

Ophthalmologie 2022 · 119:693–698
<https://doi.org/10.1007/s00347-021-01554-7>
Überarbeitet: 29. Oktober 2021
Angenommen: 26. November 2021
Online publiziert: 23. Dezember 2021
© Der/die Autor(en) 2021



Okuläre Veränderungen als Hilfsmittel in der Malariadiagnostik

Hanna Faber^{1,2} · Philipp Berens^{2,3} · Jens Martin Rohrbach¹

¹ Universitäts-Augenklinik Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Department für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

³ Tübingen AI Center, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Laut WHO Malaria Report 2019 erkrankten jährlich 229 Mio. Menschen an Malaria. Zwei Drittel der Todesfälle betreffen Kinder unter 5 Jahren.

Ziel der Arbeit: Überblick über die Fundusveränderungen im Rahmen der okulären Veränderungen bei Malaria, den Stellenwert der ophthalmologischen Diagnostik und die Bedeutung der Fundoskopie bei der Diagnose.

Material und Methoden: Zusammenfassende Darstellung der fundoskopisch sichtbaren Veränderungen bei zerebraler Malaria, möglicher zugrunde liegender Pathomechanismen sowie der Stellenwert der Fundoskopie in der Praxis.

Ergebnisse: Bei Malaria im Fundusbild erkennbar sind eine Weiß- bzw. Graufärbung der Retina („retinal whitening“), Farbveränderung retinaler Gefäße (Orange- oder Weißfärbung), Hämorrhagien, oft mit weißem Zentrum ähnlich den Roth-Flecken sowie ein Papillenödem.

Diskussion: Die retinalen Veränderungen bei Malaria sind charakteristisch und können helfen, Malaria von anderen Ursachen von Koma und Fieber abzugrenzen. Smartphone-basierte Fundusfotografie und künstliche Intelligenz könnten in ressourcenarmen Regionen zur Diagnose beitragen.

Schlüsselwörter

Zerebrale Malaria · Plasmodium · Global Health · Retina · Smartphone

Etwa 229 Mio. Menschen erkrankten nach dem Malaria Report der Weltgesundheitsorganisation 2019 an Malaria, die überwiegende Mehrzahl (94%) der Patienten lebte in Afrika [46]. Trotz therapeutischer Möglichkeiten, werden 7,6 Mio. Todesfälle in der Periode von 2000 bis 2019 auf Malaria zurückgeführt [46]. Am vulnerabelsten sind Kinder unter 5 Jahren, welche 67% der Todesfälle ausmachten [46]. Obwohl Europa seit 2015 als frei von Malaria gilt, bleibt die Endemie weiterhin eine globale, potenziell tödliche Herausforderung [46], die auch in Deutschland auftreten kann – etwa bei Reiserückkehrern oder durch den Import von Mücken im Reisegepäck, der sog. *Baggage-Malaria* [20, 31, 34].

Malaria (italienisch *mala aria* = schlechte, böse Luft [12]) wird von Plasmodien verursacht, die durch die weibliche Anopheles-Mücke sowie transplazentar übertragen werden [16, 34, 38]. Aktuell sind 5 humanpathogene Plasmodienarten mit unterschiedlicher Virulenz bekannt: *Plasmodium falciparum* (Erreger der Malaria tropica), *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* (Erreger der Malaria tertiana), *Plasmodium malariae* (Erreger der Malaria quartana) und *Plasmodium knowlesi* [16, 34].

Die Inkubationszeit beträgt je nach Spezies zwischen 1 Woche und 40 Tagen [34]. Erste klinische Zeichen sind unspezifisch, ähnlich einem grippalen Infekt, beispielsweise gastrointestinale Beschwerden, Kopf- und Gliederschmerzen oder auch Mattigkeit. Fieber mit



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

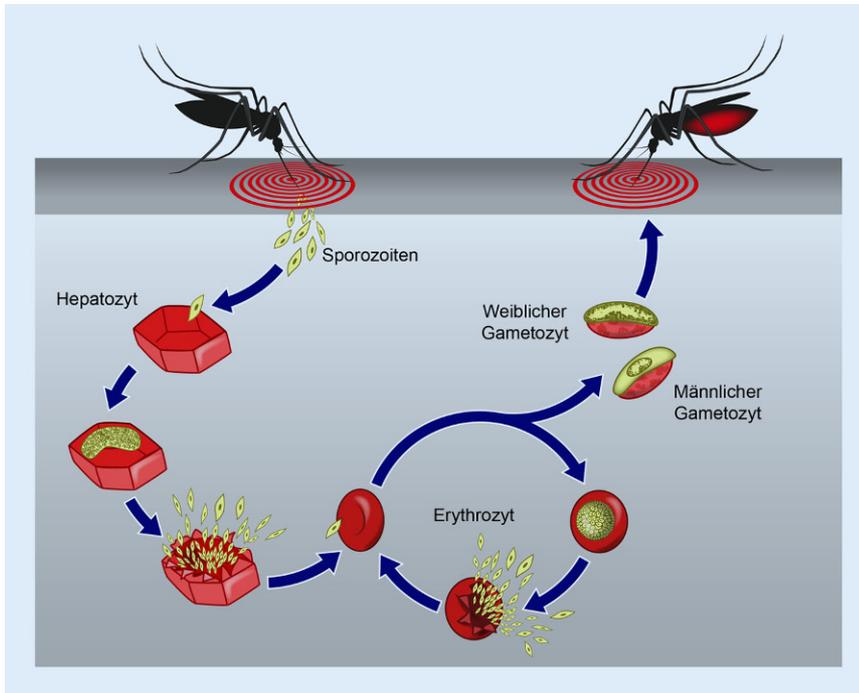


Abb. 1 ▲ Der Lebenszyklus der Malaria (von rechts nach links). Durch einen Stich der Anopheles-Mücke gelangen die Plasmodien in den Blutkreislauf und dringen in Hepatozyten ein, wo sie sich vermehren, bis diese platzen. Die im Blutkreislauf zirkulierenden Parasiten besiedeln Erythrozyten, vervielfältigen sich erneut bis zur Ruptur. Es kommt zum Fieber und zur Besiedelung weiterer Erythrozyten. Einige Plasmodien differenzieren zu geschlechtlichen Formen (Gametozyten). Diese werden bei einem erneuten Stich durch die Anopheles-Mücke aufgenommen, vermehren sich in deren Darm geschlechtlich, um dann in die Speicheldrüsen der Mücke zu gelangen – bereit, um beim nächsten Stich weitere Opfer zu infizieren

Schweißausbrüchen und Schüttelfrost in – mit Ausnahme der *Malaria tropica* – periodischen Abständen stellt letztendlich das Kardinalsymptom der Malaria dar [34]. Grund ist der gleichzeitige Erythrozytenzerfall mit Freisetzung von Glykosylphosphatidylinositol und weiterer pyrogener Substanzen (■ **Abb. 1**; [16]).

Laborchemisch zeigt sich eine Anämie, verursacht durch Zerfall infizierter Erythrozyten, Autoantikörper, die Splenomegalie und die Myelosuppression. Zudem können ein Ikterus und veränderte Leberwerte als Zeichen der hepatischen Beteiligung vorliegen [16]. Spezifische serologisch nachweisbare Proteine, wie z. B. das „plasmodium falciparum histidine-rich protein 2“ (PfHRP2), finden in Schnelltests Verwendung [2, 37, 46].

Besonders gefürchtet ist die durch *Plasmodium falciparum* ausgelöste komplizierte *Malaria tropica* mit möglicher zerebraler Beteiligung [16, 34]. Pathophysiologisch entscheidend ist die Sequestration der von Parasiten befallenen Erythrozyten

[16]. Diese exprimieren parasitäre Moleküle (z. B. *Plasmodium falciparum*-Erythrozyten-Membranprotein 1 (PfEMP-1)) in Form von sog. „knobs“ an der Erythrozytenoberfläche, die eine Bindung an Endothelzellen, aber auch anderen Erythrozyten bewirken [16]. Folge sind Mikrozirkulationsstörungen mit Gewebhypoxie, Nekrosen und petechialen Blutungen, die sich auf retinaler Ebene in Form der Malariaeretinopathie zeigen [16]. Die resultierende vermehrte Sekretion von TNF- α bewirkt zusätzlich die vermehrte Expression entsprechender Endothelrezeptoren [16]. Retinale Veränderungen wurden auch bei durch andere Plasmodienspezies verursachte Malariaformen berichtet [1, 14].

In Deutschland ist der direkte oder indirekte Nachweis von Plasmodien nicht-namentlich meldepflichtig nach § 7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) [10]. Aktuelle Empfehlungen u. a. zu Therapie und Prophylaxe der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit sind unter [11] erhält-

lich, die *Guidelines for Malaria* der World Health Organisation (WHO) unter [47].

Malariaeretinopathie

Bereits im 19. Jahrhundert wurden Dank des neu erfundenen Ophthalmoskops retinale Veränderungen bei Malariaeretinopathie beschrieben. F. Poncet, Chefarzt des Militärhospitals von Skikda, ehemals Philippeville, in Algerien bestätigte in seiner Arbeit *DE LA RETINO – CHOROÏDITE PALUSTRE* bereits 1878 durch histologische Untersuchungen die ophthalmoskopischen Beobachtungen bei Malaria [29]:

„La cornée, la conjonctive sont saines, la pupille se contracte en général normalement. Les milieux sont normaux, et c’est seulement au fond de l’œil que nous avons à signaler des altérations (...) L’ophthalmoscope révèle dans les maladies palustres un odème péri-papillaire, une névrite optique avec saillie de la papille, et une teinte gris – sale (...), des hémorragies rétiniennes, ponctuées à la périphérie et très – larges au pôle postérieur. Toutes ces lésions sont confirmées histologiquement. [29]“

Auf Deutsch: Hornhaut und Bindehaut sind gesund, die Pupille kontrahiert sich im Allgemeinen normal. Die Medien sind klar, und nur am Augenhintergrund können wir von Veränderungen berichten. Das Ophthalmoskop enthüllt bei Malariaerkrankungen ein peripapilläres Ödem, eine Optikusneuritis mit Papillenschwellung sowie eine schmutzig-graue Färbung, retinale Punktblutungen in der Peripherie und sehr große Blutungen am hinteren Pol. Alle Läsionen wurden histologisch bestätigt [29].

Besonders die gefürchtete, potenziell tödliche zerebrale Form der Malaria geht meist mit charakteristischen Fundusveränderungen einher [4, 6, 44]. In einer Autopsiestudie in Malawi wiesen alle an Malaria verstorbenen Kinder charakteristische Fundusveränderungen auf, während bei einem Viertel der verstorbenen Kinder diese retinalen Veränderungen fehlten und die Autopsie eine von Malaria abweichende Todesursache ergab [43]. Zwar kann die zerebrale Malaria nach klinischen Diagnosekriterien auch ohne die charakteristischen retinalen Veränderungen auftreten, allerdings müssen bei der Abwesenheit der charakteristischen retinalen Verände-



Abb. 2 ▲ Fundusfotografie der Malariaretinopathie. Es zeigen sich multiple den Roth-Flecken ähnliche Hämorrhagien mit weißem Zentrum und eine Orangefärbung der Gefäße (*schwarzer Pfeil*) sowie eine Graufärbung der Makularegion (*Pfeilspitzen*). (Abbildung von White et al. [45], mit freundl. Genehmigung)

rungen im komatösen Kind andere Differenzialdiagnosen des kindlichen Komas ausgeschlossen werden [4, 30, 41, 43]. Somit kann die Fundoskopie in Diagnosesicherung, Vermeidung von Fehldiagnosen und der Gewährleistung adäquater Therapie eine Schlüsselrolle spielen [6].

Eine Fragebogenstudie in Malariaendemiegebieten in Subsahara-Afrika und Asien zeigte allerdings, dass fast 20% der Ärzte nicht mit den Fundusveränderungen vertraut waren [39]. Zudem gab knapp die Hälfte der Befragten an, beim Verdacht auf zerebrale Malaria die Augen nie oder fast nie zu untersuchen [39]. Auch wenn die Bedeutung der Fundoskopie in der Malariadiagnostik bekannt ist, so muss diese durch erfahrene Untersucher durchgeführt werden [27]. Vier Trainingseinheiten über 1 Monat erwiesen sich als unzureichend [27].

Im Falle der Malariaretinopathie findet der Untersucher folgende schon 1878 beschriebenen Fundusveränderungen, auf die anschließend näher eingegangen wird: die Graufärbung der Retina („retinal whitening“), Farbveränderungen retinaler Gefäße, retinale Blutungen und zuletzt das Papillenödem (Abb. 2; [6, 22, 29]). Hierbei sind die ersten beiden Merkmale höchst spezifisch für die Malariaretinopathie [6].

Weiß- bzw. Graufärbung der Retina („retinal whitening“)

Die Weiß- bzw. Graufärbung der Retina tritt meist in der Makula auf (Abb. 2; [6]). Fundoskopische Untersuchungen an Kindern in Ghana zeigten, dass sowohl in zerebraler als auch in schwerer nichtzerebraler Malaria retinale Veränderungen im Sinne einer retinalen Ischämie vorhanden waren [13]. Allerdings waren Graufärbungen der Retina signifikant häufiger mit zerebraler Malaria assoziiert [13]. Auch in einer Studie aus Nigeria wurde die Graufärbung der Makula als häufigstes Zeichen der Retinopathie im Rahmen der Malaria berichtet [27]. Pathophysiologisch entspricht die Graufärbung der Retina einer durch die Sequestrierung verursachten Ischämie mit resultierendem zytotoxischem Ödem [3].

Fluoreszenzangiographische Untersuchungen zeigten, dass eine fundoskopisch sichtbare Weißfärbung der Makula Arealen fehlender kapillarer Perfusion und okkludierter Kapillaren entsprach [5].

Farbveränderungen retinaler Gefäße

Bei Malariaretinopathie können charakteristische Farbveränderungen retinaler Gefäße in unterschiedlichen Weiß- und Orangetönen erscheinen (Abb. 2; [6, 15]). Oft tritt diese Weiß- oder Orangefärbung der Blutgefäße nur segmental auf [23]. Ursache scheint ebenfalls die Sequestrierung von Parasiten befallener Erythrozyten im Spätstadium zu sein [3].

Das Vorhandensein ophthalmoskopisch sichtbarer Orangefärbung der Arteriolen ist mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert [3]. Verbessert sich der Zustand des erkrankten Kindes, bilden sich die Farbveränderungen der Gefäße typischerweise innerhalb von Stunden bis Tagen zurück [21]. Eine Studie an Malaria erkrankter Erwachsener in einer Region mit geringer Übertragungsrate und nur saisonalem Auftreten in Bangladesch konnte die Farbveränderung retinaler Gefäße im Gegensatz zu den anderen in Kindern beschriebenen retinalen Veränderungen nicht nachweisen [26]. Ursachen könnten ein höherer Anteil an Patienten mit unkomplizierter Malaria und unterschiedliche Krankheitsmanifestation in nichtim-

munen Erwachsenen in Bangladesch im Vergleich zu Hochtransmissionsgebieten in Afrika, ebenso wie die mangelnde Sensitivität der Fundoskopie sein [26, 40]. Eine kürzlich veröffentlichte OCT-Studie fand in der Region retinaler Gefäße hyperreflektive Ringe und ovale Strukturen bei fundoskopisch unauffälligem Gefäßmuster [40]. Im Gegensatz zu nicht infizierten im Erythrozyten scheinen von Plasmodien befallene Zellen in der OCT eine Hyperreflektivität zu zeigen [40]. Parallel zum Ansprechen auf die Antimalariatherapie normalisierte sich diese Reflektivität [40]. Damit scheint die Hyperreflektivität der Sequestrierung befallener Erythrozyten am Gefäßendothel zu entsprechen [40]. Unterstützt wird diese These weiterhin durch eine Studie im Mausmodell, bei der die hyperreflektiven Areale im OCT sowohl in vivo als auch in der Histologie ex vivo Gefäßen mit gelabelten Plasmodien entsprachen [28].

Retinale Blutungen

Retinale Blutungen im Rahmen der kindlichen Malariaretinopathie sind typischerweise ringförmig mit weißem Zentrum ähnlich den Roth-Flecken (Abb. 2; [5, 8]). Über 120 Blutungen pro Auge wurden berichtet [8]. Roth-Flecken treten im Rahmen einer Vielzahl u. a. hämatologischer, infektiöser und rheumatologischer Erkrankungen auf [24].

Daneben kommt es auch zu Fleck- und flammenartigen Blutungen [8]. Autopsiestudien zeigen, dass die Anzahl retinaler Blutungen mit der Anzahl von Hirnblutungen bei pädiatrischer zerebraler Malaria signifikant korrelierte [44].

Papillenödem

Im Rahmen einer Malaria kann sich ein Papillenödem entwickeln [8]. Tritt es unabhängig von den restlichen Zeichen der Malariaretinopathie auf, sollte es zunächst als Zeichen einer Hirndrucksteigerung unbekannter Ursache, nur möglicherweise Malaria, gewertet werden [8]. Insgesamt ist das Papillenödem bei an zerebraler Malaria erkrankten Kindern mit einem deutlich höheren Risiko eines schlechteren Krankheitsverlaufs verbunden und trat häufiger bei Kindern auf, die verstarben [3, 22].

Studien konnten zeigen, dass der Schweregrad der Retinopathie mit der Schwere des Krankheitsverlaufs korreliert [35]. Andererseits wurden Fälle zerebraler Malaria ohne retinale Veränderungen beschrieben [30, 41]. Unklar ist, ob eine in Endemiegebieten häufige, asymptomatische Parasitämie zufällig gleichzeitig mit einer anderen für das Koma verantwortlichen Infektion auftritt oder ob es sich um eine mildere Form der zerebralen Malaria handelt. So zeigen Kinder ohne Retinopathie weniger Hinweise für eine zerebrale Sequestrierung, und eine Autopsiestudie konnten zeigen, dass die klinische Diagnose der zerebralen Malaria bei fehlenden Fundusveränderungen im Sinne der Malariaretinopathie falsch war [41, 43].

Prognose

Fast ein Drittel der Kinder mit retinalen Veränderungen im Rahmen der zerebralen Malaria entwickelte Epilepsie oder andere neurologische Auffälligkeiten [9]. Eine Studie untersuchte die Visusentwicklung einen Monat nach Auftreten der Malariaretinopathie in 83 Kindern und konnte keine Unterschiede hinsichtlich der Visusentwicklung von makulärer Beteiligung feststellen, was allerdings auch auf die Durchführung der Visustestung zurückführbar sein könnte [7]. Immerhin sechs Kinder litten unter kortikaler Blindheit als Folge der zerebralen Malaria [7].

Histologische Untersuchungen retinaler Gefäße zeigten Veränderungen von Endothelzellen und Perizyten einhergehend mit dem vermehrten Auftreten der Sequestration von mit Malariaparasiten befallenen Erythrozyten und retinalen Hämorrhagien [3]. Analoge Perizytenverluste zeigten sich in Kortexgefäßen [3]. Kürzlich konnte eine Forschergruppe um François Paquet-Durand den Ablauf des retinalen Befalls durch nichtinvasive retinale Bildgebung im Mausmodell sichtbar machen [28]. Sowohl in als auch ex vivo konnte gezeigt werden, dass die Malariaparasiten die Blut-Retina Schranke überschreiten und die Neuroretina besiedeln [28]. Letzteres geht einher mit einer ausgeprägten, auch durch medikamentöse Therapie nicht vollständig reversiblen lang anhaltenden Neurodegeneration [28]. Eine OCT-Stu-

die bei komatösen Kindern konnte bei Diagnose der zerebralen Malaria retinale Veränderungen zeigen, von denen einige bei erfolgreicher Therapie verschwanden, während andere in retinale Atrophiearealen in den Follow-up-Untersuchungen resultierten [40]. Insgesamt deuten diese Studien auf einen zunehmenden Stellenwert bildgebender Verfahren in Diagnose, Therapiemonitoring und Prognose bei Malaria hin [28, 40].

Immunität

Patienten mit Sichelzellanämie mit Mutation im Gen der β -Kette des Hämoglobins auf Chromosom 11 verfügen über eine gewisse Resistenz gegenüber Malaria, zeigen jedoch v. a. bei homozygotem Befund fundoskopisch Veränderungen der Sichelzellretinopathie wie Gefäßabbrüche, Neovaskularisationen, arterielle retinale Verschlüsse und nichtarterielle ischämische Optikusneuropathien [42]. Menschen, die in Malariaendemiegebieten leben, verfügen durch permanente Reinfektion oft über eine sog. Semiimmunität mit schützender Wirkung vor schwerwiegenden Verläufen [34].

Ausblick

Mittlerweile wurde eine Reihe von Aufsätzen für die Smartphone-basierte Fundusfotografie entwickelt, die zum Teil bereits kommerziell verfügbar sind [18, 19, 32, 36]. Ihr Stellenwert in Bezug auf die Diagnose der Malariaretinopathie noch unklar. Entscheidend im Screening auf Malariaretinopathie ist u. a. auch die Abbildung der peripheren Netzhaut, deren Abbildung zunehmend möglich ist [18, 19]. Ähnlich wie bei Diabetes könnten Algorithmen der künstlichen Intelligenz helfen, retinale Auffälligkeiten automatisch zu detektieren [18, 25]. Künstliche Intelligenz konnte bereits erfolgreich retinale Hämorrhagien bei Malaria auf Fundusbildern erkennen [17]. Gerade in den Malariaendemiegebieten in Subsahara-Afrika liegt die geschätzte Zahl an Ophthalmologen mit durchschnittlich 2,5 Augenärzten pro 1 Mio. Einwohner weltweit am niedrigsten [33]. Hier könnte ein kostengünstiges Diagnosegerät zusammen mit dem Ersatz fehlender Experten durch künstliche

Intelligenz Malariapatienten zu adäquater Diagnose und Therapie verhelfen.

Fazit für die Praxis

- Die Malariaretinopathie mit „retinal whitening“, Farbveränderung retinaler Gefäße, Hämorrhagien ähnlich den Rothflecken sowie Papillenödem hilft, zerebrale von anderen Ursachen von Koma auch bei Parasitämie zu unterscheiden.
- Die Fundoskopie sowie retinale Bildgebung spielen eine Schlüsselrolle in Diagnostik und Therapie zerebraler Malaria.
- Die genauen pathophysiologischen Prozesse auf Ebene der Retina sind noch unklar. Aktuelle Studien im Mausmodell deuten auf eine zusätzliche Beteiligung der Neuroretina hin.
- Smartphone-basierte Fundusfotografie sowie künstliche Intelligenz könnten zukünftig einen Stellenwert in der Diagnose der zerebralen Malaria einnehmen.

Korrespondenzadresse

Hanna Faber, PhD

Department für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 7, 72076 Tübingen, Deutschland
hanna.faber@med.uni-tuebingen.de

Danksagung. Wir danken Irena Stingl für Unterstützung bei der grafischen Umsetzung und Prof. François Paquet-Durand für die anregenden Diskussionen.

Förderung. H. Faber erhält Forschungsförderung durch das Junior Clinician Scientist Program der Medizinischen Fakultät Tübingen, Eberhard-Karls-Universität, Antragsnummer 463-0-0, und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, EXC 2064 ML Number 390727645 und SFB1233, Robust Vision: Inference Principles and Neural Mechanisms, TP14). P. Berens erhält Forschungsförderung von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BE5601/7 und EXC 2064) für dieses Manuskript, weitere Förderungen sind unter <https://fit.uni-tuebingen.de/Portfolio/Details?id=1467> zu finden.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Faber erhielt von Novartis Kursgebühren für das Facharztrepertorium Augenheilkunde Würzburg 2021. P. Berens erhält Beratungshonorare der University of Aalto, Finnland und des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst und ist unbezahlter Berater bei Eye2you GmbH. J.M. Rohrbach gibt an dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Padhy SK, Sahu S, Govindahari V (2021) Retinopathy Secondary to Uncomplicated Plasmodium vivax Malaria | Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 52:50–51. <https://doi.org/10.3928/23258160-20201223-10>
2. Addai-Mensah O, Dinko B, Noagbe M, Ameke SL, Annani-Akollor ME, Owiredu E-W, Mensah K, Tackie R, Togbe E, Agyare-Kwabi C, Gyasi C, Adu-Gyamfi C, Debrah AY (2020) Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 diversity in Ghana. *Malar J* 19:256. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03328-z>
3. Barrera V, MacCormick IJC, Czanner G, Hiscott PS, White VA, Craig AG, Beare NAV, Culshaw LH, Zheng Y, Biddolph SC, Milner DA, Kamiza S, Molyneux ME, Taylor TE, Harding SP (2018) Neurovascular sequestration in paediatric P. falciparum malaria is visible clinically in the retina. *Elife* 7:e32208. <https://doi.org/10.7554/eLife.32208>
4. Beare NA, Southern C, Chalira C, Taylor TE, Molyneux ME, Harding SP (2004) Prognostic significance and course of retinopathy in children with severe malaria. *Arch Ophthalmol* 122:1141–1147. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.8.1141>
5. Beare NAV, Harding SP, Taylor TE, Lewallen S, Molyneux ME (2009) Perfusion abnormalities in children with cerebral malaria and malarial retinopathy. *J Infect Dis* 199:263–271. <https://doi.org/10.1086/595735>
6. Beare NAV, Lewallen S, Taylor TE, Molyneux ME (2011) Redefining cerebral malaria by including malaria retinopathy. *Future Microbiol* 6:349–355. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.3>
7. Beare NAV, Southern C, Kayira K, Taylor TE, Harding SP (2004) Visual outcomes in children in Malawi following retinopathy of severe malaria. *Br J Ophthalmol* 88:321–324. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.025924>
8. Beare NAV, Taylor TE, Harding SP, Lewallen S, Molyneux ME (2006) Malarial retinopathy: a newly established diagnostic sign in severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 75:790–797
9. Birbeck GL, Molyneux ME, Kaplan PW, Seydel KB, Chimalizeni YF, Kawaza K, Taylor TE (2010) Blantyre malaria project epilepsy study (BMPE) of neurological outcomes in retinopathy-positive paediatric cerebral malaria survivors: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 9:1173–1181. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70270-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70270-2)
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2021) IfSG. <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/>. Zugegriffen: 22. Juli 2021
11. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Globale Gesundheit e. V. <https://www.dtg.org/index.php>. Zugegriffen: 22. Juli 2021
12. Duden (2021) Malaria | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Herkunft. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Malaria>. Zugegriffen: 20. Juli 2021
13. Essuman VA, Ntim-Amponsah CT, Astrup BS, Adjei GO, Kurtzhals JA, Ndanu TA, Goka B (2010) Retinopathy in severe malaria in Ghanaian children—overlap between fundus changes in cerebral and non-cerebral malaria. *Malar J* 9:232. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-232>
14. Govindasamy G, Barber BE, Ghani SA, William T, Grigg MJ, Boroah S, Dhillon B, Dondorp AM, Yeo TW, Anstey NM, Maude RJ (2016) Retinal changes in uncomplicated and severe plasmodium knowlesi malaria. *J Infect Dis* 213:1476–1482. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv746>
15. Hirneiß C, Klauß V, Wilke M, Kampik A, Taylor T, Lewallen S (2005) Okuläre Veränderungen bei Malaria tropica mit zerebraler Beteiligung – Untersuchungen im Blantyre-Malaria-Projekt. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222:704–708. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858445>
16. Ignatius R, Burchard G-D (2020) Protozoen. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 865–893
17. Joshi VS, Maude RJ, Reinhardt JM, Tang L, Garvin MK, Sayeed AA, Ghose A, Hassan MU, Abràmoff MD (2012) Automated detection of malarial retinopathy-associated retinal hemorrhages. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:6582–6588. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10191>
18. Karakaya M, Hacisoftaoglu RE (2020) Comparison of smartphone-based retinal imaging systems for diabetic retinopathy detection using deep learning. *BMC Bioinform* 21:259. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03587-2>
19. Kim TN, Myers F, Reber C, Loury P, Loumou P, Webster D, Echanique C, Li P, Davila JR, Maamari RN, Switz NA, Keenan J, Woodward MA, Paulus YM, Margolis T, Fletcher DA (2018) A smartphone-based tool for rapid, portable, and automated wide-field retinal imaging. *Transl Vis Sci Technol* 7:21. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.5.21>
20. Koch-Institut R (1999) *Epidemiologisches Bulletin* Bd. 37
21. Lewallen S (1998) The fundus in severe malaria. *Arch Ophthalmol* 116:542–543
22. Lewallen S, Taylor TE, Molyneux ME, Wills BA, Courtright P (1993) Ocular fundus findings in Malawian children with cerebral malaria. *Ophthalmology* 100:857–861. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31563-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31563-0)
23. Lewallen S, White VA, Whitten RO, Gardiner J, Hoar B, Lindley J, Lochhead J, McCormick A, Wade K, Tembo M, Mwenechanyana J, Molyneux ME, Taylor TE (2000) Clinical-histopathological correlation of the abnormal retinal vessels in cerebral malaria. *Arch Ophthalmol* 118:924–928
24. Ling R, James B (1998) White-centred retinal haemorrhages (Roth spots). *Postgrad Med J* 74:581–582. <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.876.581>
25. Malerbi FK, Andrade RE, Morales PH, Stuchi JA, Lencione D, de Paulo JV, Carvalho MP, Nunes FS, Rocha RM, Ferraz DA, Belfort R (2021) Diabetic retinopathy screening using artificial intelligence and handheld smartphone-based retinal camera. *J Diabetes Sci Technol*. <https://doi.org/10.1177/1932296820985567>
26. Maude RJ, Beare NAV, Sayeed AA, Chang CC, Charunwatthana P, Faiz MA, Hossain A, Yunus EB, Hoque MG, Hasan MU, White NJ, Day NPJ, Dondorp AM (2009) The spectrum of retinopathy in adults with plasmodium falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103:665–671. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.03.001>
27. Mohammed I, Ibrahim UY, Mukhtar M, Farouq Z, Obiagwu PN, Yashua AH (2010) Malarial retinopathy in northern Nigerian children. *Trop Doct* 40:50–52. <https://doi.org/10.1258/td.2009.080420>
28. Paquet-Durand F, Beck SC, Das S, Huber G, Le Chang, Schubert T, Tanimoto N, Garcia-Garrido M, Mühlfriedel R, Bolz S, Hoffmann W, Schraermeyer U, Mordmüller B, Seeliger MW (2019) A retinal model of cerebral malaria. *Sci Rep* 9:3470. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39143-z>
29. Poncet F (1878) De la retino-coroidite palustre. *Ann Ocul (Paris)* 79:201–218
30. Postels DG, Birbeck GL (2011) Children with retinopathy-negative cerebral malaria: a pathophysiological puzzle. *Pediatr Infect Dis J* 30:953–956. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182271c69>
31. Praetorius F, Altrock G, Bleeß N, Schuh N, Faulde M (2001) Acute renal failure after an unusual mode of infection with falciparum malaria ('baggage malaria'). *Nephrol Dial Transplant* 16:628–630. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.3.628>
32. Rajalakshmi R, Prathiba V, Arulmala S, Usha M (2021) Review of retinal cameras for global coverage of diabetic retinopathy screening. *Eye (Lond)* 35:162–172. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01262-7>
33. Resnikoff S, Lansingh VC, Washburn L, Felch W, Gauthier T-M, Taylor HR, Eckert K, Parke D, Wiedemann P (2020) Estimated number of ophthalmologists worldwide (international council of ophthalmology update): will we meet the needs? *Br J Ophthalmol* 104:588–592. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314336>
34. RKI (2015) RKI-Ratgeber – Malaria. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html. Zugegriffen: 20. Juli 2021
35. Sayeed AA, Maude RJ, Hasan MU, Mohammed N, Hoque MG, Dondorp AM, Faiz MA (2011) Malarial retinopathy in Bangladeshi adults. *Am J Trop Med Hyg* 84:141–147. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0205>
36. Sengupta S, Sindal MD, Baskaran P, Pan U, Venkatesh R (2019) Sensitivity and specificity of smartphone-based retinal imaging for diabetic retinopathy: a comparative study. *Ophthalmol Retina* 3:146–153. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.09.016>
37. Seydel KB, Fox LL, Glover SJ, Reeves MJ, Pensulo P, Muiruri A, Mpakiza A, Molyneux ME, Taylor TE (2012) Plasma concentrations of parasite histidine-rich protein 2 distinguish between retinopathy-positive and retinopathy-negative cerebral malaria

- in Malawian children. *J Infect Dis* 206:309–318. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis371>
38. Wendt S, Paquet D, Schneider A, Trawinski H, Lübbert C (2020) Durch Mücken übertragbare Erkrankungen. *CME* 2020(06):51–69. <https://doi.org/10.1007/s11298-020-7976-y>
 39. Swamy L, Beare NAV, Okonkwo O, Mahmoud TH (2018) Funduscopy in cerebral malaria diagnosis: an international survey of practice patterns. *Am J Trop Med Hyg* 98:516–519. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0506>
 40. Tu Z, Gormley J, Sheth V, Seydel KB, Taylor T, Beare N, Barrera V, Proudlock FA, Manda C, Harding S, Gottlob I (2021) Cerebral malaria: insight into pathology from optical coherence tomography. *Sci Rep* 11:15722. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94495-9>
 41. Villaverde C, Namazzi R, Shabani E, Opoka RO, John CC (2017) Clinical comparison of retinopathy-positive and retinopathy-negative cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 96:1176–1184. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0315>
 42. Walter P (2017) Tropenophthalmologie. In: Walter P, Plange N (Hrsg) *Basiswissen Augenheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 387–395
 43. White VA (2011) Malaria in Malawi: inside a research autopsy study of pediatric cerebral malaria. *Arch Pathol Lab Med* 135:220–226. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-135.2.220>
 44. White VA, Lewallen S, Beare N, Kayira K, Carr RA, Taylor TE (2001) Correlation of retinal haemorrhages with brain haemorrhages in children dying of cerebral malaria in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95:618–621. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(01\)90097-5](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(01)90097-5)
 45. White VA, Lewallen S, Beare NAV, Molyneux ME, Taylor TE (2009) Retinal pathology of pediatric cerebral malaria in Malawi. *PLoS One* 4:e4317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004317>
 46. WHO (2020) World malaria report. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791>. Zugegriffen: 14. Mai 2021
 47. WHO (2021) WHO guidelines for malaria. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UCN-GMP-2021.01>. Zugegriffen: 14. Mai 2021

Ocular changes as a diagnostic tool for malaria

Background: According to the WHO Malaria Report 2019 a total of 229 million people fall ill with malaria each year and two thirds of deaths involve children under 5 years of age.

Aim: To review the fundus changes in the context of malaria and the importance of ophthalmoscopy in the diagnosis.

Material and methods: Summary of changes in cerebral malaria visible on fundus examination, possible underlying pathomechanisms and the value of ophthalmoscopy in practice.

Results: Retinal findings in malaria include white or gray staining of the retina (retinal whitening), color change of retinal vessels (orange or white staining), hemorrhages often with a white center, such as Roth's spot and papilledema.

Discussion: The retinal changes in malaria are specific and may help to differentiate malaria from other causes of coma and fever. Smartphone-based fundus photography and artificial intelligence could support malaria diagnostics particularly in resource-poor regions.

Keywords

Cerebral malaria · Plasmodium · Global health · Retina · Smartphone