchung: Weder im Blutaussstrich noch im „Dicken Tropfen“ ließen sich Malariaparasiten nachweisen; klinisch war die Patientin unauffällig. Der Cholesterinwert betrug zu diesem Zeitpunkt 185 mg/dl und der Triglyzeridwert 51 mg/dl.

In der Zeit danach hat die Patientin ihre Malariaphylaxe mit Chloroquin vorzeitig abgebrochen. Wegen einer bekannten endogenen Depression wurden offensichtlich die ersten Symptome der Malaria verkannt, so daß zunächst eine Einweisung in die Psychiatrische Klinik erfolgte. Neben der für eine Malariaerkrankung typischen Anämie, Thrombozyto- und Leukopenie wurde das Cholesterin mit 91 mg/dl und die Triglyzeride mit 301 mg/dl bestimmt. Zwei Tage später konnte die Diagnose *Malaria tropica* gestellt werden; das Cholesterin betrug 76 mg/dl, die Triglyzeride 309 mg/dl. Die Therapie mit Chloroquin führte nach einer Woche nicht zu einer eindeutigen Normalisierung der Lipidstoffwechselformparameter; Parasiten konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Patientin wurde danach ambulant kontrolliert.

Am 25./26. Tag konnte erneut *Plasmodium falciparum* (2% der Erythrozyten) nachgewiesen werden. Nach einer Mefloquin-Therapie verbesserte sich die Situation. Retrospektiv betrachten wir die primäre Resistenz der Parasiten gegen Chloroquin als die Ursache für die ausgebliebene Normalisierung der Lipidstoffwechsel-Parameter. Die nachfolgenden Kontrollen zeigten dann die erwartete Erholung der Parameter (Chol.: 185 mg/dl; Alpha-Lp.-Chol.: 54 mg/dl).

Fallbeschreibung: Jutta F. (Abb. 4)

Zum Zeitpunkt der Diagnose einer *Malaria tropica* waren das Gesamtcholesterin mit 122 bzw. 108 mg/dl und die Alaphipoproteine mit 13 bzw. 8 mg/dl Cholesterin wie erwartet stark vermindert. Die Triglyzeride blieben mit 91 bzw. 89 mg/dl im Normbereich. Bei der Entlassung war der Cholesterinwert mit 154 mg/dl normalisiert und der Triglyzeridwert auf 68 mg/dl abgefallen. Eine 27 Tage nach Diagnose durchgeführte ambulante Kontrolle zeigte insbesondere gegenüber dem Entlassungsbefund eine kräftige Erholung des Alpha-Lp.-Cholesterins auf 59 mg/dl bei einem Gesamtcholesterin von 161 mg/dl; die Triglyzeride waren auf 47 mg/dl weiter abgefallen. Klinisch war die Patientin gesund. In den parasitologischen Untersuchungen konnten keine Plasmodien nachgewiesen werden.

Zirka zwei Monate nach Ausbruch der *Malaria tropica* suchte die Patientin wegen erneut auftretenden Fiebers die tropenmedizinische Ambulanz auf. Im Blut konnte jetzt *Plasmodium vivax* nachgewiesen werden. Weil die Patientin in der Zwischenzeit nicht in Malariagebieten war, gehen wir in diesem Fall von einer Doppelinfektion durch *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* aus. Gegenüber den Vorwer-

PATIENTIN: UTE F., MALARIA TROPICA

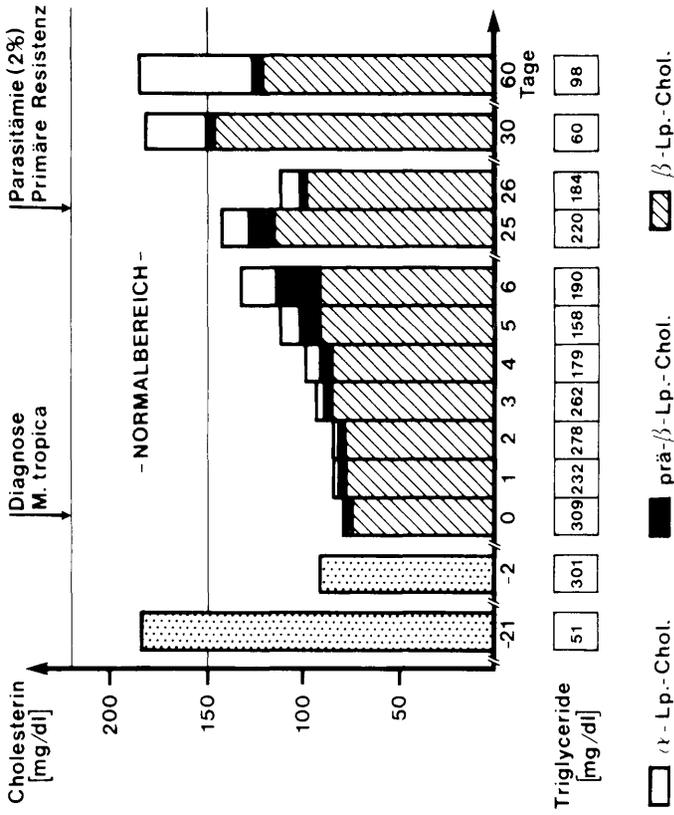


Abb. 3

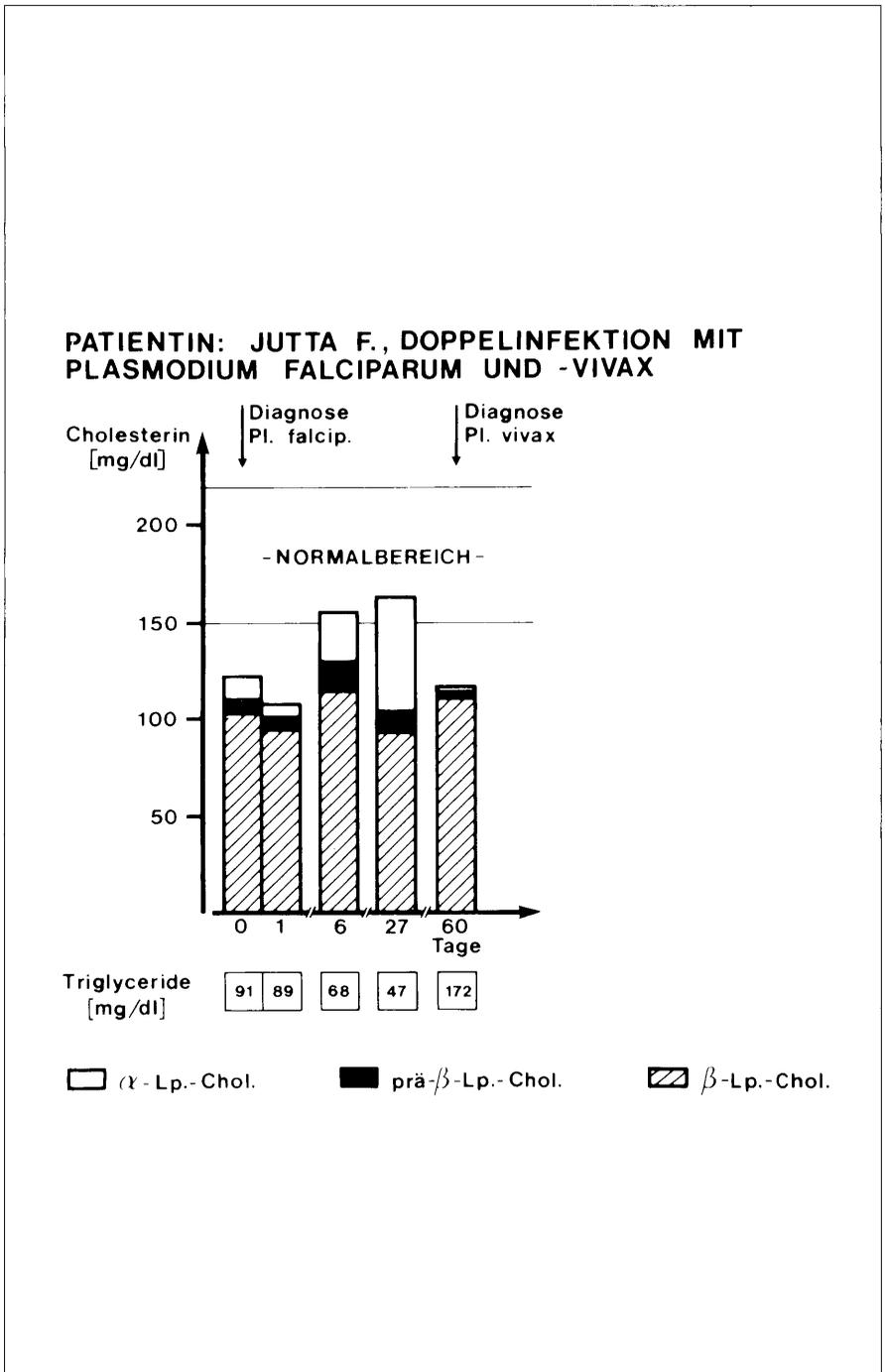


Abb. 4

ten sehen wir erneut einen drastischen Abfall des Gesamtcholesterin auf 118 mg/dl; die Alaphipoproteine sind praktisch nicht mehr nachweisbar und die Triglyzeride stiegen auf 172 mg/dl.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den Fallbeschreibungen und den Beobachtungen von 16 Patienten mit Malaria, leiten wir ab, daß bei Malaria-Infektionen:

1. Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation (Diagnose)
 - eine Hypocholesterinämie (< 150 mg/dl)
 - und eine Hypo-/An-alphalipoproteinämie besteht.
 - Die Triglyzeridwerte sind im Mittel erhöht; zeigen jedoch interindividuell stark streuende Werte.
2. Im Laufe der Rekonvaleszenz normalisieren sich die pathologisch veränderten Parameter des Lipidstoffwechsels. Bei mangelndem therapeutischen Erfolg (siehe Fall Ute F.) bleiben das Gesamtcholesterin und die Alpha-Lp. subnormal.

Diskussion

Die Serumkonzentrationen der Blutfettkomponenten und ihre Verteilung auf die verschiedenen Lipoproteinfraktionen sind von genetischen Determinanten sowie von Lebensgewohnheiten und Lebensumständen abhängig. Bei gesunden Personen mit konstanter Lebensführung sind die Cholesterinwerte und die Serumkonzentrationen der einzelnen Lipoproteinfraktionen relativ stabile Parameter, deren Schwankungsbreite bei Longitudinalbeobachtungen über Monate kleiner als 10% war. Bei den Triglyzeriden findet man stärkere monatliche Varianzen (4).

Die unter diesen Vorbedingungen auffällige, bei Malariainfektionen akut auftretende Hypocholesterin- und damit einhergehende Hypo-Alphalipoproteinämie ist nicht spezifisch für dieses Krankheitsbild; eine schwedische Arbeitsgruppe konnte 1986 bei neun Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen entsprechende Veränderungen beobachten (1). Selbst bei viralen Infektionen konnten vergleichbare Befunde erhoben werden (8). ALVAREZ (2) untersuchte 54 Patienten mit einer bakteriellen Sepsis durch verschiedene grampositive und gramnegative Keime. Im Verhältnis zur gesunden Normalbevölkerung und zu einem Kollektiv ohne infektiöse Erkrankungen waren die Hypocholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und eine Verminderung der Alphalipoproteine nachweisbar. Er konnte außerdem zeigen, daß diesen Parametern eine prognostische Bedeutung zukommt; eine Aussage, die sich mit dem Verlauf der Patientin Ute F. deckt.

Hinsichtlich der Pathophysiologie der beobachteten Veränderungen im Fettstoffwechselbefund verdienen zwei Aspekte Beachtung, ohne daß gegenwärtig eine sichere Erklärung möglich erscheint:

Die beschriebenen Veränderungen könnten i. S. einer Akut-Phase-Reaktion des Proteinmusters gewertet werden. Als positive Reaktanten des Akut-Phasen-Proteinmusters sind z. B. das Fibrinogen, das Haptoglobin und das C-reaktive Protein bekannt. Negative Reaktanten, also Proteine, die in der akuten Phase eines entzündlichen Prozesses vermindert im Serum des Menschen gefunden werden, sind insbesondere Albumin und die Alaphipoproteine. Der Akut-Phase-Reaktion liegt eine generell gesteigerte, im Muster aber veränderte Pro-

teinsynthese der Leber zugrunde, ein Prozeß, der durch verschiedene Induktoren (z. B. Monokine, Interleukin 1) initiiert wird. Diese Induktoren wirken synergistisch mit Glukokortikoiden, Wachstumshormon und Glukagon an der Leberzelle (5).

Die Veränderungen der Blutlipid- und Lipoproteinkonzentrationen im Akutstadium einer Malaria könnten daneben auch auf eine direkte oder erythrozytär vermittelte Interaktion des Parasiten mit den Lipoproteinen zurückzuführen sein. Aus in vitro-Versuchen ist bekannt, daß Malariaparasiten nicht zur de novo-Synthese von Fettsäuren befähigt sind. Sie entziehen daher dem umgebenden Medium komplexe Lipidbausteine, die nach möglichen Modifikationen für die eigene Membransynthese benötigt werden. (14).

Unabhängig von der ungeklärten pathophysiologischen Situation der akuten Veränderungen der Serum-Lipide, nutzen wir die Cholesterin- und Alphalipoproteinbestimmung als unspezifische aber sensitive Parameter in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Malaria.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit Malariainfektionen wurden die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen sowie die Lipoproteinmuster im Verlauf der Erkrankung untersucht. Es ergab sich zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation eine Hypocholesterin-, Hyperdiglyzerid- und eine Hypo/An-alphalipoproteinämie, die sich in der Rekonvaleszenz normalisierten. Anhand von Fallbeschreibungen kann gezeigt werden, daß auch bei besonderen Krankheitsverläufen (primäre Resistenz, Doppelinfektion), die Cholesterin- und die Alphalipoproteinkonzentration sensitiv die parasitäre Aktivität widerspiegeln und als Indikatoren des Krankheitsverlaufs geeignet sein könnten. Eine ätiologische Spezifität für Malaria-Erkrankungen hingegen ist diesen Parametern nicht eigen.

Schlüsselwörter

Malaria, Plasmodium, Serumlipide, Diagnose, Klinik.

Summary

Lipid metabolism in malaria — a diagnostic criterion?

Serum lipids and lipoproteins have been determined during the course of malarial disease. At the time of clinical manifestation of the illness, patients were both hypocholesterolemic and hypertriglyceridemic and also displayed hypo/an-alphalipoproteinemia. These parameters normalised during recovery. It could be shown that even in complicated cases (primary resistance, double infections), cholesterol and alphalipoprotein levels reflected parasitic activity. These results, however, are not necessarily specific for plasmodium infection.

Key words

Malaria, plasmodium, serum lipids, diagnosis, clinic.

Literatur

1. AKERLUND, B., CARLSON, L. A., JARSTRAND, C. (1986):
Dyslipoproteinemia in patients with severe bacterial infections.
Scand. J. Infect. Dis., vol. 18, no. 6, 539 - 545.
2. ALVEREZ, C., RAMOS, R. (1986):
Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection.
Clin. Chem. 32/1, 142 - 145.
3. CREMER, P., SEIDEL, D., WIELAND, H. (1985):
Quantitative Lipoproteinelektrophorese: Ihre routinemäßige Anwendung im Vergleich mit anderen
Verfahren zur differenzierten Untersuchung des Fettstoffwechsels.
Lab. med. 9, 39 - 51.
4. ZACH, M. (1987):
Möglichkeiten der Fettstoffwechseldiagnostik im postprandialen Stadium.
Dissertationsschrift, Georg-August-Universität, Göttingen.
5. GREILING, H., GRESSNER, A. M. (1987):
Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie.
1. Auflage, Schattauer. Verlag, Stuttgart/New York.
6. HOLZ, G. G. (1979):
Lipids and the malarial parasite.
Bull WHO, 55 (2 - 3), 237 - 248.
7. LAMBRECHT, A. J., SNOECK, J., TIMMERMANS, U. (1978):
Transient an-alpha-lipoproteinaemia in man during infection by plasmodium vivax.
Lancet, Jun. 3, 1206.
8. LEES, R. S., FISER, R. H., BEISEL, W. R., BARTELLONI, P. J. (1972):
Effects of an experimental viral infection on plasma lipid and lipoprotein metabolism.
Metabolism, vol 21, no 9, 825 - 833.
9. MAUROIS, P., VERNES, A., CHARLET, P., NOUVELOT, A., BECQUET, R., GIARD, R. (1978):
Changes in serum lipoproteins during malariatherapy with Plasmodium vivax.
Ann. Med. Parasitol. Vol 73, No 5.
10. MAUROIS, P., VERNES, A., CHARET, P., DEICAS, E. (1978):
Transient changes in serum lipoproteins during antimalarial therapy and malaria.
Lancet, Sept. 16, 629.
11. NOLTE, K. H., STIBBE, W., KUHNLENCORD, A., BOMMER, W., GALLASCH, E. (1987):
Transfusionsbedingte Malaria tropica.
Beitr. Infusionsth. klin. Ernähr. Vol 18, 42 - 46, Karger, Basel.
12. ONONGBU, I. C., ONYENEKE, E. C. (1983):
Plasma lipid changes in human malaria.
Tropenmed. Parasit. 34, 193 - 196.
13. PAPPENBERG, J. (1976):
Die Hyperlipoproteinämie bei Infektionskrankheiten in:
Handbuch der Inneren Medizin, 5. Auflage, Band 7, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.
14. SHERMAN, I. W. (1979):
Biochemistry of plasmodium (malarial parasites).
Microbiol. Rev. 43, 4, 453 - 495.
15. VIAL, H. J., PHILIPPOT, J. R. WALLACH, D. F. H. (1984):
A reevaluation of the status of cholesterol in erythrocytes infected by plasmodium knowlesi and
pl. falciparum.
Mol. biochem. Parasitol. 13, 53 - 65.
16. WIELAND, H., SEIDEL, D. (1983):
Quantitative lipoprotein-electrophoresis in:
CRC Handbook of Electrophoresis Vol. III (Ed. Lewis, Lena a.), CRC Press, Boca Raton, USA,
83 - 102.
17. WILLET, G. P., CANFIELD, C. J. (1984):
Plasmodium falciparum: Continuous Cultivation of erythrocyte stages in plasma-free culture
medium.
Exp. Parasitol. 57, 76 - 80.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Karl-Heinz Nolte
Universitätsklinik Göttingen
Abteilung Klinische Chemie
Robert-Koch-Straße 40
34 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1988

Band/Volume: [10](#)

Autor(en)/Author(s): Nolte Karl-Heinz, Cremer P., Kuhlencord A., Bommer Wolfgang, Seidel D.

Artikel/Article: [Veränderte Fettstoffwechsel-Parameter bei Patienten mit Malaria - ein diagnostisches Kriterium? 223-233](#)