

Spezifische Infektionen

A. Cerny, E. Bernasconi

- 65.1 Tuberkulose –832**
- 65.2 Typhus abdominalis –833**
- 65.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom –834**
- 65.4 Schwere Weichteilinfektionen –835**
 - 65.4.1 Nekrotisierende Faszitis –835
 - 65.4.2 Gasbrand –836
- 65.5 Tetanus –837**
- 65.6 Tollwut –838**
- 65.7 Diphtherie –839**
- 65.8 Anthrax –840**
- 65.9 Schwere Malaria –841**
- 65.10 Virales hämorrhagisches Fieber –843**
 - 65.10.1 Krim-Kongo-Virus –844
 - 65.10.2 Hantaviren –844
 - 65.10.3 Lassafieber –844
 - 65.10.4 Südamerikanisches hämorrhagisches Fieber –844
 - 65.10.5 Filoviren –844
 - 65.10.6 Gelbfieber –844
 - 65.10.7 Denguefieber –845
 - 65.10.8 Vorsichtsmaßnahmen –845
- Literatur –845**

65.1 Tuberkulose

Die Tuberkulose ist die weltweit häufigste infektionsbedingte Todesursache und führt nur selten zur Aufnahme auf der Intensivstation. Hauptgründe für eine Intensivtherapie sind eine respiratorische Insuffizienz, Thoraxeingriffe, fortgeschrittene Tbc-Meningitis, tuberkulöse Perikarditis, Nebenwirkungen von Tuberkulostatika und eine tuberkuloseassoziierte Addison-Krise [11].

Die Kenntnis der verschiedenen klinischen Manifestationen der Tuberkulose ist zudem wichtig, weil disseminierte Formen im Sinne der Miliartuberkulose durch andere Zustände wie Status nach Transplantation und Immunsuppression, Tumorerkrankung oder HIV-Infektion maskiert und unerkannt zur nosokomialen Infektion anderer Patienten sowie von Pflegepersonal und Ärzten führen können [7]. Neben krankenhaushygienischen Problemen (► Kap. 63) ist beim Intensivpatienten oft eine parenterale tuberkulostatische Therapie notwendig. Chinolone werden vermehrt eingesetzt.

Erreger

Mycobacterium tuberculosis und *Mycobacterium bovis* gehören zum *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex. *Mycobacterium bovis* ist klassischerweise resistent gegen Pyrazinamid. Im Grampräparat ist *Mycobacterium tuberculosis* schwach grampositiv oder lässt sich nicht anfärben. Der direkte visuelle Nachweis erfordert eine klassische Ziehl-Neelsen-Färbung oder eine der neueren Fluoreszenzmethoden. Durch den Einsatz von sensitiven Kulturmethoden, die den Einbau von radioaktiven Metaboliten messen, gelingt der kulturelle Nachweis bereits 9–16 Tage nach Ansetzen der Kultur.

DNA-Amplifikationsmethoden erlauben einen noch rascheren Nachweis, geben aber keine Auskunft darüber, ob die Mikroorganismen noch vermehrungsfähig sind oder nicht. Auch für die Empfindlichkeitsprüfung sind verschiedene Amplifikationsmethoden in Entwicklung, die nicht mehr auf Kulturmethoden beruhen.

Epidemiologie

In Mitteleuropa ist bei folgenden Personengruppen mit einem erhöhten Tuberkuloserisiko zu rechnen: Personen, die sich längere Zeit in einem Gebiet mit hoher Tuberkuloseprävalenz aufgehalten haben, HIV-Infizierte [14], Patienten mit Unterernährung, Alkoholismus, Obdachlosigkeit, Niereninsuffizienz und Immunsuppression.

HIV-Infizierte erkranken rascher und häufiger an einer Tuberkulose. Klinisch steht ein Lungenbefall im Vordergrund: oft ohne Kavernenbildung mit negativer Tuberkulinreaktion, häufig verbunden mit extrapulmonalen Manifestationen. Verschiedene kleinere Epidemien von nosokomialer Übertragung auf Intensivstationen sind darauf zurückzuführen, dass die Diagnose nicht oder nicht rechtzeitig gestellt wurde.

Pathogenese

Im Zentrum steht das Gleichgewicht zwischen der intrazellulären Vermehrung von Mykobakterien in Alveolarmakrophagen und deren Aktivierung durch T-Lymphozyten. Die Größe des Inokulums und genetische Faktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei intaktem Immunsystem entwickeln weniger als 10% der Infizierten eine aktive Tuberkulose. Kleinkinder, Adoleszenten und junge Erwachsene sowie alte Menschen haben ein höhe-

res Risiko, klinisch zu erkranken. Der Tuberkulintest wird 3–8 Wochen nach der Infektion als Ausdruck der zellulären Immunität positiv. Bei HIV-Infizierten kann sich eine rasch progrediente Pneumonie mit Dissemination im Sinne einer hyperakuten Miliartuberkulose entwickeln. Häufig tritt nach ein paar Wochen eine tuberkulöse Meningitis auf. Der Verlust der zellulären Immunität im Alter und unter Immunsuppression kann zur Reaktivierung einer alten Tuberkulose führen. Besonders unter Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva kann es zur späten hämatogenen Dissemination kommen.

Klinik

Die folgenden klinischen Manifestationen sind für den Intensivmediziner von Bedeutung:

- Patienten mit bekannter Tuberkulose und einer zusätzlichen Diagnose, die eine Indikation für eine Intensivbehandlung darstellen. In diesen Fällen ist zu entscheiden, ob die durchgeführte Therapie genügt, um auf die Isolationsmaßnahmen auf der Intensivstation zu verzichten.

Ein Problem stellen diejenigen Patienten dar, bei denen eine nichtklassische Tuberkulosemanifestation zur Intensivbehandlung führt oder bei denen eine nichtdiagnostizierte Tuberkulose eine Zusatzerkrankung darstellt. Als Beispiele hierfür können angeführt werden:

- HIV-positive bzw. Patienten mit HIV-Risikofaktoren, die eine rasch progrediente Pneumonie mit Anämie, niedrigem Serumalbumin und oft auch Hyponatriämie entwickeln. Als Folge der Dissemination treten Verwirrheitszustand, Meningismus und fokale neurologische Zeichen als Ausdruck einer Tbc-Meningitis auf. Solche Patienten können wegen respiratorischer Insuffizienz, Krampfanfällen oder Koma auf der Intensivstation behandelt werden.
- Eine progrediente Herzinsuffizienz kann Ausdruck einer tuberkulösen Perikarditis sein und muss durch Entlastung des Perikardergusses behandelt werden.
- Immunsupprimierte Patienten können zusätzlich zu einem akuten Problem, das eine Intensivtherapie erfordert, eine pulmonale oder extrapulmonale Reaktivierung einer Tuberkulose aufweisen. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass eine disseminierte Tuberkulose das klinische Bild eines myeloproliferativen Syndroms nachahmen kann.
- Die massive Hämoptoe bei Arosion eines Lungengefäßes bei kaverneröser Tuberkulose stellt ebenfalls eine Indikation für eine Intensivbehandlung und entsprechende chirurgische Therapie dar.

Diagnose

Bei intubierten Patienten muss geeignetes Material blind tracheobronchial oder mittels Bronchoskopie und Lavage gewonnen werden. Bei extrapulmonalem Befall muss entsprechendes Gewebe für den Direktnachweis, die Kultur und die histologische Untersuchung gewonnen werden. Die Einführung sensitiver Nukleinsäureamplifikationsmethoden erleichtert und beschleunigt den Erregernachweis. Die Untersuchung respiratorischer Proben (Sputum oder Tracheobronchialsekret) sollte mindestens 3-mal hintereinander, am besten morgens, durchgeführt werden.

Behandlung

Die medikamentöse Behandlung der Tuberkulose ist abhängig von der lokalen Resistenzlage. Faktoren wie HIV-Infektion, in-

ternationale Migration und Verschlechterung der sozioökonomischen Situation im Bereich von Krisenherden führen zu einer Zunahme der Resistenz gegen Tuberkulostatika, insbesondere von Isoniazid, auch in Europa.

Standardtherapie. In der Regel wird eine Viererkombination aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol für 2 Monate verabreicht, gefolgt von 4 Monaten Isoniazid und Rifampicin. Die empfohlenen Dosierungen sind in [Tabelle 65.1](#) zusammengefasst.

Tuberkulöse Meningitis und Miliartuberkulose. Die tuberkulöse Meningitis und die Miliartuberkulose werden insgesamt 12 Monate lang behandelt. Zeigt die Resistenzprüfung einen multiresistenten Keim, so muss auf alternative Substanzen ausgewichen werden. Steroide sind in der Frühphase einer schwer verlaufenden Tbc-Meningitis mit erhöhtem intrakraniellen Druck angezeigt. Ist die enterale Resorption der Tuberkulostatika nicht gesichert, muss auf eine parenterale Behandlung umgestellt werden.

Nebenwirkungen. Unter Isoniazid und Rifampicin können Transaminasenerhöhungen auftreten. Diese dürfen aber akzeptiert werden, solange der Wert nicht mehr als das 3fache der oberen Norm erreicht und der Patient asymptomatisch bleibt. Wegen der Gefahr einer fulminanten Hepatitis sollten bei ausgeprägteren Transaminasenerhöhungen Isoniazid und Rifampicin abgesetzt werden, bis die Leberwerte wieder normal sind. Haben sich die Werte wieder normalisiert, darf zuerst Isoniazid einschleichend, dann zusätzlich Rifampicin eingesetzt werden.

Ethambutol kann zu Sehstörungen führen, sodass eine Visus- und Farbsehprüfung bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2 Monaten oder einer Dosis von mehr als 15 mg/kg/Tag empfohlen wird. Die Sehstörungen sind in der Regel reversibel, wenn die Behandlung beendet wird.

Die Gabe von 20 mg/Tag Pyridoxin (Vitamin B₆) ist bei Patienten mit erhöhtem Vitaminbedarf (Schwangere, Mangelernährte, Diabetiker und Alkoholabhängige) indiziert.

Prävention

Der Mensch ist das einzige Reservoir von *Mycobacterium tuberculosis*. Eine indirekte Übertragung ist selten, wurde aber

beispielsweise bei Verwendung von nicht korrekt desinfizierten Bronchoskopen beobachtet. Die Empfehlungen zur Infektionsverhütung bei Tuberkulose richten sich nach der Art der Erkrankung. Bei offener Lungen-Tbc muss der Patient isoliert werden, es müssen Schutzkittel, Mundschutz und bei Kontakt mit erregertem Material auch Handschuhe getragen werden. Die Dauer der Isolationsmaßnahmen beträgt in der Regel 2–3 Wochen nach Beginn der korrekt durchgeführten Chemotherapie. Bei fraglicher Absorption der Medikamente oder möglichem Vorhandensein eines multiresistenten Keims müssen weitere entsprechende Abklärungen durchgeführt werden, bevor die Isolationsmaßnahmen aufgehoben werden.

65.2 Typhus abdominalis

Es handelt sich um eine Erkrankung, die durch eine persistierende Bakteriämie, eine starke Stimulation des retikuloendothelialen Systems sowie durch multiple Organstörungen charakterisiert ist. Die Krankheit kann zu Ablagerungen von Immunkomplexen führen und ist am häufigsten durch *Salmonella typhi* verursacht. Eine Intensivbehandlung ist manchmal notwendig bei Patienten, die eine Gastrointestinalblutung, Darmperforation, ein Delirium, Koma oder einen septischen Schock entwickeln.

Erreger

Von den über 2000 *Salmonellaserotypen* sind klassischerweise *Salmonella typhi*, aber auch *Salmonella paratyphi* A und B sowie *Salmonella cholerae* suis für das klinische Bild des Typhus abdominalis verantwortlich. Selten können andere Erreger ähnliche Krankheitsbilder auslösen: *Yersinia enterocolitica* und *pseudotuberculosis*, *Campylobacter fetus* und *Brucella* spp.

Epidemiologie

Salmonella typhi infiziert ausschließlich den Menschen, im Gegensatz zu den meisten anderen *Salmonellaserotypen*. Die Übertragung erfolgt entweder direkt von einem infizierten Träger oder über kontaminierte Nahrungsmittel. Die Mehrzahl der Fälle in Westeuropa sind aus Regionen mit hoher Prävalenz wie z. B. Mexiko und Indien importiert.

Pathogenese

Salmonella typhi ist ein motiles gramnegatives Stäbchen, das aufgrund seiner Virulenzfaktoren gewebeinvasiv vom Darmlumen in die lymphatischen Gewebe gelangt und sich dort in Makrophagen vermehrt. Die massive Bakterienvermehrung führt zur Hyperplasie und Entzündung, zuerst im Bereich des darmassoziierten lymphatischen Gewebes. Blutungen oder Perforationen im Bereich der Peyer-Plaques können die Folge sein.

Klinik

Die Krankheit zeigt typische Phasen, die die Diagnose erleichtern ([Tab. 65.2](#)).

Die zentralnervösen Komplikationen können u. U. mit psychiatrischen Erkrankungen verwechselt werden. Kinder neigen zu Krampfanfällen. Etwa 5% der unbehandelten Patienten entwickeln eine gastrointestinale Blutung oder eine Darmperforation. Andere Komplikationen wie Myokarditis, akute Cholezystitis, Meningitis, Hepatitis und Pneumonie sind seltener. Superinfektionen mit anderen Bakterien kommen vor [4].

Tabelle 65.1. Tuberkulostatika

Medikament	Tägliche Dosis für Erwachsene
Isoniazid (= Isonicotinsäurehydrazid INH)	5 mg/kg KG, maximale Tagesdosis 300 mg
Rifampicin	10 mg/kg KG, maximale Tagesdosis 600 mg
Pyrazinamid	25 mg/kg KG, maximale Tagesdosis 2000 mg
Ethambutol	15–25 mg/kg KG, maximale Tagesdosis 2000 mg
Streptomycin	15 mg/kg KG, maximale Tagesdosis 1000 mg

■ **Tabelle 65.2.** Typischer klinischer Verlauf bei unbehandeltem Typhus abdominalis

Zeitperiode	Klinische Manifestationen
1. Woche	Auftreten von Fieber, in der Folge ansteigend zu Kontinua, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und variable Abdominalschmerzen
2. Woche	Auftreten von Roseolen (hellrote, blasse, wegdrückbare, meist ovale makulopapulöse Effloreszenzen, ausschließlich am Körperstamm lokalisiert), Abdominalschmerzen, Durchfall oder Verstopfung, Apathie, Verwirrungszustände, Splenomegalie, Hepatomegalie
3. Woche	Mögliches Auftreten von Komplikationen wie Gastrointestinalblutung, Perforation, septischer Schock oder Koma
4. Woche und später	Vorübergehende Besserung der Symptome oder Rückfall mit erneuten akuten Symptomen, zudem Gewichtsverlust und chronische Ausscheidung der Bakterien

Diagnose

Salmonella typhi kann in den ersten 2 Wochen aus Blutkulturen isoliert werden. Urin- und Stuhlkulturen sind seltener positiv, erhöhen aber die diagnostische Treffsicherheit. Die Knochenmarkkultur ist der sensitivste Test (ca. 90%) und sollte durchgeführt werden, wenn die übrigen Kulturen negativ bleiben und die Diagnose gesichert werden muss. Der Nachweis von Antikörpern gegen Salmonella-typhi-O- und -H-Antigene wird erst im Verlauf der Krankheit positiv und ist deshalb in der akuten Phase wenig hilfreich.

Behandlung

Ciprofloxacin hat Chloramphenicol als Substanz der ersten Wahl weitgehend abgelöst: Ciprofloxacin 2-mal 400 mg i.v. pro Tag über 14 Tage. Sobald klinisch möglich, kann auf eine perorale Dosierung von 2-mal 750 mg/Tag gewechselt werden. Als Alternative kann an Stelle eines Chinolons auch Ceftriaxon oder Azithromycin eingesetzt werden. In Asien werden vermehrt Chinolon-resistente Keime isoliert. Die Behandlung erfolgt in diesen Fällen entsprechend dem Resistenzmuster.

Prävention

Reisende in Ländern mit hoher Typhusprävalenz müssen auf die notwendigen Hygienemaßnahmen hingewiesen werden. Bei Auftreten von Fällen oder Fallserien, die nicht mit einem Auslandsaufenthalt verknüpft werden können, führt eine epidemiologische Untersuchung oft zur Identifikation eines Salmonellenausscheiders. Die heute verfügbaren Impfstoffe erreichen bei Durchführung einer vollständigen Impfserie einen bis zu 75%igen Schutz. Neue Polysaccharid-Protein-Konjugat-Impfstoffe versprechen einen besseren Impfschutz.

65.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist durch die folgende Trias definiert:

- mikroangiopathische hämolytische Anämie,
- akute Niereninsuffizienz,
- Thrombozytopenie.

Verschiedene mögliche Komplikationen der Erkrankung wie Hypovolämie, Niereninsuffizienz, Hypertonie und Blutungen erfordern nicht selten eine Behandlung auf der Intensivstation.

Mögliche Auslöser eines hämolytisch-urämischen Syndroms

Im Anschluss an eine Massenerkrankung im Jahre 1982 in den USA wurde Escherichia-coli-Serotyp 0157 : H7 als mögliche Ursache des hämolytisch-urämischen Syndroms erkannt [13]. Seither sind in entwickelten Ländern mehrere größere und kleinere, durch Nahrungsmittel übertragene Ausbrüche beschrieben worden.

i **Escherichia-coli-Serotyp 0157 : H7 verursacht blutige Durchfälle und wird auch zu den sog. enterohämorrhagischen E. coli (EHEC) gezählt. Daneben können auch Shigella-dysenteriae-Serotyp 1 und verschiedene andere Escherichia-coli-Serotypen Auslöser eines HUS sein.**

Den Keimen gemeinsam ist ihre Fähigkeit, eines oder mehrere strukturell verwandte Exotoxine zu produzieren. Die Toxine sind zytotoxisch, indem sie die Proteinsynthese in verschiedenen Zelltypen blockieren können. Nach Invasion und Zerstörung der Kolonepithelzellen gelangt das Toxin in den Kreislauf und führt zu einer Schädigung der Endothelzellen, v. a. im Bereich der Glomeruli. E. coli 0157 : H7 weist im Vergleich zu andern E. coli einige biochemische Besonderheiten auf, die den selektiven Nachweis erleichtern.

Wegen der Tatsache, dass weit über 100 verschiedene Serotypen von EHEC beschrieben worden sind, und weil auch Shigellen ein HUS auslösen können, wird zunehmend versucht, das Toxin direkt nachzuweisen. Neben Testverfahren, die auf dem Einsatz spezifischer Antikörper beruhen, werden auch Amplifikationstests angeboten. Einfache, zuverlässige und sensitive Tests sind insbesondere auch für die Kontrolle von Nahrungsmitteln wichtig. Neben den erwähnten Bakterien können auch Virusinfekte, Medikamente wie östrogenhaltige Kontrazeptiva, Ciclosporin A, Mitomycin, Cyclopidin und Chinin ähnliche Erkrankungen hervorrufen.

Epidemiologie

Das wichtigste Reservoir von E. coli 0157 : H7 ist Rindvieh. Für die Tiere ist der Keim offensichtlich nicht pathogen. Die meisten Erkrankungen im Rahmen von Ausbrüchen wurden mit dem Konsum von Rindfleisch assoziiert, daneben kann auch Milch, kontaminiertes Wasser, Apfelsaft etc. als Quelle dienen. Sporadische Fälle werden wahrscheinlich in gleicher Weise übertragen. Nach dem heutigen Wissensstand kann die Infektion vermieden werden, wenn Fleisch gut durchgebraten, auf unpasteurisierte Milch verzichtet und eine gute allgemeine Hygiene beachtet wird.

Pathogenese

Die Pathogenese des hämolytisch-urämischen Syndroms wie auch der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura basiert auf einer toxininduzierten Endothelaktivierung mit Produktion eines pathologischen v.-Willebrand-Faktors, der als Multimer die Thrombozyten verklumpt und aktiviert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei auch die angeborene oder erworbene Hemmung

von ADAMTS3, einer Metalloprotease, die normalerweise die v.-Willebrand-Faktor-Multimere abbaut. Hierdurch kommt es zu einer reversiblen Obstruktion der Arteriolen und Kapillaren verschiedener Organe sowie zur Thrombozytopenie und zur intravasalen Hämolyse mit Erythrozytenfragmentation.

Klinik

Im klassischen Fall tritt nach einer Inkubationszeit von 2–9 Tagen nach Aufnahme von EHEC blutiger Durchfall auf. Die Erkrankung ist etwas häufiger bei Kindern unter 5 Jahren und im hohen Alter. Dehydratation und Anämie als Folge der gastrointestinalen Blutung sind die Hauptkomplikationen in dieser Phase. Etwa 1 Woche nach Beginn der Durchfälle kann die Erkrankung in etwa 5% der Fälle zum hämolytisch-urämischem Syndrom führen. In dieser Phase können die Patienten Fieber, Blässe, Atemnot, Anurie oder Polyurie entwickeln. Bei den Laboruntersuchungen findet sich klassischerweise eine Anämie mit Fragmentozyten, Schistozysten, Sphärozyten (= Kugelzellen) und erhöhten Retikulozytenwerten. Das unkonjugierte Bilirubin und die Laktatdehydrogenase sind erhöht, das Haptoglobin erniedrigt. Der Coombs-Test ist typischerweise negativ.

Die Thrombozytopenie dauert in der Regel 1–3 Wochen, wobei die Plättchen funktionell aktiviert sind. Die Thrombozytopenie ist selten so schwer, dass es zu Spontanblutungen kommt. Die Leukozytenzahl ist meist erhöht. Die Gerinnungsparameter sind nur leicht verändert mit leichter Erhöhung der Fibrinolyseprodukte. Die Prothrombinzeit ist normal, und es fehlen Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Die Retentionswerte der Niere steigen, die Patienten sind oft oligurisch, manchmal aber auch polyurisch. Meist liegt eine Proteinurie von 1–2 g/Tag vor. Als Ausdruck des Endothelschadens tritt oft ein Kapillarleck mit intravasaler Hypovolämie und Hypalbuminämie auf.

Diagnose

Die Diagnose wird aufgrund der typischen klinischen und laborchemischen Konstellation gestellt. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die bakterielle Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung. Seltener können Malaria oder Leptospirose mit dem hämolytisch-urämischem Syndrom verwechselt werden. Beim mit Durchfall assoziierten hämolytisch-urämischem Syndrom müssen die Erregersuche und der Toxinnachweis im Stuhl durchgeführt werden. Die ADAMTS3-Aktivität und im Serum vorhandene Hemmstoffe (meist Antikörper) können in spezialisierten Labors gemessen werden.

Behandlung

Bei der Behandlung stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund: Die Hypovolämie muss korrigiert werden, bei progredienter Niereninsuffizienz wird intravenös Furosemid und Volumen zugeführt, evtl. muss ein Nierenersatzverfahren angewendet werden. Die Hypertonie ist in der Regel reninvermittelt und kann – bei normaler Nierenfunktion – durch ACE-Inhibitoren behandelt werden. Die Wirksamkeit einer Plasmapherese ist noch nicht gesichert, obwohl es sich pathophysiologisch um eine sinnvolle Behandlungsstrategie handelt. Auch beim durchfallassoziierten hämolytisch-urämischem Syndrom sind Antibiotika nicht indiziert.

Prävention

Bei Epidemien von durchfallassoziiertem hämolytischem Syndrom kommt der Kontrolle von Nahrungsmitteln eine zentrale

Bedeutung zu. Einfache und billige Tests, die sämtliche potenziellen Erreger nachweisen können, stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Hygienische Maßnahmen wie Pasteurisieren der Milch und Milchprodukte sowie Kochen von Rindfleisch sowie eine gute allgemeine Hygiene sind die wichtigsten Möglichkeiten der Prävention. Ein Impfstoff, der zur Bildung von toxinneutralisierenden Antikörpern führt, steht derzeit noch nicht zur Verfügung.

65.4 Schwere Weichteilinfektionen

Schwere Weichteilinfektionen sind gekennzeichnet durch das Auftreten von ausgedehnten Nekrosen im Bereich des subkutanen Gewebes, der tiefen Faszie und des darunter liegenden Muskels. Oft sind die Veränderungen im Bereich der darüber liegenden Haut wenig ausgeprägt. In der Regel erfolgt die Behandlung durch den kombinierten Einsatz von Chirurgie, supportiver Therapie und von Antibiotika. Die rasche chirurgische Exploration mit Entfernung von befallenem nekrotischem Gewebe bringt oft erst die Diagnose und ist das wichtigste Prinzip in der Behandlung. Zur Klärung der Begriffe und der betroffenen anatomischen Strukturen ist das in [Tabelle 65.3](#) dargestellte Schema hilfreich.

65.4.1 Nekrotisierende Faszitis

Die nekrotisierende Faszitis ist eine seltene, aber schwere Infektion des Subkutangewebes und der tiefen Faszie. Die Infektion kann überall im Bereich der Haut beginnen. Besonders wenn Streptokokken der Gruppe A beteiligt sind, kann es zu einem schweren toxischen Schocksyndrom mit hämodynamischer Instabilität, disseminierter intravasaler Gerinnung und Multiorganversagen kommen [3].

Erreger

Verschiedene Erreger können zum klinischen Bild der nekrotisierenden Faszitis führen. Dies sind einerseits Mischinfektionen mit einem oder mehreren der folgenden anaeroben Erreger: Peptostreptokokken, Peptococcus spp. und Bacteroides spp. Diese Erreger treten in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Organismen auf: Streptokokken, E. coli, Klebsiella, Sta-

Tabelle 65.3. Schwere Weichteilinfektionen

Anatomische Struktur	Typische Erkrankung	Typischer Erreger
Haut	Erysipel, Follikulitis, Impetigo	Gruppe-A-Streptokokken, Staphylococcus aureus
Subkutanes Gewebe	Phlegmone	Gruppe-A-Streptokokken
Tiefe Faszie	Nekrotisierende Faszitis	Gruppe-A-Streptokokken, grampositive und gramnegative sowie anaerobe Mischflora
Muskel	Gasbrand	Clostridium perfringens

phyllococcus aureus oder Proteus spp. Gefürchtet und weltweit in Zunahme begriffen ist die nekrotisierende Faszitis, ausgelöst durch Streptokokken der Gruppe A. Seltener kommen andere Streptokokken, Vibrio vulnificus und Aeromonas hydrophilia vor.

Epidemiologie

Die meisten Fälle von nekrotisierender Faszitis sind sporadisch. Im Falle der nekrotisierenden Faszitis bei Streptokokken der Gruppe A ist eine nosokomiale und intrafamiliale Übertragung beobachtet worden. Möglicherweise ist die Zahl der Erkrankungen im Zusammenhang mit Streptokokken der Gruppe A im Zunehmen. Vermehrt werden auch durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus verursachte Fälle beobachtet.

Pathogenese

Die molekulare Pathogenese der Erkrankung ist von Erreger zu Erreger unterschiedlich. Gemeinsam ist, dass nach einer Phase der bakteriellen Invasion eine rasche Ausbreitung der Infektion entlang der Faszie auftritt. In der Folge entwickeln sich ausgedehnte Gewebekrosen, die mit einer Thrombosierung der Gefäße verknüpft sind. Sekundär kommt es zu Nekrosen im Bereich der darüber liegenden Haut, oft verbunden mit Blasenbildung. Bakterielle Virulenzfaktoren führen nicht nur zur Gewebeerstörung, sondern sie lösen auch systemische Reaktionen aus. So haben die Streptokokkenpyrogene Exotoxin A, B und C strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten mit dem Toxin des Staphylokokken-toxic-shock-Syndroms. In etwa 80% der Fälle kann eine Eintrittspforte im Bereich der Haut, wie z. B. ein geringes Trauma, eine Operationswunde oder bei Kindern eine Varizelleneffloreszenz ausgemacht werden. Nekrotisierende Faszitiden kommen in allen Altersgruppen vor, bevorzugt jedoch bei Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter.

Klinik

Die Erkrankung beginnt in der Regel mit starken Schmerzen, die oft ohne wesentliche Veränderungen an der Haut auftreten. Eine lokale Schwellung, Fieber und Schüttelfrost kommen hinzu. Während der Prozess in der Tiefe fortschreitet, treten an der Hautoberfläche Blaufärbung und Blasenbildung auf. In der Folge verschwinden die Schmerzen, es bleibt ein Taubheitsgefühl bestehen, verursacht durch die Zerstörung der Hautnerven. Ödem und Schwellung nehmen zu, und im Bereich der Haut treten ausgedehnte Nekrosen auf, z. T. mit Sekretbildung.

Systemische Zeichen mit Bewusstseineintrübung, hämodynamischer Instabilität und Multiorganversagen können im Verlauf auftreten. Aufgrund des klinischen Bilds kann die Diagnose vermutet werden. Die Diagnosestellung erfolgt durch den Chirurgen, der bei Eröffnung der erkrankten Region eine ausgedehnte Gewebekrose im Bereich der tiefen Muskelfaszie vorfindet; nicht selten ist auch der Muskel unterhalb der Faszie mitbetroffen.

Diagnose

Die mikrobiologische Diagnose wird durch das Gram-Präparat und die Kultur des Fasziabstrichs gestellt. Oft sind auch die Blutkulturen positiv. Die Diagnose, nekrotisierende Faszitis, und die Ausdehnung des Prozesses wird aufgrund der chirurgischen Exploration festgestellt. Die histologische Untersuchung des entnommenen Materials bestätigt in der Regel den makropathologischen Befund.

Behandlung

Eine rasche chirurgische Intervention zur Sicherung der Diagnose, zur Entfernung des befallenen Gewebes und zur Drainage ist von zentraler Bedeutung. In der Regel wird die Wunde offengelassen; weitere Nekrosen müssen im Verlauf oft mehrmals chirurgisch entfernt werden. Die Antibiotikabehandlung sollte sich nach dem Ergebnis von Gram-Färbung und Kultur richten. Bei unbekanntem Erreger oder Mischinfekt mit anaeroben und gramnegativen Keimen wird Clindamycin in Kombination mit einem Aminoglykosid und einem β -Laktamantibiotikum mit Antipseudomonasaktivität empfohlen. In Regionen mit hohem Anteil an Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus sollte zusätzlich Vancomycin verabreicht werden.

Als Alternative kann ein Carbapenem, allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid, eingesetzt werden. Für Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A wird Clindamycin in Kombination mit hochdosiertem Penicillin G (20–24 Mio. IE/Tag verteilt in 6 Dosen) empfohlen. Neuere Resultate bei Streptokokken der Gruppe A deuten darauf hin, dass zusätzlich verabreichtes intravenöses Immunglobulin in einer Dosierung von 150 mg/kg KG/Tag für 5 Tage nützlich ist. Die Mortalität der nekrotisierenden Faszitis liegt bei 20–80%, wobei folgende Faktoren mit einer hohen Mortalität verbunden sind:

- Organversagen bei Aufnahme,
- Alter >50 Jahre,
- vorbestehender Diabetes mellitus,
- unvollständige chirurgische Behandlung.

Prävention

Patienten mit nekrotisierender Faszitis, verursacht durch Streptokokken der Gruppe A, sollten vorsichtshalber in den ersten Tagen isoliert werden.

65.4.2 Gasbrand

Die Krankheit ist charakterisiert durch eine rasche bakterielle Invasion und Destruktion von Muskelgewebe. Die Erkrankung verläuft fulminant, ist lebensbedrohlich und eine frühe Diagnose und chirurgische Intervention sind absolut notwendig [8].

Erreger

Clostridium perfringens ist der häufigste Erreger des Gasbrands; Clostridium septicum und Clostridium novyi spielen in ca. 10% der Fälle eine Rolle. Die nekrotisierende Faszitis kann ebenfalls durch die tiefe Faszie hindurch zur ausgedehnten Muskeldestruktion führen; dann sind die dort erwähnten Erreger verantwortlich.

Epidemiologie

Clostridien sporen können ubiquitär aus der Erde isoliert werden. Die meisten Fälle werden sporadisch nach Trauma (Verkehrsunfälle, Kriegsverletzungen) beobachtet. Die in der postoperativen Phase auftretenden Gasbrandinfektionen sind in der Regel endogene Infektionen und nur ausnahmsweise nosokomial erworben.

Pathogenese

Eine kleine Zone devitalisierten Muskels genügt, um in die Tiefe eingebrachten Clostridium-perfringens-Sporen eine rasche Vermehrung und Zerstörung des umliegenden Muskelgewebes zu ermöglichen. Die beiden Exotoxine α und β führen zur raschen

Destruktion des Gewebes. Gelangen diese Exotoxine in den Kreislauf, kommt es zur Hämolyse, Neutrophilen- und Plättchendestruktion sowie zu einem systemischen Kapillarschaden. Clostridien produzieren eine Lecithinase, die neutrophile Granulozyten zerstört. Dieses Phänomen erklärt, weshalb im Gram-Präparat typischerweise keine neutrophilen Granulozyten gesehen werden können. Bei Infektionen mit *Clostridium septicum* handelt es sich häufig um endogene Infektionen. In vielen Fällen findet man bei diesen Patienten eine Neoplasie im Kolonbereich [12].

Klinik

Bei Auftreten einer Weichteilinfektion mit überproportional starken Schmerzen und einem Hautemphysem muss an eine Gasbrandinfektion gedacht werden. Die Infektion kommt in den in der Übersicht gelisteten Situationen vor.

Erkrankungen, die zu einer Gasbrandinfektion prädisponieren können

- Gewebetrauma (z. B. Verkehrsunfall, Kriegsverletzung)
- Postoperativ nach Darm- oder Gallenwegschirurgie
- Kolorektale Tumoren
- Arterielle Durchblutungsstörungen einer Extremität
- Septischer Abort
- Selten nach Verbrennungen und intramuskulären Injektionen

Nach einer Inkubationszeit von 6 h bis 3 Tagen treten, rasch zunehmend, lokale Schmerzen auf. Die Haut wird ödematös und erhält einen kupfernen Farbton. Innerhalb von Stunden treten systemische Zeichen mit Verwirrtheit, Tachykardie, Tachypnoe, Schwitzen, Blässe und Hypotonie auf. Später folgen Nierenversagen, septischer Schock, intravasale Hämolyse und disseminierte intravasale Gerinnung. Blutkulturen sind in 10–15% der Fälle positiv. Im Bereich der Wunde bildet sich ein wässriges, süßlich riechendes Wundsekret mit Gasbläschen. Innerhalb von Stunden breiten sich die Veränderungen über die noch gesunden Hautmuskelbezirke aus.

Diagnose

Wie im Falle der nekrotisierenden Faszitis wird die Verdachtsdiagnose klinisch gestellt und chirurgisch durch den Nachweis der Muskelnekrosen gesichert. Eine Gram-Färbung des Wundsekrets oder eines Aspirats aus der Tiefe zeigt plumpe grampositive Stäbchen, typischerweise ohne neutrophile Granulozyten. Radiologisch kann Gas in den Weichteilen nachgewiesen werden. Die Intensivbehandlung umfasst Volumenersatz zur Schockbehandlung, O₂-Gabe, Azidosekorrektur und Korrektur von Elektrolytstörungen. In der Phase der akuten Hämolyse sollte Blut mit Zurrückhaltung ersetzt werden.

Behandlung

Nebst der chirurgischen Behandlung ist Penicillin G in einer Dosis von 20–30 Mio. IE/Tag in 6–8 Dosen ist die Therapie der Wahl. Auf Grund theoretischer Argumente und tierexperimentellen Daten wird die Zugabe von Clindamycin empfohlen. Als Alternative kann Metronidazol 4-mal 500 mg/Tag verabreicht werden. Bei Verdacht auf eine Mischinfektion oder eine Infektion mit Streptokokken der Gruppe A gelten die Behandlungsvorschläge wie für die nekrotisierende Faszitis. Die hyperbare O₂-Behandlung sollte dort, wo sie möglich ist, eingesetzt werden,

obwohl bisher keine gesicherten Daten aus kontrollierten prospektiven Studien verfügbar sind.

Prävention

Eine gute chirurgische Technik, insbesondere bei der Versorgung kontaminierter Wunden (die nie primär verschlossen werden sollten), stellt die wichtigste Präventionsmöglichkeit des Gasbrands dar.

65.5 Tetanus

Tetanus ist eine Toxinerkrankung, die durch *Clostridium tetani* verursacht wird und klinisch typischerweise durch die folgenden Symptome charakterisiert ist:

- Trismus,
- Muskelspasmen,
- Dysphagie.

Da die Krankheit in der Regel generalisiert und mit verschiedensten Komplikationen auftritt, ist eine Verlegung auf die Intensivstation schon im Verdachtsfall erforderlich [16].

Erreger

Clostridium tetani ist obligat anaerob und grampositiv. Die reifen Keime entwickeln an einem Ende eine Spore, die ihnen das Aussehen eines Squashschlägers gibt. Die Sporen sind gegen physikalische und chemische Einflüsse enorm stabil. Im Gegensatz zu *Clostridium perfringens* ist *Clostridium tetani* nicht lokal invasiv und erzeugt auch keine Entzündungsreaktion.

Epidemiologie

Clostridium tetani ist ein ubiquitärer Umweltkeim und muss in jeder schmutzigen Wunde vermutet werden. Die schlechten hygienischen Verhältnisse und das Fehlen eines universellen Impfschutzes erklärt es, weshalb die Krankheit v. a. in Entwicklungsländern vorkommt. In diesen Ländern tritt ein großer Teil der Fälle bei Neugeborenen auf. In den industrialisierten Nationen wird die Krankheit häufig bei älteren Patienten beobachtet, wahrscheinlich aufgrund des mit dem Alter schwindenden Impfschutzes.

Pathogenese

Tetanustoxin (Tetanospasmin) ist ein neurotoxisches Toxin, das von der kontaminierten Wunde über den retrograden axonalen Transport ins ZNS gelangt. Das Toxin führt dort zu einer irreversiblen präsynaptischen Unterdrückung der Neurotransmittersekretion, v. a. im Bereich von inhibitorischen Interneuronen im Hirnstamm. Insgesamt resultieren ein Wegfall der Motoneuroneninhibition und ein hypersympathischer Zustand.

Klinik

Klinisch werden 3 Typen von Tetanus unterschieden:

■ Lokalisierter Tetanus:

Beim lokalisierten Tetanus finden sich Muskelkontrakturen im Bereich der Eintrittspforte. In diesem Stadium kann sich die Krankheit zurückbilden, v. a. wenn eine partielle Antitoxinimmunität vorhanden ist. Der lokalisierte Tetanus kann andererseits auch in die generalisierte Form übergehen.

■ Zephalitischer Tetanus:

Der zephalitische Tetanus ist eine spezielle Form des lokalisierten Tetanus, der den Hirnnervenbereich betrifft.

Generalisierter Tetanus:

- Beim generalisierten Tetanus wird oft zuerst ein Trismus und Risus sardonius beobachtet. Die Patienten zeigen oft Kontrakturen im Bereich der Bauchmuskeln, die zur Fehldiagnose eines akuten Abdomens führen können. Kontrakturen der Nackenmuskulatur werden oft fälschlicherweise als Ausdruck einer Meningitis interpretiert. Generalisieren die Krämpfe im Verlauf, so kann ein Opisthotonus entstehen, der in der Regel auch mit einer normalen Atmung interferiert (»Wundstarrkrampf«).
- Als Ausdruck der autonomen Dysfunktion treten Hypotonie oder Hypertonie, Störungen des Wärmehaushalts sowie Herzrhythmusstörungen auf. Klassischerweise ist das Bewusstsein des Patienten nicht gestört. Die Spasmen sind sehr schmerzhaft und werden durch sensorische Stimulation ausgelöst.

Diagnose

Die Diagnose wird aufgrund der typischen klinischen Zeichen gestellt. Elektrophysiologische Untersuchungen können bei unklaren Fällen die Diagnose erhärten. *Clostridium tetani* kann nur selten aus dem Wundgebiet isoliert werden, und der kulturelle Nachweis beweist noch nicht, dass der isolierte Erreger auch ein Toxinproduzent ist.

Die Strychninvergiftung ist die wichtigste Differenzialdiagnose, die durch entsprechende toxikologische Untersuchungen ausgeschlossen werden muss. Seltener wird eine akute Meningitis oder eine Tollwut mit Tetanus verwechselt. In der Regel haben Patienten mit Starrkrampf keine Antikörper gegen Tetanustoxin.

Behandlung

Patienten, bei denen ein Tetanus vermutet wird, sollten auf die Intensivstation verlegt werden. Das Hauptaugenmerk muss auf eine Sicherung der Atemwege und einen ausreichenden pulmonalen Gasaustausch gelegt werden. Zur Intubation müssen die Patienten oft relaxiert werden; in der Regel wird dann auch frühzeitig eine Tracheotomie durchgeführt. Benzodiazepine in hoher Dosierung sind notwendig, um die wiederkehrenden Muskelspasmen zu unterdrücken. In schweren Fällen muss auch die neuromuskuläre Übertragung blockiert werden; hierfür werden nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien eingesetzt.

Die meisten Autoren empfehlen die rasche intramuskuläre Verabreichung von humanem Tetanusimmunglobulin. Eine Dosis von 500 IE sollte genügen, bis 10-mal höhere Dosen scheinen ebensowenig einen Vorteil aufzuweisen wie deren intrathekale Anwendung. Gleichzeitig mit der passiven Impfung sollte auch eine aktive Impfung begonnen werden. Wie weit Antibiotika bei der Behandlung eine Rolle spielen, ist nicht klar. *Clostridium tetani* ist in vitro empfindlich gegenüber verschiedenen Antibiotika, wobei in der Regel Metronidazol oder Penicillin G eingesetzt werden.

Die autonome Dysfunktion mit erhöhten Katecholaminspiegeln kann durch eine kombinierte α - und β -Blockerbehandlung behandelt werden. Magnesiumsulfat, das einen festen Platz in der Behandlung der Eklampsie hat, hatte in einer großen vietnamesischen Studie einen signifikanten Effekt auf Muskelspasmen und autonome Dysfunktion [15].

Die Patienten müssen früh enteral ernährt werden. Trotz adäquater Therapie beträgt die Mortalität je nach Schweregrad um 10–15%, in schweren Fällen sogar bis zu 60%. Haupttodesursache sind nosokomiale Infektionen und Herzversagen.

Prävention

Die Tetanusgrundimpfung besteht aus 2 intramuskulären Dosen, die im Abstand von mindestens 4 Wochen verabreicht werden müssen, kombiniert mit einer 3. Dosis 6–12 Monate danach. Auffrischungsimpfungen werden alle 10 Jahre empfohlen.

Die folgenden Wunden sind tetanusverdächtig:

- mehr als 6 h alt,
- mehr als 1 cm tief,
- devitales Gewebe und Kontamination mit Schmutz, Speichel oder Stuhl,
- Schusswunden, Quetschungen, Verbrennungen und Erfrierungen.

Bei Vorliegen einer tetanusverdächtigen Wunde sollte eine aktive Immunisierung erfolgen, falls keine Grundimmunisierung durchgeführt wurde oder die letzte Auffrischung mehr als 5 Jahre zurückliegt. Fehlt ein aktiver Impfschutz, sollte zusätzlich Tetanusimmunglobulin verabreicht werden.

65.6 Tollwut

Tollwut ist eine virale Enzephalomyelitis, die in Europa fast ausschließlich von infizierten Hunden und Füchsen auf den Menschen übertragen wird. Es handelt sich um eine Krankheit, die, einmal ausgebrochen, trotz modernster Intensivbehandlung in praktisch 100% der Fälle zum Tode führt. Aus diesem Grund ist die Prävention von höchster Bedeutung [5].

Erreger

Das klassische Tollwutvirus infiziert verschiedene Säugetiere, wobei in Europa v. a. der Hund und der Fuchs, selten auch Fledermäuse, für die Übertragung auf den Menschen verantwortlich sind.

Epidemiologie

Weltweit sterben pro Jahr zwischen 30.000 und 70.000 Menschen an der Tollwut, wobei die meisten Fälle in Indien und China vorkommen. Die in europäischen Ländern beobachteten Fälle sind meistens aus Endemiegebieten importiert. Impfkampagnen für Hunde und Füchse in verschiedenen europäischen Ländern haben dazu geführt, dass die Erkrankung in Europa selbst selten übertragen wird. 2004 wurde die Übertragung an 4 Patienten durch die Organtransplantation dokumentiert. Der Organspender war an einer Enzephalitis unklarer Ätiologie gestorben.

Pathogenese

Der Mensch wird durch den Biss eines tollwütigen Tieres infiziert, und das Virus gelangt in periphere Nervenendigungen. Während der Inkubationszeit kommt es zur lokalen Virusreplikation. In dieser Phase kann die Krankheit durch eine Immunisierung noch verhindert werden. Mit dem retrograden axonalen Fluss gelangt das Virus mit einer Geschwindigkeit von 10–20 mm/Tag in das zentrale Nervensystem und verursacht dort eine progressive Enzephalitis. In der Folge breitet sich das Virus über die peripheren Nerven erneut im Körper aus, insbesondere in die Speicheldrü-

sen. Bei Hunden wird das Virus schon vor dem Auftreten von Symptomen im Speichel ausgeschieden. Diese präsymptomatische Virusausscheidung kann in der Regel nicht mehr als 7 Tage vor Krankheitsausbruch nachgewiesen werden.

Klinik

Die Inkubationszeit der Tollwut ist, in Abhängigkeit von der Lokalisation der Wunde, unterschiedlich und beträgt zwischen 3 Wochen und 3 Monaten. In seltenen Fällen kann die Inkubationszeit auch 1 oder mehrere Jahre dauern.

Prodromalstadium. Nach einem Prodromalstadium von 2–10 Tagen mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Fieber treten die ersten neurologischen Symptome auf. Ein Teil der Patienten klagt über Schmerzen und Parästhesien im Bereich der Wunde.

Exzitationsstadium. Im Exzitationsstadium treten Hyperaktivität, Verwirrtheit, Halluzinationen und Anfälle mit Agitiertheit auf. Als Ausdruck einer Störung des autonomen Nervensystems beobachtet man Hyperthermie, Tachykardie, Blutdruckschwankungen und Hypersalivation. Die beiden klassischen Zeichen der Hydrophobie (Auftreten von schweren lokalen Spasmen beim Versuch, Wasser zu trinken, kombiniert mit Angst) und Aerophobie (Überempfindlichkeit gegen leichteste Luftzüge) treten ebenfalls in dieser Phase der Erkrankung auf und sind pathognomonisch für die Diagnose.

Paralytische Phase. Die Exzitationsphase wird von der paralytischen Phase abgelöst, bei der die Patienten zunehmende Lähmungen entwickeln, gefolgt von einem progredienten Koma. Die Krankheit führt praktisch immer in 1–2 Wochen zum Tod. Die folgenden Komplikationen sind beschrieben: Störungen der ADH-Sekretion, kardiovaskuläre Komplikationen wie Hypertonie, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Atemdepression sowie nosokomiale Infektionen.

Diagnose

Vor Auftreten der typischen klinischen Zeichen ist die Diagnose einer Tollwutinfektion praktisch unmöglich.

Das Virus kann mittels Immunfluoreszenz aus Haut- oder Nervengewebebiopsien oder mittels RT/PCR im Speichel nachgewiesen werden. Andere Verfahren wie Liquoruntersuchungen, die oft eine mononukleäre Pleozytose zeigen, oder die Magnetresonanztomographie des Gehirns oder das Elektroenzephalogramm zeigen keine krankheitsspezifischen Veränderungen. Andere z. T. behandelbare Erkrankungen müssen vor der Diagnose einer Tollwut ausgeschlossen werden:

Differenzialdiagnosen der Tollwut

- Virale Enzephalomyelitis, z. B. die behandelbare Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis: Hier können typische EEG- und CT-Befunde sowie der Nachweis von Herpes-simplex-Virus-DNA im Liquor zur richtigen Diagnose führen.
- Tetanus: Bewusstseinszustand und Liquorbefund sind normal, die Hydrophobie fehlt.
- Vergiftungen mit atropinartigen Substanzen können klinisch das Exzitationsstadium einer Tollwut nachahmen.

Behandlung

Es gibt keine wirksame Behandlung der Tollwut. Eine amerikanische Expertengruppe empfiehlt für Erkrankte folgendes Protokoll: aktive und passive Tollwutimpfung, intravenöses oder intraventrikuläres Ribavirin sowie intravenöses oder intraventrikuläres Interferon α . Die einzige Person, die eine symptomatische Tollwut überlebt hat, wurde mit neuroprotektiven Maßnahmen, Ribavirin i.v. und Amantadin p.o. behandelt [17].

Die Postexpositionsprophylaxe muss so früh wie möglich erfolgen. Die Entscheidung, ob diese bei der Art von Exposition indiziert ist, hängt von der lokalen Epidemiologie ab. Ist eine Tollwutexposition möglich, muss sofort eine kombinierte postexpositionelle aktive und passive Impfung gemäß Angaben der Impfstoffhersteller durchgeführt werden. Das Antitollwutimmunglobulin wird teils periläsionell im Bereich der Wunde infiltriert, teils intramuskulär injiziert.

Prävention

Verschiedene inaktivierte Tollwutimpfstoffe stehen zur aktiven Immunisierung zur Verfügung. Die Impfung sollte bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko wie z. B. Laborpersonal, Tierärzte, Wildhüter und Jäger in Endemiegebieten etc. durchgeführt werden. Die Impfung kann auch für Personen, die mehrere Monate im Ausland in ein Endemiegebiet reisen, empfohlen werden. Nach einer tollwutverdächtigen Exposition wird auch bei Geimpften eine postexpositionelle aktive Immunisierung empfohlen.

65.7 Diphtherie

Die Diphtherie ist in den meisten europäischen Ländern eine Seltenheit geworden. Importierte Fälle aus Ländern der dritten Welt und aus Russland, die sekundäre Infektionen auslösen können, werden auch in europäischen Krankenhäusern beobachtet. Wegen der gefürchteten Komplikationen wie Verlegung der Atemwege, Myokarditis und Herzversagen sowie Neuropathie müssen mittelschwere und schwere Fälle auf der Intensivstation unter Beachtung notwendiger Isolationsmaßnahmen betreut werden [6].

Erreger

Corynebacterium diphtheriae ist ein grampositives Stäbchen, das ausschließlich den Menschen infiziert. Der Keim wächst auf Selektivmedien, die Kaliumtellurit enthalten.

i Das Labor muss auf den Verdacht aufmerksam gemacht werden, damit entsprechende Medien eingesetzt werden.

Die Diphtherie selbst wird durch ein Exotoxin ausgelöst, das mit immunologischen oder molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden kann. Die Mehrzahl der in Europa isolierten *Corynebacterium-diphtheriae*-Stämme produzieren kein Toxin.

Epidemiologie

Die Übertragung erfolgt in der Regel von Mensch zu Mensch als Tröpfcheninfektion oder als Schmierinfektion von infizierten Hautläsionen. In verschiedenen Ländern der Dritten Welt ist die Diphtherie endemisch. Gesunde Träger können den Keim im Respirationstrakt oder auf Hautläsionen mit sich tragen und andere Personen infizieren. Ein vorhandener Diphtherietoxinimpfschutz beeinflusst den Schweregrad der Krankheit, verhindert aber das Trägertum nicht.

Pathogenese

Die Virulenz von *Corynebacterium diphtheriae* beruht auf der Wirkung des Exotoxins, das die Proteinsynthese der Wirtszellen in kleinsten Dosen inhibiert. Obwohl im Prinzip alle Zelltypen sensibel sind, werden v. a. Herzmuskelzellen, Nervenzellen und Tubulusepithelzellen der Niere betroffen.

Klinik

In den Atemwegen kommen Infektionen im Bereich der Tonsillen, des Pharynx, des Larynx und im Tracheobronchialbaum vor. Typisch ist die Bildung schmutzig-grauer Membranen mit darunter liegendem Ödem und Mukosaneukrosen. In der Folge treten Atemnot, Heiserkeit, Stridor und Husten auf. Schleimhautödem und Membranen können zur akuten Atemwegsobstruktion führen, die eine notfallmäßige Intubation erfordert. Systemische Komplikationen treten v. a. am Herzen und am Nervensystem auf [2].

Etwa 25% der Patienten entwickeln klinisch relevante kardiale Funktionsstörungen, die 1–2 Wochen nach Krankheitsbeginn auftreten. Die toxinvermittelte Myokarditis kann zur Herzinsuffizienz führen, aber auch zu Erregungsleitungsstörungen, die gelegentlich auch nach Ausheilen der akuten Diphtherie fortbestehen.

Die Toxinwirkung im Bereich des Nervensystems führt in der Frühphase der Erkrankung zur Lähmung des Gaumensegels und der Muskulatur im Pharynxbereich mit entsprechenden Schluckstörungen sowie im weiteren Verlauf zu Hirnnervenausfällen bis hin zur ausgedehnten generalisierten Nervenschädigung.

Bei der Hautdiphtherie treten nur selten Zeichen einer systemischen Toxinwirkung auf. Klinisch handelt es sich um belegte, chronische, nichtheilende Hautulzera, die häufig auch mit anderen Keimen besiedelt sind.

Diagnose

i Bei Patienten mit membranöser Tonsillitis oder Pharyngitis, die aus einem Land der Dritten Welt stammen oder kürzlich heimgekehrt sind, sollte an die Möglichkeit einer Diphtherie gedacht werden.

Oft treten in der Folge Heiserkeit, Stridor und eine Gaumensegellähmung auf. In dieser Situation sollte ein **Abstrich** mit der Frage nach *Corynebacterium diphtheriae* entnommen werden.

Behandlung

Bei Verdacht auf Diphtherie müssen Patienten hospitalisiert und isoliert werden. Eine elektrokardiographische Überwachung ist zwingend notwendig. Die Behandlung besteht aus der Verabreichung von humanem Antidiphtherieimmunglobulin, dosiert nach Angaben des Herstellers. Mit dem Ziel, die Toxinproduktion zu unterbinden und die Weiterverbreitung des Keims zu verhindern, wird eine Behandlung mit Penicillin G oder Erythromycin durchgeführt.

Die Dosierung ist wie folgt:

- Penicillin G: 1,2–4 Mio. IE/Tag oder
- Erythromycin: 4-mal 500 mg/Tag.

Beide Antibiotika werden parenteral verabreicht, bis der Patient wieder normal schlucken kann. Die empfohlene Dauer der Behandlung beträgt 14 Tage. Zur Sicherung der Atemwege ist oft eine Intubation notwendig. Bei Erregungsleitungsstörungen

muss gelegentlich vorübergehend ein Schrittmacher eingesetzt werden. Kontaktpersonen werden unabhängig vom Impfstatus für 7–10 Tage mit oralem Erythromycin behandelt.

Prävention

In den meisten europäischen Ländern wird bei Erwachsenen systematisch, mit der Auffrischimpfung gegen Tetanus, auch die Diphtherieimpfung durchgeführt. Eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie ist alle 10 Jahre indiziert.

65.8 Anthrax

Der Einsatz von *Bacillus anthracis*-Sporen als **bioterroristische Waffe** ist nicht unwahrscheinlich. Mindestens 13 Länder haben oder hatten entsprechende Produktionsprogramme. Der Laborunfall in Sverdlovsk im Jahr 1979 führte der Welt die mögliche Zerstörungskraft dieses Keimes ebenso vor Augen wie dessen terroristischer Einsatz in den USA im Jahr 2001. Die durch Inhalation von *Bacillus anthracis*-Sporen ausgelöste Infektion des Respirationstrakts muss vom Intensivmediziner erkannt und korrekt behandelt werden.

Erreger

Bacillus anthracis ist ein aerober, grampositiver, sporenbildender Keim, der in Kultur wie ein Bambusstab konfiguriert auf den herkömmlichen Labormedien wächst. Die **Sporen**, die unter bestimmten Umweltbedingungen gebildet werden, sind enorm resistent und können im Boden Jahrzehnte infektiös bleiben.

Epidemiologie

Da unser Tierbestand frei von Anthrax ist, treten sporadische Fälle selten auf und dies meist in Zusammenhang mit Reisen in Endemiegebiete oder nach beruflichem Kontakt; letzteres z. B. in der Fellverarbeitung nach Kontakt mit kontaminierten Tiermaterialien.

Pathogenese

Die Infektion erfolgt entweder kutan, gastrointestinal oder durch Inhalation von kontaminiertem Material. Im bioterroristischen Einsatz muss v. a. mit **Inhalationsanthraxfällen** gerechnet werden, die eine Lethalität von bis 90% aufweisen. Für den Intensivmediziner relevant ist v. a. der Inhalationsanthrax, der nach Inhalation von Sporen auftritt. Nach der Phagozytose durch Alveolarmakrophagen wird ein Teil der Erreger intrazellulär abgebaut, ein Teil der Sporen wird jedoch in Lymphknoten nach einer unterschiedlichen Latenzzeit in vegetative, virulente Keime umgewandelt.

i Wichtig ist, dass dieser Mechanismus zu einer sehr unterschiedlichen Inkubationszeit führen kann, die in Sverdlovsk 2–43 Tage andauerte.

Dank verschiedenen **Virulenzfaktoren** des Keimes (letaler Faktor und Ödemfaktor) verläuft die Krankheit – einmal ausgebrochen – sehr rasch und oft letal.

Klinisches Bild

Eine **mediastinale hämorrhagische Lymphadenitis** mit Erweiterung des Mediastinums ist für die erste Phase der Erkrankung typisch und nicht, wie oft fälschlicherweise angenommen, eine

Pneumonie. Die mediastinale Lymphadenitis kann als Ausdruck der Infektionsausbreitung eine Meningitis, eine Pneumonie und eine systemische Infektion mit Multiorganversagen verursachen.

Diagnose

Nebst nachrichtendienstlicher Informationen und epidemiologischer Hinweise muss bei Auftreten einer hoch fieberhaften Erkrankung mit Mediastinalerweiterung an Inhalationsanthrax gedacht werden. Oft ist die **Gram-Färbung des Blutaussstrichs** mit Vorhandensein von grampositiven Bazillen, bestätigt durch Blut- oder Sputumkultur, diagnostisch.

Therapie

Der rasche Beginn einer korrekten **Antibiotikabehandlung** ist wichtig und soll bei Verdacht nach Ansetzten von Blutkulturen begonnen werden.

! Cave

Bacillus anthracis ist resistent gegen Breitspektrum-cephalosporine, die oft bei Verdacht auf systemische bakterielle Infektionen eingesetzt werden.

Es liegen bisher keine klinischen kontrollierten Studien über die Behandlung von Inhalationsanthrax beim Menschen vor, die beste Behandlung ist deshalb unbekannt. Penicillin G, Doxycyclin, Ciprofloxacin, Clindamycin, Rifampicin, Imipenem, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Vancomycin, Linezolid sind in vitro aktiv.

Rekombinante Anthraxstämme mit **Resistenz gegen Tetrazykline und Penicilline** sind beschrieben worden. In der Regel soll mit 2 oder 3 Antibiotika behandelt werden. Die Personen, die beim bioterroristischen Angriff von 2001 an Antrax erkrankten und überlebten, wurden mit einer der folgenden Kombination behandelt:

- Ciprofloxacin, Rifampicin und Vancomycin oder
- Ciprofloxacin, Rifampicin und Clindamycin.

Liegt eine Meningitis vor, sind liquorgängige Antibiotika – wie Penicillin G, Rifampicin oder Chloramphenicol – einzusetzen. Da Sporen längere Zeit persistieren können, sollte nach abgeschlossener Behandlung der Akutphase eine orale, der Resistenz des Isolats entsprechende Behandlung für insgesamt 60 Tage durchgeführt werden.

Prävention

Die US-Armee besitzt seit 1970 einen inaktivierten, zellfreien **Impfstoff**, der mittlerweile gut untersucht ist und zusammen mit Antibiotika einen guten Impfschutz erzeugt. Die russische Armee hat ebenfalls einen Impfstoff entwickelt, wobei wenige Informationen verfügbar sind. An neuen Entwicklungen wird gearbeitet.

Als **Postexpositionsprophylaxe** wird Ciprofloxacin in einer Dosierung von 2-mal täglich 500 mg per os für 60 Tage empfohlen. Als Alternativen kommen Amoxicillin und Doxycyclin in Frage.

65.9 Schwere Malaria

Infekte mit Plasmodium vivax, ovale und malariae verlaufen auch für Touristen praktisch nie tödlich und können in der Regel ambulant behandelt werden.

i Eine schwere Malaria kann durch Infektion mit Plasmodium falciparum ausgelöst werden und zu einer Reihe von Komplikationen führen, die eine Intensivbehandlung erfordern und eine Letalität von 10–50% aufweisen.

An eine Malaria muss bei jedem Patienten mit Fieber gedacht werden, der von einer Tropenreise zurückkehrt [10].

Erreger

Plasmodium-falciparum-Sporozoitien infizieren primär Hepatozyten, in denen sie zu Schizonten werden. Nach 1–2 Wochen platzen die infizierten Hepatozyten und Merozoiten werden in die Blutbahn freigesetzt. In der Phase der Parasitämie treten die typischen klinischen Symptome auf. Im Gegensatz zu Plasmodium vivax und Plasmodium ovale persistiert Plasmodium falciparum nicht in der Leber. Die freigesetzten Merozoiten infizieren die Erythrozyten, reifen zu Schizonten aus und setzen nach Ruptur des Erythrozyten erneut Merozoiten frei. Die Inkubationszeit bei Plasmodium falciparum beträgt normalerweise etwa 2 Wochen. Bei einer unvollständig aktiven Chemoprophylaxe kann die Inkubationszeit bis mehrere Wochen betragen.

Epidemiologie

Plasmodium falciparum ist der häufigste Erreger einer Malaria in Afrika, Haiti, in verschiedenen Ländern Südamerikas, in Südostasien und in Neuguinea, während Plasmodium vivax häufiger auf dem indischen Subkontinent auftritt. Einwohner von Malariaendemiegebieten werden oft erstmals als Kinder infiziert, wobei Infektionen bei Kindern unter 5 Jahren besonders schwer verlaufen. Der wiederholte Kontakt mit dem Parasiten führt zu einer partiellen Immunität, die einige Jahre nach Verlassen des Endemiegebiets wieder verschwinden kann.

Neben der Übertragung durch Anophelesmücken kann die Krankheit selten durch Bluttransfusionen, kontaminierte Kanülen, Organtransplantation und transplazentar übertragen werden. In Europa werden die meisten Fälle bei Tropenrückkehrern und Ausländern aus Endemiegebieten beobachtet.

Pathogenese

Bei der Ruptur der Schizonten werden vom Parasiten Stoffe freigesetzt, die zur Makrophagenstimulation und der Freisetzung von Interleukin 1, Tumornekrosefaktor- α und anderen proinflammatorischen Zytokinen führen. Parasitenhaltige Erythrozyten adhären zudem im Bereich der Venolen verschiedener Organe, insbesondere des Gehirns, der Nieren, des Darms, der Plazenta, des Skelettmuskels und der Leber. Folge davon sind Ischämie, Hypoxie und anaerobe Glykolyse, verbunden mit einer erhöhten Laktatproduktion.

Klinik

Eine **schwere bzw. komplizierte Malaria** besteht bei Vorhandensein von mindestens einem der in **■ Tabelle 65.4** aufgelisteten Kriterien. Patienten mit schwerer Malaria werden so rasch wie möglich auf eine Intensivstation aufgenommen und mit Chinin behandelt.

ZNS. Die klinischen Zeichen einer zerebralen Malaria sind **Bewusstseinsstörungen, generalisierte Krämpfe und Augenmotilitätsstörungen**. Das Auftreten einer Dezerebrierungsstarre und Retinablutungen sind Ausdruck einer schlechten Prognose.

■ **Tabelle 65.4.** Kriterien für eine schwere (= komplizierte) Malaria. Definitionsgemäß genügt ein Kriterium

Klinische Kriterien:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krämpfe, Somnolenz, Koma (zerebrale Beteiligung) ■ Arterielle Hypotonie, (Blutdruck systolisch <80 mmHg), septischer Schock ■ Ikterus ■ Lungenödem ■ Manifeste Blutung ■ Fieber >40°C ■ Extreme Schwäche
Laborparameter:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Parasitämie >4% ■ Disseminierte intravasale Gerinnung ■ Hämoglobinurie (intravasale Hämolyse) ■ Blutglukose <2,8 mmol/l (<50 mg/dl) ■ Kreatinin >260 µmol/l (>3 mg/dl) ■ Hämoglobin <10 g/dl ■ Bilirubin >50 µmol/l (>3 mg/dl) ■ arterieller pH-Wert <7,2

Überlebende können nach einigen Tagen aus dem Koma erwachen und haben nur selten neurologische Folgeschäden.

Ein schwerer Verlauf ist v. a. bei kleinen Kindern, schwangeren Frauen, älteren Patienten und Immunsupprimierten inklusive bei Asplenie zu erwarten. Bei Vorhandensein von zerebralen Symptomen müssen unbedingt andere Ursachen wie virale oder bakterielle Meningoenzephalitiden ausgeschlossen werden.

! Cave

Eine Hypoglykämie kann Symptome eines zerebralen Befalls nachahmen und tritt gehäuft unter Therapie mit Chinin und Chinidin auf, die als Nebenwirkung eine Hyperinsulinämie verursachen können.

Herz, Kreislauf und Lunge. Das **akute Lungenödem** ist eine gefährdete Komplikation, v. a. bei Fällen mit hoher Parasitämie und bei schwangeren Patientinnen. **Hypotonie und Schock** können Ausdruck einer Dehydratation bei Fieber, einer akuten Blutung oder einer gramnegativen Sepsis, die nicht selten als Komplikation einer Malaria auftritt, sein. Eine Laktatazidose ist Ausdruck der Gewebehypoxie.

Niere und Leber. Etwa 33% der Patienten mit schwerer Malaria entwickeln Nierenfunktionsstörungen, die bis zur **akuten Tubulusnekrose** führen können. Der Ikterus ist Ausdruck der intravasalen Hämolyse, kombiniert mit einer Hepatozytendysfunktion.

Blutgerinnung. Leichtere Störungen der Blutgerinnung mit Aktivierung der plasmatischen Gerinnung oder Thrombozytopenie sind häufig. Eine disseminierte intravasale Gerinnung kann bei schwerer Malaria vorkommen.

Diagnose

Die Diagnostik beginnt mit einer detaillierten Reise- und Prophylaxeanamnese. Sobald möglich müssen dicke und dünne Blutausstriche angefertigt werden, um die Diagnose zu stellen. Ein einmaliger negativer Ausstrich schließt eine Malaria nicht aus, sondern es sollten weitere Ausstriche alle 4–6 h, wenn möglich bei Schüttelfrost und Fieberanstieg, abgenommen werden. Falls mindestens 3 Ausstriche negativ sind, wird die Diagnose

Malaria unwahrscheinlich. Fälle von zerebraler Malaria mit negativem peripherem Ausstrich sind jedoch beschrieben worden. Aufgrund der Morphologie kann im Ausstrich oft die Art diagnose gestellt werden und die Parasitendichte in % der befallenen Erythrozyten quantifiziert werden. Bei einer Parasitendichte von >1% sollte eine engmaschige, d. h. 6-stündliche Kontrolle der Parasitendichte durchgeführt werden. Neuere Schnelltests, die den Nachweis von Plasmodiumantigenen ermöglichen, erleichtern das Screening, ersetzen aber die morphologische Diagnostik nicht.

Therapie

Die in der folgenden Übersicht dargestellten allgemeinen Behandlungsrichtlinien gelten für Patienten mit schwerer Malaria:

Allgemeine Behandlungsempfehlungen für Patienten mit schwerer Malaria

- Verlegung des Patienten auf die Intensivstation
- Lumbalpunktion bei klinischem Verdacht auf Beteiligung des Zentralnervensystems
- Berechnung der Medikamentendosierung aufgrund des Körpergewichts und schnellstmöglicher Beginn mit einer Antimalariachemotherapie
- Regelmäßige Kontrolle der Laborparameter, insbesondere Blutglukose und arterielle Blutgasanalyse, Laktatkonzentration, Parasitämie, Thrombozyten, Gerinnungsparameter und Nierenfunktion
- Sorgfältige Überwachung des intravasalen Volumenstatus; hier ist oft die Anlage eines zentralvenösen Katheters (oder eines Pulmonalarterienkatheters) erforderlich. Vorsichtige Flüssigkeitszufuhr, um das Auftreten eines Lungenödems zu verhindern
- Überwachung der Körpertemperatur: Einsatz von physikalischen Mitteln, kombiniert mit Antipyretika bei schwerer Hyperthermie
- Blutkulturen zum Ausschluss einer begleitenden Bakteriämie oder Sepsis anderer Ursache
- Kontrolle der Urinproduktion, meist durch Einlage eines Urinkatheters
- Kontrolle des spezifischen Gewichts und der Natriumkonzentration im Urin

Die Behandlung einer komplizierten Malaria, bei der entweder Plasmodium falciparum nachgewiesen wurde oder die Art diagnose noch nicht erfolgte, wird in der Regel parenteral mit Chinin durchgeführt. Für Chinindihydrochlorid wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

Empfohlenes Dosierungsschema für Chinindihydrochlorid

- Ladedosis 7 mg/kg Chinindihydrochlorid (Salz) über 30 min in 100 ml Glukose 5% i.v.
- Unmittelbar anschließend 10 mg/kg über 4 h in 250 ml Glukose 5% i.v.
- Die Maximaldosis von 2,5 g Chinindihydrochlorid sollte am 1. Tag nicht überschritten werden.
- Danach 10 mg/kg i.v. in 250 ml Glukose 5% über 4 h, 3-mal pro Tag, d. h. alle 8 h.

- Nach 48–72 h und günstigem Verlauf kann die Tagesdosis auf 1,8 g, d. h. 3-mal 600 mg pro Tag reduziert werden.
- Bei günstigem Verlauf kann auf eine perorale Behandlung mit Chininsulfat 3-mal 600 mg/Tag p. o. für 7 Tage, kombiniert mit Doxycyclin 200 mg/Tag p. o., gewechselt werden.

Als Alternative zur Chinindihydrochlorid kann Arthemether zuerst parenteral und per os nach Angaben des Herstellers eingesetzt werden.

Die Behandlung in der Schwangerschaft ist besonders risikoreich, da vermehrt schwere Hypoglykämien, ein Lungenödem oder ein Abort auftreten können. Die Therapie erfolgt bevorzugt mit Chinin; zusätzlich sollte ein Gynäkologe in die Betreuung einbezogen werden. Anstelle von Doxycyclin wird bei Schwangeren Clindamycin 5 mg/kg KG 3-mal pro Tag angewandt.

Nebenwirkungen. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Chinin sind: Tinnitus, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen und Krämpfe. Bei Überdosierung kann Aktivkohle per os gegeben werden.

Austauschtransfusion. Bei sehr hoher Parasitämie (>15%) und bei schwerer disseminierter intravasaler Gerinnung muss eine Austauschtransfusion erwogen werden.

Die von der WHO publizierten Richtlinien für die Behandlung der schweren Malaria können unter mosquito.who.int/docs/hbsm_toc.htm heruntergeladen werden.

Prävention

Die Malariaprävention basiert auf dem Vermeiden eines Kontakts mit dem Moskitovektor und der medikamentösen Prophylaxe. Verschiedene Vakzinepräparate sind derzeit in klinischer Prüfung.

65.10 Virales hämorrhagisches Fieber

Unter viralen hämorrhagischen Fiebern versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die klinisch akut beginnen und mit folgenden Symptomen einhergehen:

- Fieber,
- Myalgien,
- Kopfschmerzen,
- respiratorische Störungen,
- gastrointestinale Störungen,
- Lungenödem,
- Schock,
- schwerste Haut- und Schleimhautblutungen.

In der Regel werden diese Erkrankungen von Insekten oder Tieren übertragen und in Europa v. a. bei Rückkehrern aus Endemiegebieten beobachtet. Obwohl **Ribavirin** für einige der Erreger möglicherweise eine wirksame Behandlung darstellt, bleibt die gute intensivmedizinische Betreuung der Komplikationen von zentraler Bedeutung.

! Cave

Die hohe Infektiosität, verbunden mit der hohen Virulenz einzelner Erreger, erfordert eine frühe rigorose und konsequent durchgeführte Isolation im Verdachtsfall.

Erreger, die ein virales hämorrhagisches Fieber auslösen können, sind in [Tabelle 65.5](#) dargestellt.

Gemeinsamkeiten viraler hämorrhagischer Fieber

Es handelt sich um sehr akut auftretende Erkrankungen mit hohem Fieber, Multiorganbefall und generalisierten Kapillarschäden, die neben den charakteristischen Haut- und Schleimhautblutungen oft mit einem Lungenödem einhergehen. Todesursache ist in der Regel ein hypovolämischer Schock, z. T. begleitet von einem ARDS. Die meisten Erkrankungen sind Zoonosen und werden eher in ländlichen Gebieten übertragen. Alle viralen hämorrhagischen Fieber haben eine Inkubationszeit, die kürzer als 4 Wochen ist. Eine genaue Anamnese kann hierbei Hinweise auf den Erreger liefern.

Generell geht es bei der Behandlung darum, die Komplikationen der akuten Phase der Erkrankung zu behandeln, da sich die Patienten in der Regel danach rasch und komplett wieder erholen. Das Hauptproblem ist das Auftreten eines Kapillarlecks mit hypovolämischem Schock und Hämokonzentration, die durch kontrollierte Volumengabe behandelt werden müssen. Ausgedehnte Blutungen führen zu Anämie und Thrombopenie, die durch Blutersatzprodukte korrigiert werden müssen.

Eine disseminierte intravasale Gerinnung gehört nicht zur Klinik der viralen hämorrhagischen Fieber, kann aber im Rahmen einer Sekundärkomplikation wie der bakteriellen Sepsis hinzukommen. Lungenödem und ARDS erfordern häufig eine maschinelle Beatmung, und ein Nierenversagen muss durch eine Nierenersatzbehandlung überbrückt werden. Nicht selten treten auch ZNS-Komplikationen mit intrazerebralen Blutungen und Krämpfen auf, weiterhin Herzrhythmusstörungen sowie Leberfunktionsstörungen, v. a. bei Gelbfieber.

Antivirale Behandlung

Eine spezifische Behandlungsmöglichkeit besteht in der Gabe von **Ribavirin** in einer Dosierung von 2 g i.v. als Ladedosis, dann

▣ Tabelle 65.5. Viren, die ein hämorrhagisches Fieber hervorrufen können

Virusfamilie	Hauptvertreter	Endemiegebiete
Bunyaviridae	Krim-Kongo-Fieber, verschiedene Hantaviren	Afrika, Südosteuropa, mittlerer Osten und Asien; weltweit
Arenaviridae	Lassavirus, Junin-, Machupo-, Guanarito- und Sabivirus	Westafrika, Südamerika
Filoviridae	Marburg und Ebolavirus	Zaire, Südsudan, Gabun
Flaviviridae	Gelbfieberevirus, Denguevirus	West- und Zentralafrika, Süd- und Mittelamerika; Asien, Teile von Afrika; Zentral- und Südamerika

1 g i.v. alle 6 h für 4 Tage, danach 0,5 g alle 8 h für weitere 6 Tage. Diese Behandlung wird für Lassafieber empfohlen, ist aber möglicherweise auch beim südamerikanischen hämorrhagischen Fieber, dem Krim-Kongo-Fieber und bei Hantaviren wirksam.

i Weder Austauschtransfusionen noch Steroide scheinen bei viralen hämorrhagischen Fiebern wirksam zu sein.

Differenzialdiagnose

Die folgenden Infektionskrankheiten müssen differenzialdiagnostisch bei einem Patienten mit akuter Krankheit, Fieber und hämorrhagischem Ausschlag in Betracht gezogen werden: eine bakterielle Sepsis mit Purpura fulminans/disseminierter intravasaler Gerinnung, verursacht durch *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Keime, *Capnocytophaga canimorsus* oder andere Erreger, weiterhin eine Rickettsiose, eine Leptospirose sowie eine Malaria.

65.10.1 Krim-Kongo-Virus

Das Virus wird durch Zecken übertragen und kommt in Osteuropa, Asien, im mittleren Osten und in Afrika vor. Die Virulenz des Erregers scheint geographisch unterschiedlich zu sein. Klinisch treten nach einer Inkubationszeit von 2–9 Tagen akut Kopfschmerzen, hohes Fieber, Schüttelfrost und ausgeprägte Myalgien auf. Diese sind begleitet von epigastrischen Schmerzen, einer Konjunktivitis und typischerweise einer Bradykardie. 3–5 Tage nach Beginn der Symptome treten Blutungen im Bereich der Schleimhäute mit Epistaxis, Hämaturie und blutigem Durchfall auf. Neben Petechien und Purpura können Hämatemesis und Melaena rasch zum hypovolämischen Schock und Tod führen. Leber- und Myokardbeteiligung kommen vor, ebenso Anämie, schwere Thrombozytopenie und Leukopenie.

Bei der akuten Erkrankung kann das Virus im Blut kulturell oder mittels PCR nachgewiesen werden.

Verschiedene Autoren empfehlen die intravenöse Verabreichung von Ribavirin aufgrund von In-vitro-Daten und einer derzeit noch beschränkten klinischen Erfahrung.

65.10.2 Hantaviren

Die in Europa, v. a. in Skandinavien, vorkommenden Hantaviren führen zu einem hämorrhagischen Fieber mit Nierenbeteiligung. 1993 wurde in den USA zudem eine Hantavirusinfektion entdeckt, die sich v. a. als schwere hämorrhagische Pneumonie manifestiert (Sin-Nombre-Virus). Hantaviren werden meist durch kleine Nager übertragen. In der Frühphase der europäischen Erkrankung stehen Kopf- und Muskelschmerzen im Vordergrund. In der Folge treten Petechien im Bereich der Schleimhäute, aber auch der Haut auf. Bei den Laboruntersuchungen steht eine Thrombopenie und Proteinurie im Vordergrund. Leichte Fälle erholen sich in der Folge oder können in Schock, Oligurie oder Anurie übergehen, gefolgt von einer polyurischen Phase.

Die Letalität der europäischen Hantavirusinfektionen beträgt <10%; bei den nordamerikanischen Hantaviren wurde eine Letalität um 50% beschrieben. Die Wirksamkeit von intravenösem Ribavirin bei Hantavirusinfektionen ist derzeit nicht gesichert; die Behandlung beschränkt sich auf supportive Maßnahmen.

65.10.3 Lassafieber

Lassafieber ist endemisch in Westafrika und führt jedes Jahr zu mehreren Tausend Todesfällen. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen treten akut Fieber, Schwäche, Übelkeit und starke frontale Kopfschmerzen auf. Die Symptome sind oft begleitet von lumbalen Schmerzen und nichtproduktivem Husten. Im Gegensatz zu den anderen hier beschriebenen Viruserkrankungen sind Haut- und Schleimhautblutungen nur in 1/5 der Fälle zu beobachten.

Als Komplikationen treten Lungenödem und ARDS, hypovolämischer Schock, ein Myokardbefall, ein Leberbefall sowie eine Enzephalopathie auf. Oft persistieren ein Hörverlust und zerebelläre Zeichen längere Zeit nach dem Ausheilen der Krankheit. Ribavirin muss innerhalb der ersten 6 Tage nach Beginn der Symptome verabreicht werden.

65.10.4 Südamerikanisches hämorrhagisches Fieber

Die südamerikanischen hämorrhagischen Fiebertviren erzeugen ein ähnliches Krankheitsbild, wobei im Gegensatz zum Lassafieber Haut- und Schleimhautblutungen häufiger auftreten. Zur Behandlung scheint im Fall des argentinischen hämorrhagischen Fiebers (Junivirus) ein Rekonvaleszentenserum eine schützende Wirkung zu haben. Ob Ribavirin eingesetzt werden soll, ist derzeit unbestimmt.

65.10.5 Filoviren

Die Filoviren sind eine Familie von RNS-Viren, zu denen das Marburg- und das Ebolavirus gehören. Das Marburgvirus wurde 1967 anlässlich einer Laborinfektion isoliert, die durch importierte Affen verursacht worden war. Weitere Ausbrüche mit hoher Mortalität traten in der Folge in Sudan, Zaire und Gabun, letztmals 1996, auf. Von einem derzeit unbekanntem Tierreservoir gelangt das Virus über infizierte Primaten zum Menschen.

Nach einer Inkubationszeit von 3–12 Tagen treten hohes Fieber, starke Kopfschmerzen, Myalgien, Konjunktivitis und eine exsudative Pharyngitis auf, in der Folge dann Abdominalschmerzen, Krämpfe, Durchfall und Erbrechen. Am 5. Tag der Krankheit beginnen profuse Blutungen im Bereich der Schleimhäute mit hypovolämischem Schock, Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen. Eine Enzephalopathie persistiert z. T. nach Ausheilen der akuten Erkrankung. Wie bei anderen hämorrhagischen Fiebern beobachtet man eine Thrombozytopenie ohne disseminierte intravasale Gerinnung.

Die Infektiosität von Körperflüssigkeiten ist sehr hoch; deshalb wurden nosokomiale Übertragungen in Afrika häufiger beschrieben. Zum raschen Nachweis hat sich die Polymerasekettenreaktion bewährt. Eine wirksame antivirale Behandlung steht derzeit nicht zur Verfügung.

65.10.6 Gelbfieber

Das Gelbfiebertvirus wird v. a. durch die Stechmückengattung *Aedes aegypti* entweder von Mensch zu Mensch oder vom Affen auf den Menschen übertragen. Trotz der Einführung einer

wirksamen Impfung zirkuliert das Virus in West- und Zentralafrika sowie in Südamerika. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen kann in schweren Fällen eine fulminante Hepatitis mit Nierenversagen und diffusen Blutungen auftreten. Im Vergleich zu den anderen Viren, die ein hämorrhagisches Fieber auslösen können, ist das Gelbfiebertvirus am meisten hepatotrop. Im Gegensatz zu den anderen Viren steht für das Gelbfiebertvirus eine wirksame Impfung zur Verfügung, die meist schon nach einmaliger Applikation eine lebenslange Schutzwirkung erreicht.

65.10.7 Denguefieber

Das Denguevirus wird ebenfalls durch Stechmücken übertragen und ist in Asien und Afrika sowie in Zentral- und Südamerika endemisch. Während eine erstmalige Denguevirusinfektion ähnlich wie eine Grippe abläuft, kann eine 2. Infektion mit einem neuen Serotyp zur schweren hämorrhagischen Form des Denguefiebers führen. Man nimmt an, dass partiell kreuzreagierende Antikörper den Infektionsprozess beschleunigen und zu einem schweren systemischen Kapillarschaden führen. Klinisch manifestiert sich dieser mit Petechien und einem Kapillarleck mit hypovolämischem Schock und Hämokonzentration.

Zur Diagnosestellung hilft in der Regel ein ELISA-Test zum Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern. Ansonsten kann das Virus mittels PCR im Serum nachgewiesen werden. Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.

65.10.8 Vorsichtsmaßnahmen

Diese haben das Ziel, sekundäre Erkrankungsfälle zu vermeiden. An ein virales hämorrhagisches Fieber muss bei jedem Patienten gedacht werden, der innerhalb von 4 Wochen nach der Rückkehr aus einem Endemiegebiet akut Fieber, Allgemeinsymptome und Haut- und Schleimhautblutungen entwickelt.

! Cave

Patienten, die diese Kriterien erfüllen, sollten hospitalisiert und für 3 Wochen in einem Einzelzimmer, möglichst mit Unterdruckbelüftung, isoliert werden.

Die Übertragung findet v. a. durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten statt, möglicherweise auch aerogen. Es empfiehlt sich deshalb das Tragen von Schutzkleidung, Hochleistungsatemschutzmaske, chirurgischen Handschuhen, Kopfbedeckung und Schutzbrille. Sämtliche Körperflüssigkeiten müssen mit den notwendigen Sicherheitsmaßnahmen behandelt werden. Alle Personen innerhalb des Krankenhauses, die möglicherweise mit kontaminiertem Material in Kontakt kommen könnten, müssen entsprechend informiert und die notwendigen Schutzmaßnahmen sichergestellt werden [1].

Wichtige Kontaktadresse bei Verdacht auf ein virales hämorrhagisches Fieber:
Bernhard Nocht Institut (BNI),
Bernhard-Nocht-Str. 74, D-20359 Hamburg.
Tel.: ++49-40/42 818-0.

Literatur

1. Anonymous (1995) Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. *JAMA* 274: 374–375
2. Bisgard KM, Hardy IR, Popovic T et al. (1998) Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. *Am J Public Health* 88: 787–791
3. Bisno AL, Stevens DL (1996) Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 334: 240–2245
4. Cohen JL, Bartlett JA, Corey GR (1987) Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine* 66: 349–388
5. Plotkin SA (2000) Rabies. *Clin Inf Dis* 30: 4–12
6. Galazka AM, Robertson SE (1995) Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol* 11: 107–117
7. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL (1988) Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease 84: 833–838
8. Lehner PJ, Powell H (1991) Gas gangrene. *BMJ* 303: 240–242
9. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG et al. (2002) Anthrax as a biological weapon. *JAMA* 281: 1735–1745
10. Murphy GS, Oldfield EC 3rd (1996) Falciparum malaria. *Infect Dis Clin North Am* 10: 747–75
11. Penner C, Roberts D, Kunitomo D, Manfreda J, Long R (1995) Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 867–872
12. Stevens DL, Musher DM, Watson DA et al. (1990) Spontaneous, non-traumatic gangrene due to clostridium septicum. *Rev Infect Dis* 12: 286–296
13. Su C, Brandt LJ (1995) Escherichia coli O 157:H7 infection in humans. *Ann Intern Med* 123: 698–714
14. Sudre P, Hirschel BJ, Gatell JM et al. (1996) Tuberculosis among European patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Tub Lung Dis* 77: 322–328
15. Thwaites CL, Yen LM, Loan HT et al. (2006) Magnesium sulfate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 368: 1436–1443.
16. Trujillo MJ, Castillo A, España JV et al. (1980) Tetanus in the adult: intensive care and management experience with 233 cases. *Crit Care Med* 8: 419–423
17. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM et al. (2005) Survival after treatment of Rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 352: 2508–2514