

Schwere Sepsis bei Peritonitis im Rahmen einer Malaria-tropica-Infektion

- Ein Fallbericht aus der operativen Intensivmedizin -

Severe falciparum malaria infection associated with sepsis and peritonitis

- Case report of an intensive care patient -

S. Manekeller^{1,2}, H. Lauschke¹, A. Hirner¹, C. Putensen², A. Hoeft², F. Stüber² und S. Schroeder²

¹ Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. A. Hirner)

² Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft)

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Zusammenfassung: Ein zwanzigjähriger Patient mit einer schweren Sepsis bei Peritonitis und einem Parasitenbefall von 49% der Erythrozyten im Rahmen einer Malaria tropica kam auf einer operativen Intensivstation zur Aufnahme. Die mit der Malaria-infektion einhergehenden Mikrozirkulationsstörungen in Lunge und Leber imponierten bei dem Patienten in Form von Mikroinfarkten, welche mittels Computertomographie dargestellt wurden. Im Abdomen manifestierten sie sich als nicht-okklusiver Mesenterialinfarkt mit Durchwanderungsperitonitis. Mikrozirkulationsstörungen am Herzen imponierten in Form einer akut aufgetretenen, deutlich reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion, die sowohl klinisch als auch mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie nachvollzogen werden konnte. Mit der Bestimmung von Procalcitonin und Interleukin-6 neben anderen Infektionsparametern verfügten wir über einen Parameter, mit dessen Hilfe es möglich war; Informationen über den Verlauf der inflammatorischen Reaktion zu gewinnen und unseren antiinfektiösen Therapieerfolg zu beurteilen.

Durch eine intensivmedizinische Behandlung der eingetretenen Organdysfunktionen und eine frühe chirurgische Therapie in Kombination mit einer effektiven antiinfektiösen Therapie konnte der Patient trotz einer statistisch belegten hohen Mortalitätsrate erfolgreich behandelt werden.

Summary: A 20-year-old male patient suffering from a complicated Plasmodium falciparum malaria infection

and severe sepsis caused by peritonitis was admitted to a surgical intensive care unit. On admission, parasitaemia was 49%. Detection of focal areas of microinfarction in the lung and liver using computed tomography demonstrated characteristic malaria-associated disturbances of microcirculation. In the abdomen, impairment of microcirculation was induced by non-occlusive mesenteric infarction accompanied by diffuse peritonitis. An acute reduction in the left ventricular ejection fraction was detected by transoesophageal echocardiography and attributed to disturbances of myocardial microcirculation. Monitoring of the systemic inflammatory reaction by assessment of interleukin-6 and procalcitonin plasma levels indicated a fast response to antibiotic treatment and a reduction in the overall inflammatory activity.

Early surgical intervention as well as adequate antibiotic therapy combined with effective fluid resuscitation was the basis of the successful treatment of the multiple organ dysfunction and life-threatening complicated falciparum malaria infection of the patient, notwithstanding the statistically confirmed high mortality rate.

Schlüsselwörter: Malaria – Sepsis – Peritonitis – Mikrozirkulation – Interleukin-6 – Procalcitonin

Key words: Malaria – Sepsis – Peritonitis – Microcirculation – Interleukin-6 – Procalcitonin.

Anamnese

Ein 20jähriger Patient kehrte, nachdem er sich vier Monate in Tansania und daran anschließend zwei Monate in Kenia aufgehalten hatte, mit seit zehn Tagen bestehendem Fieber und einem starken Krankheitsgefühl nach Deutschland zurück. Eine Malaria-prophylaxe wurde aus religiösen Gründen auf Wunsch des Patienten nicht durchgeführt. Der Hausarzt diagnostizierte anhand eines dicken Tropfens eine

Malaria-tropica-Infektion. Es wurde jedoch – ebenfalls aus religiösen Gründen – keine spezifische Therapie eingeleitet. Das übliche Vorgehen wäre eine sofortige Krankenhauseinweisung zur Einleitung einer antiinfektiösen Therapie gewesen. Im Verlauf verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten zusehends, und es kam zusätzlich zum Absetzen von dünnflüssigen Stühlen. Zwei Tage nach dem Hausarztbesuch wurde der Patient in unsere Klinik überwiesen.

Intensivmedizin

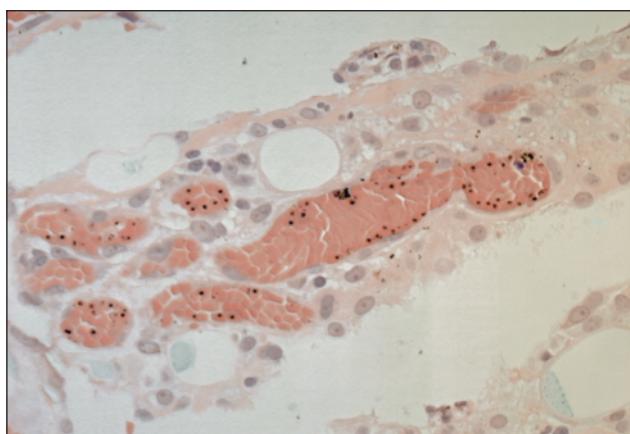


Abbildung 1: Eine Gruppe von kleinen Blutgefäßen im Omentum majus. Von Malaria-Parasiten befallene Erythrozyten, erkenntlich an dem eingeschlossenen dunklen Malaria-Pigment, adhärierend am Gefäßendothel. Die Zentren der Gefäßlumina sind weitgehend frei von parasitierten Erythrozyten. (Kunststoffeinbettung, Färbung Hämatoxylin-Eosin).

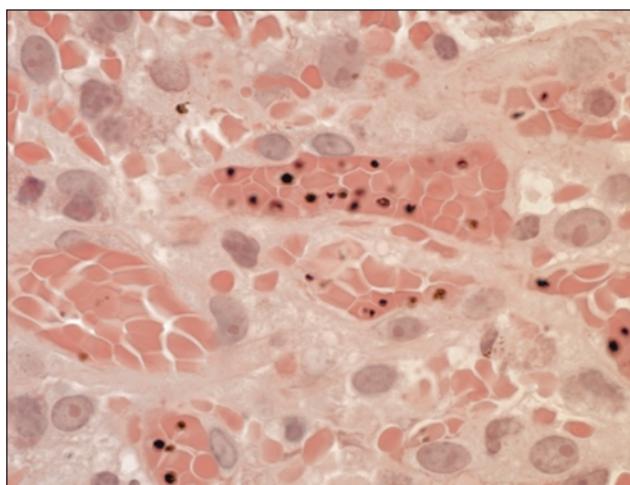


Abbildung 2: Stärkere Vergrößerung einer ähnlichen Stelle im Omentum majus.

Klinischer Verlauf und Therapie

Bei der stationären Aufnahme war der Patient somnolent, hypoton und tachykard. Er hatte ein diffus druckschmerhaftes Abdomen. Die parasitologische Untersuchung ergab, daß im Rahmen der Malaria-tropica-Infektion 49% der Erythrozyten von Plasmodium falciparum befallen waren (Tab. 1, Abb. 3a).

Angesichts einer Anämie mit einer Hämoglobin-Konzentration von 4,5 g/dl (Referenzbereich Männer 14 - 17 g/dl) und einer Kreatinin-Konzentration von 1,6 mg/dl (Referenzbereich 0,5 - 1,4 mg/dl) sowie einer beginnenden Sepsis wurde mit einer intravenösen Chinintherapie in Kombination mit Doxycyclin begonnen. Im Verlauf der ersten Nacht entwickelte der Patient ein akutes Abdomen mit brettharter Bauchdecke und hochgestellten Darmgeräuschen sowie eine intubationspflichtige Ateminsuffizienz. Darunter kam es zu einer weiteren Instabilität der Kreislaufsituierung, so daß eine differenzierte Katecholamintherapie notwendig wurde. Das aufgrund der Gesamtsituation und zur Fokussuche durchgeführte CT-Abdomen zeigte neben Aszites und verdickten Darmwänden einen Subileus ohne Stenosenachweis. Mit dieser Diagnose war die Indikation zur explorativen Laparotomie gegeben. Intraoperativ entleerte sich 1 Liter gallig gefärbtes Exsudat, und es zeigte sich eine Durchwanderungsperitonitis sowie eine venöse Stauung des gesamten Darms. Die großen Gefäße waren gut perfundiert. Die Milz war massiv gestaut, und das gesamte Mesenterium sowie das Retroperitoneum waren ödematos geschwollen. Im Abdomen fanden sich multiple vergrößerte Lymphknoten. Eine Nebenmilz, ein Lymphknoten sowie ein mesenteriales, arterielles Gefäß wurden zur histologischen Begutachtung entnommen. Wegen einer am darauffolgenden Tag nochmals geplanten Inspektion und Spülung des Abdomens wurde dieses nicht verschlossen. Aufgrund der Peritonitis wurde die Antibiotikatherapie um Meropenem und Levofloxacin erweitert. Die am folgenden Tag erneute operative Inspektion zeigte eine

Tabelle 1: Klinischer Verlauf.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PCT (ng/ml)	117,82	124,38	54,31	20,49	12,81	7,22	5,07	0,26	3,08	0,67	1,4	2,94	0,11	0,49	0,26
CRP (mg/dl)	79,2	162	184	178	148	96,8	107	84,5	94,9	66,8	56,8	71,3	61,4	17,6	22,1
IL-6 (pg/ml)	2113	542	298	272	132	72,6	33,2	41,5	37,2	31,2	35,3	37,4	16,9	9,3	18,4
HLA-DR (gebundene / Antikörper/Zelloberfläche)	8128	5632	5888	6004	7214	6918	7431	8674	7905	8128	9843	14054	21986	24547	
Leukozyten (G/L)	19,5	10,5	11,1	9,3	6,3	5,4	6	5,8	5,9	7,2	7,1	7,5	5,3	7,7	8
Temperatur (°C)	37,5	38	38,7	38,7	38,1	39,1	39,1	38,5	39,1	38,5	38,3	37,8	36,7	36,9	37
parasisierte Erythrozyten in %	49	27	0,3	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

deutliche Stauung des Mesenteriums bei insgesamt guter Durchblutung des Darms. Das Omentum majus war stellenweise nekrotisch und wurde reseziert. Am Ende der Operation war aufgrund abgeschwollener Darmschlingen und deutlich gebessertem Gesamtbefund ein Bauchdeckenverschluß möglich.

Die histologische Untersuchung ergab in der Nebenniere große Mengen von Malaria pigment und eine gesteigerte Erythrozytenphagozytose. Der Lymphknoten zeigte inaktiviertes Lymphknotengewebe. Das mesenteriale, arterielle Gefäß imponierte durch entzündliche Veränderungen in der Wand und im umgebenden adventitiellen Weichgewebe. Das resezierte Omentum majus zeigte kleinherdige Fettgewebsnekrosen, frische Einblutungen sowie herdförmige fibrinös-granulozytäre Entzündungsreaktionen. Die parasitologisch-histologische Untersuchung eines Teils des Omentum majus ergab in den kleinen Gefäßen eine starke Anreicherung von mit Parasiten befallenen Erythrozyten (Schizonten), die am Gefäßendothel adhärent waren (Abb. 1, 2).

Der Patient wurde von Beginn an nur leicht mit Propofol und Sufentanil analgosediert, um eventuelle neurologische Defizite, bedingt durch eine Blutung oder ein Hirnödem, frühzeitig erkennen zu können. Trotz eines initial reduzierten Herzzeitvolumens bei global reduzierter Pumpfunktion, welches wir sowohl durch hämodynamisches Monitoring als auch in der transösophagealen Echokardiographie nachweisen konnten, stabilisierte sich der Kreislauf zusehends. Das hämodynamische Monitoring wurde durch Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens und des extravaskulären Lungenwassers sowie des Herzzeitvolumens und peripheren Widerstandes mittels PICCO®-Katheter durchgeführt.

Wir konnten im Verlauf die kreislaufunterstützenden Medikamente reduzieren und mit der Entwöhnung vom Respirator beginnen. Es traten keine neurologischen Defizite auf. Die Extubation erfolgte nach 12 Beatmungstagen.

Das Monitoring der inflammatorischen Reaktion zeigte einen initialen Anstieg von Procalcitonin (PCT) bis auf 124 ng/ml (Referenzbereich bis 0,5 ng/ml) am 2. Tag nach Aufnahme. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Normalisierung des Wertes bis auf 0,26 ng/ml am 15. Tag des stationären Aufenthaltes (Tab. 1, Abb. 3b).

Interleukin-6 (IL-6) hatte am Tag 1 der stationären Aufnahme den höchsten Wert mit 2.113 pg/ml (Referenzbereich bis 5 pg/ml) und fiel dann bis zum 14. Tag kontinuierlich ab. Beim C-reaktiven Protein (CRP) war das Maximum erst am 3. Tag mit 184 mg/dl (Referenzbereich bis 3 mg/dl) erreicht. Im weiteren Verlauf kam es hier ebenfalls zu einem kontinuierlichen Abfall (Tab. 1, Abb. 3c). Die HLA-DR-Werte hatten am Tag 3 ihr Minimum mit 5.632 gebundenen Antikörpern/Zelloberfläche und am Tag 15 ihr Maximum mit 24.547 gebundenen Antikörpern/Zell-

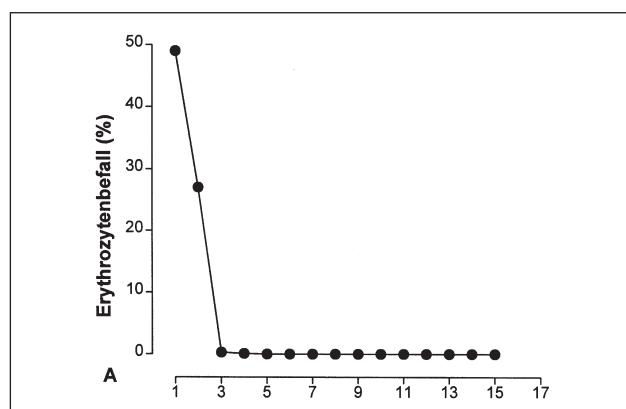


Abbildung 3a: Erythrozytenbefall bei der täglichen Untersuchung in %.

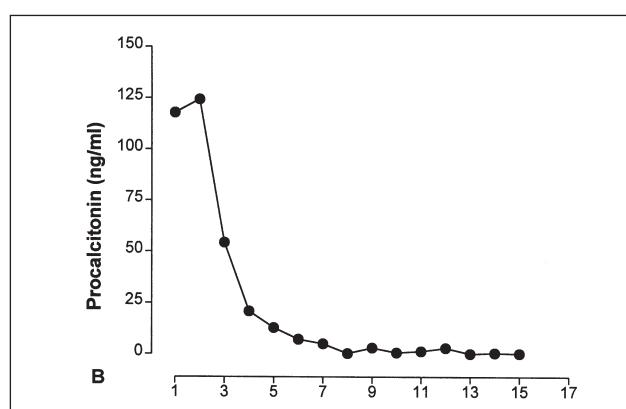


Abbildung 3b: Procalcitoninspiegel/Tag in ng/ml.

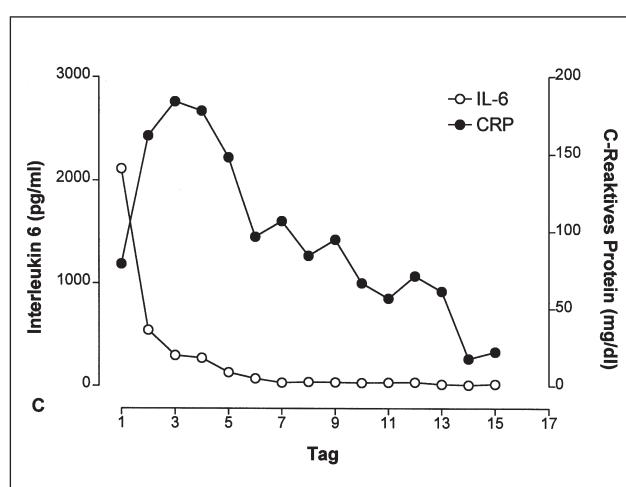


Abbildung 3c: Interleukin-6 Konzentration in pg/ml und C-reaktives Protein Konzentration in mg/dl.

oberfläche (Referenzbereich 10.000 Antikörper/Zelle) (Tab. 1). 10.000 Antikörper/Zelle sind pathologisch im Sinne einer Immunparalyse/Anergie. Hier gilt allerdings, daß an drei aufeinander folgenden Tagen ein pathologisch erniedrigter Wert nachgewiesen werden muß, bevor eine Immunparalyse diagnostiziert werden kann. Bei unserem Patienten war der HLA-DR-Wert

Intensivmedizin

11 Tage pathologisch erniedrigt. Die Leukozytenkonzentration hatte am 1. Tag mit 19,6 G/l ihren Höchstwert erreicht (Referenzbereich 4,3 - 10,5 G/l). Ab Tag 5 hatte sich der Wert normalisiert (Tab. 1). Der Patient konnte nach 14 Tagen auf unserer Intensivstation spontan atmend, mobilisiert und in relativ gutem Allgemeinzustand in sein Heimatkrankenhaus verlegt werden.

Diskussion

Ein Patient mit einer schweren Sepsis bei Peritonitis und mit einem Parasitenbefall von 49% der Erythrozyten im Rahmen einer Malaria-tropica-Infektion ist auf einer operativen Intensivstation ein seltener Fall.

Bei dem hochgradigen Befall der Erythrozyten mit Plasmodium falciparum und dem histologischen Bild der wandadhärenten, von Parasiten befallenen roten Blutkörperchen in den Kapillaren des Omentum majus ist davon auszugehen, daß die gesamte Mikrostrombahn ähnliche Veränderungen aufwies und ein Kausalzusammenhang zwischen den Mikrozirkulationsstörungen und dem intraoperativen Bild der Durchwanderungsperitonitis bestand (7). Die histologische Aufarbeitung des Omentum majus Resektates bewies die angenommenen Mikroembolien im Kapillarbereich (Abb. 1, 2). Aber nicht nur Mikrozirkulationsstörungen durch wandadhärente, mit Parasiten befallene Erythrozyten, die sich nicht mehr verformen können, erklären die pathologischen Manifestationen im Organbereich, sondern auch reaktiv entzündliche Veränderungen der Gefäßwände (9, 11). Das bei der ersten Operation resezierte arterielle Gefäß zeigte bei der histologischen Aufarbeitung eine Entzündung der Wand und des umgebenden Gewebes. Hier ist ebenfalls davon auszugehen, daß die gesamte Mikrostrombahn und das umgebende Gewebe ähnlich verändert waren. Veränderungen am Gefäßendothel im Rahmen der Sepsis und die damit einhergehende Aktivierung der Gerinnung sind zusätzliche Auslöser von Mikrozirkulationsstörungen mit nachfolgenden Ischämiezeichen in den Organen (2, 12). Diese pathophysiologischen Mechanismen können das intraoperative Bild des gräulich verfärbten Colon ascendens und Colon transversum sowie die massive Stauung der Kapillaren im gesamten Mesenterialbereich erklären. Die akut aufgetretene, reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion läßt Mikrozirkulationsstörungen im kardialen Bereich vermuten. Zeichen eines Herzinfarktes bestanden zu keinem Zeitpunkt. Die Zeichen der Mikroembolien in Lunge, Leber und Milz in Form von hypodensen Bezirken in der Computertomographie können ebenfalls Folgen der oben genannten Ursachen sein (2).

Umso erstaunlicher ist jedoch, daß es zu keinen zerebralen Komplikationen gekommen ist. Wir konnten aufgrund der nur oberflächlichen Analgosedierung die neurologische Situation des Patienten jederzeit beur-

teilen. Es wäre also möglich gewesen, bei neurologischen Auffälligkeiten sofort mit einer entsprechenden Diagnostik und Therapie zu reagieren.

Die antiinfektiöse Therapie wurde initial mit Chinidin begonnen, weil aufgrund der Anämie und der beginnenden Niereninsuffizienz die geforderten Voraussetzungen für diese Therapie gegeben waren. Ein komplizierter Verlauf bei Malaria-Infektion muß angenommen werden, wenn bei Aufnahme des Patienten mindestens einer der folgenden Befunde erhoben wird: zerebrale Beteiligung, Anämie, Nierenversagen, Lungenfunktionsstörung, Schock, Gerinnungsstörung, Azidose und hohe Parasitendichte mit einem Erythrozytenbefall von mehr als 5% (8). Die Alternativtherapie mit Chloroquin kam wegen der vorhandenen Voraussetzungen für eine Therapie mit Chinidin nicht in Betracht. Procalcitonin (PCT) ist kein spezifischer Diagnoseparameter für eine Malaria-tropica-Infektion. PCT reagiert bei systemischer Infektion mit einem Anstieg. Wir haben diesen Parameter neben IL-6, CRP, HLA-DR und Leukozyten bestimmt, um über einen Wert zu verfügen, der mit der Schwere der Erkrankung und mit deren Verlauf korreliert (10). Wichtig war uns auch, durch die Bestimmung von PCT Rückschlüsse für unsere antiinfektiöse Therapie ziehen zu können. PCT kann möglicherweise in Zukunft als Parameter zur Steuerung einer Antibiotikatherapie verwendet werden, da bei einer Abnahme der PCT-Plasmakonzentration von einem Ansprechen der antiinfektiösen Therapie ausgegangen werden muß. Die anfänglich hohen PCT- und IL-6-Spiegel verdeutlichen die massive systemische inflammatorische Reaktion bei Malariainfektion, wobei IL-6 hier als schnellster Infektionsmarker dementsprechend reagierte.

Ergebnisse von *Hollstein und Mitarbeitern* zeigen, daß die PCT-Konzentration mit der initialen Parasitendichte und mit der Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der Organdysfunktion korreliert, was sich auch in unserem Fall bestätigt hat (10). Im Verlauf der Therapie kam es genau wie bei *Davis und Mitarbeitern* und bei *Al-Nawas und Shah* zu einem schnellen Abfall von PCT im Serum (1, 5, 6).

Da bei einem so massiven Erythrozytenbefall statistisch von einer Mortalitätsrate von bis zu 50% ausgegangen werden muß, war die chirurgische Therapie, begleitet von einer effektiven antiinfektiösen Therapie und einer frühzeitigen supportiven Unterstützung der aufgetretenen Organdysfunktionen ausschlaggebend für den Behandlungserfolg (3, 4).

Literatur

1. Al-Nawas B, Shah PM: Procalcitonin in acute malaria. Eur J Med Res 1997; 2: 206-208
2. Agarwal VK, Agarwal S, Pathak T: Splenic infarct in falciparum malaria. Indian Pediatr 1997 Nov; 34 (11): 1050-1
3. Bialek R, Jablonka K, Baghai A, Löffler G, Czoske A, Reinhardt H, Sitzmann FC, Knobloch J: Complicated malaria tropica in an infant. Klein Pediatr 1999 Mar-Apr; 211(2): 75-8

4. Clark IA, Schofield L: Pathogenesis of malaria. Parasitol Today 2000 Oct; 16(10): 451-4
5. Davis TME, Assicot M, Bohoun C, St. John A, Li GQ, Ahn TK: Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 670-671
6. Davis TME, Li GQ, Sponcor JL, St. John A: Serum ionized calcium, serum and intracellular phosphate and serum parathormone concentrations in acute malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 49-53
7. Dondorp AM, Angus BJ, Hardeman MR, Chotivanich KT, Silamut K, Ruangveerayuth R, Kager PA, Withe NJ, Vreeken J: Prognostic significance of reduced red blood cell deformability in severe falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 1997 Nov; 57 (5): 507-11
8. Gill HM: Management of Severe and Complicated Malaria: A Practical Handbook. WHO 1991
9. Gopinathan VP, Bhalla IP: Peripheral vasculitis associated with falciparum malaria. J Assoc Physicians India 1987 Oct; 35 (10): 742-3
10. Hollenstein U, Loorareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amraidee S et al: Serum procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria. Am J Trop Hyg 1998; 59: 860-863
11. Sheehy TW: Disseminated intravascular coagulation and severe falciparum malaria. Lancet 1975 Mar 1; 1 (7905): 516
12. Tanios MA, Kogelman L, McGovern B, Hassoun PM: Acute respiratory distress syndrome complicating Plasmodium vivax malaria. Crit Care Med 2001 Mar; 29 (3): 665-7.

Danksagung

Dem Direktor des Parasitologischen Instituts der Universität Bonn, Professor H.M. Seitz, danke ich für die histologischen Bilder, die er mir zur Verfügung gestellt hat.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Steffen Manekeller
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn.



UMGEZOGEN ?!

Lassen Sie uns lieber rechtzeitig wissen, wohin wir in Zukunft Ihre A&I liefern sollen ...

Ich ziehe um:

Mitgliedsnr. DGAI/BDA

Abonr.

Name, Vorname

Umzugsdatum

Alte Anschrift / Straße

Neue Anschrift / Straße

Alte Anschrift / PLZ

Neue Anschrift / PLZ

Alte Anschrift / Ort

Neue Anschrift / Ort

Mitglieder der Verbände DGAI / BDA
senden nebenstehenden Coupon bitte an:
DGAI / BDA-Geschäftsstelle
Roritzerstraße 27, 90419 Nürnberg
Fax: 0911 / 3938195

Abonenten der DIomed Verlags GmbH
senden den Coupon bitte direkt an:
DIomed Verlags GmbH, Zeitschriftenvertrieb
Obere Schmiedgasse 11, 90403 Nürnberg
Fax: 0911 / 2144040
E-Mail: vertrieb@diomed.de