

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 115—121

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Zerebrale Malaria — Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Therapie

E. Schmutzhard, F. Aichner, F. Gerstenbrand

Einleitung

Die CEREBRALE MALARIA stellt eine der bedrohlichsten Verlaufsformen einer Plasmodium falciparum-Infektion dar. Während sich die Zahl der Malaria-Einschleppungen in die Bundesrepublik Deutschland von 1963—1970 nicht ganz verdoppelt hat, und zwar von 30 auf 50 Fälle pro Jahr angestiegen ist, verzehnfachte sich diese Zahl von 1970—1977 und zwar von 50 auf 528 Fälle (19). 43,3% der eingeschleppten Malaria-Fälle hatten eine Plasmodium falciparum-Infektion durchgemacht, die meisten davon waren aus Afrika gekommen (20). Laut WEISE verliefen fast 5% der in die Bundesrepublik Deutschland eingeschleppten Plasmodium falciparum-Infektionen zwischen 1959 und 1978 tödlich (20).

Epidemiologie

Obwohl in Teilen Europas die epidemiologischen Minimalbedingungen, wie Klima, Anophelesmücke, menschliche Plasmodienträger gegeben sind, schaffen sie noch keine Voraussetzung für die Entstehung autochthoner Malariaherde. Mückendichte, Sauggewohnheiten, Antropophilie, Schnelligkeit der Diagnose beim Menschen und die rasche erfolgreiche Therapie reduzieren das Risiko ganz wesentlich (20). Soziokulturelle bzw. sozioökonomische Veränderungen beeinflussen außerdem die epidemiologische Situation entscheidend, wie das Verschwinden der endemischen Malaria gegen Ende des 19. Jhs., vor allem aber auch das erneute Auftreten von endemischen Malariaherden in Deutschland während der beiden Weltkriege zeigten (6).

Grundsätzlich verschieden ist die Situation in holoendemischen Malariagebieten, d.h. in Regionen, in denen mehr als 75% der 2-10 jährigen eine Milzvergrößerung aufweisen, bei nicht mehr vergrößerter Milz im Erwachsenenalter, wie z.B. Tanzania. Im Mnero-Hospital, im Süden Tanzanias, war es mögliche, während eines Zeitraumes von 3 Jahren (1979—1981) 8456 Malaria-Fälle parasitologisch mit Hilfe der Methode des Dicken Tropfens zu diagnostizieren.*) Davon waren 541 (6,4%) Plasmodium vivax-Infektionen und 7915 (93,6%) Plasmodium falciparum-Infektionen. Von den 7915 mit Plasmodium falciparum infizierten Patienten entwickelten 66, das sind 0,83%, eine cerebrale Malaria.

Während bei nichtimmunen Individuen, wie z.B. bei in Europa Lebenden, die cerebrale Malaria in allen Altersstufen auftritt, kommt es in holoendemischen Gebieten zu einer Häufung der cerebralen Malaria im Kleinkind-Alter. Diese Altersverteilung spiegelt sich im Krankengut des Mnero-Hospital wider, wie dies Abbildung 1 zeigt. Der Altersgipfel der 66 Patienten liegt zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr. Die 2 Patienten in der Gruppe

*) Das Mnero-Hospital stand vom 1.10.78-12.7.82 unter der Leitung von Dr. Erich Schmutzhard.

der 5—15 jährigen waren an einer miliaren Tuberkulose erkrankt und hatten während der Tuberkuloseerkrankung die cerebrale Malaria entwickelt.

Bei Säuglingen unter einem halben Jahr ist kein Fall einer cerebralen Malaria zur Beobachtung gekommen. Dieser Umstand läßt sich durch mehrere Fakten erklären. Feten erhalten Merozoiten-blockierende Antikörper des IgG-Typs über die Plazenta. Diese passive Immunität verringert sich während der ersten Lebensmonate. Die Kinder sind in diesem Alter nicht fähig, IgG Antikörper zu synthetisieren, es werden lediglich IgM Antikörper produziert (3,21). Ein weiterer Faktor ergibt sich darin, daß, wie erst kürzlich mitgeteilte Studien gezeigt haben, Plasmodium falciparum-Parasiten bevorzugt in junge, metabolisch aktive Erythrocyten eindringen (14,15). PASVOL (1976) fand außerdem (15), daß Erythrocyten, die fetales Hämoglobin (HbF) enthalten, eine höhere Resistenz gegenüber Plasmodium falciparum-Infektionen aufweisen, als solche die Erwachsenen-Hämoglobin (HbA) enthalten. Nach der Verminderung der passiven Immunität und dem zunehmenden Ersatz von HbF durch HbA beginnt daher die kritische Zeit der Malariainfektion für das Kleinkind.

Die saisonale, bzw. die monatliche Verteilung aller Malariaerkrankungen im Mnero-Hospital von 1979-1981 zeigt Abbildung 2. Es läßt sich erkennen, daß ein deutliches Häufigkeitsmaximum in den Monaten Februar bis Juni besteht, was mit den klimatischen Gegebenheiten im Süden Tanzanias korreliert. Die Regenzeit beginnt Mitte Dezember und hat ein Niederschlagsmaximum im Jänner und ein weiteres im April. Mitte Mai hört die Niederschlagsstätigkeit völlig auf. Der Zusammenhang zwischen Niederschlagsmenge und Malariamorbidität in den einzelnen Monaten ist aus Abbildung 3 zu erkennen.

Wie Abbildung 3 zeigt, findet sich eine relative Häufung an cerebraler Malaria während der oder unmittelbar im Anschluß an die Regenzeitmonate. Eine auffällig hohe Mortalitätsrate weisen die Monate Mai und Juni mit 36% bzw. 40% auf. Demgegenüber betrug die Durchschnittsrate der Mortalität aller cerebraler Malaria-Erkrankungen 18,2%. Ein wesentlicher Grund dafür scheint in der Tatsache zu liegen, daß gerade während der lokalen Erntezeit, in den Monaten Mai und Juni, eine hohe Morbidität an Durchfallerkrankungen, dekompensierten Anämien und Mangelernährung besteht. Die Monate davor sind durch Mangel an Nahrung, d.h. durch Unterernährung gekennzeichnet. In Abbildung 3 sind Morbidität und Mortalität der cerebralen Malaria mit der örtlich gemessenen Niederschlagskurve in Korrelation gesetzt. Die engen Zusammenhänge zwischen Klima, bzw. Ernährungszustand und Mortalität bzw. Morbidität der cerebralen Malaria-Fälle sind daraus zu erkennen.

Pathologische Anatomie

Der für die Pathogenese von Organschäden bei einer Plasmodium falciparum-Infektion entscheidende Vorgang besteht im Zerfall der parasitierten Erythrocyten (16). Er führt zur Freisetzung von Substanzen mit toxinähnlicher Wirkung(11). Dadurch kommt es zur Änderung der rheologischen Eigenschaften parasitierter Erythrocyten (13,14) und zu Störungen in der Struktur und Funktion der terminalen Strombahn verschiedener Organe, wie Niere, Lunge, insbesondere aber auch des Gehirns (10,17)

Das Gehirn von Patienten mit cerebraler Malaria zeigt ein allgemeines Hirnödem, eine diffuse Hyperämie, petechiale Blutungen in der weißen Substanz aller Hirnteile und auffallend dicht gelagerte parasitierte Erythrocyten in der Lichtung von Kapillaren und Venolen. Die Anreicherung parasitierter Erythrocyten in den terminalen Abschnitten der Hirnstrombahn gilt, wegen der hierdurch bewirkten Stase, als wesentliche Ursache des Hirnödems und der Hirnblutungen (16).

Klinische Symptomatik

Die Symptome der cerebralen Malaria haben bei den im Mnero-Hospital beobachteten Patienten in der Regel sehr abrupt und dramatisch eingesetzt und zwar mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen und Unruhe. Sehr rasch kam es zu tonisch-klonischen Krämpfen, gefolgt von einem Koma mit allen Symptomen eines Mittelhirn-Syndroms, in Einzelfällen mit Lateralisation.

In allen 66 Fällen war der Blutausstrich positiv. Die Lumbalpunktion ergab in einem hohen Prozentsatz einen erhöhten Liquordruck, sowie eine leichte bis mäßige Eiweiß-erhöhung und vereinzelt Lymphozyten.

In Tabelle 1 ist die Symptomatik der cerebralen Malaria-Patienten, die von 1979—1981 im Mnero-Hospital zur Aufnahme kamen, aufgeschlüsselt. Daraus ist zu entnehmen, daß bei 16 Patienten im Initialstadium eine Herdsymptomatik in Form von Halbseitenzeichen, fokalen epileptischen Anfällen und einer Hemihyphaesthesia, bei 42 Patienten epileptische Anfälle bestanden. Bei 48 Patienten entwickelte sich ein Koma. Collomb (4) beschreibt diffuse EEG-Abnormalitäten in der akuten Phase der cerebralen Malaria. Als Ursache werden hypoxische, metabolische und toxische Störungen diskutiert. Eine bei einem in Europa beobachteten Fall einer cerebralen Malaria durchgeführte Computertomographie-Untersuchung zeigte trotz des Bestehens einer Mittelhirn-Symptomatik, Phase 2-3, einen normalen Befund (1).

In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Nachkontrollen bei den 66 Kindern aufgenommen. 12 Kinder starben mit den Zeichen eines Bulbärhirnsyndroms. Bei der Nachuntersuchung innerhalb eines halben Jahres nach der Entlassung aus dem Hospital waren 38 Kinder beschwerdefrei, 5 zeigten Zeichen eines organischen Psychosyndroms, 3 hatten eine Resthemiparese, 2 Kinder epileptische Anfälle im Sinne einer Narbenepilepsie, 1 weiteres Kind mit einer Narbenepilepsie zeigte zusätzlich noch eine Restparese der linken oberen Extremität. 5 Kinder konnten der Nachuntersuchung nicht unterzogen werden.

Therapie

Entscheidend für den Krankheitsverlauf ist der raschestmögliche Einsatz von Schizontoziden, wie auch der sofortige Beginn der Allgemeinbehandlung zur Beseitigung von auftretenden Komplikationen, vor allem aber therapeutische Maßnahmen zur Senkung des erhöhten Hirndrucks. GENTILINI (1979) empfiehlt den ausschließlichen Gebrauch von Chinin als Schizontozid, in der Dosierung von 25 mg/kg KG in 24 Stunden in intravenöser Applikationsform — in 5%iger Glukose (7). Die gleichzeitige Verabreichung von Chinin und Chloroquin wird in Frage gestellt, da mögliche antagonistische Wirkungen nicht auszuschließen sind (7). Als zusätzliche symptomatische Therapie wird von GENTILINI noch die Kontrolle des Säure-Basenhaushaltes, die Korrektur einer eventuellen renalen Insuffizienz, der Ausgleich einer Anämie, ferner die Verabreichung von Phenobarbital oder Diazepam für Convulsionen angegeben. Falls notwendig ist eine assistierte Beatmung einzuleiten.

Um die sichere Durchführung einer wirksamen Therapie zu gewährleisten, wurde im Mnero-Hospital das im folgenden beschriebene, einfache und daher exakt auch von den Paramedicals einzuhaltende Therapieschema ausgearbeitet (Tabelle 3). Zur Verabreichung kamen Chloroquinbase 5—7,5 mg/kg KG i.m., das entspricht 0,5 ml pro 3 kg KG i. m. Diese Dosis soll unmittelbar nach Aufnahme gegeben und 1 und 12 Stunden später wiederholt werden. Am 2. und 3. Tage wird die i.m. Therapie mit täglich zwei-

maliger Gabe obiger Dosis fortgesetzt. Gleichzeitig sind 1—3 mg Dexamethason i.m. und Furosemid 10—20 mg i.m. zu verabreichen. Im Falle von epileptischen Anfällen ist Diazepam 10 mg i.m. zu applizieren. Eine Venaepunctio soll so rasch als möglich durchgeführt werden, um, wenn nötig, eine Infusionstherapie, Bluttransfusion, Digitalis sowie eventuell eine Wiederholung von Diazepam, Dexamethason und Furosemid i.v. zu gewährleisten. Bei Patienten im Koma, bzw. im Mittelhirn- oder Bulbärhirnsyndrom, ist eine Magensonde und ein Blasenkatheter zu legen. Unter dieser Therapie war es in einem sehr hohen Prozentsatz möglich, eine rasche, zum Teil sehr dramatische Besserung der Symptomatik zu erreichen.

Zusammenfassung

Die cerebrale Malaria stellt eine lebensbedrohliche Form einer Plasmodium falciparum-Infektion dar. In holoendemischen Gebieten liegt der Altersgipfel zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr. Aus den eigenen Erfahrungen ergibt sich ein direkter Zusammenhang zwischen Morbidität/Mortalität an cerebraler Malaria und den Klimaverhältnissen, wie Niederschlagsmenge, ferner mit der Nahrungsmittelversorgung in der Subsistenz-Landwirtschaft. Die hohe Morbidität/Mortalität steht auch im Zusammenhang mit Durchfallerkrankungen, dekompensierter Anämie und bestehender Mangelernährung. Bei Kindern beeindruckt der abrupte Beginn mit schwersten Symptomen.

Bei adäquater, rechtzeitig einsetzender Therapie ist die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Genesung ohne Residualeffekte groß. Die Todesraten werden in der Literatur mit 29% bis 48% angegeben (1, 2), sie liegen im eigenen Beobachtungsgut der 3 Jahre 1979—1981 bei 18%, was bemerkenswert niedrig ist. Ebenso niedrig erscheint der Prozentsatz an cerebraler Malaria von allen nachgewiesenen Plasmodium falciparum-Infektionen, 0,83%, der in der Literatur mit ca. 1,5% angegeben wird (5, 8). Hauptgrund dafür scheint die wohl sehr einfache, aber sehr dichte medizinische Infrastruktur Tanzanias mit First Aid Posts und Dispensaries zu sein. Kinder erhalten dadurch die erste Dosis Chloroquin oft sehr rasch nach Auftreten der ersten Symptome einer Malariainfektion.

In Gebieten, in denen es noch keine Chloroquin-Resistenz gibt, hat sich in der Therapie der cerebralen Malaria aus praktischen Gründen Chloroquin als Schizontozid bewährt. Sehr wichtig erscheint der sofortige Beginn einer rigorosen Hirnödembehandlung, was wahrscheinlich ein Grund für den niedrigen Prozentsatz von Todesfällen und Defektheilungen des eigenen Beobachtungsgutes ist.

Eine Plasmodium falciparum-Infektion in ihrer cerebralen Form bei einem Nicht-immunen stellt eine medizinische Notfallssituation dar, sollte aber bei rechtzeitiger Diagnosestellung und sofortigem Beginn der adäquaten Therapie kein unlösbares therapeutisches Problem sein.

ABBILDUNG 1

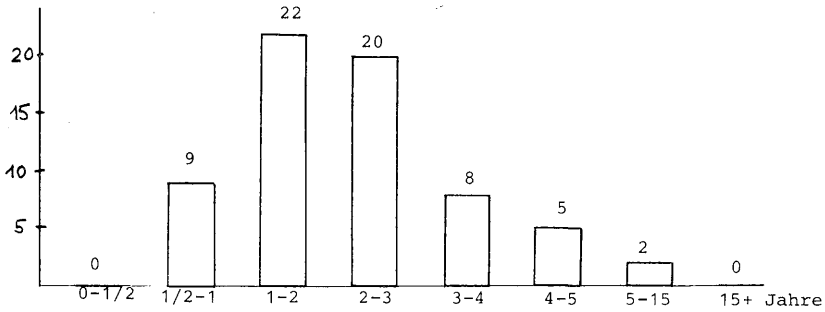


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten des Mnero-Hospitals mit cerebraler Malaria in den Jahren 1979—1981. (n = 66)

ABBILDUNG 2

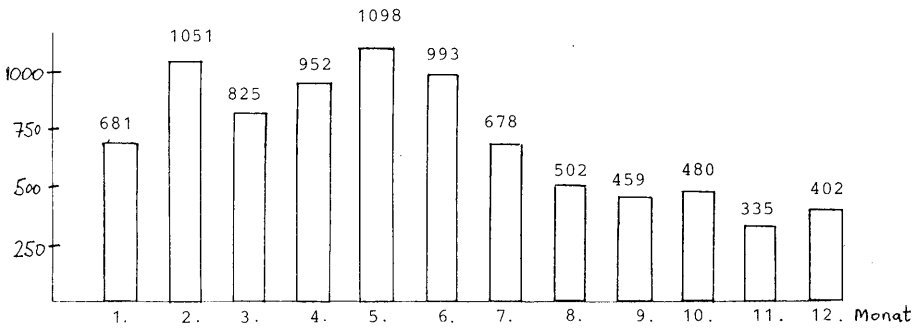


Abb. 2: Monatliche Verteilung aller Malariaerkrankungen im Mnero-Hospital in den Jahren 1979—1981. (n = 8456)

ABBILDUNG 3

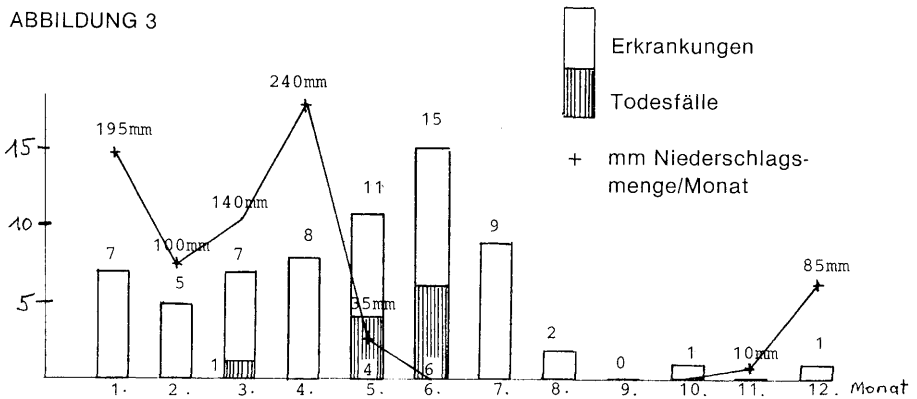


Abb. 3: Monatliche Verteilung der Erkrankungen und der Todesfälle an cerebraler Malaria in den Jahren 1979—1981 im Mnero-Hospital. Im Vergleich dazu die durchschnittliche monatliche Niederschlagsmenge der Jahre 1979—1981.

TABELLE 1

1. Hyperthermie	62	94 %
2. Kopfschmerzen	31	47 %
3. Erbrechen	40	60,6%
4. Meningismus	10	15,2%
5. Organisches Psychosyndrom	10	15,2%
6. Epileptische Anfälle, fokal oder generalisiert	42	63,3%
7. Coma mit sonstigen MH-Symptomen	48	72,7%
8. Herdsymptomatik	16	24,2%
<hr/>		
9. Akutes Einsetzen der Symptome	53	80,3%

Tab. 1: Symptomatik der cerebralen Malaria bei Patienten, die in den Jahren 1979—1981 im Mnero-Hospital zur Aufnahme kamen (n = 66).

MH-Symptome = Mittelhirn-Symptome

TABELLE 2

Keine Restsymptome	38	58 %
Organisches Psychosyndrom	5	7,5%
Hemiparese / Hemihypästhesie	3	4,5%
Narbenepilepsie und Restparese	1	1,5%
Narbenepilepsie	2	3 %
Tod im BHS	12	18 %
nicht nachkontrolliert	5	7,5%

Tab. 2: Ergebnisse der Nachkontrollen bei den im Mnero-Hospital mit cerebraler Malaria aufgenommenen Patienten in den Jahren 1979—1981 (n = 66).

BHS = Bulbärhirn-Syndrom

TABELLE 3

Therapie der cerebralen Malaria, durchgeführt im Mnero-Hospital:

1. Chloroquinbase: 5—7,5 mg/kg KG i.m., Initialdosis unmittelbar nach Aufnahme, Wiederholung nach 1 und 12 Stunden, sowie am 2. und 3. Tag 2-mal täglich.
2. Dexamethason: 1—3 mg i.m., event. Wiederholung.
3. Furosemid: 10—20 mg i.m., event. Wiederholung.
4. Diazepam: 10 mg i.m., bei epileptischen Anfällen.
5. Infusionstherapie, Bluttransfusion, Digitalis, falls nötig (Anlegen einer intravenösen Zufuhr).
6. Bei Koma: Magensonde, Blasenkatheter.

Literatur:

1. AICHNER, F., G. BAUER, F. GERSTENBRAND, E. SCHMUTZHARD (1981): Cerebrale Malaria, a neurological report of 49 patients. *Neurol. et Psychiatr.* 4, 15—21.
2. BERNER, H. (1975): Malaria bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung der cerebralen Malaria. *Klin. Paediat.* 187, 401—406.
3. COHEN, S. (1979): Immunity to malaria. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 200, 323.
4. COLLOMB, H., M. DUMAS, P.L. GIRARD (1977): Section V Parasitosis of CNS in: *Handbook of Electroencephalography and Neurophysiology*. A. Remond. Volume 15, Part A, Editor: F.J. Radermecker.
5. DAROFF, R.B., J.J. DELLER, A.J. KASTL (1967): Cerebral Malaria. *J.A.M.A.* 202, 679—682.
6. EICHENLAUB, D. (1979): Malaria in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 22, 8—13.
7. GENTILINI, M., G. CHARMOT (1979): Therapie der zerebralen Formen der Malaria, Hahnenklee Symposium, Editiones Roche, 201—206.
8. MADECKI, O., W. KRETSCHAR (1966): Häufigkeit und Ursachen der angeborenen Malaria in Westafrika. *Z. Tropenmed. Parasit.* 17, 195.
9. MAEGRAITH, B. (1976): *Clinical Tropical Diseases*, 6th Ed. Blackwell Scientific Publ., Oxford, London.
10. MAEGRAITH, B. (1977): Interdependence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26, 344—355.
11. MAEGRAITH, B., A. FLETCHER (1972): The Pathogenesis of mammalian Malaria. *Adv. Parasitol.* 10, 49—75.
12. MANSON-BAHR, P. (1982): *Manson's Tropical Diseases*, 18th Ed. London, Cassell.
13. MILLER, L.H. (1972): *The ultrastructure of red cells infected by Plasmodium falciparum in man*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66, 459—462.
14. MILLER, L.H., S. CHIEN, S. USAMI (1972): Decreased deformability of *Plasmodium coatneyi* infected red cells and its possible relation to cerebral malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21, 133—137.
15. PASVOL, G., D.J. WEATHERALL (1976): Fetal hemoglobin and malaria. *Lancet* 1, 1269.
16. SCHUHMACHER, H.H. (1979): Pathologische Anatomie der Malaria, Hahnenklee Symposium, Editiones Roche, 41—51.
17. SMITSKAMP, H., F.H. WOLTHUIS (1971): New concepts in treatment of malignant tertian malaria with cerebral involvement. *Brit. Med. J.* 3, 714—716.
18. TORO, G., G. ROMAN (1978): Cerebral Malaria. A disseminated vasculomyelinopathy. *Arch. Neurol.* 35, 271—275.
19. WEISE, H.J. (1979): Malariaeinschleppungen in die Bundesrepublik Deutschland einschl. Berlin (West) unter besonderer Berücksichtigung der letzten 5 Jahre (1973—1978). *Bundesgesundhbl.* 22, 1—7.
20. WEISE, H.J. (1979): Malariaepidemiologie in Europa, Hahnenklee Symposium, Editiones Roche, 21—35.
21. ZUCKERMANN, A. (1977): Current status of the immunology of blood and tissue protozoa. II. *Plasmodium*. A review. *Exp. Parasitol.* 42, 374—446.

ANSCHRIFT DER AUTOREN:

Dr. Erich Schmutzhard
Universitätsklinik für Neurologie
Anichstraße 35
6020 Innsbruck

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: 1983

Band/Volume: [5](#)

Autor(en)/Author(s): Schmutzhard Erich, Aichner F., Gerstenbrand F.

Artikel/Article: [Zerebrale Malaria - Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Therapie. 115-121](#)