

Infektionen

H.-W. Pfister, M. Klein, E. Schmutzhard, U. Meyding-Lamadé, J. Sellner, S. Menon, F. Martinez-Torres, R. Helbok, B. Pfausler, A. Grabowski, B. Kress

- 35.1 Bakterielle Meningitis – 492**
 - 35.1.1 Meningokokkenimpfung – 500
 - 35.1.2 Meldepflicht – 501
 - Literatur – 501
- 35.2 Hirnabszess und spinale Abszesse – 502**
 - 35.2.1 Hirnabszess – 502
 - 35.2.2 Spinale Abszesse – 506
 - Literatur – 508
- 35.3 Tuberkulose und andere seltenere bakterielle Infektionen des Nervensystems – 509**
 - 35.3.1 Tuberkulose – 509
 - 35.3.2 Seltene bakterielle Infektionen des Nervensystems – 511
 - Literatur – 515
- 35.4 Neuroborreliose und Neurosyphilis – 516**
 - 35.4.1 Neuroborreliose – 516
 - 35.4.2 Neurosyphilis – 517
 - Literatur – 517
- 35.5 Akute Virusinfektionen des ZNS – 518**
 - Literatur – 527
- 35.6 Chronische virale ZNS-Infektionen – 527**
 - 35.6.1 SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis) – 528
 - 35.6.2 Progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP) – 529
 - 35.6.3 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) – 529
 - Literatur – 529
- 35.7 HIV-Infektion und HIV assoziierte Krankheitsbilder – 530**
 - 35.7.1 HIV-Infektion – 530
 - 35.7.2 Postexpositionsprophylaxe – 532
 - 35.7.3 HIV-assoziierte neurologische Komplikationen – 533
 - Literatur – 535
- 35.8 Parasitäre Erkrankungen des ZNS – 536**
 - Literatur – 543
- 35.9 Pilzinfektionen des ZNS – 544**
 - Literatur – 548
- 35.10 Spinale Entzündungen – 549**
 - Literatur – 555

35.1 Bakterielle Meningitis

H.-W. Pfister, M. Klein



Trotz Weiterentwicklung moderner Antibiotika in den letzten Jahren sind die Letalitätszahlen der bakteriellen (eitrigen) Meningitis weiterhin hoch; Überlebende haben häufig neurologische Residuen. Die ungünstigen klinischen Verläufe der bakteriellen Meningitis sind meist Folge intrakranieller Komplikationen, wie z. B. eines generalisierten Hirnödems, einer zerebrovaskulären arteriellen oder venösen Beteiligung oder eines Hydrozephalus. Als Folge dieser Komplikationen kommt es häufig zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks. Bei schweren, komplizierten klinischen Verläufen der bakteriellen Meningitis kommen oft adjuvante Therapiemaßnahmen (z. B. intravenöse Gabe von hyperosmolaren Substanzen, externe Ventrikeldrainage) zum Einsatz. Bei Nachweis einer meningitisassoziierten septischen Sinus-/Venenthrombose erfolgt die dosisadaptierte intravenöse Heparintherapie.

Kürzlich konnte in einer prospektiven randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie bei Erwachsenen mit bakterieller Meningitis ein günstiger Effekt einer intravenösen Dexamethasontherapie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die Gabe von Dexamethason (unmittelbar vorher oder gleichzeitig mit der ersten Dosis der empirischen Antibiotikatherapie) führte zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit ungünstiger klinischer Verläufe und der Letalität. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass in der Dexamethasongruppe nur 14% der Patienten mit einer Pneumokokkenmeningitis verstarben, im Gegensatz dazu 34% in der Placebogruppe. Zwischenzeitlich durchgeführte Metaanalysen [28, 29, 30] bestätigten, dass die adjuvante Therapie mit Dexamethason die Letalität der bakteriellen Meningitis, insbesondere der Pneumokokkenmeningitis, im Erwachsenenalter senkt; ferner reduzierten Kortikosteroide die Zahl schwerer Hörstörungen und neurologischer Residualsymptome. Aufgrund dieser Daten kann die Gabe von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit dringendem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis (d. h. klinischer Verdacht plus trüber Liquor, Nachweis von Bakterien im Liquor in der Gramfärbung oder einer Liquorpleozytose von $>1000/\mu\text{l}$) empfohlen werden.

■ ■ ■ Inzidenz

Die jährliche Inzidenz der Meningokokkenerkrankungen beträgt in Industrieländern derzeit etwa 1–4 Erkrankungen/100.000 Einwohner. In Deutschland wurden im Jahr 2006 555 Meningokokkenerkrankungen gemeldet (2005: 627); dies entspricht einer Inzidenz von etwa 0,7 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Die Serotypisierung zeigte, dass Serogruppe-B-Meningokokken (ca. 68%) und Serogruppe-C-Meningokokken (ca. 27%) am häufigsten zu beobachten waren.

Genauere epidemiologische Daten zur Inzidenz der Pneumokokkenmeningitis im Erwachsenenalter liegen nicht vor. Bei Kindern liegen die Inzidenzzahlen bei etwa 4/100.000 Kinder unter 5 Jahren [11].

Durch die weite Verbreitung der Haemophilus-influenzae-Typ-B-Impfung ist es in den letzten 10 Jahren zu einem Rückgang der invasiven Haemophilus-influenzae-Typ-B-Erkrankungen, wie z. B. Meningitis und Sepsis, bei Kindern unter 5 Jahren um $>99\%$ gekommen [3]. In Deutschland erkranken derzeit nur noch etwa 30 Kinder im Alter bis zu 5 Jahren pro Jahr an einer HiB-Meningitis [5]. Bei den Erkrankten handelt es sich überwiegend um nicht oder inkomplett geimpfte Kinder; etwa 3% der erkrankten Kinder versterben.

■ ■ ■ Ätiologie

Die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis im **Erwachsenenalter** sind *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis*. Ferner wird die bakterielle Meningitis verursacht durch: *Listerien* ($<5\%$ der Fälle), *Staphylokokken* (je nach Literaturangabe 1–9% der Fälle), gramnegative *Enterobakterien* inkl. *Pseudomonas aeruginosa* ($<10\%$ der Fälle) und *Haemophilus influenzae* (1–3%).

Die häufigsten Keime der eitrigten Meningoenzephalitis im **Kindesalter** sind *Pneumokokken* und *Meningokokken* und in der **Neugeborenenperiode** *Streptococcus agalactiae* (Gruppe-B-Streptokokken), gramnegative *Enterobakterien* und *Listerien*.

Meningokokkenmeningitisepidemien werden überwiegend durch Serogruppe-A-Meningokokken verursacht und kommen in Entwicklungsländern vor, z. B. im »Meningitisgürtel« Afrikas (südlich der Sahara und nördlich des Äquators von der Ost- bis zur Westküste) sowie in Südamerika und Asien. *Meningokokken* werden durch Tröpfcheninfektion übertragen, die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3–4 Tage, kann aber in einem Bereich zwischen 2 und 10 Tagen liegen.

Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis bei **immunsupprimierten Patienten** sind gramnegative *Enterobakterien* inkl. *Pseudomonas aeruginosa*, ferner *Streptococcus pneumoniae* und *Listeria monocytogenes* [14, 20].

Im Erregerspektrum einer **nosokomialen bakteriellen Meningitis** dominieren Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, inkl. methicillinresistente Staphylokokken) und gramnegative *Enterobakterien*.

Anaerobe Bakterien sind häufige Erreger eines Hirnabszesses, jedoch seltene Ursache einer eitrigten Meningitis ($<1\%$ der Fälle). Gemischte bakterielle Infektionen finden sich bei etwa 1% der Meningitisfälle, insbesondere bei Patienten mit Immunsuppression, posttraumatischer oder postoperativer Meningitis oder bei parameningealen Infektionsherden [20].

Mehr als 50% der erwachsenen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis haben prädisponierende Faktoren oder Grundkrankheiten, insbesondere parameningeale Infektionen (z. B. Otitis oder Sinusitis, Mastoiditis, Hirnabszess oder subdurales Empyem), eine vorausgegangene neurochirurgische Operation,

■ **Tab. 35.1.** Grundkrankheiten oder prädisponierende Faktoren bei 87 erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis

Grundkrankheiten/prädisponierende Faktoren	n (%)
Otitis, Sinusitis	50 (57,5)
Chronische abwehrschwächende Krankheiten	27 (31,0)
— Chronischer Alkoholismus	14 (16,1)
— Malignome	6 (6,9)
— Diabetes mellitus	5 (5,7)
— Immunsuppressive medikamentöse Therapie	3 (3,4)
— Terminales Nierenversagen	2 (2,3)
— Chronische Hepatitis (Leberzirrhose)	2 (2,3)
Pneumonie	19 (21,3)
Liquorfistel	18 (20,7)
Asplenie	11 (12,6)
Endokarditis	2 (2,3)

einen anamnestischen Hinweis auf ein Schädelhirntrauma mit oder ohne Durafistel, einen septischen Herd, wie z. B. Pneumonie oder eine septische Endokarditis, oder aber Zeichen einer Abwehrschwäche (z. B. Diabetes mellitus, chronischer Alkoholismus, Z. n. Splenektomie, immunsuppressive medikamentöse Therapie, HIV-Infektion) oder eine Malignomkrankung (■ Tab. 35.1; [7]).

■■■ Pathophysiologie

Durch die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien und Zellkulturuntersuchungen konnte in den letzten Jahren unser Verständnis der komplexen pathophysiologischen Mechanismen des zerebralen Schadens im Verlauf der bakteriellen Meningitis deutlich verbessert werden [9]. Durch eine bessere Kenntnis der Pathogenese und Pathophysiologie der Meningitis können möglicherweise neue adjuvante Therapiestrategien entwickelt werden, um die Prognose der Erkrankung zu verbessern. Wir wissen, dass bestimmte Zellwandkomponenten (z. B. Lipopolysaccharide, Teichonsäuren oder Peptidoglykane), aber auch mikrobielle Toxine (z. B. Pneumolysin) in der Induktion der Entzündungsantwort von entscheidender Bedeutung sind. Bakterien, wie z. B. Pneumokokken, können zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-Kappa-B führen, entweder direkt (z. B. durch Freisetzung von Wasserstoffperoxid) oder indirekt durch Rezeptoraktivierung (z. B. durch Interaktion von Zellwandkomponenten mit Toll-like-Rezeptoren (TLR) oder mit dem Interleukin-1-Rezeptor und nachfolgender Aktivierung des MyD88-Signalweges).

Anhand von experimentellen und klinischen Studien konnten in den letzten Jahren verschiedene Entzündungsmediatoren

identifiziert werden, die im Verlauf der Meningitis von Bedeutung sind, wie z. B. die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β , IL-6, Tumor-Nekrose-Faktor- α , Chemokine, Arachidonsäuremetaboliten, plättchenaktivierender Faktor, reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid und Peroxynitrit [8]. Verschiedene Oxidanzien, wie z. B. Peroxynitrit, können auf verschiedene Art und Weise zur Entstehung von ZNS-Komplikationen bei der Meningitis führen. So kann es zur Induktion einer Lipidperoxidation oder zur Aktivierung des nukleären Reparaturzyklus Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) mit anschließendem Energieverbrauch kommen; beide Signalwege können zu einer endothelialen Dysfunktion und zum Endothelzellschaden führen.

Infolge der endothelialen Funktionsstörung kommt es zu einer Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Autoregulation, einer Störung der Kohlendioxidreaktivität zerebraler Gefäße und zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Die Entstehung eines vasogenen Hirnödems gehört zu den wichtigsten Ursachen eines erhöhten intrakraniellen Drucks im Verlauf der Meningitis. Ein erhöhter intrakranieller Druck kann in zweierlei Hinsicht gefährlich werden, zum einen durch Entstehung einer zerebralen Einklemmungssymptomatik, zum anderen durch eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks mit der Gefahr zerebraler Ischämien.

■■■ Symptomatik

Klinische **Leitsymptome** der bakteriellen (eitrigen) Meningitis sind:

- Kopfschmerzen,
- Meningismus,
- hohes Fieber,
- Übelkeit, Erbrechen und
- Lichtscheu.

Ferner können ein Verwirrtheitssyndrom, eine Vigilanzstörung und epileptische Anfälle auftreten. Etwa 10% der Patienten haben eine Hirnnervenbeteiligung, der Häufigkeit nach des III., VI., VII. und VIII. Hirnnerven. Hörstörungen, die meist Folge einer eitrigem Labyrinthitis sind, finden sich bei etwa 10–20% der Patienten mit bakterieller Meningitis, bei Patienten mit Pneumokokkenmeningitis sogar bei bis zu 30%. Bei etwa 75% der Patienten mit einer Meningokokkenmeningitis ist bei Krankenhausaufnahme ein Exanthem (das Spektrum reicht von einzelnen Petechien bis zu ausgedehnter Purpura mit Hautnekrosen) nachweisbar [1].

Etwa 50% der invasiven Meningokokkenerkrankungen verlaufen als eitrigem Meningitis, 25% schwerpunktmäßig als Sepsis, weitere 25% zeigen Mischformen (Meningitis und Sepsis). Bei etwa 10–15% der septischen Erkrankungen treten besonders schwere Formen des septischen Schocks auf, die als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bekannt sind und eine sehr hohe Letalität aufweisen.

■ ■ ■ Verlauf

Komplikationen unterschiedlichen Schweregrads kommen bei etwa 50% der erwachsenen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis in der Akutphase der Erkrankung vor (■ Tab. 35.2 und ■ Tab. 35.3; [7, 18, 20]).

Wichtig

Da die erste Woche der Erkrankung als kritische Zeit im Verlauf der bakteriellen Meningitis angesehen wird, sollen Patienten mit einer bakteriellen Meningitis in der Initialphase der Erkrankung auf einer Intensivstation behandelt werden.

Die wichtigsten zerebralen Komplikationen sind Hirnödeme (vasogen, zytotoxisch oder interstitiell), Hydrozephalus (sowohl Verschlusshydrozephalus als auch kommunizierender Hydrozephalus) und zerebrovaskuläre Komplikationen (■ Abb. 35.1 bis ■ Abb. 35.3).

Zerebrovaskuläre Komplikationen im arteriellen (Arteriitis, Vasospasmus) und im venösen Bereich (septische Sinus- oder kortikale Venenthrombose) können zu Infarkten mit schweren irreversiblen zerebralen Schäden und zu einem erhöhten intrakraniellen Druck infolge eines zytotoxischen Ödems führen. Weitere Ursachen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sind

■ Tab. 35.2. Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen

Komplikation	Häufigkeit
Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung	10–15%
Zerebrovaskuläre Beteiligung: <ul style="list-style-type: none"> ■ Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis (Stenosen, Kaliberschwankungen), Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, zerebrale Autoregulationsstörung ■ Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen 	15–20%
Hydrozephalus (Verschlusshydrozephalus, Hydrozephalus aresorptivus)	10–15%
Vestibulokochleäre Beteiligung (Hörstörungen, Vestibulopathie)	10–30%
Hirnnervenpareesen (II., III., VI., VII., VIII. Hirnnerv)	ca. 10%
Zerebritis (Hirnhlegmone)	<5%
Sterile subdurale Effusion ^a	ca. 2%
Hirnabszess, subdurales Empyem ^b	Selten

^a Insbesondere bei Kindern unter 2 Jahren; ^b insbesondere bei Neugeborenen mit *Citrobacter-diversus*- oder *Proteus-species*-Meningitis



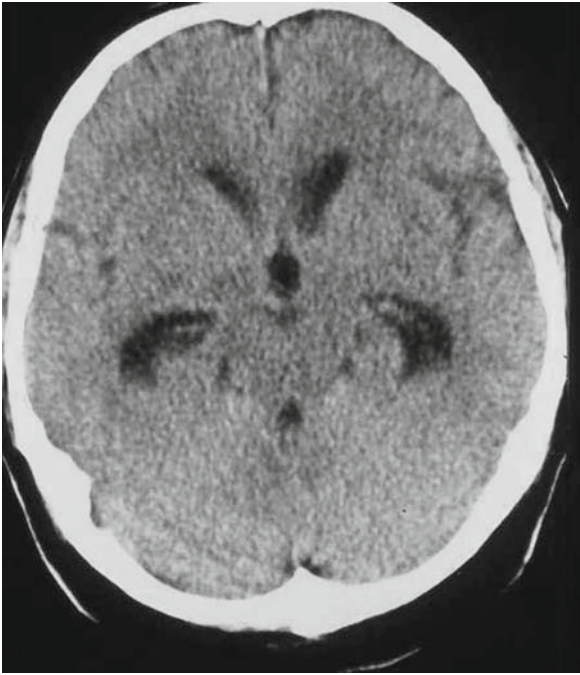
■ Abb. 35.1. Diffuses Hirnödem bei einer Patientin mit Meningokokkenmeningitis.

eine Zunahme des intrakraniellen Blutvolumens durch eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation oder eine septische Sinus- oder Venenthrombose sowie eine Liquorzirkulationsstörung mit Entstehung eines Hydrozephalus.

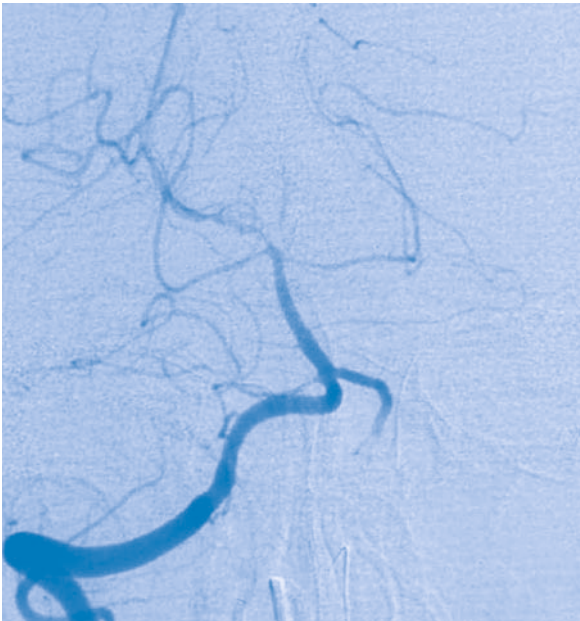
Neben den zerebralen Komplikationen können sich folgende extrakranielle Komplikationen in der Akutphase der bakteriellen Meningitis entwickeln: septischer Schock, Verbrauchskoagulopathie, »adult respiratory distress syndrome« (ARDS), Arthritis (septisch und reaktiv), Elektrolytstörungen, wie Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SI-ADH), zerebrales Salzverlustsyndrom oder zentraler Diabetes insipidus, Rhabdomyolyse, Pankreatitis, septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis, Blindheit als Folge einer Vaskulitis und spinale Komplikationen (z. B. Myelitis oder spinale Vaskulitis; [6, 20]).

■ ■ ■ Diagnostik

Entscheidend für die Diagnose der bakteriellen Meningitis ist die Liquoruntersuchung. Der eitrig-trübe Liquor zeigt typischerweise eine granulozytäre Pleozytose über 1000 Zellen/ μ l, eine schwere Blut-Liquor-Schrankenstörung und eine Liquorglukoseerniedrigung (meist <30 mg/dl; Liquor-/Serum-Glukose-Quotient <0,3). Bei Patienten mit extrem niedrigen Li-



■ **Abb. 35.2.** Hydrozephalus bei einem Patienten mit Pneumokokkenmeningitis.



■ **Abb. 35.3.** Arterielle Gefäßkomplika­tion bei einem Patienten mit Pneumokokkenmeningitis: Vasospasmus der A. cerebri posterior rechts und fehlende Darstellung der A. cerebri posterior links.

■ **Tab. 35.3.** Spektrum der Komplikationen bei Pneumokokkenmeningitis (87 erwachsenen Patienten)

Komplikation	n (%)
Diffuses Hirnödem	25 (28,7)
Hydrozephalus	14 (16,1)
Arterielle zerebrovaskuläre Komplikation	19 (21,8)
Venöse zerebrovaskuläre Komplikation	9 (10,3)
Spontane intrakranielle Blutung	8 (9,2)
— Subarachnoidalblutung (bei Vaskulitis)	2 (2,3)
— Subarachnoidal- und intrazerebrale Blutung (bei Vaskulitis)	2 (2,3)
— Intrazerebrale Blutung (bei Sinusthrombose)	1 (0,9)
— Intrazerebrale Blutung (unklarer Ursache)	3 (3,4)
Zerebritis	4 (4,6)
Epileptische Anfälle	24 (27,6)
Hirnnervenpareesen	4 (4,6)
Spinale Komplikation (Myelitis)	2 (2,3)
Hörstörung	17 (19,5) ^a
Septischer Schock	27 (31)
Verbrauchskoagulopathie	20 (23,0)
Nierenversagen (Hämo­filtration)	10 (11,5)
Adult respiratory distress Syndrome (ARDS)	6 (6,9)

Meningitisassoziierte intrakranielle Komplikationen entwickelten sich bei 65 (74,7%) und systemische Komplikationen bei 33 (37,9%) Patienten.

^a bezogen auf alle Patienten (bzw. 25,8% der Überlebenden)

quorglukosekonzentrationen (<5 mg/dl) findet sich in der Regel eine sehr große Zahl von Bakterien im Liquor (Bakterienrasen im Gram-Präparat). An einzelnen Zentren wird die Bestimmung von Liquorlaktat (Werte meist >3,5 mmol/l) der Glukosebestimmung vorgezogen. Liquorzellzahlen <1000 Zellen/μl können bei der bakteriellen Meningitis sehr früh im Krankheitsverlauf, bei antibiotisch anbehandelten Patienten, bei fulminanten Krankheitsverläufen und bei abwehrgeschwächten (z. B. leukopenischen) Patienten beobachtet werden.

Der Erregernachweis im Liquor ist mit verschiedenen Methoden möglich:

- mikroskopisch mittels Gram-Färbung (oder Methylenblau-Färbung) und
- bakteriologisch mittels Kultur.

Der Nachweis von Bakterien im Liquor ist mit den genannten Methoden bei 70–90% der Patienten mit eitriger Meningitis möglich. Bei etwa 50% der Patienten mit bakterieller Meningitis sind die Blutkulturen positiv; Blutkulturen müssen deshalb vor Beginn der Antibiotikatherapie angelegt werden. Bei klinischem Verdacht auf eine Meningokokkenkrankung und negativem mikroskopischen sowie kulturellen Ergebnis kann eine Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Nachweis der Meningokokken-DNA im Liquor und im Blut (vorzugsweise EDTA-Blut) in die Wege geleitet werden.

Als Indikationen für den Einsatz von Verfahren zum Antigennachweis klassischer Meningitiserreger (z. B. Antigennachweis von *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *Streptococcus agalactiae*) gelten [13, 20]:

- Bestätigung unklarer mikroskopischer Liquorbefunde,
- Liquor bei deutlicher Pleozytose und negativem mikroskopischem Befund,
- Liquor eines Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung.

Im Blut finden sich eine Leukozytose sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (mögliche Ausnahme: immunsupprimierte Patienten). Die Bestimmung des Serumprocalcitonins ist für die Unterscheidung einer bakteriellen von einer nicht-bakteriellen Meningitis hilfreich [23].

Bei jedem Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis muss am Aufnahmetag eine bildgebende Untersuchung durchgeführt werden, in der Regel ein Schädel-CT mit Knochenfenster [20]. Mögliche Befunde, die im Schädel-CT oder -MRT bei einem Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis nachgewiesen werden können, sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst.

Mögliche Befunde, die im Schädel-CT oder -MRT bei der bakteriellen Meningitis zur Darstellung kommen können

- Hirnschwellung (Hirnödem; Hirnvolumenzunahme bei Sinus-/Venenthrombose)
- Hydrozephalus
- Infarkte (evtl. hämorrhagisch transformiert) bei zerebraler Vaskulitis oder septisch-embolischer Herdenzephalitis oder Stauungsinfarkte bei Sinus-/Venenthrombose
- Intrazerebrale Blutung (Blutung bei Verbrauchskoagulopathie; Stauungsblutung bei Venenthrombose)
- Zerebritis (Hirnhlegmone)
- Ventrikulitis (Ventrikelempyem)
- Hirnabszess oder subdurales Empyem (die sekundär zu einer Meningitis geführt haben)
- Parameningealer Infektionsherd im Knochenfenster (z. B. Sinusitis, Mastoiditis)
- Intrakranielle freie Luft bei Durafistel
- Meningeale und ventrikuläre ependymale Kontrastmittelaufnahme

In Absprache mit den HNO-ärztlichen Kollegen erfolgen ggf. eine CCT-Untersuchung in koronarer Schnittführung sowie ein Dünnschicht-CT von Felsenbein und Mastoid.

Für die Diagnostik zerebrovaskulärer Komplikationen werden eingesetzt:

- transkranielle Dopplersonographie (TCD) und
- Kernspintomographie (insbesondere T2-Wichtung, perfusions- und diffusionsgewichtete MRT) sowie
- MR-Angiographie und
- digitale Subtraktionsangiographie.

Zum Nachweis vestibulokochleärer Funktionsstörungen im Verlauf der Meningitis werden folgende Untersuchungen durchgeführt: Audiometrie, akustisch evozierte Hirnstammpotenziale, otoakustische Emissionen und Elektronystagmographie mit Kalorik.

■ ■ ■ Allgemeines Vorgehen

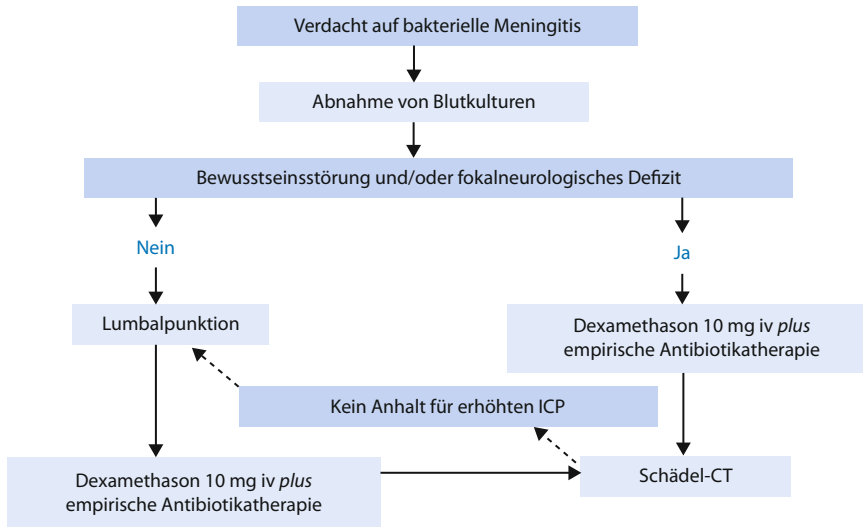
Allgemeines Vorgehen im Krankenhaus bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis: Nach der klinischen Untersuchung sollte bei dringendem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis unmittelbar die lumbale Liquorpunktion erfolgen – wenn keine Bewusstseinsstörung und kein fokalneurologisches Defizit vorliegt (■ Abb. 35.4); nach Abnahme von Blutkulturen werden sofort Dexamethason und Antibiotika gegeben (■ Tab. 35.4; [20]).

Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten und Patienten mit fokalneurologischem Defizit (z. B. Hemiparese), bei denen der dringende Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, ist vor der Liquoruntersuchung ein Schädel-CT mit der Frage eines erhöhten intrakraniellen Drucks (z. B. Hirnabszess, Hydrozephalus) erforderlich. Um keine Zeit durch das Warten auf das CT zu verlieren, sollen bei diesen Patienten bereits unmittelbar nach der Blutentnahme (für das Anlegen einer Blutkultur) Dexamethason und Antibiotika gegeben werden. Danach wird möglichst schnell ein Schädel-CT durchgeführt, anschließend (wenn der CT-Befund nicht dagegen spricht) eine Liquorpunktion [20].

Kontraindikationen für die Liquorpunktion sind computertomographische Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (z. B. generalisiertes Hirnödem, Hydrozephalus, Hirnabszess) und klinische Zeichen der Einklemmung (z. B. komatöser Patient, einseitig erweiterte und nicht lichtreagible Pupille). Allerdings kann eine signifikante Erhöhung des intrakraniellen Drucks mittels CT nicht ausgeschlossen werden [16, 31].

Es muss möglichst bald nach Aufnahme des Patienten eine HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung erfolgen. Wenn klinisch (z. B. Otitis) oder im CT ein parameningealer Entzündungsherd (z. B. Sinusitis) als mögliche Ursache für die bakterielle Meningitis nachgewiesen wird, soll möglichst rasch (wenn möglich am Aufnahmetag) die operative Fokussanierung erfolgen. In Abhängigkeit von der Anamnese und vom klinischen Befund soll nach anderen infektiösen Foci gesucht werden (z. B.

■ **Abb. 35.4.** Vorgehen bei Verdacht auf bakterielle Meningitis.



Thoraxröntgenaufnahme, Abdomensonographie/CT, Echokardiographie).

■■■ Therapie

Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis

Ist der Erreger nicht bekannt, wird empirisch unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, der prädisponierenden Faktoren und der damit wahrscheinlichsten Bakterien behandelt (■ Tab. 35.4 und ■ Tab. 35.5; [20]).

Eine Antibiotikatherapie muss bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis möglichst schnell begonnen werden

[2, 22]. Eine Verzögerung der Antibiotikatherapie um mehr als 3 Stunden nach Krankenhausaufnahme muss unbedingt vermieden werden [2]; in einer prospektiven Multicenterstudie bei 156 erwachsenen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis konnte nachgewiesen werden, dass eine Verzögerung der Antibiotikatherapie um mehr als 3 Stunden mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist. Ferner wurde in einer retrospektiven Datenanalyse (119 Patienten mit einem Alter ≥ 16 Jahren und einer bakteriellen Meningitis, 56% hatten eine Pneumokokkenmeningitis), gezeigt, dass Patienten, die später als 6 Stunden nach Krankenhausaufnahme mit Antibiotika behan-

■ **Tab. 35.4.** Initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (ohne Erregernachweis)

Altersgruppe	Empfohlenes Antibiotikaregime
Neugeborene	Cefotaxim + Ampicillin
Kleinkinder und Kinder	Cephalosporin der 3. Generation ^a
Erwachsene	
<ul style="list-style-type: none"> — gesund, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben (»community acquired«) — nosokomial (z. B. nach neurochirurgischer Operation oder Schädelhirntrauma) — abwehrgeschwächte, ältere Patienten — Shuntinfektion 	<ul style="list-style-type: none"> — Cephalosporin der 3. Generation + Ampicillin^b — Vancomycin + Meropenem (oder Vancomycin + Ceftazidim)^c — Cephalosporin der 3. Generation + Ampicillin — Vancomycin + Meropenem (oder Vancomycin + Ceftazidim)^c

^a z. B. Cefotaxim oder Ceftriaxon

^b In Regionen mit einem hohen Anteil penicillinresistenter Pneumokokken (z. B. Frankreich, Spanien, Ungarn, Australien, Neuguinea, Südafrika und in einzelnen Gebieten in Amerika) sollte in der Initialtherapie eine 2er Kombination wie z. B. Ceftriaxon + Rifampicin oder Ceftriaxon + Vancomycin verabreicht werden [12]

^c einheitliche Empfehlungen liegen in der Literatur nicht vor

■ **Tab. 35.5.** Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis (bei bekanntem Erreger)

Bakterieller Erreger	Üblicherweise wirksame Antibiotika ^a
N. meningitidis	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin, Rifampicin
S. pneumoniae, penicillinempfindlich S. pneumoniae, intermediär penicillinempfindlich (MIC 0,1–1 µg/ml) S. pneumoniae, penicillinresistent (MIC >1 µg/ml)	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim) Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem, Cefepim Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin oder Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin
H. influenzae	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin
S. agalactiae (Gruppe-B-Streptokokken)	Penicillin G (+ Gentamicin), Ceftriaxon, Ampicillin (+ Gentamicin), Vancomycin
Gram-negative Enterobacteriaceae (z. B. Klebsiella, E. coli, Proteus)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim); Meropenem, Cefepim
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim + Aminoglykosid, Meropenem+ Aminoglykosid, Cefepim + Aminoglykosid, Ciprofloxacin
Methicillinempfindliche Staphylokokken	Cefazolin, Fosfomycin, Rifampicin, Vancomycin, Linezolid ^b (oder Flucloxacillin)
Methicillinresistente Staphylokokken	Vancomycin, Fosfomycin oder Rifampicin (in Kombination mit Vancomycin), Linezolid ^b , Trimethoprim-Sulfamethoxazol
Listeria monocytogenes	Ampicillin +Gentamicin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Meropenem
Bacteroides fragilis	Metronidazol, Meropenem, Clindamycin

^a Die Wahl der Antibiotika richtet sich nach dem Ergebnis der Resistenzprüfung (Antibiogramm).

^b Linezolid (Zyvoxid) hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig; es wurde erfolgreich bei Staphylokokkeninfektionen des Zentralnervensystems eingesetzt [15, 25]. Der Einsatz von Linezolid kommt in Betracht, wenn Vancomycin kontraindiziert ist oder aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden muss. Linezolid und Meropenem sind nicht allein aufgrund ihrer Kosten Reservemedikamente und deshalb vorwiegend bei o. g. Indikationen einzusetzen.

delt wurden, ein 8,4-mal höheres Risiko hatten, an der Meningitis zu versterben [22].

Liegt das Antibiogramm vor, muss die intravenöse Antibiotikatherapie entsprechend angepasst werden (■ Tab. 35.6 und ■ Tab. 35.7; [20]). Die intraventrikuläre Vancomygingabe kommt für die Therapie einer katheterassoziierten Ventrikulitis in Betracht, die durch Staphylokokken hervorgerufen wird [17].

Die empfohlene Behandlungsdauer mit Antibiotika liegt bei unkompliziertem Verlauf einer H.-influenzae-Meningitis und Meningokokkenmeningitis bei 7–10 Tagen, einer Pneumokokkenmeningitis bei (10–)14 Tagen. In der Behandlung der Listerienmeningitis und der durch gramnegative Enterobakterien verursachten Meningitis wird meist über 3 Wochen (oder länger) therapiert.

Eine routinemäßige Liquorkontrollpunktion ist nicht erforderlich. Bei unbekanntem Erreger und fehlender klinischer Besserung kann eine erneute Liquorpunktion (wenn keine Kontraindikationen bestehen) erwogen werden.

Wenn es innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie zu keiner klinischen Besserung kommt, müssen folgende Ursachen bedacht werden:

- Auftreten von intrakraniellen Komplikationen,
- Persistierender infektiöser Fokus (insbesondere ein nicht sanierter oder unzureichend operierter parameningealer Fokus wie z. B. eine Mastoiditis, Sinusitis oder Otitis media),
- inadäquates Antibiotikaregime (z. B. unwirksames Antibiotikum oder zu niedrige Dosis).

Es müssen dann entsprechende diagnostische Maßnahmen (z. B. Bildgebung, HNO-Konsiliaruntersuchung) in die Wege geleitet werden. Wenn der Erreger der eitrigen Meningitis nicht isoliert werden konnte, sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Antibiotikatherapie eine Erweiterung bzw. ein Umsetzen der Antibiotika erwogen werden.

■ **Tab. 35.6.** Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter: Dosierungsempfehlungen

Antibiotikum (Handelsname)	Tagesdosis (Dosisintervall)
Penicillin G (Penicillin)	20- bis 30-mal 10 ⁶ U/24 h (alle 4–6 h)
Ampicillin (Binotal)	12–15 g/24 h (alle 4–6 h)
Cefotaxim (Claforan)	6–12 g/24 h (alle 8 h)
Ceftazidim (Fortum)	6 g/24 h (alle 8 h)
Ceftriaxon (Rocephin)	4 g/24 h (alle 12 oder 24 h)
Meropenem (Meronem)	6 g/24 h (alle 8 h)
Fosfomycin (Infectofos)	15 g/24 h (alle 8 h)
Rifampicin (Rifa)	600 mg/24 h (alle 24 h)
Vancomycin ^a (Vancomycin)	2 g/24 h (alle 6–12 h)
Ciprofloxacin (Ciprobay)	1,2 g/24 h (alle 8 h)

^a Serumspiegelbestimmungen erforderlich

Therapie wichtiger intrakranieller Komplikationen

Finden sich Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, müssen ICP-senkende Maßnahmen erfolgen (z. B. Oberkörperhochlagerung auf 30°, Osmotherapie mit Mannit, Sorbit oder Glycerin, bei beatmeten Patienten Normoventilation, bei sonst nicht beherrschbarem intrakraniellen Druck möglichst kurzzeitige Hyperventilation mit einem Zielwert des pCO₂ um 32 mm-Hg, evtl. Gabe von TRIS-Puffer, Thiopental-Narkose, bei Hydrozephalus externe Liquordrainage; [10, 20]. Es gibt keine systematischen Untersuchungen zur Wirksamkeit einer moderaten Hypothermie (33–36°C) zur ICP-Senkung bei Patienten mit bakterieller Meningitis. Stuporöse oder komatöse Patienten können von einem ICP-Monitoring profitieren ([31]; ► Kap. 13). Für die arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen (Arteriitis, Vasospasmus) gibt es bislang keine gesicherten Therapieformen.

Der wissenschaftliche Beleg für die Wirksamkeit einer Antikoagulation septischer Sinus-/Venenthrombosen bei der bakteriellen Meningitis ist nicht gegeben. Prospektive kontrollierte Studien liegen bisher nicht vor. In einer retrospektiven Studie zeigte sich allerdings ein günstiger Effekt der Heparintherapie bei Patienten mit septischer Sinus-cavernosus-Thrombose [26]. Bei Patienten mit meningitisassoziierter Thrombose des Sinus transversus wurde eine erhöhte Blutungsgefahr berichtet [26]. Von den meisten Autoren wird derzeit die Antikoagulation mit intravenösem Heparin (PTT-wirksam) bei kernspintomographisch (oder in der DSA) nachgewiesenen septischen Sinus-/

Venenthrombosen in Folge einer bakteriellen Meningitis empfohlen (► Kap. 33.1).

Eine Antiepileptikatherapie (z. B. schnelle intravenöse Auf-sättigung mit Phenytoin) ist indiziert, wenn epileptische Anfälle auftreten oder im EEG epilepsietypische Muster nachweisbar sind.

Dexamethason

Die Wirksamkeit von Dexamethason wurde in einer europäischen, prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten, Multicenterstudie bei 301 Erwachsenen mit bakterieller Meningitis untersucht [4]. Dexamethason (10 mg) oder Placebo wurden in dieser Studie 15–20 Minuten vor der ersten Antibiotikagabe appliziert und dann alle 6 Stunden für insgesamt 4 Tage. In der Studie konnte ein günstiger Effekt der Dexamethasonbehandlung gezeigt werden: Dexamethason führte zu einer signifikanten Reduktion der Letalität und der Häufigkeit ungünstiger klinischer Verläufe. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Dexamethason nur bei den Patienten mit Pneumokokkenmeningitis wirksam war, nicht bei Meningitiden anderer Ätiologie, wie z. B. der Meningokokkenmeningitis.

Der günstige Effekt von Kortikosteroiden konnte in mehreren Metaanalysen bestätigt werden [28, 29, 30]. In der zuletzt publizierten Metaanalyse wurden die Daten von 18 klinischen Studien (2750 Patienten) ausgewertet [30]. Insgesamt konnte mit Kortikosteroiden die Letalität der bakteriellen Meningitis gesenkt werden; auch war die Häufigkeit schwerer Hörstörungen und neurologischer Residualsymptome mit Kortikosteroiden vermindert.

Wichtig

Subgruppenanalysen zeigten den günstigen Effekt von Kortikosteroiden auf die Letalität nur für die Pneumokokkenmeningitis.

Bei der Meningokokkenmeningitis konnten Letalität und Häufigkeit neurologischer Residuen nur tendenziell mit Dexamethason reduziert werden.

Zusammenfassend kann aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten die Gabe von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Meningitis (d. h. klinischer Verdacht plus trüber Liquor, Nachweis von Bakterien im Liquor in der Gramfärbung oder einer Liquorleukozytenzahl von >1000/μl) empfohlen werden; Dexamethason (Fortecortin) sollte in einer Dosis von 10 mg i.v. unmittelbar vor Gabe des Antibiotikums verabreicht werden [20]. Daraufhin wird mit 10 mg Dexamethason alle 6 Stunden für insgesamt 4 Tage behandelt. Es wird eine Behandlung mit Magenschutzmitteln (z. B. Pantoprazol) während der Dauer der Dexamethasontherapie empfohlen, ferner eine Low-dose-Heparinisierung zur Thromboseprophylaxe. Die Nebenwirkungsrate (z. B. gastroin-

testinale Blutung) scheint unter Dexamethason im Vergleich zu Placebo nicht erhöht zu sein.

Wichtig

Bei Patienten mit einer Meningitis als Folge einer bakteriellen Endokarditis und bei der bakteriellen Meningitis im Neugeborenenalter wird der Einsatz von Kortikosteroiden nicht empfohlen.

Inwieweit Dexamethason die kernspintomographisch (oder angiographisch) nachgewiesenen arteriellen zerebralen Gefäßkomplikationen (Arteriitis, Vasospasmus) beeinflusst, ist bislang unklar.

Aufgrund experimenteller Daten scheint Dexamethason die Liquörgängigkeit von Vancomycin in der Therapie der Pneumokokkenmeningitis ungünstig zu beeinflussen. Daher sollte in Regionen mit hoher Penicillinresistenzrate von Pneumokokken der Kombination Ceftriaxon/Rifampicin gegenüber Ceftriaxon/Vancomycin der Vorzug gegeben werden, wenn gleichzeitig Dexamethason verabreicht wird.

Hygienische Maßnahmen

Patienten mit dem Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis (z. B. petechiales Exanthem, gramnegative Kokken im Liquorgrampräparat) müssen bis 24 Stunden nach Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie isoliert werden [24]. Unterdesen sollen Pflege- und ärztliches Personal grundlegende Hygienemaßnahmen (Tragen von Schutzkitteln, Nasen-Mund-Schutz, Handschuhe, Händedesinfektion) beachten. Bereits bei begründetem Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis soll eine Meldung an die zuständigen Gesundheitsbehörden erfolgen, damit eine lokale Häufung von Erkrankungsfällen rechtzeitig erkannt werden kann. Enge Kontaktpersonen sollen ausfindig gemacht, über das erhöhte Risiko und mögliche Symptome einer Meningokokkenkrankung (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen) aufgeklärt und ihnen eine Chemoprophylaxe empfohlen werden (■ Tab. 35.7).

Nach den Empfehlungen des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken sind enge Kontaktpersonen [24]:

- Alle Haushaltsmitglieder,
- Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind, z. B. Intimpartner, enge Freunde, evtl. Banknachbarn in der Schule, medizinisches Personal, z. B. bei Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation und Absaugen des Patienten ohne Mundschutz,
- Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren – bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe,
- enge Kontaktpersonen in sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen, z. B. Internaten, Kasernen.

■ Tab. 35.7. Chemoprophylaxe der Meningokokkenmeningitis^a

Antibiotikum und Altersgruppe	Dosierung
Rifampicin (Rifa)^b	
■ Jugendliche und Erwachsene >60 kgKG	600 mg alle 12 h für 2 Tage p.o.
■ Kinder älter als 1 Monat	10 mg/kgKG alle 12 h für 2 Tage p.o.
■ Neugeborene	5 mg/kgKG alle 12 h für 2 Tage p.o.
Ciprofloxacin (Ciprobay)^{b,c}	
■ Erwachsene	500 mg als Einzeldosis p.o.
Ceftriaxon (Rocephin)	
■ Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren	250 mg als Einzeldosis i.m.
■ Kinder bis 12 Jahre	125 mg als Einzeldosis i.m.

^a siehe auch Empfehlungen des Robert Koch-Instituts, Internetadresse: www.rki.de.

^b nicht bei Schwangeren.

^c Nicht bei Personen <18 Jahre sowie Schwangeren und stillenden Frauen.

Die Chemoprophylaxe ist indiziert, wenn enge Kontakte mit dem Indexpatienten in den letzten 7 Tagen vor dessen Erkrankungsbeginn stattgefunden haben [24]. Die Chemoprophylaxe sollte möglichst schnell in die Wege geleitet werden, ist sinnvoll bis 10 Tage nach dem letzten Kontakt mit dem aktuell Erkrankten.

■■■ Prognose

Über 20% der Patienten mit einer Pneumokokkenmeningitis und Listerienmeningitis versterben. Die Letalitätsszahlen der Meningokokkenmeningitis liegen bei 3–10% ([6, 19, 27]; ■ Tab. 35.8). Der Anteil von neurologischen Residuen (insbesondere Hörstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, Hemiparese, epileptische Anfälle, seltener Ataxie, Hirnnervenparesen und Sehstörungen wie z. B. homonyme Hemianopsie) liegt bei 20–40% [6, 7].

35.1.1 Meningokokkenimpfung

Die momentan verfügbaren Polysaccharid (PS)-Impfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe A und C (Meningokokkenimpfstoff A+C Merieux) bzw. A, C, Y und W135 (Mencevax ACWY) enthalten als Antigene die jeweiligen Kapselpolysaccharide; sie stehen für die Impfung von Kindern ab 2 Jahren und für Erwachsene zur Verfügung. Für die Serogruppe-C-Meningokokken (MenC) stehen konjugierte Impfstoffe zur Ver-

■ **Tab. 35.8.** Letalität der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter

Art der bakteriellen Meningitis	Letalität
Pneumokokkenmeningitis	25–35% ^a
Meningokokkenmeningitis	3–10%
Listerienmeningitis	20–30%
Staphylococcus-aureus-Meningitis	20–40%
Gramnegative Meningitis	20–30%

^a In einer Studie konnte die Letalität bei der Pneumokokkenmeningitis im Erwachsenenalter durch Dexamethason von 34% (Placebogruppe) auf 14% gesenkt werden [4].

fügung (Menjugate, NeisVac-C, Meningitec), mit denen bereits Kinder ab dem 3. Lebensmonat geimpft werden können.

Weil das Kapselpolysaccharid der Serogruppe B nicht ausreichend immunogen ist, konnte bislang noch kein Impfstoff gegen Erreger der Serogruppe B, die in Deutschland die Mehrzahl der Meningokokkenerkrankungen verursachen, entwickelt werden.

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr zum frühestmöglichen Zeitpunkt [24]. Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Meningokokkenerkrankungen der Serogruppe C und deren Folgen zu vermindern.

Ferner empfiehlt die ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut eine Meningokokkenimpfung für folgende gefährdete Personen bzw. Konstellationen [24]:

- Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischem Vorkommen der Meningokokkenmeningitis (z. B. für Entwicklungshelfer, Mitarbeiter von Hilfsorganisationen, Expeditionsteilnehmer vor Aufenthalt in »Meningitisgürtel« Afrikas, wo große Epidemien durch Meningokokken der Serogruppe A auftreten).
- Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und /oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie; Asplenie.
- Pilgerreisende nach Mekka (Hadj): Voraussetzung für die Einreise nach Saudi-Arabien ist eine mindestens 10 Tage vorher erfolgte und nicht länger als 3 Jahre zurückliegende Impfung.
- Schüler/Studenten vor Langzeitaufenthalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten.
- Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines Meningokokkenaerosols).

- In Deutschland im Rahmen von Krankheitsausbrüchen oder regionalen Häufungen durch Meningokokken der Serogruppe C auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden.

35.1.2 Meldepflicht

Meldepflichtig ist in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG, § 6 Meldepflichtige Krankheiten) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Meningokokkenmeningitis oder -sepsis. Die namentliche Meldung muss durch den **feststellenden Arzt** unverzüglich, d. h. ohne zeitliche Verzögerung, jedoch innerhalb von 24 Stunden an das Gesundheitsamt erfolgen, das für den Aufenthalt des Betroffenen zuständig ist. Der Meldepflichtige hat dem Gesundheitsamt unverzüglich mitzuteilen, wenn sich eine Verdachtsmeldung nicht bestätigt hat.

Darüber hinaus regelt der § 7 des IfSG die meldepflichtigen Nachweise von Krankheitserregern. Dementsprechend muss der **Leiter des untersuchenden Labors** namentlich den direkten oder indirekten Nachweis von Krankheitserregern melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Hierzu zählen z. B.:

- *Haemophilus influenzae* (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor oder Blut),
- *Listeria monocytogenes* (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen Substraten sowie aus Abstrichen von Neugeborenen) und
- *Neisseria meningitidis* (Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten, sowie aus Abstrichen von Neugeborenen).

Literatur

1. Andersen J, Backer V, Voldsgard P et al. (1997) Acute meningococcal meningitis. Analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. *J Infect* 34: 227-235
2. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J et al. (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 34:2758-2765.
3. Centers for Disease Control (2002) Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children- United States, 1998-2000. *MMWR* 51:234-237.
4. De Gans J, van de Beek D for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators (2002) Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 347: 1549-1556
5. DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie) (2003) Meningitis, 4. Auflage. München: Futuramed; S. 882-889.

6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr, Swartz MN. (1993) Acute bacterial meningitis. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328: 21-28
7. Kastenbauer S, Pfister HW (2003) Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126: 1015-1025
8. Klein M, Koedel U, Pfister HW (2006) Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol* 80: 269-280
9. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW (2002) Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2:721-736.
10. Kramer AH, Bleck TP (2007) Neurocritical care of patients with central nervous system infections. *Curr Infect Dis Rep* 9:308-314
11. Kries vR, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR (2000) Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 31: 482-487
12. McCormick AW, Whitney CG, Farley MM et al. (2003) Geographic diversity and temporal trends of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Nat Med* 9: 424-430.
13. MiQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Infektionen des Zentralnervensystems. Kniehl E, Dörries R, Geiß HK, Matz B, Neumann-Häfelin D, Pfister HW, Prange H, Schlüter D, Spellerberg B, Spencker FB, Urban&Fischer 2001
14. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB (1998) Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 77: 313-336.
15. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296-308
16. Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR (2003) Fatal lumbar puncture: fact versus fiction- an approach to a clinical dilemma. *Pediatrics* 112: 174-176.
17. Pfausler B, Spiss H, Beer R et al. (2003) Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 98: 1040-1044.
18. Pfister HW, Feiden W, Einhüpl KM. (1993) The spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 50: 575-580
19. Pfister HW (2002) Meningitis. Kohlhammer Stuttgart.
20. Pfister HW, Eiffert H, Nau R, Schmutzhard E, Täuber MG (2008) Bakterielle Meningoenzephalitis. In: Diener HC (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart (im Druck)
21. Pfister HW (2007) Bakterielle Infektionen. In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (Hrsg. Brandt Th, Dichgans J, Diener HC), 5. Auflage, Kohlhammer Stuttgart. S. 519-537
22. Proulx N, Fréchette D, D, Toye B, Chan J, Kravcik S: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Q J Med* 2005; 98:291-298.
23. Ray P, Badarou-Accossi G, Viallon A et al.: Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Em Med* 2007; 25:179-184.
24. RKI. Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut/ Stand Juli 2007. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;30: 267-286
25. Rupperecht T und Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005; 12:536-642
26. Southwick FS (1995) Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. *Curr Clin Trop Infect Dis* 15:179-203
27. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369: 2196-2210
28. Van de Beek D, deGans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 139-143.
29. Van de Beek D, deGans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004405.
30. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P et al. (2003) Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD004305
31. Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA et al. (2002) Discrepancy between cranial CT scan and clinically relevant raised intracranial pressure (ICP) in adults with pneumococcal meningitis: should ICP monitoring be performed early? *J Neurol* 249: 1292-1297.

35.2 Hirnabszess und spinale Abszesse

E. Schmutzhard

35.2.1 Hirnabszess



Die Inzidenz von Hirnabszessen liegt bei 4/10 Mio/Jahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen und das mittlere Lebensalter beträgt 30–45 Jahre. Neben primären Infektionen – bei Zustand nach neurochirurgischen Operationen oder penetrierendem Schädelhirntrauma (Häufigkeit bis zu 20%) – werden sekundäre Infektionen (in 25–30%) bei Herzerkrankungen sowie als Folge anderer Infektionsfoci (Lunge, Niere, Haut) und – bei bis zu 50% – per continuitatem (Otitis media, Mastoiditis, Sinusitis, dento-gen) gesehen.

Solitäre Hirnabszesse werden bei primären Infektionen sowie bei Infektionen per continuitatem entdeckt, diese sind häufig polymikrobiell und im Frontallappen bzw. Temporallappen (gelegentlich auch zerebellär) lokalisiert. Sekundäre Infektionen sind häufig multiple Abszesse und typischerweise monomikrobiell bedingt.

Eine Besonderheit nehmen Hirnabszesse bei Immunsuppressionszuständen (AIDS, Z. n. Organtransplantation, immunsuppressive Therapie, zytostatische Therapie, etc.) ein, die häufig multiplen Abszesse zeigen keine eindeutige anatomische Präferenz, die Erreger sind jedoch gegenüber den beim immun-kompetenten Patienten gesehenen Hirnabszessen völlig unterschiedlich (► Kap. 35.3, ► Kap. 35.7, ► Kap. 35.8.).

35.2 Hirnabszess und spinale Abszesse

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Prädisponierende Faktoren bestimmen die Lokalisation des Hirnabszesses und grenzen das Erregerspektrum weitgehend ein. Die wichtigsten prädisponierenden Faktoren, der Infektionsweg, das typische Erregerspektrum sowie die entsprechend typische Abszesslokalisation sind in ■ Tab. 35.9, ■ Tab. 35.10 und ■ Tab. 35.11 aufgeführt.

Per continuitatem entstehende Hirnabszesse sind meist polymikrobiell bedingt und sind die häufigste Ursache eines Hirnabszesses (50%). In 20% der Hirnabszesse erfolgt die Infektion primär, entweder durch Einbringen der Erreger während einer neurochirurgischen Operation, oder bei penetrierendem Schädelhirntrauma, diese Hirnabszesse sind häufig monomikrobiell, können aber auch polymikrobiell bedingt sein. Sekun-

■ Tab. 35.9. Per continuitatem entstandener Hirnabszess: Prädisponierende Faktoren, typische Erreger und charakteristische Lokalisation

Prädisponierender Faktor	Typische Erreger	Charakteristische Lokalisation
	Meist polymikrobiell: Anaerobe und aerobe Streptokokken, evtl. <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , insbesondere <i>Proteus</i> spp.	
Otitis media/Mastoiditis	Streptokokken	Temporallappen
Selten: Sinusitis sphenoidalis	<i>Bacteroides</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i>	
Sinusitis frontalis	<i>Fusobacterium</i>	Frontallappen
Sinusitis ethmoidalis	<i>Bacteroides</i> spp.	Dentogen
Sinusitis sphenoidalis	Streptokokken	

■ Tab. 35.10. Primärer Hirnabszess: Prädisponierende Faktoren, typische Erreger und charakteristische Lokalisation

Prädisponierender Faktor	Typische Erreger	Charakteristische Lokalisation
Zustand nach neurochirurgischer Operation	<i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken	Im Operationsgebiet
Zustand nach penetrierendem Schädelhirntrauma	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> spp	Im Bereich der Verletzung

■ Tab. 35.11. Sekundärer Hirnabszess: Prädisponierende Faktoren, typische Erreger und charakteristische Lokalisation

Prädisponierender Faktor	Typische Erreger	Charakteristische Lokalisation
Kongenitale Herzerkrankungen (Rechts-links-Shunt)	<i>Streptococcus viridans</i> , Streptokokken (insbes. anaerobe), <i>Haemophilus</i> spp.	Multiple, evtl. entsprechend einem Gefäßversorgungsgebiet
Bakterielle Endokarditis	<i>Streptococcus viridans</i> , Enterokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	
Bakteriämie (ohne identifizierbare Quelle)	<i>Salmonella</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Multiple Abszesse
Pulmonale Infektion (Lungenabszess, Bronchiektasien)	<i>Fusobacterium</i> , aerobe und anaerobe Streptokokken, <i>Bacteroides</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Actinomyces</i> spp., <i>Nocardia asteroides</i>	
Urogenitaltrakt	<i>Enterobacteriaceae</i>	
Gastrointestinaltrakt	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Hautinfektion	<i>Enterobacteriaceae</i>	

däre Hirnabszesse, mit einer Häufigkeit von 25–30%, sind typisch multipel, häufig einem Gefäßversorgungsgebiet entsprechend lokalisiert und charakteristischerweise monomikrobiell bedingt. Bei 10–15% der Patienten lässt sich keine pathogenetische Ursache finden.

■■■ Symptomatik

Die klassische Symptomtrias von Fieber, Kopfschmerzen und fokalem neurologischen Defizit wird nur bei ca. 50% der Patienten in voller Ausprägung gesehen (■ Tab. 35.12). Die Dauer der Symptomatik vor der Diagnosestellung eines Hirnabszesses kann nur wenige Stunden, jedoch auch Wochen betragen; im Durchschnitt dauert es 1–2 Wochen bis die Diagnose eines Hirnabszesses nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt wird. Der raumfordernde Effekt des einschmelzenden Prozesses und v. a. das perifokale Hirnödem sind die überwiegende Ursache der neurologischen Symptomatik, 10–20% der Hirnabszesspatienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine deutliche Bewusstseinstrübung auf, ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Fieber wird bei 50% der Patienten gesehen.

Weiterführende Diagnostik mit Positronenemissionstomographie (PET) oder mit speziellen MR-Techniken (z. B. diffusionsgewichtetes MRT) tragen zur Differenzialdiagnose des Hirnabszesses bei, aber nicht zur ätiologischen erregerspezifischen Einordnung.

Differenzialdiagnosen des Hirnabszesses

- Akute bakterielle Meningitis
- Epidurales oder subdurales Empyem
- Virale Meningoenzephalitis
- Primärer Hirntumor (höhergradige Astrozytome)
- Primäres intrazerebrales Lymphom
- Metastasen eines extrakraniellen Malignoms
- In Resorption befindliches intrazerebrales Hämatom
- Hämorrhagischer venöser Infarkt bei Sinus- bzw. Hirnvenenthrombosen
- Zerebrale Ischämie im subakuten Stadium
- Radionekrose

■■■ Diagnostik

Die diagnostische Methode der Wahl sind die zerebrale Computertomographie oder Kernspintomographie. Nach der Phase der Zerebritis zeigt die Formation eines Abszesses mit Bildung einer Bindegewebskapsel eine typische, meist ringförmige Kontrastmittelaufnahme mit perifokalem Ödem und Raumforderung. Parallel zur Beurteilung der zerebralen Strukturen müssen bei Verdacht auf einen per continuitatem entstandenen Hirnabszess die parameningealen Strukturen (Sinus, Mastoidzellen, etc.) genauestens dargestellt werden. Eine HNO-ärzt-

■ Tab. 35.12. Klinisch neurologische Symptomatik beim Hirnabszess

Symptom	Häufigkeit
Kopfschmerzen	70%
Fieber	50%
Fokales neurologisches Defizit	50%
Übelkeit, Erbrechen	20–50%
Zerebrale Krampfanfälle (häufig fokal beginnend, sekundär generalisiert, aber auch primär generalisiert)	25–45%
Nackensteifigkeit	25%
Erhöhter ICP (inkl. Papillenödem)	25%

liche und zahnärztliche konsiliarärztliche Untersuchung sind essenziell.

Bei primärem oder sekundärem Hirnabszess zeigen sich in der Bildgebung evtl. Hinweise für eine Schädelosteomyelitis, Knochendefekte oder Frakturen bzw. Operationsresiduen. Ein sekundärer Hirnabszess bedarf weiterführender Diagnostik mit Thoraxröntgenaufnahmen oder Thorax-CT, Ultraschalluntersuchung des Abdomens (evtl. Abdomen-CT), Echokardiographie, kardiologischer, pulmonologischer, internistischer, urologischer und evtl. dermatologischer Untersuchung.

Eine Lumbalpunktion ist bei Patienten mit raumforderndem Hirnabszess kontraindiziert (Einklemmungsgefahr, intraventrikuläre Rupturgefahr), der Liquor cerebrospinalis ist meist nur unspezifisch verändert, daher die Aussagekraft der Liquoruntersuchung wenig hilfreich.

Weiterführende Diagnostik (■ Tab. 35.13) mit PET oder mit speziellen MR-Techniken (z. B. diffusionsgewichtetes MRT) tragen zwar zur Differenzialdiagnose eines Abszesses von anderen Raumforderungen, zur ätiologischen Differenzialdiagnose allerdings nur wenig bei.

Der aus dem Hirnabszess (stereotaktisch) aspirierte Eiter muss sofort gramgefärbt werden und eine bakteriologische Routinekultur (aerob und anaerob!) angelegt werden. Bei immunkompromittierten Patienten ist eine weitere Kultur auf Pilze und Mykobakterien notwendig.

■■■ Therapie

Die antibiotische Therapie soll so früh wie möglich, d. h. unmittelbar nach der »Keimgewinnung« (Aspiration, neurochirurgische Sanierung) initiiert und in ausreichender Dosis nach empirischen Richtlinien ausgewählt werden. Diese empirische antibiotische Therapie richtet sich nach dem zugrunde liegenden Infektionsweg (■ Tab. 35.14).

■ **Tab. 35.13.** Algorithmus des Vorgehens bei einem CT-(MRT-)gesicherten Hirnabszess

Befund	Prozedere
Hirnabszess (>1 cm Durchmesser), günstig (oberflächlich) gelegen bzw. lebensbedrohliche neurologische Symptomatik	CT- (MRT-)gesteuerte stereotaktische Aspiration + empirische (evtl. schon fokussierte) antibiotische Therapie
Ungünstige Abszesslokalisation, kleiner Abszessdurchmesser und geringe neurologische Ausfallssymptomatik	Empirische (evtl. fokussierte) antibiotische Therapie
Nachweis eines Fremdkörpers (Knochen) in der posttraumatischen Abszesshöhe	Neurochirurgische Sanierung + empirische (evtl. fokussierte) antibiotische Therapie
Multiple ringförmig anspeichernde Raumforderungen beim Immunkompetenten	CT-gesteuerte stereotaktische Biopsie (evtl. empirische/fokussierte antibiotische Therapie)
Multiple ringförmig anspeichernde Raumforderungen beim Immunsupprimierten	Toxoplasmosespezifische Therapie, bildgebende Kontrollen

■ **Tab. 35.14.** Empirische antibiotische Therapie entsprechend dem zugrunde liegenden Infektionsfokus

Infektionsweg	Antimikrobielles Chemotherapeutikum
per continuitatem	
Otitis media, Mastoiditis, paranasale Sinusitis (nach Drainage)	Drittgenerationscephalosporin (z. B. Ceftazidim, 3×2 g i.v.) + Metronidazol (4×500 mg i.v.)
Dentogener Fokus, paranasale Sinusitis (nicht drainiert)	Penicillin G (3×10 mio E. i.v.) + Metronidazol (4×500 mg i.v.)
Primäre ZNS-Infektion	
Z. n. penetrierendem Schädelhirntrauma	Drittgenerationscephalosporin (3×2 g i.v. Ceftazidim) + Metronidazol (4×500 mg i.v.), evtl. Vancomycin, Linezolid, Fosfomycin
Nach lang dauernder Intensivpflichtigkeit	Drittgenerationscephalosporin, Alternative: Meropenem (3×2 g i.v.)
Z. n. neurochirurgischer Operation	Penicillinaseresistentes Antistaphylokokkenpenicillin [Oxacillin, Methicillin (3×4 g i.v.) + Metronidazol (4×500 mg i.v.)]
Sekundäre ZNS-Infektion	
Hämatogen, Empyem, Lungenabszess	Drittgenerationscephalosporin (Cefotaxim 3×2 g i.v.) + Metronidazol (4×500 mg i.v.) + evtl. Aminoglykosid, (Amikacin 4×500 mg i.v.)
Urogenitaltrakt — akut — chronisch	— Cefuroxim oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol — Drittgenerationscephalosporin
Endokarditis	Penicillin G (6×5 mio E. i.v.) bei <i>Staphylokokken</i> : Oxacillin, Methicillin bei <i>methicillinresistenten Staphylokokken</i> : Fosfomycin (3×8 g i.v.) + Rifampicin (600–1200 mg i.v.) Alternative: Vancomycin (4×500 mg i.v.)

Bei Langzeitintensivpatienten (offenes Schädelhirntrauma, Schädelbasisfraktur mit Gesichtsschädelfraktur): **Cave** Enterobacteriaceae, methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Candida*

Interdisziplinäre Therapie

Die Indikation für stereotaktische Aspiration bzw. offene neurochirurgische Sanierung ist in [Tab. 35.13](#) dargestellt. Bei obstruktivem Hydrozephalus bzw. Pyozephalus wird eine externe Ventrikeldrainage angelegt. Eine raschestmögliche Sanierung des initialen Infektionsfokus, der entweder über per continuitatem Route oder im Sinne einer sekundären Infektion zum Hirnabszess geführt hat, ist essenziell und unverzüglich anzustreben.

Adjuvante Therapiestrategien

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden wurde nie prospektiv untersucht. Bei ICP-Erhöhung kann sie im Einzelfall überlegt werden, wie auch eine kurzdauernde Therapie mit hyperosmolaren Substanzen sowie eine neurochirurgisch entlastende Intervention. Wache Patienten mit rezidivierenden zerebralen Anfällen werden mit Diphenylhydantoin oder Carbamazepin antikonvulsiv therapiert. Der Stellenwert neuerer Antiepileptika wie z. B. Topiramat oder Levetiracetam nimmt zu, sie sind aber nicht etabliert.

Die Kombination konventioneller Therapien mit hyperbarer Sauerstofftherapie (HBO) wird zwar angewandt, aber immer noch kontrovers diskutiert.

■ ■ ■ Prognose

Bei bis zu 10% der Patienten werden, typischerweise innerhalb von wenigen Wochen nach Beendigung der antibiotischen Chemotherapie, Rezidive gesehen. Abhängig von der Größe und der Lokalisation der Hirnabszesse werden bei 10–70% der Patienten zerebrale Anfälle im Sinne einer Residualepilepsie gesehen. Die Letalität beträgt 5–10% und ist direkt proportional der Störung der Bewusstseinslage ([Tab. 35.15](#)).

Ungefähr 65% der überlebenden Patienten sind nach durchschnittlich 5 Jahren zumindest grob neurologisch weitgehend rehabilitiert. Jüngste neuropsychologische Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass ein breites Spektrum von neuropsychologischen Defiziten, insbesondere einem subkortikalen Muster entsprechend, auch noch nach >10 Jahren bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit einem Hirnabszess, teilweise unabhängig von Größe und Lokalisation, bestehen.

Der kürzlich publizierte »Imaging Severity Index (ISI)« unterstützt eine frühzeitige potenzielle Prognoseeinschätzung.

Tab. 35.15. Einfluss der initialen Bewusstseinslage auf die Letalität des Hirnabszesses

Bewusstseinslage	Letalität (%)
bewusstseinsklar (GCS ≥ 14)	0
somnolent (GCS 10-13)	4
soporös (GCS 7-9)	59
komatös (GCS <7)	82

35.2.2 Spinale Abszesse



Die überwiegende Zahl der Abszesse im Spinalkanal sind epidural lokalisiert, typischerweise thorakal und/oder lumbal sowie häufig dorsal dem Rückenmark anliegend. Am häufigsten werden sie im höheren Lebensalter (7. Lebensjahrzehnt) gesehen. Sie erstrecken sich meist über nur wenige Wirbelsegmente, können jedoch in Einzelfällen auch deutlich ausgedehnter sein. In sehr seltenen Fällen werden auch ein spinales subdurales Empyem sowie ein intramedullärer Abszess gesehen. Alle 3 Entitäten können häufig mit einer Spondylitis (= vertebrale Osteomyelitis) vergesellschaftet sein bzw. von einer Spondylitis/Spondylodiszitis den Ausgang nehmen.

Nur in seltenen Fällen wird ein Patient mit einem spinalen Abszess intensivpflichtig, dann zumeist bei Abszessausbreitung in den oberen Zervikalmarkbereich oder bei begleitender Meningitis.

Aus diesem Grund wird dieses komplexe Krankheitsbild nur kurz in Hinblick auf Intensivpflichtigkeit dargestellt.

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Ventral des Rückenmarks gelegene epidurale Abszesse (auch subdurale Empyeme) haben häufig eine Spondylitis, Spondylodiszitis oder Diszitis als Ursache. Dorsal des Myelons gelegene epidurale Abszesse sind Folge eines neurochirurgischen Eingriffes oder hämatogen entstanden. Nur 20% der spinalen bzw. epiduralen Abszesse finden sich im zervikalen Bereich.

Es gibt eine Reihe allgemeinmedizinischer Erkrankungen, die eine Prädisposition für spinale bzw. epidurale Abszesse darstellen.

Allgemeinmedizinische Erkrankungen, die zur Entwicklung eines spinalen/epiduralen Abszesses prädisponieren

- Sekundär
 - Alkoholkrankheit mit Leberzirrhose
 - Maligne Neoplasien
 - Nierenversagen
 - Diabetes mellitus
 - Intravenöse Drogenabhängigkeit
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Per continuitatem
 - Retropharyngealer Abszess
 - Spondylodiszitis
- Primär
 - Neurochirurgische oder orthopädische Eingriffe im Bereich der Wirbelsäule/des Rückenmarks

35.2 Hirnabszess und spinale Abszesse

Zwei Drittel aller spinalen Abszesse werden durch *Staphylococcus aureus* verursacht, bis zu 20% durch *aerobe gramnegative Bakterien*. Polymikrobielle spinale Abszesse werden bei bis zu 10% gefunden, bei jedem spinalen Abszess ist jedoch auch *Mycobacterium tuberculosis* (Morbus Pott) in die differenzialdiagnostische Aufarbeitung einzubeziehen, in Einzelfällen werden extrem seltene Bakterien, Pilze oder sogar Helminthen als Auslöser gefunden.

■■■ Symptomatik

Ein spinaler Abszess wird dann zu einer akuten potenziell intensivpflichtigen neurologischen Erkrankung, wenn entweder eine Durchwanderungsmeningitis klinisch führend ist, oder bei zervikaler Ausbreitung eine Tetraplegie mit Ateminsuffizienz als führendes neurologisches Symptom besteht.

Wichtig

Die initiale Symptomatik eines spinalen Abszesses ist meist relativ unspezifisch mit schwer zuordenbaren Rückenschmerzen, Krankheitsgefühl und Fieber.

Die Dauer dieser initialen Symptomatik kann Tage, Wochen bis Monate betragen. Während diese unspezifischen Symptome Wochen bis sogar Monate persistieren können, kann der Übergang in ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild mit akuter hoher Querschnittssymptomatik und/oder Entwicklung einer akuten bakteriellen Meningitis akut bis perakut verlaufen, da weniger der raumfordernde Effekt als sekundär ischämische (arteriitische) oder thrombophlebitische (venöse Thrombosen) Phänomene mit sekundärer arterieller und/oder venöser Infarktzierung einerseits und lokaler Toxinwirkung andererseits zu einer sehr raschen, auch kompletten Funktionsstörung in der entsprechenden Rückenmarkshöhe führen können. Nur selten ist der raumfordernde Effekt der pathogenetisch entscheidende (und damit auch therapierbare) Faktor.

■■■ Diagnostik

Bildgebende Verfahren im Sinne eines stufenweisen multimodalen neuroradiologischen Vorgehens sind bei Verdacht auf ei-

nen spinalen Abszess essenziell. Das Nativröntgen der Wirbelsäule wird evtl. eine Diszitis/Spondylodiszitis bzw. Spondylitis zeigen. Eine spinale Computertomographie in der appropriaten Höhe mit intravenösem Kontrastmittel visualisiert die spinalen oder auch subduralen Abszesse/Empyeme. Wenn verfügbar, stellt allerdings die MRT die beste bildgebende diagnostische Methode dar. Begleitende paraspinale, paravertebrale Abszesse können mit der MRT und der CT eindeutig identifiziert und v. a. in ihren anatomischen Beziehungen klar dargestellt werden.

Schwierig erscheint die Differenzierung einer tuberkulösen Spondylitis/Spondylodiszitis von einer pyogenen Spondylitis. Einige wesentliche MR-tomographische Parameter zu dieser Differenzierung sind in **■** Tab. 35.16 aufgeführt. Der Liquor cerebrospinalis zeigt bei klinisch auch eindeutiger Durchwanderungsmeningitis die typischen Zeichen einer bakteriellen Meningitis (► Kap. 35.1).

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen des spinalen Abszesses sind:

- Degenerative Bandscheibenveränderungen,
- nicht infektiöse entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen,
- spinale Tuberkulose,
- im Einzelfall eine Querschnittmyelitis oder ein spinaler Tumor bzw. maligne Raumforderung im Wirbelsäulen- oder Rückenmarksbereich.

■■■ Therapie

Eine akute, progrediente neurologische Symptomatik, die am ehesten (bildgebend) dem raumfordernden Effekt des spinalen Abszesses/Empyems zuzuschreiben ist, erfordert eine unverzügliche **notfallmäßige operative Entlastung**. Parallel dazu muss die bestmögliche erregerorientierte **antibiotische Therapie** eingeleitet werden.

Da Staphylokokken in der überwiegenden Mehrzahl der spinalen Abszesse die Erreger sind, wird sich die empirische antimikrobielle Chemotherapie primär an den Staphylokokken zu orientieren haben. *Staphylococcus aureus* (aber auch gramnegative Erreger) sind typisch bei hämatogener Ausbreitung, bei perforierenden Verletzungen, nach neurochirurgischen Eingriffen (auch lokalen Infiltrationen) sowie bei lokaler Ausbreitung von

■ Tab. 35.16. MRI-Differenzierung einer tuberkulösen von einer pyogenen Spondylitis

	Tuberkulöse Spondylitis	Pyogene Spondylitis
Lokales und heterogenes Enhancement des Wirbelkörpers	100%	6%
Diffuse und homogene Kontrastmittelaufnahme des Wirbelkörpers	0%	94%
Intraossäre Abszessformation mit ringförmiger Kontrastmittelaufnahme	79%	0%
Intradiskale Abszessbildung mit ringförmiger Kontrastmittelaufnahme	9%	64%
Klar umschriebene, definierte paraspinale abnormale Signalintensität	82%	18%

einem Infektionsfokus. Bei hämatogener Streuung muss die empirische antimikrobielle Chemotherapie ein penicillinasefestes Penicillin (z. B. Oxacillin i.v., Floxacillin i.v. 4×4g täglich) oder ein Cephalosporin der ersten Generation (z. B. 3×2 g Cefazolin i.v.), am besten in Kombination mit Fosfomycin (3×8 g i.v.) enthalten. Alternative Therapeutika sind Vancomycin i.v., Rifampicin i.v. und evtl. Linezolid, diese v. a. bei bereits länger dauernder Hospitalisierung und der Gefahr von multiresistenten/methicillinresistenten Staphylokokken. Bei lokaler Ausbreitung von einem Infektionsfokus, evtl. auch nach neurochirurgischen oder Infiltrationseingriffen (neben Staphylokokken auch gram-negative Erreger!) sollte die obige Therapie mit einem Cephalosporin der dritten Generation und evtl. sogar Metronidazol (4×500 mg i.v.) erweitert werden.

Die intensivmedizinischen Maßnahmen einer bakteriellen Meningitis sowie das Management bei hoher spinaler Läsion: ► Kap. 35.1, ► Kap. 41.2.

■ ■ ■ Prognose und Verlauf

Wenn die neurologische Ausfallsymptomatik, insbesondere die Querschnittssymptomatik bereits 2 Tage oder mehr besteht, ist nur mehr bei 50% der Patienten eine Erholungschance gegeben. Eine komplette Paraplegie, v. a. wenn sie als Ausdruck eines vaskulären Geschehens plötzlich aufgetreten ist, zeigt nur noch minimale neurologische Erholungschancen.

Bei allen spinalen Abszessen zusammengenommen, ist zu erwarten, dass sich nur 40% komplett erholen, 25% mit einer radikulären oder diskreten Querschnittssymptomatik und 20% mit einem weitgehend vollständigen Querschnittssyndrom verbleiben. Die Letalität beträgt 10–15%, insbesondere bei Meningitis, Sepsissyndrom oder intensivmedizinischen Komplikationen.

Literatur

- Agarwal A, Gergits F, Isaacson G (2003) Metastatic intracranial abscesses of bronchopulmonary origin. *Pediatr Infect Dis J* 22:277-280
- Baddley JW, Salzman D, Pappas PG (2000) Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features. *Clin Transplant* 16:419-424
- Beloosesky Y, Streifler JY, Eynan N, et al (2002) Brain abscess complicating cerebral infarct. *Age Ageing* 31:477-480
- Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, et al (2003) CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neurol Sci* 24:97-102
- Chang MC, Wu HT, Lee CH, et al (2006) Tuberculous spondylitis and pyogenic spondylitis: comparative magnetic resonance imaging features. *Spine* 31:782-288
- Demir MK, Hakan T, Kilicoglu G et al (2007) Bacterial brain abscesses: prognostic value of an imaging severity index. *Clin Radiol* 62:564-572
- Esenwein S, Horch C, Meindl R, et al (2003) Der intramedulläre Abszess des Rückenmarks – ein seltenes Krankheitsbild. Falldarstellungen, Behandlungskonzept und Literaturübersicht. *Zentralbl Neurochir* 64:80-85
- Jansson AK, Enblad P, Sjolín J (2004) Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:7-14
- Kang K, Lim I, Roh JK (2007) Positron emission tomographic findings in a tuberculous brain abscess. *Ann Nucl Med* 21:303-306
- Kao PT, Tseng HK, Liu CP, et al (2003) Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 36:129-136
- Kupila L, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, et al (2003) Aetiological diagnosis of brain abscesses and spinal infections: application of broad range bacterial polymerase chain reaction analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:728-733
- Kutlay M, Colak A, Yildiz S, et al (2005) Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscess. *Neurosurg* 57:1140-1146
- Le Moal G, Landron C, Grollier G, et al (2003) Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria. *Scand J Infect Dis* 35:318-321
- Leuthardt EC, Wippold FJ, Oswald MC, et al (2002) Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol* 58:395-402
- Livraghi S, Melancia JP, Antunes JL (2003) The management of brain abscesses. *Adv. Tech Stand Neurosurg* 28:285-313
- Lu CH, Chang WN, Lui CC (2006) Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci* 13:979-985
- Lumbiganon P, Chaikitpinoy A (2007) Antibiotics for brain abscesses in people with cyanotic congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD004469
- McClelland S, Hall WA (2007) Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 45:55-59.
- Mueller-Mang C, Castillo M, Mang TG, et al (2007) Fungal versus bacterial brain abscesses: is diffusion-weighted MR imaging a useful tool in the differential diagnosis? *Neuroradiol* 49:651-657
- Pfister HW, Feiden W, Einhäupl KM (1993) The spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 50:575-580
- Pfister HW, Rosen F von, Yoursry T (1996) MRI detection of epidural spinal abscesses at noncontiguous sites. *J Neurol* 254:315-317
- Saez-Llorens X (2003) Brain abscess in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003 14:108-114
- Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, et al (2000) Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:332-335
- Su TM, Lan CM, Tsai YD, et al (2003) Multilocated pyogenic brain abscess: experience in 25 patients. *Neurosurgery* 52:1075-1079
- Tattevin P, Bruneel F, Clair B, et al (2003) Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care Unit (1980-1999). *Am J Med* 115:143-146
- The »Infection in Neurosurgery« Working Party of the British Society for Antimicrobial Therapy (2000) The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg* 14:525-530
- Tsai YD, Chang WN, Shen CC, et al (2003) Intracranial suppuration: a clinical comparison of subdural empyemas and epidural abscesses. *Surg Neurol* 59:191-196

35.3 Tuberkulose und andere seltenere bakterielle Infektionen des Nervensystems

28. Tseng JH, Tseng MY (2006) Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol* 65:557-562
29. Tung GA, Rogg JM (2003) Diffusion-Weighted Imaging of Cerebritis. *Am J Neuroradiol* 24:1110-1113
30. Tunkel AR, Pradhan SK (2002) Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am* 16:589-605
31. Visani P, Schmutzhard E, Trinka E et al (2006) Subcortical deficit pattern after brain abscess: a neuropsychological study. *Eur J Neurol* 13:599-603
32. Yilmaz MH, Mete B, Kantarci F et al (2007) Tuberculous, brucellar and pyogenic spondylitis: comparison of magnetic resonance imaging findings and assessment of its value. *South Med J* 100:613-614
33. Younis RT, Lazar RH, Anand VK (2002) Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear Nose Throat J* 81:636-638, 640-642, 644

35.3 Tuberkulose und andere seltenere bakterielle Infektionen des Nervensystems

E. Schmutzhard

35.3.1 Tuberkulose



Weltweit ist die Tuberkulose für 3 Mio. Todesfälle/Jahr verantwortlich, d. h. ca. 30% aller an Tuberkulose erkrankten Menschen versterben an dieser Infektion. Mykobakterien (*Mycobacterium tuberculosis*) können alle Organsysteme des menschlichen Körpers befallen, 4% aller mykobakteriellen Infektionen betreffen das zentrale Nervensystem; dies bedeutet, dass weltweit 600.000 Menschen pro Jahr an einer ZNS-Tuberkulose erkranken. In Europa (wie auch in den USA) beträgt die Inzidenz einer ZNS-Tuberkulose jedoch nur 0,1/100.000 Einwohner/Jahr. In den ärmeren sozialen Schichten Europas und der USA, v. a. aber in Afrika und in Asien ist heute eine ZNS-Tuberkulose zum Teil bei mehr als 50% der Fälle mit HIV assoziiert. Prädisponierende Faktoren für eine ZNS-Tuberkulose sind HIV-Infektionen, Alkoholkrankheit, Diabetes mellitus, eine zugrunde liegende maligne Erkrankung sowie Kortisontherapie.

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Mycobacterium tuberculosis ist für den überwiegenden Teil der ZNS-Tuberkulosen verantwortlich, bei HIV-Patienten können andere Mykobakterien (*Mycobacteria other than tuberculosis* – MOTT) eine ZNS-Infektion verursachen, bei denen im Rahmen eines »immune reconstitution syndromes« (IRIS) mit einer akuten Verschlechterung der zentralnervösen Symptomatik zu rechnen ist. Bei 50% der ZNS-Tuberkulosen besteht eine konkommittierende extrakranielle Tuberkulose. Nur sehr selten ist *Mycobacterium bovis* Ursache einer ZNS-Tuberkulose.

Die durch Tröpfcheninfektion aufgenommenen Mykobakterien vermehren sich intrapulmonal und werden bereits frühzeitig hämatogen ausgestreut. Sie können bereits zu diesem Zeitpunkt den Subarachnoidalraum erreichen und mit einer langen Latenz Ausgangspunkt einer ZNS-Tuberkulose sein.

Mycobacterium tuberculosis ist ein obligat aerobes, nicht sporenbildendes unbewegliches Stäbchen, das sich nicht mit konventioneller Gramfärbung, allerdings mit Ziehl-Neelsen-Färbung, Fluorchromfärbung oder Kinyoun-Färbung anfärbt. Die Generationszeit dieser säurefesten Stäbchen ist bis zu 20-mal länger als die anderer Bakterien und beträgt ca. 20 Stunden. Mykobakterielle Kolonien benötigen bis zu 8 Wochen um auf Löwenstein-Jensen- oder Middlebrook-Medium sichtbar zu wachsen.

Eine ZNS-Tuberkulose ist typischerweise eine Meningitis mit zusätzlicher Affektion des Hirnparenchyms und der intrakraniellen Gefäße. Es findet sich eine, vorwiegend basal gelegene granulomatöse Entzündung der Meningen, häufig aggraviert durch ein dickes geleeartiges Exsudat.

■ ■ ■ Klinik

Eine ZNS-Tuberkulose kann sich als chronische basale Meningitis, mit ZNS-Tuberkulomen, sehr selten als Pachymeningitis sowie assoziiert mit einer Spondylitis präsentieren.

Die Manifestation einer tuberkulösen Meningitis nimmt typischerweise einen subakuten bis chronischen Verlauf, in seltenen Fällen kann sie sich jedoch akut manifestieren. Charakteristischerweise bestehen über Wochen (bis Monate) unspezifische Prodromalsymptome, Krankheitsgefühl, Übelkeit, Kopfschmerzen sowie subfebrile Temperaturen.

Die klassische Trias einer tuberkulösen Meningitis mit

- Hirnnerven neuropathie,
- Vaskulitis mit zerebraler Ischämie sowie
- Hydrozephalus

findet sich nur selten und kann auch oligosymptomatisch bestehen.

Ein Meningismus kann vorhanden sein, ist jedoch nur selten massiv ausgeprägt. Insbesondere ein Hydrozephalus (mit Bewusstseinstörung, Koma), aber auch vaskulär ischämische Komplikationen (Halbseitensymptome, Hirnstammsymptome, etc.) führen potenziell zur Intensivpflichtigkeit eines Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose.

Tuberkulome, granulomatöse Entzündungsherde, werden in seltenen Fällen durch ihre raumfordernde Wirkung (hintere Schädelgrube), gelegentlich durch Obstruktion der Liquorzirkulation (Hydrocephalus occlusus), häufiger jedoch als Ursache für einen epileptischen Anfall (Status epilepticus) zu einem intensivpflichtigen Krankheitsbild führen.

Symptome einer ZNS-Tuberkulose, die sich für eine Bewusstseinsstörung bis zum Koma verantwortlich zeigen, sind: multiple raumfordernde Prozesse (Tuberkulome), multifokale vaskulär ischämische Läsionen, insbesondere im Bereich der A. basilaris, Hydrocephalus occlusus, evtl. diffuses Hirnödem

sowie Zustand nach tonisch-klonisch generalisiertem Anfall bzw. Status epilepticus.

■ ■ ■ Diagnostik

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist für die Diagnose einer chronischen Meningitis unverzichtbar, der Liquor ist typischerweise klar, bei deutlich erhöhtem Eiweiß auch xanthochrom wirkend. Es findet sich eine geringe bis mäßige gemischtzellige, gelegentlich überwiegend lymphozytäre Pleozytose (bis zu 500 Zellen/ μ l), bei akuten Verläufen kann auch initial eine granulozytäre Pleozytose bestehen. Das Liquoreiweiß ist auf bis zu 500 mg/dl erhöht, exzessive Eiweißwerte (>1000 mg/dl) werden bei Liquorzirkulationsstörungen gesehen. Die Liquorglukose (bzw. Liquor-/Serum-Glukoseratio) ist bei prothartem Verlauf weitgehend normal, bei eher subakuten (akuten) Verläufen gering bis mäßiggradig erniedrigt, sie korreliert mit der Nachweisbarkeit von Erregern im Liquor cerebrospinalis.

Mittels Ziehl-Neelsen-Färbung gelingt der Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* bei 10–25% der Patienten mit chronischer tuberkulöser Meningitis, bei 30–50% der Patienten ist eine Liquorkultur positiv. Seriell angelegte Liquorkulturen erhöhen die Ausbeute auf >50%. Wenngleich die Ergebnisquote des Nachweises von mykobakterieller DNA (mittels PCR) nicht höher liegt als die der Liquorkultur, ist eine PCR trotzdem indiziert, da die Ergebnisse schon nach 24 Stunden vorliegen. Die nested-PCR, insbesondere MPB-64-PCR erhöht die Sensitivität auf 90%, bei vergleichbarer Spezifität.

Weitere diagnostische Methoden, die bereits erfolgreich zum Nachweis von Mykobakterien im Sputum eingesetzt wurden, müssen noch auf ihre Tauglichkeit bei einer ZNS-Tuberkulose überprüft werden, die Liquoradenosindeaminase kann als eine solche komplementäre diagnostische Methode mit einer Spezifität von >90% und einer Sensitivität von ca. 70% gewertet werden.

Bei Patienten mit Bewusstseinsstörung und/oder neurologischer Herdsymptomatik muss jeder Lumbalpunktion eine bildgebende Untersuchung vorgeschaltet werden, dies v. a. in Hinblick auf vaskulitisbedingte Ischämien, auf das Vorhandensein einer basal anspeichernden granulomatösen Meningitis sowie in Hinblick auf einen Hydrocephalus occlusus. Bei letzterem ist eine lumbale Liquorgewinnung kontraindiziert, eine evtl. notwendige Liquordrainage erlaubt die Untersuchung des ventrikulären Liquors. Sowohl die typischen Entzündungszeichen als auch der Erregernachweis sind jedoch beim ventrikulären Liquor häufig unspezifisch bzw. nicht erfolgreich.

Eine transkranielle Dopplersonographie erlaubt das frühzeitige Erkennen einer Arteriitis sowie deren Monitoring. Ein Tuberkulintest ist nicht notwendig, da häufig falsch positiv oder falsch negativ. In seltenen Fällen kann eine meningeale Biopsie indiziert sein, v. a. zur Abgrenzung eines Tuberkuloms oder einer granulomatösen lokalen Meningitis von einem malignen Tumor (z. B. Lymphom).

In der Bildgebung wurden bei Kindern und Jugendlichen bestimmte computertomographische Kriterien definiert, die in Kombination eine Spezifität von nahezu 100% und eine Sensitivität von ca. 80–90% zeigen, bei älteren und alten Patienten mit tuberkulöser Meningitis sind dieses radiologischen Parameter häufig deutlich weniger ausgeprägt.

Eine Hyponatriämie, am ehesten im Sinne eines zerebralen »salt wasting syndromes (CSW)«, bedarf engmaschigsten Monitorings der Elektrolyte und resultiert nicht selten in Intensivpflichtigkeit.

Gerinnungsuntersuchungen zeigen nicht selten einen Zustand der Hyperkoagulabilität, möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Infarkte assoziiert.

HIV-positive Patienten mit intrakraniellen Tuberkulomen können im Rahmen des »immune reconstitution syndromes (IRIS)« eine durchaus dramatische klinisch neurologische Verschlechterung erfahren, mit Zunahme der neurologischen Herdsymptomatik und/oder Verschlechterung von epileptischen Anfällen.

■ ■ ■ Therapie

Die Chronizität der ZNS-Tuberkulose erfordert eine ausreichend lange Therapie. Komplikationen, insbesondere Tuberkulome, Hydrozephalus, Vaskulitis können allerdings ein sich rasch veränderndes, sich plötzlich verschlechterndes klinisch neurologische Bild verursachen, das unverzügliche adjuvante therapeutische Maßnahmen, inklusive neurochirurgischer Interventionen und intensivmedizinische Betreuung erforderlich macht.

Der möglichst frühzeitige Beginn einer spezifischen antimikrobiellen Chemotherapie verbessert entscheidend die Prognose.

Wichtig

Die spezifische Chemotherapie einer ZNS-Tuberkulose besteht mindestens aus einer Dreifachkombination mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol.

Bei klinisch bereits fortgeschrittenem Stadium oder bei bildgebend ausgedehnten Befunden, wird eine Vierfach-, evtl. Fünffachtherapie empfohlen und die Dreifachkombination mit Pyrazinamid und evtl. Cycloserin ergänzt (■ Tab. 35.17).

Die Dreifachkombination (Vierfach-/Fünffach-Kombination) wird für mindestens 3–6 Monate gegeben, anschließend eine Zweifachkombinationstherapie für weitere 6–9 Monate. Regelmäßige klinisch neurologische Kontrollen, Neuroimaging- und Liquorkontrollen sind essenziell. Intrakranielle Tuberkulome sind ebenfalls primär konservativ zu therapieren, in Einzelfällen nehmen sie unter der spezifischen Chemotherapie an Größe zu, in solchen Fällen ist eine Vier- bis Fünffachkombinationstherapie bis zum bildgebenden Nachweis einer Größenreduktion durchzuführen.

■ **Tab. 35.17.** Chemotherapie der ZNS-Tuberkulose

Medikament	Dosis	Applikation	Nebenwirkungen
Isoniazid	8–10 mg/kgKG/24 h (max. 600 mg/24 h) Einzeldosis	Oral	Periphere Neuropathie (Pyridoxin-antagonismus) Sehr selten: Enzephalopathie
Rifampicin	10 mg/kgKG/24 h Einzeldosis	i.v. oder oral	Hepatopathie (selten permanente Leberschädigung) Gastroenteritis
Ethambutol	15–25 mg/kgKG/24 h, aufgeteilt auf 4 Einzeldosen (max. 1600 g/24 h)	Oral	N.-opticus-Schädigung
Pyrazinamid	30 mg/kgKG/24 h in 2 Einzeldosen (max. 2 g/24 h)	Oral	Gastrointestinal Lebertoxizität Arthralgien, Myalgien
Ethionamid	15 mg/kgKG/24 h in 3 Einzeldosen	Oral	Gastrointestinal Lebertoxizität Hyperglykämie bei Diabetikern
Thiacetazone	3 mg/kgKG/24 h in 3 Einzeldosen (max. 150 mg/24 h)	Oral	Keine Nebenwirkungen

Eine frühzeitige externe Liquordrainage bzw. die Implantation eines ventrikuloperitonealen oder ventrikuloatrialen Shunts verhindert bzw. behandelt die hydrozephalusbedingte ICP-Erhöhung. Die endoskopische Ventrikulostomie (3. Ventrikel) ist im Management eines obstruktiven Hydrozephalus bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis meist nicht zielführend. Daneben ist auf ausreichende Ernährung, engmaschigste Elektrolytkontrollen (**Cave:** SIADH-/CSW-Syndrom) und entsprechenden Elektrolytausgleich Wert zu legen. Im fortgeschrittenen Stadium einer tuberkulösen Meningitis bzw. bei drohender oder tatsächlicher spinaler Symptomatik ist eine Steroidtherapie (Prednison 1 mg/kgKG) indiziert, wenngleich ein kürzlich vorgelegter Cochrane-Review [30] zum Schluss kommt, dass insbesondere bei HIV-positiven Patienten mit tuberkulöser Meningitis bisher keine Evidenz für eine positive Beeinflussung des Outcomes durch eine Steroidtherapie erbracht werden konnte. Unter INH-Therapie bedarf es einer täglichen Gabe von 50 mg Vitamin B6 (Pyridoxin).

■■■ Prognose

Die Prognose der tuberkulösen Meningitis ist direkt korreliert mit dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Die Letalität und Langzeitmorbidität liegt bei initial bewusstseinsgetrübten Patienten bei ca. je 30%. Das heißt, dass nur 30% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit bester spezifischer antimykobakterieller Therapie und allen intensivmedizinischen sowie adjuvanten Therapiestrategien ohne wesentliche neurologische Defizite überlebt.

Sehr hohes Alter, eine koexistierende milliäre Aussaat sowie extrem hohe Liquoreiweißspiegel und deutlich erniedrigte Li-

quorglukosespiegel sind zusätzliche Indikatoren einer schlechten Prognose.

35.3.2 Seltene bakterielle Infektionen des Nervensystems

Die in diesem Kapitel aufgelisteten bakteriellen Erreger einer akuten potenziell intensivpflichtigen Erkrankung des zentralen/peripheren Nervensystems werden in Europa grundsätzlich selten gesehen, präsentieren sich mit unterschiedlichster neurologischer Symptomatik und bedürfen spezifischer diagnostischer Untersuchungstechniken und therapeutischer Strategien. Ein wesentlicher Hinweis sind prädisponierende Faktoren, Anamnese, insbesondere Expositions- und Reiseanamnese sowie das Vorhandensein von systemischen spezifischen Symptomen bzw. Organmanifestationen (■ Tab. 35.18).

Eine Legionellenpneumonie kann in Einzelfällen von einer Zerebellitis gefolgt sein, bei Immunkompromittierten (insbesondere unter Kortisontherapie) können multiple Granulome und/oder Abszesse durch *Nocardia*-Spezies bedingt sein. Häufig von einer Primärinfektion/Lokalinfektion (pulmonal, zervikofazial) ausgehend, kann sich eine *Actinomyces-israelii*-Infektion per continuitatem ausbreiten und eine Meningitis, v. a. Zerebritis und Hirnabszessbildung verursachen.

■ Tab. 35.18. Seltene bakterielle Infektionen des ZNS

Krankheit	Erreger	Vorkommen	Vektor/Übertragung	Prädisponierende Faktoren	Inkubationszeit	Neurologische Symptome/Syndrome	Diagnostik	Therapie	Prognose: Letalität in [%]
Rickettsiosen									
Epidemischer Flecktyphus	Rickettsia prowazekii	Tropen (Höhentlagen)	Laus		7–14 Tage	Enzephalitis, Enzephalopathie, Hirnmeningitis	Hautbiopsie, PCR, Serologie	Tetracycline, Ciprofloxacin, Chloramphenicol	20%
Endemischer Flecktyphus	R. mooseri, R. typhi	Tropen (Höhentlagen)	Rattenfloh		8–12 Tage	Enzephalopathie, Hirnmeningitis		s. oben	2–5%
Felsengirgsfleckfieber	R. rickettsii	Nordamerika	Zecken		2–12 Tage	Enzephalitis, Enzephalopathie, Zerebellitis, Hirnstammenzephalitis, Myelitis	Hautbiopsie, PCR, Serologie	s. oben	15–30%, bei Koma 80%
Tsutsugamushi-Fieber	R. tsutsugamushi	Südostasien, Australien, Pazifische Inseln	Milbenlarven		10–14 Tage	Enzephalitis		s. oben	5–7%
Coxielliose	Coxiella burnetii	Europa (weltweit)				Enzephalitis, Enzephalopathie	Serologie, PCR	s. oben	
Ehrlichiose	E. chaffeensis, E. equi oder, E. phagocytophila	USA, weltweit	Zecken		<10-Tage	Enzephalitis	PCR, Serologie	s. oben	<5%
Bartonellosen									
Oroyafieber	Bartonella bacilliformis	Südamerika (Anden)	Phlebotomen, (Sandmücken)		3–12 Wochen	Enzephalitis, Hirnmeningitis, Myelitis, selten: Granulome	PCR, Immunoblot, Serologie	Chloramphenicol, Doxycyclin	bis 80%

Tab. 35.18. (Fortsetzung)									
Krankheit	Erreger	Vorkommen	Vektor/Übertragung	Prädisponierende Faktoren	Inkubationszeit	Neurologische Symptome/Syndrome	Diagnostik	Therapie	Prognose: Letalität in [%]
Wohlhyn-Fieber	Bartonella quintana	Europa (weltweit)	Laus	Alkoholkrankheit, Skabies	7–30 Tage	Sekundäre Embolie bei Endokarditis	PCR, Serologie	Doxycyclin, Erythromycin	gut
Katzenkratzkrankheit	B. henselae	weltweit	Katzenkontakt		3–10 Tage	Endokarditis mit sekundären zerebralen Embolien, bazilläre Angiomatose, Radikulitis, Enzephalitis, (Arteritis)	PCR, Serologie	Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Rifampicin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin	
Brucellose	Brucella abortus Bang, B. mellitensis, B. suis	weltweit, Afrika, bes. Mittelmeerländer und vorderer Orient, Mittel- und Südamerika	Genuss von Milch, Milchprodukten und Fleisch		Wochen bis Jahre	Akute Neurobrucellose: Meningitis, Enzephalitis, Zerebellitis, Hirnvenneuritis, Meningovaskulitis, Endokarditis, zerebrale Embolie, Myelitis, Spondylitis Chronische Neurobrucellose: Depressionen, Persönlichkeitsstörungen, psychotische Symptome, Neurasthenie	Kultur: Liquor, Blut, Knochenmarksspirat (Spezialmedien erforderlich) Serologie	Kombination aus: Doxycyclin + Streptomycin + Ciprofloxacin für 2 Wochen, gefolgt von: Doxycyclin + Rifampicin (mind. 45 Tage, häufig wesentlich länger notwendig (> 1 Jahr))	> 10% Rezidiv; Letalität < 5%

Tab. 35.18. (Fortsetzung)

Krankheit	Erreger	Vorkommen	Vektor/Übertragung	Prädisponierende Faktoren	Inkubationszeit	Neurologische Symptome/Syndrome	Diagnostik	Therapie	Prognose: Letalität in [%]
Mykoplasmeninfektionen	Mycoplasma pneumoniae	Weltweit	Tröpfcheninfektion	Atypische Pneumonie	3–30 Tage (nach Beginn der Pneumonie)	Meningitis, Enzephalitis, Hirnnervenneuritis, Myelitis, Vasculitis, postinfektiöse Leukenzephalitis (ADEM), Polyradikulitis	Kultur, Serologie, PCR	Tetracykline, Makrolidantibiotika, Chloramphenicol Postinfektiöse Symptomatik: Plasmapherese, Immunglobuline, Steroide	
Whipple-Erkrankung des ZNS	Tropheryma whippelii	Weltweit	Orale Aufnahme (Wasser, Erde)	Gastrointestinale Symptomatik	?	Demenzielles Syndrom, Ophthalmoplegie, Myoklonien, okulomotorische Myorhythmien, hypothalamische Symptomatik Selten: Myelitis, Meningitis, Radikulitis, Myositis Häufig: psychiatrische Symptome	PCR, Kultur, PAS-Färbung (Dünndarm-, Hirnbiopsie)	Kombination von Penicillin G + Streptomycin für 2 Wochen, gefolgt von Trimetoprim-Sulfamethoxazol (>1- bis 2 Jahre) eventuell: Kombination von Doxycyclin 200 mg und Hydroxychloroquin (3 × 200 mg/Tag)	progredient, häufig rapider Verlauf

Literatur

- Al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, et al (1989) Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 39:498-501
- Anderson M (2000) Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:2-5
- Andronikou S, Smith B, Hatherhill M et al (2004) Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol* 34:876-885
- Berger JR (1994) Tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol* 7:191-200
- Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H et al (2007) Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis* 11:348-354
- Boillat N, Greub G (2007) Rickettsiosis: a clinical approach. *Rev Med Suisse* 16:1222-1227
- Braakman H, Fed MM, van de Molengraft JJ, et al (2006) Lethal African trypanosomiasis in a traveler: MRI and Neuropathology. *Neurology* 66:1094-1096
- Bross JE (1991) Gordon G. Nocardial Meningitis: Case Reports and Review. *Rev. Infect Dis* 13:160-165
- Christmann D, Hansmann Y, Remy V, et al (2002) Tick-borne neurological diseases. *Rev Neurol* 158:993-997
- Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C (2006) Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *SE Asian J Trop Med Public Health* 37:948-952
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K et al (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria. *Lancet* 366:715-725
- Dumler J, Madigan JE, Pusterlia N et al (2007) Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, clinical Presentations, Diagnosis and Treatment. *Clin Infect* 45:45-51
- Feng H, Huang G, Liao X, et al (2004). Endoscopic third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus: an outcome analysis. *J Neurosurg* 100:626-633
- Fenollar F, Puechal X, Raoult D (2007) Whipple's disease. *N Engl Med* 356:55-56
- Garcia Monco JC (2006) Tuberculosis and other mycobacterial Infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics – Principles and Practice*, 2nd.ed. Informa Health Care Abingdon, Oxon 1011-1020
- Godia CE, Esteve CM, Campello RA, et al (2007) Cerebral saltwasting syndrome due to infectious diseases of the central nervous system. *Med Clin* 128:278-279
- Golenser J, McQuillain J, Hee L et al (2006) Conventional and experimental treatment of cerebral malaria. *Internat J Parasitol* 36:583-593
- Gouriet F, Lepidi H, Habib G et al (2007) From Cat Scratch disease to endocarditis, the possible natural history of *Bartonella henselae* infection. *BMC Inf Dis* 7:30-35
- Jha DK, Mishra V, Choudhary A et al (2007) Factors affecting the outcome of neuroendoscopy in patients with tuberculous meningitis hydrocephalus: a preliminary study. *Surg Neurol* 68:35-41
- Kalita J, Misra UK, Ranjan P (2007) Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 14:33-37
- Kasik JE (1999) Central Nervous System Tuberculosis. In: Schlossberg D (ed) *uberculosis and nontuberculosis mycobacterial Infections*. Saunders, Philadelphia, 175-185
- Kazar J (2005) *Coxiella burnetii* infection. *Ann NY Academy Sci* 1063:105-114
- Koskiniemi M (1993) CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis* 17:52-57
- Lee CH, Lui CC, Liu JW (2007) Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS with paradoxically deteriorating brain tuberculoma. *AIDS Patient Care* 21:234-239
- Lin JJ, Harn JH, Hsu YD, et al (1995) Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol* 242:147-152
- Mendel E, Khoo LT, Go JL, et al (1999) Intracerebral Whipple's disease diagnosed by stereotactic biopsy: a case report and review of the literature. *Neurosurg* 44:203-209
- Noyola DE, Holder DL, Fishman MA, et al (1999) Recurrent encephalopathy in cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis* 18:567-568
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N et al (2006) The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 6:91-99
- Pfister HW (2002) Meningitis. Kohlhammer, Stuttgart
- Prasad K, Volmink J, Menon G (2007) WITHDRAWN: Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 18CD002244
- Przybojewski, Andronikou S, Wilmshurst J et al (2006) Objective CT criteria to determine the presence of abnormal basal enhancement in children with suspected tuberculous meningitis. *Pediatr Radiol* 36:687-696
- Rafi W, Venkataswamy MM, Ravi V et al (2007) Rapid diagnosis of tuberculous meningitis: a comparative evaluation of in-house PCR assays involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110-MPB-64 and 65 kDa antigen. *J Neurol Sci* 252:163-168
- Raoult D, Birg MI, La Scala B, et al (2000) Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 342:620-625
- Renard D, Morales R, Heroum C (2007) Tuberculous meningovascularitis. *Neurology* 68:1745
- Roca B, Bahamonde D (2006) Tuberculous Meningitis Presenting with Unusually Severe Hyponatremia. *The Mount Sinai J Med* 73:1029-1030
- Schiffer JT, Sterling TR (2007) Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 44:229-234
- Schmutzhard E (2008) Atypische erregerbefindete Meningoenzephalitis. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. H C Diener et al (Hrsg), 4. überarbeitete Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (in Druck)
- Schmutzhard E, Pfister HW (2001) Seltene bakterielle Infektionen des Nervensystems. *Akt Neurol* 28:373-382
- Schoeman J, Mansvelt E, Springer P et al (2007) Coagulant and fibrinolytic status in tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Di J* 26:428-431
- Smego RA Foglia G (1998) Actinomycosis *Clin Infect Dis* 26:1255-1261
- Socan M, Beovic B, Kese D (1994) Chlamydia pneumoniae and meningoenzephalitis. *N Engl J Med* 11:331-406
- Srikanth SG, Taly AB, Nagarajan K, et al (2007) Clinicoradiological features of tuberculous meningitis in patients over 50 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78:536-538
- Thurtell MJ, Keed AB, Yan M, et al (2007) Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 68:298-300

35.4 Neuroborreliose und Neurosyphilis

E. Schmutzhard



Neuroborreliose und Neurosyphilis, beides Erkrankungen, die durch Erreger der Familie der *Spirochaetaceae* hervorgerufen werden, sind entzündliche Multisystemerkrankungen, die in einer bestimmten Phase des Krankheitsverlaufes auch das zentrale Nervensystem betreffen können, allerdings in den meisten Fällen keine Intensivpflichtigkeit verursachen.

35.4.1 Neuroborreliose



Die Lyme-Borreliose ist in weiten Teilen Europas und Nordamerikas endemisch. Die Erreger sind *Borrelia-burgdorferi-Genuspecies*, die menschenpathogenen Genuspecies sind: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* und evtl. *B. pacifica*. Sie unterscheiden sich in ihrem regionalen Vorkommen sowie in ihrer Organotropie: *B. afzelii* typischerweise die Haut, *B. garinii* das Nervensystem involvierend, *B. b. sensu stricto* weist keine typische Organotropie auf.

Die Vektoren sind Schildzecken, in Europa meistens *Ixodes ricinus* (gemeiner Holzbock). Bis zu 30% der Zecken sind *Borrelia burgdorferi* übertragend. Die saisonale Aktivität der Zecken bestimmt auch das Infektionsrisiko.

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Die Übertragung erfolgt durch einen Zeckenstich, nicht nur die adulten Zecken, sondern auch Lymphen und Larven sind dazu in der Lage. Nach einer initial lokalen Ausbreitung kommt es frühzeitig zu einer hämatogenen Disseminierung und zu einer Penetration der Bluthirnschranke. Der durch die Borrelien induzierte Entzündungsprozess geht mit einer Aktivierung der Zytokinkaskade, aber auch mit erregerassoziierten und -getriggerten Autoimmunmechanismen einher.

■ ■ ■ Symptomatik

Die lokale Infektion (Erythema migrans) sowie die frühe Disseminierung bedingen nie eine lebensbedrohliche, intensivpflichtige Erkrankung. Die potenziell intensivpflichtige, Symptomatik wird evtl. durch eine Myokarditis, Meningovaskulitis, in sehr seltenen Einzelfällen Myelitis und Polyradikuloneuritis hervorgerufen.

Der überwiegende Prozentsatz der Neuroborreliosen verläuft im Sinne der klassischen Trias (Bannwarth-Garin-Bujadoux-Syndrom):

- Meningitis,

- Radikulitis/Radikuloneuritis,
- Hirnnervenneuritis.

Das Bannwarth-Garin-Bujadoux-Syndrom bedarf keiner intensivpflichtigen diagnostischen oder therapeutischen Strategien. Von den Hirnnerven ist sehr häufig der N. facialis – gerne auch bilateral – betroffen. Eine Myositis sowie die chronische Borrelien-Enzephalomyelitis und die eine Acrodermatitis chronica atrophicans begleitende Polyneuropathie nehmen ebenfalls nie einen intensivpflichtigen Verlauf.

Bei atypischen oder seltenen Krankheitsbildern und positiver Serologie ist immer an eine Koinzidenz einer früher durchgemachten Borreliose/Neuroborreliose und an aktuell andere entzündliche ZNS-Erkrankung zu denken.

■ ■ ■ Diagnostik

Die klinische Diagnose einer klassischen Trias ist, bei entzündlichem Liquor, weitestgehend pathognomonisch. Der Liquor cerebrospinalis zeigt eine lymphoplasmazelluläre milde bis mäßige Pleozytose, eine deutliche Eiweißhöhung, (in den meisten Fällen IgG, IgM und IgA). Der Nachweis der intrathekalen spezifischen Antikörperproduktion beweist die Diagnose »Neuroborreliose«.

Der direkte Erregernachweis gelingt aus dem Liquor nur sehr selten, auch die PCR konnte sich für die Diagnostik der Neuroborreliose noch nicht etablieren. In den Einzelfällen einer parallel zu Neuroborreliose bestehenden Erythema migrans kann eine PCR aus einer Hautbiopsie diagnostisch sein.

Grundsätzlich sind folgende Labormethoden für die Diagnostik einer akuten Neuroborreliose derzeit (noch) nicht geeignet: Antigennachweis aus Körperflüssigkeiten, PCR aus Serum und Urin, Lymphozytentransformationstest (LTT) und der sog. »visual contrast sensitivity« Test (VCS-Test = Graustufen-test).

Die Kernspintomographie sowie elektrophysiologische Techniken sind als adjuvante diagnostische Strategien durchaus brauchbar, jedoch wenig spezifisch.

■ ■ ■ Therapie

Die Behandlung einer disseminierten bzw. späten Neuroborreliose erfolgt mit Ceftriaxon (1. Tag 4 g, dann 2 g/24 h über mindestens 2 Wochen, i.v.). Alternativen sind Cefotaxim (3×2 g täglich über 2 Wochen) oder Doxycyclin (2×100 mg täglich p.o., über 14–21 Tage).

Die akute Schmerzsymptomatik der klassischen Trias der Neuroborreliose bildet sich sehr rasch zurück, bestehende Paresen brauchen sehr viel länger zur Rückbildung. Während sich die Entzündungszeichen im Liquor cerebrospinalis innerhalb von 2–4 Wochen weitestgehend normalisieren, ändert sich der serologische Befund häufig nur sehr langsam bzw. überhaupt nicht; d. h. eine Serodiagnostik zur Therapie- und Verlaufskontrolle ist nicht geeignet, da die nicht protektiven Antikörper persistieren.

■ ■ ■ Prognose

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist für eine günstige Prognose essenziell. Bereits eingetretene zerebrovaskuläre Folgen einer Myokarditis mit sekundärer Embolisierung bzw. einer Meningovaskulitis entsprechen in ihrer Prognose anderen zerebrovaskulärer Ischämien.

Eine sehr häufig gesehene Jarisch-Herxheimer-Reaktion kann in Einzelfällen eine akute, potenziell lebensbedrohliche Symptomatik verursachen und eine Intensivpflichtigkeit bedingen. Die ersten intravenösen Antibiotikaapplikationen sollten immer unter stationären Beobachtungsbedingungen durchgeführt werden.

35.4.2 Neurosyphilis

■ ■ ■ Symptomatik

Die im zweiten Stadium gelegentlich beobachtete meningovaskulitische Symptomatik einer *Treponema pallidum*-Infektion kann ebenso im Einzelfall eine intensivmedizinische Überwachung oder Betreuung erforderlich machen, wie die sehr seltene Polyradikuloneuritis des Sekundärstadiums.

Tertiäre Verlaufsformen der Syphilis (Tabes dorsalis und progressive Paralyse) werden nur noch sehr selten gesehen und können in Einzelfällen auch intensivpflichtige Symptome bzw. Syndrome verursachen. Neben der Jarisch-Herxheimer-Reaktion, die in diesem Krankheitsstadium nur bei 1–2% zu erwarten ist, kann eine statusartige epileptische Anfallsmanifestation oder ein passageres enzephalitisches Krankheitsbild bei der progressiven Paralyse sowie die sog. Oblongata-Krise (abdominelle Schmerzen, Tachykardie, Bewusstseinsstörung, Atemstörung bis Atemstillstand), die in früheren Jahren gelegentlich die unmittelbare Todesursache eines Patienten mit Tabes dorsalis war, und deren Pathomechanismus unbekannt ist, eine intensivpflichtige Situation bewirken.

■ ■ ■ Diagnostik

Die Serodiagnostik mit den spezifischen antitreponemalen Antikörpertests, FTA-ABS und TPHA sowie die IgM erfassenden Verfahren (T.p.-IgM-Elisa, 19S- (IgM)-FTA-ABS-Test) sind von den unspezifischen Testmethoden (VDRL, etc.) abzugrenzen.

Zur definitiven Diagnose bedarf es des positiven Ausfalls spezifischer Tests. Der Liquor cerebrospinalis zeigt in der überwiegenden Zahl der Fälle eine intrathekale IgM-Produktion, gelegentlich auch eine intrathekale IgG- und IgA-Produktion. Bei progressiver Paralyse findet sich fast immer eine Liquorpleozytose, während bei Tabes dorsalis dies nur in 50–75% der Fälle gesehen wird. Eine Meningovaskulitis zeigt ebenfalls in den meisten Fällen eine Pleozytose. Das Gesamtprotein sowie eine intrathekale IgG- (häufig auch IgM- und IgA-)Produktion, ergänzen den Liquorbefund. Die Pleozytose ist häufig lymphozytär, aber auch ein lymphoplasmazelluläres Bild wird gesehen.

Bildgebende Befunde (zerebrale CT- oder MR-Untersuchung) zeigen unspezifische Veränderungen im Sinne einer Arteriitis, zerebraler Ischämie, oder unspezifische Läsionen in der weißen Substanz.

■ ■ ■ Therapie

Jede Form einer Neurosyphilis wird mit hochdosiertem Penicillin G (z. B. 3×10 Mio E. täglich) über mindestens 2 Wochen behandelt. Drittgenerationscephalosporine sowie Doxycyclin sind Alternativen (z. B. bei β -Lactam-Allergien).

■ ■ ■ Prognose

Während die meningitische Symptomatik unter antibiotischer Therapie abklingt, entspricht die Prognose von vaskulitischbedingten Hirninfarkten der Prognose anderer zerebrovaskulärer Ischämien. Eine komplette Remission ist im Tertiärstadium in den meisten Fällen nicht mehr zu erreichen.

Literatur

1. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP (2005) Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 18:484-509
2. Augenbraun MH, Rolfs R (1999) Treatment of syphilis in non-pregnant adults. *Clin Infect Dis* 28:21-28
3. Halperin JJ (2007) Diagnosis and treatment of the neuromuscular manifestations of Lyme disease. *Curr Treat Options Neuro* 9:93-100
4. Halperin JJ (2006) Is neuroborreliosis a medical emergency? *Neurocrit Care* 4:260-266
5. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al (2007) Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence based review): report of the Quality of Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 69:91-102
6. Libman LJ, Matthews JH (1976) »Oblongata« crises in tabes dorsalis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1240-1241
7. Lunemann JD, Martin R, Marques AR (2006) Lyme Disease. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics-Principles and Practice* 2nd ed., Informa Health Care, Abingdon, Oxon 1025-1038.
8. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al (2000) A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 30:540-544
9. Richter D, Postic D, Sertour N et al (2006) Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 56:873-881
10. Robertson J, Guy E, Andrews N, et al (2000) European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 38:2097-2102
11. Roos K (2006) Neurosyphilis. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics-Principles and Practice*, 2nd. ed, Informa Health Care, Abingdon, Oxon, 1021-1024
12. Schmutzhard E, Pfausler B, Gasse T, et al (1995) Verlauf und Langzeitfolgen der chronischen Neuroborreliose. *Wien Med Wochenschr* 145:183-186

13. Wilske B (2005) Epidemiology and diagnosis of Lyme Borreliosis. *Ann Med* 37:568-579
14. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U (2007) Microbiological and serological diagnosis of Lyme Borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49:13-21
15. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al (2000) Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 31:1-14

35.5 Akute Virusinfektionen des ZNS

U. Meyding-Lamadé, J. Sellner, S. Menon



Die **akute lymphozytäre Meningitis** ist häufig durch Viren, aber teilweise auch durch andere Erreger hervorgerufen und stellt die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems dar.

Aufgrund des oft blanden Verlaufes bleiben viele Virusmeningitiden undiagnostiziert, so dass eine exakte Inzidenz nicht bekannt ist.

In moderaten Klimazonen sieht man eine signifikante Häufung der Fälle insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten, was das saisonale Vorherrschen von *Enteroviren* und *Arboviren*, den Hauptverursachern der sog. aseptischen Meningitiden, widerspiegelt. Enteroviren stellen hierbei bis zu 90% der Erreger dar. Zu dieser Gattung werden Picornaviren (Coxsackie-, Echo-, Polio, sowie humane Enteroviren 68 und 71) hinzugezählt.

Die klinischen Leitsymptome sind Fieber, Kopfschmerzen und meningeale Reizerscheinungen, die häufig mit einem entzündlichen Liquorprofil assoziiert sind. Dabei zeigen Kinder und alte Menschen gelegentlich kein meningitisches Syndrom. Leichte Benommenheit oder Lethargie sind keine Seltenheit, wobei allerdings das Vorhandensein von stärkeren Bewusstseinsstörungen (z. B. Sopor, Koma), Krampfanfällen oder anderweitig fokal-neurologischen Symptomen an eine Beteiligung des Hirnparenchyms und damit an eine andere Diagnose denken lassen muss.

Im Liquor findet sich eine leichte Pleozytose (25–500 Zellen/ μ l), hierbei kann in der Frühphase ein granulozytäres Zellbild dem dann charakteristischen lymphozytären Zellbild vorangehen.

Das wichtigste Kriterium bei der Differenzialdiagnose ist der Ausschluss nichtviraler Ursachen, wie z. B. bakterielle Meningitiden, parameningeale Infektionen, infektiöse Meningitiden durch anderweitige Erreger (Tuberkulose, Pilze, Parasiten) sowie neoplastische Meningitiden und nichtinfektiös entzündlichen Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, M. Behcet).

Normalerweise haben virale Meningitiden einen Verlauf über 10–14 Tage, nur 10% zeigen einen protrahierten Verlauf.

Im Regelfall wird symptomatisch behandelt, ohne dass eine stationäre Aufnahme erforderlich ist. Ausnahmen gibt es ledig-

lich bei Patienten mit Immunschwäche, mit einer übermäßigen Infektion, die auch anderer Genese (z. B. bakteriell) sein kann, sowie bei Neugeborenen.

Die Prognose für eine Restitutio ad integrum nach einer viralen Meningitis ist in der Regel sehr gut, wobei allerdings bei Kindern und Neugeborenen in manchen Fällen kognitive Einschränkungen, Lernstörungen sowie Hörverluste beschrieben worden sind.

Akute virale Meningoenzephalitiden sind seltene Erkrankungen, erfordern aber häufig eine intensivmedizinische Behandlung, rasche Diagnostik und Therapie. Hierbei ist neben dem meningealen Befall zusätzlich das Hirnparenchym (Meningoenzephalitis) durch Viren infiziert, wobei nur selten rein isolierte Enzephalitiden vorkommen. In manchen Fällen kommt zudem der Befall des Rückenmarks (Enzephalomyelitis) oder der Nervenwurzeln (Enzephalomyeloradikulitis) hinzu.

Das Auftreten ist vorwiegend sporadisch, in manchen Regionen Europas sind arthropodenübertragene Enzephalitiden wie die Frühsommermeningoenzephalitis endemisch. Die klinischen Syndrome sind oft unspezifisch und erlauben nur selten eine diagnostische Zuordnung. Die Entwicklung neuer neuro-radiologischer und molekularbiologischer Methoden brachte erhebliche Fortschritte für die frühzeitige Identifizierung von ZNS-Infektionen und Monitoring des Therapieeffekts. Trotzdem wird nur bei etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten die Ursache der Enzephalitis geklärt, bei einem weiteren $\frac{1}{3}$ wird die Ursache aufgrund von Klinik, des Ansprechens auf Therapie und grenzwertiger serologischer Befunde vermutet. Die Zahl der antiviralen Substanzen nimmt stetig zu, jedoch gibt es weiterhin virale Enzephalitiden, die aufgrund mangelnder spezifischer Therapien häufig letal enden.

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Zu den häufigsten Erregern akuter Meningoenzephalitiden zählen in Europa Enteroviren gefolgt von Arboviren (diverse Alpha-, Flavi-, und Bunyaviren). Darüber hinaus kommen auch Masern-, Mumps-, Epstein-Barr-Viren (EBV), humane immunodefiziente Viren (HIV) und »lymphocytic choriomeningitis« Viren (LCMV) in diesem Zusammenhang vor [11].

Die Infektion erfolgt meist im Rahmen eines systemischen Virusinfekts.

Beim direkten Erregerbefall gelangen die Viren am häufigsten auf hämatogenem Weg ins ZNS. Im Gegensatz zu früheren Annahmen scheinen die Viren die Bluthirnschranke relativ leicht überwinden zu können. Der ZNS-Befall hängt wohl vom Ausmaß der Virämie und die Virämie von der Verfassung des Immunsystems ab. Man vermutet, dass die Viren die Gefäßendothelzellen direkt befallen oder durch Pinozytose/Exozytose durch die Zellen hindurchtransportiert werden. Einige Viren (Rabies, HSV) können durch retrograden axonalen Transport peripherer Nerven in das ZNS gelangen. Sicher müssen mehrere ungünstige Faktoren zusammenwirken, damit sich aus einer der häufigen Virusinfektionen eine Enzephalitis ent-

35.5 Akute Virusinfektionen des ZNS

wickelt. In der Regel gehen die infizierten Nervenzellen zugrunde. Dadurch werden z. B. entzündliche Reaktionen ausgelöst, die weiteren Schaden anrichten können.

Bei Immundefizienten treten gehäuft akute Virusinfektionen und hierbei gelegentlich ZNS-Manifestationen auf:

- Cytomegalie-Virus- (CMV-)Retinitis und -Enzephalitis (3%),
- Varizella-Zoster-Virus- (VZV-)Enzephalitis (5%),
- HSV (4%),
- progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML) im Rahmen einer HIV-Infektion (2%).

Für eine virale Genese eines akut oder subakut entwickelnden ZNS-Prozesses sollten folgende Argumente in Betracht gezogen

werden: Epidemien (Mumps, VZV, Polio), Insektenstich- oder Tierbiss (Arboviren bzw. Rabies), Immunsuppression oder Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten sowie vorübergehende Auslandsaufenthalte. Saisonale Erkrankungshäufigkeiten helfen eine weitere Eingrenzung häufig auftretender Virusinfektionen, so z. B. Arbovirus- und Enterovirus vermehrt im Sommer und v. a. Mumps- und LCMV-Infektionen im Winter.

Bei Aufenthalten in Südostasien sind insbesondere an die Japanische Enzephalitis und das Nipah-Virus (Paramyxovirus), in Zentral- und Westafrika an das Ebola-Virus und in Nordamerika an das West-Nile-Virus (WNV), St.-Louis-Enzephalitis-Virus, California-Enzephalitis-Virus oder die Toga-Virus-Enzephalitiden zu denken. Eine Übersicht der diversen viralen (Meningo)enzephalitiden findet sich in [Tab. 35.19](#).

Tab. 35.19. Häufige akute virale (Meningo)enzephalitiden

Viren	Neurologische Manifestation	Klinische Besonderheiten	Diagnostik (1. und 2. Wahl)	Verlauf
Adenoviren	M, ME	Fieber, akute Pharyngitis, Konjunktivitis, epidemische Keratokonjunktivitis, atypische Pneumonie	1. Serologie, 2. Erregerisolation	Gelegentlich schwerer Verlauf bei Kleinkindern und Immunsupprimierten
Arboviren				
FSME	M (25%), ME (75%) nach Zeckenbiss	Neurologische Besonderheiten bei 10% der Infizierten, biphasischer Verlauf	1. ASI, 2. RNA-PCR	Letalität 0,8–2%, gelegentlich schwerer polio-ähnlicher Verlauf
Reisekrankheiten	Eastern Equine Encephalitis (EEE), West Nile Virus Encephalitis, Japanische Enzephalitis, St.-Louis-Enzephalitis, etc.			
Arenaviren				
LCM-Virus (Lymphozytäre Chorio-meningitis)	ME, MM, Übertragung durch Nager	Langes Prodromalstadium mit Müdigkeit, Rücken- und Muskelschmerzen	Serologie, PCR	Gelegentlich schwere Verläufe, Letalität 2,5%
Herpesviren				
HSV-1	M, ME	Typische fokale Enzephalitis mit Befall des Temporal-lappens	1. PCR, 2. ASI	Letalität 80%, seit Möglichkeit der antiviralen Behandlung <20%, jedoch häufig Residualschäden
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	ME, Zerebellitis, Vas-kulitis	Meist 1–2 Wochen nach Windpockeninfektion, Zoster ophthalmicus	1. PCR, 2. ASI	Letalität 5–10%, Residualschäden in 20% der Fälle
	Zosterganglionitis, -radikulitis, selten -myelitis	Herpes-zoster-Exanthem		Postherpetische Neuralgie in 10%, häufig bei Älteren
Epstein-Barr-Virus (EBV)	M, ME (Hirnstamm-enzephalitis, Zerebellitis, Polyneuritis)	Mononucleosis infectiosa (Pfeiffer-Drüsenfieber)	1. PCR, 2. Serologie	Meist gutartig, Letalität 2–5%

Tab. 35.19. (Fortsetzung)

Viren	Neurologische Manifestation	Klinische Besonderheiten	Diagnostik (1. und 2. Wahl)	Verlauf
Zytomegalievirus (CMV)	ME, Myelitis (oft Reaktivierung nach Immunsuppression oder Knochenmarktransplantation, Polyneuritis)	50–60% der Bevölkerung seropositiv, manchmal mit Hepatitis, Myokarditis, Pneumonie	1. PCR, 2. ASI und Antigennachweis im Blut	Schwere Verläufe bei Immunsupprimierten, Auftreten mit (CMV-Pneumonie, -Kolitis, -Retinitis) oder ohne systemischen Befall
Myxoviren				
Influenza-A- und -B-Virus	ME und parainfektiose EM	Grippe, Bronchitis, Pneumonie, Myalgie, Exanthem	1. Serologie, 2. PCR	Meist gutartiger Verlauf, Letalität 10%
Mumpsvirus	M, ME	gelegentlich Meningitis; vorher Parotitis, Orchitis, Pankreatitis, Oophoritis	1. PCR, 2. ASI	
Masernvirus	Parainfektiose Enzephalitis	2.–5. (33.) Tag nach makulopapulösem Exanthem, manchmal Bronchopneumonie	1. PCR, 2. ASI	Letalität 10–20%, Defektheilung 50%
Enteroviren				
Coxsackie-A-Virus	M, selten ME	Herpangina, Sommergrippe	1. PCR, Serologie, 2. Erregerisolation	
Poliomyelitis-Virus Typ 1–3	Poliomyelitis	Biphasischer Verlauf mit kатарhalischer Vorphase und paralytisch-meningitischem Stadium	1. PCR, Serologie, 2. Erregerisolation	Letalität 10%, Restpararesen bei ca. 30%
Echo-Viren	M, ME	Gastroenteritis, Konjunktivitis, Exanthem, gelegentlich Leberbeteiligung	PCR, Serologie	Vorwiegend gutartige Verläufe
Pockenvirus	EM, meist parainfektios	Zyklischer Verlauf mit Initialstadium (Fieber, Exanthem) und Eruptionssuppurationsstadium	1. PCR, Serologie, 2. Erregerisolation	Zerebrale Beteiligung 2,7%
Röteln (Rubella-Virus)	Parainfektiose EM	Rötelnexanthen, nuchale Lymphadenopathie	ASI, PCR	Gute Prognose, Letalität 8%
Rhabdoviren	Tollwut, Lyssa-Enzephalitis	Prodromalstadium mit Kopfschmerz, Fieber, Exzitationsstadium mit Erregungszuständen, paralytisches Stadium und Tod	1. PCR, 2. Abklatschpräparat der Kornea	Letalität 100%

M Meningitis; ME Meningoenzephalitis; MM Meningoenzephalomyelitis; EM Enzephalomyelitis

■■■ Symptomatik

Die klinischen Symptome einer viralen Enzephalitis sind immer diagnostisch wegweisend, andererseits aber nur selten hinreichend spezifisch. In bis zu 60% der Fälle geht einer akuten viralen Enzephalitis ein Prodromalstadium voraus, meist in Form von allgemeiner Abgeschlagenheit, eines grippalen Infekts oder gastrointestinaler Beschwerden. In vielen Fällen setzen die Symptome akut aus voller Gesundheit ein und erreichen bereits am ersten Tag ihren Höhepunkt.

Die **Leitsymptome** der Enzephalitis sind neben Fieber (70%) und Kopfschmerzen meist eine veränderte Bewusstseinslage (Somnolenz, Koma), Verhaltensauffälligkeiten (Desorientiertheit, Psychosen) sowie Nachweis von entweder fokalen oder diffus neurologischen Symptomen (Halbseitensymptome, Dysphasien/Aphasien und Hirnstamm-/Kleinhirnstörung jeweils 20%, epileptische Anfälle 50%).

Bei Aufnahme klagten 65% aller Patienten über Kopfschmerzen und Fieber. Oft fällt in der neurologischen Untersuchung eine begleitende meningeale Reizung (ca. 60%) als Zeichen der **Meningoenzephalitis** auf. Hautveränderungen können Hinweise auf eine Masern, Röteln oder Varizella-Zoster-Enzephalitis sein.

Wichtig

Die meningeale Reizung und die erhöhte Temperatur können bei Säuglingen, immunkompromittierten Patienten oder älteren Menschen fehlen.

Die Symptomatik hängt von der Lokalisation und dem Entwicklungstempo des entzündlichen Prozesses ab. Die Enteroviren führen z. B. zu einem Befall des Hirnstamms mit dem klinischen Bild einer Rhombenzephalitis, das Herpes-Simplex-Virus (HSV) betrifft dagegen v. a. die Temporallappen.

Bei schwerem Verlauf kann es innerhalb weniger Tage zum Tod durch Folgen einer zytotoxischen Hirnanschwellung mit konsekutiv erhöhtem intrakraniell Druck kommen. Etwa $\frac{1}{3}$ aller akuten Enzephalitiden werden zeitweilig auf der Intensivstation behandelt. Die häufigsten Indikationen zur intensivmedizinischen Behandlung sind die Bewusstseinsstörung, epileptische Anfälle sowie Schluck- und Atemantriebsstörungen.

■■■ Diagnostik

Die Prognose viraler Meningoenzephalitiden ist abhängig von der frühen Diagnose und frühzeitigem Therapiebeginn (■ Tab. 35.19).

Anamnese und Klinik

Eine akute virale Enzephalitis sollte gegenüber einer Enzephalopathie, die durch eine Vielzahl nichtinfektiöser Komponenten eine virale Enzephalitis vortäuschen kann, sicher abgegrenzt werden. Dabei kann die Enzephalopathie metabolische Veränderungen wie Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, di-

abetisches Koma, mitochondriale Zytopathien, Anoxie/zerebrale Ischämie, systemische Infektionen, Intoxikationen, paraneoplastische Störungen, maligne Hypertonie, nichtkonvulsiver Status bei Epilepsie sowie bestimmte Nährstoffdefizite beinhalten.

Die Anamnese ist hierbei wie bei allen Erkrankungen unerlässlich und sollte sicherlich auch eine Reiseanamnese beinhalten. Bei klinischer Konstellation von **Kopfschmerzen, Fieber und Bewusstseinsstörung in Kombination mit potenziell fokalen-neurologischen Ausfällen** (z. B. Krampfanfälle) muss sofort an eine virale Enzephalitis gedacht werden, wobei z. B. ein abrupter Beginn mit schneller Progredienz durch HSV 1 und Erkrankungen mit biphasischen Verläufen eher durch Enteroviren bedingt sind.

Bei Sicherung einer Enzephalitis sollte des Weiteren eine infektiöse virale Enzephalitis von einer akut disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) unterschieden werden, die anamnestisch häufig eine kürzlich erfolgte Impfung bei Kindern ergibt, visuelle Störungen eines oder beider Augen sowie Zeichen der spinalen Beteiligung und darüber hinaus multifokale Entmarkungsherde in der MRT in beiden Hemisphären aufweist [11].

Die klinische Untersuchung sollte auch das Aufsuchen möglicher Hautveränderungen (VZV) beinhalten.

Wichtig

Gibt die klinische Konstellation Hinweise auf eine Enzephalitis, muss sofort eine empirische, antivirale Therapie begonnen werden.

Neuroradiologie

Die kraniale Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kann charakteristische Befunde zeigen und erlaubt oft die Abgrenzung anderer Krankheitsbilder [5], allerdings zeigt sich bei bis zu 10% liquorchemisch nachgewiesener HSV-Enzephalitisfälle ein unauffälliger kranialer Computertomographie- oder Magnetresonanztomographiebefund.

Die MRT kann das Ausmaß des entzündlichen Prozesses aufzeigen und bereits auf spezifische Erreger hinweisen:

- HSV-Enzephalitis bei temporalen Marklagerläsionen,
- Japanische Enzephalitis bei thalamischen Blutungen,
- Enterovirus-71-Enzephalitis mit T2-gewichteten hyperintensiven Läsionen im Ncl. dentatus des Zerebellum und Hirnstamm,
- multiple Marklagerläsionen bei der PML.

Eine entscheidende Rolle spielt die zerebrale Bildgebung auch zur Verlaufskontrolle bei entstehendem erhöhten ICP, wenn eine Entscheidung über die Anlage einer externen Ventrikeldrainage getroffen werden muss.

Allgemeine Blutuntersuchungen

Bei viralen Infektionen des ZNS ergeben die Blutuntersuchungen entweder einen Normalbefund oder geringfügig erhöhte Entzündungsparameter. Typisch ist eine relative Leukozytose bei normalen, leicht erhöhten oder sogar erniedrigten Gesamtleukozytenzahlen

Liquordiagnostik

Eine Liquoruntersuchung muss bei allen Patienten mit Verdacht auf eine virale Enzephalitis durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen (erhöhter intrakranieller Druck) vorliegen [3, 17].

Der klassische Liquorbefund ist von der einer viralen Meningitis nicht zu unterscheiden und ist folgendermaßen charakterisiert:

- Geringe bis mäßige Zellzahlerhöhung: 20–1500/μl (selten bis 3000). **Cave:** auch normale Zellzahlen können vorkommen.
- Zytologie: vorwiegend lymphozytäre Pleozytose, initial oft granulozytäres Zellbild. Bei der Kontrollpunktion nach 24–72 h sollte jedoch eine lymphozytäre Pleozytose vorliegen. Eine Persistenz der polymorphkernigen Pleozytose muss an eine bakterielle oder parameningeale Infektion denken lassen (Ausnahme: bestimmte Echoviren, WNV; [7, 8]).
- Leicht erhöhtes Gesamteiweiß: <150 mg/l (selten bis 500 mg/dl). **Cave:** in 40% der Fälle keine Eiweißhöhung.
- Glukose bzw. Laktat: >60 (L/S in %) bzw. <4 mmol/l.

Die Liquorbefunde einer akuten Viruserzephalitis sind typisch, aber nicht spezifisch und können gelegentlich auch bei folgenden Erkrankungen gefunden werden:

- parainfektöse Enzephalomyelitis,
- anbehandelten bakterielle Meningitiden,
- parasitären ZNS-Infektionen,
- im Frühstadium der TBC- oder Pilzmeningitis,
- parameningeale Infektionen (Abszess, Empyem).

Liquor-PCR

Mit der Liquorpolymerasekettenreaktion (PCR) können Genombestandteile diverser Erreger, wie z. B. HSV-1, EBV, CMV, VZV und Enteroviren, nachgewiesen werden und bildet den Goldstandard in der Diagnostik der Viruserzephalitiden. Sie kann schnell durchgeführt werden, wobei die Ergebnisse bereits nach ca. 24 Stunden vorliegen. Neuere Studien mit HSV-Enzephalitis haben gezeigt, dass die Sensitivität (ca. 98%) und die Spezifität (ca. 94%) der Liquor-PCR gleich oder sogar besser als die der Hirnbiopsie ist [7].

Dennoch ist meist die PCR nicht rund um die Uhr erhältlich, so dass in der Akutsituation keinesfalls auf das PCR-Ergebnis gewartet werden sollte, sondern bei Verdacht probatorisch antiviral behandelt werden muss.

Wichtig

Eine negative HSV-Liquor-PCR eines Patienten mit klinischem und labortechnisch hohem Verdacht reduziert zwar die Wahrscheinlichkeit, schließt aber damit eine Enzephalitis nie aus!

Erregerspezifische Antikörperdiagnostik

Durch Berechnung des Antikörperindex (AI) kann eine intrathekale Antikörperproduktion festgestellt werden und erlaubt damit den Beweis einer erregurbedingten Meningoenzephalitis. Diese Berechnung ist möglich bei Generierung exakter Laborinhalten mittels ELISA. Ein AI >1,5 zeigt eine intrathekale Antikörpersynthese an [13].

$$\text{ASI} = \frac{(\text{spezifische Antikörper im Liquor}) \times (\text{Serum-IgG})}{(\text{Liquor-IgG}) \times (\text{spezifische Antikörper im Serum})}$$

Die intrathekale Synthese von Antikörpern entwickelt sich meist erst am Ende der 1. Erkrankungswoche. Eine Synthese erregurbedingter Antikörper findet aber auch in der Spätphase neuroviraler Erkrankungen statt (»Liquornarbe«) und führt im klinischen Alltag gelegentlich zur Fehldiagnose einer ZNS-Infektion.

■ ■ ■ Differenzialdiagnosen

Erkrankungen, die eine virale Enzephalitis vortäuschen können, sind:

- vaskuläre Erkrankungen (Vaskulitis, zerebraler Infarkt, Sinus/-Venenthrombose),
- Abszess und Empyem,
- Pilzinfektionen (Kandidose, Kryptokokkose, Aspergillom),
- parasitäre Infektionen (Malaria, Neurozystizerkose, Toxoplasmosis),
- rickettsielle Infektionen (Q-Fieber, Rocky Mountain Spotted Fever),
- tuberkulöse Infektionen,
- Tumoren (Metastasen, Meningeosis),
- toxische Enzephalopathie,
- subdurales Hämatom,
- systemischer Lupus Erythematoses (SLE),
- limbische Enzephalitis,
- ADEM,
- Prionen-Erkrankungen.

Wenn nicht virale Ursachen einer Enzephalitis einmal ausgeschlossen sind, gilt es, eine Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) von anderen Viruserzephalitiden zu unterscheiden. Dies ist insofern relevant, als das für jede andere Ursache die Therapie lediglich symptomatisch ist, wohingegen bei der HSVE eine spezifische und effektive antivirale Therapie zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit besonders dann ausgeprägt ist, wenn sie früh im Verlauf eingesetzt wird.

Wichtig

Eine HSVE sollte dann vermutet werden, wenn die Klinik auf eine Beteiligung mesiotemporaler sowie frontotemporaler Regionen hinweist, einschließlich olfaktorischer und gustatorischer Halluzinationen, Anosmie, Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen.

Eine akut aufsteigende Parese, die einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ähnelt, allerdings mit einer Pleozytose einhergeht, kann durch eine FSME-, HIV-Infektion, Rabies oder WNV-Infektion bedingt sein [7].

■ ■ ■ Verlauf

Aufgrund der verschiedenen Verläufe wird im speziellen auf die wichtigsten Enzephalitiden eingegangen.

Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE)

Das HSV ist in Westeuropa bei Kindern die älter als 6 Monaten sind und bei Erwachsenen die häufigste Ursache einer sporadischen Enzephalitis.

Bei immunkompetenten Erwachsenen wird die HSVE in 90% der Fälle durch das HSV-1 ausgelöst, während HSV-2 meist nur eine benigne lymphozytäre Meningoenzephalitis, hervorruft, welche auch mehrfach reemittieren kann (früher: Mollaret-Meningitis). Bei Neugeborenen und Immuninkompetenten ruft HSV-2 eine diffuse Enzephalitis im Rahmen einer systemischen, hämatogen fortgeleiteten Infektion hervor.

Die durch HSV-1 erzeugte Enzephalitis ist mit einer Inzidenz von 5/100.000 die häufigste sporadische Enzephalitis in Westeuropa [21], ohne saisonale Bevorzugung. Ein 1/3 aller HSVE-Fälle tritt als Primärinfektion auf. Die Mehrzahl aller Patienten hat jedoch bereits Antikörper gegen HSV, wenngleich nur 10% aller HSVE-Patienten klinische Zeichen einer rekurrenden HSV-Infektion aufweisen (z. B. Herpes labialis).

Das Virus gelangt vermutlich über die Mund- und Nasenschleimhaut zum Bulbus olfactorius oder Ganglion Gasseri (N. trigeminus) und über durale Nervenäste zur vorderen und mittleren Schädelgrube. Es verursacht eine fokale Enzephalitis, die vorwiegend temporo- und frontobasal gelegen ist und durch hämorrhagische Nekrosen und eine erhebliche Hirnanschwellung charakterisiert ist. In Einzelstudien gibt es Hinweise auf virusunabhängige chronisch-progrediente Gewebsuntergänge im Langzeitverlauf der HSVE [12].

Die initialen Symptome können sehr vielfältig sein. Nach einem 1- bis 4-tägigen Prodromalstadium folgt eine variable Phase mit Bewusstseinsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen und fokalen neurologischen Symptomen.

Die HSVE kann einen schweren Verlauf mit erhöhtem Hirndruck und letalem Ausgang nehmen. Ohne spezifische Therapie endet sie in 80% der Fälle letal. Die spezifische frühzeitige Therapie kann die Mortalität auf 20% senken, ein Groß-

teil der Überlebenden (90%) behält jedoch leichte bis schwere kognitive Defizite zurück [20].

In der **kraniellen MRT** können morphologische Veränderungen bereits deutlich früher und sensitiver als in der **CCT** nachgewiesen werden, wobei durch diffusionsgewichtete und sog. Flair-Sequenzen ein erheblicher Informationsgewinn durch frühzeitige Charakterisierung enzephalitischer Läsionen herbeigeführt werden kann. Die frontomesiotemporalen Anteile, die insuläre Region, der Gyrus cinguli, der Thalamus sowie der frontobasale Kortex sind mit fokalen Ödemen, manchmal sogar mit vereinzelter Kontrastmittelaufnahme, häufig betroffen.

Es gibt jedoch bildmorphologische Hinweise darauf, dass bei Säuglingen und Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen vermehrt extratemporale Läsionen entdeckt werden [19].

EEG-Untersuchungen zeigen bei Liquor-PCR bestätigten HSVE-Fällen in bis zu 90% fokale auf den Temporallappen bezogene Spike- und Slow-wave-Aktivität, die jedoch häufig unspezifisch sind.

Charakteristische **Liquorbefunde** sind eine lymphozytäre Pleozytose von 15–200 (selten bis 700) Zellen/ μ l. Oft finden sich an Tag 3–6 auch Plasmazellen und eine mononukleäre Pleozytose oder auch eine hämorrhagische Komponente (Erythrozyten, Xanthochromie, Siderophagen). Das Liquoreiweiß ist in über 80% der Fälle erhöht. Mittels PCR kann frühzeitig (Tag 1 oder 2) virusspezifische DNA im Liquor nachgewiesen werden. Allerdings korreliert die Schwere der Erkrankung nicht mit der Zahl der Viruskopien [23].

Falsch-negative Liquor-HSV-PCR-Befunde sind am häufigsten innerhalb der ersten 24–48 Stunden sowie nach 10–14 Tagen nach Krankheitsausbruch.

Die **Therapie** erfolgt bereits bei klinischem Verdacht mit Aciclovir mit einer Dosis von 10 mg/kgKG alle 8 Stunden über 10–14 Tage (■ Tab. 35.20). Patienten mit Immundefekten oder mangelndem Ansprechen auf die Therapie können mit höheren Dosierungen und längerer Therapiedauer behandelt werden. Bei Aciclovirresistenz oder Unverträglichkeit können Vidarabin oder Foscarnet zum Einsatz kommen.

Aktuell gibt es klinische Studien (Collaborative Antiviral Study Group Trial) über den Einsatz von Valaciclovir in der Therapie der HSVE. In diesen Studien soll die Frage geklärt werden, ob die orale Verabreichung von Valaciclovir für 90 Tage nach Abschluss der intravenösen Aciclovirtherapie das Ausmaß der langfristigen Defizite nach einer HSVE minimieren kann.

Darüber hinaus wird derzeit durch die sog. GACHE- (German Trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis) Studie der Effekt von adjuvanten Dexamethason auf Folgeschäden bei Patienten mit Herpesenzephalitis untersucht.

Da bei der Pathogenese dieser Enzephalitis auch Autoimmunmechanismen eine wichtige Rolle spielen, scheint unter einer kombinierten Therapie mit Aciclovir und Dexamethason die Rate von Patienten mit schlechtem Outcome geringer als unter alleiniger Therapie mit Aciclovir zu sein [10].

Die antivirale Therapie reduziert die Zahl der Viruskopien im Liquor. In den meisten Fällen führt die Aciclovirgabe somit zu einer raschen Reduzierung des Antigennachweises im Liquor, so dass in den meisten Fällen innerhalb von 15 Tagen nach Beginn der Therapie die Liquor-PCR negativ ausfällt [19]. Bei persistierend positiver Liquor-PCR sollte an eine zusätzliche oder alternative antivirale Therapie gedacht werden.

Herpes-zoster (VZV)-Enzephalitis

Die tatsächliche Inzidenz der Herpes-zoster-Enzephalitis ist nicht bekannt. Gefährdet durch schwere Verläufe sind immunsupprimierte Patienten, CMV-seronegative Transplantatempfänger und Malignompatienten während einer Chemotherapie. Ein besonders hohes Risiko besteht für Aids-Patienten im Stadium IV (Chorioretinitis).

Die VZV-Enzephalitis tritt in 1–2 von 10.000 Fällen einer VZV-Infektion auf, meist 1–2 Wochen nach dem typischen Exanthem. Gelegentlich kann sie dem Exanthem auch um bis zu 3 Wochen vorausgehen.

Klinisch kommt es entweder zu einer Meningoenzephalitis oder Zerebellitis im Anschluss an eine Windpockeninfektion oder zu einer Zosterneuritis (Gürtelrose) assoziierten Enzephalitis, die häufiger bei Abwehrgeschwächten vorkommt und als Polioenzephalitis oder seltener als multifokale Leukenzephalopathie verlaufen kann.

Meist beginnt sie 1–2 Wochen nach dem Exanthem, doch gelegentlich kann sie den Windpocken auch um bis zu 3 Wochen vorausgehen. Neuropathologisch finden sich entzündliche Läsionen, hämorrhagische Nekrosen, Vaskulitiden und Infarkte durch Gefäßstenosen und -verschlüsse.

Die kraniale **MRT** zeigt neben multiplen Läsionen in der weißen Substanz ischämische und hämorrhagische Läsionen mit Kontrastmittelenhancement. Ein normales EEG im Akutstadium spricht gegen die Diagnose. Die **EEG**-Veränderungen können bis zu einem Jahr persistieren. Im Liquor findet sich eine lymphozytäre Pleozytose, anfänglich mit einer Granulozytose.

Die Therapie unterscheidet sich nicht von der der HSVE. Die mit Windpocken assoziierte Enzephalitis hat eine Letalität von 30%, meist bedingt durch die oft vorbestehende Immunkompetenz.

Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis

Zerebrale Beteiligungen bei EBV-Infektionen sind meist gutartig.

Das EBV ist ein Herpesvirus, welches verschiedene neurologische Manifestationen verursachen kann (Meningitis, Enzephalitis, Aids-assoziiertes ZNS-Lymphom, Myeloradikulitis und Enzephalomyeloradikulitis). Die neurologischen Erscheinungen der EBV-Infektion treten meistens als Komplikationen der infektiösen Mononukleose (in zirka 5–7% der Fälle) auf. Die Inzidenz der infektiösen Mononukleose selbst liegt bei ca. 8/1000.

Die klassischen **Symptome** einer infektiösen Mononukleose sind Fieber (76%), Pharyngitis (82%) sowie Lymphknotenschwellungen (94%) und Splenomegalie (52%). Neurologische Symptome können sich vor, während und nach den klassischen Symptomen manifestieren [4]. Die EBV-Enzephalitis kann als Meningoenzephalitis, Zerebellitis (insbesondere bei Kleinkindern) und Hirnnervenausfälle in Erscheinung treten. Es wurden auch Polio-ähnliche Krankheitsbilder beschrieben [24]. Schwere Krankheitsverläufe kommen insbesondere bei Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten vor. Kontrollierte Studien zur **Behandlung** der EBV-Enzephalitis fehlen. Neben Aciclovir kann auch Ganciclovir gegeben werden.

Frühsummermeningoenzephalitis (FSME)

Das FSME-Virus gehört zu der Gruppe der Arboviren, wobei das Erregerreservoir kleine Wildnager und Vektorzecken darstellen. Die Entwicklungszyklen der Ixodes-ricinus-Zecken führen zu einem saisonalen Auftreten der Erkrankung von März bis Oktober mit Erkrankungsgipfel von April bis Juli.

Durchseuchte Zeckenpopulationen finden sich vornehmlich in Süddeutschland, Österreich, Tschechien, Ungarn und Slowakei [9]. Der im Jahr 2005 beobachtete Anstieg der an das RKI übermittelten FSME-Erkrankungen auf 431 Erkrankungen (in den Jahren 2001–2004 durchschnittlich 262 Fälle) unterstreicht, wie wichtig ein vollständiger Impfschutz ist. Im Jahr 2006 wurde ein weiterer Anstieg auf 541 Fälle dokumentiert. In den letzten Jahren wurden neue Risikogebiete in Deutschland definiert, eine aktuelle Karte ist auf der Website des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) zu finden. In Europa werden bei hoher Dunkelziffer jährlich etwa 10.000–12.000 klinische Fälle beim Menschen registriert.

Derzeit sind 3 Subtypen bekannt (europäisch, östlich, fernöstlich). Die Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Eine **klinische Manifestation** tritt nur in 30% der Fälle auf. Es werden meningitische (50%), meningoenzephalitische (40%) und myelitische (10%) Verlaufsformen beobachtet. Das pathologische Korrelat ist eine fleckförmige Polioenzephalitis mit meningealer Beteiligung. Hauptmanifestationsorte sind Hirnstamm, Dienzephalon, Kleinhirn, Kortex und Vorderhörner des Hals- und oberen Thorakalmarks. Je nach der Verteilung der Herde werden Hirnnervenausfälle, Kleinhirnzeichen, spastische und schlaffe Lähmungen, Krampfanfälle, Hyperkinesien und Myoklonien beobachtet.

Der meist **biphasische Krankheitsverlauf** beginnt mit einer 3–7 Tage andauernden grippeähnlichen Prodromalphase. Bei ca. 10% der infizierten Personen kommt es nach einem kurzen, symptomfreien Intervall zum Übergang in die zweite Krankheitsphase mit neurologischer Symptomatik. Ein erneuter Fieberanstieg (39°C), heftige Kopf- und Gliederschmerzen mit starkem Krankheitsgefühl sind zu beobachten. In der Restitutionsphase kommt es zu kontinuierlicher Besserung innerhalb von 1–3 Wochen. Die Letalität einer manifesten Erkrankung beträgt beim westlichen Erregersubtyp 1–2% (bei der

myelitischen Form 20%), beim östlichen Subtyp 20%. Bei 27% der Patienten finden sich lang anhaltende neuropsychologische oder neurologische Defizite.

Eine Virusisolierung gelingt in der Akutphase des katarrhalischen Infektes aus Rachenspülwasser und Liquor, aus Blut nur selten. Anfang 2004 wurde die Falldefinition des Robert-Koch-Instituts für die FSME geändert. Als FSME-Fall gelten nur noch FSME-Virusinfektionen, bei denen ein positiver Befund, welcher mit mindestens einer der 4 folgenden Methoden erhoben wurde, vorliegt:

- Direkter Erregernachweis
 - RNA-Nachweis (z. B. PCR) nur im Blut oder Liquor, post mortem im Organewebe.
- Indirekter Erregernachweis
 - Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern im Blut oder im Liquor (einmalig deutlich erhöhter Wert).
 - Deutliche Änderung zwischen 2 Proben beim IgG-Antikörpernachweis.
 - Nachweis intrathekal gebildeter FSME spezifischer Antikörper (AI).

Die Postexpositionsprophylaxe wird nicht mehr empfohlen, da Exazerbationen beschrieben sind. Eine **aktive Immunisierung** sollte in Endemiegebieten durchgeführt werden. Die aktive Immunisierung erfolgt mit einem inaktivierten Virusstamm. Es erfolgen 3 Impfungen (jeweils am Abstand von 1–3 Monaten und nach 9–12 Monaten eine Booster-Impfung) die in 98–99% zu einer Serokonversion führen. Daneben gibt es Schnellimmunschemata. Nach 3–5 Jahren ist eine erneute Booster-Impfung erforderlich. Der empfohlene Zeitpunkt zum Beginn der Impfung ist im Winter, da die Zecken zu diesem Zeitpunkt inaktiv sind.

Eine spezifische antivirale Therapie für die FSME gibt es nicht.

Rabies (Tollwut)

Rabies ist eine der ältesten bekannten Zoonosen. Erreger ist ein Rhabdovirus der Gattung Lyssavirus, welcher alle Säugetiere infizieren kann.

Schätzungen zufolge versterben jährlich ca. 100.000 Menschen an Tollwut. In Deutschland konnte die Tollwut durch systemische Bekämpfungsmaßnahmen nahezu eliminiert werden und ist daher extrem selten. So gab es einen gemeldeten Fall in 1996, einen in 2004 und vier in 2005. Das Reservoir des Rabies-Virus umfasst viele Tierarten, darunter Füchse, Nager und Fledermäuse, wobei die Übertragung auf den Menschen zu über 90% durch Hundebisse erfolgt. Nach Replikation im Muskelgewebe bindet das Virus an den Acetylcholinrezeptor und gelangt über die neuromuskuläre Endplatte und den peripheren Nerven bis zum Vorderhorn, wo es erneut zu einer Virusvermehrung kommt. Danach erfolgt die Ausbreitung zu den Speicheldrüsen über das sympathische Nervensystem. Hierbei ist das limbische System besonders vulnerabel, wobei im Verlauf ne-

ben perivaskulären Lymphozyteninfiltraten als typisches Merkmal sog. »Negri-Körperchen« vorkommen.

Die Inkubationszeit liegt zwischen 10 und 20 Tagen (in Einzelberichten bis 6 Jahre). Die Größe der Verletzung steht in umgekehrter Korrelation mit der Länge der Inkubationszeit. Die klassische klinische Präsentation einer enzephalitischen Rabies umfasst Fieber und eine autonome Hyperaktivität mit fluktuierend mentalem Status. In der akuten Phase kommen Krämpfe des Larynx und des Pharynx bei konsekutiver Hydrophobie oder sogar Aerophobie vor.

Der Tod tritt in der Regel im Koma und unter den Zeichen einer Atemlähmung ein, zwischen Auftreten der ersten Symptome und dem Tod liegen maximal 10 Tage.

Bei klinisch manifester Tollwut sterben die Patienten praktisch immer, intensivmedizinische Verfahren können lediglich den Verlauf etwas aufhalten. Bis zum derzeitigen Zeitpunkt wurden in der Literatur nur 5 Patienten beschrieben, die trotz klinisch manifester Erkrankung überlebten, wobei die Gründe dafür unklar bleiben.

Die **Diagnose** wird durch das klinische Bild und den Erregernachweis gestellt. Im Liquor finden sich oft eine Schrankenstörung und eine lymphozytäre Pleozytose. Die Erregerisolierung erfolgt aus dem Speichel, Tränenflüssigkeit, Liquor und Urin. Die rabiespezifischen Antikörper steigen innerhalb von 2 Wochen an. Gesichert wird die Infektion im Idealfall durch Untersuchung von Hirngewebe des beißenden Tieres.

Wichtig

Der direkte oder indirekte Rabiesnachweis sowie die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes oder -verdächtiges Tier sind meldepflichtig.

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Es wird lediglich symptomatisch behandelt.

Menschen, die ein erhöhtes Risiko durch vermehrten Kontakt mit rabiesinfizierten Tieren haben, sollten eine Präexpositionsprophylaxe erhalten. Dabei handelt es sich um einen Aktivrabiesimpfstoff, der intradermal oder intramuskulär am Tag 0, 7, 21 oder 28 appliziert wird.

Enterovirus-Typ-71-Enzephalitis

Enteroviren gehören zu den häufigsten Erregern viraler Meningitiden. Hierbei ist das Enterovirus-Typ-71 ein Erreger der Hand-Fuß-Mund-Krankheit (HFMK), die durch Bläschen und leichtes Fieber gekennzeichnet ist. Nach einem grippeähnlichem Vorstadium kommt es zu Vigilanz- und Verhaltensstörungen, Krampfanfällen, selten auch zu bizarren Verhaltensabnormalitäten. Zu schweren Verläufen neigen v. a. Kleinkinder. Von März bis Dezember 1998 kam es in Taiwan zu einer großen HFMK-Epidemie mit 130.000 gemeldeten Fällen, 406 schweren Verläufen und einer Mortalität von 19,3%. Es wird eine fäkal-orale und aerogene Übertragung angenommen. Zur Vermeidung ei-

ner Infektion mit Enterovirus-Typ-71 werden v. a. hygienische Maßnahmen empfohlen. Die Diagnose erfolgt mittels Nachweis von Virus-RNA im Liquor-PCR. Bei potenziell lebensbedrohlichen Verläufen kann das Präparat **Pleconaril** verabreicht werden. Pleconaril ist ein oral applizierbares Virostatikum, das die Replikation von Viren durch einen kapsidbindenden Mechanismus hemmen kann. Eine große Post-hoc-Analyse zeigte, dass Pleconaril den Verlauf der Infektion bei milden Erkrankungsformen lediglich minimal beeinflussen kann, wohingegen Patienten mit einem schweren Verlauf davon profitieren können

■ ■ ■ Therapie

Wie bereits erwähnt, besteht mit Ausnahme für die HSV-Enzephalitis keine spezifische Therapie für virale Enzephalitiden (■ Tab. 35.20).

Die **Immunisierung** gegen bestimmte Viren (FSME) ist daher umso bedeutender. Bei ausgewählten Viruserkrankungen (z. B. Rabies, Pocken) nach bereits stattgehabter Infektion ist auch die Gabe von Hyperimmunglobulinen (passive Immunisierung) notwendig.

Bei den meisten viralen Enzephalitiden ist die Therapie symptomatisch ausgerichtet, welches in der Regel ein Monitoring bei intensivmedizinischer Betreuung mit einbezieht. Hierzu gehören die Prophylaxe bzw. die adäquate Behandlung eines

erhöhten intrakraniellen Drucks (30–45° Oberkörperhochlagerung, Intubation und Hyperventilation), Fiebersenkung und Kontrolle von Elektrolyt- und Wasserhaushalt, genauso wie eine engmaschige Kontrolle der Atmungsparameter. Im Einzelfall kann eine osteoklastische Trepanation bei schweren Verläufen aufgrund von fokaler Hirnschwellung ein gutes Ergebnis bringen [15].

Eine antikonvulsive Therapie ist bei Anfällen oder beim klinischen Verdacht nicht konvulsiver Anfälle indiziert.

■ ■ ■ Prognose

Die Prognose viraler Enzephalitiden hängt wesentlich vom Erreger ab. Die HSVE ist in Mitteleuropa unbehandelt mit einer Mortalität von 80% behaftet, die frühzeitige Therapie konnte diese Rate auf 20% senken. Bei vielen Überlebenden bleiben jedoch neuropsychologische Defizite zurück.

Eine komatöse Aufnahme ist für den Patienten ebenso als prognostisch ungünstig zu werten, wie ein im Verlauf einsetzendes Koma, ein erhöhtes Lebensalter bzw. Säuglingsalter sowie der Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese.

Für Erkrankungen, die durch folgende für den Neurologen relevante Viren verursacht werden, besteht eine Meldepflicht: Adenovirus, FSME, Gelbfieber, Influenza, Lassa, Masern, Polio, Rabies.

■ Tab. 35.20. Antivirale Therapie

	Wirksamkeit	Dosis	Nebenwirkungen	Bemerkungen
Aciclovir (Zovirax)	HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, CMV	10 mg/kgKG alle 8 h, Infusionsdauer 1 h <i>Bei Kreatininclearance:</i> 50–25 ml/min: alle 12 h; 25–50 ml/min: alle 24 h; <10 ml/min: alle 24 h in 1/2 Dosis	Schwindel, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Psychosen, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Niereninsuffizienz	Dauer 10–14 Tage; pro g Aciclovir 1 l Flüssigkeitsausscheidung
Ganciclovir (Cymeven)	s. Aciclovir	5 mg/kgKG, 2 Infusionen/24 h	Wie Aciclovir + Leuko- und Thrombozytopenie	Keine gleichzeitige Gabe von β -Laktamantibiotika wegen Senkung der Krampfschwelle, Probenecid hemmt die Ausscheidung
Vidarabin	HSV-1, HSV-2, VZV	15 mg/kg/24 h als 12-stündige Infusion	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Tremor, Ataxie, Psychosen, epileptische Anfälle	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, Nachteile bei Patienten mit hohem Hirndruck wegen großer Volumengen
Foscarnet (Foscavir)	HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, CMV	2-mal/24 h 60–90 mg/kgKG i.v. für 2 Wochen	Nephrotoxizität, Verschiebung von K, P, Ca, Kopfschmerzen, Tremor, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörungen	Adäquate Hydratation

Literatur

1. Abzug, M.J., Cloud, G., Bradley, J., Sanchez, P.J., Romero, J., Powell, D., Lepow, M., Mani, C., Capparelli, E.V., Blount, S., Lakeman, F., Whitley, R.J., Kimberlin, D.W., 2003. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 22, 335-341.
2. Chaudhuri, A., Kennedy, P.G., 2002. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 78, 575-583.
3. Cinque, P., Bossolasco, S., Lundkvist, A., 2003. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 26, 1-28.
4. Corssmit, E.P., Leverstein-van Hall, M.A., Portegies, P., Bakker, P., 1997. Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J Neurovirol* 3, 460-464.
5. Falcone, S., Post, M.J., 2000. Encephalitis, cerebritis, and brain abscess: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am* 10, 333-353.
6. Haglund, M., Forsgren, M., Lindh, G., Lindquist, L., 1996. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 28, 217-224.
7. Hauser, St.L., 2006. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*.
8. Henquell, C., Chambon, M., Bailly, J.L., Alcaraz, S., De Champs, C., Archimbaud, C., Labbe, A., Charbonne, F., Peigue-Lafeuille, H., 2001. Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis: interest of systematic genome detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results. *J Clin Virol* 21, 29-35.
9. Kaiser, R., 2002. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 58-61.
10. Kamei, S., 2006. Trends in the management of herpes simplex encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 46 (11): 950-3.
11. Kennedy, P.G.E., 2005. *Viral Encephalitis*. *J. Neurol.* 252: 268 - 272
12. Meyding-Lamade, U.K., Lamade, W.R., Wildemann, B.T., Sartor, K., Hacke, W., 1999. Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral magnetic resonance imaging abnormalities in patients despite good clinical recovery. *Clin Infect Dis* 28, 148-149.
13. Reiber, H., Felgenhauer, K., 1987. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 163, 319-328.
14. Romero, J.R., Newland, J.G., 2003. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 14, 72-82.
15. Schwab, S., Junger, E., Spranger, M., Dorfler, A., Albert, F., Steiner, H.H., Hacke, W., 1997. Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology* 48, 412-417.
16. Sener, R.N., 2002. Diffusion MRI in Rasmussen's encephalitis, herpes simplex encephalitis, and bacterial meningoencephalitis. *Comput Med Imaging Graph* 26, 327-332.
17. Sivertsen, B., Christensen, P.B., 1996. Acute encephalitis. *Acta Neurol Scand* 93, 156-159.
18. Thomson, R.B., Jr., Bertram, H., 2001. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am* 15, 1047-1071.
19. Tyler, K.L., 2004. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis.* 1(4): 169-78.
20. Utley, T.F., Ogden, J.A., Gibb, A., McGrath, N., Anderson, N.E., 1997. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 10, 180-189.
21. Whitley, R.J., 1990. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 323, 242-250.
22. Whitley, R.J., Gnann, J.W., 2002. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 359, 507-513.
23. Wildemann, B., Ehrhart, K., Storch-Hagenlocher, B., Meyding-Lamade, U., Steinvorth, S., Hacke, W., Haas, J., 1997. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 48, 1341-1346.
24. Wong, M., Connolly, A.M., Noetzel, M.J., 1999. Poliomyelitis-like syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Neurol* 20, 235-237.

35.6 Chronische virale ZNS-Infektionen

S. Menon, J. Sellner, U. Meyding-Lamadé



Chronische Entzündungen der Meningen können schwerwiegende neurologische Störungen hervorrufen und sogar tödlich enden, falls nicht erfolgreich behandelt wird. Der Zustand kann dann diagnostiziert werden, wenn eine Entzündung der Hirnhäute über 4 Wochen anhält, welches sich in einem inflammatorischen Liquorprofil widerspiegelt. Die Ursachen sind häufig sehr unterschiedlich und können in 5 Kategorien unterteilt werden:

- meningeale Infektionen,
- maligne Erkrankung,
- nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen,
- chemische Meningitis,
- parameningeale Infektionen.

Dabei kann neben den Meningen auch das Hirnparenchym selbst betroffen sein, was dann meist in Kombination als chronische Meningoenzephalitis in Erscheinung tritt.

Die **Leitsymptome** einer chronischen Meningitis sind persistierende Kopfschmerzen, mit oder ohne Nackensteife, Hydrozephalus, Hirnnervenausfälle, Radikulopathien und Persönlichkeitsveränderungen.

Auch systemische Erkrankungen können die Ursache einer chronischen Meningitis darstellen, wobei dann mit zusätzlichen Symptomen zu rechnen ist, auf die gesondert zu achten ist. Im Allgemeinen ist der Verlauf chronisch fortschreitend mit wiederholten Exazerbationen. Vaskulitiden haben meist chronisch progrediente Verschlechterungen mit krisenhaften Zuspitzungen, hingegen sind rezidivierende Krisen mit intermittierender Beschwerdefreiheit typisch für die Mollaret-Meningitis und auch für Abszessrupturen.

Neben einem entzündlich veränderten Liquor mit lymphozytärer Pleozytose von einigen 100 Zellen, Eiweißvermehrung und Glukosereduktion finden sich in der Diagnostik chronischer Meningitiden häufig in der EEG-Untersuchung Allgemeinveränderungen.

Kernspintomographische Untersuchungen mit Kontrastmittel des Gehirns oder des Rückenmarks weisen häufig ein meningeales Enhancement auf, und helfen darüber hinaus eine geeignete meningeale Lokalisation vor potenziell geplanter Biopsie zu identifizieren.

Sollte eine ursachenspezifische Therapie aufgrund fehlenden Erregernachweises nicht zur Verfügung stehen, wird längerfristig mit Kortikosteroiden behandelt.

35.6.1 SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis)

■■■ Inzidenz und Ätiologie

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE; Van-Boogaert-Leukenzephalitis) ist eine seltene (1:1.000.000) progrediente demyelinisierende Erkrankung des ZNS assoziiert mit einer chronischen Infektion des Hirnparenchyms mit Masernvirus. SSPE tritt praktisch nur im Kindes- und Jugendalter auf und ist anamnestisch sehr häufig mit einer früh durchgemachten Maserninfektion (vor 2. Lebensjahr 50%, vor 4. Lebensjahr 80%) in Verbindung zu bringen. Allerdings besteht eine recht lange Inkubationszeit (5–10 Jahre) bis sich die typischen Symptome der SSPE zeigen.

■■■ Symptomatik

Die typischen Symptome einer SSPE sind

- Verhaltensstörungen,
- Demenz und
- Persönlichkeitsverfall.

Die sonst für virale ZNS-Infektionen häufig vorkommenden Symptome wie Fieber und Kopfschmerzen bestehen hier nicht. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommen häufig Myoklonien, epileptische Krampfanfälle, Ataxie und Visusstörungen hinzu.

Die SSPE ist nicht kontagiös, weder eine horizontale noch vertikale Übertragung wurde bislang beobachtet. Zur Stadieneinteilung der SSPE ■ Tab. 35.21.

■■■ Pathogenese und Diagnostik

Die **Pathogenese** ist bislang nicht geklärt. Neuropathologisch liegt eine Panmeningoenzephalitis, d. h. ein entzündlicher Prozess der grauen und weißen Substanz unter Einschluss der Meningen, vor. Histologisch findet man in wechselnder Intensität plasmazytäre und lymphozytäre Infiltrate, ausgedehnten Markscheidenabbau und Gliawucherung. Fettkörnchenzellen durchsetzen diffus das Marklager und füllen die perivaskulären Räume der Gefäße. Man findet auch eosinophile, intranukleäre und intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen in Neuronen und Gliazellen.

Die am meisten befallenen Regionen sind das periventrikuläre und subkortikale Marklager.

Eine vor kurzem erschienene Publikation beschrieb Fälle, in denen MRT-Läsionen bei SSPE betroffenen Kindern auch im Hirnstamm detektierbar waren [3].

Der **Liquorbefund** ist der einzige auffällige Laborparameter, Klinik und Infektparameter geben keinen Hinweis auf eine Infektion. Im Liquor und Serum finden sich sehr hohe IgG-Titer gegen Masern, der ASI zeigt eine intrathekale Synthese an. Neueste Daten zeigen, dass im Liquor von SSPE-Patienten vermehrte Plasmazellklone (CD-138+-Zellen) krankheitsrelevante Antikörper produzieren, die durch humane IgG rekombinante AK (mAbs) identifiziert werden können [2].

Das **EEG** ist stetes pathologisch und es finden sich alle 5–8 s Gruppen von hohen δ -Wellen, die von rhythmischen Hyperkinesien begleitet sind (Rademecker-Komplexe: charakteristisch, aber nicht pathognomonisch).

■■■ Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Die Krankheit lässt sich durch die Masernschutzimpfung vor dem 2. Lebensjahr verhindern.

■ Tab. 35.21. Klinik und Diagnose der SSPE

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Symptomatik	Verhaltensauffälligkeiten, Sprachverfall, Visusstörungen (Chorioretinitis)	Extrapyramidale Störungen, Myoklonien, Ataxie	Bewusstseinsstörungen, Stupor, Koma, Choreoathetose, Tetraspastik, Sehstörungen (kortikale Blindheit, Optikusatrophie) Tod nach Monate/Jahren
EEG	Synchrone, hochamplitudige bi- oder triphasische Wellen, die aus einer relativ flachen Grundaktivität entstehen und rhythmisch alle 5–15 s wiederkehren (Rademecker-Komplexe)		
Liquor	Normale Zellzahl, ausgeprägte intrathekale IgG-, leichte IgM-Produktion, positive oligoklonale Banden, Masern-ASI >1,5. Serum: Erhöhte Masern-AK-Titer		
Neuroradiologie	CCT/MRT: In späteren Stadien ausgeprägte Atrophie und abnormes Signalverhalten in grauer und subkortikaler weißer Substanz, v. a. parieto-okzipital. Zusätzlich abnorme Areale in den Stammganglien		

Es wurden Therapieversuche mit Isoprinosin allein oder in Kombination mit intrathekaler oder intraventrikulärer Gabe von Interferon berichtet, die die Überlebensrate verlängert hätten und bei manchen Patienten eine gewisse klinische Besserung gebracht hätten. Allerdings gab es hierzu nie eine kontrollierte klinische Studie [1].

Die Erkrankung endete früher in 80% der Fälle letal innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung. Inzwischen sind durch gezielte Behandlung von Myoklonien, Spastik, Anfällen und weiterer Komplikationen Verläufe über 10 Jahre möglich.

Differenzialdiagnostisch muss an eine progressive Rötelnpanenzephalitis oder auch an Leukenzephalopathien gedacht werden, die einen ähnlichen im Verlauf haben können.

35.6.2 Progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP)

■■■ Inzidenz, Ätiologie und Pathogenese

Die progressive Rubellapanenzephalitis ist eine extrem seltene chronisch-progressiv verlaufende Rötelnkrankung des ZNS, die überwiegend Jungen mit kongenitalem Rubella-Syndrom (Retardierung, Hörverlust, verzögertem Wachstum, Mikrozephalie, Katarakt und Herzfehlern) betrifft. Es werden auch wenige Fälle berichtet, bei denen eine PRP im Anschluss an eine Rötelnkrankung während der Kindheit auftrat. Weniger als 20 Fälle sind seit 1980 bekannt. Sie tritt meist zwischen dem 8. und 19. Lebensjahr auf.

Es findet sich eine meningeale, perivaskuläre und parenchymale (mehr weiße als graue Substanz) Entzündung. Die Pathogenese ist bislang ungeklärt, vermutlich spielen die im Serum und Liquor vorliegenden Immunkomplexe eine entscheidende Rolle.

■■■ Symptomatik, Diagnostik, Therapie

Die Klinik der PRP äußert sich zunächst in Form einer langsamen Intelligenzminderung. Im Verlauf tritt neben einer globalen Demenz v. a. eine Ataxie hinzu. Kopfschmerzen, Fieber

oder Meningismus treten nicht auf. Das Spätstadium ist charakterisiert durch schwere Demenz, spastische Tetraparese und Hirnstammsyndrome.

Zur **Diagnostik** bedient man sich der Liquoruntersuchung, die eine mäßige lymphozytäre Pleozytose, mäßig erhöhtes Protein, deutlich erhöhte Werte für γ -Globuline und Rubella-spezifische oligoklonale Banden aufweist (■ Tab. 35.22).

Eine gesicherte **Therapie** existiert nicht.

35.6.3 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

■■■ Inzidenz, Ätiologie, Pathogenese

Die PML wurde initial bei Malignompatienten und bei iatrogen immunkompromittierten Patienten beobachtet. Vor dem Ausbruch von Aids war sie eine extrem seltene Erkrankung.

Es wird geschätzt, dass etwa 1% der Aids-Patienten eine PML entwickeln werden, wohingegen mehr als 60% der heute diagnostizierten PML-Fälle Aids-Patienten sind.

Erreger ist das JC-Virus, ein DNA-Virus, welches häufig in der Bevölkerung ist, ohne eine Infektion zu verursachen.

Im Jahre 2005 sind im Rahmen von 2 großen Studien für die Zulassung von **Natalizumab** (Tysabri) für die Therapie der Multiplen Sklerose 2 Fälle von PML aufgetreten, wobei stets eine Kombinationstherapie mit Interferonen oder Azathioprin in diesen Fällen bestand. Bei alleiniger Gabe von Natalizumab wurde kein PML-Fall bisher beschrieben.

Mehrere Fälle von PML wurden auch nach hochwirksamer **Chemotherapie** bei Malignompatienten beschrieben. In den letzten Monaten wurden PML-Fälle auch bei Patienten mit SLE und rheumatoider Arthritis unter Therapie mit **Rituxan** beschrieben.

■■■ Symptomatik, Diagnostik, Prognose

Die klinischen Erscheinungen sind kognitive Störungen (Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, Persönlichkeitsveränderungen), Aphasie, Sehstörungen (homonyme Hemianopsien) und psychiatrische Symptome. Die Liquor-PCR kann den Erreger in 90% der Fälle nachweisen. In der kraniellen MRT sind T2-hyperintense Marklagerläsionen nachweisbar. Die PML ist fast immer innerhalb weniger Monate tödlich. In Einzelfällen sind längere Überlebenszeiten beschrieben.

Literatur

1. Hauser, St. 2006. HARRISON'S Neurology in Clinical Medicine
2. Owens, GP, Ritchie AM., Gilden, DH., Borgoon, MP., Becker, D., Bennet, JL., 2007. Neurology, May 22nd, Measles virus-specific plasma cells are prominent in subacute sclerosing panencephalitis CSF. 68 (21): 1815- 19

■ Tab. 35.22. Besonderheiten der PRP

Liquor	Lymphozytäre Pleozytose (0–37 Zellen/ μ l), mäßige Eiweißerhöhung (600–1420 mg/l), positive oligoklonale Banden, intrathekale Ig-Produktion, Röteln-ASI>1,5
Serum	Erhöhte Röteln-Ak-Titer, zirkulierende Immunkomplexe mit Röteln-IgG und Rubella-Virus-Proteinen
EEG	Verlangsamte Grundaktivität ohne Herdbefund. Gelegentlich Rademecker-Komplexe
CCT/MRT	Erweiterung der inneren Liquorräume und ausgeprägte Kleinhirnatrophie

3. Yilmaz C, Caksen H, Yilmaz N, Güven HS, Bayram I. 2007, May 12 (Epub ahead of print). Two cases of Subacute Sclerosing Panencephalitis associated with Brainstem involvement.

35.7 HIV-Infektion und HIV assoziierte Krankheitsbilder

U. Meyding-Lamadé, F. Martinez-Torres



Aids («acquired immune deficiency syndrome») wurde 1981 erstmals beschrieben. Diese übertragbare Krankheit wird vom HIV-Retrovirus verursacht und ist durch eine ausgeprägte Funktionsstörung des Immunsystems gekennzeichnet. Nach Angaben des koordinierten Programms für Aids der Vereinten Nationen [9] gibt es bereits ca. 37 Mio HIV-Infizierte, davon ca. 24 Mio in Afrika südlich der Sahara. Aids zählt zu den 5 häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit.

35.7.1 HIV-Infektion

■ ■ ■ Definition und Epidemiologie

Das Retrovirus HIV wird am häufigsten durch Sexualkontakt und durch verunreinigte Injektionsnadeln bei Drogenabhängigen verbreitet. In Ländern, in denen der HIV-Antikörpertest noch nicht zur Verfügung steht, können Blut und kontaminierte Blutprodukte zur HIV-Übertragung führen. Das Virus wird auch vor, während oder nach der Geburt über die infizierte Mutter vertikal übertragen. Das Infektionsrisiko bei medizinischem Personal durch akzidentelle Verletzungen ist eher gering und eine Serokonversion kommt in ca. 0,3% dieser Fälle vor.

■ ■ ■ Ätiologie Erreger

Der Aids-Erreger ist das humane Immundefizienzvirus (HIV). HIV gehört zu den RNS-Retroviren und enthält das Enzym Reversetranskriptase. Es gibt 2 HIV-Typen: der weltweit verbreitetste ist HIV-1. Seltener ist der Typ HIV-2, der seinen Ursprung in Westafrika hatte, nun aber auch weltweit verbreitet ist. Das HI-Virus verursacht eine direkte Beeinträchtigung des Immun- und Nervensystems. Das Immunsystem des HIV-Infizierten bildet Antikörper gegen das Virus, aber dadurch wird dessen Vermehrung nicht gehemmt.

Inkubation

Die HIV-Inkubation wird serologisch und klinisch definiert. Die Inkubation wird serologisch als der Zeitabstand zwischen der Infektion und dem Nachweis von HIV-Antikörper im Se-

rum definiert und dauert zwischen 1–3 (selten 6) Monate. Klinisch wird sie als der Zeitabstand zwischen der Infektion und dem Auftreten von AIDS definiert. Bei Erwachsenen dauert dies meist 10 ± 2 Jahre. Die Inkubationszeit wird bei perinataler Infektion und bei Menschen mit Ernährungsmangel verkürzt.

■ ■ ■ Pathogenese

HIV zielt auf die CD4-Rezeptor-tragenden Zellen des Immunsystems: T-Helferzellen (CD4⁺ Lymphozyten) und mononukleare Zellen wie Makrophagen, Monozyten, Mikroglia und Langerhanszellen der Epidermis. Chemokinrezeptoren sind als Kofaktoren für die virale Penetration in die Zellen zuständig. Durch Zerstörung der T-Helferzellen fällt deren absolute Zahl unter die Normgrenze von 400/μl. Der Quotient T-Helferzellen/T-Suppressorzellen wird deshalb auf Werte <1,2 erniedrigt (Normalwert: 2). Dieser Prozess ist für eine gravierende Immunschwäche zuständig, die im Verlauf der Infektion lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und charakteristische Tumore verursacht. Im Frühverlauf der Infektion wird das ZNS von HIV-infizierten Monozyten erreicht. Die HI-Virionen vermehren sich in den Makrophagen und Monozyten des ZNS.

■ ■ ■ Symptomatik

Nach einer Klassifikation des CDC (Centers for Disease Control 1993) werden die Stadien der HIV-Infektion aufgrund klinischer Befunde und der absoluten Zahl der T-Helferzellen eingeteilt (■ Tab. 35.23). Für die Stadieneinteilung gilt die am weitesten fortgeschrittene Kategorie: Eine Rückklassifizierung findet nicht statt. Hierbei wird nicht berücksichtigt, dass die antiretrovirale Therapie Immunrekonstruktionen möglich macht.

Zu der **Kategorie A** gehören das akute retrovirale Syndrom, auch akute HIV-Krankheit genannt, die Latenzphase oder asymptomatische Infektion und das Lymphadenopathiesyndrom (LAS). Das **akute retrovirale Syndrom** tritt nach 3–6 Wochen bei ungefähr 30% der HIV-Infizierten auf. Das Krankheitsbild ähnelt dem einer Mononukleose und besteht aus Fieber, Exanthem, Myalgien, Lymphknotenschwellung, Splenomegalie und Angina. Die Infektion kann auch asymptomatisch verlaufen, obwohl sich die HI-Virionen im lymphatischen Gewebe vermehren. Bei ca. 40% der Patienten tritt das **Lymphadenopathiesyndrom (LAS)** auf. Dies wird durch eine persistierende, mehr als 3 Monate dauernde, generalisierte Lymphadenopathie an mindestens 2 extrainguinalen Stellen definiert.

Zu der **Kategorie B** gehören pathologische Prozesse, die nicht Aids-definierend sind, aber deren Pathogenese v. a. durch Immunsuppression hervorgerufen wird. Zu dieser Kategorie gehören chronische Diarrhö, subfebriles Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ, Candidose (oropharyngeal, vulvovaginal), Herpes zoster, orale Haarleukoplakie, Listeriose und bazilläre Angiomatose. Für eine Progression sprechen ein Anstieg der Viruslast und eine Abnahme der T-Helferzellen.

■ **Tab. 35.23.** Klassifikation der Stadien der HIV-Infektion

Helfer-T-Zellen (Anzahl/ μ l)		Klinische Kategorien		
		A Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit oder LAS	B Symptomatisch (nicht A oder C)	C Aids-definierende Krankheiten
1	>500	A1	B1	C1
2	200–499	A2	B2	C2
3	<200	A3	B3	C3

Zu der **Kategorie C** gehören die Aids-definierenden Krankheiten oder Aids-Indikatorkrankheiten, die in folgender Übersicht aufgeführt sind.

Aids-definierende Krankheiten

- Bakterielle Pneumonie, periodisch wiederkehrend (≥ 2 Episoden in 12 Monaten)
- Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge
- Ösophageale Candidose
- Invasives Zervixkarzinom (Bestätigung durch Biopsie)
- Kokkidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronische Darmbeteiligung (> 1 Monat Dauer)
- Zytomegalievirus (nicht Befall von Leber, Milz oder Lymphknoten)
- HIV-assoziierte Enzephalopathie
- Herpes simplex: chronische Ulzera (> 1 Monat Dauer), Bronchitis, Pneumonitis oder Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Lymphom, Burkitt, immunoblastisches, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium tuberculosis, pulmonal oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-jiroveci (früher carinii)-Pneumonie (PCP)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellenseptikämie, rezidivierend
- Zerebrale Toxoplasmose
- Wasting-Syndrom, HIV-bedingt: unbeabsichtigter Gewichtsverlust $> 10\%$ des Körpergewichts assoziiert mit entweder chronische Diarrhö (≥ 2 -mal flüssiger Stuhlgang am Tag, ≥ 1 Monat) oder mit chronischer Schwäche und dokumentiertem Fieber ≥ 1 Monat Dauer

■ ■ ■ Diagnostik

Der Nachweis von HIV-Antikörper im Serum mittels ELISA und/oder Western-Blot sichert die Diagnose der HIV-Infektion. Die Infektion mit HIV kann während der sog. »Fensterzeit« (zwischen 4 und 12 Wochen nach der Primärinfektion) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) der HIV-Genomsequenzen festgestellt werden, bevor die HIV-Antikörper nachweisbar sind. Entscheidende Parameter für die Prognose der Progression der HIV-Infektion, die in Korrelation mit den klinischen Symptomen mitzurechnen sind, sind die Virusbelastung (Anzahl der HIV-RNA Kopien in Plasma) und die Anzahl der CD4+-T-Helferzellen [5].

Wichtig

Bei bewusstseinsklaren Patienten, muss vor Durchführung eines HIV-Testes das Einverständnis des Betroffenen eingeholt werden.

■ ■ ■ Therapie

Die Behandlung von HIV-Aids besteht

1. aus einer spezifisch antiretroviralen Therapie, die in einer Mehrfachkombinationstherapie besteht, der sog. hochaktiven antiretroviralen Therapie oder HAART,
2. aus einer symptomatischen Behandlung der assoziierten Erkrankungen und
3. aus der Prophylaxe opportunistischer Infektionen.

Indikationen für den Anfang einer spezifischen antiretroviralen Therapie sind der klinische und/oder laborchemische Nachweis des Immundefekts (■ Tab. 35.24).

Ziele der Therapie der HIV-Infektion sind:

1. die HI-Viruslast maximal und dauerhaft zu reduzieren,
2. die Immunfunktion wiederherzustellen,
3. die Lebensqualität zu verbessern,
4. die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern und
5. die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität zu reduzieren [10].

■ **Tab. 35.24.** Beginn der antiretroviralen Therapie bei Erwachsenen in Abhängigkeit von Viruslast und Anzahl der T-Helferzellen

Klinische Kategorie	CD4+ (Anzahl/ μ l)	HI-Viruslast in Plasma (C/ml)	Therapieempfehlung
Aids-definierende Krankheiten oder schwerwiegende Symptome	Alle Werte	Alle Werte	Eindeutige Empfehlung
Asymptomatische Patienten	<200	Alle Werte	Eindeutige Empfehlung
	200–350	Alle Werte	Im allgemeinen ratsam
	>350	\geq 100.000	Im allgemeinen abzulehnen
	>350	<100.000	Keine Therapieempfehlung

Die Behandlung sollte möglichst in Zusammenarbeit mit einem in der HIV-Therapie erfahrenen Arzt oder Zentrum erfolgen. Dafür ist die Mehrfachkombinationstherapie (HAART) mit antiretroviralen Substanzen aus den folgenden Klassen erforderlich: nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nichtnukleosidische RT-inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI).

Wichtig

HAART besteht aus 2 NRTI in Kombination mit entweder einem NNRTI, mit einem PI oder mit zwei PI.

Ziel dieses Kapitels ist es nicht, alle Therapieoptionen detailliert zu beschreiben, da diese einem ständigen Aktualisierungsprozess unterliegen. Dafür verweisen wir auf die Empfehlungen in den »Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents« unter der Website <http://aidinfo.nih.gov/> abrufbar und auf die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes unter der Website <http://www.rki.de> abrufbar. Hier werden alle antiretroviralen Substanzen und deren wichtigsten Nebenwirkungen genannt. Darüber hinaus werden hier die empfohlenen Kombinationen zur initialen antiretroviralen Therapie und die kontraindizierten Kombinationen erklärt. Eine exzellente Informationsquelle im deutschsprachigen Raum ist das im Internet abrufbare Buch HIV.Net: <http://www.hiv.net>.

■ **Tab. 35.25.** Prognostische Bedeutung der HI-Viruskonzentration im Blut 6 Monate nach Infektion

HIV-1-RNA (Kopien/ml)	Mittlere Zeit bis Aids (Jahren)
501–3.000	>10
3.001–10.000	8,3
10.001–30.000	5,5
>30.000	2,8

Wichtig

Aufgrund ihrer Liquorgängigkeit und klinischen Effizienz bei HIV-Erkrankungen des ZNS sollte die Behandlung immer eines der folgenden Präparate enthalten: AZT, d4T oder NVP.

■ ■ ■ Prognose

Die HI-Viruskonzentration im Blut 6 Monate nach der Infektion (»set point«) ist von prognostischer Bedeutung ([11]; ■ Tab. 35.25). Die Wahrscheinlichkeit Aids 3 Jahre nach der HIV-Infektion zu entwickeln, hängt mit der HI-Viruslast und der T-Helferzellanzahl eng zusammen.

35.7.2 Postexpositionsprophylaxe

Die statistische Wahrscheinlichkeit einer beruflichen HIV-Infektion nach perkutaner Exposition mit Blut von HIV-Infizierten (z. B. Nadelstich- oder Schnittverletzungen) liegt bei ca. 0,3%. Diese Wahrscheinlichkeit steigt bei Expositionsarten unter den folgenden Bedingungen: tiefe Verletzungen, frische und sichtbare Blutspuren an dem penetrierenden Instrument, Verletzung durch eine Kanüle, die früher in einer Vene oder Arterie lag und hohe Viruslast des Quellen-Patienten [3].

Eine medikamentöse HIV-Postexpositionsprophylaxe (HIV-PEP) wird deshalb nach perkutanen Verletzungen mit Injektionsnadeln oder mit anderen Hohlraumnadeln und nach Schnittverletzungen unter Beteiligung von Körperflüssigkeiten mit potenziell hoher HI-Viruskonzentration empfohlen [7]. Bei oberflächlichen Verletzungen und bei Kontakt mit Schleimhaut oder verletzter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher HI-Viruskonzentration kann eine HIV-PEP angeboten werden.

■ **Tab. 35.26.** HIV-Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Allgemeine Maßnahmen

- Bei Stich- oder Schnittverletzung: Blutfluss fördern durch Druck auf das umliegende Gewebe
- Kontamination von geschädigter Haut, bzw. Auge oder Mundhöhle: Intensive Spülung mit nächstmöglich geeignetem Antiseptikum, falls nicht vorhanden: Wasser
- Intensive antiseptische Spülung bzw. Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots
- Ggf. systemische, medikamentöse PEP
- Unfalldokumentation (D-Arzt)
- Erster HIV-Ak-Test, Hepatitis-Serologie

Standardkombinationen zur HIV-PEP^{a,b}

Zidovudin + Lamivudin entweder als Combivir (2×300/150 mg)	in Kombination mit	Nelvinavir (Viracept, 2×1250 mg)
<i>oder</i> als Retrovir (2×250 mg) plus Efavirenz (2×150 mg oder 1×300 mg)		<i>oder</i> Indinavir (Crixivan, 3×800 mg)
		<i>oder</i> Lopinavir/Ritonavir (Kaletra, 2×400/100 mg)
		<i>oder</i> Efavirenz ^b (Sustiva, 1×600 mg)

^a Falls Standardmedikamente nicht verfügbar sind, können auch andere zur HIV-Therapie zugelassene Medikamente verwendet werden: Abacavir (Ziagen) und Nevirapin (Viramune) sollten nur in Ausnahmefällen für eine PEP eingesetzt werden.

^b Efavirenz bei Schwangerschaft kontraindiziert, evtl. nur Zidovudin und Lamivudin

Wichtig

Eine HIV-PEP wird nicht empfohlen bei perkutanem Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (z. B. Urin, Speichel) und bei Expositionen von infektiösem Material mit intakter Haut oder Schleimhaut.

Die HIV-PEP (■ Tab. 35.26) sollte wenn möglich innerhalb der ersten 2 Stunden, keinesfalls später als 12 Stunden nach der Exposition begonnen werden. Die HIV-PEP dauert in der Regel 28 Tage. Die HIV-Serologie sollte nach 6 Wochen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Exposition kontrolliert werden. Berufliche Expositionen mit HIV-Infiziertem Material sind meldepflichtig.

35.7.3 HIV-assoziierte neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen entwickeln sich vor oder nach dem Auftreten von HIV-Antikörpern. HIV-assoziierte neurologische Komplikationen treten entweder primär von HIV verursacht oder sekundär als opportunistische Infektionen und Neoplasien auf [15]. Zerebrovaskuläre Komplikationen unterschiedlicher Genese sind überdurchschnittlich häufig bei HIV-infizierten Patienten. Die häufigsten HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen und deren Pathogenese, klinischer Verlauf, Diagnostik und Therapie werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die **respiratorische Insuffizienz** wegen pulmonaler Komplikationen ist die häufigste Indikation für eine intensivmedizinische Behandlung von HIV-/Aids-Patienten. Eine intensivmedizinische Behandlung von HIV/Aids wegen neurologischer Komplikationen kann erforderlich sein, obwohl viele solcher Komplikationen ambulant gut behandelbar sind. Typische neurologische Komplikationen im Frühstadium sind insbesondere die HIV-Meningoenzephalitis und eine der GBS analogen Polyneuroradikulitis, die häufig im zeitlichen Zusammenhang mit der Serokonversion stehen und gelegentlich die Aufnahme in eine Intensivstation erfordern. Die spät auftretende und langsam progrediente Aids-Enzephalopathie, -Myelopathie und die oft sehr schmerzhaft Polyneuropathie sind in der Regel kein Grund zur intensivmedizinischen Behandlung, aber treten als Begleitkrankheitsbilder auf.

Die lebensbedrohliche Erhöhung des intrakraniellen Drucks wegen Neuroinfektionen oder Neoplasien sind Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Die zerebrale Toxoplasmose ist die häufigste Komplikation unter den opportunistischen ZNS-Infektionen. Folgende Erreger sind auch in Westeuropa für die Entstehung opportunistischer ZNS-Infektionen epidemiologisch relevant: *Cryptococcus neoformans*, Zytomegalievirus und JC-Virus. Das primäre ZNS-Lymphom ist der häufigste im Zusammenhang mit AIDS auftretende Tumor. Bei systemischen HIV-assoziierten Lymphomen tritt eine sekundäre metastatische Mitbeteiligung der Leptomeningen oder des ZNS auf.

Nicht HIV-abhängige Erkrankungen und Unfälle sind auch Gründe für eine intensivmedizinische Behandlung von HIV-Infizierten. In solchen Fällen sollte die Einstellung oder Umstellung der antiretrovirale Therapie in Zusammenarbeit mit einem

in der HIV-Therapie erfahrenen Arzt erfolgen. Zu beachten ist die Gefahr der Entwicklung einer Therapieresistenz.

Zerebrale Toxoplasmose

Die zerebrale Toxoplasmose ist die häufigste opportunistische Infektion des ZNS bei HIV-infizierten Patienten in Westeuropa. Diese Erkrankung tritt bei 30% der nicht therapierten Patienten auf und ist in 10% der Fälle die Erstmanifestation von Aids. Die zerebrale Toxoplasmose wird von einer Reaktivierung einer Infektion mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* verursacht, dies wird in erster Linie durch Katzenkot oder unzureichend gebratenes Fleisch übertragen. *Toxoplasma gondii* bleibt nach einer Primärinfektion als Pseudozyste im Gehirngewebe.

■■■ Symptomatik und Diagnostik

Klinisch kommt es bei 80% der Patienten zu fokalneurologischen Symptomen. Fieber und Kopfschmerz treten bei ungefähr 50% der Patienten auf.

Im kraniellen Computertomogramm (CCT) und kranialen Magnetresonanztomogramm (MRT) werden bei $\frac{1}{3}$ der Patienten eine solitäre Läsion, bei ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten mehrere Läsionen mit perifokalem Ödem im Marklager mit ringförmiger oder nodulärer Kontrastmittelanreicherung gefunden. Entscheidend für die Diagnose ist das Ansprechen der Symptomatik und der nachweisbaren Läsionen nach Therapie. Wenn es nach 2–4 Wochen Therapie zu keiner Verbesserung kommt, oder es eine Verschlechterung der klinischen oder neuroradiologischen Zeichen gibt, wird eine Hirnbiopsie empfohlen.

■■■ Therapie

Die Therapie besteht in der Regel aus Pyrimethamin plus Sulfalen oder Sulfadiazin in Kombination mit Folinsäure, um eine Myelotoxizität zu verhindern.

Die akute Therapie dauert in der Regel 4–6 Wochen, mindestens aber bis die nachweisbaren Läsionen kein Kontrastmittel anreichern.

Praxistipp

Danach sollte lebenslang eine Rezidiv- oder Sekundärprophylaxe fortgeführt werden.

Manche Autoren empfehlen die Reduktion oder Beendigung der **Sekundärprophylaxe**, wenn erstens die HI-Viruslast dauerhaft unter 20 Kopien/μl bleibt, zweitens die T-Helferzellzahl dauerhaft über 200/μl bleibt, drittens die Rezidivprophylaxe mehr als 6 Monate dauert und viertens die zerebralen Läsionen im CCT oder MRT nicht mehr nachweisbar sind.

Eine **Primärprophylaxe** ist bei einer T-Helferzellanzahl <200/μl zu empfehlen, v. a. bei Patienten mit einer positiven Toxoplasmaserologie [2].

Die Gabe von Kortison sollte nur im Einzelfall durchgeführt werden (z. B. drohende Einklemmung), da die histolo-

gische Abgrenzung zum Lymphom dadurch erschwert wird. Bei epileptischen Anfällen sollten nur Clonazepam oder Gabapentin verwendet werden, weil alle anderen Antikonvulsiva eine negative Interaktion mit HAART zeigen; über Levetiracetam gibt es wenig Daten bei HIV-Patienten.

Zytomegalievirus- (CMV-)Enzephalitis

Die *Zytomegalievirus*enzephalitis wird durch die Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion verursacht und wird immunhistologisch bei ca. 40% der verstorbenen Aids-Patienten nachgewiesen. Überwiegend kommt sie bei einer T-Helferzellanzahl <100/μl vor.

■■■ Symptomatik und Diagnostik

Klinisch ist sie durch eine rasch progrediente Enzephalopathie (mit Demenz, psychischen Veränderungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen) charakterisiert. Der Nachweis des CMV-Virus-Genoms im Liquor mittels PCR sichert die Diagnose [17], dennoch wird häufig die Diagnose erst post mortem durch den Nachweis der typischen Riesenzellen mit Einschlusskörperchen (Eulenaugenzellen) im Gewebe gesichert.

■■■ Therapie

Die Akuttherapie besteht in erster Linie aus Ganciclovir (2×5 mg/kgKG/24 h i.v.) und bei Unverträglichkeit Foscarnet (2×90 mg/kgKG/24 h i.v.). Ganciclovir ist myelotoxisch, deshalb sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Foscarnet ist nephrotoxisch, aus diesem Grund werden eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz und eine Bestimmung der Kreatininclearance empfohlen. Fakultativ kann eine Kombination von beiden Substanzen indiziert werden [1].

Eine **Sekundärprophylaxe** mit Ganciclovir (5–6 mg/kgKG i.v. an 5 Tagen der Woche) oder Foscarnet (1×90 mg/kgKG i.v. an 7 Tagen oder 120 mg/kgKG i.v. an 5 Tagen der Woche) wird in der Regel nach ca. 3 Wochen Akuttherapie lebenslang in reduzierter Dosis eingesetzt.

Kryptokokkenmeningoenzephalitis

Die Kryptokokkenmeningoenzephalitis ist eine opportunistische Infektion mit dem Pilz *Cryptococcus neoformans*, deren Ausbreitung nach einer asymptomatischen Besiedelung nach Inhalation von Vogelkot hämatogen aus dem Respirationstrakt erfolgt. Sie tritt bei einer T-Helferzellzahl <100/μl auf.

■■■ Symptomatik und Diagnostik

Charakteristisch ist ein progredienter Verlauf über Tage oder Wochen mit Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit und Somnolenz. Meningitische Zeichen treten bei nur 30% der Patienten auf. Selten kommt es zu epileptischen Anfällen und fokalneurologischen Zeichen. Der Erregernachweis mittels Tuschepräparat des Liquors gelingt in 75% der Fälle, der Antigennachweis in Serum und Liquor gelingt in >99% der Fälle.

■■■ Therapie

Die Akuttherapie besteht aus Amphotericin B + Flucytosin + Fluconazol und dauert in der Regel zwischen 4–6 Wochen. Danach wird eine Konsolidierungstherapie mit Fluconazol oder Itraconazol eingesetzt, bis der Kryptokokkenantigentiter im Liquor um 2 Stufen gefallen ist [14].

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) tritt bei HIV-infizierten Patienten, die keine HAART bekommen, mit einer Inzidenz von 2% auf. PML wird durch die Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem *Papovavirus JC* verursacht, der eine Entmarkung der weißen Substanz auslöst.

■■■ Symptomatik und Diagnostik

Das Krankheitsbild besteht aus progredienten fokalen Symptomen wie Paresen, Ataxie, Gesichtsfelddefekten und Aphasie, die innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tode führen. Im CT und MRT ist es typisch, einzelne oder multiple nicht raumfordernde Marklagerläsionen ohne Kontrastmittelaufnahme nachzuweisen. Der Nachweis des JC-Virus-Genoms im Liquor mittels PCR ist in 80% der Fälle möglich. Eine stereotaktische Hirnbiopsie ist in Einzelfällen für die Diagnose notwendig.

■■■ Therapie

Die Therapie der Wahl ist HAART [6], in Einzelfallberichten sind längere Überlebenszeiten als nur wenige Monate möglich.

Primäres ZNS-Lymphom

Das primäre ZNS-Lymphom ist der häufigste im Zusammenhang mit Aids auftretende Tumor des ZNS. Primäre ZNS-Lymphome sind in der Regel hochmaligne B-Zelltyp Non-Hodgkin-Lymphome und fast zu 100% mit dem *Epstein-Barr-Virus* assoziiert. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die ZNS-Toxoplasmose.

■■■ Diagnostik

Eine Diagnose mittels neuroradiologischen Verfahren ist nicht spezifisch, denn im Gegensatz zu den ZNS-Lymphomen bei immunkompetenten Patienten können HIV-assoziierte Lymphome ringförmig oder unregelmäßig Kontrastmittel anreichern. Die Präsenz einer positiven EBV-PCR ist hoch spezifisch und macht die Diagnose einer Toxoplasmose sehr unwahrscheinlich.

■■■ Therapie

Ohne Behandlung beträgt die mittlere Überlebenszeit nur wenige Wochen. Die Therapie der Wahl besteht aus Ganzhirnradiotherapie + Dexamethason. Bei Meningeosis lymphomatosa werden intrathekales Methotrexat oder Cytarabin bis zur Sanierung des Liquors verwendet. Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand

kann eine Chemotherapie durchgeführt werden, z. B. nach dem PCV-Schema [16].

Literatur

1. Anduze-Faris, B.M., Fillet, A.M., Gozlan, J., Lancar, R., Boukli, N., Gasnault, J., Caumes, E., Livartowsky, J., Matheron, S., Leport, C., Salmon, D., Costagliola, D., Katlama, C. (2000). Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *Aids* 14, 517-524.
2. Bucher, H.C., Griffith, L., Guyatt, G.H., Opravil, M. (1997). Meta-analysis of prophylactic treatments against pneumocystis carinii and toxoplasma encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15, 104-114.
3. Cardo, D.M., Culver, D.H., Ciesielsky, C.A., Srivastava, P.U., Marcus, R., Abiteboul, D., Heptonstall, J., Ippolito, G., Lot, F., McKibben, P.S., Bill, D.M. (1997). A case-control study of HIVseroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 337, 1485-1490.
4. Centers for Disease Control (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 41 (RR-17), 1-19.
5. Chaisson, R.E., Keruly, J.C., Moore, R.D. (2000). Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. *J Am Med Assoc* 248, 3128-3129.
6. Dworkin, M.S., Wan, P.C., Hanson, D.L., Jones, J.L. (1999). Progressive multifocal leucoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis* 180, 621-625.
7. Henderson, D.K. (1999). Postexposure chemoprophylaxis for occupational exposures to the human immunodeficiency virus. *J Am Med Assoc* 281, 931-936.
8. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hsg.). HIV.Net 2007. www.hiv.net. Steinhäuser Verlag, Wuppertal-Beyenburg 2007
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (2006). AIDS epidemic update December 2006
10. Louie, M., Markowitz, M. (2002). Goals and milestones during treatment of HIV-1 infection with antiretroviral therapy: a pathogenesis-based perspective. *Antiviral Res* 55, 15-25.
11. Mellors, J.W., Rinaldo, C.R.J., Gupta, P., White, R.M., Todd, J.A., Kingsley, L.A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272, 1167-1170.
12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 10, 2006; 1-113.
13. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, Weber T, Bojar M, Martinez-Martin P, Kennedy PG. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):297-304.
14. Saag, M.S., Graybill, R.J., Larsen, R.A., Pappas, P.G., Perfect, J.R., Powderly W.G., Sobel, J.D., Dismukes W.E. (2000). Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 30, 710-718.

15. Sacktor, N., McArthur, J.C. (1997). Prospects for therapy of HIV-associated neurologic diseases. *J Neurovirol* 3, 89-101.
16. Schabet, M., Herrlinger, U., Weller, M., Bamberg, M., Clemens, R., Dichgans, J. (1997). Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie primärer Non-Hodgkin-Lymphome des zentralen Nervensystems. *Nervenarzt* 68, 298-308.
17. Wildemann, B., Haas, J., Lynen, N., Stingle, K., Storch-Hagenlocher, B. (1998). Diagnosis of cytomegalovirus encephalitis in patients with AIDS by quantitation of cytomegalovirus genomes in cells of cerebrospinal fluid. *Neurology* 50, 693-697.

Empfohlene Websites

Centers for Disease Control, United States Health Department

<http://www.cdc.gov/hiv/resources/guidelines>

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS <http://www.hiv.net>

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)

<http://www.unaids.org>

Robert Koch Institut <http://www.rki.de>

AIDSinfo: U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)

<http://aidsinfo.nih.gov/>

35.8 Parasitäre Erkrankungen des ZNS

E. Schmutzhard, R. Helbok



Eine detaillierte Kenntnis der Epidemiologie, der Infektionswege, und v. a. von prädisponierenden Faktoren ist notwendig, um die Diagnose einer parasitären ZNS-Infektion rechtzeitig zu stellen und die entsprechende Therapie einleiten zu können.

■ Tab. 35.27 listet entsprechend der geographischen Verteilung die wichtigsten Parasiten, die eine ZNS-Infektion bzw. -infestation verursachen können. Einzelne Parasiten werden weltweit gefunden, andere lediglich in speziellen tropischen Gebieten, wiederum andere grundsätzlich in tropischen Klimaregionen und einzelne vorwiegend in Gegenden mit gemäßigttem Klima. Parasiten verursachen Krankheitssymptome durch direkte Gewebsinvasion, durch Raumforderung, Gewebhypoxie und Blutung oder indirekt über immunmedierte Mechanismen. Die Diagnose und antiparasitäre Behandlung sind spezifisch für den jeweiligen Erreger und die durch ihn bewirkten Krankheitsmechanismen. Zunehmend prognostisch wichtiger werden adjuvante häufig intensivmedizinische Maßnahmen, die von einer besseren Kenntnis pathophysiologischer Abläufe abgeleitet werden.

■ Tab. 35.27. Intensivneurologisch bedeutsame Parasiten

Geographische Verteilung	Protozoen	Helminthen	Arthropoden
Kosmopolitisch	<i>Acanthamoeba</i> spp.	<i>Strongyloides stercoralis</i>	
	<i>Naegleria</i> spp.	<i>Trichinella spiralis</i>	
	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Cysticercus cellulosae</i>	
		<i>Sparganum proliferum</i>	
Tropische Gegenden	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Schistosoma</i> spp.	
	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Paragonimus</i> spp.	
Spezielle tropische Gegenden	<i>Trypanosoma</i> spp.	<i>Angiostrongylus</i>	Pentastomatidae
		Filarien	
		<i>Gnathostoma spinigerum</i>	
		<i>Echinococcus granulosus</i>	
		<i>Coenurus cerebri</i>	
Gemäßigte Klimazonen	<i>Babesia</i> spp.	<i>Anisakis</i> spp.	
		<i>Bailliascaris procyonis</i>	
		<i>Echinococcus granulosus</i>	

■■■ Symptomatik

Die neurologische Symptomatik von ZNS-Parasitosen ist sehr breit gefächert und hängt vom spezifischen Parasiten, der Infestations- bzw. Infektionslokalisation, dem Krankheitsstadium und dem Immunstatus des Patienten ab. Nematoden, die eine ZNS-Infestation verursachen, sind *Filarien spp.* und unter mikrofilariizider Therapie entwickeln sich häufig lebensbedrohliche neurologische Symptome.

Toxocara spp., *Trichinella spiralis* und *Trematoden* verursachen nur in seltenen Fällen eine schwerwiegende lebensbedrohliche ZNS-Erkrankung. Vertreter der Zestoden sind überwiegend durch ihre raumfordernde Wirkung (Neurozystizerkose, Echinokokkose) neurologisch auffällig. Eine Übersicht über die klinisch neurologischen Symptome der einzelnen intensivneurologisch bedeutsamen parasitären Infektionen und Infestationen ■ Tab. 35.28.

■ Tab. 35.28. ZNS-Parasitosen

Pathogen	Übertragungsweg	Klinisch neurologische Symptome	Krankheitsverlauf
PROTOZOEN			
<i>Acanthamoeba spp.</i>	Kontaktlinsen	Granulomatöse Enzephalitis, fokales neurologisches Defizit, Fieber und zerebrale Krampfanfälle	Schleichend selten: fulminant
<i>Babesia spp.</i>	Zecken, Blut	Hämolyse, Hypoxämie, hypoxische Enzephalopathie, Fieber (hauptsächlich bei Splenektomierten)	Fulminant
<i>Entamoeba histolytica</i>	Wasser, Nahrung, fäko-oral	Hirnabszess, fokales neurologisches Defizit, Anfälle, erhöhter intrakranieller Druck (vorausgehende Leberabszesse!)	Fulminant
<i>Naegleria spp.</i>	Transnasal (Swimmingpool, Teich, etc.)	Purulente Meningoenzephalitis	Fulminant
<i>Plasmodium falciparum</i>	Anopheles-Moskitos, Bluttransfusion	Fieber, Koma, Anfälle, diffuse oder fokale Enzephalopathie, Multiorganversagen,	Akut/fulminant
<i>Toxoplasma gondii</i>	Nahrungsmittel, kongenital	Enzephalitis, fokale neurologische Läsionen, Anfälle, Enzephalopathie (bei Immunkompromittierten)	Subakut/chronisch
<i>Trypanosoma brucei</i> , <i>T. gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i>	Tsetse-Fliege (<i>Glossina spp.</i>)	Meningoenzephalitis	Chronisch
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Raubwanzen, Laborinfektionen	Meningitis/Meningoenzephalitis, kardioembolische Ischämien	Akut/subakut
HELMINTHEN (Faden-, Spülwürmer)			
Nematoden			
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Genuss von rohen Schnecken	Meningitis	Akut/subakut
<i>Anisakis spp.</i>	Genuss von rohem Hering	Diffuse und fokale Enzephalopathie	Akut/subakut
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Genuss von ungekochtem Fisch, Schnecken, Hühner- und Entenfleisch	Enzephalomyelitis, Radikulitis, Subarachnoidalblutung	akut/fulminant
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Penetration der intakten Haut	Purulente Meningitis, Abszessbildung, häufig mit gramnegativer Sepsis vergesellschaftet (sog. Hyperinfektionssyndrom bei Immunkompromittierten)	Perakut

■ Tab. 35.28. (Fortsetzung)			
Pathogen	Übertragungsweg	Klinisch neurologische Symptome	Krankheitsverlauf
<i>Toxocara canis/cati</i>	Zufällige Ingestion von Toxocara-Eiern (beim Spielen mit Hunden)	Fokale zerebrale, spinale Läsionen	Subakut
<i>Trichinella spiralis</i>	Genuss von ungekochtem/rohem Schweinefleisch	Diffuse und fokale Enzephalopathie	Akut
Zestoden (Bandwürmer)			
<i>Cysticercus cellulosae</i> (Adulte Würmer: <i>Taenia solium</i>)	Fäko-oral, Ingestion von Wurmeiern	Raumfordernde Läsionen (Zysten), obstruktiver Hydrozephalus, diffuse Enzephalopathie, Meningitis, meningo-ovaskuläre Erkrankung, status epilepticus	Chronisch, gelegentlich akut
<i>Echinococcus granulosus</i>	Ingestion von Wurmeiern (von Hunden ausgeschieden)	Raumfordernde Läsionen, Riesenzysten, obstruktiver Hydrozephalus	Chronisch
<i>Sparganum proliferum</i> (Adulte: <i>Diphyllobothrium</i> spp.)	Ingestion von infizierten rohen Schnecken oder Froschfleisch	Raumfordernde Läsionen, Zysten, obstruktiver Hydrozephalus	Chronisch
<i>Coenurus cerebralis</i> (Adulte: <i>Taenia multiceps</i>)	Ingestion von Eiern (von Hunden ausgeschieden)	Raumfordernde Läsionen, Zysten, obstruktiver Hydrozephalus	Chronisch
Trematoden (Saugwürmer)			
<i>Paragonimus</i> spp.	Ingestion von rohen Süßwasserkrabben oder Krebsfleisch	Raumfordernde Läsionen, Zysten (teilweise verkalkt), basale Meningitis	Schleichend
<i>Schistosoma</i> spp.	Aktive Penetration der Haut (Zerkarien)	Granulome, raumfordernde Läsionen	Chronisch
Pentastomatidae			
<i>Linguatula</i> spp.	Rohes Schlangenfleisch	Verkalkte raumfordernde Läsionen	Protrahiert

■ ■ ■ Diagnostik

Einen allgemeinen Überblick gibt ■ Tab. 35.29.

Bildgebung

Computertomographische und kernspintomographische Befunde sind häufig unspezifisch. Gelegentlich kann ein fokales oder diffuses Hirnödem beobachtet werden, bei Patienten mit zerebraler Malaria, Trypanosomiasis oder Babesiose sind CT und Kernspintomographie häufig unauffällig. Eine ZNS-Infektion mit *Naegleria* spp. verursacht, im Sinne einer akuten Meningitis, eine Kontrastmittelanreicherung der Meningen. Einzelne multiple parenchymatöse Hypodensitäten ohne Kontrastmittelspeicherung werden im CT bei Trichinose, früher Zystizerkose, Acanthamoebeninfektion, Sparganose, Coenurose und bei der frühen Toxoplasmose beobachtet. Ringförmig kontrastmittelspeichernde Läsionen werden bei Infektion bzw. Infestation mit *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Acan-*

thamoeba spp., *Toxocara* spp., *Cysticercus cellulosae*, *Schistosoma* spp. und *Paragonimus* spp. gesehen.

Ein Schädelübersichtsröntgen, Röntgenaufnahmen des Thorax und der Muskeln kann Kalzifikationen und/oder Zystenbildung bei Patienten mit Zestodeninfestation, bestimmten Trematoden- (*Paragonimus* spp.) oder Nematoden (*Trichinella spiralis*)-Infestationen gesehen werden. Ein obstruktiver Hydrozephalus kann bei bestimmten Zestoden- und Trematodenerkrankungen, aber auch bei *Gnathostoma spinigerum*-Infestation beobachtet werden. Letztere kann auch Ursache einer Subarachnoidalblutung und einer eosinophilen Meningitis sein.

Die Ultraschalluntersuchung kann extrakranielle Manifestationen bestimmter parasitärer Erkrankungen (z. B. Leberabszesse) entdecken.

■ Tab. 35.29. ZNS-Parasitosen: Diagnostik und Differenzialdiagnose

Pathogen	Klinische Befunde	Differenzialdiagnose
PROTOZOEN		
<i>Acanthamoeba</i> spp.	Liquor cerebrospinalis und CCT: unspezifisch, Biopsie von begleitenden Haut-, Sinus- oder Lungenläsionen, Hirnbiopsie	Chronische Meningitis, insbesondere granulomatöse ZNS-Erkrankungen (Tuberkulose, Sarkoidose, Mykose)
<i>Babesia</i> spp.	Blutausstrich (Giemsafärbung): Ringformen intraerythrozytär	Malaria
<i>Entamoeba histolytica</i>	Abszessbildung im CCT, Serologie	Abszess anderer Pathogenese
<i>Naegleria</i> spp.	Purulenter Liquor cerebrospinalis neutrophile Pleozytose, Nativliquoruntersuchung: Amöben-Trophozoiten	Purulente Meningitis
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> : intraerythrozytäre Ringformen im Blutausstrich (Giemsafärbung), Hämolyse, Multiorganversagen, normaler Liquor cerebrospinalis	Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Sepsissyndrom
<i>Toxoplasma gondii</i>	Liquor cerebrospinalis: unspezifisch, CCT: anspeichernde Ringläsionen, Hypodensitäten, Serologie	Enzephalitis, Abszesse, Tumore (z. B. Lymphom)
<i>Trypanosoma brucei</i> , <i>T. gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i>	Liquor cerebrospinalis: plasmazelluläre, Pleozytose (Morulazellen), Nativliquoruntersuchung: mobile Trypanosomen, Blutausstrich: Trypanosomen	Chronische Meningitis (z. B. ZNS-Tuberkulose, Mykose)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Liquor cerebrospinalis: unspezifisch, Serologie, Konzentrationstechniken, Blutausstrich: Giemsafärbung, Xenodiagnose	Akute/subakute Meningitis, bakterielle Endokarditis mit kardiogener Embolisierung
HELMINTHEN (Faden-, Spülwürmer)		
Nematoden		
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Liquor cerebrospinalis: eosinophile Pleozytose, Larven	Andere Meningitis
<i>Anisakis</i> spp.	CCT: unspezifisch, Eosinophilie	Enzephalitis
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	CCT: fokale Läsionen, SAB, Liquor cerebrospinalis: hochgradige Eosinophilie, Xanthochromie, Larven	Meningitis, Radikulitis, Enzephalitis, Subarachnoidalblutung
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Liquor cerebrospinalis: eitrig, Larven	Purulente Meningitis, gramnegative Sepsis
<i>Toxocara canis/cati</i>	Liquor cerebrospinalis: Eosinophilie, CCT: granulomatöse Läsionen	Neoplasmen, chronisch/subakute granulomatöse entzündliche ZNS-Erkrankung
<i>Trichinella spiralis</i>	Eosinophilie, vorausgehende gastrointestinale Beschwerden, periorbitale Ödeme, Larven in der Muskelbiopsie, erhöhte Muskelenzyme, CCT (oder MRI): unspezifische fokale Läsionen	Enzephalitis
Zestoden (Bandwürmer)		
<i>Cysticercus cellulosae</i> (Adulte Würmer: <i>Taenia solium</i>)	Serologie, Wurmeier im Stuhl, Weichteilröntgen: Kalzifikationen/Zystizerken in der Muskulatur, Liquor cerebrospinalis: unspezifisch/normal, häufig keine Eosinophilie, CCT/MRI: zystische Läsionen (häufig multipel), Kalzifikationen, Hydrozephalus obstructivus (intraventriculäre Zysten!), unscharf begrenzte Hypodensitäten	Zysten, chronische Meningitis, Enzephalitis, meningovaskuläre Syndrome

Tab. 35.29. (Fortsetzung)

Pathogen	Klinische Befunde	Differenzialdiagnose
<i>Echinococcus granulosus</i>	Liquor cerebrospinalis: normal, nur sehr selten Eosinophilie, CCT/MRI: zystische Läsionen (Scolices können gelegentlich gesehen werden)	Zysten anderer Ursache
<i>Sparganum proliferum</i> (Adulte: <i>Diphyllobothrium</i> spp.)	Liquor cerebrospinalis: unspezifisch/normal, CCT/MRI: multiple Zysten, <i>Larvae migrans visceralis/cutanea</i> (gelegentlich Larven in der Muskulatur)	Zysten, chronische Meningitis, Enzephalitis, meningovaskuläre Syndrome
<i>Coenurus cerebralis</i> (Adulte: <i>Taenia multiceps</i>)	Liquor cerebrospinalis: unspezifisch, CCT: multiple Zysten, selten: Larven in der Muskulatur	Zysten, chronische Meningitis, Enzephalitis, meningovaskuläre Syndrome
Trematoden (Saugwürmer)		
<i>Paragonimus</i> spp.	CT: Seifenblasenzysten (= teilweise verkalkte Zysten)	Chronische Meningitis, andere raumfordernde Läsionen, Zysten, Granulome
<i>Schistosoma</i> spp.	Liquor cerebrospinalis: unspezifisch, gelegentlich Eosinophilie, CCT/MRI: unspezifisch	
Pentastomatidae		
<i>Linguatula</i> spp.	?	Zestoden- und Trematodeninfestation

Elektrophysiologische Untersuchungstechniken

Die elektrophysiologischen Untersuchungstechniken sind zur Differenzierung parasitärer Erkrankungen des zentralen Nervensystems nur von sehr geringer Bedeutung.

Liquordiagnostik und andere Laborparameter

Die Ergebnisse der Liquor cerebrospinalis Untersuchung sind bei ZNS-Parasitosen höchst unterschiedlich und in den meisten Fällen sehr unspezifisch.

Patienten, die mit *Naegleria* spp. oder *Strongyloides stercoralis* infestiert sind, zeigen das typische Liquorbild einer purulenten Meningitis mit granulozytärer Pleozytose. Auch *Acanthamoeba* spp. und *E. histolytica* können eine eitrige Meningitis verursachen, wenn die Abszessbildung nahe des Subarachnoidalraums liegt. Liquoreiweißkonzentrationen sind häufig erhöht, Glukosekonzentrationen sind unterschiedlich, gelegentlich erniedrigt. Patienten mit einer Trypanosomiasis, vereinzelt auch Patienten mit einer ZNS-Toxoplasmose haben eine lymphozytäre und/oder plasmazelluläre Pleozytose. Bei der afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) ist das Liquoreiweiß frühzeitig und deutlich erhöht (insbesondere IgM). Eine eosinophile Pleozytose ist typisch für eine *Angiostrongylus cantonensis*- oder eine *Gnathostoma spinigerum*-Infestation. Alle anderen Wurmerkrankungen des Nervensystems verursachen normalerweise keine Liquoreosinophilie.

Der Liquor ist typischerweise normal bei zerebraler Malaria, Babesiose und bei Wurmerkrankungen des Nervensystems, die einen chronischen Verlauf nehmen. In Einzelfällen können lebende Parasiten im Nativliquorpräparat gesehen werden: z. B.

Naegleria spp., *Trypanosoma brucei*, *Strongyloides stercoralis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus cantonensis* oder *Toxocara* spp..

Patienten mit zerebraler Malaria oder Babesiose entwickeln nicht selten das klinische Vollbild eines »Sepsissyndroms« mit Multiorganmitbeteiligung im Sinne einer Multiorganmalaria.

Eine Eosinophilie im peripheren Blut kann, muss aber nicht, bei Wurmerkrankungen beobachtet werden. Alle Wurmerkrankungen, bei denen migrierende Larven krankheitsmitbestimmend sind, haben häufiger eine Eosinophilie im peripheren Blut (z. B. *Toxocara*, Filarien, *Trichinella spiralis*). Wurmerkrankungen mit Muskelmitbeteiligung (*Myositis*) können eine erhöhte Kreatinphosphokinase (CK) im peripheren Blut zeigen (*Trichinella spiralis*, *Cysticercus cellulosae*).

Mikrobiologie

Plasmodium falciparum, *Babesia* spp., *Trypanosoma* spp., Mikrofilarien (inkl. *Onchocerca volvulus*) können im peripheren Blutausschrieb (Giemsa-Färbung) gesehen werden. Nativuntersuchungen des Liquors können bei Trypanosomen, *Naegleria* spp., *Strongyloides stercoralis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus cantonensis* und *Toxocara* spp. diagnostisch sein. Eine Muskelbiopsie führt bei Anisakiasis, Sparganose, Coenurose, Trichinose und Zystizerkose nicht selten zur Diagnose.

Serologische Untersuchungstechniken können das diagnostische Ergebnis verbessern, spielen jedoch bei lebensbedrohenden, akuten ZNS-Parasitosen eine eher untergeordnete Rolle.

35.8 Parasitäre Erkrankungen des ZNS

Da bei vielen ZNS-Parasitosen eine systemische Infestation vorhanden sein kann, bis hin zur Multiorganmitbeteiligung (s. Malaria) ist eine interdisziplinäre Diagnostik essenziell. Patienten mit amerikanischer Trypanosomiasis (Chagas-Erkrankung) können unspezifische EKG-Veränderungen inklusive Reizleitungsstörungen oder Arrhythmien etc. haben.

Eine ZNS-Strongyloidiasis ist häufig mit einer gramnegativen Sepsis und eventuell Meningitis vergesellschaftet. Nicht wenige Patienten mit einer ZNS-Parasitose leiden an fokalen und/oder generalisierten zerebralen Krampfanfällen.

■■■ Therapie

Spezifische Chemotherapie

Die spezifischen Chemotherapieempfehlungen siehe ■ Tab. 35.30.

Viele Patienten mit parasitären Erkrankungen des ZNS können auf normalen neurologischen Stationen behandelt werden, Patienten mit zerebraler Malaria, primärer Amöbenmeningitis, Babesiose, Gnathostomiasis, Strongyloides-Hyperinfektionssyndrom etc. sind allerdings medizinische Notfälle und müssen intensivmedizinisch überwacht und therapiert werden.

In Einzelfällen können auch bei anderen ZNS-Parasitosen erhöhter intrakranieller Druck, Hydrozephalus, intraventrikuläre Zysten, perifokale Ödementwicklung, akute purulente Meningitis, meningovaskuläre Syndrome, hypoxische Enzephalopathien, Hirnstammsyndrome sowie raumfordernde Prozesse der hinteren Schädelgrube und letztlich kardiale Involvierung und Multiorganmitbeteiligung zur Intensivpflichtigkeit beitra-

■ Tab. 35.30. Spezifische Chemotherapien bei ZNS-Parasitosen

Erkrankung	Chemotherapeutisches Agens	Dosis	Dauer
Zerebrale Malaria	Chinin-Dihydrochlorid	Initialer Bolus: 20 mg/kgKG	Über 4 h
		Erhaltungsdosis von 10 mg/kg KG alle 8 Stunden	Für 1 Woche
	Chinidin-Glukonat	Initialer Bolus: 10 mg/kgKG	Über 1-2 h
		Konstante i.v.-Infusion von 0,02 mg/kgKG/min	Für 75 h
		Chinin Sulfat: 650 mg alle 8 h p.o.	Für 3 Tage
	Arthemeter	300 mg i.m.	Tag 1
		150–200 mg i.m.	Tag 2 und 3
	Artesunate	2,4 mg/kg 2×/24 h i.v.	Tag 1
		1×/24 h i.v.	Tag 2 und 3
	<i>Mögliche Kombinationen:</i>		
Artesunate + Mefloquin			
Dihydroartemisinin + Trimethoprin + Piperaquine			
Babesiose	Clindamycin +	300–600 mg 4×/24 h i.v.	7–10 Tage
	Chinin	650 mg 3×/24 h p.o.	
Sekundäre zerebrale Amöbi- asis (Entamoeba histolytica)	Metronidazol	750 mg 3×/24 h p.o./i.v.	5–10 Tage
	Dehydroemetin	60–80 mg i.m.	5–10 Tage
Primäre Amöben- meningoenzephalitis (Naegleria fowleri)	Amphotericin B i.v. +	1,0 mg/kgKG/24 h i.v.	?
	Amphotericin B intrathekal	beginnend mit 1,0 mg, dann 0,1 mg an alternativen Tagen (via Reservoir)	?
	Potenzielle Synergie <i>Kombination von Amphotericin B mit Rifampicin, Miconazol oder Tetrazyklin</i>		?

Tab. 35.30. (Fortsetzung)

Erkrankung	Chemotherapeutisches Agens	Dosis	Dauer
Granulomatöse Amöben-Enzephalitis (Acanthamoeba spp.)	Diamidinderivate (Pentamidine)	?	?
	Amphotericin B	?	?
	5-Fluorocytosine	?	?
Chagas-Erkrankung (Trypanosoma cruzi)	Nitrofuranderivat (Nifurtimox)	8–10 mg/kgKG/24 h	3–4 Monate
	Benznidazol (Radanil)	5 mg/kgKG/24 h	2 Monate
Schlafkrankheit	Suramin dann	1 g/24 h (200 mg Testdosis)	Tag: 1, 3, 7, 14, 21
	Melarsoprol (Mel B)	3,6 mg/kgKG/24 h i.v.	3 Tage, Wiederholung nach 1–2 Wochen
	Difluoromethylornithin (DFMO) dann	400 mg/kgKG/24 h i.v.	2 Wochen
	Difluoromethylornithin (DFMO)	4×75 mg/kgKG/24 h p.o.	1 Monat
Angiostrongyliasis	Keine gesicherte Therapie		
Anisakiasis	Keine gesicherte Therapie		
Gnathostomiasis	Albendazol	15 mg/kgKG/24 h	?
Strongyloides-stercoralis-Hyperinfektionssyndrom	Thiabendazol	25 mg/kgKG/2×/24 h p.o.	3 Tage
Toxokarose	Thiabendazol	25 mg/kgKG/24 h p.o.	1 Woche
Trichinose	Thiabendazol	25 mg/kgKG/24 h p.o.	1 Woche
	Mebendazol	5 mg/kgKG/24 h p.o.	2 Wochen
	Flubendazol	40 mg/kgKG/24h p.o.	2 Wochen
Neurozystizerkose	Praziquantel und/oder	50 mg/kgKG/24 h p.o.	2 Wochen
	Albendazol	15 mg/kgKG/24 h p.o.	bis zu 4 Wochen
Coenurose	Keine gesicherte Therapie		
Sparganose	Keine gesicherte Therapie		
Paragonimiasis	Bithionil	50 mg/kgKG/24 h p.o.	1 Monat an alternierenden Tagen
	Praziquantel	50 mg/kgKG p.o.	Einzeldosis
Schistosomiasis			
Schistosoma mansoni, S.haematobium	Praziquantel	40–50 mg/kgKG p.o.	Einzeldosis
Schistosoma japonicum	Praziquantel	20 mg/kgKG/3×/24 h p.o.	über 24 h
Infestation mit Pentastomidae	Keine gesicherte Therapie		

gen. In allerjüngster Vergangenheit wurden mehrere Studien über Kombinationstherapien bei Multiorganmalaria publiziert.

Adjuvante Therapie

Multiorganversagen bei Plasmodium-falciparum-Malaria oder Babesiose führt zur Beatmungspflichtigkeit, Hämofiltration und evtl. Gesamtblutaustauschnotwendigkeit. Solche Patienten profitieren nicht von einer Antikoagulationstherapie oder Kortikosteroiden. Allerdings sind Steroide als Begleittherapie zu Beginn der anthelminthischen Therapie bei Neurozystizerkose, Trichinose oder Schistosomiasis unverzichtbar. In Einzelfällen (zerebrale Malaria) könnte – analog zur Sepsistherapie – die Verabreichung von aktiviertem rekombinantem Protein C nützlich sein.

Neurochirurgisches Management

Neurochirurgische Interventionen können sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken angezeigt sein. Ein akuter Hydrozephalus obstructivus erfordert die schnellstmögliche Anlage einer Liquordrainage. Intraventriculäre Zysten sollten aus therapeutischen und diagnostischen Gründen exstirpiert werden.

■ ■ ■ Prognose

Die Prognose von Patienten mit ZNS-Parasitosen ist vom auslösenden pathogenen Agens abhängig. An die 20% der Patienten mit zerebraler Malaria versterben und bis zu 10% tragen ein neurologisches Langzeitdefizit (Paresen, Krampfanfälle) davon. Die Mortalität ist bei allen Formen einer zerebralen Amoebiasis (*E. histolytica*, freilebende Amoeben) hoch. Ohne Behandlung führt eine afrikanische Trypanosomiasis auf jeden Fall zum Tod, eine ZNS-Infektion mit *Trypanosoma cruzi* trägt bei Kindern eine Mortalität bis zu 12%. Eine Infektion mit *Gnathostoma spinigerum* verursacht bei knapp 10% einen letalen Verlauf und bei knapp 40% sind neurologische Langzeitfolgen zu erwarten. Eine Toxokarose, eine Trichinose und andere Nematoden- und Trematodeninfestationen sind nur selten mit einem tödlichen Verlauf assoziiert. Die Mortalität bei einem Strongyloides-stercoralis-Hyperinfektionssyndrom beträgt allerdings bis zu 75%.

Der klinische Verlauf, die Langzeitfolgen und letztlich auch die Überlebenschancen sind bei ZNS-Parasitosen von der frühzeitigen Diagnose und dem frühestmöglichen spezifischen Therapiebeginn sowie den allgemeinmedizinischen bzw. intensivmedizinischen supportiven Maßnahmen abhängig.

Literatur

- Adamolekun B (1995) The aetiologies of epilepsy in tropical Africa. *Trop Geogr Med* 47:115-117
- Anonymous (1990) Exchange transfusion in Falciparum malaria. *Lancet* 1:324-325
- Aubouy A, Celoron P, Migot-Nabias F (2002) Plasma and in vitro levels of cytokines during and after a Plasmodium falciparum malaria attack in Gabon. *Acta Trop* 83:195-203
- Balasegaram M, Harris S, Checchi F et al (2006) Melarsoprol versus efloornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Bulletin WHO* 84, 783-791
- Barret MP (2002) Problems for the chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Curr Opin Infect Dis* 13:647-651
- Benach JL, Habicht GS (1981) Clinical characteristics of human babesiosis. *J Infect Dis* 144:481
- Best H, Seit HM (1986) Die Echinokokkuserkrankung des Nervensystems. *Akt Neurol* 13:161-164
- Braakman H, Fred MM, van de Molengraaf JJ, et al (2006) Lethal African trypanosomiasis in a traveler: MRI and neuropathology. *Neurology* 66:1094-1096
- Cook GC (1987) Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome; how often is it missed? *Q J Med* 244:625-629
- Corpelet C, Vacher P, Coudore F et al (2005) Role of quinine in life-threatening Babesia divergens infection successfully treated with clindamycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:74-75
- Dauriac-Le Masson V, Chochon F, Demeret S et al (2005) Toxocara canis meningomyelitis. *J Neurol* 252, 1267-1268
- Davis TME, White NJ, Looareesuwan S, Silamut K, Warrell DA (1988) Quinine pharmacokinetics in cerebral malaria: predicted plasma concentrations after rapid intravenous loading using a two compartment mode. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82:542-547
- Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS et al (2006) Meta-Analysis: Cysticidal Drugs for Neurocysticercosis: Albendazole and Praziquantel. *Ann Intern Med* 145:43-51
- Denise H, Barrett MP (2001) Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem Pharmacol* 61:1-5
- Deo I, Robledo L, Meza A, et al (2000) Encephalitis due to a free-living amoeba (*Balamuthia mandrillaris*), case report with literature review. *Surg Neurol* 53:611-616
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K et al (2005). Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 366:717-725
- Ellrodt A, Halfon P, Le Bras P, Halimi P, Bouree P, Desi M, Caquet R (1987) Multifocal central nervous system lesions in three patients with trichinosis. *Arch Neurol* 44: 432-434
- Fan KJ, Pezeshkpour GH (1986) Cerebral sparganosis. *Neurology* 36:1249-1251
- Fröscher W, Saathof M (1986) Trichinose des Nervensystems. *Akt Neurol* 13:151-156
- Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH et al (2004) A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 350:249-258
- Gjerde IO, Mörk S, Larsen JL, Huldt G, Skeidsvoll H, Aarli JA (1984) Cerebral schistosomiasis presenting as a brain tumor. *Eur Neurol* 23:229-236
- Golenser J, McQuillain J, Hee L et al (2006) Conventional and experimental treatment of cerebral malaria. *Internat J Parasitol* 36:583-593
- Helbok R, Brenneis C, Beer R et al (2007) A rare case of Toxocara canis cerebral vasculitis. *Europ J Neurol* 14:117-120
- Higashi K, Aoki H, Takebayashi K, Molokai H, Sachtel Y (1971) Cerebral paragonimiasis. *J Neurosurg* 34:515-528

25. Horowitz SL, Bentson JR, Benson F, Davos J, Gottlieb B, Pressman B (1983) Intracerebral toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 40:649-652
26. Horton RJ (1989) Chemotherapy of Echinococcus infection with albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82:97-102
27. Häselbarth K, Tenter AM, Brade V et al (2007). First case of human babesiosis in Germany – Clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Internat J Med Microbiol* 297:197-204
28. Kennedy PG (2004) Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges. *J Clin Invest* 113:496-504
29. Krishnan A, Karnad DR (2003). Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 31:2278-2284
30. Kwiatkowski D, Molineux M, Taylor T, Klein N, Curtis N, Smit M (1991) Cerebral malaria. *Lancet* 1:1281-1282
31. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G et al (2007) UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 54:111-121
32. Looareesuwan S, Warrell DA, White NJ, et al (1983) Do patients with cerebral malaria have cerebral edema? A computed tomographic study. *Lancet* 1:434-437
33. Marr JJ, Docampo R (1986) Chemotherapy for Chagas' disease: a perspective of current therapy and considerations for future research. *Rev Infect Dis* 8:884-903
34. Michal A, Regli F, Campiche R, Cavallo RJ, de Crousaz G, Oberson R, Rabinowicz T (1977) Cerebral coenurosis. Report of a case with arteritis. *J Neurol* 216:265-272
35. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A (1989) Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *O J Med* 71:441-459
36. Onyeyili PA, Onwualu JE (1991) Efficacy of combination of DFMO and diminazene aceturate in the treatment of late-stage Trypanosoma brucei infection in rats. *Trop Med Parasitol* 42:143-145
37. Pitella JEH (1984) Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 42:105-115
38. Poltera AA (1985) Pathology of human African trypanosomiasis with reference to experimental African trypanosomiasis and infections of the central nervous system. *Br Med Bull* 41:169-174
39. Russegger L, Schmutzhard E (1989) Spinal toxocara abscess. *Lancet* 2:398
40. Saddler M, Barry M, Ternouth I, Emmanuel J (1990) Treatment of severe malaria by exchange transfusion. *N Engl J Med* 322:58
41. Schmutzhard E (2000) Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Thieme, Stuttgart
42. Schmutzhard E (2006) Protozoal Infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics – Principles and Practice*. Informa Health Care, Abingdon, Oxon, 1116-1132
43. Schmutzhard E, Mayr U, Rumpf E, Prugger M, Pohl P (1986) Secondary cerebral amebiasis due to infection with Entamoeba histolytica. *Eur Neurol* 25:161-165
44. Schmutzhard E, Boongird P, Vejajiva A (1988) Eosinophilic meningitis and radiculomyelitis in Thailand, caused by CNS invasion of Gnathostoma spingerum and Angiostrongylus cantonensis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:80-87
45. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ (1978) Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)* 57:527-544
46. Silva AA, Roffe E, Santiago H et al (2007) Trypanosoma cruzi-triggered meningoencephalitis is a CCR1/CCR5-independent inflammatory process. *J Neuroimmunol* 184:156-163
47. Sotelo-Avila C (1987) Naegleria and Acanthamoeba. Free-living amebas pathogenic for man. *Perspect Pediatr Pathol* 10:51-58
48. Stuiver PC, Ligtheim RJ, Goud TJLM (1989) Acute psychosis after mefloquine. *Lancet* 2:282
49. Taelman H, Schaechter PJ, Marcelis L (1987) Difluoromethylornithine, an effective new treatment of Gambian trypanosomiasis. *Am J Med* 82:607-614
50. Tran TH, Dolecek C, Pham PM, et al (2004) Dihydroartemisinin-piperazine against multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in Vietnam: randomised clinical trial. *Lancet* 363:18-22
51. Urbina JA, Docampo R (2003). Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 11:495-501
52. Van Meirvenne N, Le Ray D (1985) Diagnosis of African and American trypanosomiasis. *Br Med Bull* 41:156-161
53. Vazquez V, Sotelo J (1992) The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 327:696-701
54. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, Kasemarn P, Intraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T (1982) Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 306:313-319
55. Watt G, Long GW, Ranoa CP, Adapon B, Fernando MT, Cross JH (1989) Praziquantel in treatment of cerebral schistosomiasis. *Lancet* 2:262-263
56. White NJ, Looareesuwan S, Phillips RE, Chanthavomich P, Warrell DA (1988) Single-dose phenobarbitone prevents convulsions in cerebral malaria. *Lancet* 2:64-66
57. Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, Hobbs JF, Saltzman S, Wenz B, Hvisch R, Chisholm E, Healy GR (1982) Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 96:601-604
58. World Health Organization (2000) Management of Severe Malaria: A practical Handbook. Second edition. Geneva: World Health Organization
59. Zlobl TL. (2001) Amebiasis, *Prim Care Update* 8:65-68

35.9 Pilzinfektionen des ZNS

E. Schmutzhard, B. Pfaußler



Pilze verursachen eine Erkrankung des Nervensystems entweder durch Direktinvasion des Gewebes, durch die Freisetzung von Toxinen oder durch die Auslösung pathologischer immunologischer Reaktionen. Die Empfindlichkeit gegenüber Pilzinfektionen wird zum überwiegenden Teil durch die immunologische Kompetenz bedingt, wenngleich geographische, klimatische, berufsexpositionelle und möglicherweise auch hormonelle Faktoren eine zusätzliche wichtige Rolle spielen. Infektionen des Nervensystems werden durch Zygomyzeten, Askomyzeten, Basidiomyzeten und Deuteromyzeten verursacht. Allerdings kann

praktisch jeder Pilz bei Immundefizienz krankheitsverursachend sein.

Der Großteil der Patienten mit einer Pilzinfektion des Nervensystems präsentiert sich mit den Symptomen einer chronischen Meningitis, Granulom- und/oder Abszessbildung.

■■■ Diagnostik Bildgebung

Patienten mit ZNS-Mykosen zeigen beim Schädelübersichtsröntgen oder beim Röntgen der paranasalen Sinus gelegentlich eine Knochendestruierung, Schleimhautverdickung sowie weichteildichte Gewebmassen, die sich von den paranasalen Sinus in den intrakraniellen Raum ausbreiten können.

Die zerebrale **CT-Untersuchung** zeigt eine meningeale Anspeicherung, insbesondere im Bereich der basalen Zisternen, Hydrozephalus, Granulome und Abszesse. Eine Begleitvaskulitis führt zu vaskulär-ischämischen CT-Veränderungen inklusive hämorrhagischer Transformierung. Immunkompetente Patienten zeigen häufig eine ringförmige Anspeicherung nach Kontrastmittelapplikation, diese fehlt bei massiv immunkompromittierender Grunderkrankung. Die CT-Veränderungen sind typischerweise unspezifisch und müssen immer im klinischen Zusammenhang gesehen und interpretiert werden.

Die **Kernspintomographiebefunde** ähneln der zerebralen Computertomographie, wenngleich das MR die Weichteilgewebe der Kopf- und Nackenregion besser visualisieren kann. Sowohl die MR-Angiographie als auch die konventionelle zerebrale Panangiographie bestätigen die Diagnose einer Vasculitis, einer arteriellen Okklusion, mykotischer Aneurysmen oder einer Sinusvenenthrombose. Elektrophysiologische Techniken zeigen unspezifische Veränderungen. Die transkranielle Dopplersonographie kann zum Monitoring einer ZNS-Vasculitis und evtl. bei erhöhtem intrakraniellen Druck zum Einsatz kommen.

Liquor cerebrospinalis und andere Laborbefunde

Die Analyse des Liquor cerebrospinalis zeigt bei chronischer Meningitis eine Pleozytose von wenigen bis mehrere tausend Zellen/mm³. Typisch ist ein gemischtzelliges Bild, mononukleär betont, gelegentlich auch polymorphzellig, insbesondere bei abszedierenden Prozessen in der Nachbarschaft der Subarachnoidalräume. Die Ruptur eines mykotischen Aneurysma resultiert in einem hämorrhagischen bzw. xanthochromen Liquor. Nicht selten findet sich bei Pilzmeningitis eine mäßiggradige Eosinophilie. Die Liquor-Serum-Glukoseratio ist üblicherweise geringgradig erniedrigt, Eiweißgehalt im Liquor cerebrospinalis mäßig bis massiv erhöht (bis >1000 mg/dl), letzteres insbesondere bei Arachnoiditis und/oder obstruktivem Hydrozephalus. C-reaktives Protein, Laktat- oder Aminosäurebestimmung im Liquor sind zur Differenzialdiagnose einer ZNS-Mykose nicht geeignet. Eine zytologische Aufarbeitung hilft eine chronische Pilzmeningitis von einer Meningeosis carcinomatosa oder leukaemica/lymphomatosa zu differenzieren.

Mikrobiologische Befunde

Aspergillus ssp. und *Zygomyceten* erscheinen im Liquor als Hyphen, während *Askomyceten*, *Basidiomyceten* und *Deuteromyceten* sich als Hefepilze präsentieren. Histologisch aufgearbeitete Biopsate sind häufig klinisch relevanter als Kulturen, insbesondere da ein positives Pilzkulturergebnis oft erst nach Wochen zu erwarten ist. Gomori-Methenamin-Silberfärbung oder PAS (»periodic acid Schiff«)-Färbung sind zur Direktdarstellung von Pilzen am besten geeignete Färbemethoden. *Cryptococcus neoformans* kann im Tuschepräparat gut visualisiert werden, ist typischerweise von einer Polysaccharidkapsel umgeben und zeigt häufig das Phänomen der Knospung. Bei *Coccidioides-imitis*-Infektionen wurden Laborinfektionen beschrieben, entsprechende Vorsicht bei der diagnostischen Aufarbeitung ist geboten.

■■■ Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind in nach folgender Übersicht aufgelistet; sie ist in keiner Weise vollständig, da fast jede entzündliche Hirnerkrankung sich wie eine ZNS-Mykose präsentieren kann.

Differenzialdiagnosen einer ZNS-Mykose

- Infektiöse Meningoenzephalitis
 - Bakterielle (insbesondere vorbehandelte)
 - Mykobakterielle (tuberkulöse)
 - Brucellose
 - Spirochetale
 - Neuroborreliose
 - Neurosyphilis
 - Aktinomykose
 - Nokardiose
 - Parasitäre
 - Toxoplasmose
 - Trypanosomiasis
 - Toxokarose
 - Zystizerkose
 - Granulomatöse Amoebenencephalitis
 - Sekundäre zerebrale Amoebiasis (*E. histolytica*)
- Nicht infektiöse Meningoenzephalitis
 - Parainfektiöse Enzephalitis
 - Sarkoidose
 - Behcet-Erkrankung
 - Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
 - Meningitis carcinomatosa
 - Meningitis leukaemica/lymphomatosa

Intensivneurologisch relevante Pilze: ■ Tab. 35.31; die wichtigsten diagnostischen Schritte und therapeutischen Möglichkeiten ■ Tab. 35.32.

■ Tab. 35.31. Klassifizierung und Klinik von ZNS-Mykosen

Klasse	Spezies	Neurologische Manifestation	Extrazerebrale Manifestation	Klinischer Verlauf
Zygomycetes	Mucor	Meningitis (frontobasal)	Paranasale Sinus	Rasch progredient
	Rhizopus	Meningoenzephalitis, Hirnnerveninvolvierung	Haut, Gastrointestinaltrakt	
	Absidia	Ischämie, Abszess, Sinus-cavernosus-Thrombose	Disseminiert	
Ascomycetes	Histoplasma capsulatum	Basale Meningitis, Hydrozephalus, Granulome	Akut pulmonal, disseminiert pulmonal	Chronisch, undulierend inaktive/reaktivierte Phasen
	Candida spp.	Meningitis, Ventrikulitis, Embolien, mykotische Aneurysmen, Zerebritis, Abszess, Granulom	Schleimhäute, Haut, Respirationstrakt, Kardiitis, Endophthalmitis, Osteomyelitis, Leber, Milz, Candidämie, metastasierende systemische Infektion	Meningitis/Abszess: subakut/chronisch; vaskuläre Manifestation: abrupter Beginn
	Blastomyces dermatitidis	Chronische Meningitis, Granulom, Abszess	Lunge, Haut, Subkutangewebe, Knochen/Gelenke, Urogenitaltrakt disseminiert	Akut, chronisch, rezidivierend
	Pseudallescheria boydii	Chronische Meningitis, Abszess	Paranasale Strukturen, Lunge, disseminiert	Chronisch
Basidiomycetes	Cryptococcus neoformans	Chronische Meningitis, Hydrozephalus, Hirnnerveninvolvierung, Granulome	Lunge, Haut, Subkutangewebe disseminiert	Subakut, chronisch
Deuteromycetes	Coccidioides immitis	Basale Meningitis, selten: Granulome	Haut, disseminiert (Muskeln, Skelett), akut pulmonal, chronisch pulmonal	Akut
	Aspergillus spp.	Meningitis, Granulom, Abszesse, septische Sinusvenenthrombose, embolische Infarzierung, Vaskulitis, mykotische Aneurysmen	Paranasale Sinus	Akut, chronisch
	Cladosporium spp.	Abszess, Meningitis	Keine	Subakut, akut
	Sporothrix schenckii	Meningitis, Abszess	Haut, Subkutangewebe, Gelenke, Knochen, Lungen	Chronisch

■ ■ ■ Therapie

Patienten mit einer ZNS-Mykose sind häufig immunkompromittiert und zeigen oft eine disseminierte Fungämie oder eine Sepsis mit Multiorganversagen. Aus diesem Grunde muss bei solchen Patienten eine antimykotische Therapie immer mit den entsprechenden supportiven Maßnahmen, inkl. Intensivtherapie, durchgeführt werden. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr,

frühzeitige Beatmung und Aufrechterhaltung der Diurese sind essenziell.

Spezifische Chemotherapie

Die jeweilig bestmögliche spezifische Chemotherapie:

■ Tab. 35.32.

■ Tab. 35.32. Intensivneurologisch relevante Pilze, Diagnostik und Therapie

Klasse	Spezies	Diagnostik	Therapie	Therapiedauer
Zygomycetes	Mucor	Nasennebenhöhlenröntgen, Lungenröntgen	AmB i.v. 1,0–1,5 mg/kgKG/24 h, liposomales AmB, Posaconazol 3×200 mg/24 h	Entsprechend dem klinischen Verlauf
	Rhizopus	CT (Visceral- und Gesichtschädel), Liquor		
	Absidia	CT, MRT, Angiographie, Liquor, Biopsie		
Ascomycetes	Histoplasma capsulatum	Thoraxröntgen, CT, MRT, Liquor, Serologie, Biopsie	AmB i.v. 0,5–1,0 kgKG/24 h; Itraconazol 600 mg/24 h gefolgt von 400 mg/24 h	Bis zu 2 Monate
	Candida spp.	Liquor, Kultur und Biopsie, CT, MRT, Angiographie, Serologie (?)	AmB i.v. 6 mg/kgKG/24 h (+ 5 Fc p.o. 150 mg/kgKG/24 h); Fluconazol i.v. 800 mg	Bis 4 Wochen
	Blastomyces dermatitidis	Kultur, Biopsie, Thoraxröntgen, Bronchoskopie, Liquor	AmB i.v. 0,7–1,0 mg/kgKG/24 h; Itraconazol 200 mg/24 h p.o.	Bis 50 Tage
	Pseudallescheria boydii	Kultur und Biopsie, Thoraxröntgen, Liquor, CT (MRT)	Itraconazol 400 mg/24 h p.o.; Micronazol 1800 mg/24 h i.v.; liposomales AmB 5 mg/kgKG/24 h	?
Basidiomycetes	Cryptococcus neoformans	Liquor, Tuschefärbung, Antigen/Antikörper, CT (MRT), Thoraxröntgen, Biopsie	AmB i.v. 0,6–1 mg/kgKG/24 h (+ 5 Fc p.o. 150 mg/kgKG/24 h); liposomales AmB 5 mg/kgKG/24 h	Mindestens 6 Wochen
Deuteromycetes	Coccidioides immitis	Expositionsanamnese, Liquor, Kultur, Serologie, CT (MRT), Thoraxröntgen, Biopsie	AmB i.v. 1,5 mg/kgKG/24 h Fluconazol i.v. 800 mg/24 h AmB intrathekal, Beginn mit 0,01 mg, bis auf 0,5 mg 3/Woche	30 Tage 30 Tage Mehrere Monate
	Aspergillus spp.	Schädelröntgen, CT (MRT), Angiographie (MRA), Liquor, Biopsie	AmB i.v. 0,6–1 mg/kgKG/24 h (+ 5 Fc p.o. 150 mg/kgKG/24 h); liposomales AmB 5 mg/kgKG/24 h; Voriconazole (2×6 mg/kgKG/1.Tag. i.v., gefolgt von 2×4 mg/kgKG/24 h i.v., gefolgt von 2×200 mg p.o.)	Bis zu 3 Monaten
	Cladosporium spp.	CT (MRT), Liquor	AmB i.v. 0,6–1 mg/kgKG/24 h (+ 5 Fc p.o. 150 mg/kgKG/24 h)	?
	Sporothrix schenckii	Liquor, Kultur, CT (MRT), Biopsie	AmB i.v. 0,5–1 mg/kgKG/24 h (+ 5 Fc p.o. 150 mg/kgKG/24 h); Itraconazol mg/24 h p.o.	6 Monate

Amphotericin B (AmB) trägt ein hohes Risiko einer renalen Toxizität, führt zu Kaliumverlust und Erhöhung der Transaminasen. 5-Fluorocytosin (5Fc) führt zu einer Knochenmarksuppression mit Anämie aber auch Thrombozytopenie. Aus diesem Grunde muss ein engstes Labormonitoring der Nierenfunktionswerte, Leberfunktionswerte, Elektrolyte und des gesamten Blutbilds unter einer antimykotischen Therapie gefordert werden.

Praxistipp

AmB-Therapie führt häufig zu akuten Fieberreaktionen, diese werden mit unmittelbar vor der AmB-Therapie verabreichtem Kortison kupiert.

Wenig ist bekannt über die Wirksamkeit von Fluconazol oder anderen Azol-Derivaten (z. B. Itraconazol, Miconazol) bei ZNS-Mykosen. Nur in seltenen Fällen (■ Tab. 35.32) ist eine intrathekale AmB-Verabreichung indiziert; es sei auf die Notwendigkeit eines langsamen Einschleichens hingewiesen, die Dauer der intrathekalen Verabreichung hängt vom klinischen Verlauf ab. Zu diesem Zwecke ist die Implantation eines Rickham- (oder Ommaya-)Reservoirs in Einzelfällen zu diskutieren. Durch die Einführung von (liposomalen) Formulierungen von AmB oder neuerer Substanzen (Voriconazol, Posaconazol, Echinocandine, Caspofungin), haben sich die Behandlungsmöglichkeiten invasiver (ZNS-)Mykosen erst in den letzten Jahren deutlich verbessert, wobei die neueren Substanzen, wie Micafungin oder Anidulafungin, eine schlechte Bluthirnschrankenpenetration aufweisen.

Neurochirurgische Interventionen

Stereotaktische oder offene Biopsien einerseits, die Implantation eines ventrikuloatrialen oder ventrikuloperitonealen Shunts bei Hydrozephalus andererseits sowie die Implantation eines Rickham- oder Ommaya-Reservoirs zur intraventrikulären Medikamentenapplikation sind im Einzelfall nötige neurochirurgische Therapieschritte.

■ ■ ■ Prognose

In vielen Fällen ist die Prognose eines Patienten mit einer ZNS-Mykose trotz antimykotischer Therapie ungünstig, zumindest sehr variabel. Die Mortalität bei Kryptokokkenmeningitis beträgt nur wenige Prozent, während eine ZNS-Aspergillose mit einer Mortalitätsrate von mehr als 80% einhergeht.

Patienten mit ZNS-Mykose erfordern häufig eine besonders langdauernde und auch rezidivierende spezifische Chemotherapie. In vielen Fällen ist die zugrundeliegende immunkompromittierende Erkrankung entscheidend für das Langzeitergebnis und erfordert aus diesem Grunde häufig ein interdisziplinäres Management.

Literatur

- Abbott SP et al (1995) Fatal cerebral mycoses caused by the ascomycete *Chaetomium strumarium*. *J Clin Microbiol* 33:2692-2698
- Andreoni SC (2004) Medical Mycology Atlas. S-Systems, Milano Bennett JE (1987) Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* 9:398-402
- Black KE, Baden LR (2007) Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs* 21:293-318
- Bouza E, Drever JS, Hewitt WL, Meyer RD (1981) Coccidioidal meningitis. *Medicine* 60:139-172
- Centeno RS, Bentson JR, Mancuso AA (1981) CT scanning in rhinocerebral mucormycosis and aspergillosis. *Radiology* 140:383-389
- Christophe C, Azzi N, Bouche B, et al (1999) Magnetic resonance imaging and angiography in cerebral fungal vasculitis. *Neuropediatrics* 30:218-220
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Garcia-Effron G et al (2005) Combined activity in vitro of Caspofungin, amphotericin B, and azole agents against itraconazole-resistant clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1232-1235
- De Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B, et al (2002) Central nervous system infections following bone marrow transplantation: an autopsy report of 27 cases. *J Haematother Stem Cell Res* 9:535-540
- Diamond RD, Bennett JE (1974) Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Intern Med* 80:176-181
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al (2003) Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 41:3623-3626
- Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Graven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowies CA (1987) Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 317:334-341
- Dupont B (2002) Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 49:31-36
- Eng RHK, Bishburg E, Smith SS (1986) Cryptococcal infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 81:19-23
- Fica A, Diaz MC, Luppi M, et al (2003) Unsuccessful treatment with voriconazole of a brain abscess due to *Cladophialophora bantiana*. *Scand J Infect Dis*, 35:892-893
- Friedman JA, Wijdicks EF, Fulgham JR, (2000) Meningoencephalitis due to *Blastomyces dermatitidis*: case report and literature review. *Mayo Clin Proc* 75:403-408
- Glass HC, Wirrell E, Sarnat HB et al (2007). MRI findings in an immunocompromised boy with CNS fungal infection. *Can J Neurol Sci* 34:88-91
- Gottfredsson M Perfect JR (2000) Fungal meningitis. *Semin Neurol* 20:307-322
- Girmenia C, Martino P (2003) New antifungal drugs and new clinical trials: interpreting results may be difficult. *Curr Opin Oncol* 15:283-288
- Herbrecht R, Denning DW, Paterson TF (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-415
- Kowacs PA, Soares Silvado CE, Monteiro De Almeida S, et al (2004) Infection of the CNS by *Scedosporium apiospermum* after near drowning. Report of a fatal case and analysis of its confounding factors. *J Clin Pathol* 57:205-207
- Labadie EL, Hamilton RH (1986) Survival improvement in coccidioidal meningitis by high-dose intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 146:2013-2018
- Lazo A, Wilner HJ, Metes JJ (1981) Craniofacial mucormycosis: computed tomographic and angiographic findings in two cases. *Radiology* 139:623-626
- Lowe JT, Hudson WR (1975) Rhinocerebral phycomycosis and internal carotid artery thrombosis. *Arch Otolaryngol* 101:100-103
- Mathews M, Paré L, Hasso A (2007) Intraventricular cryptococcal cysts masquerading as racemose neurocysticercosis. *Surg Neurol* 67:647-649

35.10 Spinale Entzündungen

25. Mikhael MA, Rushovich Am, Ciric J (1985) Magnetic resonance imaging of cerebral Aspergillus. *Comput Radiol* 9:85-89
26. Moosavi M, Bagheri B, Scher RK (2001) Systemic antifungal therapy. *Dermatol Clin* 19:35-52
27. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, et al (2000) Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 79:269-280
28. Nevado J, De Alarcon A, Hernandez A (2005). Caspofungin: a new therapeutic option for fungal endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 11:248-252
29. Perea JR, Diaz De Rada BS, Quetglas EG, et al (2004) Oral versus intravenous therapy in the treatment of systemic mycosis. *Clin Microbiol Infect* 1:96-106
30. Pfaffenbach B (1994) Systemic fungal infections in hematologic neoplasms. An autopsy study of 1,053 patients. *Med Klin* 89:299-304
31. Pfausler, Kampfl A, Berek K, Maier H, Aichner F, Schmutzhard E (1995) Syndrome of the Anterior Spinal Artery as the Primary Manifestation of Aspergillus. *Infection* 23:240-242
32. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al (2003) Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 1:37-44
33. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, et al (2003) The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole – a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 56:1:2-9
34. Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG (2004) Primary central nervous system phaeoophomycosis: a review of 101 cases *Clin Infect Dis* 38:206-216
35. Rubio MC, de Ocariz IR, Gil J et al (2005) Potential fungicidal effect of voriconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents* 25:264-267
36. Ruchel R, et al (1995) Cerebral *Pseudallescheria* mycosis after near-drowning *Mycoses* 38:473-475
37. Sakhuja V, Sud K, Kalra OP, et al (2001) Central nervous system complications in renal transplant recipients in a tropical environment. *J Neurol Sci* 183:89-93
38. Schmutzhard E (2000) Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Thieme, Stuttgart
39. Schmutzhard E (2006) Fungal Infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics-Principles and Practice*. Informa Healthcare, Abingdon, Oxon, 1085-1115
40. Schmutzhard E, Vejjajiva A (1988) Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine, high dose and long duration. *Am J Med* 85: 737-738
41. Schmutzhard E, Boongird P, Gerstenbrand F, Jitpimolmard S, Ponglikitmongkol S, Vejjajiva A (1990) Is cryptococcal meningoencephalitis in the tropics a distinct entity? A retrospective study from Thailand. *Trop Geogr Med* 42:133-139
42. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P et al (2005) Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses* 50:196-200
43. Siegal JA, Cacayorinb ED, Nassif AS, et al (2000) Cerebral mucormycosis: proton MR spectroscopy and MR imaging. *Magn Reson Imaging* 18:915-920
44. Sobel JD (2000) Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis* 30:652-661
45. Van Hal SJ, Clezy K (2005) Emergence of invasive cerebral aspergillosis in an HIV-positive patient on voriconazole therapy. *HIV Med* 6:45-46
46. Varanasi NL, Baskaran I, Alangaden GJ, et al (2004) Novel effect of voriconazole on conidiation of *Aspergillus* species. *Int J Antimicrob Agents*, 23:72-79
47. Vos MJ, Debets-Ossenkopp YJ, Claessen FA, et al (2000) Cerebellar and medullar histoplasmosis. *Neurology* 54:1441
48. Wenzel R, Del Favero A, Kibbler C et al (2005) Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 55:352-361
49. Wingard JR, Leather H (2004) A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 10:73-90
50. Wong-Beringer A, Kriengkauykiat J (2003) Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy* 23:1441-1462
51. Zivkovic (2007). Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging* 17:110-23

35.10 Spinale Entzündungen

A. Grabowski, B. Kress, U. Meyding-Lamadé



Die akuten spinalen Entzündungen sind ein potenziell risikoreiches und je nach Erkrankungsentität diagnostisch wie auch therapeutisch schwieriges und teilweise auch prognostisch ungünstiges Krankheitsbild und bedürfen einer dringlichen differenzialdiagnostischen Klärung. Die jährliche Inzidenz einer akuten transversalen Myelitis (ATM) wird mit 1–4 Fällen/1 Mio. Einwohner angegeben und sind damit deutlich seltener als entzündliche Erkrankungen des Gehirns oder der Meningen (geschätzte Inzidenz der viralen Meningoenzephalitis 10–20 Fälle/100.000 Einwohner; [16]). Die ATM betrifft v. a. jüngere Patienten, der Altersgipfel liegt zwischen 10–19 sowie 30–39 Jahren [19].

Die Spondylitis und Spondylodisitis ist eine Erkrankung älterer Erwachsener. Die Inzidenz einer infektiösen Spondylitis wird auf 1–2 Fälle/100.000 Einwohner geschätzt ([3, 4]; ► Kap. 35.2).

■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Die Einteilung der spinalen Entzündungen kann zunächst unter anatomisch-morphologischen Gesichtspunkten in medulläre Entzündungen und extramedulläre Entzündungen erfolgen (► Tab. 35.33). Letztere sind zum überwiegenden Teil erregerbedingt, wohingegen die medullären Entzündungen in erregerbedingte und nicht erregerbedingte Ursachen unterschieden werden können (► Tab. 35.34).

Bei der akuten Myelitis kann in über 50% der Fälle keine Ursache gefunden werden. Häufige Ursachen sind v. a. die Multiple Sklerose [5] und virale Entzündungen.

Die extramedullären Entzündungen werden insbesondere durch hämatogene und lokale (per continuitatem) Bakterienaussaat bedingt – z. B. nach Bandscheiben- oder Wirbelsäule-

■ **Tab. 35.33.** Anatomisch-morphologische Einteilung spinaler Entzündungen

Medulläre Entzündungen	Extramedulläre Entzündungen
Akute Myelitis (viral, bakteriell, parasitär, parainfektios, post-vakzinal)	Spinaler epiduraler Abszess
Akute idiopathische Myelitis	Spinale Meningitis/Abszess
Neuromyelitis optica	Diszitis/Spondylitis/ Spondylodiszitis
Intramedulläre Abszesse	Akute Arthritiden

noperation, lumbaler Drainage – und imponieren als Abszesse, Osteomyelitiden bzw. Spondylitiden und bei Beteiligung des Bandscheibenfachs als Spondylodiszitiden.

Häufigste Erreger sind *Staphylokokken*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli spp.*, *Klebsiella spp.*, *Streptokokken* und *Pseudomonaden*. Risikofaktoren für eine spinale Infektion sind neben einer Immunsuppression (HIV, immunsuppressive medikamentöse Therapie), Patienten mit Diabetes mellitus, Alkohol- und Drogenabusus, Traumata und chronischen hepatischen und renalen Erkrankungen [1, 2, 3]. Auch im Rahmen einer systemischen Infektion (Sepsis, Endokarditis) kann es, v. a. bei den genannten Risikogruppen, zu einer zusätzlichen spinalen Manifestation der Infektion kommen.

■■■ Symptomatik

Die Symptomatik akuter Myelitiden und extramedullärer entzündlicher Prozesse hängt im Wesentlichen von der zugrunde liegenden Ätiopathogenese ab und macht sich meist durch akut bis subakut entwickelnde neurologische Defizite bemerk-

bar. Neben **Sensibilitätsstörungen** (Hypästhesien, Parästhesien, Dysästhesien und Hyperpathien) meist kaudal der Rückenmarksschädigung können **motorische Defizite** und **autonome Störungen** (Blasen- und Mastdarmstörungen, sexuelle Störungen) auftreten. Die Ausfallerscheinungen können lateralisiert sein, aber auch als akute Querschnittssymptomatik imponieren. Eine aufsteigende Myelitis kann zur Beteiligung des Hirnstamms mit Hirnnervenausfällen und Ateminsuffizienz führen und klinisch dem Bild einer »Landry-Paralyse« entsprechen.

Rückenschmerzen – häufig ziehend, stechend oder dumpf – sind v. a. bei **extramedullären Prozessen** im Bereich der Entzündungen zu finden, können aber auch bei einer Myelitis auftreten. **Fieber** kann bei einer lokalen Entzündung zunächst fehlen und sich erst nach hämatogener Streuung entwickeln.

Wichtig

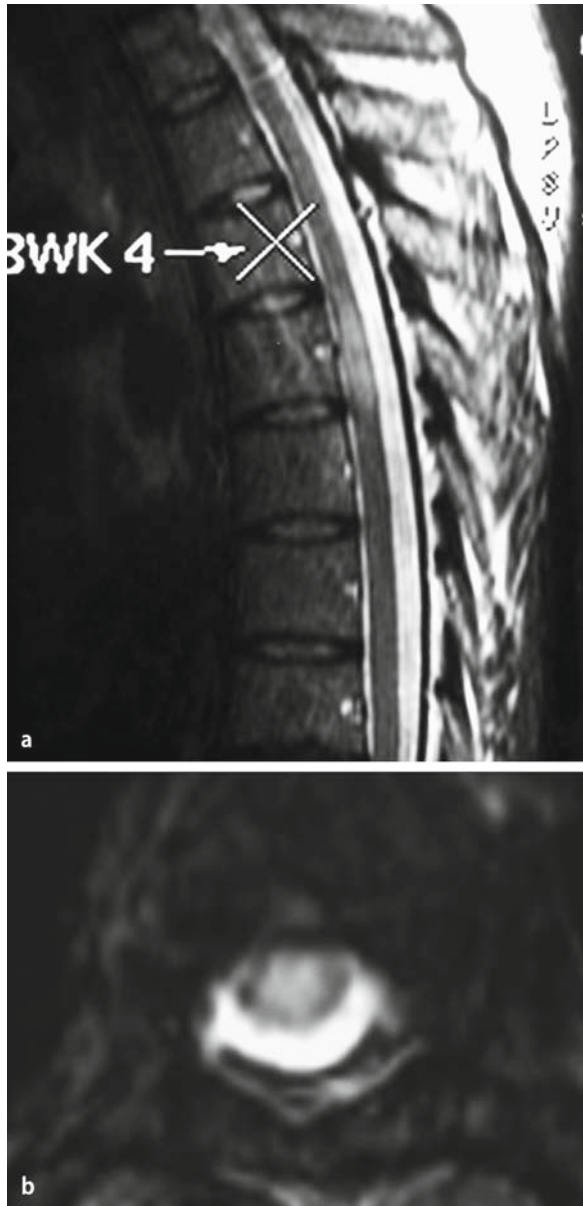
Die Symptome einer spinalen Entzündung können anfangs sehr unspezifisch sein und dadurch die Diagnosestellung erheblich erschweren und verzögern.

Die **Poliomyelitis** verläuft klassischerweise in mehreren Stadien und beginnt zunächst mit Fieber, gefolgt von einem meningitischen Stadium, bis sich dann das paralytische Stadium anschließt. Die mittlerweile seltene **Lues spinalis** mit der Tabes dorsalis (Hinterseitenstrangmyelitis) als Spätstadium der Neurolyse geht mit einer progressiven Lähmung, Sensibilitätsstörungen, lanzierenden Schmerzen, Reflexverlust und Blasenstörungen einher.

Eine **FSME-Myelitis** ist häufig mit einer »hohen Querschnittssymptomatik« mit Beteiligung der Arme, der Hirnnerven und des Zwerchfells verbunden und weist eine schlechte Prognose auf [17]. Die **Neuromyelitis optica** (Devic-Syndrom) stellt eine autoimmune Erkrankung dar, die ist durch das klinische Bild ei-

■ **Tab. 35.34.** Differenzierung medullärer Entzündungen

Erregerbedingte Myelitis	Nicht erregerbedingte Myelitis
Viren Coxsackie-Viren, Echoviren, FSME, Mumps, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HIV, Poliomyelitis-Virus, West-Nil-Virus, Enterovirus 71	Neuroimmunologische Erkrankungen Multiple Sklerose, ADEM, Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom)
Bakterien Borrelien, Tuberkulose, Mycoplasmen, Treponema pallidum (Lues), Clostridium tetani, selten hämatogene Streuung von Staphylokokken und Streptokokken	Kollagenosen, rheumatische Erkrankungen und Vaskulitiden Neurosarkoidose, Neuro-Behcet, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, Riesenzellararteritis, Periarteritis nodosa, Lues spinalis mit Gefäßbeteiligung
Parasitär selten Echinokokken, Zystizerken	Parainfektios und postvakzinal Masern, Röteln, Mumps, Varizellen, EBV, Pocken, Tollwut
Pilzkrankungen Aspergillose, Schistosoma	



■ Abb. 35.5a,b. Herpes-Myelitis in Höhe BWK 5.

ner akuten (transversen) Myelitis und einer Optikusneuritis, die vorwiegend jüngere Frauen betrifft, charakterisiert.

■■■ Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer spinalen Entzündung sollte zunächst durch das **klinische Bild** erfolgen. Die Lokalisation der Schädigung ist über die Untersuchung der sensiblen Dermatome, der Myotome und der Muskeldehnungsreflexe möglich.

Hilfreich in der Zuordnung der Höhenlokalisation ist die Untersuchung des Vibrationsempfindens einschließlich der Dornfortsätze. Autonome Störungen können beispielsweise über den analen Sphinktertonus und Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung oder Inkontinenz erfasst werden. Umschriebene Entzündungen der Wirbelsäule und angrenzender Strukturen gehen häufig mit einem lokalen Klopf- und Stauchungsschmerz einher.

Neben dem klinischen Bild ist die **neuroradiologische Bildgebung** von besonderer Bedeutung für die Diagnosestellung und sollte bei Verdacht einer spinalen Entzündung zeitnah nach erstem Patientenkontakt erfolgen.

Aufgrund der hohen Ortsauflösung, guten Differenzierbarkeit der verschiedenen Gewebe und sensitiven Darstellung entzündlicher Läsionen stellt die **Kernspintomographie** (MRT; ■ Abb. 35.6 und ■ Abb. 35.7) die Untersuchungsmethode der Wahl dar. Entzündliche Läsionen werden besonders gut in T2-gewichteten und T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe dargestellt. Um die räumliche Ausdehnung zuverlässig beurteilen zu können, müssen Bilder in mindestens 2 Schnittebenen (bevorzugt axiale und sagittale Schnittführung) angefertigt werden (■ Abb. 35.5). Zum Ausschluss einer zerebralen Beteiligung (v. a. Hirnstamm) ist, auch unter differenzialdiagnostischen Aspekten, bei zervikalen Prozessen eine ergänzende zerebrale MRT sinnvoll.

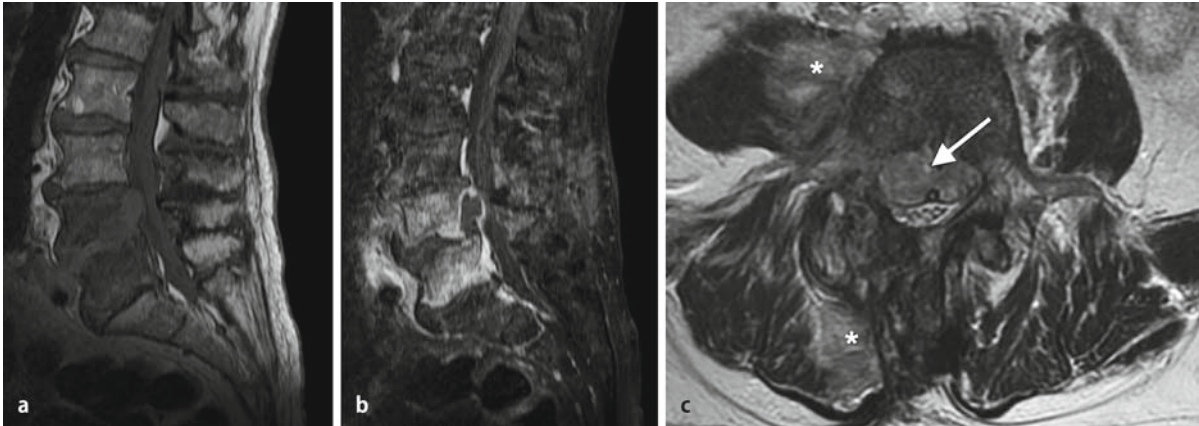
Falls Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung vorliegen, kann bei extramedullären entzündlichen Prozessen alternativ eine Computertomographie mit Kontrastmittel erfolgen. Um die Strahlendosis zu minimieren ist eine vorherige Höhenlokalisation anhand des klinischen Bildes sinnvoll.

Zur weiteren Einordnung des entzündlichen Prozesses ist neben der Bildgebung die **zytologische, chemische, bakteriologische und immunologische Analyse des Liquor** essenziell. Auch wichtige Differenzialdiagnosen zur spinalen Entzündung (z. B. spinale Ischämie) können dadurch abgegrenzt werden (■ Tab. 35.35).

Bakterielle Entzündungen gehen typischerweise mit einer deutlichen Erhöhung der Zellzahl (>1000 Zellen/ μ l) und dem Gesamtprotein einher.

Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion muss immer eine Erregerisolierung mittels Liquorkultur oder PCR-Diagnostik angestrebt werden. Wenn der entzündliche Prozess den Subarachnoidalraum noch nicht erreicht hat, ist die Liquordiagnostik in der Regel nicht richtungweisend. In diesem Fall gelingt, v. a. bei systemischen Entzündungszeichen, ein Keimnachweis mittels Blutkultur. Bei klar abgrenzbaren entzündlichen Prozessen (spinaler Abszess, Diszitis) kann auch eine CT-gesteuerte Punktion zum Keimnachweis hilfreich sein und sollte rechtzeitig erfolgen.

Virale Entzündungen weisen neben einer leicht bis moderaten Zellzahlerhöhung (meist 500 bis max. 1000 Zellen/ μ l) üblicherweise nur eine leichte Eiweißhöhung auf. Der Nachweis spezifischer Antikörper (IgG und IgM) im Liquor kann auf eine



■ **Abb. 35.6a-c.** Spondylodiszitis LWK 4 und 5 nach Bandscheibenoperation. **a** (T1w nativ) entzündliche Infiltration und Destruktion des LWK 4 und 5 sowie Infiltration des Zwischenwirbelsraums LWK 4/5. **b** (T1w mit Kontrastmittel) Kontrastmittelaufnahme LWK 4/5. Deutlicher Abszess zwischen Wirbelkörper und hinterem Längsband bis LWK 1 reichend. **c** (T2w) entzündliche Infiltrate in der paravertebralen Muskulatur rechts (*), im Wirbelkörper und unter dem hinteren Längsband mit Einengung des Spinalkanals (*Pfeil*).



■ **Abb. 35.7a-d.** Lumbosakraler Abszess nach spinaler Drainage: **a** und **b** T2w, **c** und **d** T1w fettgesättigt mit Kontrastmittel).

■ **Tab. 35.35.** Typische Liquorkonstellationen: Normalbefunde vs. entzündliche Erkrankungen

Parameter	Normalbefund	Bakterielle Entzündung	Virale Entzündung	Sonstige Entzündung
Gesamtprotein (mg/l)	200–500	↑↑ (↑)	Normal bis ↑	Normal bis ↑
Glukose-Ratio (Liquor/Serum)	>0,7	↓	Normal	Normal
Laktat (mmol/l)	<3,5	>3,5	Normal	Normal
Zellzahl (/μl)	<5	>1000	10–1000	Normal oder leichte Pleozytose
Zellbild		Granulozytär	Lymphozytär	

mögliche virale Infektion hinweisen. Eine intrathekale Antikörperbildung kann zuverlässig durch Ermittlung des **antikörper-spezifischen Index (AI)** nachgewiesen werden. Eine Wert >1,5 ist verdächtig, Werte >2 sprechen für eine Antikörperbildung innerhalb des zentralen Nervensystems.

Der **Antigennachweis mittels PCR** ist eine schnelle und zuverlässige Methode. Sie kann insbesondere in der Frühphase einer Infektion, wenn die humorale Antikörperantwort noch unzureichend ist, wichtige Informationen liefern. Autoimmune Entzündungen weisen meist nur eine leichte Pleozytose (<100 Zellen/μl), aber auch Schrankenstörungen und Eiweißerhöhungen auf.

Bei der Multiplen Sklerose finden sich bei über 80% der Erkrankten oligoklonale Banden im Liquor.

Die Neuromyelitis optica ist bei über 70% der Patienten spezifische Antikörper gegen Aquaporin 4 (NMO-IgG) im Serum assoziiert [20].

Die Routine-Labordiagnostik mit kleinem Blutbild und C-reaktivem Protein (CRP) ist bei isolierten spinalen Prozessen teilweise nicht richtungweisend und weist oftmals in der Initialphase keine oder nur geringe Entzündungszeichen auf. Dennoch kann die CRP-Erhöhung bei bakteriellen spinalen Entzündungen ein unspezifischer Hinweis sein, der dann eine detaillierte Diagnostik nach sich ziehen sollte.

Besteht der Verdacht einer systemischen Entzündung aus dem Kreis der Kollagenosen, rheumatischen Erkrankungen und der Vaskulitiden, ist der Nachweis spezieller serologischer Antikörper häufig hilfreich.

Vaskulitiden können häufig erst durch die histologische Aufarbeitung von Gefäß- und/oder Nerven- bzw. Muskelbiopsaten und immunhistochemischer Färbung diagnostiziert werden.

Die Diagnostik der funktionellen Schädigung des Nervensystems kann durch **elektrophysiologische Untersuchungen** (v. a. somatosensibel und motorisch evozierte Potenziale) sinnvoll ergänzt werden und besitzt in der Abschätzung der Prognose einen hohen Stellenwert (■ Abb. 35.8).

■■■ Differenzialdiagnose

Aus klinischer Sicht muss bei akuten sensomotorischen Ausfällen eine **akute Polyradikulitis** (Guillain-Barré-Syndrom) in Betracht gezogen werden. Die Abgrenzung zur Myelitis gelingt meist durch den typischen Liquorbefund einer »zytalbuminären Dissoziation« – mit Erhöhung des Liquorgesamteiweiß bei normaler Zellzahl (► Kap. 40.1).

Auch **medulläre Tumoren** (Gliome, Ependymome, Sarkome, Lipome, Lymphome, Abtropfmetastasen) müssen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Aber auch **paraneoplastische Myelopathien** (z. B. beim Bronchialkarzinom und M. Hodgkin) sind beschrieben [8].

Eine **Strahlenmyelopathie** kann bei Bestrahlungsdosen ab 20 Gy mit einer Latenz von mehreren Wochen bis Monaten und Jahren als akute inkomplette bis komplette Querschnittssymptomatik auftreten.

Zu den **vaskulären spinalen Syndromen** zählen v. a. die spinale Ischämien (z. B. nach Aortenoperationen oder Aortendissektion) und spinale arteriovenöse Malformationen, Angiome, Kavernome und durale Fisteln. Letztere gehen häufig mit einer venösen Stauung und Blutungen einher.

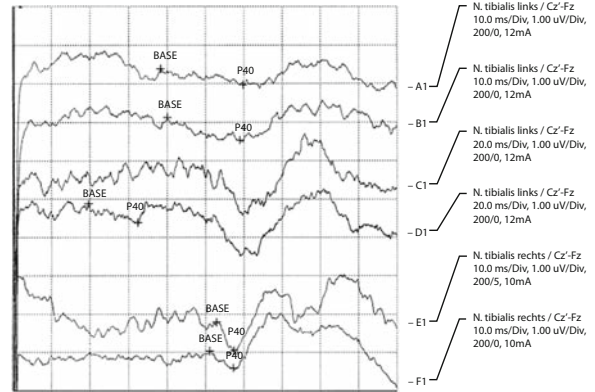
Metabolische Myelopathien die akut bis subakut verlaufen können sind insbesondere die funikuläre Myelose bei Vitamin-B₁₂-Mangel und die hepatische Myelopathie bei Leberinsuffizienz [14].

Schwierigkeiten können bei der Unterscheidung einer erregbedingten von einer parainfektösen Myelitis auftreten. Bei letztgenannten wird häufig ein symptomfreies Intervall zwischen der vorausgegangenen Infektion und der Myelitis beschrieben.

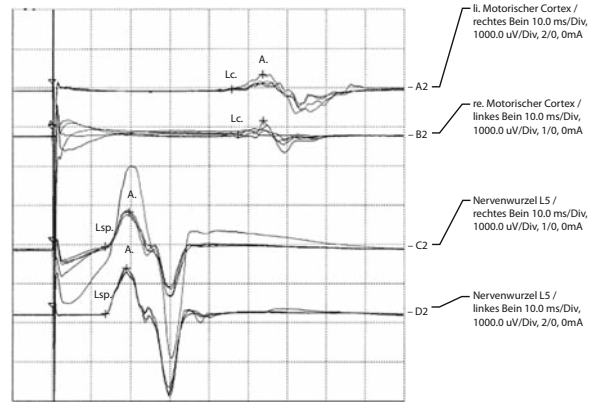
Die extramedullären Entzündungen müssen von **chronisch-entzündlichen rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen** abgegrenzt werden [18]. Gedacht werden muss an die rheumatoide Arthritis und die seronegative Spondylarthropathie. Zu den letztgenannten zählt man die ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew), Psoriasisarthropathie, enteropathische Arthropathie, reaktive Spondylarthropathie und als Sonderform den M. Reiter. Diagnostisch hilfreich ist bei den **chronisch-entzündlichen rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen** der Nachweis



a



b



c

■ **Abb. 35.8a-c.** 35-jähriger Patient mit langjähriger Multipler Sklerose: **a** Das MRT (T2w) zeigt myelitische Herde HWK 4–6 und HWK 7 (Pfeile). **b** Tibialis-SEP beidseits schlecht ausgeprägt und deutlicher Latenzverzögerung (li. 59 ms, re. 57 ms). **c** Unterschenkel-MEP mit deutlich verlängerter kortikaler Latenz (li. 47 ms, re. 46 ms) bei normaler spinaler Latenz und daraus resultierender erhöhter zentralmotorischer Leitungszeit (li. 33 ms, re. 32 ms).

von Rheumafaktoren und bei den »seronegativen« Spondylarthropathien die häufige Assoziation mit HLA-B27.

Neben den chronisch-entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen müssen auch **extramedulläre Tumoren** (Neurinome, Meningeome, Angiome, Sarkome) und **Metastasen** (z. B. Bronchial-, Mamma-, Prostatakarzinom, Plasmozytom) in die differenzialdiagnostische Aufarbeitung einbezogen werden. Selten können **spinale epidurale Blutungen** bei Gerinnungsstörungen (Antikoagulation!), Zustand nach Trauma, Lumbalpunktion, Peridural-katheter und vaskulären Malformationen eine Querschnittssymptomatik verursachen.

Auch an **degenerative Erkrankungen** mit Wirbelkörperfrakturen, Spinalkanalstenosen und Bandscheibenvorfällen muss bei extramedullären Prozessen gedacht werden.

Therapie

Wichtig

Neben der (erreger)spezifischen Therapie sollten allgemeine Maßnahmen wie Anlage eines Blasenkatheters bei Blasenentleerungsstörungen, Thromboseprophylaxe, Lagerung, frühzeitige Mobilisierung, Physiotherapie und Schmerztherapie von Anfang an durchgeführt werden.

Allgemeine Therapieprinzipien

Die medikamentöse Therapie hängt wesentlich von der zugrunde liegenden Ätiopathogenese bzw. dem Erreger ab. Oftmals gelingt in der initialen Phase keine eindeutige ätiologische Zuordnung oder Erregerisolation, so dass, je nach Dringlichkeit bei akuten Erkrankungen die Wahl der Medikamente empirisch, entsprechend dem klinischen Verlauf, den Ergebnissen der La-

bor- und Liquordiagnostik und dem zu erwartenden Erregerspektrum, erfolgt.

Bei unsicheren extramedullären Befunden ohne Erregerisolation sollte eine breite antibiotische Kombinationstherapie mit einem ZNS-gängigen Antibiotikum erfolgen.

Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht immer der gezielte Einsatz der Antibiotika bzw. Virustatika. Die Auswahl der Präparate erfolgt entsprechend den Ergebnissen der Blut- und Liquorkulturen bzw. Punktatergebnissen (Antibiogramm anfordern!) und den serologischen bzw. immunologischen Resultaten.

Bei subakut oder chronisch verlaufenden Erkrankungen sollte, wenn es die klinische Situation zulässt, zunächst eine gezielte Diagnostik möglichst mit Erregerisolation und ggf. differenzialdiagnostischer Aufarbeitung angestrebt werden.

Bei bakteriellen Abszessen muss immer (soweit unter anatomischen und funktionellen Gesichtspunkten möglich) zusätzlich zur antibiotischen Therapie eine (neuro)chirurgische Herdsanierung diskutiert und individuell entschieden werden.

Spezielle Therapie

Auch wenn es für die Therapie der **idiopathischen akuten transversen Myelitis** (iATM) keine randomisierten, placebokontrollierten Untersuchungen gibt, die den Einsatz einer Kortisontherapie sicher positiv bewerten ([12, 13], wird in Analogie der Behandlung anderer entzündlicher Erkrankungen und der klinischen Erfahrung häufig eine 3- bis 5-tägige intravenöse Kortisonstoßtherapie mit 500–1000 mg Methylprednisolon durchgeführt. Klinisch schwer betroffene Patienten können evtl. auch von einer aggressiveren Therapie mit Cyclophosphamid und Plasmapherese profitieren [7].

Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-assoziierte Myelitiden werden mit Aciclovir behandelt (3×10 mg/kgKG/24 h i.v. für 10–14 Tage). Mittel der Wahl bei **CMV-Infektionen** ist Ganciclovir (2×5 mg/kgKG/24 h i.v.). Bei der seltenen Aciclovir-Unverträglichkeit kann bei HSV, VZV und CMV-Infektion auch Foscarnet (2×90 mg/kgKG/24 h) eingesetzt werden.

Die Therapie der **Neuroborreliose** besteht in einer 2- bis 4-wöchigen Antibiose mit Ceftriaxon (1×2 g/24 h i.v.) oder Cefotaxim (3×2 g/24 h i.v.).

Die **Neurolyues** wird mit Penicillin G (25–30 mio. IE/24 h 3- bis 5-mal tägl. i.v.) oder Ceftriaxon 2–4 g/24 h i.v. behandelt, wobei die Therapiedauer abhängig vom Stadium der Erkrankung ist.

Eine **Tuberkulose** wird mit einer mehrmonatigen 4fachen Kombinationstherapie mit Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid behandelt.

Wichtig

Spinale Abszesse müssen bei progredienten neurologischen Ausfällen bzw. deutlichen Raumforderungszeichen einer raschen operativen Intervention zugeführt werden.

Spondylitiden und Spondylodiszitiden können oft konservativ mittels Ruhigstellung und antibiotischer Therapie behandelt werden. Gut ZNS-gängige Antibiotika bei grampositiven Erregern sind z. B. Fosfomycin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Meropenem und Linezolid.

Alternativ können aber auch eine operative Sanierung mit Ausräumung der Bandscheibe und anschließender Stabilisierung notwendig sein. Insbesondere bei Kompression neuraler Strukturen oder Zeichen der Instabilität sollte rechtzeitig ein chirurgisches Vorgehen diskutiert werden.

Die **Neurosarkoidose**, der **Neuro-Behçet** und **Lupus erythematoses** werden immunsuppressiv behandelt. Je nach Schwere der Erkrankung werden Kortison und, v. a. in der Langzeittherapie, auch Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin und Cyclophosphamid eingesetzt.

■ ■ ■ Prognose

Prognostisch ungünstige Faktoren sind sowohl ein anfänglich rasch progredienter Verlauf und ein Andauern der neurologischen Ausfälle über 3 Monate [19]. Auch der Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor, als Zeichen der neuronalen Schädigung [9], wie auch pathologische motorisch und sensibel evokede Potenziale, aber auch Denervierungszeichen im EMG sprechen für eine eher ungünstigen Verlauf [10, 11]. 30–50% der Patienten mit einer ATM haben ein schlechtes Outcome, mit bleibender schwerer Behinderung, wobei die Prognose bei Multipler Sklerose besser ist als bei Patienten mit anderen Ursachen eines Querschnittsyndroms [6].

Die Prognose der Spondylitis bzw. Spondylodiszitis und spinaler Abszesse hängt von dem Ausmaß und der Dauer einer Schädigung nervaler Strukturen ab. Der entscheidende Faktor ist daher die frühzeitige Diagnose und Therapie.

Literatur

1. Alhelm, F., et al. (2006). »Spondylitis / Spondylodiszitis.« Radiologe 46: 480-485
2. Belzunegui, J. et al. (1999). »Vertebral osteomyelitis in northern Spain. Report of 62 cases.« Clin Exp Rheumatol 177 (4): 447-452
3. Beronius, M., Bergman, B., Andersson, R. (2001). »Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95.« Scand J Infect Dis 33 (7): 527-32
4. Chelsom, J., Solberg, C.O. (1998). »Vertebral osteomyelitis at a Norwegian university hospital 1987-97: clinical features, laboratory findings and outcome.« Scand J Infect Dis 30 (2): 147-51
5. Cordonnier, C. et al (2003). »Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy.« J Neurol 250 (12): 1447-1452
6. De Seze, J. et al. (2001). »Acute Myelopathies. Clinical. Laboratory and outcome profiles in 79 patients.« Brain 124: 1509-1521
7. Greenberg, B.M. et al. (2007). »Idiopathic transverse myelitis. Corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamid.« Neurology 68: 1614-1617

8. Honnorat, J., Antoine, J.-C. (2007). »Paraneoplastic neurological syndromes.« *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2: 22
9. Irani, D.N., Kerr, D.A. (2000). »14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis.« *Lancet* 355 (9207): 901
10. Kalita, J., Misra, U.K., Mandal, S.K. (1998). »Prognostic predictors of acute transverse myelitis.« *Acta Neurol Scand* 98 (1): 60-3
11. Kalita, J., Misra, U.K. (2000). »Neurophysiological studies in acute transverse myelitis.« *J Neurol* 247 (12): 943-8
12. Kalita, J., Misra, U.K. (2001). »Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis?« *Spinal Cord* 39: 471-476
13. Krishnan, C. et al. (2004). »Transverse Myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment.« *Front Biosci.* 9:1483-1499
14. Lewis, M., Howdle, P.D. (2003). »The neurology of liver failure.« *Q J Med* 96: 623-633
15. Meyding-Lamadé, U. et al. (2005). »Akute spinale Entzündungen.« *Intensivmed* 42: 337-344
16. Rotbart, H. A. (2000). »Viral meningitis.« *Semin Neurol* 20 (3): 277-92.
17. Schellinger PD, Schmutzhard E, Fiebach JB, Pfausler B, Maier H, Schwab S. Poliomyelitic-like illness in central european encephalitis. *Neurology.* 2000;55:299-302
18. Schlossbauer, T., Panteleon, A., Becker-Gaab, C. (2006). »Entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen als Ursache für Rückenschmerzen.« *Radiologe* 46: 468-479
19. Transverse Myelitis Consortium Working Group Neurology (2002). »Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis.« *Neurology* 59: 499-505
20. Wingerchuk, D.M., et al (2007). »The spectrum of neuromyelitis optica.« *Lancet Neurol* (6): 805-15