

Zum histologischen Nachweis einer akuten *Malaria tropica* an fäulnisveränderten Organen

WERNER NAEVE

Gerichtsärztlicher Dienst — Medizinischer Teil — der Gesundheitsbehörde Hamburg (BRD)

Eingegangen am 21. Juli 1971

Histological Demonstration of Acute Tropical Malaria in Putrid Organs

Summary. Sudden death on board a ship in Norwegian waters. Advanced putrefaction of the body. Gross findings at autopsy did not indicate the presence of a malaria infection. Microscopical examination of smears and sections of the putrid and mostly autolytic liquefied brain showed numerous iron-negative pigment granules in the small blood vessels. These findings suggested additional investigation: About 14 days before the onset of symptoms there was a one-day stay in a malaria-endemic area (Togo). Since the history, the course of the disease and the findings at autopsy gave no indication on which to base a sudden death on other grounds, death was attributed to acute tropical malaria (cerebral form). Postmortem or intravital pigment formation, postmortem disintegration of the pigment, demonstration of malaria pigment and cause of death as well as the limitations of the microscopic examination because of putrefaction are discussed. The postmortem disintegration of malaria pigment was observed in an animal experiment (mouse infected with *Plasmodium berghei*).

Zusammenfassung. Plötzlicher Tod an Bord eines Schiffes in Norwegischen Gewässern. Starke Leichenfäulnis. Mikroskopische Untersuchung von Ausstrich- und Schnittpräparaten des fauligen und größtenteils autolytisch verflüssigten Hirnes führten zum Nachweis zahlreicher eisennegativer Pigmentkörnchen in den kleinen Blutgefäßen. Pathologisch-anatomisch sonst kein Hinweis auf Malaria-Infektion. Der mikroskopische Hirnbefund gab zu weiteren Ermittlungen Anlaß: ca. 14 Tage vor Äußerung erster Krankheitserscheinungen eintägiger Aufenthalt in einem Malaria-Endemiegebiet (Togo). Unter Berücksichtigung der Anamnese, des Krankheitsverlaufs und der anatomischen Befunde, die Anhaltspunkte für eine andere morphologisch erfaßbare Erkrankung nicht aufzeigten, bestehen bei dem mitgeteilten Fall keine begründbaren Zweifel an einem Tod an akuter *Malaria tropica* (cerebrale Form). Postmortale oder intravitale Pigmentbildung, postmortale Pigmentauflösung, Nachweis von Malaria-Pigment und Todesursache sowie die fäulnisbedingten Grenzen der histologischen Diagnose eines akuten Malaria-Todes werden erörtert. Postmortale Malaria-Pigmentauflösung wurde im Tierversuch (Maus, Infektion mit dem *Plasmodium berghei*) bei Organfäulnis beobachtet.

Key words: *Malaria tropica*, histologischer Nachweis — plötzlicher Tod, Malaria — postmortale Veränderungen, Pigmentauflösung.

Die klinische Symptomatik einer akuten Erkrankung an *Malaria tropica* kann atypisch sein [15]; auch katamnestic charakteristische Verlaufsformen werden gelegentlich verkannt und die Diagnose der Erkrankung erst pathologisch-anatomisch gestellt.

Kommt es ohne spezifische Prophylaxe während eines Aufenthaltes in Malaria-Endemiegebieten zur Infektion mit dem *Plasmodium falciparum*, so droht Menschen aus gemäßigten Klimazonen erhöhte Gefahr eines akut lebensbedrohlichen Verlaufs. War der Aufenthalt im Endemiegebiet kurzzeitig, so wird eine

Malaria-Infektion bei akuter Erkrankung differentialdiagnostisch gelegentlich nicht in Erwägung gezogen. Der Infizierte kann vor Ausbruch der Erkrankung — Inkubationszeit ca. 8—12 Tage — wieder in malariefreie Gebiete zurückgekehrt sein. Auch in gemäßigten Klimazonen ist bei gerichtsmedizinischen Untersuchungen unerwarteter und verhältnismäßig plötzlicher Todesfälle an die Möglichkeit einer Malariaerkrankung und eines Todes an akuter Malaria zu denken.

Die pathologische Anatomie der Malaria wurde unter anderen von [1, 4, 5, 7, 12, 14] und [20] ausführlich dargestellt, [17] beschrieb speziell die Neuropathologie. Autolyse und Fäulnis mäßigen Grades behindern die histologische Diagnose der akuten Malaria und ihrer besonderen Verlaufsformen nicht wesentlich. Spezielle Untersuchungstechniken und -methoden sind Vorbedingung [20]. Kleine Ringblutungen im Gehirn und Dürcksche Granulome mit Wall von Gliazellen [2, 3, 16, 24] lassen sich gelegentlich auch bei stärkerer Fäulnis noch nachweisen. Walcher (1928) erkannte, daß die Gliazellen mit ihren Kernen der Autolyse und Fäulnis besonders lange widerstehen.

Ist der Nachweis der Malaria-Parasiten nicht mehr möglich, so führt insbesondere das Auffinden von Malaria-Pigment zur Diagnose [6, 8—11, 13, 19—21]. Bei frischen Leichenorganen können schon die makroskopischen Befunde einen Hinweis auf Pigmentablagerungen geben: Milz, Hirn, Knochenmark.

Die Plasmodien bilden das Pigment aus dem Hämoglobin. Die von den Parasiten befallenen roten Blutkörperchen können sich bei der Malaria tropica massenhaft in kleinen Blutgefäßen ansammeln. Bei allen Plasmodienarten kann es zur Pigmentbildung kommen; Todesfälle an akuter Tertiana oder Quartana sind aber selten [20]. Durch Zerfall der Erythrocyten wird das Pigment frei, das Gefäßepithel vermag reichlich Pigment aufzunehmen. Im sehr umfangreichen zugänglichen Schrifttum finden sich keine Hinweise auf Nachweismöglichkeit des Pigmentes bei fortgeschrittener Autolyse und Fäulnis.

Scheidegger (1958): „Das Pigment läßt sich bedeutend länger nachweisen als die Parasiten. Eine Formolfixierung soll womöglich vermieden werden, weil es dadurch zur Bildung von sog. Formolpigment kommt und dann die Pigmentmassen nicht mehr eindeutig bestimmbar werden.“

Weimann (1928) und Schrader (1930) konnten nachweisen, daß die Paralyse-diagnose durch Darstellung der charakteristischen perivaskulären Eisenpigmentablagerungen auch bei fortgeschrittener Fäulnis noch möglich ist. Eisenpigmentablagerungen wie bei der Paralyse können auch bei der Trypanosomiasis vorkommen [18]. Das Malaria-Pigment entspricht hingegen in seiner Beschaffenheit dem Hämatin, die Berliner Blau-Reaktion fällt negativ aus.

Die histologischen Untersuchungsbefunde eines akuten Malaria-Todes geben einen praktischen Beitrag zu der im zugänglichen Schrifttum bisher nicht erörterten Frage eines Malaria-Nachweises bei starker Leichenfäulnis.

Beschreibung des Falles

Anamnese. Während einer Erprobungsfahrt von Hamburg in Norwegische Gewässer erkrankte ein 47 Jahre alter Bootsmann akut. Ein Arzt war nicht an Bord. Bericht der Schiffsführung: Temp. 38,2—38,4° C, Puls 80—90/min, „mal kalter Schweiß, mal Frösteln — er phantasierte“.

Tod ca. 10—12 Std nach Ausbruch der akuten Erkrankung.

Der Leichnam wurde bei hochsommerlicher Temperatur auf dem Seewege nach Hamburg überführt. Obduktion 12 Tage post mortem.

Erst die anatomischen Befunde gaben zu weiteren Ermittlungen Anlaß:

Früher angeblich keine Erkrankungen. Anfang Juni bis 14. 6.: direkte Seereise von Hamburg nach Togo. 15. 6.: Aufenthalt in Lome (Togo), *Malaria-Endemiegebiet*, keine Malaria-Prophylaxe. 16. 6.: Rückflug nach Hamburg. 17.—30. 6.: Aufenthalt wechselnd in Hamburg, auf See (Nordsee, Skagerak), im Rheinland.

1. 7.: Probefahrt Elbmündung. Schiffsführung: „Er klagte über Kopfschmerzen, die aber nicht ernst zu nehmen waren, da er vorher an Land gewesen war.“ 2. 7.: Auslaufen in Nor-

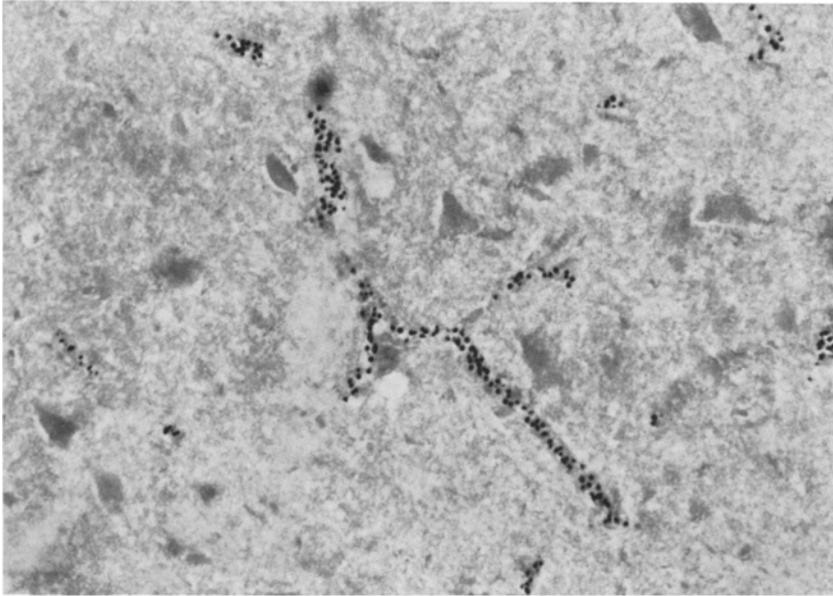


Abb. 1. Schnittpräparat Hirn. HE-Färbung, Vergr. 310fach. Fäulnis und Autolyse. In Capillaren und englumigen Blutgefäßen feinkörniges Pigment

wegische Gewässer. „Blieb zunächst in der Koje liegen, Kopfschmerzen.“ Nacht 3./4. 7.: akute Erkrankung. Tod 4. 7. ca. 10 Uhr.

Sektionsbefunde. Leichnam im Zustande starker Autolyse und Fäulnis. Fäulnisdunstung des Gesichts. Grünfäulnis der Haut, Oberhaut an vielen Stellen infolge Fäulnis abgelöst. Organe der Brust- und Bauchhöhle im Zustande starker Fäulnis. Reichlich Fäulnisgas in der Bauch- und Brusthöhle. Hirn infolge Fäulnis und Autolyse bis auf ein kleines Gewebstück verflüssigt. Zerfließlich weiche ca. 120—140 g schwere Milz.

Histologische Befunde. Formolfixierte Ausstriche und Schnittpräparate des Hirnes, Schnitte aus Milz, Nieren, Lunge, Leber, Herz und Knochenmark (Sternum) wurden nach Hämatoxylin-Eosin-, Eisen-, v. Gieson- und Nissl-Färbung (Hirn) mikroskopisch untersucht, Hirngewebe auch an ungefärbten Ausstrichpräparaten. Wegen starker Autolyse und Fäulnis war die Organdiagnose einiger Schnittpräparate kaum noch möglich. Die geringsten postmortalen Veränderungen fanden sich am Hirn, auch an den Hirnaustrichen.

Hirn. An Ausstrich- und Schnittpräparaten bei z. T. noch durchaus befriedigender Anfärbung des Gewebes innerhalb der Capillaren und englumigen Blutgefäßen — und zwar ausschließlich dort — ein feinkörniges, schwarz-braunes Pigment. Die Pigmentkörner sind rundlich, scharf konturiert, von annähernd gleichmäßiger Größe. Andere Veränderungen werden nicht nachweisbar, insbesondere keine kleinen Blutungen oder gliöse Reaktionen (Abb. 1 und 2). Der Pigmentgehalt ist in den Schnitt- und Ausstrichpräparaten in den kleinen Blutgefäßen unterschiedlich, unterschiedlich ist er z. T. selbst in den einzelnen Schnitten. In einigen Präparaten ist kein Pigment vorhanden. Das Pigment gibt keine

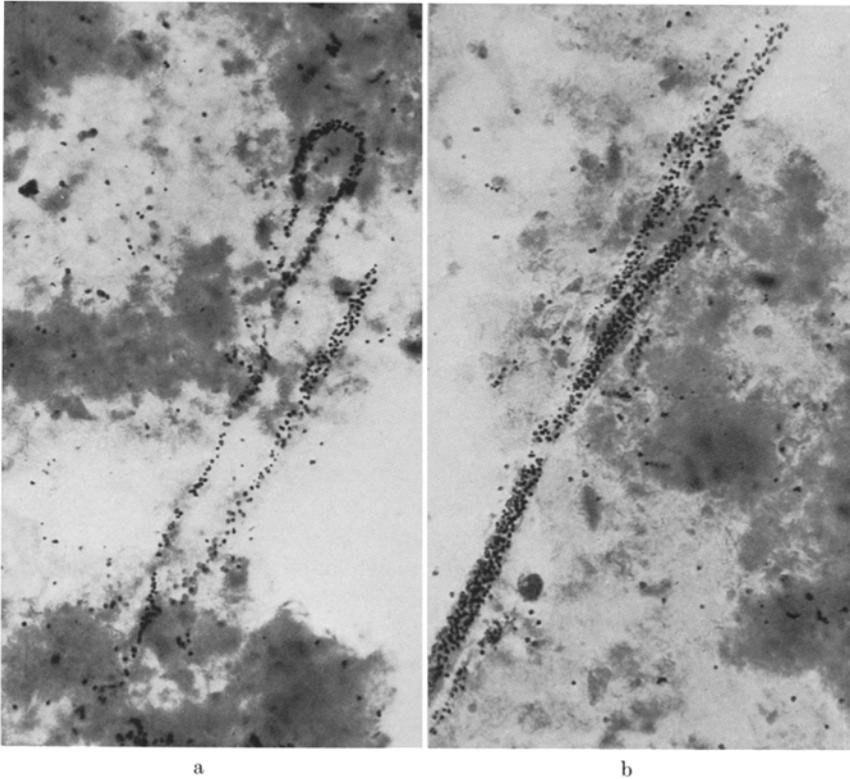


Abb. 2a u. b. Ausstrichpräparate Hirn. HE-Färbung, Vergr. 310fach. Starke Autolyse, Fäulnis. Reichlich Pigment in den Capillaren und englumigen Blutgefäßen

Berliner Blau-Reaktion auf Eisen und löst sich nach Einstellen der Schnitte in ammoniakalischen Alkohol (nach Kardasewitsch) auf.

In der Leber findet sich bei starker Autolyse und Fäulnis des Gewebes kein Pigment, in der Niere in den Glomeruluscapillaren und im Sternalmark ganz vereinzelt kleine, wie in den Blutgefäßen des Hirnes beschaffene und chemisch reagierende Pigmentkörnchen, wenig zahlreicher sind die Pigmentablagerungen in der Milz.

Gutachtliche Stellungnahme zur Todesursache. Die Befunde einer Ausfüllung von kleinen Hirngefäßen mit Massen von Pigmentkörnern lassen unter Berücksichtigung der Anamnese trotz des fast vollkommenen Fehlens von Pigment in den übrigen Organen auch bei stark fortgeschrittener Organfäulnis den Rückschluß zu, daß eine akute Malaria-Infektion, und zwar eine Infektion mit dem Plasmodium falciparum, dem Erreger der Malaria tropica, vorlag. Unter Berücksichtigung der Anamnese und der makroskopischen sowie mikroskopischen Befunde, die Anhaltspunkte für eine andere morphologisch erkennbare Erkrankung nicht aufzeigten, besteht kein begründbarer Zweifel an einem Tod an akuter Malaria tropica. Nach Anamnese und mikroskopischem Befund handelte es sich

mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit um eine cerebrale Form der *Malaria tropica* (sog. „*Malaria-Encephalitis*“).

Die histologischen Befunde wurden tropen-pathologisch und neuropathologisch überprüft¹.

Bei einem vom Verfasser früher untersuchten und begutachteten Tod an *Malaria tropica* (28 Jahre alter Schiffsingenieur) fand sich bei mittelgradiger Leichenfäulnis — histologische Organdiagnose ohne Schwierigkeiten möglich — und einer Todeszeit von 21 Tagen (Überführung von Westafrika nach Europa) im Hirn, in der Leber und der Milz, im Herzen und in den Nieren sowie im Knochenmark reichlich *Malaria-Pigment*.

Diskussion

Postmortale oder intravitale Pigmentbildung. Nicht Morphologie und negative Eisenreaktion der Pigmente, vielmehr deren Lokalisation in den Hirncapillaren läßt den Rückschluß auf intravitale Entstehung zu. In seiner umfassenden Studie über die Leichenfäulnis konnte Walcher (1928) „die offenbar lange dauernde Widerstandsfähigkeit sowohl mehrerer autochthoner wie auch des hämatogenen Pigmentes ... sowie die Affinität postmortal gebildeter Pigmente zu verschiedenen Zellarten, Leukocyten, Alveolarepithelien der Lunge und Nierenmarkepithelien“ nachweisen. Eine massive, nur in den Capillaren (Hirncapillaren) lokalisierte postmortale Pigmentbildung wurde bisher weder beschrieben noch wurde sie bei eigenen Vergleichsuntersuchungen an Ausstrichen autolytisch verflüssigten, fauligen Hirngewebes beobachtet. Nach den Erkenntnissen über die Lokalisation postmortaler Pigmentbildungen wäre dies auch absolut unwahrscheinlich. Walchers Feststellung betreffs postmortaler Widerstandsfähigkeit der Pigmente trifft auch für das *Malaria-Pigment* zu.

Der auffallend geringe Pigmentbefund in der faulig-verflüssigten Milz, in der das *Malaria-Pigment* überwiegend in den Reticulumzellen der Pulpa zur Ablagerung kommt, würde — für sich allein betrachtet — eine sichere Entscheidung zwischen postmortaler und intravitale Entstehung nicht zulassen. Gleiches gilt für die übrigen untersuchten Fäulnisorgane mit Ausnahme des Hirnes.

Postmortale Pigmentauflösung. Bei Untersuchung von Frischpräparaten an der Leiche auf Parasiten und Pigment benutzt man Ausstrich- oder Quetschpräparate des Hirngewebes, da dadurch die Gefäßcapillaren auf längere Strecken erhalten bleiben (Scheidegger, 1958). Die Untersuchung des verflüssigten Hirnes im Ausstrichpräparat war somit eine bei der anatomischen *Malaria-Diagnostik* übliche Methode. Es fiel auf, daß im Gehirn in größeren Gebieten in den noch gut erkennbaren Capillaren kein Pigment vorhanden war, während in anderen Gebieten eine massive intracapilläre Pigmentanhäufung bestand. Auffällig war auch der ungewöhnliche Befund, daß das *Malaria-Pigment* in Leber und Niere anscheinend total, in der Milz und im Knochenmark anscheinend wenigstens teilweise fehlte. Vor allem bei dem unterschiedlichen Pigmentbefund im Hirn lag es nahe, anzu-

¹ Herrn Prof. Dr. Colmant (Direktor der Abteilung für Neuropathologie und experimentelle Hirnforschung der Psychiatrischen- und Nervenklinik am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf) und Herrn Prof. Dr. Schumacher (Direktor des Bernhard Nocht-Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg) danke ich für die Beurteilung der histologischen Befunde.

nehmen, daß das Pigment sich während der bakteriellen Zersetzung des Gewebes aufgelöst hatte, massenhaft Bakterien waren in Gewebsausstrichen und -schnitten vorhanden. Folgender Versuch² zeigte, daß eine Auflösung von Malaria-Pigment unter der Einwirkung von Fäulnisprozessen grundsätzlich möglich ist: in Schnitten von Leber und Milz einer mit dem Erreger der Nager-Malaria, dem Plasmodium berghei infizierten Maus — Teile der Organe wurden sofort nach Tötung und nach 7 und 12 Tage langer Aufbewahrung der getöteten Maus bei Zimmertemperatur untersucht — ist eine Auflösung des Malaria-Pigments deutlich erkennbar. Es liegt somit die Annahme auf der Hand, daß das in manchen Organen bzw. an manchen Stellen bestimmter Organe vermißte Pigment bei durch Fäulnis erzeugter — möglicherweise nur temporär und in Abhängigkeit von der Bakterienflora und dem Organ-Substrat entstandener — alkalischer Reaktion oder durch Einwirkung von Eiweißabbauprodukten in Lösung gegangen ist. Malaria-Pigment ist unter anderem löslich in allen Alkalien, Ammoniumhydroxyd und Schwefelammonium; Nekrosen, tuberkulöse Verkäsungen und Eiterungen zerstören es nicht [20].

Nachweis von Malaria-Pigment und Todesursache. Beim Lebenden wird Malaria-Pigment allmählich abgebaut, frühestens innerhalb 1 Jahres [20]. Mehr oder weniger reichlich Malaria-Pigment in stark fäulnisveränderten Organen, die sonst kaum eine Befunderhebung ermöglichen, besagt nicht, daß es sich um einen akuten Malaria-Tod handelt. Bei Obduktionen in Malaria-Endemiegebieten finden sich häufig Malaria-Veränderungen als Nebebefunde [20]. Eine nach Möglichkeit umfassende Anamnese ist zur Beurteilung insbesondere dann erforderlich, wenn sich in den Hirncapillaren massive Pigmentablagerungen nicht oder nicht mehr finden. Wegen der anzunehmenden unterschiedlich schnellen postmortalen Pigmentauflösung ist es anzuraten, von den einzelnen Organen jeweils aus mehreren Gebieten Gewebe auf Pigmentgehalt zu untersuchen.

Fäulnisbedingte Grenzen der histologischen Diagnostik eines akuten Malaria-Todes. Trat der Tod an Malaria im ersten akuten Stadium ein, so wurde gelegentlich als klinische Diagnose angegeben: Apoplexie, Herzschlag, Urämie, Dysenterie, Hitzschlag, Sonnenstich [20], nicht immer geben Anamnese und klinische Befunde einen Hinweis auf Malaria. Bei der septikämischen Form der akuten Malaria kommt es zu einer sehr schnellen Parasitenentwicklung im Blut. Pigmentablagerung in den Organen ist gering oder fehlt. Bei starker Fäulnis wird die anatomische Malaria-Diagnose kaum möglich sein.

Die cerebrale Form (über 50% aller akuten Malaria-Todesfälle) führt unter anderem zur Ablagerung von reichlich Pigment in den Hirncapillaren. Diese Form eines Malaria-Todes wird sich auch bei starken Fäulnisveränderungen unter allen Verlaufsformen am leichtesten und sichersten aus dem mikroskopischen Befund diagnostizieren lassen.

Die kardiale Form und die übrigen seltenen Formen (z.B. Pankreas-Form, renale und suprarenale Form) werden bei starker Leichenfäulnis — soweit sie nicht mit der cerebralen Form kombiniert sind — histologisch schwer zu erkennen sein. Ohne Anamnese wird man allenfalls eine Verdachtsdiagnose stellen können.

² Ich danke Herrn Prof. Dr. Schumacher und Herrn Dr. Büngener (Bernhard Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg) für die freundliche Unterstützung bei dem Versuch.

Literatur

1. Askanazy, M.: Knochenmark. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1, Teil 2: Milz, Knochenmark, S. 775—1014. Berlin: Springer 1927.
2. Dürck, H.: Über die bei Malaria perniciosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 117 (1927).
3. — Über die mit herdförmigen Gliaproduktionen einhergehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, Beiheft 1, 43 (1925).
4. — Pathologische Anatomie der Malaria. In: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, Bd. 8, S. 177—192. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1921.
5. Fischer, W.: Die tropischen Infektionen der Leber. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 1: Leber, S. 687—704. Berlin: Springer 1930.
6. Glasunow, M.: Chemisch-spektroskopische Eigenschaften des Malariapigments. Virchows Arch. path. Anat. **255**, 295 (1925).
7. Gruber, G. B.: Pathologie der Bauchspeicheldrüse (Die Bauchspeicheldrüse bei Malaria). In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 2: Verdauungsdrüsen, S. 430—431. Berlin: Springer 1929.
8. Hanser, R.: Atrophie, Nekrose, Ablagerungen und Speicherungen (sog. Degenerationen). In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 1: Leber, S. 132—242. Berlin: Springer 1930.
9. Hueck, W.: Pigmentstudien. Beitr. path. Anat. **54**, 68 (1912).
10. Kósa, M.: Die chemische Natur des Malariapigments und seine Stellung in der Gruppe hämoglobiner Pigmente. Virchows Arch. path. Anat. **258**, 186 (1925).
11. Lubarsch, O.: Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren (Lipoid-, Glykogen-, Pigment-, Kalk- und Salzablagerungen). In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1: Nieren, S. 525—578. Berlin: Springer 1924.
12. — Pathologische Anatomie der Milz. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1, Teil 2: Milz, Knochenmark, S. 373—774. Berlin: Springer 1927.
13. Mayer, E.: Eisenreaktion am Malariapigment. Virchows Arch. path. Anat. **240**, 117 (1923).
14. Nauck, E. G.: Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1962.
15. Nocht, B.: Vorlesungen für Schiffsärzte der Handelsmarine über Schiffshygiene, Schiffs- und Tropenkrankheiten. Leipzig: Thieme 1906.
16. Oesterlin, E.: Über herdförmige Gliawucherungen bei Malaria und Schwarzwasserfieber. Z. ges. Neurol. Psychiat. **57**, 19 (1920).
17. Scheidegger, S.: Malaria. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 13, Teil 3, Bandteil A: Erkrankungen des zentralen Nervensystems, S. 1113—1124. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
18. Schrader, G.: Experimentelle Untersuchungen zum Paralyse nachweis an faulenden Gehirnen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **14**, 401 (1930).
19. Seyfarth, C.: Malariaparasiten- und Malariapigmentbefunde in der Leiche. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **28**, 351 (1924).
20. — Malaria. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1, Teil 1: Blut, Lymphknoten, S. 178—248. Berlin: Springer 1926.
21. Stieda, H.: Einige histologische Befunde bei tropischer Malaria. Zbl. allg. Path. path. Anat. **4**, 321 (1893).
22. Walcher, K.: Studien über die Leichenfäulnis mit besonderer Berücksichtigung der Histologie derselben. Virchows Arch. path. Anat. **268**, 17 (1928).
23. Weimann, W.: Histologische Hirnbefunde bei Exhumierungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **11**, 388 (1928).
24. Weingartner, A.: Gehirnveränderungen bei Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**, 193 (1920).