



4.1	Allgemeine Bemerkungen	113			
	➤ Anamnese und klinische Befunde	113			
	➤ Differenzialdiagnostische Überlegungen	113			
	➤ Fieber unbekannter Ursache	115			
4.2	Status febrilis ohne lokalisierte Symptome	116			
	➤ Infektionskrankheiten	116			
	➤ Nichtinfektiöse Ursachen	117			
	➤ Hospitalisierte Patienten	118			
4.3	Status febrilis mit assoziierten Leitsymptomen	118			
	➤ Status febrilis und Hautausschläge	118			
	Petechien und Purpura	118			
	Makulopapulöses Exanthem	120			
	Bläschen und Pusteln	120			
	Noduläre Effloreszenzen	121			
	Erythem	121			
	Urtikaria	121			
	Ulzera	121			
	Bakterielle Hautinfektionen	121			
	Rickettsiosen	123			
	Virale Erkrankungen mit Hautausschlägen	124			
	➤ Status febrilis und Gelenk- oder Knochenschmerzen	127			
	Arthritiden	127			
	Osteomyelitis, Spondylodiszitis und Gelenkprotheseninfektionen	129			
	➤ Status febrilis und Lymphknotenschwellungen	130			
	Fieber und generalisierte Lymphknotenschwellungen	130			
	Fieber und lokalisierte Lymphknotenschwellungen	130			
				Infektionen der Lymphknoten	130
				Lymphadenopathie ungeklärter Ursache	132
				➤ Status febrilis mit Schwellung im Gesichts- oder Halsbereich	133
				Parotisschwellung	133
				Halsschwellung	133
				➤ Status febrilis, Kopfschmerzen und Meningismus	133
				Liquoruntersuchung	134
				Bakterielle Meningitiden	134
				Seröse Meningitiden	136
				Pilzmeningitiden	138
				Meningitis durch Protozoen oder Helminthen	138
				Begleitmeningitiden	138
				➤ Status febrilis und neurologische Defizite	138
				Enzephalitis	138
				Hirnabszess	140
				Subdurales Empyem, epiduraler Abszess	140
				➤ Status febrilis mit Erkältungssymptomen	140
				Bakterielle Tonsillitis und Pharyngitis	140
				Nichtbakterielle Pharyngitis	141
				Erkältungskrankheiten	142
				Influenza (Myxovirus)	142
				Sinusitis	143
				Otitis	143
				Epiglottitis	143
				Bronchitis	143
				➤ Status febrilis, Husten und Thoraxschmerzen	144
				Pneumonie	144
				Tuberkulose	146
				Nichttuberkulöse Mykobakteriosen	147
				Nokardiose	147
				Perikarditis, Myokarditis	148
				Nichtinfektiöse Erkrankungen	148



4.1 Allgemeine Bemerkungen

Anamnese und klinische Befunde

Anamnese. Besondere Bedeutung kommt der Anamnese zu. Detaillierte Angaben über Herkunft, Familienanamnese, berufliche Tätigkeiten, Hobbys, sportliche Betätigung, (Tropen-)Reisen, Kontakte mit Tieren, Insektenstiche und andere Verletzungen, durchgemachte Krankheiten sowie diagnostische und therapeutische Eingriffe, Impfungen, Hautausschläge, Medikamenteneinnahme oder (intravenösen) Drogengebrauch können wichtige Hinweise liefern. Eine systematische Befragung über die Funktion der Organsysteme und ausführliche Angaben zum jetzigen Leiden sind ebenso wichtig. Auch das soziale Umfeld des Patienten und seine sexuellen Präferenzen sollten besprochen werden.

Klinische Untersuchung. Eine genaue klinische Untersuchung sollte im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben in den meisten Fällen eine fundierte Verdachtsdiagnose ergeben. Folgende Regionen werden bei einer internistischen Untersuchung gelegentlich vernachlässigt: Augenfundus, Temporalarterien, Nasennebenhöhlen, Schilddrüse, Nierenloggen, Wirbelsäule, Adnexe und Prostata. Affektionen dieser Organe sind gelegentlich klinisch stumm, so dass dann fälschlicherweise nach einer systemischen Ursache des Fiebers gesucht wird.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Dauer des Fiebers. Die Dauer des Fieberzustandes ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal. Bei ambulanten Patienten sind virale oder bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege oder Harnwegsinfektionen die häufigsten Ursachen eines kurz dauernden (weniger als eine Woche) Status febrilis. Fieber von 1–2 Wochen Dauer verlangt nach einer sorgfältigen Abklärung. Zu den *Fiebertypen* s. Abschnitt 4.8, S. 200.

Ursachen. Neben infektiösen Ursachen sind bei fieberhaften Zuständen ätiologisch sehr unterschiedliche Krankheiten in Betracht zu ziehen (Tab. 4.1).

Besondere Patientengruppen. Die differenzialdiagnostischen Überlegungen sind auch davon abhängig, ob ein Status febrilis zu Hause oder im Verlauf eines Klinikaufenthaltes (*nosokomiale* Infektion) aufgetreten

ist. Bei stationären Patienten ändert sich nicht nur das Spektrum der potenziellen Erreger, auch andere iatrogene Faktoren sind zu berücksichtigen: postoperative Infekte, pulmonale Erkrankungen (Atelektasen, Lungenembolie, Pneumonie), Harnwegsinfekte (Blasenkatheter!), Infektionen von intravasalen Kathetern sowie Phlebitis nach parenteraler Ernährung oder Therapie.

Bei Trägern von Endoprothesen, künstlichen Herzklappen oder intravaskulären Grafts kann es perioperativ oder später im Rahmen von Bakteriämien zu Infektionen dieser *Fremdmaterialien* kommen, deren Abklärung besonders schwierig sein kann.

Die Differenzialdiagnose von Fieber bei HIV-Infizierten oder anderweitig immunsupprimierten Patienten (nach Organtransplantation oder Neutropenie bei Chemotherapie) umfasst zudem opportunistische Infektionen und Tumoren.

Fieber – Definitionen und Pathogenese

Fieber. Fieber ist eine Erhöhung der Körpertemperatur über 37,8 °C bei *oral*er Messung bzw. über 38,2 °C bei *rektal*er Messung. Letztere ist vor allem bei älteren Patienten zuverlässiger als die Haut- oder sublinguale Messung. Endogene und exogene Pyrogene können den Sollwert der Körpertemperatur, welche im Hypothalamus reguliert wird, erhöhen. Frösteln, Kältezittern oder Schüttelfrost führen über eine vermehrte Muskelarbeit zu einer Zunahme der Wärmeproduktion, eine gleichzeitige Vasokonstriktion vermindert den Wärmeverlust über die Haut. Die wichtigsten endogenen Pyrogene sind Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor und Interferone. Bakterielle Endo- und Exotoxine von gramnegativen bzw. grampositiven Bakterien sind typische exogene Pyrogene, welche Monozyten und Makrophagen zur Produktion von endogenen Pyrogenen stimulieren.

Hyperthermie. Eine Hyperthermie (Temperatur > 41,2 °C) tritt als Folge einer Überhitzung auf, und es erfolgt keine Sollwertverstellung im Wärmeregulationszentrum wie beim Fieber. Die Ursachen einer Hyperther-

mie sind *exogen* (z. B. Heizkissen, Sauna, Bad) oder *endogen* (Muskelarbeit). Dabei kann die Körpertemperatur unkontrolliert ansteigen, während die Wärmeabgabe z. B. infolge ungeeigneter Kleidung oder hoher Lufttemperaturen mit hoher Luftfeuchtigkeit gestört ist. Unter derartigen Bedingungen kann ein *Hitzschlag* auftreten. Die *maligne Hyperthermie* ist eine seltene autosomal dominant vererbte Komplikation einer Allgemeinnarkose. Am häufigsten wird sie durch Succinylcholin und Halothan verursacht.

Normvarianten der Körpertemperatur. Bei der Beurteilung eines Status febrilis sind verschiedene Normvarianten in Erwägung zu ziehen. Eine körperliche Anstrengung oder ein opulentes Mahl sind physiologische Ursachen einer Temperaturerhöhung, wobei diese im Allgemeinen 37,9 °C nicht überschreitet. Dasselbe gilt für Temperaturen, welche bei Frauen in der zweiten Zyklushälfte (Ovulation bis Menstruation) auftreten können. Die physiologische tägliche Temperaturschwankung kann bis gut 1 °C ausmachen.

Fieber bei älteren Personen. Die normale Körpertemperatur sowie die physiologische Tagesschwankung der Temperatur können bei gebrechlichen, nicht aber notwendigerweise bei gesunden älteren Personen, vermindert sein. Eine wiederholte Erhöhung der oralen (über

37,2 °C) oder der rektalen Temperatur (über 37,5 °C) bedeutet deshalb bei dieser Personengruppe Fieber. Zudem ist die Fieberreaktion bei einer schweren Infektion bei 20–30% der älteren Personen nicht oder nur abgeschwächt vorhanden.

Tabelle 4.1 Ursachen eines Status febrilis

Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> - lokalisiert (z. B. Abszess, Pneumonie) - generalisiert (z. B. Septikämie, Typhus) - rezidivierend (z. B. kongenitale und erworbene Immundefekte)
Tumoren und hämatologische Malignome	<ul style="list-style-type: none"> - maligne Lymphome - Leukämien - angioimmunoblastische Lymphadenopathie - myeloproliferative Syndrome (Polycythaemia vera, Osteomyelofibrose, primäre Thrombozythämie) - solide Tumoren (Nieren- und Leberzellkarzinom, andere intraabdominelle Tumoren, seltener extraabdominelle Tumoren) - Vorhofmyxom
Nichtinfektiöse Vaskulitiden, inkl. Kollagenosen	<ul style="list-style-type: none"> - (s. Tab. 4.21)
Rheumatische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - (s. Kapitel 10)
Granulomatosen und organbezogene Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Sarkoidose - Morbus Crohn - Colitis ulcerosa - chronisch aktive Hepatitis - granulomatöse Hepatitis - primär biliäre Zirrhose - Malakoplakie - subakute Thyreoiditis - Postkardiotomiesyndrom
Endokrine und metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> - thyreotoxische Krise - Addison-Krise - Phäochromozytom (hypertensive Phase) - akuter Hyperparathyreoidismus - Porphyrie - Fabry-Erkrankung
Primär neurologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - hypothalamische Läsion - intrakranielle Blutung, zerebrovaskulärer Insult, Epilepsie - Hitzschlag, maligne Hyperthermie - malignes neuroleptisches Syndrom - periphere autonome Dysfunktion - Rückenmarkverletzung
Andere Ursachen (in alphabetischer Reihenfolge)	<ul style="list-style-type: none"> - alkoholische Hepatitis - allergische Reaktionen, Arzneimittelfieber - berufliche Exposition (z. B. Metalldämpfe) - Castleman-Erkrankung - Cholesterinembolien - Chronic-fatigue-Syndrom - Factitia (vorgetäushtes Fieber) - Gewebsnekrosen (Hämatome, Dissektion eines Aortenaneurysmas, Infarkte) - Graft-versus-Host-Krankheit - Hämolyse - Hämophagozytose-Syndrom - Histiocytosis X - Hyper-IgD-Syndrom - inflammatorischer Pseudotumor (Pseudolymphom) - Kikuchi-Erkrankung - Lungenembolien, Thrombophlebitis, Thrombose - Mittelmeerfieber - Pankreatitis - PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis) - retroperitoneale Fibrose - Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie - Sweet-Syndrom - Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber (TRAPS) - zyklische Neutropenie



Fieber unbekannter Ursache

Definition. Die Diagnose „Fieber unbekannter Ursache“ (fever of unknown origin, FUO, prolonged FUO) wird verwendet für einen Status febrilis (mit mehrmals gemessenen Temperaturen $\geq 38,3^\circ\text{C}$) von mindestens 3 Wochen Dauer und einer umfassenden, aber erfolglosen ambulanten oder stationären Abklärung bei Personen ohne Immunsuppression. Während früher für die Definition eine minimale Hospitalisationsdauer oder eine gewisse Anzahl ambulanter Untersuchungen gefordert wurde, wird nun ein minimales Abklärungsprogramm vorgeschlagen, bevor von einem FUO gesprochen werden soll (Tab. 4.2). Das differenzialdiagnostische Spektrum von Fieberursachen verändert sich bei Vorliegen einer Grunderkrankung (Neutropenie, HIV-Infektion, Endoprothesen) oder einer spezifischen epidemiologischen Situation (nosokomiale Infektion, Aufenthalt in oder Rückkehr von Endemiegebieten mit speziellen Infektionskrankheiten).

Ursachen. Die Weiterentwicklung der Nachweismethoden von Infektionserregern und der bildgebenden Verfahren sowie die Möglichkeiten einer präzisen Feinnadelpunktion oder Biopsie haben das Spektrum der Ursachen eines FUO in den letzten 50 Jahren verändert (Abb. 4.1). Infektionskrankheiten und maligne Tumoren als Ursache eines FUO sind seltener geworden, der Anteil nichtinfektiöser entzündlicher Erkrankungen nahm zu. In bis zu einem Drittel der Fälle kann trotz intensiver Abklärungen keine Ursache gefunden werden. Der Langzeitverlauf ist bei diesen Patienten jedoch oftmals gutartig, sofern keine neuen Symptome (z. B. Gewichtsverlust) auftreten.

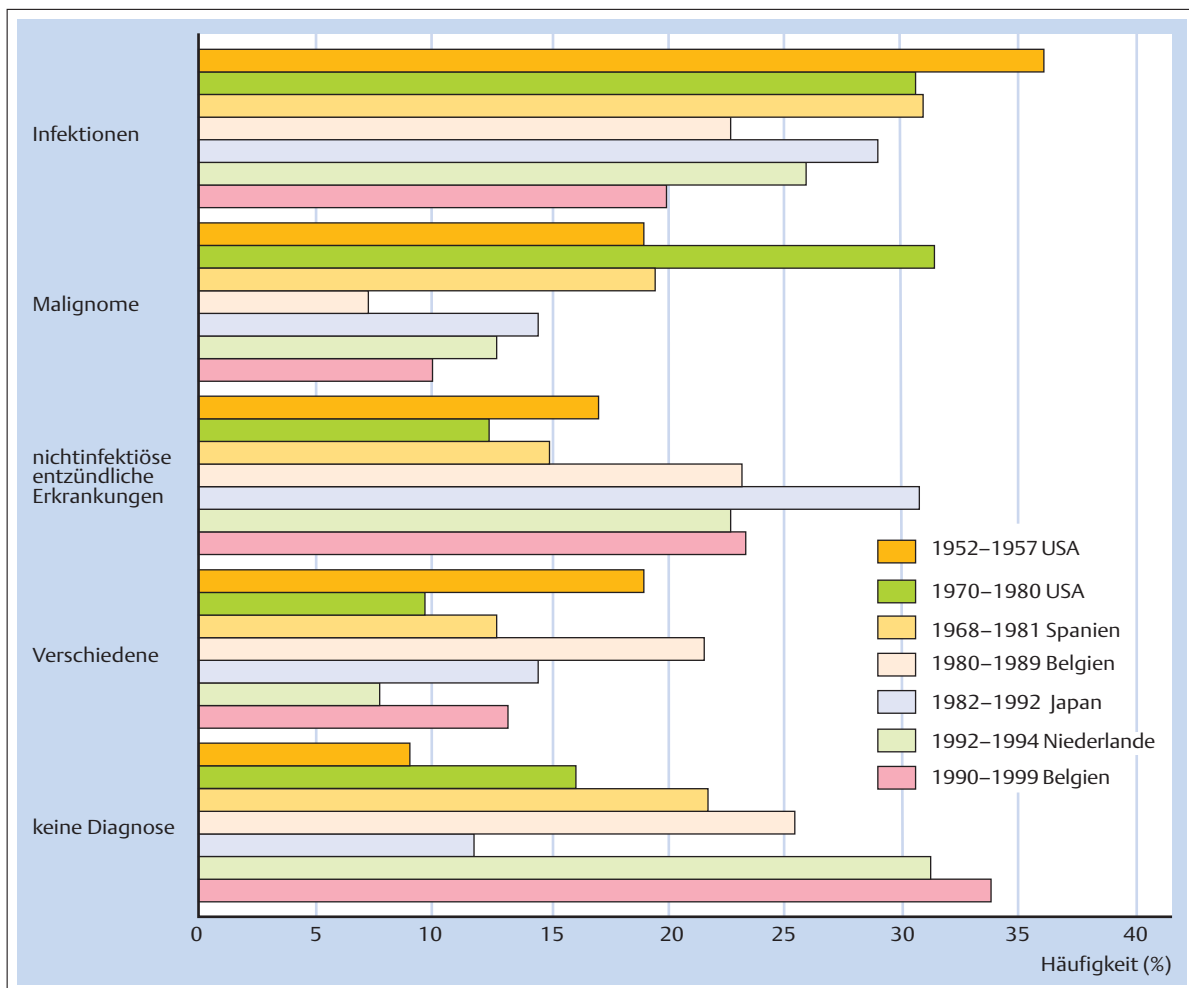


Abb. 4.1 Abschließende Diagnosen bei Patienten mit vorerst ungeklärtem Status febrilis. Zeitperioden 1952-1957 (Petersdorf et al., USA); 1970-1980 (Larson et al., USA); 1968-1981

(Barbado et al., Spanien); 1980-1989 (Knockaert et al., Belgien); 1982-1992 (Iikuni et al., Japan); 1992-1994 (de Kleijn et al., Niederlande); 1990-1999 (Vanderschueren et al., Belgien).

Tabelle 4.2 Minimale Abklärungsschritte für die Qualifikation von Fieber unbekannter Ursache (modifiziert nach Arnow PM et al. 1997 und Mourad O et al. 2003)

- Umfassende Anamnese
- Wiederholte körperliche Untersuchung
- Komplettes differenziertes Blutbild
- Mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs
- Chemische Blutuntersuchung (inkl. Lactat, Bilirubin, Leberenzyme)
- Blutsenkungsreaktion
- Urinuntersuchung und Mikroskopie
- Röntgenbild des Thorax
- Blut- und Urinkultur (ohne Antibiotika)
- Antinukleäre Antikörper
- Rheumafaktor
- Serologien für Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus
- HIV-Antikörpertest (und HIV-p24-Antigen bei V. a. akute HIV-Infektion)
- Hepatitisserologie für Hepatitis B und C bei erhöhten Leberenzymen
- CT des Abdomens
- Q-Fieber-Serologie bei möglicher Exposition
- Suche nach spezifischen Infektionskrankheiten bei Aufenthalt in oder Rückkehr aus Endemiegebieten (z. B. systemische Leishmaniose [Spanien, Indien etc.])
- Tuberkulintest
- Abklärung jeglicher abnormer Befunde bei obigen Untersuchungen

4.2 Status febrilis ohne lokalisierte Symptome

Infektionskrankheiten

Ursachen. Bei einem Teil der Patienten mit Status febrilis sind anamnestisch außer unspezifischen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen, Nachtschweiß, Müdigkeit oder Gewichtsverlust keine Hinweise für einen bestimmten Organbefall zu eruieren und auch die klinische Untersuchung ergibt keine krankheitsspezifischen Befunde. In dieser Situation sind vor allem folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

- Tuberkulose,
- Endokarditis,
- mykotisches Aneurysma,
- septische Thrombophlebitis,
- Spondylitis,
- Osteomyelitis,
- Pneumonie,
- intraabdominelle Abszesse (Leber, Gallenwege) und
- Pyelonephritis.

Diese Krankheiten verlaufen gelegentlich anamnestisch und klinisch stumm. Seltener Ursachen sind: Katzenkratzkrankheit, Rickettsiosen (welche ohne das klassische Exanthem auftreten können), Ehrlichiose, chronisches Q-Fieber mit Hepatomegalie, Brucellose, Leptospirosen, Morbus Whipple, Typhus und Rattenbissfieber.

Die wichtigsten *Viruskrankheiten*, welche ohne lokalisierte Symptome, aber mit gelegentlich hohem Fieber vorkommen, sind Zytomegalie, Mononukleose, HIV-Infektion und die viralen Hepatitiden im Frühstadium.

Systemische *Mykosen* (Kryptokokkose, Histoplasmose) sind in unseren Breitengraden fast nur bei immunsupprimierten Patienten zu finden. Unter den *pa-*

rasitären Erkrankungen ist die Toxoplasmose zu nennen, die gelegentlich auch ohne Lymphknotenschwellungen auftreten kann. Bei entsprechender Exposition ist auch eine Psittakose oder Malaria zu erwägen.

Diagnostik. Für jede dieser Infektionskrankheiten steht eine Reihe von recht spezifischen Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Neben den kulturellen und serologischen Untersuchungen spielen die Echokardiographie (Endokarditis und Vorhofmyxom), Ultraschall- und CT-Untersuchung des Abdomens (intraabdominelle Abszesse, Lymphome) eine wichtige Rolle. Für die Frühdiagnostik der Spondylitis und Osteomyelitis sind die CT und MRT sensitiver als die konventionelle Röntgenuntersuchung. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 18-F-Fluorodesoxyglucose (FDG) kann bei Fieber unbekannter Ursache oder Fieber ohne lokalisierte Symptome wichtige zusätzliche Informationen liefern und okkulte Infektionsherde, Tumoren sowie nichtinfektiöse entzündliche Krankheiten (v. a. Vaskulitiden) visualisieren (Abb. 4.2).

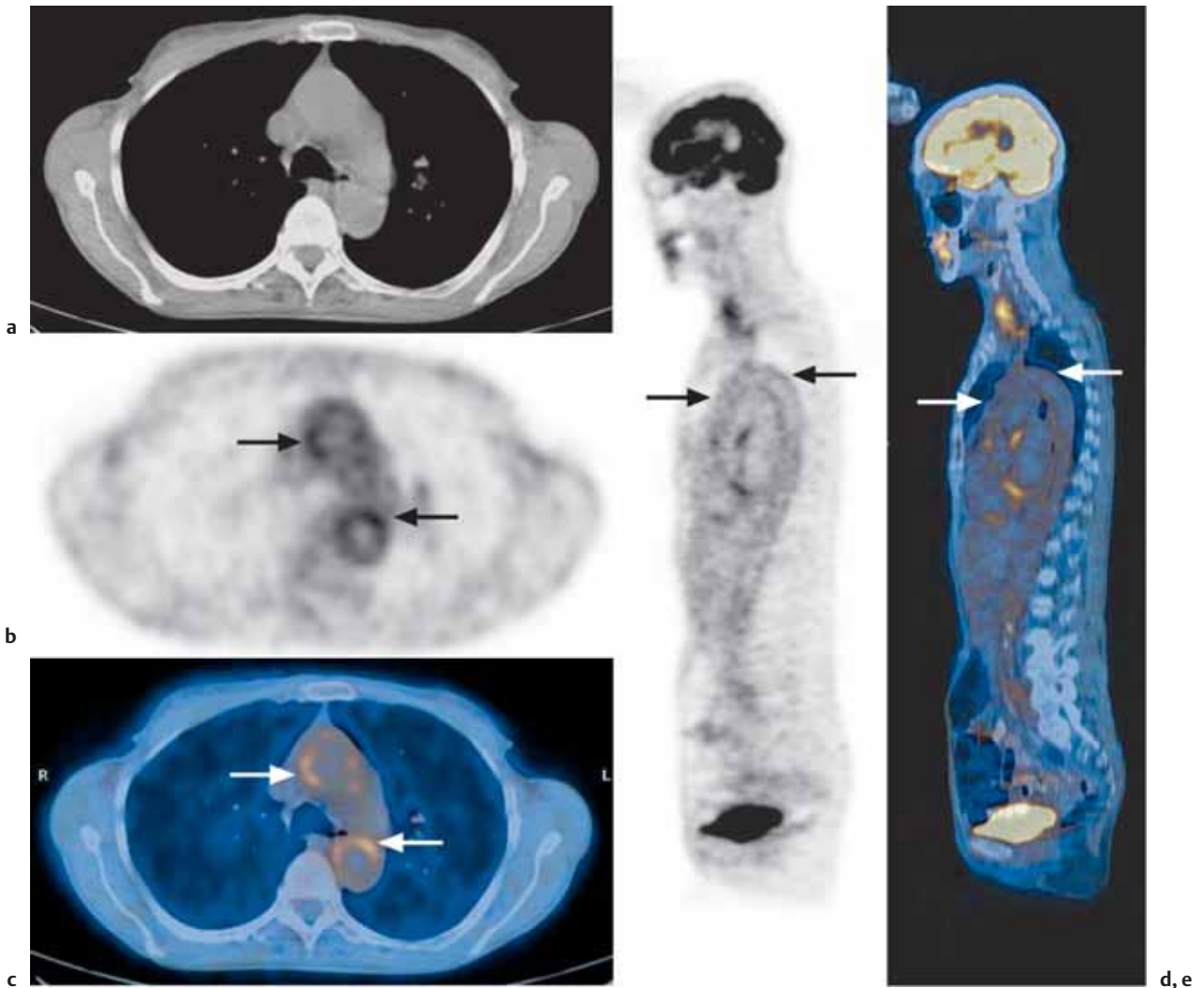


Abb. 4.2 Vaskulitis der großen Gefäße bei 78-jähriger Patientin. 18-F-FDG-PET/CT (Positronen-Emissions-Tomographie mit integrierter Computertomographie).

a–c Axiale CT-, PET- und PET/CT-Schicht auf Höhe des aortopulmonalen Fensters mit zirkulär vermehrter FDG-Aufnahme in der Aorta ascendens und descendens (Pfeile in **b** und **c**).

d Sagittale PET-Schicht.

e Sagittale PET/CT-Schicht mit vermehrter FDG-Aufnahme im Verlauf der Aorta ascendens, descendens und abdominalis (Pfeile). Die vermehrte FDG-Aufnahme in der Aorta visualisiert die entzündlichen Gefäßveränderungen (Bilddokumente: Frau Dr. K. Stumpe, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich).

Nichtinfektiöse Ursachen

Maligne Erkrankungen. Unter den nichtinfektiösen Ursachen (Tab. 4.1) figurieren in erster Linie die *malignen Lymphome* und die *Leukämien*. Sofern keine peripheren Lymphome einer zytologischen und histologischen Untersuchung zugänglich sind, kann häufig mit Hilfe der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion eine Diagnose aus retroperitonealen Lymphomen gestellt werden. Für die Diagnose der Leukämien sind in erster Linie das periphere Blutbild und die Knochenmarkpunktion maßgebend. Unter den *soliden Tumoren*, welche mit Fieber einhergehen können, sind hepatozelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom, Lebermetastasen, Bronchuskarzinom, Pankreaskarzinom und Vorhofmy-

xom zu nennen. Mit Hilfe der bildgebenden Verfahren lassen sich diese Tumoren im Allgemeinen mit großer Sicherheit erfassen.

Vaskulitiden und Kollagenosen. Aus dem Formenkreis der Vaskulitiden und Kollagenosen (s. Tab. 4.22) sind in erster Linie die Polymyalgia rheumatica, nicht klassifizierbare Kollagenosen (Frühform verschiedener Kollagenosen) und der systemische Lupus erythematosus zu erwähnen, welche sich mindestens zu Beginn der Erkrankung ohne lokalisierte Symptome manifestieren können. Auch bei der adulten Form des Still-Syndroms kann das Fieber als einziges Symptom auftreten. Wäh-

rend beim Lupus erythematodes antinukleäre Antikörper in der Mehrzahl der Fälle positiv sind, existieren weder für die Polymyalgie noch das Still-Syndrom pathognomonische Befunde.

Andere Ursachen. Von großer praktischer Bedeutung ist das *Arzneimittelfieber*; das begleitende Exanthem kann gelegentlich nur passager vorhanden sein. *Rezidivierende Lungenembolien* können vor allem bei älteren Patienten febril verlaufen, ohne dass wesentliche pulmonale Symptome oder radiologische Veränderungen auftreten. Diagnostisch wertvoll sind kombinierte Perfusionss- und Ventilationsszintigramme oder die Computertomographie. Diffuse Abdominalschmerzen und Status febrilis können ebenfalls bei älteren Patienten auf einen *Mesenterialinfarkt* hinweisen. Bei jüngeren Patienten kann ein *Morbus Crohn* ohne gastrointestinale Symptome auftreten. Die Koloskopie mit Intubation der Ileozökalklappe erlaubt die Diagnosesiche-

rung. *Leberzirrhose* und *granulomatöse Hepatitis* sind weitere Ursachen eines persistierenden Status febrilis. Fehlen beim *Mittelmeerfieber* initial die abdominellen Symptome, kann die Diagnose bei einer positiven Familienanamnese und entsprechender Herkunft wohl vermutet, aber nicht gesichert werden.

Die Vermutung, dass ein *Fieberzustand* nur *vorge-täuscht* wird, ergibt sich in erster Linie aus der Diskrepanz zwischen Fieber und Pulscurve. Damit ist die Liste der Fieber erzeugenden Krankheiten, welche sich primär ohne lokalisierte Symptome manifestieren können, keineswegs vollständig.

Mögliche Ursachen eines Status febrilis können meistens aufgrund von *Verlaufsbeobachtung* und *assozierten Symptomen* eruiert werden. Hier hat die wiederholte klinische Untersuchung einen unschätzbaren Wert.

Hospitalisierte Patienten

Tritt bei hospitalisierten Patienten neu ein Status febrilis auf, sind in erster Linie infektiöse Ursachen und Arzneimittelallergien auszuschließen. Intravasale Katheter, implantierte Prothesen, Drainagen und Intuba-

tion erleichtern den Zugang für nosokomiale Erreger. Eine postoperative Cholezystitis oder Sinusitis nach Intubation kann initial ohne lokalisierte Symptome auftreten.

4.3 Status febrilis mit assoziierten Leitsymptomen

Im Zusammenhang mit einem Status febrilis tritt in vielen Fällen ein zusätzliches Leitsymptom auf, was die Differenzialdiagnose wesentlich erleichtert. Obwohl sich in der Evolution einer febrilen Krankheit verschiedene Symptome überlappen und abwechseln können (z. B. Arthralgien und Hautausschlag beim Arthritis-Dermatitis-Syndrom), hat sich eine Klassifizierung nach verschiedenen Leitsymptomen klinisch bewährt (Tab. 4.3).

In den folgenden Abschnitten werden die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten zusammengefasst, welche im Rahmen eines derartigen Leitsymptoms auftreten können.

Tabelle 4.3 Häufige Leitsymptome bei Status febrilis

- Hautausschläge
- Gelenk- oder Knochenschmerzen
- Lymphknotenschwellungen
- Schwellung im Gesichts- oder Halsbereich
- Kopfschmerzen und Meningismus
- Neurologische Defizite
- Erkältungssymptome
- Husten und Thoraxschmerzen
- Ikterus
- Splenomegalie
- Diarrhö
- Abdominalschmerzen
- Dysurie und Pollakisurie
- Sepsis
- Herzfehler

Status febrilis und Hautausschläge

Petechien und Purpura

Infektionen. Petechien und Purpura können durch verschiedene Bakterien, Rickettsien und Viren verursacht werden (Tab. 4.4). Unabhängig davon, ob eine Verbrauchskoagulopathie vorliegt, kann eine gramnegative Sepsis, seltener eine Sepsis mit grampositiven Erregern zu Petechien führen. Bei einer Endokarditis sind diese im Allgemeinen sehr diskret, bei der Meningo-

kokkensepsis treten sie infolge Konfluenz deutlicher zutage. Auch Gonokokken, Streptokokken, Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga canimorsus* (nach Hundebiss) und *Streptobacillus moniliformis* (Rattenbissfieber) können in einer Frühphase der Bakteriämie Petechien verursachen, diese treten aber im Vergleich zu den Bläschen und Pusteln zurück. Unter den Rickettsiosen sind das Fleckfieber und das Rocky-Mountains-Fleckfieber als seltene Ursache zu erwähnen. Häufiger ist ein petechialer Haut-


Tabelle 4.4 Hautmanifestationen als Leitsymptome bei Infektionen

Erreger/Krankheitsbilder	Makulopapulöses Exanthem	Bläschen und Pusteln	Petechien und Purpura	Noduli	Erythem	Urtikaria	Ulzera
Viren							
- Adenoviren	x		x				
- Coxsackie-Viren	x	x	x		x	x	
- Dengue-Virus	x		x				
- ECHO-Viren	x	x	x				
- Epstein-Barr-Virus	x		x			x	
- Gelbfiebertvirus			x				
- Hämorrhagische-Fieber-Viren			x				
- Hepatitis-B-Virus	x					x	
- Herpes-simplex-Virus		x					x
- HIV	x					x	
- Humanes Herpesvirus 6	x						
- Masernvirus	x		x				
- Parvovirus B19	x				x		
- Rötelnvirus	x						
- Vakziniavirus		x					
- Varicella-Zoster-Virus		x					
- Zytomegalievirus	x						
- Zoonotische Pockenviren		x					
Bakterien							
- Bacillus anthracis							x
- Bartonellen	x			x			x
- Borrelia burgdorferi	x *						
- Borrelia sp. (Rückfallfieber)	x		x				
- Capnocytophaga spp.			x				
- Chlamydia psittaci	x						
- Corynebacterium diphtheriae							x
- Ehrlichien	x		x				
- Francisella tularensis	x						x
- Leptospiren	x						
- Listeria monocytogenes		x					
- Mycobacterium leprae				x	x		x
- Mycoplasma pneumoniae	x	x				x	
- Neisseria gonorrhoeae			x				
- Neisseria meningitidis			x				
- Nichttuberkulöse Mykobakterien	x			x			x
- Nocardia				x			x
- Pseudomonas aeruginosa	x						x
- Rattenbissfieber	x		x				
- Rickettsien	x	x	x				
- Salmonella typhi	x						
- Staphylococcus aureus	x	x	x		x		x
- Streptokokken	x	x	x		x		
- Treponema pallidum	x						x
- Vibrio vulnificus		x					
- Yersinia pestis							x
Pilze							
- Blastomyces dermatitidis	x			x			
- Candida	x			x			
- Coccidioides immitis	x			x			
- Histoplasma	x			x			x
- Kryptokokken	x						
- Sporotrichose				x			
Protozoen							
- Leishmaniosen							
- Malaria			x				x

* ringförmig (Erythema migrans)

ausschlag bei Viruskrankheiten zu beobachten, so bei Masern, Röteln, Mononukleose, Hepatitis, Dengue-Fieber und anderen hämorrhagischen Fieberarten.

Nichtinfektiöse Ursachen. Unter diesen sind Arzneimittelreaktionen, rheumatisches Fieber, Purpura Schoenlein-Henoch, Lupus erythematodes und andere Vaskulitiden, die mit Antikörpern gegen neutrophiles Zytoplasma-Antigen (ANCA) einhergehen (Panarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Morbus Wegener), am wichtigsten. Bei der chronischen Hepatitis-C-Infektion ist die mit Kryoglobulinen einhergehende, als Purpura Arthralgie-Nephritis-Syndrom bezeichnete Vaskulitis zu nennen. Histologisch liegt der Purpura bei den hier genannten Vaskulitiden meist eine leukozytoklastische Vaskulitis zugrunde.

Makulopapulöses Exanthem

Auch wenn morphologische Übergänge von der einen zur anderen Effloreszenz häufig sind, lassen sich vereinfacht makulopapulöse und vesikulopustulöse Ausschläge unterscheiden (Tab. 4.4).

Virale Erkrankungen. Ein makulopapulöses Exanthem ist die Regel bei Masern, Röteln und Dreitagefieber (Exanthema subitum, Roseola infantum [humanes Herpesvirus 6]). Bei Infektionen mit Coxsackie- und ECHO-Viren ist der Ausschlag nur sehr kurz dauernd, bei der Mononukleose ist er selten und diskret.

Erhalten Patienten mit einer Epstein-Barr-Virusinfektion ein Aminopenicillin, tritt mit großer Regelmäßigkeit ein sehr deutliches makulopapulöses Arzneimittelexanthem auf.

Beim Erythema infectiosum (Ringelröteln [Parvovirus B19]) imponiert in der akuten Phase ein Erythem der Wangen, das oftmals mit einem Exanthem am Stamm und den Extremitäten assoziiert ist und während 1–3 Wochen rezidivieren kann. Bei Erwachsenen ist der Hautausschlag oft atypisch oder fehlend.

Bakterielle Erkrankungen. Streptokokken und Staphylokokken haben eine besondere Affinität zur Haut. Erysipel, Scharlach und Erythema marginatum (beim rheumatischen Fieber) werden durch Streptokokken verursacht. Das toxische Schocksyndrom kommt durch ein Staphylokokken-Exotoxin zustande. An der Haut manifestiert es sich mit einem Erythem, später erfolgt eine Schuppung an Händen und Fußsohlen. Auch Streptokokken der Gruppe A können ein ähnliches Krankheitsbild verursachen. Ein makulopapulöses Exanthem, welches am ganzen Körper, aber bevorzugt an Handflächen und Fußsohlen auftritt, findet man bei der Lues II. Beim Typhus können Roseolen am Ende der ersten Krankheitswoche auftreten (s. Abb. 4.14).

Seltene Erreger. Seltener Ursachen eines makulopapulösen Exanthems sind eine akute HIV-Infektion, Infektionen mit Adenoviren, Dengue-Virus, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae (Katzenkratzkrankheit), Leptospiren, Rickettsien, Streptobacillus moniliformis oder Spirillum minus (Rattenbissfieber), systemischen Mykosen (Candida, Histoplasma, Kryptokokken), Toxoplasma gondii sowie das Kawasaki-Syndrom.

Nichtinfektiöse Ursachen. Nichtinfektiöse Ursachen für ein makulopapulöses Exanthem sind wiederum Arzneimittelreaktionen, die Serumkrankheit, der Lupus erythematodes, das Erythema exudativum multiforme, das Sweet-Syndrom, die Graft-versus-Host-Krankheit und selten die Dermatomyositis.

Sweet-Syndrom. Es handelt sich um eine akute febrile Erkrankung unklarer Ätiologie mit Leukozytose und schmerzhaften roten oder purpurroten Papeln oder Noduli an der Haut. Die Läsionen können auch ein bläschenartiges oder pustulöses Aussehen haben. Dazu kommen Allgemeinbeschwerden wie Arthralgien, Malaise, Kopfschmerzen und Myalgien. Auf die Therapie mit systemischen Steroiden tritt Besserung ein. Das Fieber kann den Hautläsionen Tage bis Wochen vorausgehen. In der Hautbiopsie finden sich dichte neutrophile Infiltrate. Das Krankheitsbild kann assoziiert sein mit Infektionen (oberer Respirationstrakt, Intestinaltrakt), entzündlichen Darmerkrankungen, Schwangerschaft, Malignomen oder Medikamenten (v. a. Granulocyte Colony Stimulation Factor G-CSF).

Bläschen und Pusteln

Bakterielle und virale Infektionserkrankungen. Bläschen und Pusteln sind die typischen Effloreszenzen, welche als Folge einer Infektion mit dem Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Virus auftreten. Coxsackieviren der Gruppe A16 sind für das *Hand-Fuß-Mund-Exanthem* verantwortlich. Typischerweise treten an den genannten Orten die Bläschen auf einem deutlich geröteten Untergrund auf. Die Effloreszenzen beim *Arthritis-Dermatitis-Syndrom* (Abb. 4.3) sind so charakteristisch, dass sie in den meisten Fällen eine Blickdiagnose erlauben. Ein vesikulopustulöser Ausschlag kann auch bei einer Staphylokokkensepsis auftreten. Die Verteilung der Effloreszenzen über den ganzen Körper erlaubt meistens eine Abgrenzung gegenüber der disseminierten Gonokokkeninfektion, bei der die Bläschen vor allem an den distalen Extremitäten lokalisiert sind. Seltene Ursachen für bläschenartige Effloreszenzen sind die Rickettsienpocken (*Rickettsia akari*), die Infektion mit *Vibrio vulnificus* und Erkrankungen durch Affenpocken- (s. Abb. 4.7) oder Kuhpockenviren (s. Abb. 4.6).

Nichtinfektiöse Ursachen. Nichtinfektiöser Natur sind Arzneimittelexantheme, Wiesengräserdermatitis, Erythema exudativum multiforme und das Sweet-Syndrom.



Noduläre Effloreszenzen

Nichterythematöse noduläre Läsionen können auf eine Candida-Sepsis oder andere Pilzinfektionen (Blastomykose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Sporotrichose) hinweisen. *Nocardia* oder nichttuberkulöse Mykobakterien (*Mycobacterium marinum*) können papulöse oder gerötete noduläre Effloreszenzen verursachen. Bei HIV-Infizierten finden sich gelegentlich papulöse oder noduläre Effloreszenzen, welche ebenfalls durch nichttuberkulöse Mykobakterien (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum*) oder durch *Bartonella henselae* (bazilläre Angiomatose) hervorgerufen werden. Die bazilläre Angiomatose kann morphologisch dem Kaposi-Sarkom gleichen. Das Erythema nodosum wird im Kapitel 3 beschrieben.

Erythem

Ein diffuses Erythem, evtl. mit späterer Desquamation der Haut, kann das Leitsymptom von akuten und foudroyant verlaufenden systemischen Infektionen mit hoher Sterblichkeit sein, wie dem *toxischen Schocksyndrom* durch Staphylokokken oder Streptokokken. Ein generalisiertes Erythem kann zudem bei Scharlach, Enterovirusinfektionen, Kawasaki-Syndrom und bei nichtinfektiösen Erkrankungen (allergischen Reaktionen, Lymphom, Sézary-Syndrom) im Vordergrund stehen.

Urtikaria

Urtikarielle Effloreszenzen sind häufig und können mit Infektionen durch Mykoplasmen, Enteroviren, Adenoviren, Epstein-Barr-Virus, HIV und Hepatitisviren sowie febrilen nichtinfektiösen systemischen Erkrankungen (Allergie, Vaskulitis, Malignom) assoziiert sein.

Ulzera

Infektionen. Ulzeröse Hautveränderungen können das Leitsymptom sein für die kutane Leishmaniose, verschiedene Geschlechtskrankheiten und weitere, seltene Infektionskrankheiten, wie Milzbrand (Anthrax), kutane Diphtherie, ulzeroglanduläre Tularämie, Bubonen-Pest, Lepra, Buruli-Ulzera (*Mycobacterium ulcerans*), Ecthyma gangraenosum (*Pseudomonas aeruginosa*) oder tropische Ulzera. Die Primärläsion nach Biss von Schildzecken, welche verschiedene Rickettsien übertragen können, imponiert oftmals als kleine, ulzeröse, nicht eitrig-läsion mit dunklem Grund (Eschar oder Tâche noir genannt, s. Abb. 4.5).



Abb. 4.3 Effloreszenz bei Arthritis-Dermatitis-Syndrom.

Nichtinfektiöse Ursachen. Nichtinfektiöser Genese sind Hautulzera bei peripheren vaskulären Erkrankungen, Morbus Behçet, Vaskulitis, Cholesterolembolien, entzündlichen Darmerkrankungen, Lymphomen, Erythema multiforme, primären dermatologischen Leiden und Tumoren oder toxischen Hautschädigungen. Die z. T. großen Ulzera bei einem Pyoderma gangraenosum können mit verschiedenen internistischen Grundleiden assoziiert sein.

Bakterielle Hautinfektionen

Staphylokokkeninfektionen. Die meisten Staphylokokkeninfektionen spielen sich an der Haut oder den Weichteilen ab und sind durch Eiterbildung gekennzeichnet.

- ▶ Follikulitiden,
- ▶ Impetigo,
- ▶ Pyodermien,
- ▶ Schweißdrüsenabszesse,
- ▶ Furunkel,
- ▶ Karbunkel,
- ▶ Panaritien und
- ▶ Wundinfektionen

sind durch den Lokalbefund charakterisiert. In 20–30% der Fälle tritt bei tief lokalisierten Infektionen eine Bakteriämie auf. Staphylokokkeninfektionen der Schleimhäute führen ebenfalls zu eitrig-entzündungen.

Bei einem *toxischen Schocksyndrom* kommt es zu einem Hauterythem und nach ca. 1 Woche charakteristischerweise zu einer Schuppung der Handflächen und Fußsohlen.

Bei der *Pyomyositis*, einer akuten lokalisierten Staphylokokkeninfektion von Skelettmuskeln, entsteht



Abb. 4.4 Erysipel.

die Eiteransammlung initial immer intramuskulär, so dass an der Haut keine Rötung oder andere Entzündungszeichen sichtbar sein müssen. Das Leitsymptom ist der lokalisierte Muskelschmerz. Die Krankheit wird v. a. in den Tropen oder bei immunsupprimierten Patienten beobachtet.

Streptokokkeninfektionen. Durch Streptokokken verursachte Haut- und Weichteilinfektionen sind:

- Erysipel (Abb. 4.4),
- Impetigo contagiosa,
- Phlegmone,
- nekrotisierende Faszitis und
- chirurgische Wundinfektionen.

Als Komplikation einer Streptokokkenhautinfektion kann 2 Wochen später eine akute Glomerulonephritis auftreten.

Das *toxische Schocksyndrom* durch Streptokokken beginnt (zumeist nach einem Bagateltrauma) mit einer Weichteilinfektion, deren entzündlicher Rand im Gegensatz zum Erysipel unscharf begrenzt ist. Lokal können die Weichteile rasch nekrotisieren, der Allgemeinzustand der Patienten ist schlecht, und es entwickelt sich ein fulminanter Schock mit Multiorganversagen.

Arthritis-Dermatitis-Syndrom (Gonokokken). Die Effloreszenzen beim Arthritis-Dermatitis-Syndrom (1–3% der Gonokokkeninfektionen) sind so charakteristisch,

dass sie in den meisten Fällen eine Blickdiagnose erlauben (Abb. 4.3). Das Exanthem gleicht in seiner Evolution den Varizellen, die Zahl der Effloreszenzen ist jedoch gering (5–20). Die Bläschen sind vor allem an den distalen Extremitäten lokalisiert. Eine zweite fakultative Krankheitsphase manifestiert sich durch Tendosynovitiden und septische Arthritiden der großen und mittleren Gelenke.

Milzbrand (Anthrax, *Bacillus anthracis*). Der Milzbrand ist eine seltene, meist berufsbedingte Zoonose (Viehzucht, Verarbeitung von Fellen, Tierhaaren, Wolle). Milzbrandsporen wurden zudem bei bioterroristischen Anschlägen in Pulverform (Hautkontakt) oder als Aerosol (Inhalation) auf Menschen übertragen. Beim Menschen ist der *Hautmilzbrand* am häufigsten (95%), sehr selten sind der Lungenmilzbrand (5%) und der Darmmilzbrand (< 1%). Die Erreger können durch kleinste Hautverletzungen eindringen (bzw. Inhalation oder Ingestion der Sporen) und eine eitrig-hämorrhagische Entzündung mit starker Ödembildung verursachen. Das typische, mit einem schwärzlichen Schorf belegte Milzbrandkarbunkel entwickelt sich 2–3 Tage nach der Infektion und ist relativ schmerzlos. Die Erreger können vor allem aus den Randpartien des Karbunkels und aus dem Blut gezüchtet werden.

Nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Bei immungesunden Personen kann *Mycobacterium marinum* zu granulomatösen Hautläsionen führen, v. a. nach Exposition mit kontaminiertem Wasser (z. B. Aquarien). In Afrika verursacht *M. ulcerans* ulzeröse Haut- und Weichteilinfektionen (Buruli-Ulkus). Selten sind Weichteilinfektionen durch *M. chelonae* und *M. fortuitum*. Bei immunkompromittierten Patienten können im Rahmen von systemischen Infektionen mit *M. avium*-Komplex, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi* und *M. chelonae* ebenfalls Hautläsionen auftreten.

Lepra (*Mycobacterium leprae*). Bei der Lepra handelt es sich um eine chronische systemische Infektionskrankheit. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt wahrscheinlich aerogen. Die Inkubationszeit ist äußerst variabel (1–20 Jahre). Bei der Lepra unterscheidet man 2 Hauptformen: die tuberkuloide Lepra und die lepromatöse Lepra. Übergangsformen sind häufig.

- Die *tuberkuloide Lepra* zeigt einen relativ gutartigen Verlauf. Bei den Hauteffloreszenzen handelt es sich um begrenzte, depigmentierte und erythematöse Maculae, die meist unilateral und asymmetrisch angeordnet sind. In der unmittelbaren Umgebung können betroffene Nerven als schmerzhafte Stränge getastet werden. Störungen der Oberflächenempfindlichkeit sind häufig, innere Organe sind hingegen nicht befallen.
- Bei der *lepromatösen Lepra* ist der Verlauf meistens progredient. Neben dem Befall von sensiblen Nerven kommt es zu einer starken Bakterienvermehrung in Haut, Schleimhaut, retikuloendotheliales System, Leber, Milz oder Hoden. Gesichtshaut, Nase und Ohren sind stark infiltriert (Facies leontina), und es kommt oft zu einem chronischen Schnupfen



sowie zu Epistaxis. Von der Gewebszerstörung sind vor allem Haut und Schleimhäute betroffen. Die Ausbreitung auf Rumpf und Extremitäten erfolgt meist symmetrisch.

Der Nachweis der säurefesten Stäbchen aus kutanen Läsionen gelingt bei der lepromatösen Form leicht, bei der tuberkuloiden Form sind Bakterien nur selten nachweisbar.

Rickettsiosen

Rickettsien werden durch Vektoren übertragen (Tab. 4.5). Die Erkrankungen werden eingeteilt in die Zeckenbissfieber-Gruppe (engl. spotted fever group), die Fleckfieber-Gruppe (engl. typhus group) und das Tsutsugamushi-Fieber (engl. scrub typhus group). Die Erkrankungen manifestieren sich mit Fieber und Exanthem. Erreger und Vektoren kommen in spezifischen Endemiegebieten vor. Weitere in die Familie der Rickettsiaceae gehörende Erreger werden bei den entsprechenden Leitsymptomen besprochen: Ehrlichia (Fieber nach Zeckenbiss), Bartonella (Katzenkratzkrankheit mit Lymphadenopathie; Endokarditis) und Coxiella burnetii (Q-Fieber, Pneumonie). Die Diagnose der Rickettsiosen wird serologisch gesichert.

Zeckenbissfieber. Das amerikanische Rocky-Mountain-Zeckenbissfieber (*Rickettsia rickettsii*), das im Mittelmeerraum endemische Fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii*) und das afrikanische Zeckenbissfieber (*Rickettsia africae*) werden durch Schildzecken übertra-



Abb. 4.5 Eschar am Unterbauch nach Zeckenbiss in Südafrika. Status febrilis und Lymphadenopathie im Bereich der rechten Leiste durch Infektion mit *Rickettsia africae*.

gen. Klinisch finden sich ein makulopapulöser Ausschlag und Fieber. Beim amerikanischen Zeckenbissfieber sind auch Petechien und Blutungen häufig. Beim Fièvre boutonneuse und beim afrikanischen Zeckenbissfieber ist oftmals eine Primärläsion an der Stelle des Zeckenbisses zu finden (Eschar, Tâche noire, Abb. 4.5).

Epidemisches Fleckfieber. *Rickettsia prowazekii* wird durch Läuse übertragen und hat vor allem während Kriegen und Hungersnöten Epidemien verursacht. Der Mensch stellt das einzige Erregerreservoir dar. Das Krankheitsbild (Typhus exanthematicus) ist gekenn-

Tabelle 4.5 Rickettsiosen

Erreger	Vektor	Erkrankung	Epidemiologie
Zeckenbissfieber-Gruppe (engl. Spotted Fever Group)			
<i>R. conorii</i>	Schildzecken	Fièvre boutonneuse, afrikanisches, indisches Zeckenbissfieber	Mittelmeer, Afrika, Indien
<i>R. africae</i>	Schildzecken	afrikanisches Zeckenbissfieber	Afrika
<i>R. rickettsii</i>	Schildzecken	Rocky-Mountain-Zeckenbissfieber	Nord- und Südamerika
<i>R. sibirica</i>	Schildzecken	nordasiatisches Zeckenbissfieber	asiatisches Russland, China, Mongolei
<i>R. mongolotimonae</i>	Schildzecken	chinesisches Zeckenbissfieber	Ostasien
<i>R. australis</i>	Zecken	Queensland-Zeckenbissfieber	Australien
<i>R. japonica</i>	Zecken	japanisches Zeckenbissfieber	Japan
<i>R. akari</i>	Milben, Nagetiere	Rickettsienpocken	USA, Europa, Korea
<i>R. felis</i>	Flöhe	Flohtyphus	Mexiko, Südstaaten der USA
<i>R. helvetica</i>	Zecken	febrile Erkrankung	Schweiz, Frankreich, Schweden
<i>R. slovaca</i>	Schildzecken	febrile Erkrankung, Meningoenzephalitis	Slowakei, Schweiz, Frankreich, Portugal
Fleckfieber-Gruppe (engl. Typhus)			
<i>R. prowazekii</i>	Kleiderlaus	epidemisches Fleckfieber	weltweit, v. a. Afrika, Süd-, Zentralamerika, Mexiko, Asien
<i>R. typhi</i>	Floh	murines Fleckfieber	weltweit
Tsutsugamushi-Fieber			
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Milbenlarve	Tsutsugamushi-Fieber	Ost-, Südost-, Südasien, Japan, Westpazifik, Australien