

Seckenbergisches Zentrum der Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. K. Hübner) (1)

Edinger Institut für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. med. W. Schlote) (2)

Zentrum der Kinderheilkunde (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hofmann) (3)

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main / FRG

Morphologische Befunde bei letal verlaufener Malaria tropica

A. Groll³, H. Gräfin Vitzthum², M. Schneider¹, K. Hübner¹

Herrn Ludwig Albert Groll zum 75. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

Die steigende Inzidenz der Einschleppung, die Verschiebung des Erregerspektrums auf *Pl. falciparum*, die zunehmende Chloroquin-Resistenz und eine beachtliche Letalität haben die Malariainfektion auch in mitteleuropäischen Ländern zu einem ernststen Problem werden lassen.

In der Bundesrepublik Deutschland, einschließlich West-Berlin, sind in den Jahren 1980 bis 1986 4.037 eingeschleppte Malariaerkrankungen an das Bundesgesundheitsamt gemeldet worden; ganz in den Vordergrund getreten sind seit 1983 Infektionen durch *Pl. falciparum*, vor allem von Bürgern Malaria-freier Staaten in Ostafrika erworben, zudem in der Mehrzahl Chloroquin-resistent. Es kam hierbei zu 70 Todesfällen, von denen 63 auf eine Malaria tropica zurückzuführen waren. Häufig war keine suffiziente oder auch überhaupt keine Prophylaxe betrieben worden (49, 62).

Im folgenden berichten wir über Klinik und morphologische Befunde von sieben seit 1973 am Senckenbergischen Zentrum der Pathologie obduzierten letalen Verläufen einer Malaria tropica bei Nichtimmunen.

Methodik und Patienten

In einer retrospektiven Analyse wurden klinisch und autoptisch erhobene Befunde von sieben seit 1973 am Senckenbergischen Zentrum der Pathologie obduzierten nichtimmunen Patienten mit tödlich verlaufener *Pl. falciparum*-Infektion untersucht.

Die Klinik der Patienten wurde anhand der vorliegenden Krankenakten hinsichtlich Anamnese, klinischem Verlauf und aufgetretenen Komplikationen analysiert.

Die Obduktionen wurden vollständig und standardisiert durchgeführt. Die makroskopisch erhobenen Befunde wurden einschließlich der Organgewichte sorgfältig protokolliert. Die lichtmikroskopische Untersuchung erfolgte standardisiert von Herz (vier Stellen), Lungen (vier Stellen beidseits), Nieren, Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Gehirn. Bei speziellen Befundkonstellationen wurden die mikroskopischen Unter-

suchungen entsprechend erweitert. Die in 10% Formalinlösung fixierten und nach Methoden der konventionellen Histologie in Paraffin eingebetteten Gewebsschnitte wurden routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Wenn erforderlich, wurden zusätzlich Färbungen angefertigt (Giemsa, PAS, Grocott, Goldner, Eisen).

Es handelte sich überwiegend um schwere Infektionen mit initialen Parasitenzahlen über 20% und einer Klinik von protrahierter Hypotonie, Verbrauchskoagulopathie, akutem Nierenversagen, zerebraler Symptomatik, respiratorischer Insuffizienz und zum Teil massiver Hämolyse; in allen Fällen lag eine Anämie und Thrombopenie vor.

Das Durchschnittsalter der vier Frauen und drei Männer betrug 41 Jahre. Bei allen war ein Aufenthalt in einem Malariaendemiegebiet unmittelbar vorausgegangen.

Eine Prophylaxe war in zwei Fällen ausgeblieben (Chloroquin-sensible Erreger) und in zwei Fällen nicht eruierbar (ohne Therapie verstorben); in drei Fällen handelte es sich um Chloroquin-resistente Erreger.

Die Symptombdauer bei stationärer Aufnahme betrug im Durchschnitt acht Tage (Range: 3 - 21). Die Diagnose war bei vier Patienten primär gestellt worden, bei zwei Patienten drei bzw. sieben Tage nach der Aufnahme (Verdachtsdiagnosen: Typhus abdominalis, Cholangitis). Ein Patient war ohne jeden Arztkontakt tot zu Hause aufgefunden worden.

Der Exitus letalis trat bei den stationären Patienten im Durchschnitt nach sechs Tagen ein (R: 2 - 14).

Nennenswerte Grunderkrankungen hatten klinisch wie auch bei der Autopsie bei keinem der Patienten vorgelegen (zu Patienten und Klinik siehe Tab. 1 - 3).

TABELLE 1
Angaben über die sieben Tropenreisenden mit komplizierter *Malaria tropica*

Fall	Alter, Geschlecht	Aufenthalt	Prophylaxe	Erreger	Parasitämie
1	61a, w	Kenia	keine	Pl. falciparum	nicht quant.
2	32a, w	Thailand	Chloroquin	Pl. falciparum Chloroquin-R	nahezu 100%
3	52a, m	Kenia	unbekannt	Pl. falciparum	nahezu 100%
4	47a, m	Kongo	Chloroquin	Pl. falciparum Chloroquin-R	50%
5	26a, w	Kamerun	Chloroquin	Pl. falciparum Chloroquin-R	nicht quant.
6	34a, w	Kenia	unbekannt	Pl. falciparum Pl. vivax	nicht quant.
7	36a, m	Kamerun	keine	Pl. falciparum	22%

TABELLE 2
Verlauf und Therapie der sieben Patienten mit komplizierter Malaria tropica

Fall	Verdachtsdiagnose	Symptombeginn bei Aufnahme (Tage)	Therapiebeginn nach Aufnahme	Exitus (Tage nach Aufnahme)	Therapie	Parasiten z. Zt. der Obd.
1	Malaria	3	sofort	3	Chloroquin	—
2	Grippaler Infekt	8	sofort	10	Chl/Fans/ Chin; Mefloquin nach 48 Std.	—
3	nicht gestellt*	—	—	—	—	+
4	Malaria	?	sofort	14	Chl/Fans; Chinidin nach 24 Std.	—
5	Malaria/ Lassa-Fieber	3	sofort	3	Chl (1 Dosis) Chinin innerh. 24 ^h	—
6	Typhus abdominalis	7	—	3	—	+
7	Grip. Infekt Cholangitis	21	sofort	2	Chloroquin	—

* ohne Arztkontakt zu Hause verstorben aufgefunden

TABELLE 3
Klinische Symptomatik der sieben Patienten

Fall	Hypotonie	Niereninsuffizienz	Zerebrale Symptomatik	Respir. Insuffizienz	Hämolyse	Verbrauchs-koagulopathie
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3**						
4	+	+	+	+	+	+
5	+	—	+	+	—	—
6	+	+	+	—	—	+
7	+	—	+	+	+	+

** ohne Arztkontakt zu Hause verstorben aufgefunden

Ergebnisse

KASUISTIKEN

Patient 1:

61 Jahre alte Frau, 14tägiger Keniaaufenthalt ohne Chemoprophylaxe. Erkrankungsbeginn am Tag der Rückreise mit Malaise, Fieber und wiederholt Schüttelfrost. Aufnahme im Universitätsklinikum am dritten Krankheitstag in alteriertem Bewußtseinszustand. Im Ausstrich Nachweis von *Pl. falciparum* (nicht quantifiziert), radiologisch pneumonische Infiltrate beidseits. Sofortige spezifische Therapie mit Chloroquin. Mittelgradige Hämolyse, Verbrauchskoagulopathie und Thrombopenie (3 Konserven Vollblut transfundiert), Kreislaufinsuffizienz, noch kompensierte Niereninsuffizienz, Bewußtseinsstrübung. Entwicklung eines progredienten, nicht auf Hyperhydratation zurückführbaren therapieresistenten Lungenödemes. Herzkreislaufversagen mit Atemstillstand am dritten stationären Tag.

Bei der Obduktion parasitenfrei. Schwere Bronchopneumonie beidseits mit hochgradigem Lungenödem und Ausbildung hyaliner Membranen wie bei Schocklunge. Dilatation beider Herzkammern, mikroskopisch geringe perivaskuläre Rundzellanfiltrate. Gefäße blutgestaut mit Diapedeseblutungen und vereinzelt Mikrothromben. Sogeannte Malariahepatitis. Leichtes Hirnödem.

Patient 2:

32 Jahre alte Frau, 14tägiger Thailandaufenthalt, Prophylaxe mit Chloroquin. Erkrankungsbeginn elf Tage nach Rückkehr unmittelbar nach Absetzen der Prophylaxe mit remittierenden Fieberschüben und abdominellen Beschwerden, zunächst als „grippaler Infekt“ gedeutet. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Notfallmäßige stationäre Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus nach Kreislaufkollaps acht Tage nach Symptombeginn. Im Ausstrich nahezu 100%iger Befall der Erythrozyten mit *Pl. falciparum*. Sofortiger Therapiebeginn mit Chloroquin und Pyrimethamin/Sulfadoxin. Keine wesentliche Reduktion der Parasitämie nach zwei Behandlungstagen, am dritten Tag einmalig Chinin und Verlegung in das Universitätsklinikum. Fortführung der Therapie mit Mefloquin, am Folgetag vitale Plasmodien nicht mehr nachweisbar. Klinisch progrediente Somnolenz, Kreislaufinsuffizienz, kompensierte Niereninsuffizienz, ausgeprägte Hämolyse, Verbrauchskoagulopathie, Thrombopenie (11 Erythrozytenkonzentrate transfundiert).

In den ersten Tagen Gabe von Dexamethason. Nebenbefundlich eitrige Tracheobronchitis. Nach Elimination der Parasiten zunächst deutliche klinische Besserung, Bewußtseinsaufklärung und beginnende Mobilisation. Am fünften Tag der Rekonvaleszenz leichte respiratorische Insuffizienz (Sauerstofftherapie). Am Folgetag akuter Kreislaufstillstand mit erfolgreicher Reanimation (Ursache: Atemwegsverlegung bei nekrotisierender Tracheobronchitis). Maschinelle Beatmung mit progredientem Beatmungsbedarf, Mediastinalemphysem, Pneumothorax und Exitus im Herzkreislaufversagen vor Entlastung am zehnten stationären Tag.

Bei der Obduktion parasitenfrei. Schwerste nekrotisierend-pseudomembranöse Candidatracheobronchitis, ausgeprägte Candidapneumonie beidseits, ausgeprägtes Lungenödem und hyaline Membranen mit beginnender interstitieller Fibrose wie bei Schocklunge. Exazerbierte Tuberkulose der rechten Lungenspitze. Candidasepsis mit Streuherden in Nieren, Gehirn und Myokard. Dilatation beider Herzventrikel. Gefäße blutgestaut mit Diapedeseblutungen und vereinzelt Mikrothromben. Leichtes Hirnödem mit perivaskulären Ringblutungen. Leichte interstitielle Nephritis mit proliferierten Mesangiumzellen und Zeichen des Schocks. Frische Fettgewebsnekrosen des Pankreas.

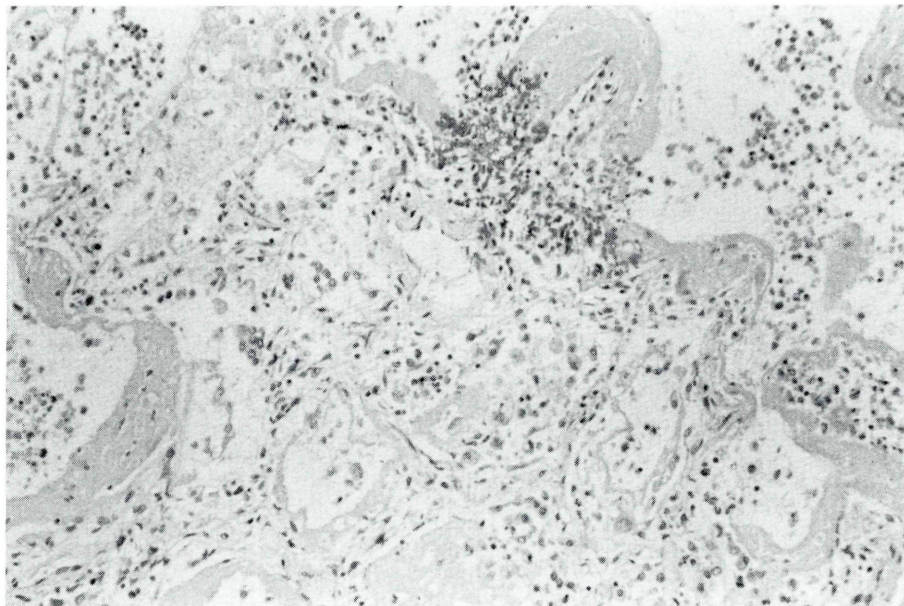


Abb. 1:

Pulmonale hyaline Membranen, deutliche interstitielle Fibrose, intraalveoläres Ödem und Candidasporen (Bildmitte oben) — Fall 2, Hämatoxylin-Eosin, X 200

Patient 3:

52 Jahre alter Mann, 14tägiger Keniaaufenthalt, Chemoprophylaxe nicht eruierbar. Beginn der Symptomatik unklar, bei Hausarztbesuch 16 Tage nach Rückkehr Fieber und Schüttelfrost. Abklärung und Behandlung von Seiten des Patienten verweigert. Am 21. Tag nach Rückkehr tot zu Hause aufgefunden.

Bei der Obduktion massenhafter Befall der Erythrozyten durch *Pl. falciparum* und ausgeprägte Blutstauung der Gefäße. Herdpneumonie, hochgradiges Lungenödem und hyaline Membranen wie bei Schocklunge. Dilatation beider Herzventrikel, geringe perivaskuläre Rundzellinfiltrate. Leichtes Hirnödem, Ringblutungen, perivaskuläre Rundzellinfiltrate und Mikrogliaknötchen (sog. Dürcksche Granulome). Fortgeschrittene Autolyse.

Patient 4:

47 Jahre alter Mann, langfristiger beruflicher Aufenthalt im Kongo, Urlaub in Deutschland. Prophylaxe mit Chloroquin durchgeführt. Beginn der Symptomatik unbekannt, bei Ankunft am Flughafen desorientiert und ikterisch, stationäre Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus. Im Ausstrich 50%iger Befall der Erythrozyten mit *Pl. falciparum*. Sofortiger Therapiebeginn mit Chloroquin und Pyrimethamin/Sulfadoxin. Verschlechterung der Neurologie bis Komastadium III mit generalisierten Krampfanfällen. Beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz, Kreislaufinsuffizienz und dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Elektrolytentgleisung, ausgeprägte Hämolyse, Verbrauchskoagulopathie und Thrombopenie (8 Erythrozytenkonzentrate transfundiert). Am zweiten stationären Tag Verlegung in das Universitätsklinikum, Parasitämie zu diesem Zeitpunkt 18%. Umsetzen der Therapie auf Chinidin, nach drei Tagen parasitenfreie Ausstriche.

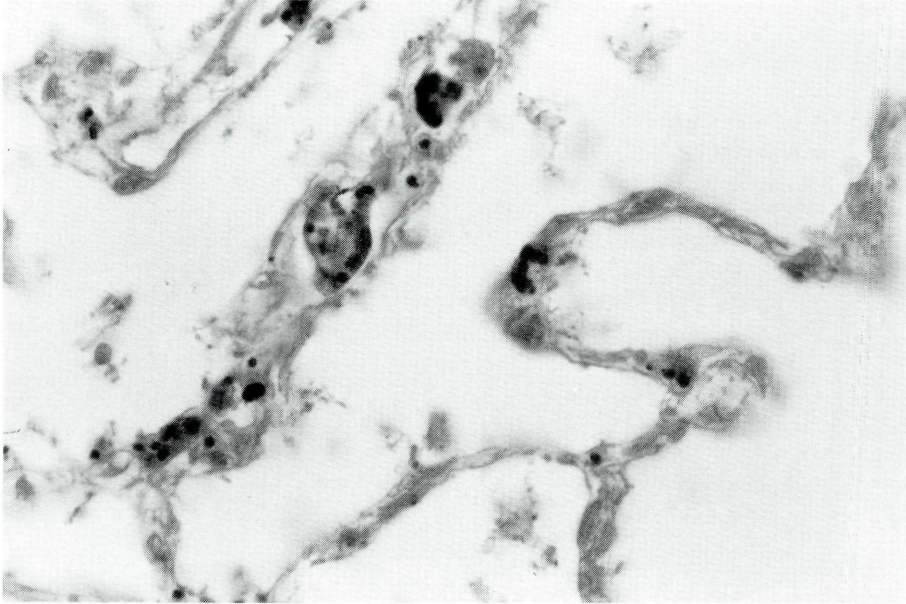


Abb. 2:

„Verstopfung“ der AlveolargefäÙe der Lunge durch vorwiegend parasitierte Erythrozyten — Fall 3, fortgeschrittene Autolyse, Hämatoxylin-Eosin, $\times 1000$

Im Verlauf radiologisch linksbasale Pneumonie. Normalisierung der neurologischen Symptomatik, Extubation am achten stationären Tag, definitive Stabilisierung des klinischen Bildes. Am 14. stationären Tag akute Obstruktion der oberen Luftwege durch nekrotische Schleimhaut mit Kreislaufstillstand. Beatmung auch nach Nottracheotomie durch Verlegung der Atemwege nicht erfolgreich.

Bei der Obduktion parasitenfrei. Schwere nekrotisierende pseudomembranöse Laryngotracheitis. Schwere Bronchopneumonie beidseits, hochgradiges Lungenödem. Nicht ganz frische schwere hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis. Dilatation beider Herzventrikel, geringe perivaskuläre Rundzellanfiltrate. GefäÙe blutgestaut mit Diapedeseblutungen. Pseudomembranöse Colitis. Hämoglobinnephrose. Leichtes Hirnödem. Schistosomiasisgranulome der Leber.

Patient 5:

26 Jahre alte Frau, siebentägiger Kamerunaufenthalt, Prophylaxe mit Chloroquin durchgeführt. Erkrankungsbeginn mit Malaise und hohem Fieber acht Tage nach Rückkehr. Drei Tage später stationäre Aufnahme im Universitätsklinikum mit hohem Fieber, leichter Hämolyse und kontinuierlichem Anstieg muskulärer Leitenzyme. Initial keine zerebrale Symptomatik, keine Niereninsuffizienz und keine Verbrauchskoagulopathie im Verlauf. Mäßige Thrombopenie. Im Austrich Nachweis von *Pl. falciparum* (nicht quantifiziert). Sofortige Therapie mit Chloroquin (eine Einzeldosis), nach Diagnose mit Chinin (unmittelbar erfolgreich). Am dritten stationären Tag Verschlechterung des Allgemeinzustandes, respiratorische Insuffizienz (Sauerstofftherapie), zerebrale Krampfanfälle. Nach wenigen Stunden nicht beherrschbares Kammerflimmern.

Bei der Obduktion parasitenfrei. Nichteitrige interstitielle Myokarditis, Dilatation beider Herzventrikel. Hochgradiges Lungenödem. GefäÙe blutgestaut, vereinzelt Mikrothromben. Leichtes Hirnödem. Schocknieren. Sogenannte Malariahepatitis.

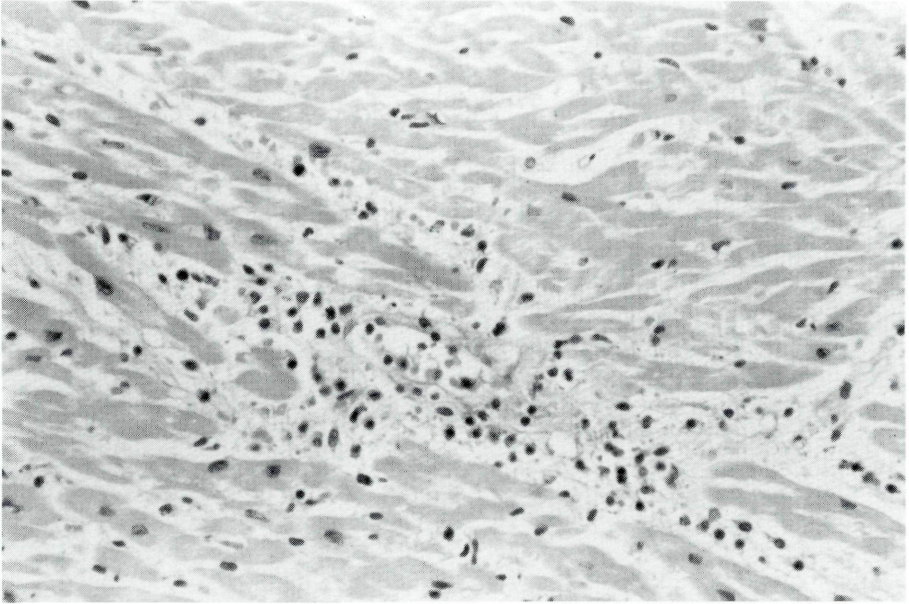


Abb. 3:

Interstitielle nichteitrige Myokarditis — Fall 5, Hämatoxylin-Eosin, $\times 400$

Patient 6:

35 Jahre alte Frau, zehntägiger Keniaaufenthalt, Chemoprophylaxe nicht eruierbar. Beginn der Symptomatik fünf Tage nach Rückkehr mit Malaise, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und breiigen Durchfällen. Sieben Tage nach Beginn der Symptomatik Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus nach Kreislaufkollaps. Verdachtsdiagnose Typhus abdominalis, Therapie mit Chloramphenicol. Keine Hämolysezeichen. Nach kurzfristiger Besserung progrediente Kreislaufinsuffizienz, Zeichen der Verbrauchskoagulopathie, kompensierte Niereninsuffizienz und zerebrale Eintrübung. Exitus am dritten stationären Tag unter dem Bild eines toxischen Kreislaufversagens. Postmortal *Pl. falciparum* und *Pl. vivax* im Blutausstrich nachweisbar (nicht quantifiziert).

Bei der Obduktion blutgestaute Gefäße mit massenhaft parasitierten Erythrozyten und Diapedeseblutungen. Hämorrhagische Infarzierung einer Nebenniere. Hochgradiges Lungenödem, schwere Bronchopneumonie beidseits. Schocknieren. Leichtes Hirnödem. Sogenannte Malariahepatitis.

Patient 7:

35 Jahre alter Mann, 14tägiger Kamerunaufenthalt, keine Chemoprophylaxe durchgeführt. Beginn der Symptomatik sieben Tage nach Rückkehr mit Malaise und Fieberschüben. Vom Hausarzt als grippaler Infekt gedeutet. 21 Tage nach Erkrankungsbeginn stationäre Aufnahme in einem peripheren Krankenhaus mit leichtem Ikterus, delirant, hochfiebernd und kreislaufinsuffizient. Im Ausstrich Nachweis von *Pl. falciparum* (22%iger Erythrozytenbefall). Sofortiger Therapiebeginn mit Chloroquin. Leichte Hämolysezeichen, Somnolenz, Verbrauchskoagulopathie und Thrombopenie, ausgeprägte arterielle Hypotonie. Am zweiten stationären Tag progrediente bradykarde Herzrhythmusstörung, Kreislaufstillstand mit erfolgloser Reanimation. Praefinal auch respiratorische Insuffizienz (Sauerstofftherapie).

Bei der Obduktion plasmodienfrei. Interstitielle nichteitrigige Myokarditis, Dilatation beider Herzventrikel. Hochgradiges Lungenödem. Sogenannte Malariahepatitis. Fettgewebsnekrosen des Pankreas.

OBDUKTIONSBEFUNDE

Pigmentablagerung

Bei der Autopsie imponierte makroskopisch in der Mehrzahl der Fälle eine braunschwarze Verfärbung von Leber, Milz und Knochenmark, als mikroskopisches Korrelat fand sich doppelbrechendes, histochemisch eisennegatives Malariapigment in Zellen des Retikuloendothelialen Systems und Erythrozyten. In den Fällen mit ausgeprägter Hämolyse waren daneben in unterschiedlichem Ausmaß Hämosiderinablagerungen nachweisbar.

Gefäßsystem

Die inneren Organe waren blutgestaut mit einer zum Teil extremen Hyperämie kleiner Gefäße. Plasmodien waren bei den zwei unbehandelt Verstorbenen massenhaft in Erythrozyten und frei in den Gefäßlumina zu erkennen.

Zeichen einer hämorrhagischen Diathese in Form von Diapedeseblutungen fanden sich bei fünf Patienten, in drei Fällen mit Nachweis von Mikrothromben als Ausdruck einer abgelaufenen disseminierten intravasalen Gerinnung. In einem Falle war es zu einer hämorrhagischen Infarzierung einer Nebenniere gekommen.

Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark

Leber und Milz waren fakultativ vergrößert (durchschnittliches Organgewicht der Leber: 1.890 g, Range 1.175 - 2.350 g; Normgewicht: 1.500 g. Durchschnittliches Organgewicht der Milz: 374 g, Range 140 - 900 g; Normgewicht: 140 g).

Mikroskopisch wiesen vier Patienten eine ausgeprägte lymphohistiozytäre Infiltration der Portalfelder mit Rundzelloinvasion der Sinusoide, herdförmiger Proliferation von Kupffer'scher Sternzellen sowie zentrilobulär betont Einzel- und Gruppennekrosen auf. Weitere zwei Patienten zeigten eine leichte isolierte Rundzelloinfiltration der Portalfelder. Nebenbefundlich waren bei einem Patienten Schistosomiasisgranulome nachweisbar.

Sechs Patienten hatten eine sogenannte chronisch-entzündliche Milzreaktion mit Aktivierung vorwiegend der Makrophagen. Parenchymblutungen fanden sich bei drei, subkapsuläre Blutungen als Vorstufe einer Milzruptur bei zwei Patienten. In vier Fällen war eine extramedulläre Blutbildung geringen Ausmaßes festzustellen.

Zwei Patienten hatten eine geringgradige generalisierte Lymphknotenschwellung mit dem histologischen Bild einer unspezifischen Lymphadenitis.

Das Knochenmark zeigte bei sechs untersuchten Fällen eine Aktivierung aller Zellreihen.

Pankreas

Bei einem Patienten wurde bei der Obduktion eine schwere nekrotisierende Pankreatitis diagnostiziert, zwei weitere Patienten hatten frische Fettgewebsnekrosen.

Nieren

An den Nieren waren in vier Fällen mikroskopisch Schockäquivalente (erweiterte Tubuli, Tubulusnekrosen, interstitielles Ödem und Mikrothromben in Kapillarschlingen des Glomerulus) festzustellen. Einmal bestand eine Hämoglobinnephrose und einmal eine leichte interstitielle Nephritis mit geringer diffuser Proliferation der Mesangiumzellen.

Lungen

Die Lungen zeigten in allen Fällen ein ausgeprägtes intraalveoläres Ödem, in drei Fällen verbunden mit intraalveolären Hämorrhagien. Bei drei Patienten waren hämorrhagische Pleuraergüsse bis 300 ml aufgetreten.

Hyaline Membranen als Korrelat eines diffusen Alveolarschadens fanden sich in drei Fällen, einmal mit beginnender interstitieller Fibrose.

Bei vier Patienten bestand eine schwere beidseitige Bronchopneumonie, bei einem eine beidseitige Candidapneumonie mit ausgeprägter Tracheobronchitis und generalisierter Streuung und gleichzeitig reaktivierter Lungentuberkulose.

Myokard

Sechs Patienten hatten eine globale Dilatation der Herzkammern. Drei Fälle zeigten eine leichte perivaskuläre Rundzellularinfiltration, zwei eine ausgeprägte interstitielle nicht-eitrige Myokarditis. Einmal waren Mikrothromben in kleinen Gefäßen nachweisbar.

Gehirn

Eine Hirnschwellung mäßigen Grades mit Hyperämie kleiner Blutgefäße war durchgängig zu beobachten, vereinzelt fanden sich Mikrothromben und perivaskuläre Hämorrhagien (sog. Ringhämorrhagien). In einem Falle fanden sich mikroskopische Zeichen einer akuten Malariameningoenzephalitis mit massenhaft Plasmodien in Erythrozyten und frei in Gefäßlumina, Ringblutungen, perivaskulären Rundzellularinfiltraten in Parenchym und Meningen sowie Mikrogliaknötchen (sog. Dürck'sche Granulome).

(Zu den Obduktionsbefunden siehe Tab. 4 und 5.)

TODESURSACHEN

Zwei Patienten starben ohne spezifische Therapie im Herz-Kreislaufversagen; bei der Autopsie fand sich eine hochgradige Verlegung der kleinen Gefäße durch parasitierte und nicht-parasitierte Erythrozyten, ein hochgradiges Lungenödem, ausgeprägte pneumonische Infiltrate und morphologische Zeichen des Schocks.

Die übrigen fünf Patienten verstarben nach bereits erfolgreicher spezifischer Behandlung an zum Teil simultanen Komplikationen: In zwei Fällen lag eine Schocklunge nach therapierefraktärem, progredientem, nicht auf Überwässerung oder Herzinsuffizienz zurückzuführendem Lungenödem mit schweren pulmonalen Infektionen vor; in zwei Fällen fand sich eine ausgeprägte interstitielle nicht-eitrige Myokarditis mit dem klinischen Korrelat einer letalen Herzrhythmusstörung als Todesursache. Ein Patient verstarb an einem Bolustod durch nekrotisches Material bei schwerer nekrotisierender Tracheitis und Pneumonie (Tab. 5).

TABELLE 4
Morphologische Befunde am Gefäßsystem, den Lungen, den Nieren und am Gehirn

Fall	Gefäße	Lunge	Niere	Gehirn
1	Blutstauung Diapedese Mikrothromben	Lungenödem Hyaline Membr. Bronchopneumonie	Ohne path. Befunde	Leichtes Ödem
2	Blutstauung Diapedese Mikrothromben	Lungenödem Hyaline Membr. Interst. Fibrose Candidapneumonie	Schocknieren Proliferation d. Mesangiums Int. Nephritis	Leichtes Ödem Ringblutungen Sepsisherde Mikrothromben
3	Blutstauung Plasmodien (massenhaft)	Lungenödem Hyaline Membr. Herdpneumonie	Autolyse	Leichtes Ödem Ringblutungen Perivasculäre Infiltrate Dürck'sche Granulome
4	Blutstauung Diapedese	Lungenödem Bronchopneumonie	Hämoglobin- nephrose	Leichtes Ödem
5	Blutstauung Mikrothromben	Lungenödem	Schocknieren	Leichtes Ödem Mikrothromben
6	Blutstauung Diapedese Plasmodien (massenhaft)	Lungenödem Bronchopneumonie	Schocknieren	Leichtes Ödem
7	Blutstauung Diapedese	Lungenödem	Schocknieren	Leichtes Ödem

Diskussion

Komplizierte Malariainfektionen bei Nichtimmunen unter dem klinischen Bild von protrazierter Hypotonie, Verbrauchskoagulopathie, akutem Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz und Enzephalopathie treten so gut wie ausschließlich bei Infektionen mit *Pl. falciparum* auf.

Verglichen mit den anderen menschenpathogenen Erregern weisen *Pl. falciparum*-Infektionen die kürzeste exoerythrozytäre Phase auf, die exoerythrozytären Schizonten produzieren bis zwanzigfach soviel Merozoiten. Entscheidend jedoch ist, daß *Pl. falciparum* grundsätzlich alle Erythrozyten befallen kann mit dem Resultat extrem hoher Parasitenzahlen, wohingegen *Pl. vivax* und *Pl. ovale* nur heranwachsende, *Pl. malariae* vorwiegend alternde Erythrozyten befallen und die Parasitämie hier auf höchstens 7% der Erythrozyten beschränkt bleibt (56).

Die Parasitenzahl bei Diagnosestellung ist jedoch von entscheidender Bedeutung und korreliert bei klinischer Analyse direkt mit komplizierten und letalen Verläufen; überschreitet die Parasitämie 10% der Erythrozyten, so ist die Prognose ernst mit einer Letalität bis zu 72% (18, 23, 27, 44, 55).

TABELLE 5
Morphologische Befunde an Myokard und Leber; während des Verlaufes aufgetretene
Komplikationen und letztendliche Todesursache

Fall	Myocard	Leber	Komplikationen	Todesursache
1	Globale Dilatation Perivaskuläre Rundzellinfiltrate Mikrothromben	Rundzell- infiltration der Portalfelder Sternzellgranulom Einzelzellnekrosen	Schwere Bronchopneumonie bds.	Resp. Insuffizienz (Schocklunge / Pneumonie)
2	Globale Dilatation Sepsisherde	Rundzell- infiltration der Portalfelder	Candidapneumonie mit sept. Streuung; exazerbierte Lungentuberkulose. Begleitpankreatitis	Resp. Insuffizienz (Schocklunge / Pneumonie) Candidasepsis
3	Globale Dilatation Perivaskuläre Rundzellinfiltrate	Autolyse	Herdpneumonie	Kreislaufversagen
4	Globale Dilatation Perivaskuläre Rundzellinfiltrate	Rundzell- infiltration der Portalfelder Schistosomiasis- granulom	Schwere Bronchopneumie bds. Nekrotisierende Tracheitis Nekrotisierende Pankreatitis Pseudomem- branöse Colitis Schistosomiasis	Bolustod durch nekrot. Material aus dem Bereich der oberen Luftwege
5	Globale Dilatation Interstitielle Myokarditis	Rundzell- infiltration der Portalfelder Sternzellgranulome Einzelzellnekrosen	Interstitielle Myokarditis	Interstitielle Myokarditis (Kammerflimmern)
6	Ohne pathologischen Befund	Rundzell- infiltration der Portalfelder Sternzellgranulome Einzelzellnekrosen	Schwere Bronchopneumonie bds. Infarzierung einer Nebenniere	Kreislaufversagen
7	Globale Dilatation Interstitielle Myokarditis	Rundzell- infiltration der Portalfelder Sterngranulome Einzelzellnekrosen	Interstitielle Myokarditis Begleitpankreatitis	Interstitielle Myokarditis (Bradykardie / Herzstillstand)

Die Zerstörung und Elimination parasitierter und auch nicht-parasitierter Erythrozyten durch Hämolyse, Sequestration und immunologische Mechanismen sowie ein nachgewiesener Reifungsdefekt auf Knochenmarksebene mit dem Resultat der Anämie ist — isoliert betrachtet — im allgemeinen nicht lebensbedrohlich (9, 10, 30, 44, 56, 64, 66). Pathophysiologisch entscheidend ist vielmehr eine fundamentale Störung der Makro- und Mikrozirkulation.

Über eine ausgeprägte generalisierte Vasodilatation kommt es in der Makrozirkulation zu einer Reduktion des effektiv zirkulierenden Blutvolumens; bei unzureichender Kompensation treten in der Mikrozirkulation Stasephänomene auf (8, 39), die durch eine nachgewiesene spezifische Affinität parasitierter Erythrozyten für Kapillaren und postkapilläre Gefäßabschnitte (1, 37, 46, 56) sowie eine herabgesetzte Deformabilität parasitierter Erythrozyten (43, 47) verstärkt werden; dabei kann es zusätzlich zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen (16, 33). Die Folge ist eine Endothelschädigung und Hypoxie des abhängigen Perfusionsgebietes, welche durch die Reduktion sauerstofftragender Erythrozyten aggraviert wird (8, 29, 39).

Der Wirkung freigesetzter Toxine (38, 57, 59) sowie immunologischen Vorgängen (5, 6, 11, 25, 35, 57) wird dabei eine zunehmend wichtige Rolle eingeräumt; supportive Therapieverfahren wie Austauschtransfusion (59), Plasmapherese (57) und Modulation der Zytokinanantwort (35) stellen in diesem Zusammenhang neue Ansatzpunkte in der Behandlung der komplizierten *Malaria tropica* dar.

Morphologisches Charakteristikum der Malariainfektion ist das braun-schwarze Malariapigment (Hämозoin), das, obwohl eisenhaltig, histochemisch keine Eisenreaktion zeigt (58); im Polarisationsmikroskop weist es eine typische Doppelbrechung auf. Während seiner intraerythrozytären Entwicklung metabolisiert der Parasit das Hämoglobin zu Hämозoin, welches im Zytoplasma als dunkle Granulation sichtbar wird. Mit der Sequestration der Erythrozyten gelangt es in das RHS und kann zu einer schwarzbraunen Verfärbung von Leber, Milz und Knochenmark führen. Im Rahmen der Hämolyse werden daneben auch Hämosiderinablagerungen gefunden (20, 56).

Gerinnungsstörungen von noch kontrollierter, aktivierter Gerinnung (31) bis hin zu disseminierter intravasaler Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie (16, 33) sind in speziellen Studien nachgewiesen und immer wieder anderweitig beschrieben und vorwiegend reologisch erklärt worden (3, 9, 24, 28, 29, 41, 50, 55). Autoptisch imponieren bei komplizierter *Malaria tropica* regelhaft eine zum Teil extreme Hyperämie kleiner Blutgefäße als Ausdruck der Stase sowie perivasale Hämorrhagien als Korrelat einer hämorrhagischen Diathese (20, 42, 54, 65). Fibrinthromben sind aufgrund postmortal ablaufender Gerinnungsvorgänge seltener nachweisbar, in der vorliegenden Untersuchung bei zwei von fünf Patienten mit Verbrauchskoagulopathie. Speziell an den Nebennieren sind Blutungen und hämorrhagische Infarzierungen bei akuter *Malaria tropica* nicht selten (20, 42).

Unabhängig von disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie wird eine Thrombopenie bei akuter *Malaria tropica* durchgängig beobachtet, oftmals ausgeprägt und längere Zeit nach erfolgreicher spezifischer antiinfektiöser Therapie persistierend (31, 44, 56). Bei weitgehend intakter Knochenmarksfunktion wird sie auf die Sequestration von Thrombozyten im RHS sowie im Einzelnen noch unklare immunologische und toxische Vorgänge zurückgeführt (20, 34, 44).

Die Leber ist bei akuter *Malaria tropica* fakultativ vergrößert. Histologisch findet sich bioptisch und autoptisch als Ausdruck der Aktivierung des RHS eine Hyperplasie und Hypertrophie der Kupffer'schen Sternzellen; sie enthalten Hämозoin, parasitierte und parasitenfreie Erythrozyten und auch Hämosiderin. Die Hepatozyten weisen Zeichen gesteigerter Aktivität auf. Regelmäßig werden lymphohistiozytäre Infiltrationen der Portalfelder beschrieben mit gelegentlich zentroazinär betont Einzel- und Gruppennekro-

sen. Eine Cholestase kann nachweisbar sein. Die originäre Grundstruktur der Leber bleibt erhalten, eine Malaria bedingte Zirrhose oder chronische Hepatitis ist nicht bekannt.

In der Regel kommen diesen unter dem Begriff der „Malariahepatitis mit Schockäquivalenten“ zusammengefaßten Befunden keine entscheidende klinische Bedeutung zu, sie gehen mit pathologischen Veränderungen des leberspezifischen Enzymmusters und hepatozellulären Funktionseinschränkungen einher; ein akutes Leberversagen wird äußerst selten beobachtet (4, 14, 15, 20, 27, 30, 42, 44, 48, 54, 56, 58, 65).

Die Milz ist ebenfalls fakultativ vergrößert, Infarkte, fokale Blutungen und eine Ruptur sind nicht selten (8, 20, 27, 30, 48, 56). Die Splenomegalie ist Ausdruck der Blutstauung und der Aktivierung des RHS sowie diverser zellgebundener immunologischer Vorgänge. Makrophagen enthalten Malariapigment sowie parasitierte und nicht-parasitierte Erythrozyten (20, 42, 54, 65). In Endemiegebieten kommt es zum sogenannten tropischen Splenomegaliesyndrom; mit fortschreitendem Lebensalter verkleinert sich die Milz infolge eines fibrotischen Umbaus (48, 56).

Abgesehen von einer gelegentlich nachweisbaren mononukleär-lymphoiden Hyperplasie sind spezifische Lymphknotenreaktionen bei Plasmodieninfektionen nicht bekannt (20, 42, 54, 65).

Während akuter *Pl. falciparum*-Infektionen werden neben milden Knochenmarksdepressionen (56, 66) unauffällige Knochenmarksbefunde (44) und auch Hyperplasien aller Zellreihen, besonders der Erythropoese und Granulopoese, beschrieben (20, 28, 54, 65, 67). Eine Dyserythropoese mit Ausreifungsdefekten und Erytrophagozytose bei chronischen Infektionen ist bekannt, sie wurden auch im Gefolge akuter *Pl. falciparum*-Infektionen nachgewiesen (64).

Bei der klinischen Symptomatik werden gastrointestinale Störungen unterschiedlicher Art häufig beschrieben; als morphologische Korrelate finden sich eine Okklusion kleiner Blutgefäße mit parasitierten und nicht-parasitierten Erythrozyten, Hämorrhagien und Nekrosen als Ausdruck einer ischämischen Schädigung (20, 29, 54, 56). Auf gleiche Weise kann es zu einer auch schwersten Begleitpankreatitis kommen (59).

Vom Anstieg der harnpflichtigen Substanzen über eine Oligurie bis hin zum akuten Nierenversagen sind bei akuter *Pl. falciparum*-Infektion alle Übergangsformen einer Nierenschädigung zu finden; früher eine fatale Komplikation, kann dieser Organschaden durch moderne Dialyseverfahren bis zur Restitutio ad integrum überbrückt werden (19). Er tritt vornehmlich bei schweren Infektionen mit hohen Parasitenzahlen auf und ist in der Regel mit pulmonalen und zerebralen Komplikationen der Infektion verbunden. Pathophysiologisch ist er mit der beschriebenen Störung der Makro- und Mikrozirkulation zu erklären und entspricht einem akuten Nierenversagen, wie es auch im Rahmen anderer schwerer Erkrankungen beobachtet wird (10, 19, 27, 29, 30, 44, 53, 55, 63). Das bei akuter *Pl. falciparum*-Infektion beobachtete sogenannte Schwarzwasserfieber wird zu den hämolytisch-urämischen Syndromen gerechnet, es ist nicht zwangsläufig mit einem akuten Nierenversagen assoziiert (10, 44, 63). In Folge einer massiven immunhämolytischen Reaktion wird die Haptoglobinkapazität erschöpft mit der Folge der Hämoglobinurie. Die exakte Pathogenese ist bislang unklar, diskutiert wird eine Reaktion bei Reinfektion sowie eine medikamentengebundene Allergie (26, 48, 56).

Bei allen akuten Malariaformen wird eine folgenlose, leichte und reversible Proteinurie beschrieben, die als akute passagere Immunkomplex-Glomerulonephritis verstanden wird; eine charakteristische Komplikation von *Pl. falciparum*-Infektionen vor allem bei Kindern ist die chronische Immunkomplex-Glomerulonephritis mit nachfolgendem nephrotischen Syndrom und schlechter Prognose (63). Auch für Infektionen durch *Pl. falciparum* ist eine solche chronische Immunkomplex-Glomerulonephritis mit irreversi-

blem nephrotischen Syndrom bekannt (27, 29). Morphologisch ist das Organgewicht erhöht (30, 55). Histologisch finden sich unspezifische Zeichen des Schocks wie interstitielles Ödem, Tubulusnekrosen, hyaline Zylinder und Mikrothromben bevorzugt in den Glomerulusschlingen, fokale lymphozytäre Infiltrate, gelegentlich eine chromoproteinurische Nephrose und Ablagerungen von Hämosiderin und Hämozyoin (10, 19, 20, 26, 54, 55, 63). An den Glomeruli sind im Einzelfall Immunkomplexablagerungen und eine gesteigerte Zellularität des Mesangiums nachzuweisen (19, 63).

Im Schrifttum werden spezifischen kardialen Komplikationen der Falciparum-Malaria keine besondere Bedeutung zugeschrieben (54); morphologisch finden sich bisweilen eine Verlegung kleiner Blutgefäße durch parasitierte und nicht-parasitierte Erythrozyten, eine Endothelschwellung sowie eine Fragmentation und Degeneration von Herzmuskelfasern mit interstitiellem Ödem (2, 3, 40, 42, 54, 56), daneben auch lockere perivaskuläre lymphohistiozytäre Infiltrate (54, 56). Doch sind auch Einzelfälle beschrieben, bei denen eine ausgeprägte interstitielle lymphohistiozytäre Myokarditis wie in zwei der hier vorgestellten Fälle eindeutig den letalen Ausgang der Erkrankung bestimmte (2, 30, 40, 67). Die Deutung als toxisch-immunologisch bzw. ischämisch begründete sogenannte Begleitmyokarditis (2, 3, 29) ist in diesen Fällen sicher nicht ausreichend, zusätzlich klinisch im Rahmen der dominierenden Symptomatik nicht erfaßte kardiotope virale Infektionen müssen ätiologisch in erster Linie berücksichtigt werden.

Als Folgeschäden nach überstandener komplizierter Malaria tropica können Rhythmusstörungen bzw. eine kardiale Insuffizienz resultieren (51).

Von einem Lungenödem aufgrund der leicht möglichen Hyperhydratation (48) abzugrenzen ist eine bei massiver Parasitämie nach bereits erfolgreicher Therapie auftretende respiratorische Insuffizienz mit diffuser interstitieller Zeichnungsvermehrung, rascher Progredienz und schlechter Prognose, welche nicht durch Überwässerung, Linksherzinsuffizienz oder pulmonale Infektionen erklärbar ist (7, 13, 17, 21, 22, 27, 30, 44, 48, 50, 52).

Bei der Autopsie ist das Lungengewicht erhöht, es finden sich zum Teil hämorrhagische Pleuraergüsse, histologisch zeigt sich neben dem Nachweis von Malariapigment in Erythrozyten und Makrophagen eine massive Hyperämie der Alveolargefäße mit gelegentlich Nachweis von Mikrothromben, eine Schwellung pulmonaler Endothelien mit Einengung des Lumens, fokale Hämorrhagien, ein intraalveoläres und interstitielles Ödem, hyaline Membranen sowie in Einzelfällen eine interstitielle Fibrose (17, 20, 42, 65).

Die Veränderungen weisen auf eine komplexe Störung der pulmonalen Perfusion und Diffusion hin mit Folgen, wie sie von der Schocklunge bzw. dem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) bekannt sind (7, 21, 27, 32, 48). Die Rolle einer beatmungsbedingten Sauerstofftoxizität ist hierbei pathogenetisch zusätzlich zu berücksichtigen (30), daneben auch die autoptisch überaus häufig nachweisbaren Bronchopneumonien sowie interstitielle Pneumonien, wie sie bei Virusinfektionen gefunden werden (20, 42, 54).

Die zerebrale Malaria ist definiert durch neurologische Ausfälle bei Patienten mit gesicherter Parasitämie, welche nicht metabolisch, pyretisch oder durch andere offenkundige Ursachen zu erklären sind (44). Sie ist klinisch nicht von meningoenzephalitischen Krankheitsbildern anderer Genese unterscheidbar (29), nahezu jedes neurologische Symptom ist beschrieben, im Vordergrund stehen jedoch Bewußtseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle (12, 27, 44, 67). Die Malariameningoenzephalitis ist Charakteristikum eines lebensbedrohlichen Verlaufes der Infektion (30) und in der Regel kombiniert mit pulmonaler und renaler Insuffizienz bei hochgradiger Parasitämie (8, 22, 27, 48, 50). Die Mortalität bei zerebraler Malaria liegt zwischen 20 und 50% (37); bei

rascher Diagnose und umgehender antiparasitärer Therapie — die hochdosierte Gabe von Dexamethason hat sich dabei als ungünstig erwiesen (60) — ist eine komplette Reversibilität ohne Residualschäden zu erwarten (12, 26), Spätschäden in Form zerebraler Anfallsleiden sind jedoch bekannt (51).

Bei letalen Verläufen sind oft keine nennenswerten morphologischen Befunde zu erheben (67). Charakteristisch sind jedoch ein erhöhtes Hirngewicht infolge Ödem, Zeichen gesteigerten Hirndruckes, Hyperämie, Petechien sowie kleinere Erweichungsherde (30, 67). Mikroskopisch zeigen sich in Kapillaren und postkapillären Venolen bevorzugt der weißen Substanz als Praedilektionsort der Stase Aggregationen parasitierter und nicht-parasitierter Erythrozyten, gelegentlich Fibrinthromben, ringförmige frische und ältere perivaskuläre Blutungen mit zum Teil fokalen Nekrosezonen (sog. Ringblutungen), bei protrahierten Verläufen auch perivaskuläre Proliferate kleiner Gliazellen (sog. Dürck'sche Granulome). Auch perivaskuläre lockere Rundzellinfiltrate in Parenchym und Meningen werden beobachtet (20, 28, 30, 37, 42, 46, 54, 67).

Resumé

Todesursache bei unbehandelter Malaria tropica Nichtimmuner ist in der Regel die protrahierte Kreislaufinsuffizienz mit Polyorganversagen; morphologisch stehen neben der charakteristischen Ablagerung von Hämozoïn in Zellen des aktivierten RHS eine Verlegung kleiner Blutgefäße durch massenhaft parasitierte und nicht-parasitierte Erythrozyten, unspezifische Zeichen der Koagulopathie sowie unspezifische Folgezeichen der Hypoxie an den Praedilektionsorganen im Vordergrund.

Im Gegensatz dazu lassen sich bei behandelter komplizierter Falciparum-Malaria Parasiten zum Todeszeitpunkt meist nicht mehr nachweisen; Organschäden wie bei anderen Schockformen werden während und in Folge der Parasitämie gesetzt und können, wenn sie die Lunge betreffen, einen irreversiblen Letalfaktor der Erkrankung darstellen.

Wie bei den hier vorgestellten Fällen deutlich wird, kommt der auch während der akuten Infektion nachweisbaren komplexen Immunsuppression auf der Ebene von Phagozytose, humoraler und zellulärer Immunität (36, 45, 61) eine besondere prognostische Bedeutung zu.

Zusammenfassung

Sieben Fälle einer letal verlaufenen Malaria tropica bei Nichtimmunen werden berichtet. Es handelte sich um schwere Infektionen mit initialen Parasitenzahlen von über 20%, einer zum Teil massiven Hämolyse und einer Klinik von protrahierter Hypotonie, Verbrauchskoagulopathie, akutem Nierenversagen, zerebraler Symptomatik und respiratorischer Insuffizienz.

Während zwei Patienten unbehandelt im Kreislaufversagen verstarben, waren bei den übrigen fünf Patienten nach bereits erfolgreicher spezifischer Therapie kardiale und pulmonale Komplikationen verlaufsbestimmend: Es fand sich eine ausgeprägte nicht-eitrige interstitielle Myokarditis in zwei sowie ein diffuser Alveolarschaden und schwere pulmonale Infektionen in drei Fällen.

Die retrospektive Analyse unterstreicht die Bedeutung von Immunsuppression und immunologisch-toxischen Mechanismen für Verlauf und Prognose der komplizierten Malaria tropica.

Schlüsselwörter

Malaria, Schocklunge, Pneumonie, Myokarditis, Immunsuppression, Pathophysiologie.

Summary

Pathologic changes associated with fatal *Plasmodium falciparum* infection

Seven cases of *Pl. falciparum* infection in non-immune hosts with lethal outcome are reported. Initial parasite-counts exceeded 20%; clinically, the patients exhibited hypotension, hemolysis, consumption coagulopathy, acute renal failure, encephalopathy and acute respiratory failure.

Two patients deceased untreated because of circulatory breakdown. In contrast, in the remaining five patients cardiogenic and pulmonary complications developed after successful antiparasitic chemotherapy: A marked lymphohistiocytic interstitial myocarditis was found in two and a diffuse alveolar damage and severe pulmonary infection in three cases.

Retrospective analysis underlines the significance of both immunosuppression and immunologic-toxic mechanisms in course and prognosis of complicated falciparum malaria.

Key words

Malaria, shock lung, myocarditis, pneumonia, immunosuppression, pathophysiology.

Literatur

1. AIKAWA, M. (1988):
Morphological changes in erythrocytes induced by malarial parasites.
Biol. Cell. 64, 173-181.
2. BAMBAUER, R., BJÖRNSSON, J. (1981):
Malaria tropica.
Med. Welt 32, 12-17.
3. BLUMENTHAL, J., HUTH, K., HELM, E. B., HÜBNER, K., SCHNEIDER, M. (1977):
Tödlicher Verlauf einer Malaria tropica mit Verbrauchskoagulopathie.
Med. Welt 28, 1769-1771.
4. BOLCK, F., MACHNIK, G.:
Leber und Gallenwege.
2. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York (1978).
5. BOONPUCKNAVIG, S., EKAPANYAKUL, G. (1984):
Autoantibodies in sera of thai patients with plasmodium falciparum infection.
Clin. Exp. Immunol. 58, 77-82.
6. BOONPUCKNAVIG, S., UDOMSANGPETSCH, R. (1983):
Immunological aspects in plasmodium falciparum infection.
J. Clin. Lab. Immunol. 12, 37-40.
7. BROOKS, M. H., KIEL, F. W., SHEEHEY, T. W., BARRY, K. W. (1968):
Acute pulmonary edema in falciparum malaria.
N. Engl. J. Med. 279, 732-737.
8. BROOKS, M. H., MALLOY, J. P., BARTELLONI, P. J., TIGGERT, W. D., SHEEHEY, T. W., BARRY, K. G. (1967):
Pathophysiology of acute falciparum malaria.
Am. J. Med. 43, 735-744.
9. CANFIELD, C. J. (1969):
Renal and hematologic complications of acute falciparum malaria in Vietnam.
Bull. N. Y. Acad. Med. 45, 1043-1057.

10. CANFIELD, C. J., MILLER, L. H., BARTELLONI, P. J., EICHLER, P., BARRY, K. G. (1968):
Acute renal failure in plasmodium falciparum malaria.
Arch. Intern. Med. 122, 199-203.
11. CLARK, I. A., CHAUDHRI, G., COWDOWN, W. B. (1989):
Roles of tumor necrosis factor in the illness and pathology of malaria.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 83, 436-440.
12. DAROFF, R. B., DELLER, J. J., KASTL, A. J., BLOCKER, W. W. (1967):
Cerebral malaria.
JAMA 202, 679-682.
13. DEATON, J. G. (1970):
Fatal pulmonary edema as a complication of acute falciparum malaria.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 19, 196-201.
14. DE BRITO, T., BARONE, A. A., FARIA, R. M. (1969):
Human liver biopsy in pl. falciparum and pl. vivax malaria.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 348, 220-229.
15. DELLER, J. J., CIFARELLE, P. S., BERQUE, S., BUCHANAN, R. (1967):
Malaria hepatitis.
Milit. Med., 614-620.
16. DENNIS, L. H., EICHELBERGER, J. W., INMAM, M. M., CONRAD, M. E. (1967):
Depletion of coagulation factors in drug-resistant plasmodium falciparum malaria.
Blood 29, 713-721.
17. DUARTE, M. I. S., CORBETT, C. E. P., BOULOS, M., AMATO NETO, V. (1985):
Ultrastructure of the lung in falciparum malaria.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 34, 31-35.
18. DUDGEON, L. S., CLARKE, C. A. (1917):
A contribution to the microscopical history of malaria as occurring in the salonica force in 1916 and a comparison of the findings with certain clinical phenomena.
Lancet II, 153.
19. DUKES, D. C., SEALEY, B. J., FORBES, J. I. (1968):
Oliguric renal failure in blackwater fever.
Am. J. Med. 45, 899-903.
20. EDINGTON, G. M., GILLES, H. M.:
Pathology in the tropics.
2nd edition, London 1976.
21. FEIN, I. A., RACKOW, E. C., SHAPIRO, L. (1978):
Acute pulmonary edema in plasmodium falciparum malaria.
Am. Rev. Resp. Dis. 118, 425-429.
22. FELDMANN, R. M., SINGER, C. (1987):
Noncardiogenic pulmonary edema and pulmonary fibrosis in falciparum malaria.
Rev. Infect. Dis. 9, 134-139.
23. FIELD, J. W. (1949):
Blood examination and prognosis in acute falciparum malaria.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 43, 33-48.
24. FLETCHER, J. R., BUTLER, T., KOPRIVA, C. J., RATLIFF, J. L. (1972):
Acute plasmodium falciparum malaria.
Arch. Intern. Med. 129, 617-619.
25. GRAU, G. E., PIGUET, P. F., VASALLI, P., LAMBERT, P. H. (1989):
Tumor necrosis factor and other cytokines in cerebral malaria: experimental and clinical data.
Immunol. Rev. 112, 49-70.
26. GYR, K., SPECK, B., RITZ, R., CORNU, P., BUCKNER, C. D. (1974):
Zerebrale Malaria tropica mit Schwarzwasserfieber.
Schweiz. Med. Wochenschr. 104, 1628-1630.
27. HEINEMANN, H. S. (1972):
The clinical syndrome of malaria in the United States.
Arch. Intern. Med. 129, 607-616.

28. HERZER, H., GRAEPEL, P. (1970):
Zeitlicher Verlauf und disseminierte intravasale Gerinnung bei akuter Malaria tropica im Anschluß an Afrikareisen.
Schweiz. Med. Wochenschr. 100, 2020-2026.
29. HOLZER, E., STICKL, H., WERNER, G. T. (1977):
Malaria-Klinik, Diagnostik, Therapie.
Deutsches Ärzteblatt 26, 1709-1716.
30. HORSTMANN, R. D., EHRICH, J. H. H., BECK, J., DIETRICH, M. (1985):
Letale Komplikationen der Malaria tropica bei Nichtimmunen.
Deutsch. Med. Wochenschr. 110, 1651-1656.
31. HORSTMANN, R. D., DIETRICH, M. (1985):
Hemostatic alterations in malaria correlate to parasitemia.
Blut 51, 329-335.
32. JAMES, M. F. (1985):
Pulmonary damage associated with falciparum malaria: a report of ten cases.
Am. J. Trop. Med. Parasitol. 79, 123-138.
33. JAROONVESAMA, N. (1972):
Intravascular coagulation in falciparum malaria.
Lancet I, 221-223.
34. KELTON, J. G., KEYSTONE, J., MOORE, J., DENOMME, G., TOZMAN, E., GLYNN, M., NEAME, P. B., GAULDIE, J., JENSEN, J. (1983):
Immune mediated thrombocytopenia of malaria.
J. Clin. Invest. 71, 832-836.
35. KERN, P., HEMMER, C. J., VAN DAMME, J., GRUSS, H. J., DIETRICH, M. (1989):
Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated plasmodium falciparum malaria.
Am. J. Med. 87, 139-143.
36. KREMSNER, P. G., ZOTTER, G. M., FELDMIEIER, H., GRANINGER, W., ROCHE, R. M., JANSSEN-ROSSECK, R., BIENZLE, U. (1990):
Immune response in patients during and after plasmodium falciparum infection.
J. Infect. Dis. 161, 1025-1028.
37. MACPHERSON, G. G., WARRELL, M. J., WHITE, N. J., LOOARESUWAN, S., WARRELL, D. A. (1985):
Human cerebral malaria.
Am. J. Pathol. 119, 385-401.
38. MAEGRAITH, B. (1969):
Complications of falciparum malaria.
Bull. N. Y. Acad. Med. 45, 1061-1064.
39. MALLOY, J. P., BROOKS, M. H., BARRY, K. G. (1967):
Pathophysiology of acute falciparum malaria: Fluid compartmentalization.
Am. J. Med. 43, 745-750.
40. MERKEL, W. C. (1946):
Plasmodium falciparum malaria — the coronary and myocardial lesions observed at autopsy in two cases of acute fulminating pl. falciparum infection.
Arch. Pathol. 41, 290-298.
41. MOHANTY, D., MARWAHA, N. (1985):
Vascular occlusion and disseminated intravascular coagulation in falciparum malaria.
Br. Med. J. 290, 115-116.
42. MOHR, W.:
Malaria.
In: Gsell, O., Mohr, W.: Infektionskrankheiten.
Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
43. NASH, G. B., O'BRIEN, E., GORDON-SMITH, E. C., DORMANDY, J. A. (1989):
Abnormalities in the mechanical properties of red blood cells caused by plasmodium falciparum.
Blood 74, 355-361.
44. NEVA, F. A., SHEAGREN, J. N., SHULMAN, N. R., CANFIELD, C. J. (1970):
Malaria: Host-defense mechanisms and complications.
Ann. Intern. Med. 73, 295-306.

45. NUSSENZWEIG, R. S. (1982):
Parasitic disease as a cause of immunosuppression.
N. Engl. J. Med. 306, 423-424.
46. OO, M. M., AIKAWA, M., THAN, T. (1987):
Human cerebral malaria: A pathological study.
J. Neuropath. Exp. Neurology 46, 223-231.
47. PASVOL, G., WILSON, R. J. M. (1982):
The interaction of malaria parasites with red blood cells.
Br. Med. Bull. 38, 133-140.
48. PLORDE, J. J., WHITE, N. J.:
Malaria.
In: Harrison's principles of internal medicine, 11th edition, New York 1987.
49. PÖHN, H. P., GROSSMANN, R. (1988):
Malariaeinschleppungen 1980 - 1986 in die Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin (West).
Bundesgesundheitsbl. 31, 2-10.
50. PUNYAGUPTA, S., SRICHAIKUL, T., NITIYANANT, P., PETCHCLAI, B. (1974):
Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 23, 551-559.
51. ROTHENBERG, G., SCHUBERT, S. (1983):
Beurteilung von Malariaspätschäden bei Tropenreisenden.
Z. Gesamte Inn. Med. 38, 46-47.
52. SHEEHEY, T. W., REBA, R. C. (1967):
Complications of falciparum malaria and their treatment.
Ann. Intern. Med. 66, 807-809.
53. SITPRIJA, V., VONGSTHONGRSI, M., POSHYACHINDA, V., ARTHACHINTA, S. (1977):
Renal failure in malaria: a pathophysiologic study.
Nephron 18, 277-287.
54. SPITZ, S. (1946):
The pathology of acute falciparum malaria.
Militt. Surgeon. 99, 555-572.
55. STONE, W. J., HANCHETT, J. E., KNEPSHIELD, J. H. (1972):
Acute renal insufficiency due to falciparum malaria.
Arch. Intern. Med. 129, 620-628.
56. STRICKLAND, G. T.:
Hunters tropical medicine.
6th edition, Philadelphia-London-Toronto, 1984.
57. STUBY, U., KAISER, W., BIESENBAACH, G., ZAZGORNIK, J. (1988):
Successful treatment of malaria tropica with acute renal failure and cerebral involvement by plasmapheresis and hemodialysis.
Infection 16, 362-364.
58. THALER, H.:
Leberkrankheiten.
2. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York, 1987.
59. Von SONNENBURG, F., LOSCHER, T., NOTHDURFT, H. D., PRUFER, L. (1986):
Complicated malaria tropica: specific and supportive therapy in the imported disease.
Deutsch. Med. Wochenschr. 111, 934-938.
60. WARRELL, D. A., LOOAREESUVAN, S., WARRELL, M. J., KASEMSARN, P., INTRARAPRASERT, R., BUNNAG, D., HARINASUTA, T. (1982):
Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients.
New Engl. J. Med. 306, 313-319.
61. WEIDANZ, W. P. (1982):
Malaria and alterations in immune reactivity.
Br. Med. Bull. 38, 167-172.

62. WEISE, H. J. (1984):
Entwicklung der Malariaeinschleppung in die Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin (West) während der letzten fünf Jahre (1978 - 1982).
Bundesgesundheitsbl. 27, 1-10.
63. WEISE, M., EHRICH, J. H. H., VOLLER, A. (1976):
Nierenbeteiligung bei Malaria.
Klin. Wochenschr. 54, 651-660.
64. WHEATERALL, D. J., ABDALLA, S. (1982):
The anemia of plasmodium falciparum malaria.
Br. Med. Bull. 38, 147-151.
65. WHITELEY, H. E., EVERITT, J. I., KAKOMA, I., JAMES, M. A., RISTIC, M. (1987):
Pathologic changes associated with fatal plasmodium falciparum infection in the bolivian squirell monkey.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 37, 1-8.
66. WOODRUFF, A. W., ANSDELL, V. E., PETIT, L. E. (1979):
Cause of anemia in malaria.
Lancet II, 1055-1057.
67. WURSTER, K. H., HARDMEIER, T., ENGELHARD, H. (1972):
Malaria tropica: Bericht über drei Fälle mit cerebralen Komplikationen und tödlichem Verlauf.
Schweiz. Med. Wochenschr. 102, 541-544.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. med. Andreas Groll
Zentrum der Kinderheilkunde
Universitätsklinikum

Theodor Stern Kai 7
D-6000 Frankfurt am Main 70 · 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: 1991

Band/Volume: [13](#)

Autor(en)/Author(s): Groll Andreas, Vitzthum H. Gräfin, Schneider M., Hübner K.

Artikel/Article: [Morphologische Befunde bei letal verlaufener Malaria tropica. 259-278](#)