

Eine seltene Ursache von Atemnot und Dysphagie

Michael Mutter^a, Jacques Gubler^b, Annelies Schnider^c, Luc Weibel^a, Andreas Zollinger^a

^a Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Stadtspital Triemli, Zürich

^b Klinik für Innere Medizin, Infektiologie, Stadtspital Triemli, Zürich

^c Chirurgische Klinik, Stadtspital Triemli, Zürich

Fallbeschreibung

Die 69jährige Patientin hatte sich bei der Gartenarbeit am Knöchel an einer Berberitze verletzt. Sie war deswegen vom Hausarzt aufgrund einer Penicillinallergie mit Erythromycin behandelt worden und hatte eine Tetanus-Boosterimpfung erhalten. Wegen der Entwicklung eines Abszesses am Verletzungsort wurde sie nach einer Woche zugewiesen. In der persönlichen Anamnese war einzig eine klinisch stumme Autoimmunhepatitis bekannt. Das Labor war bis auf leicht erhöhte Leber- und Cholestaseparameter sowie diskret unter der Norm liegende Werte für Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten unauffällig.

Da die Patientin bei Eintritt über seit einigen Tagen bestehende Schluckbeschwerden berichtete, wurde eine HNO-ärztliche Beurteilung veranlasst, welche keine Ätiologie für die Symptomatik lieferte. Nach dem Débridement des Abszesses am zweiten Hospitalisationstag traten einschliessende Schmerzen in Rücken und Nacken sowie Dysphagie bis zur Schluckunmöglichkeit auf. Computertomographien von Schädel und Thorax waren unergiebig. Die Abdomen-CT stellte eine Leberzirrhose dar. Die Patientin litt nun phasenweise unter massivster Dyspnoe. Zwischen diesen Episoden präsentierte sie sich in ordentlichem Allgemeinzustand und kardio-pulmonal kompensiert. Schliesslich kam es zu einem mehrminütigen generalisierten Krampfanfall der gesamten Skelettmuskulatur mit Opisthotonus und Risus sardonicus, so dass 12 Tage nach der Initialverletzung und fünf Tage nach Spitaleintritt die Diagnose eines generalisierten Tetanus mit konvulsiven Anfällen gestellt wurde. Die Impfanamnese der in Italien gebürtigen Frau war der Familie nicht bekannt, es existierten keine Dokumente über vorhergehende Vakzinationen. Der Tetanus-Antikörpertiter war unzureichend (<100 U/l). Es wurden 1500 IE Tetanus-Immunglobulin i.m. verabreicht und eine antibiotische Therapie mit Metronidazol durchgeführt.

Trotz Isolierung von Umgebungsreizen und Diazepam i.v. konnte die Symptomatik nicht genügend kontrolliert werden, so dass die Patientin rasch intubiert und beatmet werden musste. Da auch unter Sedation mit Propofol und Diazepam

weiterhin Muskelkrämpfe auftraten, wurden bedarfsweise Muskelrelaxantien eingesetzt. Zwei Wochen nach der Intubation erfolgte die Tracheotomie. Ergänzend wurde wegen eines inadäquaten Kortisolanstiegs auf die ACTH-Stimulation Hydrokortison substituiert.

Drei Wochen nach Diagnosestellung konnten Relaxation und Sedation gestoppt werden. Die Patientin zeigte zu diesem Zeitpunkt noch einen generalisiert erhöhten Muskeltonus und eine Krampfneigung bei der Pflege. Insgesamt war das Krankheitsbild jedoch deutlich schwächer ausgeprägt. Insbesondere kam es zu keinen spontanen Muskelkrämpfen mehr. Die Patientin atmete zu diesem Zeitpunkt spontan durch das Tracheostoma.

In der vierten Hospitalisationswoche trat eine (Uro-)Sepsis mit *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* auf, welche mit Ceftazidim resistenzgerecht behandelt wurde. Ergänzend setzten wir aufgrund eines Weichteilinfektes des linken Unterarmes mit vermutetem grampositivem Erreger Clindamycin ein. Im Rahmen dieser Sepsis traten wieder schwere generalisierte Krämpfe auf: Die Patientin musste erneut sediert, relaxiert und kontrolliert beatmet werden. Fünf Wochen nach Intubation trat eine durch einen multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* verursachte eitrige Bronchitis auf, welche mit Ciprofloxacin behandelt wurde. In den darauffolgenden Tagen kam es zu einem progredienten Multiorganversagen (Kreislaufinsuffizienz, ARDS, Nierenversagen, Leberinsuffizienz). Dieses konnte schliesslich nicht mehr beherrscht werden. Die Patientin verstarb zwei Monate nach der initialen Bagatellverletzung an nosokomialen Komplikationen, obwohl der Tetanus durch die supportiven Massnahmen gut kontrolliert worden war.

Kommentar

Tetanus ist eine in den westlichen Ländern selten gewordene Erkrankung. Dank einem breiten Impfprogramm fiel die Inzidenz in der Schweiz zwischen 1979 und 1996 von 4,3 auf 1,1/1 000 000 Einwohner [1]. In den Jahren 1997 bis 2002 wurden 14 Fälle gemeldet, wobei vor allem Frauen ab dem 70. Lebensjahr betroffen waren [2]. Die auffällige Geschlechterverteilung kann

als Folge von Tetanusimpfungen während des Militärdienstes interpretiert werden und korreliert mit höheren Antikörperspiegeln auch bei älteren Männern [1]. Im Gegensatz zu anderen westlichen Ländern scheint in der Schweiz in der älteren Bevölkerung eine hohe Seroprotektion vorzuliegen (über 90%), was zumindest teilweise durch die abnehmende Zahl von Menschen, die vor der Einführung entsprechender Impfprogramme geboren wurden, erklärbar ist. Deshalb genügt i.a. eine einmalige Boosterimpfung zur sekundären Immunisation auch bei geriatrischen Patienten [1]. Bei der beschriebenen Patientin dürfte keine oder eine nur ungenügende Grundimmunisierung vorgelegen haben.

Die Inokulation und Keimung der extrem stabilen Sporen von *Clostridium tetani*, einem obligat anaeroben, grampositiven Stäbchen, in Wunden mit tiefem Redoxpotential (z.B. Nekrosen, Fremdkörper, Verbrennung, Ablederung) führt zur Bildung von Tetanospasmin [3, 4]. Dieses bindet im Bereich der motorischen Endplatte an spezifische Glykoproteine und wird von Motoneuronen internalisiert [5]. Durch einen retrograden axonalen Transport gelangt es in Rückenmark oder Hirnstamm. Dort wird es sowohl von inhibierenden lokalen glycinergen Interneuronen als auch absteigenden GABA-ergen Neuronen aufgenommen, wo es durch Hemmung der Fusion von Vesikeln mit der präsynaptischen Membran die Freisetzung der Transmitter verhindert [4, 6]. Durch die auf diese Weise un gehemmte Aktivität der Motoneuronen kommt es zur Entwicklung von Rigidität und Spasmen. Zusätzlich kann es zu unkontrollierter Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere im Sinne einer autonomen Dysfunktion kommen [4].

Beim generalisierten Tetanus kommt es zur lympho- und hämatogenen Streuung des Toxins. Das klinische Bild ergibt sich aus der Toxinfreisetzung und den je nach Länge der Neuronen unterschiedlichen Zeiten, die für den Transport des Toxins in den Zellkörper resultieren. Kurze Nervenfasern sind vor den längeren betroffen. Die Entwicklung des Vollbildes kann bis zwei Wochen dauern. Initial kommt es zu Schluckbeschwerden bis zur Schluckunmöglichkeit und Spasmen der Nacken- und Rückenmuskulatur, welche einzig als einschliessende Schmerzen imponieren können. Durch die zunehmende Toxinmenge tritt das typische Bild mit gesichts- und stammbetonten Spasmen wie Trismus, erhöhtem Tonus des *M. orbicularis oris* (Risus sardonicus) und abdominaler Rigidität auf. Generalisierte Spasmen resultieren in Opisthotonus mit Flexion der Arme und Extension der Beine. Die Krämpfe können durch Berührungen oder akustische Reize ausgelöst werden, treten aber auch spontan auf. Der Patient bleibt bei vollem Bewusstsein. Problematisch ist vor allem die Kompromittierung der Atmung durch Zwerchfellospasmen und Obstruktion der oberen Luft-

wege (z.B. Laryngospasmus) [4]. Die Hemmung der Transmitterfreisetzung ist irreversibel. Die Erholung beruht auf der Bildung neuer Synapsen, ist vollständig und dauert etwa einen Monat [4].

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Ergänzend kann der Titer von Antitetanus-Antikörpern bestimmt werden. Eine Konzentration über 150 U/l gilt als protektiv [11].

Beim Vollbild steht primär die Sicherung der Atemwege und die Aufrechterhaltung der Ventilation im Vordergrund. Mittel der Wahl zur Sedation und antikonvulsiven Behandlung sind Benzodiazepine, die durch ihre GABA-erge Wirkung den Effekt des Toxins indirekt antagonisieren. Ziel ist die vollständige Unterdrückung von Spasmen. Die Patienten müssen von Umgebungszuständen abgeschirmt werden. Wird die Symptomatik auf diese Weise nicht kontrolliert, kommen Muskelrelaxantien zum Einsatz. Die exzessive Katecholaminfreisetzung im Rahmen der autonomen Dysfunktion wird mit kombinierter α - und β -Blockade angegangen [12]. Der erfolgreiche Einsatz von β -Blockern alleine wird beschrieben; vor allem gut steuerbare Substanzen (z.B. Esmolol) kommen zur Anwendung [4, 13]. Eine weitere Option ist die kontinuierliche Magnesiuminfusion, mit der es gelingt, sowohl Spasmen als auch die autonome Dysfunktion weitgehend zu kontrollieren [14]. Als weitere Möglichkeit sei die kontinuierliche intrathekale Applikation des myotonolytischen GABA-Agonisten Baclofen erwähnt [15, 16], wobei die Praktikabilität dieses Verfahrens wegen erhöhter Meningitisgefahr beschränkt ist.

Die Rolle von Antibiotika auf den Krankheitsverlauf ist unklar. Die Sensibilität von *C. tetani* ist breit und umfasst Penicillin, Metronidazol und Makrolide [4]. Selbstverständlich und sehr wichtig ist die chirurgische Reinigung verschmutzter Wunden bzw. das Entfernen von Fremdkörpern. Die passive Immunisierung mit humanem Tetanus-Immunglobulin verkürzt die Dauer und schwächt die Ausprägung der Erkrankung [4]. Da nur das zirkulierende Toxin gebunden werden kann und das bereits in die Neuronen aufgenommene der Immunisation entgeht, sollte die Applikation so früh als möglich erfolgen. Empfohlen wird eine Minimaldosis von 500 IE, höhere Dosen sind nicht wirksamer [17]. Die intrathekale Gabe ist der intramuskulären Applikation nicht überlegen [18]. Da die Toxinproduktion zu gering ist, um eine natürliche Immunität hervorzurufen, muss der Patient zusätzlich vollständig aktiv immunisiert werden (3 Dosen nach 0, 2 und 8 Monaten [19]).

Die Prognose ist schlecht bei schwerem Krankheitsbild und autonomer Dysfunktion [7]. In bis zu 40% wird der Verlauf durch nosokomiale Pneumonien kompliziert [8]. In den USA beträgt die Letalität 18%, wobei 75% der Todesfälle über 60jährige betreffen [9]. Die Todesfallrate steigt

mit zunehmendem Alter und schwerem Krankheitsbild stark und kann über 60% erreichen [8, 10].

Learning points

In der Schweiz ist die Tetanus-Seroprotektion der Bevölkerung über 65 Jahre als gut einzustufen.

Trotzdem sollte bei Entwicklung entsprechender Symptome besonders bei älteren Frauen an die Möglichkeit eines Tetanus gedacht werden.

Wird die Chance einer frühen passiven Immunisierung nicht genutzt, droht ein schweres Krankheitsbild, welches aufgrund nosokomialer Komplikationen mit einer hohen Letalität behaftet ist.

Literatur

- Hüllstrung HD, Mausezahl D, Feuz M, Herzog C, Conzelmann M, Zimmerli W. Tetanus immunisation in geriatric patients with accidental wounds: how much is needed? *Swiss Med Wkly* 2003;133:227–32
- Bundesamt für Gesundheit: www.bag.admin.ch/infreporting/tab/tc50.htm.
- Abrutyn E. Tetanus. In: *Harrisons Innere Medizin*. 13. Auflage. Schmailzl JG ed. Mailand, Italien: McGraw-Hill; 1995:756–8.
- Bleck TP. Clostridium tetani (Tetanus). In: Mandell, Douglas, Bennet, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania. Churchill-Livingstone; 2000:2537–43.
- Herreros J, Ng T, Schiavo G. Lipid rafts act as specialized domains for tetanus toxin binding and internalization into neurons. *Mol Biol Cell* 2001;12:2947–60.
- Cornille F, Martin L, Lenoir C, Cussac D, Rocques BP, Fournie-Zaluski MC. Cooperative exosite-dependent cleavage of synaptobrevin by tetanus toxin light chain. *J Biol Chem* 1997;272:3459–64.
- Greco JB, et al. Accidental tetanus: prognosis evaluation in a historical series in a hospital in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45:35–40.
- Orellana-San Martin C, Su H, Bustamante-Duran D, Velasquez-Pagoaga L. Tetanus in intensive care units. *Rev Neurol* 2003;36:327–30.
- Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus surveillance-United States, 1998–2000. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1–8.
- Nolla-Salas M, Garcés-Brusés J. Severity of tetanus in patients older than 80 years: comparative study with younger patients. *Clin Infect Dis* 1993;16:591–2.
- Simonsen O, Bentzon MW, Heron I. ELISA for the routine determination of antitoxic immunity to tetanus. *J Biol Stand* 1986;14:231–9.
- Ernst ME, Klepser ME, Fouts M, Marangos MN. Tetanus: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 1997;31:1507–13.
- Beards SC, Lipman J, Bothma PA, Joynt GM. Esmolol in a case of severe tetanus. Adequate haemodynamic control achieved despite markedly elevated catecholamine levels. *S Afr J Surg* 1994;32:33–5.
- Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. *Anaesthesia* 2002;57:811–7.
- Boots RJ, Lipman J, O'Callaghan J, Scott P, Fraser J. The treatment of tetanus with intrathecal baclofen. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:438–42.
- Engrand N, Guerot E, Rouamba A, Vilain G. The efficacy of intrathecal Baclofen in severe tetanus. *Anaesthesiology* 1999;90:1773–6.
- Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, Brooks GF, Bennett JV. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965–1971. *JAMA* 1976;235:42–4.
- Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus. A meta-analysis. *JAMA* 1991;266:2262–7.
- Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Kommission für Impffragen. *Impfplan für routinemässige Schutzimpfungen*. Stand August 2001. Supplementum VIII. Infektionskrankheiten-Diagnose und Bekämpfung.

Korrespondenz:

Dr. med. Michael Mutter
 Institut für Anästhesie
 und Intensivmedizin
 Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstr. 497
 CH-8063 Zürich
michael.mutter@triemli.stzh.ch