

Unklares Fieber

Woran man bei der Abklärung denken sollte

FELIX FLEISCH

Fieber unklarer Genese ist eine diagnostische Herausforderung. Im Folgenden sollen einige wichtige Aspekte der Abklärung skizziert werden.

Fieber wird durch verschiedene Pyrogene ausgelöst, etwa Exo- oder Endotoxine, die durch Bakterien abgesondert werden, wie Tetanus- oder Diphtherie-Endotoxin oder Enterotoxine des *S. aureus*. Neben diesen exogenen Pyrogenen gibt es auch endogene Pyrogene, die beispielsweise in Lymphozyten, Makrophagen, Gliazellen und endothelialen Zellen gebildet werden.

Hierzu zählen unter anderen das Interleukin-6, TNF-alpha und -beta und Interferon. Der Mechanismus der Thermoregulation beziehungsweise der Fieberentstehung ist im unten stehenden Kasten näher erläutert.

Die febrile Reaktion als Antwort auf verschiedene Stimuli ist phylogenetisch nicht nur bei Säugetieren, sondern auch bei Reptilien, Fischen, Amphibien und sogar bei einigen wirbellosen Tieren zu finden. Sie ist evolutionsgeschichtlich betrachtet Hunderte von Jahrtausenden alt. Es verwundert daher nicht, dass Fieber zunächst auch als eine durchaus sinnvolle Reaktionsweise des Körpers aufzufassen ist. Der Anstieg der Körpertemperatur sorgt dafür, dass das Immunsystem auf Touren kommt und das Wachstum und die Virulenz von Bakterien herabgesetzt wird. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass bei der Neurolues Fieberturen sogar therapeutisch eingesetzt wurden.

Mechanismen der Fieberentstehung

Fieber kann durch infektiöse, toxische, entzündliche oder immunologische Stimuli ausgelöst werden. Die Temperaturkontrolle funktioniert nach Art eines Regelkreises. Das Thermoregulationszentrum liegt dabei im vorderen Teil des Hypothalamus. Wird nun das den Hypothalamus umgebende Gefässbett mit Pyrogenen überschwemmt, setzen die Endothelzellen Zytokine frei, die letztlich durch Aktivierung der Zyklooxygenase zur vermehrten Produktion von Prostaglandinen aus Arachidonsäure führen. Vor allem Prostaglandin E₂ (PGE₂) wird für die Erhöhung des hypothalamischen Sollwertes der Thermoregulation verantwortlich gemacht. Dies führt primär zur Aktivierung von Wärmeretention (Vasokonstriktion), Verhaltensmodifikation (Körperposition, Bekleidung) und bisweilen zu Mechanismen der Thermogenese (Metabolismus, Muskelzittern). Diese dauern bis zum Erreichen des neuen Sollwertes der Körpertemperatur an. Im Gegensatz zur Hyperthermie bestehen jedoch Regulationsmechanismen (negative Rückkoppelung), welche den Anstieg der Körpertemperatur limitieren. Nach Normalisierung des Sollwertes, der aus dem spontanen Krankheitsverlauf resultiert oder durch Antipyretika erzeugt wird, werden die Thermogenese reduziert und die Wärmeabgabe durch Vasodilatation, Schwitzen und Verhalten induziert.

Merksätze

- Bei Patienten mit unklarem Fieber sind anamnestisch von Bedeutung: berufliche Tätigkeit, Tierhaltung, vorangegangene Reisen, Erkrankungen in der Umgebung, sexuelle Kontakte, Medikamenteneinnahme.
- Die diagnostische Abklärung umfasst eine Reihe von Laborparametern und röntgenologische Untersuchungen.
- Häufige zugrunde liegende Erkrankungen sind Kollagenosen, Neoplasien und Infektionen. In einigen Fällen bleibt das Fieber auch nach sorgsamer Diagnostik unklar.

Andererseits ist aber auch klar, dass Fieber schädlich sein und zumindest eine erhebliche Belastung für den Organismus bedeuten kann, was sich allein schon aus der Tatsache ergibt, dass der Sauerstoffverbrauch pro Temperaturerhöhung um ein Grad Celsius um 7 Prozent ansteigt. Daneben erhöhen sich Grundumsatz und Herzfrequenz bei erhöhter Körpertemperatur. Schliesslich ist zu bedenken, dass Patienten mit Fieber unter Flüssigkeitsverlust leiden. Bei hohem Fieber können Delirium und Fieberkrämpfe auftreten, bei lang anhaltenden Fieberverläufen kann sich unter Umständen eine Polyneuropathie entwickeln.

Unklares Fieber

Wie kann Fieber gesenkt werden?

Deshalb kann es durchaus angezeigt sein, bei stark erhöhten Temperaturen fiebersenkend einzugreifen. Dabei sollte man nicht annehmen, dass die Gabe von Antibiotika, die ja zur Zerstörung fieberinduzierender Bakterien eingesetzt werden, diesem Ziel direkt dienlich ist. Ihr Einsatz kann sogar das Gegenteil bewirken, wie wir es von der so genannten Herxheimer-Reaktion bei Lues kennen, wo durch den massiven Spirochätenzerfall frei werdende Toxine einen Temperaturanstieg hervorrufen. Ähnliches ist bei Brucellosen, Leptospirosen oder Typhus bekannt.

Effektive Fiebersenker sind demgegenüber Prostaglandin-E₂-Hemmer wie NSAR oder Paracetamol. Zu erinnern ist daran, dass dies auch für Aspirin gilt, von dessen Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren jedoch abgeraten wird, weil sich ein Reye-Syndrom entwickeln kann.

Da Paracetamol erst im ZNS oxidiert wird, zeigt die Substanz eine gute fiebersenkende, aber nur mässige schmerzlin- dernde Wirkung.

Im Allgemeinen tritt Fieber als Begleitsymptom auf und bedeutet für sich keinen medizinischen Notfall. Das kann aber unter gewissen Umständen anders aussehen, wenn etwa die Ursache eine schwere Erkrankung ist, beispielsweise eine Epiglottitis, eine Meningitis, eine Granulozytopenie, ein septischer Schock und wenn der Patient splenektomiert ist.

Unklares Fieber – Definition

Besonders knifflig ist Fieber, wenn man nicht weiss, woher es kommt. Man spricht – seit einer Definition von Petersdorf aus dem Jahr 1961 – von unklarem Fieber, wenn wiederholt Temperaturen über 38,3 Grad Celsius über mehr als drei Wochen auftreten und – auch das gehört zur Definition – nach einer Hospitali-

Tabelle 1: Neue Klassifikation
(Durack und Street 1991)

- «Klassisches» FUO
- Nosokomiales FUO
- Neutropenisches FUO
- HIV-assoziiertes FUO

FUO: Fieber unklarer Genese

sationswoche noch keine Diagnose gefunden wurde. Eine neuere Klassifikation von Durack und Street aus dem Jahr 1991 unterscheidet das unklare Fieber weiter (Tabelle 1):

Das *nosokomiale Fieber* entsteht bei hospitalisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme kein Fieber aufwiesen. Beispiele hierfür sind das medikamenteninduzierte Fieber, die pseudomembranöse Kolitis oder die septische Thrombophlebitis. Von *neutropenischem Fieber* spricht man, wenn Fieber über mindestens drei Tage auftritt bei Menschen, die weniger als 500 Neutrophile/mm³ im Blut aufweisen. Als Ursache kommen unter anderem fokale mykotische und bakterielle Infekte, Virusinfektionen (Herpes simplex, CMV), Katheterinfekte und perianale Infektionen in Betracht.

Tabelle 2: Altersunterschiede bei Fieber unklarer Herkunft

Diagnose	< 65 Jahre n = 152 (%)	> 65 Jahre n = 201 (%)
<i>Infektionen</i>	33 (21%)	72 (35%)
Abszess	6	25
Endokarditis	2	14
Tuberkulose	4	20
Virusinfektionen	8	1
Andere	13	12
<i>Tumore</i>	8 (5%)	37 (19%)
Hämatologisch	3	19
Solid	5	18
<i>Multisystemkrankheiten</i>	27 (17%)	57 (28%)
<i>Verschiedene (Factitia, drug fever...)</i>	39 (26%)	17 (8%)
<i>Keine Diagnose</i>	45 (29%)	18 (9%)

Von einem *HIV-assoziierten Fieber* unklarer Genese spricht man, wenn Fieber über drei Tage stationär andauert oder aber über vier Wochen bei ambulanten HIV-Patienten. Das Fieber kann Folge von Medikamenteneinnahme oder von verschiedenen, meist opportunistischen Infektionen sein. In Frage kommen auch maligne Erkrankungen, insbesondere das Non-Hodgkin-Lymphom.

Eine amerikanische Untersuchung ist der Frage nachgegangen, welche Diagnosen letztlich bei einem «klassischen» unklaren Fieber gestellt werden. Es zeigt sich dabei, dass je nach Lebensalter unterschiedliche Erkrankungen in Betracht kommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Welche diagnostischen Massnahmen sind angezeigt?

Bei Menschen mit unklarem Fieber sind eine Reihe von Fragen zu bedenken, die bei der Aufklärung von entscheidender Bedeutung sind. Sie zielen zum Beispiel auf das berufliche Umfeld sowie spezielle Hobbys, auf Krankheiten in der Umgebung des Betroffenen, auf zurückliegende Reisen, sexuelle Kontakte, Umgang mit Tieren oder die Einnahme von Medikamenten.

Die Frage nach Tieren gilt beispielsweise dem Ausschluss einer Zoonose. Bei Hundehaltern kann eine Infektion mit *Capnocytophaga canimorus* auftreten. Katzen können neben der Katzenkrankheit bekanntlich Toxoplasmose, Schafe und Ziegen können Q-Fieber und Brucellose übertragen. Ein Zeckenstich kommt als Auslöser einer Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) und einer Lyme-Borreliose in Betracht. Wichtig ist, den betreffenden Patienten wiederholt zu untersuchen, das heisst mindestens alle zwei Tage. Es gilt, Schleimhäute, Haut, Nägel und Lymphknoten genau zu inspizieren und das kardiovaskuläre System zu überwachen. Ein initiales Abklä-

Unklares Fieber

Tabelle 3:
Abklärung
(initiales Programm)

- CRP, BSR
- Rotes und weisses Blutbild
- Leberwerte, Kreatinin, Elektrolyte
 - «Null-Serologie»
 - UST/Urikult
 - Blutkulturen
 - Thorax
- Abdomensonografie

Tabelle 4:
Abklärung
(erweitertes Programm)

- Ganzkörper-CT
- Kollagenose-Screening (ANA, ANCA, Anti-DNS, Rheumafaktoren, c3, c4)
- Serologien: EBV, CMV, HIV, Brucellose, Q-Fieber
- Echokardiografie
- Szintigrafie: LE?
- Invasiv: Biopsie Knochenmark, Leber, Temporalarterien

rungsprogramm beinhaltet die Bestimmung verschiedener Laborparameter und Röntgenuntersuchungen (Tabelle 3). Ergeben sich keine Anhaltspunkte, die auf eine Ursache schliessen lassen, sind wei-

tergehende Untersuchungen angezeigt (Tabelle 4).

Eine wichtige Ausschlussdiagnose ist das medikamenteninduzierte Fieber. In der Regel befinden sich diese Patienten in einem

guten Allgemeinzustand, CRP und BSR können aber erhöht sein. Unter den Antibiotika kommen als Auslöser vor allem Betalaktam-Antibiotika und Sulfonamide in Frage, aber auch Tuberkulostatika können Fieber hervorrufen. Gelegentlich sind Kontrastmittel die Ursache für unklares Fieber. Entscheidende Massnahme ist das Absetzen der angeschuldigten Arzneimittel, worauf dann innert drei bis vier Tagen in der Regel eine langsame Entfieberung eintritt.

●
Dr. med. Felix Fleisch
Leitender Arzt
Abteilung Infektiologie
Kantonsspital
Loestrasse 170
7000 Chur

Interessenkonflikte: keine