

Malaria – das „Chamäleon“ der Tropenmedizin

„Die Reise gleicht einem Spiel;
es ist immer ein Gewinn und
Verlust dabei und meist von
der unerwarteten Seite ...“



Die epidemiologische Minimalbedingung – Klima, Anophelesmücke, menschliche Plasmodienträger – ist über weite Teile der Welt gegeben, sodass man besser jene Zonen nennt, die derzeit frei von Malaria-Übertragung sind:

Europa, Nordamerika, Neuseeland, Australien und Japan. Bedenkt man die vielen zusätzlichen Faktoren, wie z. B. die Mückendichte, die Sauggewohnheit und die medizinische Versorgung, wird die stark wechselnde Prävalenz in selbst endemischen Gebieten verständlich.

Spezifische Unterschiede in der Verbreitung: Plasmodium falciparum (Malaria tropica) beherrscht das Malaria-geschehen nördlich und südlich des Äquators bis zur Grenze der 21° C-Sommerisothermen und wird in den so genannten gemäßigten Zonen vom Plasmodium vivax (Malaria tertiana) abgelöst. Plasmodium ovale (Malaria tertiana) und Plasmodium malariae (Malaria quartana) finden sich vorwiegend in umschriebenen Regionen Afrikas.

Vier humanpathogene Plasmodienspezies, drei klinische Krankheiten

Das Reservoir der Malariaerreger ist der Mensch, in dem die ungeschlechtliche Vermehrung (Schizogonie) stattfindet. Überträger der Plasmodien sind die weiblichen Mücken der Gattung Anopheles, die den biologischen Lo-



Die Mundwerkzeuge verlängern sich beim Saugakt um bis zu 1 mm.

kus der geschlechtlichen Vermehrung (Sporogonie) bilden. Über die Blutmahlzeit der Mücke sind die beiden unabhängigen Zyklen miteinander verbunden.

Die Anopheles punktiert beim Stechen gezielt Blutgefäße der Haut und injiziert beim Saugakt eine unterschiedlich große Anzahl von Sporozoiten, die in Leberparenchymzellen eindringen und dort zu exoerythrozytären Schizonten (Leberschizonten) heranwachsen, sich zu Merozoiten teilen und dadurch die befallenen Hepatozyten zum Platzen bringen.



Bei Plasmodium vivax und Plasmodium ovale werden durch einen zusätzlichen Vorgang die Rezidive der Tertiana verursacht. Ein Teil der Sporozoiten formt sich zu einkernig intrazellulären Einschlüssen, den Hypnozoiten, die bis zu 5 Jahre post infectionem still in der Leberzelle verweilen können, bevor es zum neuerlichen Ausbruch der Krankheit kommen kann.

Erreichen und penetrieren die Merozoiten das „Erfolgsorgan“ Erythrozyt, wird der klinische Beginn der Erkrankung ausgelöst. Die durch das Zerstören der Erythrozyten ausgelöste Anämie verläuft bei Infektionen mit Plasmodium falciparum am schwersten, da diese Erreger alle Erythrozytenstadien befallen und sich somit rasch vermehren. (Befallsrate der Erythrozyten in schweren Fällen 20–30%). Die Parasiten der Tertiana dringen hingegen nur in Reticulozyten



Merozoit im Stadium der Erythrozyteninvasion.



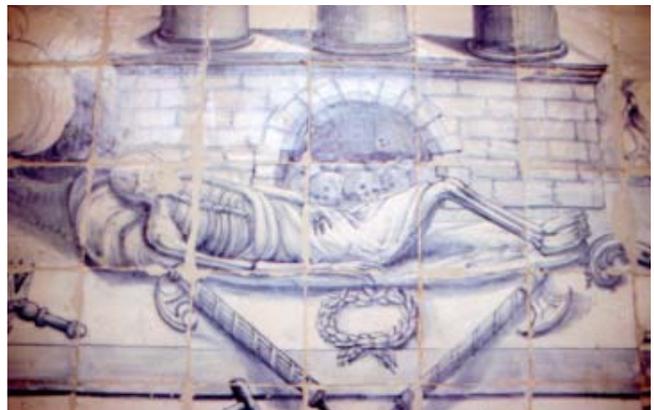
Erwachsener Mosquito (*Anopheles stephensi*): Malaria-Vektor.

ein, wodurch die Infektionsrate der Erythrozyten lediglich 2% erreicht. Die Parasiten der Quartana befallen vorwiegend „alte Erys“, wodurch hier mit einer Rate von 1% der Vermehrung Grenzen gesetzt sind.

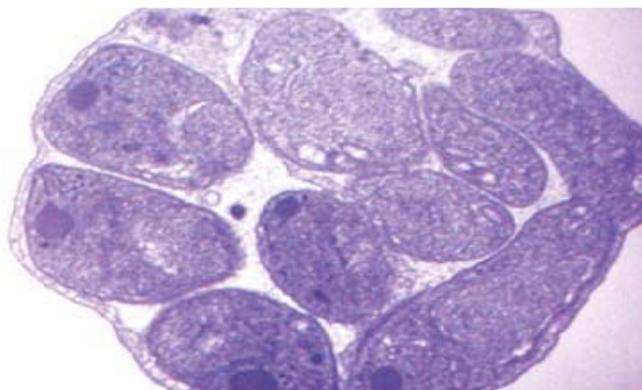
Über das Stadium des Trophozoiten wächst nach der Kernteilung der Blutschizont heran, das eigentliche Agens für die Schädigung der roten Blutkörperchen. Diese gehen nach Ausreifen der Schizonten zugrunde, die frei werdenden Teilungsprodukte – die so genannten Merozoiten – befallen nun neuerlich Erythrozyten. Über die Immunabwehr des Menschen wird eine Synchronisation der Schizogonie bewirkt, die Ursache für das charakteristische intermittierende Fieber.

Klinischer Verlauf: Nach einer Inkubationszeit von etwa 1–2 Wochen kommt es vor dem ersten, noch uncharakteristischen Fieber zu Prodromalerscheinungen wie Kopf- und

Gliederschmerzen, Übelkeit und Durchfällen. Frühestens eine Woche nach der tatsächlichen Erkrankung stellt sich der für die jeweilige Plasmodienspezies typische Fiebrerrhythmus



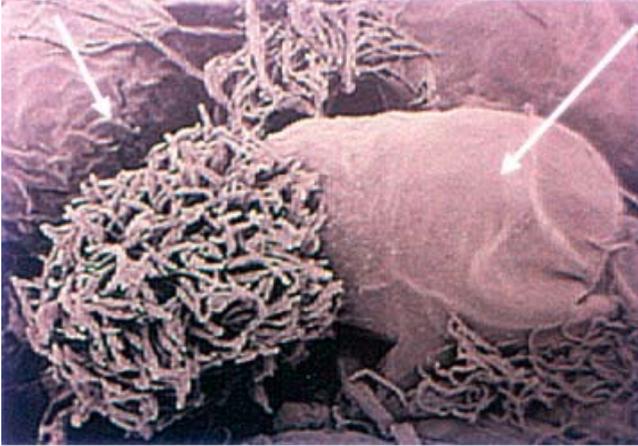
Darstellungsbeispiel: Brasilianischer Barock, Salvador, Bahia.



Abgeschlossene erythrozytäre Schizogonie: der erwachsene Schizont kurz vor der Zerstörung seiner Wirtszelle. Die dadurch frei werdenden Merozoiten werden wieder in Erythrozyten invaginieren und sich dort über verschiedene Zwischenformen (Ringform und Trophozoit) erneut vermehren.

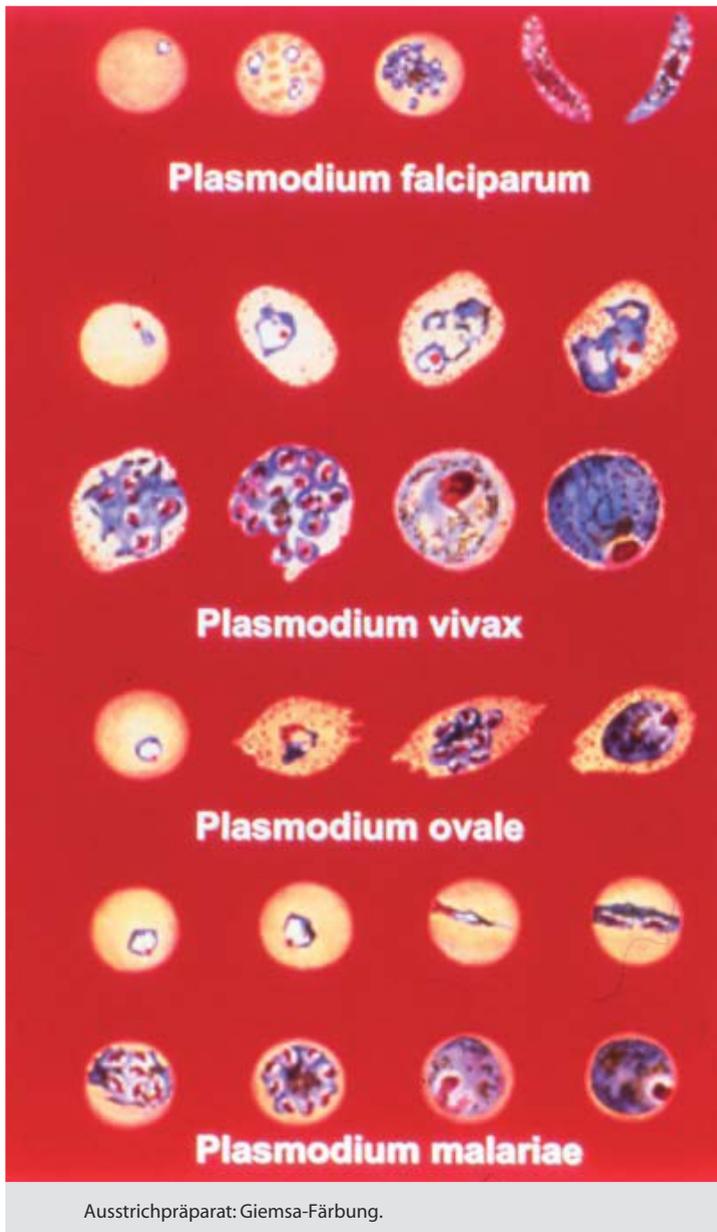


Männlicher Gametocyt im Stadium der Exflagellation.



Plasmodium-falciparum-Infektion: Freisetzung von bis zu 1000 wurmförmlichen Sporozoiten aus einer rupturierenden Oocyste.

ein: d. h. bei Malaria tertiana alle 48 Stunden, bei Malaria quartana alle 72 Stunden – entsprechend den Generationszeiten. Bei beliebigen Fieberverläufen besteht der Verdacht einer Malaria tropica.



Ausstrichpräparat: Giemsa-Färbung.

Unter Schüttelfrost und schwerem Krankheitsgefühl kommt es zu einem steilen Fieberanstieg bis auf 41 °C, das nach einigen Stunden plötzlich wieder bis auf Normalwerte zurückfällt. Übelkeit, Kopfschmerzen, Hitzegefühl und Tachykardie begleiten das Anfallgeschehen. Nach einem Schweißausbruch schläft der ermattete Patient ein, um mit subjektivem Wohlbefinden zu erwachen.

Aufgrund des Auftretens Merozoiten blockierender Antikörper erlischt bei Malaria tertiana und quartana nach 10–20 Fieberanfällen die Blutinfektion. Hingegen darf man beim nicht semi-immunen Individuum (z. B. Tourist) niemals das Sistieren der Blutschizogonie nach Infektion mit Plasmodium falciparum erwarten, demzufolge die Malaria tropica ohne rechtzeitige medikamentöse Therapie oftmals ein Todesurteil darstellt. Pathogenetischer Hauptfaktor ist die Gewebshypoxie, verursacht durch das gleichzeitige Auftreten von Anämie, einer parasiteninduzierten Reifungshemmung von Erythrozyten im Knochenmark, der Veränderung rheologischer Gegebenheiten bei Auftreten von Mikrothromben und einer Ischämie durch das gefäßwirksame Malaria-toxin. Die Folge ist eine Ödembildung in prinzipiell allen Organen, nach erfolgter Exsudation und lokaler Hämkonzentration. Je nach praevalenter Organmanifestation unterscheidet man verschiedene Sonderformen des klinischen Verlaufs einer Malaria tropica: zerebrale, gastrointestinale, kardiale, hyperpyretische (bis 42 °C Fieber) und algide (kühle, blasse, zyanotische Haut) Form.

Infektionszyklus: 1–2 Wochen nach der Blutinfektion entwickeln sich intraerythrozytär Merozoiten zu Makro- und Mikrogameten, die das arterhaltende Produkt der Blutschizogonie, die Gametozyten, darstellen. Sie werden beim Saugakt einer anderen Anopheles aufgenommen und sind das Substrat für die beginnende Sporogonie in der Mücke, welche bei 27 °C Außentemperatur 10 Tage dauert.

Die Vereinigung der Gameten im Mückenmagen ist ein geschlechtlicher Befruchtungsvorgang, an den sich die Entwicklung der Sichelkeime anschließt. Aus den in den Epithelzellen des Mückenmagens gereiften Oocysten wandern die Sporozoiten in die Speicheldrüsen, um von hier aus mit der nächsten Blutmahlzeit auf den Menschen übertragen zu werden. Damit ist die epidemiologische „Trias“ erfüllt und der Zyklus geschlossen.

35 von 400 bekannten Anophelesarten gelten als Überträger der Malaria, und nur Außentemperaturen von unter 18 °C wirken limitierend.

Diagnostik: Es wäre ein grober Kunstfehler, bei einer eventuell stattgefundenen Infektion mit Plasmodien auf einen spezifischen Fiebertyp zu warten. Bei allen Reisenden aus Malariaendemiegebieten besteht bis zu 8 Wochen nach der Rückkehr die Möglichkeit der Entwicklung einer Malaria tropica. Die Möglichkeit einer Infektion mit Malaria tertiana und quartana muss noch viel länger in Betracht gezogen werden. Nachdem Laborwerte im Falle einer Infektion nur unspezifisch verändert sind, ist die zuverlässigste Methode der Parasitennachweis im Ausstrichpräparat.

Plasmodien sind antigenaktive Parasiten, die das Immunsystem zur Bildung beträchtlicher Antikörpermengen veranlassen, aber erst nach etwa 10 Tagen und erfolgten erythrozytären Stadien – daher kommt einem Serumnachweis nur epidemiologische Bedeutung zu. Die Antikörper sind jedoch realer Schutzfaktor in holoendemischen Gebieten: Durch häufig abortive und auch manifeste Erkrankungen bereits im Kindesalter kommt es zu einer gewissen Immunität, da Merozoiten blockierende Antikörper der IgG-Klas-

Diagnosekits zur Selbstanwendung

1. Nachweis von HRP-II-Antigen

Auf einem Teststreifen befinden sich immobilisierte Antikörper gegen das HRP-II-Antigen (= histidinreiches Protein) von *Plasmodium falciparum*. Sind in einer Blutprobe HRP-II-Antigene vorhanden, binden sich diese spezifisch an die Antikörper; dieser Immunkomplex wird mit Hilfe eines farbstoffmarkierten weiteren Antikörpers sichtbar gemacht.

2. Nachweis von parasitenspezifischer Laktatdehydrogenase (pLDH)

Der Test beruht auf dem Nachweis des Enzyms pLDH, das nur bei Vorhandensein von lebenden Parasiten detektiert werden kann. Auf einem Teststreifen befinden sich Antikörper gegen LDH-Isoformen der Plasmodien *falciparum* und *vivax*. Ist in einer Blutprobe parasitenspezifisches LDH vorhanden, bindet sich dieses an die Antikörper und der entstandene Immunkomplex wird mittels einer Farbreaktion sichtbar gemacht.

se diaplazentar an das Ungeborene weitergegeben werden. Nach dem ersten Lebensjahr hat sich bei Überleben der Zustand eines labilen Gleichgewichtes zwischen Wirt und Parasit eingestellt und die so genannte Semiimmunität wurde erworben. Viele der Kinder leiden an einer geringgradigen Parasitämie, einer vergrößerten Milz, sowie einer unterschiedlich starken Anämie.

Relativ neu ist der direkte Nachweis eines Proteins von *Plasmodium falciparum* mittels eines monoclonalen Antikörpers, welcher sich für die Bed-side-Diagnostik ebenso eignet wie für die Selbsttestung unter Expeditionsbedingungen (Malaquick-Test). Diese Tests zeichnen sich durch hohe Sensitivität und Spezifität aus. Weiter entwickelte Tests weisen gleichzeitig eine eventuelle Infektion mit *Plasmodium vivax* nach. Folglich ist es nunmehr möglich, eine Stand-by-Medikation (i. e. Emergency Self Treatment) gezielt einzusetzen.

Resistenzsituation: Die Resistenzentwicklung der Malariaerreger und besonders die von *Plasmodium falciparum* gegen alle bis dato verfügbaren Medikamente ist ein bedrohliches Gesundheitsproblem. Die seit 1960 zunehmende Resistenz auf 4-Amino-Chinoline ging ursprünglich von bestimmten Regionen rund um Thailand aus, betrifft aber heute auch weite Gebiete Südamerikas und Afrikas. Mit Hilfe regelmäßiger mikroskopischer Untersuchungen kann der Verlauf einer Infektion nach Anbehandlung *in vivo* verfolgt werden, um neben den *In-vitro*-Methoden die Empfindlichkeit von *Plasmodium falciparum* gegen Chloroquin zu beurteilen. Daraus lässt sich ein Schema des Resistenzgrades festlegen.

Auch wenn wir an einer höchst entwickelten Stufe der pharmakologischen Errungenschaften in Sachen Malaria- prophylaxe stehen, möchte ich die Wichtigkeit der vernünftigen Kleidung, der Repellentien und des Moskitonetzes besonders betonen. Durch gewissenhaften Einsatz dieser Maßnahmen kann die Anzahl der erlittenen Stiche um bis zu 90% verringert werden. Durch denselben Vektor Stechmücke können auch Filarien und verschiedene Viren (z. B. die Erreger von Gelbfieber und Denguefieber) übertragen werden. Die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen schützen darüber hinaus auch vor anderen Überträgern von Tropenkrankheiten

Fortbildung

Immer wieder erreichen uns Anfragen über Fortbildungsmöglichkeiten für MTA im Bereich Tropenmedizin. Unter folgender Internetadresse finden Sie die Kursangebote der führenden Tropeninstitute Europas (Antwerpen, Berlin, Basel, Hamburg, Heidelberg, Jena, Leipzig, Liverpool, London, Tübingen, Würzburg) mit der genauen Angabe, wann Fortbildungskurse angeboten werden, wann sie stattfinden, in welcher Sprache sie abgehalten werden und was sie kosten:
www.aerzte-ohne-grenzen.de/_media/1169__msf

Informationen und Auskünfte über notwendige Maßnahmen vor und während einer Tropenreise erhalten Sie

- bei einem niedergelassenen Mediziner mit Zusatzausbildung Tropenmedizin

- und in Tropeninstituten.

In Österreich:

Hygieneinstitut der Universität Graz

Universitätsplatz 4

8010 Graz

Telefon: 0316-380-43 60

Institut für Sonnen- und Tropenmedizin

Lenaugasse 19

1080 Wien

Telefon: 01-40 26 861

Institut für spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin

Kinderspitalgasse 15

1095 Wien

Telefon: 01-42 77- 64 801

Animierter Malariazyklus

www.fit-for-travel.de/reisemedizin/malaria/index.html

wie z. B. Raubwanzen (Morbus Chagas) oder Phlebotomen (Leishmaniasen).

Chemoprophylaxe und Therapie: Aufgrund der sich ständig verändernden Resistenzsituation sind Prophylaxe- und Therapieempfehlungen immer auf dem neuesten Stand zu halten. Übersichtliche Empfehlungsschemata werden von der Ärztekammer und der Apothekerkammer periodisch herausgegeben.

Im Herbst 2002 wurde das gesamte Genom von *Plasmodium falciparum* publiziert. Dies erlaubt Einblicke in den Metabolismus und die Mechanismen der Resistenz und ermöglicht die Entwicklung neuer Medikamente sowie die eventuelle Entwicklung von Impfstoffen.

Hätte Goethe bereits über diese Informationen verfügt, wären seine eingangs zitierten Zeilen wahrscheinlich zuverlässiger ausgefallen. In diesem Sinne: eine schöne Reise! ■

Dr. Peter Traxler

Arzt für Allgemeinmedizin und
Ganzheitsmedizin

Ärztlicher Leiter des Betriebsärztlichen

Dienstes im Hanusch-KH, 1140 Wien

www.tropenmedizin.at

