

Internist 2005 · 46:202–205
 DOI 10.1007/s00108-004-1337-x
 Online publiziert: 19. Januar 2005
 © Springer Medizin Verlag 2005

Rubrikherausgeber
 K. Werdan, Halle/Saale

M. Sawatzki¹ · C. Hatz² · A. Buser³ · M. Battegay⁴

¹ Medizinische Klinik B, Universitätsspital Basel

² Schweizerisches Tropeninstitut, Universität Basel

³ Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel

⁴ Klinik für Infektiologie, Universitätsspital Basel

Status febrilis mit Bewusstlosigkeit

Fallbericht

Anamnese

Im August 2003 stellte sich eine 18-jährige Frau aus Pakistan mit Fieber bis 39°C, Kopf- und Gliederschmerzen vor. Die

verheiratete Patientin (Hausfrau) war im April 2003 in die Schweiz eingereist. In der Vorgeschichte wurden gelegentliche intermittierende Fieberschübe über mehrere Jahre in Pakistan erwähnt. Ansonsten erschien die weitere Anamnese bland.

Die erhöhten Temperaturen mit Kopf- und Gliederschmerzen waren erstmals am 06.08.2003 und anschließend bis zur stationären Einweisung (am 12.08.2003) im 2-Tagerhythmus aufgetreten. Am 08.08.2003 wurde die Patientin auf der Notfallstation des Universitätsspitals Basel mit Verdacht

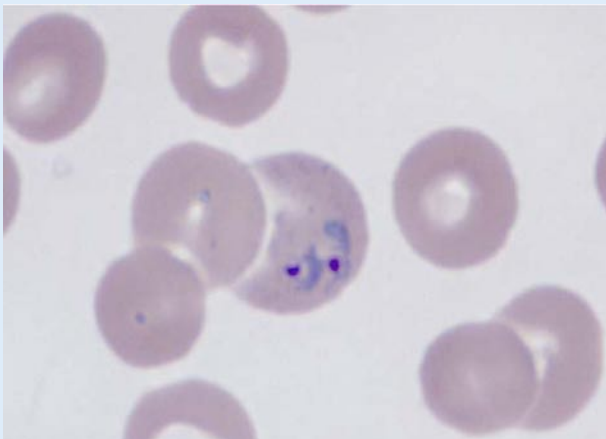


Abb. 1 ▲ Plasmodium-vivax-Trophozoit in der May-Giemsa-Grünwald-Färbung

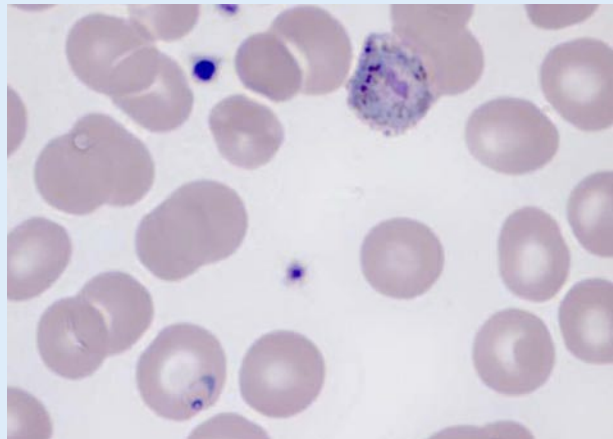


Abb. 2 ▲ Plasmodium vivax: Schizont und Trophozoit (May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

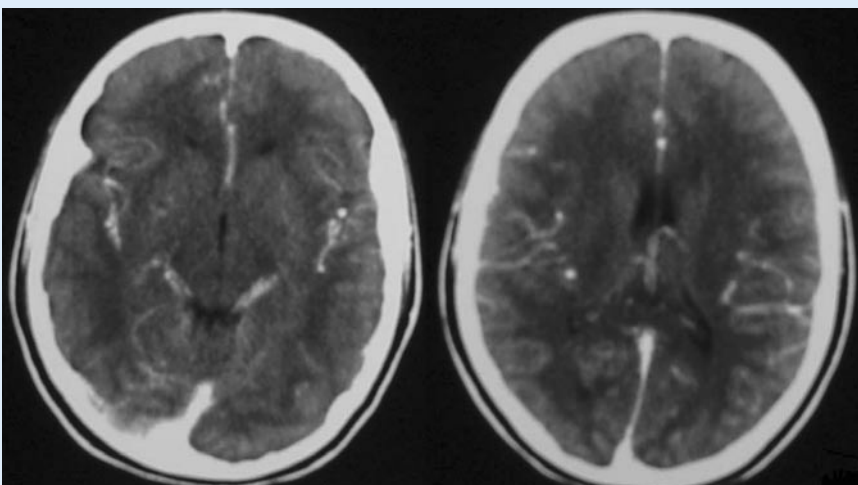


Abb. 3 ◀ CT-Schädel mit Kontrastmittel: piales Gefäßenhancement

Tabelle 1

Kriterien für die schwere Falciparum-Malaria. (Nach [1, 3, 19])

Kriterien für schwere Malaria	Komplikationen
Bewusstseinstörung	Koma
Rezidivierendes Erbrechen	Nierenversagen
Ikterus	Respiratorische Insuffizienz
Fieber >40°C	Rezidivierende Konvulsionen
Schwere Anämie	Schock
Parasitämie >2%	Hypoglykämie
Azidose (pH-Wert <7,2)	Hämoglobinurie
Transaminasen >3fach erhöht	Disseminierte intravasale Gerinnung
Hyperlaktatämie	

Tabelle 2

Neurologische Manifestation der zerebralen Vivax-Malaria (Nach [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16])

- Bewusstseinsstörung
- Sehstörungen
- Dysarthrie, Aphasie
- Hemiparesen
- Ataxie
- Epilepsie
- Delir
- Psychosen
- Koma

Tabelle 3

Fallberichte 1976–2004 über zerebrale Malaria mit Plasmodium vivax

Autor	Jahr	Land	n	Alter	Manifestation	Liquorbefund	Therapie	Verlauf
Verma et al. [6] Beschreibung von 3 Patienten	1976	Indien	1	3,5	Epilepsie und Koma	Erhöhter Druck	kA	Letal
			1	7	Fokale Epilepsie	Erhöhte Proteine	Chloroquin	Restitutio
			1	9	Delir	Unauffällig	Chloroquin	Restitutio
Arora et al. [7]	1988	Indien	1	28	Epilepsie und Koma	Erhöhte Proteine	Chinin	Restitutio
Mishra VN et al. [8]	1989	Indien	1	35	Bewusstlosigkeit	Unauffällig	Chinin + Primaquin	Restitutio
Valecha et al. [9] Beschreibung von 2 Patienten	1992	Indien	1	2	Koma	Unauffällig	Chloroquin	Restitutio
			1	3	Epilepsie	Unauffällig	Chloroquin	Letal
Islam et al. [10]	1995	Pakistan	1	30	Stupor	kA	Chinin	Restitutio
Tilluckdharry et al. [16]	1996	Trinidad	1	44	Psychose	kA	Chloroquin + Primaquin	Restitutio
Biswas et al. [14]	1997	Indien	1	kA	Retinale Hämorrhagie	kA	kA	Letal
Mohapatra et al. [11]	2002	Indien	1	kA	Bewusstlosigkeit	Unauffällig	Chinin	Restitutio
Beg et al. [12]	2002	Pakistan	1	60	Verwirrtheit	Unauffällig	Chinin	Restitutio
Koibuchi et al. [15]	2003	Japan	1	24	Desorientiertheit ^a	Pleozytose	Chloroquin + Primaquin	
Braga et al. [13]	2004	Brasilien	1	25	Desorientiertheit, Delir	kA	Chloroquin + Primaquin	Restitutio
Sawatzki et al.	2005	Schweiz, Einreise aus Pakistan	1	18	Bewusstlosigkeit, Amaurosis	Unauffällig	Chinin + Primaquin	Restitutio

kA: Keine Angaben. ^a 4 Wochen später Sehstörung bei Enzephalomyelitis disseminata.

auf einen febrilen, viralen Infekt ambulant behandelt. Vier Tage später stellte sich die Patientin erneut mit gleicher Symptomatik, nun in stark reduziertem Allgemeinzustand und zusätzlicher Emesis vor. Wenige Stunden nach der Einweisung wurde die Patientin zunehmend bewusstseinsgetrübt.

Klinischer Befund

Klinisch zeigte sich eine 18-jährige normalgewichtige (51,5 kg) Patientin, im Verlauf soporös-komatös (Glasgow Coma Scale 7). Die Temperatur lag bei 40,4°C, der Blutdruck bei 110/60 mmHg, der Puls regelmäßig mit 120/min. Augen- und Racheninspektion waren bland, unauffälliger Lymphknoten-, Haut- und Gelenkstatus

sowie normaler kardiovaskulärer, pulmonaler und abdominaler Befund. Ebenso waren weder Nackensteifigkeit noch fokale neurologische Defizite zu beobachten.

Laboruntersuchungen

Im Labor fanden sich Normwerte für das rote und weiße Blutbild (Leukozyten 4520/μl, Neutrophile 44%, Lymphozy-

Internist 2005 · 46:202–205
DOI 10.1007/s00108-004-1337-x
© Springer Medizin Verlag 2005

M. Sawatzki · C. Hatz · A. Buser
M. Battegay

Status febrilis mit Bewusstlosigkeit

Zusammenfassung

Eine zerebrale Beteiligung bei Malaria mit *Plasmodium vivax* ist ungewöhnlich. Diese schwere Form der Malaria ist üblicherweise durch *Plasmodium falciparum* bedingt. Wir berichten über eine 18-jährige Patientin aus Pakistan mit langjähriger intermittierender Fieberanamnese, welche 4 Monate nach Einreise in die Schweiz erstmals an einer zerebralen Vivax-Malaria erkrankt. Die eindrückliche neurologische Symptomatik mit Amaurosis und Bewusstseinsstörung bildete sich in diesem Fall unter Therapie in wenigen Tagen zurück. Jedoch sind Todesfälle bei zerebraler Malaria durch *Plasmodium vivax* beschrieben.

Schlüsselwörter

Zerebrale Malaria · *Plasmodium vivax* ·
Bewusstlosigkeit · Amaurosis

Status febrilis and unconsciousness

Abstract

Cerebral malaria with *Plasmodium vivax* is uncommon. Normally *Plasmodium falciparum* is the cause of cerebral malaria. We report about a 18 year old patient from Pakistan with a history of intermittent fever for several months. The patient recovered within a few days; however prognosis can be severe when cerebral malaria is complicating the course of *Plasmodium vivax* infection.

Keywords

Cerebral malaria · *Plasmodium vivax* ·
Unconsciousness · Amaurosis

ten 45% Eosinophile 2,3%), für Thrombozyten (157.000/μl), Transaminasen, Cholestaseparameter, Kreatinin und Harnstoff sowie Natrium, Chlorid, Glukose, LDH und Gerinnungsparameter. Kalium war mit 3,2 mmol/l (Normwert 3,5–5,0 mmol/l) erniedrigt das CRP mit 21 mg/l (Normwert <10 mg/l) leicht erhöht. Auffällig war der Urinstatus mit einer Hämoglobinurie (keine Menstruation). Die arterielle Blutgasanalyse war dagegen weitgehend unauffällig.

Im dicken Tropfen gelang der Malaria-nachweis für *Plasmodium vivax* mit einer Parasitämie von 6% (■ **Abb. 1 und 2**) und Ausschluss von *Plasmodium falciparum*. In den Blutkulturen konnten keine bakteriellen Erreger nachgewiesen werden. Der Liquorbefund betreffend Zellzahl, Proteine, Laktat und Glukose war einschließlich HSV, VZV, Masern, Mumps, Borrelien, Lues, FSME und Zytologie nicht pathologisch.

Bildgebende Diagnostik

Röntgenthorax

Im Röntgenthorax fand sich ein unauffälliger Herz-/Lungenbefund (v. a. keine tuberkulosespezifischen Veränderungen).

CT des Schädels

In der axialen Schichtung mit Kontrastmittel zeigte sich eine bihemisphärische kräftige Kontrastierung pialer Gefäße, vereinbar mit einer Meningitis (■ **Abb. 3**). Die basalen Zisternen waren normal weit und abgrenzbar. Kein Nachweis von intrakraniell Blut, Parenchymverkalkungen oder abszesstypischer Kontrastmittelanreicherungen. Durchgängige Hirnhauptarterien.

Diagnose

■ Zerebrale Malaria tertiana verursacht durch *Plasmodium vivax*

Klinischer Verlauf und Therapie

Bei noch nicht diagnostizierter Plasmodienspezies erfolgte zu Beginn eine intravenöse Therapie mit Chinin (500 mg 8-stündlich) und Doxycyclin (100 mg 12-stündlich) über 24 h um eine mögliche Falciparum-Malaria mitzubehandeln. Darunter waren Klinik und Parasitämie

(<1%) deutlich regredient, und es konnte für einen Tag auf Mefloquin (500 mg 6-stündlich, insgesamt 2 perorale Gaben) gewechselt werden. Die 24 h zuvor eingetretene Amaurosis war innerhalb eines Tages unter obengenannter Therapie komplett rückläufig, und die Patientin klarte vollständig auf. Zur Eradikation der Leberformen (Hypnozoiten) wurde nach Ausschluss eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangels eine Therapie mit Primaquin (30 mg Base täglich) für 14 Tage eingeleitet [1, 2]. Die Patientin konnte am 7. Tag nach Eintritt afebril, beschwerdefrei und ohne neurologische Defizite entlassen werden. Der günstige Verlauf wurde bis ein Jahr nach Austritt bestätigt.

Diskussion

Aufgrund der klinisch manifesten zerebralen Beteiligung und der Befunde im CT, des Fiebers über 40°C, rezidivierender Emesis und Hämoglobinurie handelte es sich um einen schweren Verlauf der Malaria tertiana. Die in ■ **Tabelle 1** aufgeführten Kriterien sind zwar für die Falciparum-Malaria aufgestellt worden, es scheint jedoch opportun zu sein, diese Definition auf die Vivax-Malaria zu übertragen [19].

Eine zerebrale Beteiligung bei Malaria mit *Plasmodium vivax* ist ungewöhnlich (■ **Tabelle 2**). Üblicherweise findet sich diese bei Plasmodium-falciparum-Malaria. In unserem Fall erfolgte die Diagnose erst am 6. Tag der Erkrankung. In der Mehrzahl der zerebralen Vivax-Fälle wird diese Komplikation in den ersten 3–7 Tagen nach Erkrankung beschrieben [6, 7, 8, 9, 10, 13]. Bei der Falciparum-Malaria würde eine entsprechende Verzögerung häufig einen fatalen Verlauf nach sich ziehen.

In ■ **Tabelle 3** zeigen wir alle bisherigen beschriebenen Fallberichte mit *Plasmodium vivax* und zerebraler Komplikation. Die Mehrzahl der Fallberichte mit *Plasmodium vivax* stammen aus Indien und Pakistan. Die Kasuistiken zeigen, dass eine Erholung wie bei unserer Patientin bei 10 von 14 Patienten eintrat. Eine unbehandelte zerebrale Malaria bei *Plasmodium falciparum* ist fatal, selbst mit einer adäquaten Therapie versterben ca. 15–20% der Patienten und 10–12% überleben mit irrever-

siblen neurologischen Störungen [3]. Offensichtlich kann auch der Verlauf der zerebralen Manifestation der Plasmodium-vivax-Malaria schwer sein, wie der fatale Verlauf bei 3 von 14 beschriebenen Patienten aufweist. Bei unserer Patientin konnte eine Plasmodium-falciparum-Malaria ausgeschlossen werden.

Bei der hier berichteten Patientin manifestierten sich die neurologischen Symptome erst 4 Monate nach der Reise aus Pakistan in die Schweiz. In einer kürzlich erschienenen Studie präsentierten 50% der Patienten erst nach über 2 Monaten nach Plasmodium-vivax-Infektion erste Symptome, davon 80% trotz durchgeführter Chemoprophylaxe [4]. In einer Analyse von M. Lekhy Hagen und Ch. Hatz über importierte Malaria in der Schweiz in den Jahren 1988–1996 betrug die Inkubation in einzelnen Fällen mehrere Monate bis Jahre (Dissertation Lekhy Hagen, Universität Basel, 2002), insbesondere bei Vivax-Malaria.

Klinisch manifestiert sich die zerebrale Malaria am häufigsten mit Bewusstseinsstörungen, Koma, Epilepsie, Hemiparesen, Ataxie, Aphasie, Delir und Sehstörungen [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. In Indien fand sich autoptisch eine direkte Augenbeteiligung mit retinaler Einblutung [14]. Ein 24-jähriger Patient wies 4 Wochen nach Plasmodium-vivax-Infekt eine akute disseminierte Enzephalomyelitis mit Sehstörung auf [15]. In einem Fall wurde eine Psychose mit Verfolgungswahn, akustischen und optischen Halluzinationen beschrieben [16]. Trotz der eindrücklichen neurologischen Klinik fand sich, wie in unserem Fall, kein Meningismus und fast immer ein unauffälliger Liquorbefund (■ **Tabelle 3**). Entscheidend ist entsprechend die Klinik.

Die genaue Pathogenese der zerebralen Malaria ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich kommt es durch Schizontenruptur und Freisetzung von Toxinen zur Stimulation von Monozyten und zu einer Makrophagenaktivierung. Die Folge ist eine vermehrte Produktion von Zytokinen, insbesondere TNF- α , das die Zytoadhärenz der Endothelzellen beeinflusst. Zusätzlich kommt es zur Sequestration und Agglutination der befallenen Erythrozyten sowie zu Fibrinmikrothromben und somit zur Störung der Mikrovaskularisation [17, 18].

Fazit für die Praxis

Bei symptomatischen Patienten aus Risikogebieten muss auch nach länger zurückliegendem Aufenthalt an eine Malaria gedacht werden (Inkubationszeit bis mehrere Monate). Wichtig ist eine detaillierte (Fieber)anamnese. Auch Plasmodium vivax kann eine zerebrale Malaria auslösen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. M. Battagay

Klinik für Infektiologie,
Universitätsspital,
Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz
E-Mail: mbattagay@uhbs.ch

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- White NJ (1996) The treatment of malaria. *N Engl J Med* 335: 800–806
- Hatz CF (2004) Prophylaxis and therapy of malaria. *Internist* 45: 677–683
- Warrell DA (1990) Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84 [Suppl 2]: 1–65
- Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M (2003) Delayed onset of malaria – implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med* 349: 1510–1516
- Hill GJ, Knight V, Coatney GR, Lawless DK (1963) Vivax malaria complicated by aphasia and hemiparesis. *Arch Intern Med* 12: 863–868
- Verma KC, Magotra ML (1976) Vivax cerebral malaria in Jammu. *Indian Pediatr* 13: 229–231
- Arora RC, Garg RK, Agarwal N, Sood P, Mangal RB (1988) Cerebral malaria caused by Plasmodium vivax. *J Assoc Physicians India* 36: 564
- Mishra VN, Singh D (1989) Cerebral malaria by Plasmodium vivax. *J Assoc Physicians India* 37: 411
- Valecha N, Bragga A, Chandra J, Sharmma D (1992) Cerebral symptoms with P. vivax malaria. *Indian Pediatr* 29: 1176–1178
- Islam N, Quamruddin K (1995) Unusual complications in benign tertian malaria. *Trop Geogr Med* 47: 141–143
- Mohapatra MK, Padhiary KN, Mishra DP, Sethy G (2002) Atypical manifestations of Plasmodium vivax malaria. *Indian J Malariol* 39: 18–25
- Beg MA, Khan R, Baig SM, Gulzar Z, Hussain R, Sme-go RA (2002) Cerebral involvement in benign tertian malaria. *Am J Trop Med Hyg* 67: 230–232
- Braga MD, Alcantara GC, da Silva CN, Nascimento CG (2004) Cerebral malaria in Ceara: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 53–55
- Biswas J, Fogla R, Srinivasan P, Narayan S, Haranath K, Badrinath V (1996) Ocular malaria. A clinical and histopathologic study. *Ophthalmology* 103: 1471–1475

- Koibuchi T, Nakamura T, Minura T et al. (2003) Acute disseminated encephalomyelitis following Plasmodium vivax malaria. *J Infect Chemother* 9: 254–256
- Tilluckdharry CC, Chadee DD, Doon R, Nehal J (1996) A case of vivax malaria presenting with psychosis. *West Indian Med J* 45: 39–40
- McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D (1994) Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 371: 508–510
- de Souza JB, Riley EM (2002) Cerebral malaria: the contribution of studies in animal models to our understanding of immunopathogenesis. *Microbes Infect* 4: 291–300
- World Health Organization, Communicable Diseases Cluster (2000) Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94 [Suppl 1]: S1–90

Themenverwandte Kasuistiken

Zuletzt erschien in dieser Zeitschrift folgende themenverwandtes Fallbeispiel:

Morakkabati N, Paar WD, Schild HH et al. (2000) 52-jährige Patientin mit Pleuraergüssen nach Aufenthalt in Kamerun. Internist 41: 1243–1246