

Infektionen des ZNS

E. Schmutzhard

S. Suerbaum et al. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*,
DOI 10.1007/978-3-662-48678-8_113, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Ein breites Spektrum an Erregern, v. a. Viren, Bakterien, aber auch Protozoen, Helminthen und Pilze, können, sofern es ihnen gelingt, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, das zentrale und gelegentlich das periphere Nervensystem involvieren; Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess, Meningovaskulitis oder granulomatöse Prozesse sind die potenziellen Folgen.

Neben der Tatsache, dass für eine Reihe von Erregern die Inzidenz der Infektionen deutlich gesunken ist, z. B. Meningokokken, aber auch Pneumokokken und Haemophilus influenzae B als Auslöser der bakteriellen Meningitis, aber auch Plasmodium falciparum als Auslöser der zerebralen Malaria, ist v. a. das Auftreten neuer, neu entdeckter und/oder importierter Erreger als Ursache akuter ZNS-Infektionen absolut bemerkenswert. Virale Infektionen (West-Nil-Virus, Toskanavirus, etc.) sind im letzten Jahrzehnt zunehmend häufiger auch in Mitteleuropa autochthon als Auslöser einer ZNS-Infektion zu beobachten, demgegenüber sind v. a. bakterielle Erreger, aber auch Viren und Protozoen – aufgrund der Veränderung der epidemiologischen Parameter, zunehmendem Durchschnittsalter in Mitteleuropa, v. a. aber bei immer breiter eingesetzten immunmodulierenden und -supprimierenden Therapien (als prädisponierende Faktoren) – als Ursache von ZNS-Infektionen zu sehen. Letztlich verdient das Auftreten multiresistenter Keime als Auslöser einer »hospital-acquired meningitis«, »nosokomialen Meningitis«, vermutlich aber auch – wie Einzelfälle vermuten lassen – im Sinne einer »nursing-home-acquired meningitis« Beachtung. Neben diesen Negativentwicklungen sind die Einführung neuer Impfstoffe, z. B. gegen Meningokokken B, berichtenswert; flächendeckende Impfkampagnen gegen Meningokokken A in Subsahara-Afrika haben auch in dieser Region bereits zu einer markanten Reduzierung der potenziell tödlichen akuten Meningokokkenerkrankung geführt.

113.1 Virale (Meningo-)Enzephalitis

Die Involvierung des Zentralnervensystems (ZNS) ist grundsätzlich eher eine seltene Manifestation einer viralen Infektion, wesentlich häufiger als das Hirngewebe werden die Meningen betroffen. Obwohl eine spezifische Therapie nur bei wenigen Viren, die eine Enzephalitis verursachen, verfügbar ist, ist eine frühestmögliche Diagnose und die daraus sich eventuell ableitende antivirale Therapie sowie eine maximale supportive/symptomatische Therapie essenziell, um die bestmögliche Prognose zu erreichen.

■ Definition

Eine **Enzephalitis** ist ein inflammatorischer Prozess im Hirnparenchym, der mit einer klinisch-neurologisch fassbaren Fehlfunktion des Gehirns einhergeht. Sie kann nichtinfektiöser oder infektiöser Ursache sein, letztere ist typischerweise diffus und in den meisten Fällen virusbedingt. Die Enzephalitis muss außerdem von **Enzephalopathien** anderer Ursache (metabolische, hypoxische, septische

Enzephalopathie im Rahmen eines systemischen Infekts, Intoxikationen etc.) differenziert werden. In vielen Fällen ist sinnvollerweise der Ausdruck **virale Meningoenzephalitis** zu gebrauchen, ein Hinweis, dass neben dem Hirngewebe auch die Meningen betroffen sind. Bei Mitbetroffensein des Myelons spricht man von **Enzephalomyelitis**.

■ Anamnese und neurologische Symptomatik

Auf eine virale Meningoenzephalitis verdächtig ist die Konstellation:

- fieberhafte Erkrankung, begleitet von
- Kopfschmerzen
- neurologischen Herdsymptomen bzw.
- Zeichen einer generellen zerebralen Dysfunktion
- epileptischen Anfällen und/oder
- qualitativer oder quantitativer Beeinträchtigung des Bewusstseins

■ Tab. 113.1 präzisiert diese komplexe neurologische Symptomatik in ihren Hauptkategorien.

Eine **detaillierte Außenanamnese** ist essenziell, häufig mit Angehörigen notwendig, da der Patient qualitativ oder quantitativ bewusstseinsverändert sein kann und pseudopsychotische Symptome oder neurologische Herdsymptome (z. B. Aphasie) zeigen kann. Expositionsanamnese, Reiseanamnese in Endemiegebiete etc. sind ebenso wichtig wie das Erfragen von vergleichbaren Erkrankungen im Umfeld des Patienten. Auch berufliche Exposition, saisonales Auftreten von Erkrankungen, Kontakt mit Wildtieren bzw. potenziellen Reservoirtieren, Tierbisse sowie die präzise Erhebung und Erfassung einer eventuellen Immunsuppression bzw. immunmodulierenden Therapie (Zustand nach Transplantation, Kortisontherapie, zytostatische oder immunmodulierende Therapie etc.) sind Grundlage jeder Anamnese bei Verdacht auf Enzephalitis.

Letztlich ist ein interdisziplinäres Herangehen notwendig. Hautveränderungen, Myokarditis, Hepatitis, Lymphadenitis etc. können wegweisend für die Differenzialdiagnose sein.

■ Tab. 113.1 Hauptkategorien der neurologischen Symptomatik einer Enzephalitis

Änderung im Verhalten – pseudopsychotische Symptomatik: Desorientiertheit, Persönlichkeitsveränderungen, Agitation, Halluzinationen

Kognitive Dysfunktion: Störung der Sprache, Orientierung, Koordination, Gedächtnis etc.

Fokale neurologische Symptomatik, quantitative Bewusstseinsstörung (Somnolenz bis Koma)

Fokale und/oder generalisierte epileptische Anfälle

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, C-reaktives Protein und Procalcitonin sind wesentliche Parameter bei jedem Patienten mit Fieber und Verdacht auf Meningoenzephalitis. Sie erlauben relativ klar die Differenzierung einer viralen von einer akuten bakteriellen Infektion. Einzige Ausnahme ist die akute HSV-1-Enzephalitis, weil diese häufig mit einer deutlichen Leukozytose im peripheren Blut einhergeht.

Wesentliche unterstützende bzw. beweisende Untersuchungen sind **EEG, zerebrale Bildgebung** sowie **Liquoruntersuchung** inklusive präziser virologischer, eventuell mikrobiologischer/molekularbiologischer Untersuchung des Liquors und ggf. anderer Körperflüssigkeiten (z. B. bei Verdacht auf Enterovirusinfektion: Stuhluntersuchung).

Elektroenzephalografie (EEG) Das EEG ist eine sensitive, aber unspezifische Untersuchungstechnik, im Einzelfall können relativ typische EEG-Veränderungen erhoben werden. In der akuten Phase einer Enzephalitis ist der Schweregrad der EEG-Abnormalitäten mit dem klinischen Verlauf und letztlich der Prognose korreliert. Eine fehlende Erholung der EEG-Abnormalitäten zeigt eine tendenziell schlechte Prognose. Die EEG-Veränderungen erholen sich üblicherweise deutlicher langsamer als die klinischen Symptome. Im EEG eines Patienten mit Herpes-simplex-1-Enzephalitis finden sich typische periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen (PLED).

Bei Verdacht auf Hirnstammenzephalitis finden sich häufig EEG-Veränderungen, die das beeinträchtigte Bewusstsein widerspiegeln, insgesamt jedoch im Vergleich zum klinischen Befund relativ milde Veränderungen zeigen.

Zerebrale Bildgebung/Neuroimaging Mittel der Wahl der bildgebenden Untersuchung bei Verdacht auf virale Enzephalitis ist eine **Magnetresonanztomografie (MRT)**. Das MRT-Protokoll sollte Routine-T1- und -T2-Sequenzen sowie Flair-Sequenzen beinhalten. Gradientenecho-Imaging kann kleine Areale einer hämorrhagischen Transformierung frühzeitig darstellen. In spezifischen Fällen kann die Magnetresonanztomografie bereits konkrete Erregerhinweise liefern (■ Tab. 113.2).

■ **Tab. 113.2** »Erregerspezifische« neuroradiologische Befunde (MRT) bei Enzephalitiden

Enzephalitis-Erreger	MRT-Befund
HSV-1	Marklagerläsionen (temporale und/oder frontobasale)
Arboviren:	
– FSME, Japanische Enzephalitis, West-Nil-Nirus	asymmetrischer Stammganglienbefall
– Japanische Enzephalitis, West-Nil-Virus	thalamische Herde
Enterovirus 71	T2-gewichtete hyperintense Läsionen in Nucleus dentatus, Zerebellum und Hirnstamm
JC-Polyomavirus (= Humanes Polyomavirus 2) Erreger der PML	multiple Marklagerläsionen
PML, progressive multifokale Leukoenzephalopathie	

Eine zerebrale Computertomografie wird nur als Screening-Untersuchung durchgeführt, v. a. wenn eine akute MRT nicht zur Verfügung steht.

Lumbalpunktion Sie ist nach vorhergehender zerebraler Bildgebung essenziell. Der Liquor bei einer viralen Enzephalitis ist charakteristischerweise unspezifisch mit einer milden gemischtzelligen, im Verlauf lymphozytären Pleozytose mit Eiweißerhöhung und normalem Liquorzucker und Laktat. Ein hämorrhagisch nekrotisierender Verlauf kann zum Nachweis von Erythro- und Siderophagen führen.

Mikrobiologische, virologische und molekularbiologische Untersuchungen Früherer Goldstandard der Diagnose bei Verdacht auf Enzephalitis ist die **Virusisolation** mittels Zellkultur. Moderne molekularbiologische Methoden, insbesondere **PCR** (▶ s. u.), haben ihn jedoch im letzten Jahrzehnt weitestgehend ersetzt. Der Nachweis einer **intrathekalen Antikörperproduktion** (Antikörper gegen ein spezifisches Virus) hat einen vergleichbaren hohen Grad an Evidenz, benötigt jedoch üblicherweise mehr Zeit (bis zu 2 Wochen nach Beginn der Symptomatik).

Eine Virusisolation aus Rachenspülflüssigkeit, Stuhl, Harn, gelegentlich auch aus dem Blut (bei eindeutiger Virämie) sowie eine Serokonversion (ausschließlich im Serum) gibt zwar einen Hinweis auf die mögliche Ätiologie, erlaubt jedoch nicht mit gleich starker Evidenz, den kausalen Beweis zu führen.

Eine **Hirnbiopsie** ist bei einer akuten viralen Enzephalitis nur mehr selten notwendig, ggf. führt allerdings eine Hirnbiopsie bei chronischen Enzephalitiden (subakute, sklerosierende Panenzephalitis, SSPE; progressive multifokale Leukoenzephalopathie, PML) zur Diagnose.

Die **Polymerasekettenreaktion (PCR)** steht für HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6 und -7, CMV, EBV, JCV, Enteroviren, HIV und Dengue-Viren zur Verfügung und kann sowohl im Liquor als auch im Hirngewebe angewandt werden. Bei einer Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Sensitivität der PCR 96 % und die Spezifität 99 %, wenn der Liquor innerhalb von 2–10 Tagen nach Beginn der neurologischen Symptomatik gewonnen wurde. Multiplex-PCR-Techniken sowie Echtzeit-PCR sind als Alternative zu den Einzel-PCR-Tests verfügbar, sie haben das Potenzial einer nützlichen diagnostischen Screeningtechnik.

Serologie Eine serologische Aufarbeitung des Liquor cerebrospinalis (dabei Liquor- und Serumproben parallel abnehmen!) ist durchaus von Nutzen, wenngleich der »klassische Titeranstieg« für die therapeutische Entscheidung viel zu spät kommt. Aus epidemiologischen und gesundheitspolitischen Gründen ist jedoch zu versuchen, unter allen Umständen auch post hoc die Diagnose zu sichern.

Differenzialdiagnose Neben akuten bakteriellen Meningoenzephalitiden sind **nicht- bzw. postinfektiöse Ursachen** in die Differenzialdiagnose eines Patienten mit Verdacht auf Meningoenzephalitis einzubeziehen (■ Tab. 113.3; Daten von Steiner et al. 2010), z. B. akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), ZNS-Vaskulitis, Pseudomigräne mit Pleozytose etc. Bei Patienten mit einer Reiseanamnese – diese umfasst nicht nur tropische Länder (z. B. West-Nil-Virus, USA; Sandfliegenfieber, Toskana) –, sind auch spezifische regionale Erkrankungen miteinzubeziehen.

■ Antivirale Therapie

Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) Aciclovir ist das antivirale Therapeutikum der 1. Wahl bei Verdacht auf Herpes-simplex-Enzephalitis (HSV-1 beim Erwachsenen, HSV-2 beim Neugeborenen).

■ Tab. 113.3 Differenzialdiagnosen der Enzephalitis

Ursache		Erkrankung
Infektiös	bakterielle ZNS-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> – bakterielle Meningitis – Tuberkulose – Hirnabszess – Typhus (Salmonellose) – parameningeale Infektionen – Lyme-Erkrankung – Syphilis – Rückfallfieber – Leptospirose – Mycoplasma pneumoniae-Infektion – Listeriose – Brucellose – subakute bakterielle Endokarditis – Morbus Whipple – Nocardiose – Aktinomykose
	Rickettsien	<ul style="list-style-type: none"> – Felsengebirgsfleckfieber – Flecktyphus – Q-Fieber – Ehrlichiose, Anaplasmose – Katzenkratzkrankheit
	Pilze	<ul style="list-style-type: none"> – Candidose – Kryptokokkose – Kokzidioidomykose – Histoplasmose – Nordamerikanische Blastomykose
	parasitär	<ul style="list-style-type: none"> – zerebrale Malaria – Toxoplasmose – Trypanosomiasis – Amöbiasis – Zystizerkose – Echinokokkose – Trichinose – Baylisascaris procyonis-Infektion
	para-/postinfektiös	<ul style="list-style-type: none"> – virale Erkrankungen mit febrilen Konvulsionen – akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) – Bickerstaff-Enzephalitis
Nichtinfektiös	vaskulär	<ul style="list-style-type: none"> – Vaskulitis – systemischer Lupus erythematodes (SLE) – subarachnoidale und/oder subdurale Blutung – Hirninfarkt – Morbus Behçet
neoplastisch		<ul style="list-style-type: none"> – primärer Hirntumor – Metastasen – paraneoplastische limbische Enzephalitis
	metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> – hepatische Enzephalopathie – renale Enzephalopathie – Hypo-/Hyperglykämie – Schilddrüsenfehlfunktion – Reye-Syndrom
	toxische Enzephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> – Alkohol – Medikamente – Drogen – medikamentös bedingte Meningoenzephalitis (nichtsteroidale Antirheumatika, bestimmte Antibiotika, i. v. Immunglobuline [ivIG] etc.)
	andere	<ul style="list-style-type: none"> – limbische Enzephalitis – NMDA-Rezeptor-assoziierte Enzephalitis – mit spannungsabhängigem Kaliumkanal assoziierte Enzephalitis – steroidresponsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT) – epileptische Anfälle – nichtsomatische, psychosomatische Zustände (Hysterie etc.)

Die Standarddosis ist 10 (–15) mg/kg KG i. v., alle (6–)8 h, die Dauer der Therapie beträgt 14 Tage. Die Dosis kann bis auf 60 mg/kg KG pro Tag erhöht werden, eine Dosis, die auch bei der neonatalen HSV-2-Enzephalitis empfohlen wird. Bei immunologisch nichtkompetenten Menschen sollte die Dauer der Therapie auf 21 Tage ausgedehnt werden.

Eine Aciclovirtherapie ist **beim geringsten Verdacht** auf eine Herpes-simplex-Enzephalitis **sofort zu beginnen**. Ohne antivirale Therapie hat die HSV-1-Enzephalitis eine Sterblichkeit von 70 % und eine Morbidität von fast 30 %. Ohne antivirale Therapie überlebt also kaum ein Patient, ohne dass er neurologische Langzeitfolgen davonträgt!

Die frühzeitige Initiierung einer Aciclovirtherapie reduziert die Sterblichkeit auf < 20 %. Höheres Lebensalter sowie initial (zum Zeitpunkt des Therapiebeginns) bereits bestehende Bewusstseinsstörungen sind prognostisch schlechte Prädiktoren. Bei entsprechend klinisch günstigem Verlauf und negativer Herpes-simplex-Virus-PCR kann die initial begonnene Aciclovirtherapie nach wenigen Tagen abgesetzt werden. Das Nebenwirkungsspektrum von Aciclovir ist insbesondere in den ersten Tagen vernachlässigbar gering.

Es gibt Einzelfallberichte über aciclovirresistente HSV-Infektionen bei Immunkompromittierten. Alternativ zum Aciclovir wird **Foscarnet** verwendet (60 mg/kg KG i. v. über 1 h infundiert, alle 8 h, Dauer mindestens 3 Wochen).

Andere virale Enzephalitiden Eine **CMV-Enzephalitis** (üblicherweise beim immunologisch Inkompetenten) wird mit Ganciclovir (5 mg/kg KG, alle 12 h i. v.), eventuell mit Foscarnet (s. o.) kombiniert therapiert.

Die derzeit empfohlene Therapie für eine **HHV-6-Enzephalitis** ist Foscarnet (Dosis s. o.), eventuell Ganciclovir (Dosis s. o., nur für die B-Variante der HHV-6-Enzephalitis überprüft).

Antivirale Therapeutika stehen für enterovirale oder arbovirale Enzephalitiden derzeit nicht zur Verfügung. Einzelfallberichte existieren über erfolgreiche Therapie mit Oseltamivir sowie Rimantadin bei Verdacht auf H1N1-assoziierte Enzephalitis.

■ Adjuvante/supportive Therapien

Jeder Patient mit der klinischen Symptomatik einer Enzephalitis muss monitorisiert werden, d. h., er ist **überwachungs- oder intensivtherapiepflichtig**.

Frühzeitiges Erkennen einer **Hirndrucksymptomatik**, einer Ateminsuffizienz etc. ist bei intensivmedizinischem Monitoring am ehesten gewährleistet. Fulminante Enzephalitiden führen zur Erhöhung des Hirndruckes, das Management entspricht den gängigen Methoden (Oberkörperhochlagerung, vorsichtige kurzfristige Hyperventilation, Osmotherapie). Im Einzelfall konnte eine dekompressive Kraniotomie bei massivem Hirnödem im Rahmen einer Enzephalitis nicht nur das Überleben, sondern sogar ein qualitativ gutes Überleben sichern.

Kortikosteroide werden derzeit nicht empfohlen, wenngleich in Einzelfallberichten eine Methylprednisolon-Hochdosistherapie bei Enzephalitiden als durchaus erfolgreich beschrieben wurde. Der Nutzen einer adjuvanten Dexamethasontherapie bei HSV-1-Enzephalitis ist bisher nicht erwiesen.

Epileptische Anfälle sind intensivmedizinisch (Analgesiedierung mit Propofol, Midazolam etc.) keine echte Herausforderung. Sie sollten jedoch, insbesondere bei Auftreten in Serien antikonvulsiv therapiert werden. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen bzw. die potenziell arrhythmogene Wirkung von Phenytoin (im Rahmen einer Virämie kommt es gelegentlich zu einer Begleitmyokarditis!) muss dabei berücksichtigt werden. Eine begleitende

Hepatitis erfordert ebenfalls den vorsichtigen Umgang mit potenziell hepatotoxischen Substanzen (z. B. Valproinsäure).

Autoimmunenzephalitiden stellen zunehmend mehr wichtige behandlungsbedürftige und behandlungsmögliche Differenzialdiagnosen dar (■ Tab. 113.3). Frühes Erkennen, systemische und allgemein intensivmedizinische Betreuung sowie Hochdosis-Kortikosteroide, 7S-Immunglobuline oder Plasmapherese und symptomatische Therapie der massiven potenziell lebensbedrohlichen Unruhebewegungen sind Grundlage einer relativ guten Prognose dieser Autoimmunenzephalitiden.

113.2 Akute bakterielle Meningitis

Eine akute bakterielle Meningitis ist ein medizinischer **Notfall** und muss in kürzester Zeit diagnostisch geklärt und antibiotisch behandelt werden. Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) und Neisseria meningitidis (Meningokokken) sind die häufigsten Erreger der bakteriellen Hirnhautentzündung. Diese ist eine lebensbedrohliche Erkrankung (bis zu 30 % Letalität). Überlebende leiden häufig an neurologischen und neuropsychologischen Defiziten. Eine rasche Behandlung und eine kompetente spezialisierte Intensivmedizin können die Prognose deutlich verbessern.

■ Definition

Unter Meningitis versteht man eine Entzündung der weichen Hirnhäute, die mit der Ausbreitung des (bakteriellen) Erregers im Liquor, im Ventrikelsystem und im Spinalkanal verbunden ist. Häufig betrifft die Entzündung auch das Hirnparenchym (Zerebritis, Hirnabszess).

■ Epidemiologie und klinische Bedeutung

Die Inzidenz der bakteriellen Meningitis beträgt 1 bis > 12/100.000 pro Jahr, mit erheblichen regionalen Unterschieden.

Das Risiko, an einer Meningitis zu erkranken, ist besonders hoch bei unter 5- und über 60-Jährigen, sowie bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Splenektomie, Diabetes mellitus, Alkohol-erkrankung oder bei Neoplasien.

Durch erfolgreiche Impfprogramme hat sich eine Veränderung der Epidemiologie ergeben. Der früher wichtige Erreger Haemophilus influenzae Typ B im Kindesalter ist in Europa nun extrem selten. Neuerdings beobachtet man durch den Einsatz konjugierter Pneumokokkenimpfstoffe auch einen Rückgang der Pneumokokken-erkrankung. Die häufigsten Erreger im Kindes- und Erwachsenenalter sind Pneumo- und Meningokokken sowie deutlich seltener Listerien (ca. 5 %), bei Neugeborenen Gruppe-B-Streptokokken und Koli-bakterien. Meningokokken sind die bedeutendsten Erreger im tropischen Afrika, sind aber auch wichtig in Europa und USA.

Weltweit gibt es ungefähr 300.000 Erkrankungen pro Jahr, etwa 20.000 Patienten versterben. Die höchste Inzidenz wird im »Meningitisgürtel« südlich der Sahara mit zyklischen Epidemien beobachtet, wenngleich die Einführung flächendeckender Impfprogramme die Inzidenz von H. influenzae B und Meningokokken-Serotyp-A-Meningitis deutlich senken konnte. Ein bedeutendes Problem in einzelnen Regionen ist die zunehmende Resistenz von Pneumokokken gegen β -Laktam-Antibiotika. Bei in Mitteleuropa ambulant erworbenen Pneumokokken und bei Meningokokken (weltweit) besteht heute noch kein relevantes Resistenzproblem.

■ Pathogenese und Klinik

Vermutlich ist eine Bakteriämie Voraussetzung für die bakterielle Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Auch lokale Eindringen, z. B. aus ZNS-nahen Infektionen (Sinusitis, Otitis, Mastoiditis), ist möglich.



■ **Abb. 113.1** Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: fulminante Meningokokkensepsis

Die initialen klinischen Zeichen der bakteriellen Meningitis sind unspezifisch. Die Patienten präsentieren sich mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl sowie Kopfschmerzen und entwickeln dann, oft sehr rasch, ein **meningeales Syndrom** mit Meningismus (Nackensteifigkeit), Fotophobie, Phonophobie und Erbrechen. Kopfschmerz und Meningismus sind Zeichen der entzündlichen Irritation trigeminaler sensorischer Nervenfasern, welche die Meningen innervieren.

Der Meningismus kann in der frühen Phase der Erkrankung, bei tief komatösen Patienten, sehr kleinen Kindern und sehr alten Patienten fehlen. **Cave:** Die **klassische Trias** aus **Fieber, Nackensteifigkeit und quantitativer Bewusstseinsstörung** ist nur etwa bei jedem zweiten Patienten mit nachgewiesener bakterieller Meningitis vorhanden! Ein Drittel der Patienten entwickelt fokale neurologische Zeichen und/oder epileptische Anfälle. Zwei Drittel haben eine gestörte Bewusstseinslage, diese kann sowohl qualitativ (verwirrt, delirant etc.) als auch quantitativ (Somnolenz bis Koma) gestört sein.

Wichtig ist die **rasche Inspektion der Haut und Schleimhäute**. Petechiale Blutungen sprechen für eine Meningokokkenerkrankung, die fulminant als Sepsis mit Schock und disseminierter intravaskulärer Gerinnungsstörung (Purpura fulminans – Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, ■ Abb. 113.1 sowie ■ Abb. 111.5) verlaufen kann (► Kap. 111). In Deutschland müssen Patienten mit Verdacht auf Meningokokkenmeningitis 24 h isoliert werden (www.rki.de).

Eine Meningitis kann selten eine wegweisende Manifestation einer bakteriellen Endokarditis sein, insbesondere dann, wenn untypische Erreger, wie z. B. *S. aureus* im Liquor isoliert werden. Selten wird eine Pneumokokkenmeningitis, eine Endokarditis und eine Pneumonie gleichzeitig als Austrian-Syndrom diagnostiziert.

■ Diagnostisches Vorgehen

Bei klinischem Verdacht darf die Durchführung einer kraniellen Computertomografie (cCT) zur Reduktion des Herniationsrisikos durch Hirndruck (bei der Lumbalpunktion [LP]) die Therapie nicht verzögern. **Cave:** Jede Beeinträchtigung der Bewusstseinslage und eine neurologische Herdsymptomatik verbieten eine LP! Bei Zeichen einer Sepsis oder bei petechialen Hautblutungen muss ebenfalls **nach** Abnahme einer Blutkultur sofort, d. h. **vor** LP und CT, mit der antibiotischen Therapie begonnen werden!

In der **kraniellen Bildgebung** zeigen sich bei bis zu 15 % frühe **intrakranielle Komplikationen** wie Hydro-/Pyozephalus und Hirnödemen, selten hypodense Läsionen als Ausdruck einer Vaskulitis

oder einer septischen Hirnvenen-/Sinusthrombose, selten Abszedierungen. Wichtig ist die bildgebende Erfassung möglicher Ursachen, wie Sinusitis, Mastoiditis und anderer knöcherner Defekte als Eintrittspforte (Knochenfensterdarstellung ist essenziell). Das MRT bringt in der Akutdiagnostik keine Vorteile gegenüber einem CT und verzögert den diagnostischen Ablauf.

Im **Liquor** findet sich eine **Erhöhung der Zellzahl** auf über 1000/ μ l mit > 90 % neutrophilen Granulozyten. In sehr frühen Erkrankungsphasen kann die Zellzahl unter 100/ μ l liegen. Bereits die einmalige Gabe eines Antibiotikums verändert die Zusammensetzung der Liquorpleozytose bei Zunahme des lymphozytären Anteils. Auch durch Listerien und Mykobakterien hervorgerufene akute Meningitiden präsentieren sich mit einer gemischten Pleozytose und Zellzahlen unter 350/ μ l.

In deutlich über 50 % findet sich ein massiv erniedrigtes **Liquor-Serum-Glukose-Verhältnis** < 0,3. Eine **Laktatkonzentration** > 3,5 mmol/l hat einen vergleichbar hohen diagnostischen Stellenwert und ist in 90 % mit einer bakteriellen Meningitis assoziiert.

Labor und Mikrobiologie Eine Leukozytose mit einer Linksverschiebung dominiert das Blutbild. Ein normales C-reaktives Protein schließt eine bakterielle Meningitis nahezu aus. Die Wertigkeit von Procalcitonin (> 0,5 ng/ml) ist für die frühe Diagnose und den Verlauf der bakteriellen Meningitis unklar, allerdings zur Erfassung einer bakteriellen Sepsis gut geeignet.

- **Liquorkultur/Grampräparat, Blutkultur:** Bei nicht anbehandelten Patienten ist im Grampräparat des Liquors bei 70–90 % der Erregernachweis möglich. Der Erregernachweis aus der Liquorkultur gelingt bei optimalem Probenhandling in etwa 80 %. Blutkulturen sind in bis zu 70 % positiv. Die Erregerkultur erlaubt die Resistenztestung.
- **Agglutinationsschnelltests:** Damit können Antigene der häufigen Meningitiserreger mit hoher Spezifität, allerdings mit niedriger Sensitivität rasch nachgewiesen werden. Die Tests sind in der klinischen Routine von untergeordneter Bedeutung.
- **PCR:** Sie hat beim Nachweis bakterieller Erkrankungen, insbesondere bei den relevanten Erregern wie Pneumokokken, Meningokokken und Listerien nur eine untergeordnete Bedeutung. Die molekularen Techniken eignen sich zum Nachweis von Meningokokken, haben aber für die akute Diagnostik der bakteriellen Meningitis keinen Wert.

■ Therapie

Die empirische antibiotische Therapie muss dringlich nach Liquorpunktion bzw., wenn nötig, bereits vor dieser begonnen werden. In den meisten Fällen muss initial daher die Erregerwahrscheinlichkeit kalkuliert behandelt werden (■ Tab. 113.4). Nach Erregernachweis und Antibiogramm ist eine entsprechende Therapiemodifikation anzustreben.

Adjuvante Therapie Dexamethason reduziert bei europäischen Patienten, die älter als 55 Jahre sind, Mortalität und Morbidität (4×10 mg täglich an den ersten 4 Erkrankungstagen). Dieser Kortisoneffekt ist nur bei der Pneumokokkenätiologie zu sehen. Anzustreben ist die Verabreichung vor oder zeitgleich mit der 1. Dosis der antibiotischen Therapie.

Wichtig sind Allgemeinmaßnahmen wie eine 30°-Kopfhochlagerung, Analgosedierung, Verabreichung antikonvulsiver Medikamente bei symptomatischen fokalen epileptischen Anfällen, Fiebersenkung, Optimierung des Stoffwechsels (Glukose etc.) und der Oxygenierung. Insbesondere das Management von Komplikationen

■ **Tab. 113.4** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei eitriger Meningitis in Mitteleuropa

Patientenalter, Vorgeschichte	Wahrscheinlichste Erreger	Empfohlene Substanz(en)
Neugeborenes < 1 Monat	gramnegative Stäbchen, Streptokokken der Gruppe B	Cefotaxim (Cephalosporin der Gruppe 3a) + Ampicillin
Patient bisher gesund, 1 Monat bis 6 Jahre alt	Meningo-, Pneumokokken	Ceftriaxon (Cephalosporin der Gruppe 3a)
Patient bisher gesund, > 6 Jahre alt	Pneumokokken*, Meningokokken, Listerien, aerobe Streptokokken (H. influenzae)	Ceftriaxon (Cephalosporin der Gruppe 3a) + Ampicillin
Shunt-Infektion		Vancomycin + Meronem; alternativ Ceftazidim

* In Regionen mit hohem Anteil penicillinresistenter Pneumokokken (Teile Südeuropas, Südafrika, Teile Nord- und Südamerikas etc.)

bedarf spezialisierter neurologischer Intensivmedizin. Eine kontinuierliche Osmotherapie (Mannit, Glycerol) wird in der Akutphase der akuten bakteriellen Meningitis nicht empfohlen und trägt möglicherweise zur Verschlechterung der Prognose bei. Ein hirndruckbasiertes neurointensivmedizinisches Management konnte in einer prospektiven randomisierten Studie als signifikant Prognose verbessernd gezeigt werden.

Behandlungsverlauf, Komplikationen und Prognose Der Behandlungserfolg äußert sich meist in einer raschen klinischen Besserung des Patienten. Eine Liquorpunktion nach 24–48 h ist sinnvoll, um die Erregerelimination zu beweisen. Bei persistierendem Erregernachweis ist je nach gewonnenem Antibiogramm rasch ein Wechsel des Antibiotikums anzustreben. Bei unkompliziertem Behandlungsverlauf dauert die Therapie 1 Woche bei Meningokokken, 2 Wochen bei Pneumokokken und 3 Wochen bei Listerien, Staphylokokken und gramnegativen Enterobakterien.

Eine persistierende, mäßiggradige Schrankenstörung kann bei Patienten nach akuter ZNS-Infektion für einige Wochen bestehen und ist kein Hinweis auf ein Therapieversagen. Bei entsprechender klinischer Besserung ist eine Liquoruntersuchung im späteren Verlauf oder vor Absetzen der Antibiose nicht sinnvoll.

Zur schlechten **Prognose** tragen **intrakranielle Komplikationen** wie Hirnödeme, Hydrozephalus, vaskuläre Komplikationen (Arteriitis, Autoregulationsstörung, Sinusthrombose) und **systemische Komplikationen** wie septischer Schock, Verbrauchskoagulopathie, Lungenversagen (ARDS) sowie inadäquate ADH-Sekretion bei. Die Mortalität der bakteriellen Meningitis beträgt 5–35%; bis zu 50% der Überlebenden kehren nicht an ihren Arbeitsplatz zurück.

Prognostische Faktoren sind der auslösende Erreger, höheres Lebensalter, Verlaufsformen, die sich durch eine geringe Zellzahl bei einer sehr hohen Bakteriendichte im Liquor zeigen, insbesondere aber ein verzögerter Behandlungsbeginn.

113.3 Hirnabszess

■ Definition

Der Hirnabszess ist eine lokal begrenzte Infektion des Hirngewebes, die zunächst als fokale Enzephalitis beginnt und die sich im weiteren Verlauf langsam zu einer Eiteransammlung mit einer bindegewebigen Kapsel entwickelt.

■ Epidemiologie

Die jährliche **Inzidenz** des Hirnabszesses, der in jedem Lebensalter vorkommen kann, beträgt zwischen 0,3 und 3 pro 100.000 Einwohn-

ner. In den meisten Studien überwiegen männliche Patienten. Die **Inkubationszeit** variiert beträchtlich; meist beträgt sie 1–2 Wochen nach Infektion durch das Pathogen. Nach einem Trauma kann ein Hirnabszess aber auch erst nach Monaten oder Jahren entstehen.

■ Pathogenese

Im Zentrum des Entzündungsherds kommt es zur Gewebeschmelzung; in der Folge entsteht eine Abszesshöhle, die mit der Zeit eine Abszesskapsel ausbildet. Durch den Druck des Abszesses auf das umgebende Gewebe sowie infolge der Entzündungsreaktion bildet sich in der Umgebung des Abszesses ein Ödem. Dieses kann wesentlich größer als der Abszess selber sein, auf umgebende Strukturen wirken und damit für die Symptomatik hauptverantwortlich sein.

Hirnabszesse treten in 70–90% singulär auf. Die häufigste Lokalisation ist der Frontallappen, gefolgt vom Temporallappen.

Ursachen, Entstehungswege, Erregerspektrum Die Erreger eines Hirnabszesses können das Hirngewebe als Folge einer hämatogenen Keimverschleppung oder ausgehend von Nachbarschaftsprozessen (per continuitatem) erreichen. Von einer Otitis media, Mastoiditis, dentogenen Herden oder einer Sinusitis ausgehend kann der entzündliche Prozess auf das Hirngewebe übergreifen. Solche **fortgeleiteten Hirnabszesse** finden sich vorwiegend im Stirn- und Schläfenlappen.

Bei offenem Schädel-Hirn-Trauma (posttraumatisch) oder nach neurochirurgischen Eingriffen (postoperativ) können Erreger aber auch direkt nach intrakraniell gelangt sein. Liegen versprengte Fremdkörper (posttraumatisch, postoperativ) vor, können sie überall entstehen, auch in der Tiefe.

Etwa 30–60% werden aus einer in der Umgebung liegenden Infektion fortgeleitet, 20–30% sind (post)traumatisch bedingt und 10–20% entstehen hämatogen. Bei 10–30% der Betroffenen lässt sich je nach untersuchter Kohorte die Ursache des Hirnabszesses nicht bestimmen. ■ Tab. 113.5 fasst die Ursachen für die Entstehung eines Hirnabszesses zusammen.

Die verursachenden Erreger variieren je nach Grunderkrankung. Häufigste Erreger sind Streptokokken, Bacteroides spp. und Staphylokokken.

Für jeden Infektionsweg gibt es typische Erregerkeime: beim otogenen Abszess Bacteroides, Streptokokken und Proteus, bei der Sinusitis Strepto- und Staphylokokken und beim posttraumatischen und postoperativen Abszess Staphylokokken, eventuell gramnegative Stäbchen. Daher müssen die Grundkrankheiten und Infektionswege in die Überlegungen zur empirischen Therapie einfließen.

Typisch für den Hirnabszess sind v. a. jedoch **Mischinfektionen** aus aeroben und anaeroben Bakterien. Bei ungeeigneter Aufarbei-

■ **Tab. 113.5** Entstehung eines Hirnabszesses

Hämatogen (oft multipel)
Direkte Fortleitung: hämatogen
Direkt Fortleitung: nichthämatogen:
– otogen (Otitis, Mastoiditis)
– paranasal (Sinusitis)
– Osteomyelitis
– retrobulbärer Abszess
– Furunkel, septische Thrombophlebitis
Meningitis
Traumatisch (Schädelbasisfraktur)
Postoperativ
Eventuell begünstigt durch Immunsuppression

■ **Tab. 113.6** Symptomatik bei Hirnabszess. Cave: Diese ist oft unspezifisch! Leukozytose, BSG-Erhöhung und Fieber sind **nicht** obligat!

Abgeschlagenheit
Fieber
Kopfschmerzen
Übelkeit und Erbrechen (Zeichen einer Druckerhöhung im Schädel)
Bewusstseinsstörungen
Fokale neurologische Ausfälle
Epileptische Anfälle
Foudroyanter Verlauf bei Ventrikeleinbruch oder diffuser Zerebritis

tung des entnommenen Abszessinhalts wird die Häufigkeit von Infektionen mit Anaerobiern bzw. aeroben/anaeroben Mischinfektionen unterschätzt.

Bei immunkompromittierten Patienten können Hirnabszesse auch durch völlig andere Erreger, z. B. Nocardien, Pilze sowie Mykobakterien verursacht werden. Liegt eine entsprechende Reise- oder Expositionsanamnese vor, können in seltenen Fällen auch Protozoen (z. B. freilebende Amöben) einen Hirnabszess verursachen.

■ Klinik

Die klinische Symptomatik des Hirnabszesses wird durch seine Lokalisation und Größe, die Anzahl der Läsionen, die Virulenz der Erreger, das Alter des Patienten und dessen Immunstatus bestimmt und ist anfänglich oft unspezifisch (■ Tab. 113.6).

Häufigstes klinisches Symptom ist Kopfschmerz (ca. 80 %), nicht selten vergesellschaftet mit Übelkeit und Erbrechen, Zeichen für den erhöhten intrakraniellen Druck. Bei 25–35 % ist die Symptomatik mit dem Auftreten fokaler oder generalisierter epileptischer Anfälle verbunden. Höheres Fieber ist nur in 50 % vorhanden. Bewusstseinsstörungen und/oder neurologische Herdsymptome wie Hemiparese, Sprach- oder Sehsstörungen treten bei 30–60 % der Kranken auf. Bewusstseinsstörungen sind der stärkste Prädiktor für schlechtes Outcome bzw. erhöhte Mortalität.

■ **Tab. 113.7** Differenzialdiagnosen bei Hirnabszess

Hirneigener Tumor
Metastase
Parasitose
Hämatom in Resorption
Subakuter Infarkt (im Stadium der Luxusperfusion)

■ Diagnostisches Vorgehen

C-reaktives Protein ist bei 70–90 % der Patienten erhöht, andere Entzündungsparameter wie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit oder Leukozytose fehlen häufig.

Die Liquorveränderungen sind unspezifisch (leichte bismäßige Pleozytose, Proteinerhöhung). Nur sehr selten sind beim Hirnabszess im Liquor Erreger nachweisbar. Bei raumfordernden Abszessen ist die Lumbalpunktion wegen der Gefahr der Herniation kontraindiziert.

Die kraniale Bildgebung (CT oder MRT) mit Applikation von Kontrastmittel (KM) ist der goldene diagnostische Standard; ein Abszess kann aber differenzialdiagnostisch schwer von anderen Läsionen wie z. B. Metastasen, Hirntumoren oder Strahlennekrosen zu unterscheiden sein (■ Tab. 113.7). Die KM-Applikation gibt Anhaltspunkte für das Alter des Prozesses. 4 **Stadien der Abszessentwicklung** werden unterschieden:

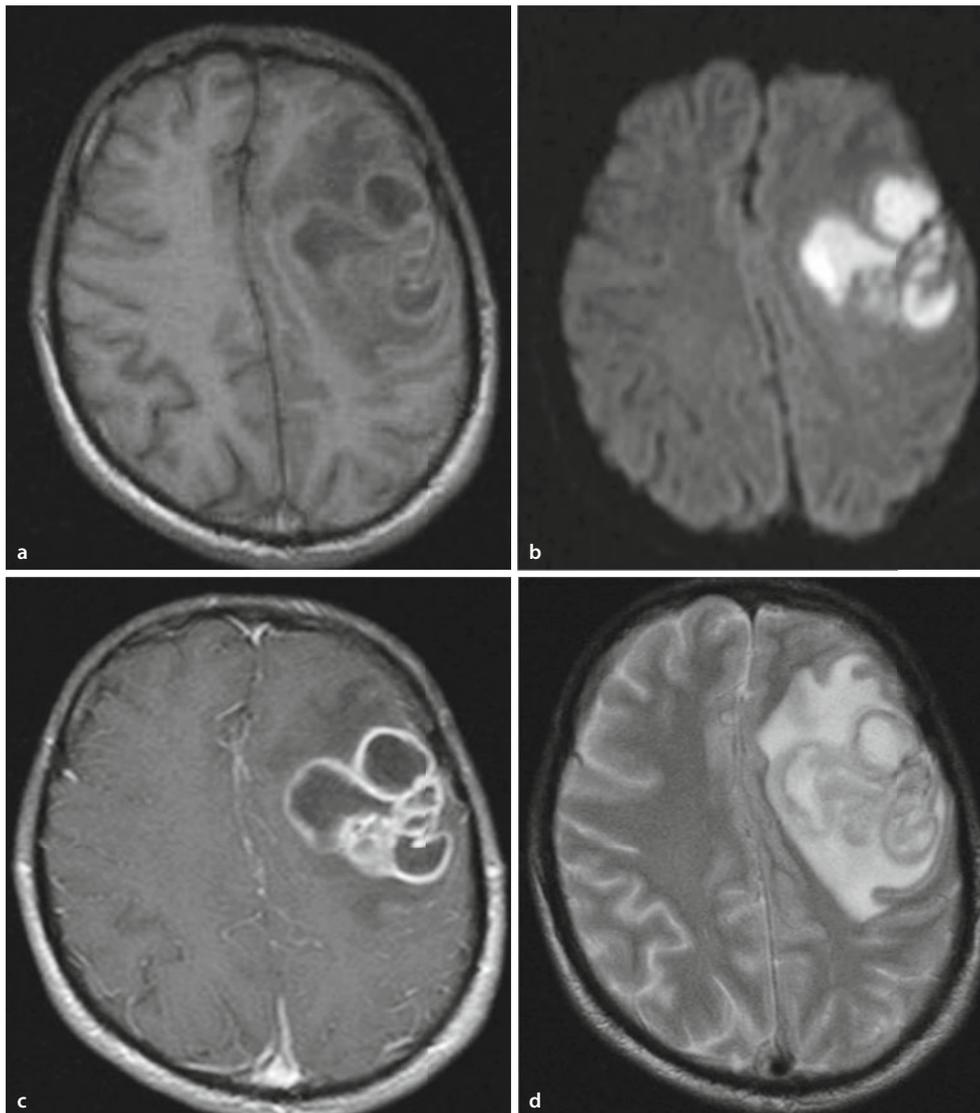
1. Die frühe »Zerebritis« zeigt sich als unscharf begrenzte Hypodensität ohne KM-Anreicherung.
2. Die späte »Zerebritis« ist eine Hypodensität mit zentraler flauer KM-Anreicherung.
3. Die frühe Kapselbildung ist gekennzeichnet durch eine scharf begrenzte, ringförmige KM-Anreicherung.
4. Bei der späten Kapselbildung ist die Kapsel bereits im Nativ-CT als flau Hyperdensität mit zentraler Hypodensität sichtbar. Nach KM-Gabe zeigt sich eine scharf begrenzte ringförmige Anreicherung in der Kapsel (■ Abb. 113.2).

■ Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei nachgewiesenem oder vermutetem Hirnabszess wird bis heute kontrovers diskutiert. Die Sanierung eines eventuell bestehenden Fokus soll möglichst früh erfolgen, d. h. unmittelbar vor oder nach dem operativen Angehen des zerebralen Herdes. Auch hierbei muss Material für die Erregeridentifikation asserviert werden.

Die Therapie ist in der Regel **kombiniert** operativ (Abszessaspiration oder offenes neurochirurgisches Vorgehen) und antibiotisch. Gelingt kein Erregernachweis, richtet sich die antibiotische Therapie nach der Ursache bzw. der Eintrittspforte. Eine **alleinige Antibiotikatherapie** zur Abszessbehandlung ist gerechtfertigt, wenn multiple, tief gelegene und/oder kleine Abszesse (Durchmesser deutlich < 3 cm) vorliegen.

Bei **ambulant erworbenem Hirnabszess und unbekanntem Erreger** wird als empirische antibiotische Therapie die hochdosierte Gabe eines Cephalosporins der 3. Generation kombiniert mit Metronidazol und einem gut gegen Staphylokokken wirksamen Antibiotikum (z. B. Flucloxacillin, Rifampicin, Fosfomycin oder Vancomycin) empfohlen. Bei **postoperativen bzw. posttraumatischen Abszessen** wird als empirische Therapie ebenfalls ein Cephalosporin der 3. Generation plus Metronidazol plus Vancomycin (alternativ Fosfomycin oder Linezolid) empfohlen.



■ **Abb. 113.2a–d** MRT bei Hirnabszess. a T1 ohne Kontrastmittel (KM), b Diffusionsgewichtung, c T1 mit KM, d T2-Gewichtung (mit freundl. Genehmigung von Gabriele Wurm, Wagner Jauregg KH, Linz, Österreich)

Die Antibiotikatherapie des Hirnabszesses erstreckt sich über mindestens 4–8 Wochen, je nach klinischem und bildgebendem Verlauf, Abszesslage und -größe sowie Art des chirurgischen Vorgehens.

Für die **Erregeridentifikation** sind Blutkulturen sowie die rasche Gewinnung von Abszessinhalt durch Punktion, Drainage oder Abszessrezision entscheidend, möglichst vor Beginn der 1. Antibiotikagabe.

Cave: Es ist beim Hirnabszess **nicht** zulässig, nur den in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger zu therapieren. Bei Mischinfektionen lassen sich insbesondere Anaerobier aus der Blutkultur oft nicht anzüchten.

Für Patienten mit solitären Abszessen, die erfolgreich punktiert oder exzidiert wurden, sind CT- bzw. MR-Kontrollen alle 1–2 Wochen ausreichend. Eine verzögerte Rückbildung der Kontrastmitelanreicherung der in situ verbliebenen Abszesskapsel ist normal und kein Hinweis auf ein drohendes Rezidiv.

Die **Abszessrezision mit Entfernung der Kapsel** ist dann indiziert, wenn der Abszess gekammert ist, oder sich im Abszessbereich

Fremdkörper bzw. Knochensplitter befinden, Abszesse mit fester Konsistenz (Pilz-, Mykobakterien- oder Actinomyces-Genese) vorliegen oder eine massive intrakranielle Raumforderung besteht.

Die **Fokussuche** schließt Inspektion der Mundhöhle, Erhebung des Zahnstatus, Untersuchung von Rachen und Gehörgang sowie CT-Aufnahmen von Schädelbasis, Nasennebenhöhlen, Mastoid und Mittelohr ein. Bei Verdacht auf einen von einer Infektion der Umgebung fortgeleiteten Abszess sollte die Fokussuche **im Vorfeld des neurochirurgischen Eingriffs** erfolgen, um eine gleichzeitige operative Sanierung von Fokus und Abszess zu ermöglichen. Sind Nachbarschaftsprozesse ausgeschlossen, muss an einen kardialen, pulmonalen, kutanen oder ossären Primärherd gedacht und müssen entsprechende Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden.

■ **Tab. 113.8** fasst die Therapieoptionen bei Hirnabszess kurz zusammen.

■ Verlauf und Prognose

Bevor Antibiotika eingeführt wurden, war ein Hirnabszess fast immer tödlich. Die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie und

■ **Tab. 113.8** Therapieoptionen bei Hirnabszess

Rein konservativ (= Antibiose)
Antibiose und Drainage
Antibiose und Exstirpation
Antibiose, Drainage und Exstirpation
Sanierung des Ausgangsherdes
Evtl. kurzfristig Kortikosteroide
Antibiose primär meist empirisch beginnen

Fortschritte in der Diagnostik durch moderne Bildgebung senkten die Letalität dramatisch auf heute 5–15 %. Die Antibiotikatherapie erstreckt sich mindestens über 4–8 Wochen. Während dieser Zeit sind Kontroll-MRT-Aufnahmen notwendig.

Etwa 50 % dürfen eine Restitutio ad integrum erwarten. Bei etwa 5 % bildet sich trotz vorerst erfolgreicher Behandlung des Hirnabszesses ein Rezidiv aus. Weitere **Komplikationen** im Verlauf sind maligne Hirnschwellung mit Einklemmung, Ruptur in das Ventrikelsystem mit Ventrikulitis und eine fulminante Meningitis. Sie gehen alle mit hoher Mortalität einher.

113.4 Chronische Meningitis

Die chronische Meningitis zählt zu den seltenen Erkrankungen. Genaue Inzidenzzahlen sind nicht bekannt, beim Immuninkompetenten ist jedoch häufiger an diese Erkrankung zu denken als beim Immunkompetenten. Aufgrund der **initial oft unspezifischen Symptome** vergehen bei vielen Patienten oft Wochen bis Monate bis zur definitiven Diagnosestellung. Häufig sind im Vorfeld bereits andere Diagnosen gestellt, Zusatzuntersuchungen eingeleitet, verschiedene Spezialisten konsultiert und diverse Behandlungen eingeleitet worden.

■ Definition und klinische Präsentation

Die Definition einer chronischen Meningitis geht auf J. J. Ellner und J. E. Bennet im Jahre 1976 zurück. Sie beschrieben diese als meningeale Irritation bzw. Inflammation, die zu einer Pleozytose im Liquor führt und länger als 4 Wochen besteht.

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einer **subakut beginnenden** Meningitis – ein akuter Beginn ist gelegentlich jedoch möglich – mit persistierenden, im Verlauf therapierefraktären Kopfschmerzen, **Nackensteifigkeit** und **subfebrilen Temperaturen**. Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl sind bei einer chronischen Meningitis in der Regel nur milde vorhanden. Im Vordergrund der somatischen Beeinträchtigung stehen die **therapierefraktären Kopfschmerzen**.

Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es häufig zum Übergreifen der Infektion von den Meningen auf das Hirngewebe, sodass zusätzlich neurologische Herdsymptome und epileptische Anfälle auftreten können. Eine Begleitvaskulitis oder ein Hydrocephalus occlusus können zu einer akuten Verschlechterung und einer vital bedrohlichen Situation führen. Seh- und Schluckstörungen sind Hinweise für eine vorwiegende Inflammation basaler meningealer Strukturen mit Infiltration der Hirnnerven.

■ Ätiologie und Pathogenese

Primär ist zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Ursachen zu unterscheiden (■ Tab. 113.9). Verschiedene **pathogene Mechanis-**

■ **Tab. 113.9** Wichtige Ursachen einer chronischen Meningitis

Nichtinfektiös	Meningeosis carcinomatosa Meningeosis lymphomatosa/primäres ZNS-Lymphom Sarkoidose systemischer Lupus erythematodes (SLE) Morbus Behçet chemisch/medikamentös induzierte Meningitis Sjögren-Syndrom isolierte Angiitis Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom Wegener-Granulomatose steroidempfindliche, chronische idiopathische Meningitis (1/3 aller Patienten mit chronischer Meningitis)
Infektiös:	
Viren	HIV Mumps, Masern (subakute, sklerosierende Panenzephalitis, SSPE) HSV, CMV, VZV, EBV, HHV-6 HTLV-1 und -2 ECHO-Viren Virus der lymphozytären Choriomeningitis (LCV)
Bakterien	Mycobacterium tuberculosis Treponema pallidum Brucella spp., v. a. B. melitensis Borrelia burgdorferi Nocardien Actinomyces spp. Listeria monocytogenes Ehrlichia chaffeensis
Pilze	Cryptococcus neoformans Candida spp. Aspergillus Histoplasma capsulatum Coccidioides immitis
Protozoen	Toxoplasma gondii Acanthamoeba spp. Trypanosoma brucei spp.

men können zur chronischen Inflammation der Meningen mit einer Pleozytose des Liquors führen:

- Die **Erreger** können direkt Meningen, perivaskulären Raum und Hirngewebe infiltrieren, während z. B. Tuberkulosebakterien eine Granulombildung in den Meningen und im Hirnparenchym begünstigen und damit neben dem meningealem Symptom auch fokale neurologische Herdsymptome verursachen.
- Chemische Substanzen, Medikamente und systemische Infektionen (z. B. systemischer Lupus erythematodes) bewirken eine **immunvermittelte/allergische chronische Meningitis** mit inflammatorischer Reaktion der Meningen und von Teilen des Hirngewebes.
- Eine wichtige nichtinfektiöse Ursache einer chronischen Meningitis ist des Weiteren die **Meningeosis neoplastica** (Meningeosis carcinomatosa, Meningeosis leucaemica, Meningeosis lymphomatosa): Meningen und Hirngewebe werden direkt von Tumorzellen infiltriert. Die Erkrankung zeigt meist einen fulminanten Verlauf und führt unbehandelt zum raschen Tod des Patienten.

Aufgrund der Komplexität der möglichen Ursachen ist die Diagnosefindung oft schwierig, aufwendig und langwierig. In bis zu 30 % der Erkrankungen kann keine Ursache für die chronische Pleozytose eruiert werden.

■ Diagnostisches Vorgehen

Das breite Spektrum erregerspezifischer und nichterregerspezifischer Ursachen einer chronischen Meningitis erfordert in der Abklärung einen diagnostischen Algorithmus. Neben einer ausführlichen Anamnese (Exposition, Kontakt, Reiseanamnese, Medikamente) ist das exakte Erheben von Begleitsymptomen anderer Organe (Uveitis, Ulzera, Hauterscheinungen) oft wegweisend für weitere diagnostische Schritte.

Die **Basisdiagnostik** umfasst Blutanalyse, serologische und mikrobiologische Aufarbeitung des Liquors und neben der spezifischen zerebralen Bildgebung meist auch eine strukturelle Abklärung anderer Organe (■ Tab. 113.10, ■ Tab. 113.11, jeweils unter Verwendung von Daten aus Akman-Demir 1999, Cheng 1994, Ellner 1976, Helbok 2009, Roos 2003, Schmutzhard 2000).

In unseren Breiten sind bei immunkompetenten Patienten *Mycobacterium tuberculosis*, eine chronische Entzündung parameningealer Strukturen und eine Meningeosis neoplastica die häufigsten Ursachen einer chronischen Meningitis.

Die 2 wichtigsten **Differenzialdiagnosen** bei Patienten mit chronischer Meningitis sind die ZNS-Tuberkulose und die Meningeosis carcinomatosa (■ Tab. 113.11).

Chronische Meningitis und Immunsuppression Neben Infektionen mit opportunistischen Keimen sind steigende Inzidenzzahlen an chronischen Meningitiden in Zusammenhang mit der längeren Lebenserwartung von Patienten unter immunmodulatorischer Therapie bei Autoimmunerkrankungen und nach Organtransplantationen, bei HIV-Erkrankungen und unter zytostatischer Therapie bei

Malignomerkrankungen zu sehen. *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, Zytomegalie- und JC-Virus sind die häufigsten Erreger beim immunkompromittierten Patienten.

Zerebrale Bildgebung (MRT, CT) Sie ist bei Verdacht auf chronische Meningitis stets angezeigt und mit Kontrastverstärkung durchzuführen. Die meningeale Kontrastmittelaufnahme kann als indirektes Zeichen der Schwere der Inflammation gewertet werden, sie gibt zudem eine lokalisatorische Information der Entzündung (■ Abb. 113.3), stellt Granulombildungen dar, erlaubt die Beurteilung eines Hydrozephalus und vaskulitischer/hämorrhagischer Veränderungen. Die Bildgebung ist jedoch nicht diagnostisch.

Liquoranalyse Die Liquorgewinnung ist zur Diagnose und weiteren mikrobiologischen und serologischen Aufarbeitung einer chronischen Meningitis essenziell. Die Liquoranalyse ist unspezifisch, zeigt vorwiegend eine lymphozytäre Pleozytose und eine Protein-erhöhung; das Liquor-Serum-Glukose-Verhältnis kann sowohl normal als auch erniedrigt sein.

Mikrobiologie, Serologie Bei der mikrobiologischen Aufarbeitung ist neben den Standardfärbungen (Gram, Methylenblau) auf die spezifischen Färbungen bei Verdacht auf Mykobakterien (Ziehl-Neelsen-Färbung) und Pilzen (Tuschepreparat) zu achten. Der Nachweis von Virus-DNA mittels PCR ermöglicht für einige infektiöse Erreger einer chronischen Meningitis eine rasche Diagnostik. Sensitivität und Spezifität der Tests sind jedoch für die einzelnen Erreger stets zu beachten. Für viele infektiöse Erreger, insbesondere Pilze und Würmer, sind weiterhin nur serologische Untersuchungsmethoden vorhanden. Diagnostisch aussagekräftig sind der Anstieg erregerspezifischer, intrathekal gebildeter Immunglobuline (Titerbewegungen) während des Krankheitsverlaufs bzw. extrem hohe Titer. Da diese

■ Tab. 113.10 Empfohlene Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Meningitis

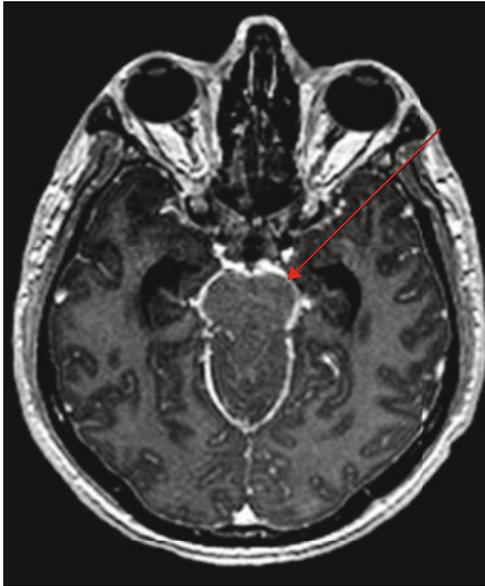
Untersuchung	Parameter, Befund, (Ausschluss-)Diagnose
Blutanalyse	Blutbild, Differenzialblutbild, Blutsenkung, Nieren- und Leberfunktionsparameter, Elektrolyte, ACE, evtl. auch ANA, ANCA, HLA-Analyse
Liquor cerebrospinalis	Zellzahl und Differenzialblutbild, Protein, Glukose, Zytologie, Färbungen (Ziehl-Neelsen, Tuschepräparat), Kryptokokken-Ag (bei Verdacht), VDRL
Kulturen (aerob, anaerob, Mykobakterien und Pilze)	Liquor cerebrospinalis, Blut, andere betroffene Proben
Serologie	je nach Verdachtsdiagnose (■ Tab. 113.9, ■ Tab. 113.11), VDRL
Bei Verdacht auf Pilzinfektion	Kultur auf speziellem Agar (Blut, Liquor, Urin, evtl. Biopsate)
Thorax-Röntgen	Sarkoidose, Malignom, Tuberkulose, Pilzerkrankung
Zerebrale Bildgebung (cCT/MRT ohne/mit KM)	basale KM-Anspeicherung, Granulome, Neoplasie, Neurozystizerkose
Biopsie	primäre granulomatöse Angiitis, Sarkoidose (meningeale und zerebrale Biopsie) Knochenmarkpunktion
Spezifische Untersuchungen	Thorax-CT, Sonografie (oder CT) von Abdomen, Retroperitoneum, CT-Angiografie, transkranielle Doppler-Sonografie, zerebrale Panangiografie (bei Verdacht auf Vaskulitis), EEG (bei Enzephalitis, SSPE) Meningenbiopsie, Hirnbiopsie (primär granulomatöse Angiitis, Sarkoidose) oder spezifische extrameningeale Biopsie (z. B. Lymphknoten, Knochenmark)

ACE, »angiotensin-converting enzyme«; ANA, antinukleäre Antikörper; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; HLA, humane Leukozytenantigene; KM, Kontrastmittel; SSPE, subakute, sklerosierende Panenzephalitis; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory Test

Tab. 113.11 Wichtige Differenzialdiagnosen der chronischen Meningitis und ihre diagnostische Abklärung

Differenzialdiagnose	Diagnostik
Bakterien	
M. tuberculosis	AFB, Kultur, PCR, evtl. T-Zell-IFN- γ -Release-Assay (TIGRA)
Listeria monocytogenes	Serologie
Brucella spp.	Antikörper, Kultur (Blut und Liquor)
Spirochäten:	
– Borrelia burgdorferi	– N.-VII-Parse, Serologie, oligoklonale Banden, IgG-Index – ELISA (Suchtest), Western-Blot (Bestätigungstest), Kultur nur bei akuter Erkrankung (PCR)
– Treponema pallidum	Liquor: VDRL; Serum: VDRL und FTA-ABS
Viren	
HSV, CMV, VZV, HIV	1. Wahl: PCR, HIV-Serologie (Ag und Ak; ELISA, Western-Blot) 2. Wahl Serologie
ECHO-Viren 1. Wahl: PCR, Serologie 2. Wahl: Erregerisolation	
SSPE, lymphozytäre Choriomeningitis	1. Wahl: Serologie 2. Wahl: PCR
HTLV-1 und -2	ELISA, Western-Blot
Pilze	
Histoplasma, Coccidioides, Sporothrix	– Serologie: Liquor > Serum: Histoplasma-Polysaccharidantigen, Komplementfixation (Coccidioides), Sporotrix-Antikörper – Kultur: Blut, Urin
Cryptococcus neoformans	Tuschepräparat, Antigen im Liquor und Serum, Kultur
Parasiten	
Toxoplasma gondii	serologisch (IFA)
Taenia solium (Zystizerkose)	ELISA, Immunoblot
Angiostrongylus	ELISA
Nichtinfektiöse Ursachen	
Meningeosis carcinomatosa	– Liquor (2 Punktionen zu je 30 ml): FACS-Analyse, zytologische Aufarbeitung – MRT mit Kontrastmittel: zerebral und Neuroachse – CT mit Kontrastmittel: Zerebrum, Thorax, Abdomen – Mammografie – dermatologische Untersuchung
Morbus Behçet	rezidivierende orale Ulzerationen und mind. 2 der folgenden Symptome/Befunde: – genitale Ulzerationen – Hautläsionen (Pseudofollikulitis, Erythema nodosum) – Uveitis – positiver Pathergietest – HLA-B51-positiv
Wegener-Granulomatose (= Granulomatose mit Polyangiitis)	– c-ANCA – nekrotisierend granulomatöse Vaskulitis (oberer und unterer Respirationstrakt, Glomerulonephritis) – Hirnnervendefizite – Liquorpleozytose
Sarkoidose	– Thorax-Röntgen: bilaterale hiläre und mediastinale Lymphadenopathie – Liquor: oligoklonale Banden, intrathekale IgG-Synthese, ACE – Serum: ACE – Biopsie: Lymphknoten, Hautläsion, transbronchial, Meningen
Sjögren-Syndrom	Sicca-Syndrom (Xerophthalmie, Xerostomie), Raynaud-Symptomatik, hohe Serumtiter gegen nukleäre Antigene, BSG, Schirmer-Test, evtl. Lippenbiopsie

ACE, »angiotensin-converting enzyme«; AFB, »acid fast bacilli« (säurefeste Stäbchen); ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; SSPE, subakute, sklerosierende Panenzephalitis



■ **Abb. 113.3** Basale Kontrastmittelaufnahme (roter Pfeil) bei chronischer, basaler Meningitis (MRT, T1-Gewichtung mit Gadoliniumapplikation i. v.)

intrathekale IG-Synthese erst nach 2 Wochen eintreten kann, ist die Untersuchung für die Akutdiagnostik oft nicht hilfreich.

Histologie Mittels FACS-Analyse und histologischer Aufarbeitung des Liquors können leukämische Zellen bzw. solide Tumorzellen nachgewiesen werden. Für eine FACS-Analyse ist jedoch eine hohe Zelldichte im Liquor erforderlich.

Meningen-/Hirnbioptie Eine Meningen- oder Hirnbioptie wird heute nur mehr in Ausnahmefällen angestrebt. Erst nach wiederholter umfassender negativer Liquordiagnostik kann eine Biopsie einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion zielführend sein.

In Kürze

Infektionen des ZNS

Virale (Meningo-)Enzephalitis Bei geringstem Verdacht antivirale Therapie mit Aciclovir.

Akute bakterielle Meningitis Sofortige antibiotische Therapie ist der wesentlichste prognostische Faktor.

Hirnabszess Neurochirurgische Intervention ab 3 cm Durchmesser meist unverzichtbar.

Chronische Meningitis Tuberkulose und Meningeosis neoplastica sind die wichtigsten Ursachen.

Literatur

- Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J (2014) Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 27:361-368.
- Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocrit Care.* 10:363-367.
- Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E (2010) Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Curr Opin Crit Care.* 16:117-122.
- Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D (2014) Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 82:806-813.
- de Gans J, van de Beek D (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 347:1549-1556.

- Ellner JJ, Bennet JE (1976) Chronic meningitis. *Medicine.* 55: 341-369.
- Ginsberg L, Kidd D (2008) Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol.* 8:348-361.
- Glimåker M, Johansson B, Halldorsdottir H, Wanecek M, Elmi-Terander A, Ghatan PH, Lindquist L, Bellander BM (2014) Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PLoS One.* 9(3):e91976.
- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello V J (2001) Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345: 1727-1733.
- Heckenberg ST, Brouwer MC, van de Beek D (2014) Bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol.* 121:1361-1375.
- Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) Chronic meningitis. Review. *J Neurol.* 256:168-175.
- Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B (2007) Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 78:1092-1096.
- 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.
- Lackner P, Guengoer E, Beer R, Broessner G, Helbok R, Deisenhammer F, Schmutzhard E, Pfausler B (2010) IgG-index predicts neurological morbidity in patients with infectious central nervous system diseases. *BMC Infect Dis.* 10:202.
- Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary A, Kaundinya DV, Palande DA (2008) Current epidemiology of intracranial abscesses: a prospective 5 year study. *J Med Microbiol.* 57:1259-1268.
- Misra UK, Kalita J, Bhoi SK (2014) Spectrum and outcome predictors of central nervous system infections in a neurological critical care unit in India: a retrospective review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 108:141-146.
- Moritani T, Capizzano A, Kirby P, Policeni B (2014) Viral infections and white matter lesions. *Radiol Clin North Am.* 52:355-382.
- O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka O, Greenwood B (1996) Pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 15:431-437.
- Oyer RJ, David Beckham J, Tyler KL (2014) West Nile and St. Louis encephalitis viruses. *Handb Clin Neurol.* 123:433-447.
- Rushing EJ, Liappis A, Smirniotopoulos JD et al. (2008) Immune reconstitution inflammatory syndrome of the brain: case illustrations of a challenging entity. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:819-827.
- Schmutzhard E, Helbok R (2014) Rickettsiae, protozoa, and opisthokonta/metazoa. *Handb Clin Neurol.* 121:1403-1443.
- Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ (2007) Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol.* 7:288-305.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. (2010) Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *EFNS Guidelines.* *Eur J Neurol.* 1-14.
- Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, Kennedy PG; European Federation of Neurological Sciences; European Neurologic Society (2012) EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol.* 19:1278-1291.
- van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H, Peto TE, Roine I, Scarborough M, Schultz C, Thwaites GE, Tuan PQ, Zwinderman AH (2010) Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 9:254-263.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, Lefkowitz L, Cieslak PR, Cetron M, Zell ER, Jorgensen JH, Schuchat A (2000) Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med.* 343:1917-1924.