

## Kapitel 4

### Status febrilis

*R. Weber, A. Fontana*

4.1 Ursachen/Einteilung, generelle Symptomatik und Vorgehen	112
4.2 Status febrilis ohne lokalisierte Symptome	119
4.3 Status febrilis mit assoziierten Leitsymptomen	124
4.4 Status febrilis mit multiplen Organmanifestationen	167
4.5 Status febrilis bei autoimmunologisch bedingten Krankheiten	189
4.6 Status febrilis bei Immundefekten	201
4.7 Status febrilis bei verschiedenen nicht infektiösen Zuständen	207
4.8 Bedeutung einzelner Befunde für die Differenzierung febriler Zustände	211

## 4 Status febrilis

R. Weber, A. Fontana

### Kernpunkte

- Fieber ist definiert als eine Erhöhung der Körpertemperatur  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ .
- Die Dauer des Fieberzustandes ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal. Fieber von länger als 1–2 Wochen Dauer erfordert eine sorgfältige Abklärung.
- Die häufigsten Ursachen eines kurz dauernden (weniger als eine Woche) Status febrilis sind bei ambulanten Patienten virale oder bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege oder Harnwegsinfektionen.
- Bei stationären Patienten liegt ein anderes Spektrum der potenziellen Erreger („Krankenhauskeime“) vor und iatrogene Faktoren (Verweilkanülen, operative Eingriffe etc.) sind zu berücksichtigen.
- Unter „Fieber unbekannter Ursache“ (fever of unknown origin, FUO, prolonged FUO) versteht man einen Status febrilis (mit mehrmals gemessenen Temperaturen  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ) von mindestens 3 Wochen Dauer bei Personen ohne Immunsuppression, die einer umfassenden, aber erfolglosen ambulanten oder stationären Abklärung unterzogen wurden.

### 4.1 Ursachen/Einteilung, generelle Symptomatik und Vorgehen

#### Definitionen und Pathogenese

► **Fieber.** Fieber ist eine Erhöhung der Körpertemperatur  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ . Früher wurden verschiedene Normwerte der Körpertemperatur für unterschiedliche Messmethoden angenommen ( $37,2^\circ\text{C}$  bei axillärer;  $37,8^\circ\text{C}$  bei oraler und  $38,2^\circ\text{C}$  bei rektaler oder tympanischer Messung). Die normale axilläre Temperatur ist oftmals tiefer als die Resultate der anderen Messmethoden. In systematischen Vergleichen konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messmethoden gefunden werden.

Endogene und exogene Pyrogene können den Sollwert der Körpertemperatur, die 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, Tumornekrosefaktor und Interferone. Bakterielle Endo- und Exotoxine von gramnegativen bzw. grampositiven Bakterien sind typische exogene Pyrogene, die Monozyten und

Makrophagen zur Produktion von endogenen Pyrogenen stimulieren.

► **Hyperthermie.** Eine Hyperthermie (Temperatur  $> 41,2^\circ\text{C}$ ) tritt als Folge einer Überhitzung auf, und es erfolgt keine Sollwertverstellung im Wärmeregulationszentrum wie beim Fieber. Die Ursachen einer Hyperthermie 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  $37,9^\circ\text{C}$  nicht überschreitet. Dasselbe gilt für Temperaturen, die bei Frauen in der zweiten Zyklushälfte (Ovulation bis Menstruation) auftreten können. Die physiologische tägliche Temperaturschwankung kann bis gut  $1^\circ\text{C}$  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  $37,2^\circ\text{C}$ ) oder der rektalen Temperatur (über  $37,5^\circ\text{C}$ ) 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.

#### 4.1.1 Einteilung und Ursachen

Fieberzustände werden durch Infektionskrankheiten oder nicht infektiöse Erkrankungen verursacht (► Abb. 4.2 a). Wird nach umfassender Abklärung keine Diagnose gestellt, wird von einem „Fieber unbekannter Ursache“ gesprochen (s. S. 116). Für differenzialdiagnostische Überlegungen werden Fieber ohne lokalisierte Symptome, Fieber mit assoziierten Leitsymptomen und Fieber mit multiplen Organmanifestationen unterschieden.



## Ursachen des Status febrilis

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

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.

Tab. 4.1 Status febrilis.	
Ursachen	
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalisiert (z. B. Abszess, Pneumonie)</li> <li>• generalisiert (z. B. Septikämie, Typhus)</li> <li>• ausgehend von infiziertem „Fremdmaterial“ (Endoprothese, Graft, Herzschrittmacher, intravasaler Katheter, Stent, Blasenkatheter, etc.)</li> <li>• rezidivierend (z. B. kongenitale und erworbene Immundefekte)</li> </ul>
Tumoren und hämatologische Malignome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maligne Lymphome</li> <li>• Leukämien</li> <li>• angioimmunoblastische Lymphadenopathie</li> <li>• myeloproliferative Syndrome (Polycythaemia vera, Osteomyelofibrose, primäre Thrombozythämie)</li> <li>• solide Tumoren (Nieren- und Leberzellkarzinom, andere intraabdominelle Tumoren, seltener extraabdominelle Tumoren)</li> <li>• Vorhofmyxom</li> </ul>
Nicht infektiöse Vaskulitiden, inkl. Kollagenosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (s. ► Tab. 4.28)</li> </ul>
Rheumatologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (s. Kapitel 10)</li> </ul>
Granulomatosen und organbezogene Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• chronisch aktive Hepatitis</li> <li>• granulomatöse Hepatitis</li> <li>• primär biliäre Zirrhose</li> <li>• Malakoplakie</li> <li>• subakute Thyreoiditis</li> <li>• Postkardiotomiesyndrom</li> </ul>
Endokrine und metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thyreotoxische Krise</li> <li>• Addison-Krise</li> <li>• Phäochromozytom (hypertensive Phase)</li> <li>• akuter Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Fabry-Erkrankung</li> </ul>

Tab. 4.1 Fortsetzung	
Ursachen	
Primär neurologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypothalamische Läsion</li> <li>• intrakranielle Blutung, zerebrovaskulärer Insult, Epilepsie</li> <li>• Hitzschlag, maligne Hyperthermie</li> <li>• malignes neuroleptisches Syndrom</li> <li>• periphere autonome Dysfunktion</li> <li>• Rückenmarkverletzung</li> </ul>
Andere Ursachen (in alphabetischer Reihenfolge)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alkoholische Hepatitis</li> <li>• allergische Reaktionen, Arzneimittelfieber</li> <li>• berufliche Exposition (z. B. Metaldämpfe)</li> <li>• Castleman-Erkrankung</li> <li>• Cholesterinembolien</li> <li>• Chronic-Fatigue-Syndrom</li> <li>• Factitia (vorgetäushtes Fieber)</li> <li>• Gewebnekrosen (Hämatome, Dissektion eines Aortenaneurysmas, Infarkte)</li> <li>• Graft-versus-Host-Krankheit</li> <li>• Hämolyse</li> <li>• Hämophagozytose-Syndrom</li> <li>• Histiozytose X</li> <li>• Hyper-IgD-Syndrom</li> <li>• inflammatorischer Pseudotumor (Pseudolymphom)</li> <li>• Kikuchi-Erkrankung</li> <li>• Lungenembolien, Thrombophlebitis, Thrombose</li> <li>• Mittelmeerfieber</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis)</li> <li>• retroperitoneale Fibrose</li> <li>• Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie</li> <li>• Sweet-Syndrom</li> <li>• Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber (TRAPS)</li> <li>• zyklische Neutropenie</li> </ul>

## Merke

## M!

Fieber von über 1 – 2 Wochen Dauer verlangt nach einer sorgfältigen Abklärung.

► Tab. 4.2 zeigt die häufigsten und einige seltene, aber folgenreichen Ursachen eines Status febrilis.

► **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 Risiken und iatrogene Faktoren sind zu berücksichtigen (► Tab. 4.3): postoperative Infekte, pulmonale Erkrankungen (Atelektasen,

**Tab. 4.2** Häufigste und seltene, folgenreiche infektiöse Ursachen eines Status febrilis (Auswahl).

Häufige Formen	Seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkältungskrankheiten</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Virusinfektionen (Windpocken, Röteln, Masern, etc.)</li> <li>• Harnwegsinfekte</li> <li>• infektiöse Diarrhö</li> <li>• Hautinfektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Epiglottitis (lebensbedrohlichen Verlegung der Atemwege)</li> <li>• Kawasaki-Syndrom (Myokarditis, aneurysmatische Erweiterungen der Koronararterien)</li> <li>• Lemierre-Syndrom oder Postangina-Septikämie (septischen Jugularvenenthrombose, Bakteriämie und septischen Embolien)</li> <li>• virales hämorrhagisches Fieber (hämorrhagische Diathese, pulmonales Syndrom)</li> <li>• Legionärskrankheit (akute Ateminsuffizienz)</li> <li>• nekrotisierende Fasziitis (rasch progrediente Weichteilinfektion mit massiver Gewebsnekrose und Sepsis)</li> </ul>

**Tab. 4.3** Häufige Ursachen von Fieber bei hospitalisierten Personen.

Risiko	Infektiöse Komplikationen	Nicht infektiöse Komplikationen
Krankenhausaufenthalt (ohne andere Risiken)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Fremdmaterial (intravasale Katheter, Blasen-katheter, Herzschrittmacher, Endoprothesen, Endografts, Stents, etc.) assoziierte Infektionen</li> <li>• mit Eingriffen assoziierte Infektionen</li> <li>• nosokomiale Infektionen</li> <li>• Clostridium-difficile-Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Lungenembolie</li> </ul>
Operation	wie oben + <ul style="list-style-type: none"> <li>• infektiöse Komplikationen der Anästhesie</li> <li>• Wundinfektionen, Sternuminfektion</li> <li>• Infektionen bei Status nach Splenektomie</li> </ul>	wie oben + <ul style="list-style-type: none"> <li>• postoperatives Fieber</li> <li>• Postkardiotomiesyndrom</li> <li>• Blutung, Hämatom</li> <li>• Fieber nach Transfusionen</li> </ul>
Organtransplantation	postoperativ, < 4 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infektiöse Operationskomplikationen</li> <li>• infektiöse Komplikationen der Transfusionen</li> <li>• mit Spenderorgan übertragene Infektionen</li> <li>• nosokomiale Infektionen</li> </ul> 1 – 6 Monate posttransplantär: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opportunistische Infektionen</li> <li>• mit Fremdmaterial assoziierte Infektionen (z. B. liegender Ureter-Stent)</li> </ul> > 6 Monate posttransplantär: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytomegalievirusinfektion</li> <li>• andere opportunistische Infektionen</li> </ul>	postoperativ <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie oben</li> </ul> Langzeitverlauf <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organabstoßung</li> <li>• Graft-versus-Host-Reaktion</li> <li>• Neoplasien als Folge der Immunsuppression</li> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> </ul>



**Tab. 4.3** Häufige Ursachen von Fieber bei hospitalisierten Personen. (Fortsetzung)

Risiko	Infektiöse Komplikationen	Nicht infektiöse Komplikationen
Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteriämie, Sepsis durch Normalflora der Haut, der Mundhöhle, des Gastrointestinaltrakts und der Atemwege</li> <li>• nosokomiale und katheterassoziierte Infektionen</li> <li>• bakterielle Pneumonie</li> <li>• neutropenische Kolitis</li> <li>• Herpes-simplex-Virus-Infektion</li> <li>• pulmonale oder disseminierte Aspergillose</li> <li>• Candida-Infektionen, hepatosplenische Candidiasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenembolie</li> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>• Tumorlyse</li> </ul>
Intensivpflegestation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Fremdmaterial (intravasale Katheter, Blasen-katheter, Herzschrittmacher, Endografts, Stents, Hirndruckmesssonde, Ventrikel- oder Liquors-hunts, Thoraxdrainage, Magensonde etc.) assoziierte Infektionen (Bakteriämie, Sinusitis, Urosepsis etc.)</li> <li>• mit Eingriffen assoziierte Infektionen</li> <li>• nosokomiale Endokarditis, Meningitis, Medias-tinitis, Peritonitis, Cholangitis, Cholezystitis, Arthritis, Osteomyelitis</li> <li>• ventilatorassoziierte Pneumonie</li> <li>• Clostridium-difficile-Infektion</li> <li>• Wundinfektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>• zentrales Fieber, Epilepsie, zerebrale Blutung oder ischämischer Insult</li> <li>• Myokardinfarkt, Ballonpumpensyndrom, Postkardiotomiesyndrom</li> <li>• Lungenembolie, ARDS, Atelektasen</li> <li>• Pankreatitis, akalkuläre Cholezystitis, Darmi-schämie, Darmblutung, ischämische Kolitis</li> <li>• Nebenniereninsuffizienz</li> <li>• tiefe Venenthrombose, Lungenembolie</li> <li>• Alkohol-, Drogenentzugssyndrom, Delir</li> <li>• Cholesterinemبولie</li> <li>• Gicht</li> </ul>
Ältere Person in Pflegestation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blaskatheterassoziierte Infektionen</li> <li>• aerosolübertragene Atemwegsinfektionen (Influenza, Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion)</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Haut- und Weichteilinfektionen, Wundinfektionen, Dekubitus</li> <li>• Clostridium-difficile-Infektion</li> <li>• Konjunktivitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> </ul>



**Tab. 4.4** Minimales Untersuchungsprogramm für die Qualifikation von Fieber unbekannter Ursache (Quellen: Arnow et al. 1997, und Mourad et al. 2003; modifiziert).

#### Abklärungsschritte

- Umfassende Anamnese
- Wiederholte körperliche Untersuchung
- Komplettes differenziertes Blutbild
- Mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs
- Chemische Blutuntersuchung (inkl. Laktat, Bilirubin, Leberenzyme)
- Blutsenkungsreaktion
- Urinuntersuchung und Mikroskopie
- Röntgenbild des Thorax
- Blut- und Urinkultur (ohne Antibiotika)
- Antinukleäre Antikörper
- Antikörper gegen neutrophiles Zytoplasma-Antigen (ANCA)
- 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

Lungenembolie, Pneumonie), Harnwegsinfekte (Blasenkathe-  
teter!), Infektionen von intravasalen Kathetern sowie  
Phlebitis nach parenteraler Ernährung oder Therapie.

Bei Trägern von Endoprothesen, künstlichen Herzklappen  
oder intravaskulären Grafts kann es perioperativ oder spä-  
ter 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 Chemothera-  
pie) umfasst zudem opportunistische Infektionen und Tu-  
moren.

## Fieber unbekannter Ursache

► **Definition.** Die Diagnose „Fieber unbekannter Ursache“ (fever of unknown origin, FOU, prolonged FOU) wird verwendet für einen Status febrilis (mit mehrmals gemessenen Temperaturen  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ) von mindestens 3 Wochen Dauer bei Personen ohne Immunsuppression, bei denen eine umfassende, aber erfolglose ambulante oder stationäre Abklärung erfolgt ist. 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 FOU gesprochen werden soll (► Tab. 4.4).

► **Ursachen.** Die Weiterentwicklung der Nachweismethoden von Infektionserregern und der bildgebenden Verfahren sowie die Möglichkeiten einer präzisen Feinnadel-punktion oder Biopsie haben das Spektrum der Ursachen eines FOU in den letzten 50 Jahren verändert (► Abb. 4.1). Infektionskrankheiten und maligne Tumoren als Ursache eines FOU sind seltener geworden, der Anteil nicht infektiöser 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.

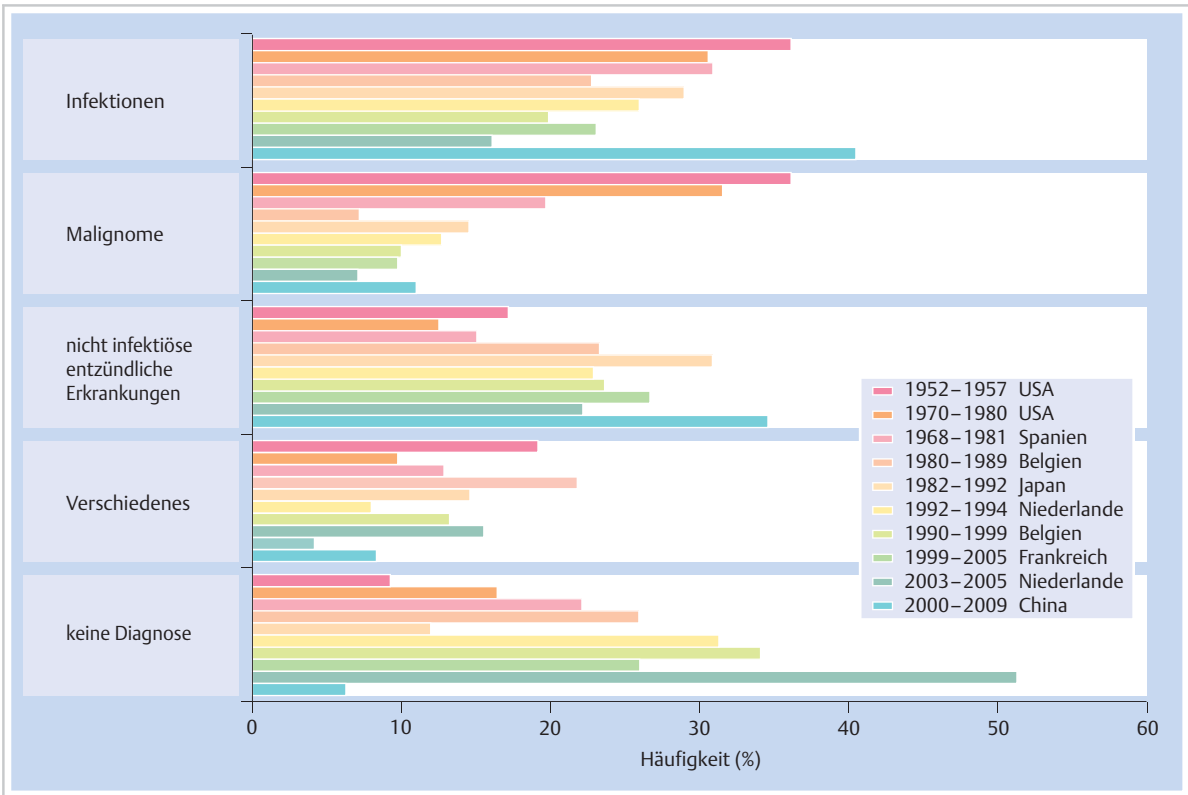
Die häufigsten Ursachen eines FOU sind in ► Tab. 4.5 zusammengefasst. Das differenzialdiagnostische Spektrum von Fieberursachen verändert sich bei Vorliegen einer Grunderkrankung (Neutropenie, HIV-Infektion, Endoprothesen) oder einer spezifischen epidemiologischen Situation (nosokomiale Infektion, Aufenthalt in oder Rückkehr von Endemiegebieten mit speziellen Infektionskrankheiten).




**Tab. 4.5** Klassische Ursachen von Fieber unbekannter Ursache (Quelle: Cunha 2007).

Kategorie	Häufig	Selten	Ungewöhnlich
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokarditis</li> <li>• Abszesse (intraabdominal, kleines Becken, renal, perinephritisch)</li> <li>• Typhus, Paratyphus</li> <li>• Miliartuberkulose</li> <li>• Tuberkulose (v. a. Niere, Meningen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mononukleose</li> <li>• Zytomegalie</li> <li>• Katzenkratzkrankheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxoplasmose</li> <li>• Bruzellose</li> <li>• Q-Fieber</li> <li>• Leptospirose</li> <li>• Histoplasmose</li> <li>• Kokzidioidomykose</li> <li>• Trichinose</li> <li>• Rückfallfieber</li> <li>• Rattenbissfieber</li> <li>• Lymphogranuloma venereum</li> <li>• chronische Sinusitis</li> <li>• Osteomyelitis</li> </ul>
Nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Still</li> <li>• Polymyalgia rheumatica</li> <li>• Arteriitis temporalis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rheumatoide Arthritis</li> <li>• systemischer Lupus erythematodes</li> <li>• Periarteriitis nodosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takayasu-Arteriitis</li> <li>• Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung</li> <li>• Gicht</li> <li>• Chondrokalzinose</li> <li>• familiäres Mittelmeerfieber</li> <li>• Sarkoidose</li> </ul>
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome</li> <li>• Hypernephrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatom</li> <li>• Lebermetastasen</li> <li>• myeloproliferative Erkrankungen</li> <li>• Kolonkarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofmyxom</li> <li>• Hirntumor, primär oder metastatisch</li> </ul>
Verschiedene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentenfieber</li> <li>• alkoholische Zirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• subakute Thyreoiditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• hypothalamische Dysfunktion</li> <li>• Schnitzler-Syndrom</li> <li>• Hyper-IgD-Syndrom</li> <li>• inflammatorischer Pseudotumor</li> </ul>





**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); 1999–2005 (Zenone, Frankreich); 2003–2005 (Bleeker-Rovers et al. Niederlande) und 2000–2009 (Jin-ling M et al. China).

## 4.1.2 Symptome und Vorgehen

► **Symptomatik.** Fieber ist meist von unspezifischen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen und Müdigkeit begleitet, teilweise auch von Schüttelfrösten.

Manche febrile Krankheitsbilder zeigen einen charakteristischen Fieberverlauf (Kontinua, remittierender und intermittierender Fiebertypus, periodische Temperatursteigerungen mit regelmäßigem oder unregelmäßigem Intervall etc.). Diese Fiebertypen sind im Abschnitt 4.8, S. 211, näher beschrieben.

In vielen Fällen tritt bei Fieber ein zusätzliches *Leitsymptom* auf, das die Differenzialdiagnose erleichtert. Häufige Leitsymptome bei Status febrilis zeigt ► Tab. 4.6.

► **Anamnese.** Besondere Bedeutung kommt der Anamnese zu. Detaillierte Angaben über die Häufigkeit der Fieberschübe, 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,

**Tab. 4.6** Status febrilis.

### Häufige Leitsymptome

- 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





Tab. 4.7 Triage des Status febrilis.

	Allgemein	Speziell (Beispiele)
Intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>• Schock, Oligurie, Exsikkose, Elektrolytentgleisung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Sepsis, septischer Schock</li> <li>• toxisches Schocksyndrom</li> <li>• Waterhouse-Friderichsen-Syndrom</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stark beeinträchtigter Patient ohne Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>• Komorbidität, die sich durch Status febrilis verschlechtern könnte oder die Ursache des Status febrilis verschlechtern könnte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis</li> <li>• Endokarditis</li> <li>• Pyelonephritis bei Diabetiker (akute komplizierte Pyelonephritis)</li> <li>• bilaterale schwerere Pneumonien und Pneumonien bei alten Patienten</li> </ul>
Ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber im Rahmen unkomplizierter Infekte</li> <li>• gering beeinträchtigter Patient mit chronischer Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkältungskrankheiten</li> <li>• unkomplizierte Harnwegsinfektion</li> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Chronic-Fatigue-Syndrom</li> </ul>

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, Nierenlogen, Wirbelsäule, Adnexe und Prostata. Affektionen dieser Organe sind gelegentlich klinisch stumm, sodass dann fälschlicherweise nach einer systemischen Ursache des Fiebers gesucht wird.

► **Weitere Abklärung.** Führen Anamnese und klinische Untersuchung zu keiner Verdachtsdiagnose oder Auffälligkeiten, hilft die Orientierung am Untersuchungsprogramm, das die Minimalanforderung darstellt, um einen febrilen Zustand als „Fieber unbekannter Ursache“ bezeichnen zu können (► Tab. 4.4) (s. Abschnitt „Fieber unbekannter Ursache“, S. 116).

► Abb. 4.2a stellt den klinischen und ► Abb. 4.2b den epidemiologischen Algorithmus bei der Differenzialdiagnose des Fiebers dar. ► Tab. 4.7 zeigt die Triage des Status febrilis.

## 4.2 Status febrilis ohne lokalisierte Symptome

### 4.2.1 Infektionskrankheiten

► **Ursachen.** Bei einem Teil der Patienten mit Status febrilis sind anamnestisch außer unspezifischen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen, Nachtschweiß (► Tab. 4.8), 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)
- Pyelonephritis

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



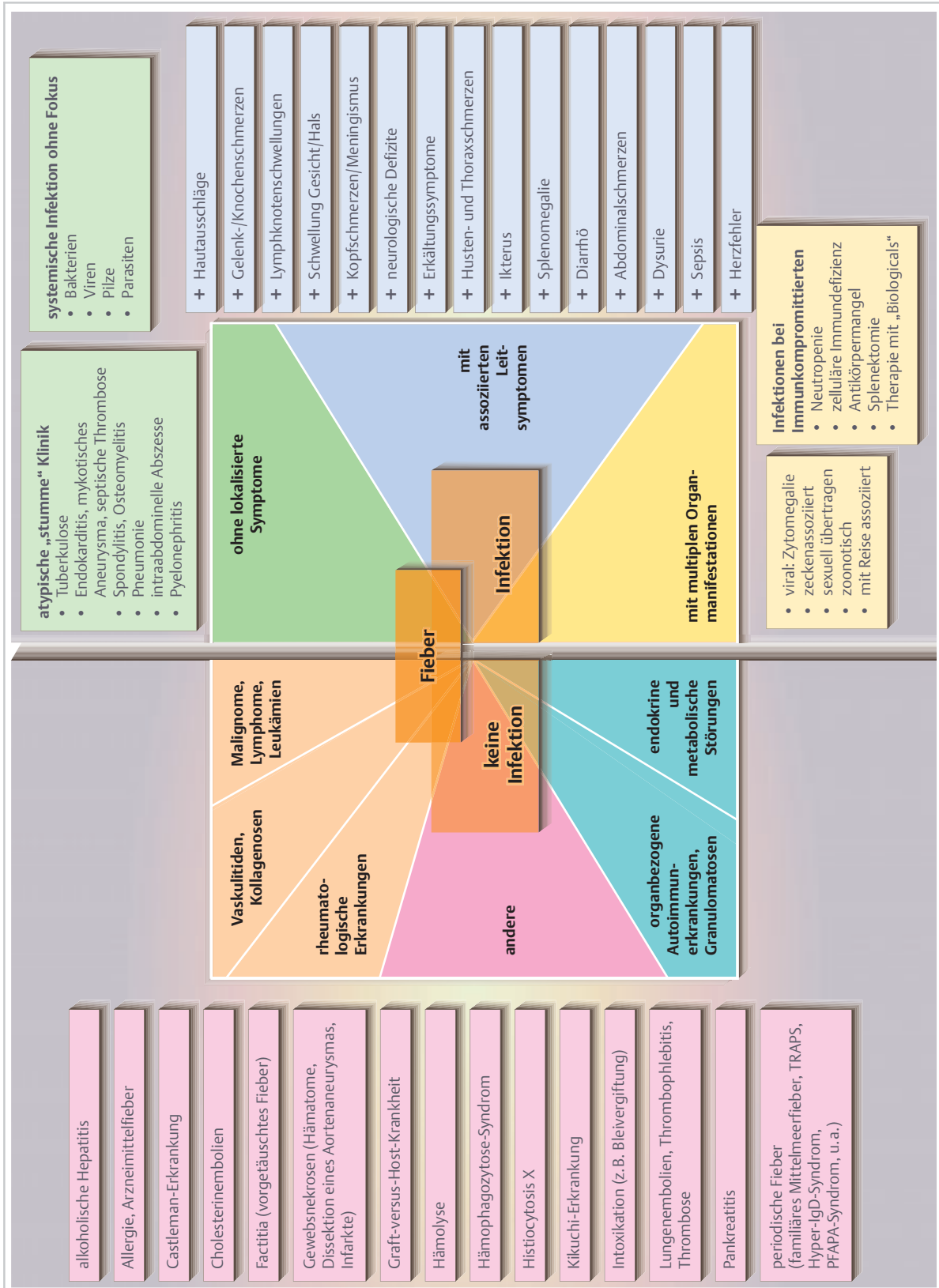


Abb. 4.2 Synopse für die Differenzialdiagnose von Fieber.

a Klinischer Algorithmus.



**Tab. 4.8** Nachtschweiß (Quellen: Reinhard 2011, Viera et al. 2003)

Ursachen	
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberkulose, nicht tuberkulöse Mykobakteriosen</li> <li>• bakterielle Infektionen: Endokarditis, Lungenabszess, Brucellose, Osteomyelitis</li> <li>• Viruserkrankungen: HIV, EBV, Zytomegalievirus, Hepatitis-C-Virus-Infektion</li> <li>• Pilzinfektionen: Histoplasmose, Kokzidioidomykose</li> </ul>
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome</li> <li>• Leukämie</li> <li>• solide Tumoren: Prostata-, Nierenzell-, Keimzell-, medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>
Endokrine Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyreose, Diabetes mellitus (Hypoglykämie), Menopause, Phäochromozytom, Karzinoid-syndrom, Orchiektomie</li> </ul>
Neurologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autonome Neuropathie</li> </ul>
Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takayasu-Arteriitis, Arteriitis temporalis</li> </ul>
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepressiva: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva</li> <li>• Antipyretika: Paracetamol, Azetylsalizylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika</li> <li>• Hormonpräparate: Antidiabetika, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Aromatasehemmer, Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten</li> <li>• Andere: Betablocker, Kalzium-antagonisten, Opioide, Protonen-pumpenhemmer, Tamoxifen, Theophyllin</li> </ul>
Substanzmissbrauch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Opioide</li> </ul>
Andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft, Panikstörungen, Schlafapnoe-Syndrom, Mastozytose, Chronic-Fatigue-Syndrom, gastroösophagealer Reflux</li> </ul>

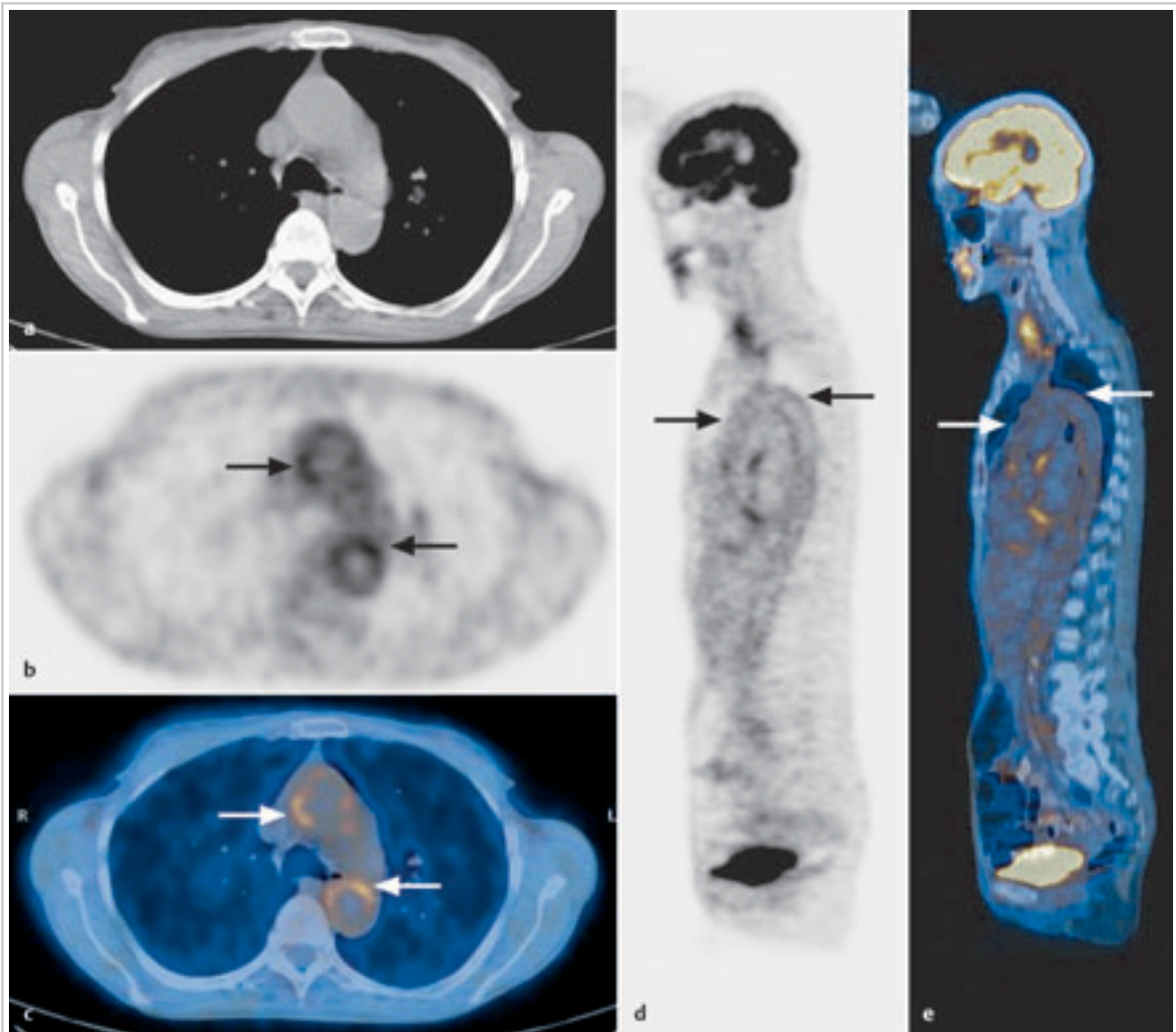
Die wichtigsten *Viruserkrankungen*, die ohne lokalisierte Symptome, aber mit gelegentlich hohem Fieber vorkommen, sind Zytomegalie, Mononukleose, HIV-Infektion und die viralen Hepatitiden im Frühstadium. Je nach Reiseanamnese oder Exposition sind das Dengue-Fieber, das „Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome“ (SFTS), eine neuartige Bunyavirus-Infektion in China, oder fieberhafte Arbovirus-(Arthropode-borne Viruses) Infektionen zu erwägen.

Systemische *Mykosen* (Kryptokokkose, Histoplasmose) sind überwiegend bei immunsupprimierten Patienten zu finden. Unter den *parasitären 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 Echokardiografie (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-Tomografie (PET) mit <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose (FDG) kann bei Fieber unbekannter Ursache oder Fieber ohne lokalisierte Symptome wichtige zusätzliche Informationen liefern und okkulte Infektionsherde, Tumoren sowie nicht infektiöse entzündliche Krankheiten (vor allem Vaskulitiden) visualisieren (► Abb. 4.3).

## 4.2.2 Nicht infektiöse Ursachen

► **Maligne Erkrankungen.** Unter den nicht infektiösen Ursachen (► Tab. 4.1) sind an erster Stelle die *malignen Lymphome* und die *Leukämien* zu nennen. Sofern keine peripheren Lymphome einer zytologischen und histologischen Untersuchung zugänglich sind, kann häufig mithilfe 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*, die mit Fieber einhergehen können, sind hepatozelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom, Lebermetastasen, Bronchuskarzinom, Pankreaskarzinom und Vorhofmyxom zu nennen. Mithilfe der bildgebenden Verfahren lassen sich diese Tumoren im Allgemeinen mit großer Sicherheit erfassen.



**Abb. 4.3** Vaskulitis der großen Gefäße bei 78-jähriger Patientin.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT (Positronen-Emissions-Tomografie mit integrierter Computertomografie). a – c zeigen eine axiale Schicht auf Höhe des aortopulmonalen Fensters mit zirkulär vermehrter FDG-Aufnahme in der Aorta ascendens und descendens (Pfeile in b und c) (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. K. Stumpe, Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich).

a Axiale CT-Schicht.

b Axiale PET-Schicht.

c Axiale PET/CT-Schicht.

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.

► **Vaskulitiden und Kollagenosen.** Aus dem Formenkreis der Vaskulitiden und Kollagenosen (s. ► Tab. 4.28) sind in erster Linie die Arteriitis temporalis, die Polymyalgia rheumatica, nicht klassifizierbare Kollagenosen (Frühform verschiedener Kollagenosen) und der systemische Lupus erythematodes zu erwähnen, die 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. Während beim Lupus erythematodes antinukleäre Anti-

körper in der Mehrzahl der Fälle positiv sind, existieren weder für die Arteriitis temporalis, die Polymyalgie noch das Still-Syndrom pathognomonische Laborbefunde.

► **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.