

H. W. Pfister¹ · D. Eichenlaub²

¹ Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München · ² München

Infektiöse entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems aus neurologischer und internistischer Sicht

Zum Thema

Kopfschmerzen und Fieber sind Kardinalsymptome der eitrigen (bakteriellen) Meningitis, der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis und des Hirnabszesses. Diese 3 Krankheitsbilder gehören zu den wichtigsten behandelbaren Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems. Der ärztliche Erstkontakt mit diesen Patienten betrifft sowohl den Neurologen als auch den Internisten. In allen 3 Fällen ist eine rasche Diagnostik und der sofortige Beginn einer adäquaten Behandlung (mit Antibiotika bzw. Aciclovir) erforderlich. Zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen, die eine Differenzierung dieser Krankheitsbilder erlauben, gehören insbesondere die lumbale Liquoruntersuchung und bildgebende Verfahren wie CT oder MRT. Der vorliegende Beitrag beschreibt ausführlich die klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie dieser 3 wichtigen Krankheitsbilder.

Schlüsselwörter

Meningitis · Enzephalitis · Viruszephalitis · Hirnabszess · ZNS-Erkrankungen

Herpes-simplex-Virusenzephalitis

Die Herpes-simplex-Enzephalitis ist durch die Trias einer akuten fieberhaften ZNS-Erkrankung, eines entzündlichen Liquorsyndroms und eines temporalen Herdbefundes charakterisiert. Bei der Herpes-simplex-Enzephalitis handelt es sich um eine hämorrhagisch nekrotisierende Erkrankung, die zu einem Befall des mediobasalen Temporallappens führt und sich unbehandelt auf den gesamten Temporallappen, Stirnloben und auf die kontralaterale Hemisphäre ausbreitet.

Wichtige Hinweise auf eine temporale Lokalisation der Enzephalitis geben das klinische Bild (z. B. fokaler epileptischer Anfall, Wernicke-Aphasie), ein temporaler Fokus im EEG (Verlangsamungsherd oder epileptogener Fokus) oder temporale Läsionen im Kernspintomogramm. Im Liquor zeigt sich eine lymphozytäre Pleozytose mit Zellzahlen bis 1000/μl (initial auch granulozytäre Pleozytose), eine gering- bis mäßiggradige Eiweißerhöhung (meist unter 100 mg/dl) und in der Regel eine normale Liquorglukose. Klinisch stehen bei der Herpes-simplex-Enzephalitis im Vordergrund: Fieber, Wernicke-Aphasie, fokale oder sekundär generalisierte epileptische Anfälle, Vigilanzstörung, Verwirrtheitssyndrom und Hemiparese [28].

Entscheidend für die schnelle Diagnose dieser Erkrankung sind die Kernspintomographie (Abb. 1) und die Polymerasekettenreaktion (PCR) im Liquor. In der Literatur wurde eine sehr

hohe Sensitivität (98%) und Spezifität (94%) der PCR zum Nachweis von Herpes-simplex-DNA im Liquor mitgeteilt [14]. Serologische Untersuchungen haben ergeben, dass bei etwa 85% der Patienten nach etwa 10–14 Tagen eine virusspezifische intrathekale Antikörperproduktion nachweisbar ist: hiermit ist eine retrospektive Diagnosesicherung möglich. In der Akutphase der Erkrankung ist jedoch die Antikörperbestimmung in der Regel nicht hilfreich.

Therapie

Mit der Therapie (Aciclovir – Zovirax® – 3-mal 10 mg/kg/Tag i.v. über 14 Tage) wird bei klinischem Verdacht (Fieber, fokalneurologische Zeichen oder Vigilanzstörung, Liquorpleozytose) sofort begonnen. Die wichtigste Komplikation ist eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks durch ein zytotoxisches Hirnödem. Geeignete Therapiemaßnahmen zur Senkung des intrakraniellen Drucks sind neben der Intubation mit Beatmung und Hyperventilation (pCO₂ zwischen 32 und 35 mmHg) eine intravenöse medikamentöse Therapie mit hyperosmolaren Substanzen (z. B. Mannit 20%, maximal bis 6-mal 125 ml/Tag in Abhängigkeit von den Serumosmolalitätswerten) und evtl. die Anlage einer

Prof. Dr. Hans-Walter Pfister
Neurologische Klinik,
Ludwig-Maximilians-Universität München,
Marchioninistraße 15, 81377 München

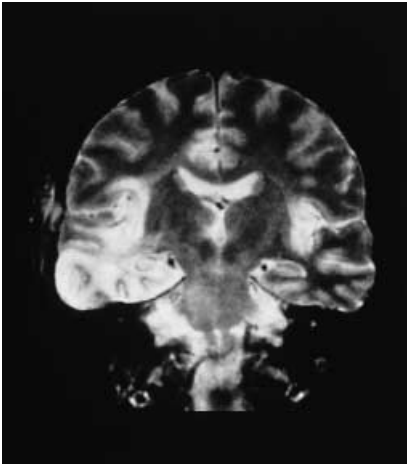


Abb. 1 ▲ Koronares Kernspintomogramm bei einem Patienten mit einer Herpes-simplex-Enzephalitis. Im Kernspintomogramm (T1-Wichtung) zeigt sich rechts temporal eine große Zone erhöhter Signalintensität (beginnend auch links in der Inselregion)

externen intraventrikulären Liquordrainage. In Einzelfällen kann eine unilaterale Dekompressionsoperation erforderlich werden.

Bakterielle Meningitis

Erregerspektrum

Seit Einführung des Haemophilus-Konjugat-Impfstoffes hat die Inzidenz der Haemophilusmeningitiden um über 90% abgenommen. Dies hatte zur Folge, dass zum einen Pneumokokken und Meningokokken nun die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis sowohl im Erwachsenenalter als auch im Kindesalter sind, und zum anderen das Durchschnittsalter der Patienten mit bakterieller Meningitis deutlich angestiegen ist. So lag beispielsweise in einer amerikanischen Studie der Centers for Disease Control der Altersmedian bei Patienten mit bakterieller Meningitis im Jahre 1986 bei 15 Monaten und 9 Jahre später bei 25 Jahren [24].

Im Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis finden sich im Erwachsenenalter neben Pneumokokken und Meningokokken vor allem 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 Meningitis in der Neugeborenenperiode sind Gruppe-B-

Streptokokken, Listerien und gramnegative Enterobakterien.

Klinische Symptomatik

Die bakterielle Meningitis ist klinisch durch Kopfschmerzen, Meningismus und Fieber charakterisiert. Ferner finden sich oft Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Verwirrtheitssyndrome (selten akute Psychose), Vigilanzstörungen und epileptische Anfälle [5]. Bei 75% der Patienten mit einer Meningokokkenmeningitis ist ein makulöses oder petechiales Exanthem nachweisbar [1, 11]. Etwa 5–10% der Meningokokkenkrankungen haben einen fulminanten Verlauf mit Entwicklung eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms, das klinisch vor allem durch große petechiale Blutungen der Haut und Schleimhäute, eine Verbrauchskoagulopathie und ein Kreislaufversagen gekennzeichnet ist. Osler-Knötchen (Osler spots) an Fingern oder Zehen ergeben den dringenden Verdacht auf eine zugrundeliegende septische Endokarditis.

Bei etwa 10–15% der Patienten mit einer eitrigen Meningitis können fokale zerebrale Symptome in Form von Hemiparesen, Tetraparesen, Aphasien und Hemianopsien nachgewiesen werden [27]. Sie sind meist Folge einer Zerebritis (fokalen Meningoenzephalitis) oder einer zerebralen Ischämie bei Arteriitis oder Venenthrombose. Epileptische Anfälle kommen in der Akutphase der Erkrankung bei etwa 20–30% der Patienten vor (Tabelle 1; [22]). Etwa 10% der Patienten haben eine Hirnnervenbeteiligung, insbesondere des III., VI., VII. und VIII. Hirnnerven. Ein Papillenödem ist nur sehr selten nachweisbar. Bleibende Hörstörungen lassen sich bei etwa 10–15% der Patienten nachweisen, bei Patienten mit Pneumokokkenmeningitis sogar bei bis zu 30%.

Im Blut findet sich regelhaft (Ausnahme: immunsupprimierte Patienten) eine Leukozytose und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP). Bei etwa der Hälfte der Patienten mit bakterieller Meningitis sind die Blutkulturen positiv. Der Liquor zeigt bei der bakteriellen Meningitis typischerweise eine granulozytäre Pleozytose über 1000 Zellen/ μ l, eine Eiweißerhöhung (meist über 100 mg/dl) und eine Glukoseerniedrigung (meist unter 30 mg/dl). Bei Patienten mit extrem niedrigen Liquorglukosekonzentrationen (<5 mg/dl) findet

sich in der Regel im Liquor eine sehr große Zahl von Bakterien (Bakterienrasen im Grampräparat). An einzelnen Zentren wird die Bestimmung von Liquorlaktat (>4,5 mmol/l) der Glukosebestimmung vorgezogen. Niedrige Liquorzellzahlen (<1000 Zellen/ μ l) bei der bakteriellen Meningitis können insbesondere in frühen Krankheitsstadien, bei antibiotisch anbehandelten und abwehrgeschwächten (z. B. leukopenischen) Patienten vorkommen.

Die Diagnose der bakteriellen Meningitis basiert auf dem mikroskopischen (Gramfärbung) und kulturellen Erregernachweis im Liquor; ferner besteht die Möglichkeit des Antigennachweises von *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und Gruppe-B-Streptokokken (*S. agalactiae*) mit der Latexagglutinationsmethode.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch sind vor allem folgende Erkrankungen abzugrenzen: Virusmeningitis/Enzephalitis (z. B. Herpes-simplex-Enzephalitis), tuberkulöse Meningitis, Pilzmeningitis (insbesondere Kryptokokkenmeningitis), Amöbenmeningoenzephalitis, Meningealkarzinose, Mollaret-Meningitis, parameningeale Eiterherde (Hirnabszess, epiduraler Abszess, subdurales Empyem), Subarachnoidalblutung und Sinus- bzw. Venenthrombose.

Komplikationen

In der Akutphase der Erkrankung können verschiedene zerebrale oder systemische Komplikationen auftreten (Ta-

Tabelle 1

Wichtige Ursachen epileptischer Anfälle bei bakterieller Meningitis

- Fokale Meningoenzephalitis (Zerebritis)
- Arterielle zerebrale Ischämie (Infarkt)
- Sinusthrombose oder kortikale Venenthrombose
- Hyponatriämie (beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH)
- Subdurales Empyem (bei Kindern: subdurale Effusion) und Hirnabszess
- Nebenwirkung der medikamentösen Therapie (z. B. hohe Penicillindosen bei eingeschränkter Nierenfunktion)

Tabelle 2

Wichtige Komplikationen im Verlauf der bakteriellen Meningitis

Intrakranielle Komplikationen

- Hirnödem mit der Gefahr der Einklemmung
- Zerebrale arterielle Gefäßkomplikationen: Arteriitis, Vasospasmus, fokale kortikale Hyperperfusion, zerebrale Autoregulationsstörung
- Septische Sinusthrombosen (überwiegend des Sinus sagittalis superior) und kortikale Venenthrombosen
- Hydrozephalus
- Zerebritis (Hirnhlegmone)
- Subdurale Effusion (überwiegend bei Kindern)
- *Selten als Folge der Meningitis:* Hirnabszess, subdurales Empyem

Extrakranielle Komplikationen

- Septischer Schock
- Verbrauchskoagulopathie
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
- Arthritis (septisch und reaktiv)
- Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH, oder selten zentraler Diabetes insipidus)
- Spinale Komplikationen (z. B. Myelitis, Infarkt)

belle 2 [17]). Als kritische Zeit im Verlauf der bakteriellen Meningitis wird in der Regel die erste Woche der Erkrankung angesehen, sodass Patienten mit einer bakteriellen Meningitis in der Initialphase der Erkrankung auf einer Intensivstation behandelt werden sollen.

Das *Hirnödem* (insbesondere das vasogene Hirnödem) gilt als wichtigste Ursache einer *intrakraniellen Druckerhöhung* in der Akutphase der Meningitis [18]. Ferner können auch eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens (als Folge einer gestörten zerebrovaskulären Autoregulation oder einer Sinus- bzw. Venenthrombose) und eine Liquorabflussstörung (Hydrozephalus) zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks im Akutverlauf der Meningitis führen. Hirnödeme und intrakranielle Druckerhöhung können

- durch zerebrale Einklemmung und
- durch zerebrale Perfusionsstörungen

für die Meningitispatienten gefährlich werden.

Eine *zerebrovaskuläre Beteiligung* wird in der Regel mit der Kernspintomographie (insbesondere T2-Wichtung, perfusions- und diffusionsgewichtete MRT), der Kernspinalangiographie oder der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) nachgewiesen [7, 16, 20].

Im Verlauf der Meningitis kann es zur Entwicklung eines obstruktiven *Hydrozephalus* (Verschlusshydrozephalus) oder kommunizierenden Hydrozephalus (Hydrocephalus aresorptivus) kommen (Abb. 2; [19]). Bereits am 1. Krankheitstag der eitrigen Meningitis kann sich eine lebensbedrohliche Liquorabflussstörung manifestieren. Bei entsprechendem CT-Befund muss dann eine externe Liquordrainage als lebensrettende Maßnahme angelegt werden. Bei etwa 10% der erwachsenen Patienten mit einer eitrigen Meningitis, bei denen es zur Entwicklung eines Hydrozephalus in der Akutphase der Erkrankung kommt, wird ein dauerhafter ventrikuloperitonealer Shunt erforderlich.

Die häufigste Ursache einer meningitisassoziierten *Hörstörung* ist die eitrige Labyrinthitis, die meist Folge einer Ausbreitung der bakteriellen Entzündung vom Subarachnoidalraum ins Innenohr durch den kochleären Aquädukt (Ductus perilymphaticus) ist. Eine seröse Labyrinthitis gilt als wichtige Ursache einer reversiblen Hörstörung. Ferner müssen beim Auftreten einer Hörstörung im Verlauf der Meningitis mögliche medikamentöse Nebenwirkungen (z. B. Aminoglykosidtherapie, Furosemidgabe) bedacht werden. Diagnostisch werden vor allem die Audiometrie und akustisch evozierte Hirnstammpotentia-

le eingesetzt. Für klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen wird die hochauflösende Kernspintomographie der Schädelbasis verwendet, mit der bei Patienten mit Hörstörung eine Kontrastmittelaufnahme der Kochlea und des N. cochlearis nachgewiesen werden kann [4].

Verlauf und Prognose

Trotz Weiterentwicklung moderner Antibiotika ist insbesondere die Pneumokokkenmeningitis durch eine hohe Letalität gekennzeichnet (Tabelle 3). Insgesamt wird der Anteil von neurologischen Residuen (insbesondere Hörstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, Hemiparese, epileptische Anfälle, seltener Ataxie, Hirnnervenparesen und Sehstörungen wie z. B. homonyme Hemianopsie) mit 10–40% angegeben.

Therapie

Bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine bakterielle Meningitis wird unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquorpunktion durchgeführt. Nach Abnahme von Blutkulturen wird sofort mit der Antibiotikatherapie (Tabelle 4) begonnen. Anschließend erfolgt die Schädel-CT-Untersuchung [9]. Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten mit Verdacht auf eine bakterielle Meningitis werden unmittelbar nach der Blutentnahme (für



Abb. 2 ▲ Im Computertomogramm dieses Patienten mit einer Pneumokokkenmeningitis zeigt sich ein Hydrozephalus in Kombination mit einem Hirnödem: es finden sich verstrichene Sulci

Übersicht

Tabelle 3

Letalität der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter

Erreger	Letalität [%]
Pneumokokken	20–30
Meningokokken	3–10
Listerien	20–30
Staphylococcus aureus	20–40
Gramnegative Erreger	20–30

das Anlegen einer Blutkultur) Antibiotika appliziert. Danach wird ein Schädel-CT durchgeführt und – wenn keine Kontraindikation besteht – anschließend die Liquorpunktion. Kontraindikationen für die Liquorpunktion sind klinische Zeichen der zerebralen Einklemmung (z. B. komatöser Patient, einseitig erweiterte und nicht lichtreagible Pupille, Streckkrämpfe) oder computertomographische Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (deutliches generalisiertes Hirn-ödem, Hydrozephalus, Hirnabszess).

Möglichst bald nach Aufnahme des Patienten muss eine HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung erfolgen. Wenn klinisch (z. B. Otitis) oder im CT mit Knochenfenstertechnik bzw. koronaren CT der Nasennebenhöhlen ein parameningealer Entzündungsherd (z. B. Mastoiditis, Sinusitis) als mögliche Ursache für die bakterielle Meningitis nachgewiesen wird (Abb. 3), muss möglichst schnell (d. h. am Aufnahme-tag) die operative Fokussanierung erfolgen. In Abhängigkeit von der Anamnese und vom klinischen Befund muss evtl. nach anderen infektiösen Foci gesucht werden (z. B. Thoraxröntgen, Abdomensonographie/CT und Echokardiographie).

Die *Empfindlichkeit* der verursachenden Erreger gegen Antibiotika muss in vitro getestet werden, nach Wirkungsprofil wird die Antibiotikatherapie entsprechend angepasst. In bestimmten Regionen wurden innerhalb der letzten Jahre zunehmende Penicillinresistenzraten von Streptococcus pneumoniae berichtet, insbesondere in Frankreich, Spanien, Ungarn und in einzelnen Gebieten in Amerika. Aktuelle Daten in Deutschland zeigen eine intermediäre Empfindlichkeit der Pneumokokken gegen Penicillin (minimale Hemmkonzentrationen zwischen 0,1 und 1 mg/l) bei et-

wa 3% der Stämme; resistente Pneumokokkenstämme mit minimalen Hemmkonzentrationen >2 mg/l fanden sich nicht [13].

Für penicillinresistente Pneumokokken kommen Cephalosporine der Gruppe 3, Vancomycin oder Rifampicin (je nach Resistenzspektrum) in Betracht.

Die *Behandlungsdauer* der bakteriellen Meningitis richtet sich nach dem Ansprechen auf die Therapie und nach der Erregerart. In der Behandlung der Pneumokokken-, H.-influenzae- und Gruppe-B-Streptokokken-Meningitis wird bei Erwachsenen meist eine intravenöse Therapie über 10–14 Tage, bei Meningokokkenmeningitiden über 7–10 Tage empfohlen. In der Behandlung der Listerienmeningitis und der durch gramnegative Enterobakterien verursachten Meningitis wird meist über 3 Wochen therapiert.

Nach Behandlungsbeginn wird eine Liquorkontrollpunktion nach etwa 24–48 h empfohlen, um die Keimfreiheit des Liquors nachzuweisen. Wenn dies der Fall ist, sind bei unkomplizierten Verläufen keine weiteren Liquorkontrollen angezeigt, auch nicht am Ende der Antibiotikatherapie (End-of-treatment-spinal-tap). Wenn der Liquor innerhalb von 3 Tagen nicht steril wird, muss ein Wechsel der Antibiotika in Erwägung gezogen werden. Ferner muss nach per-

sistierenden infektiösen Foci gesucht werden.

Für Patienten mit Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis (z. B. petechiales Exanthem, gramnegative Kokken im Liquorpräparat) ist eine *Isolierung* bis 24 h nach Therapiebeginn erforderlich.

Für die *arteriellen und venösen zerebralen Gefäßkomplikationen* (Arteriitis, Vasospasmus, septische Sinusthrombose oder kortikale Venenthrombose) gibt es bislang keine wissenschaftlich gesicherten Therapieformen. Vielerorts werden erwachsene Patienten mit einer meningitisassoziierten Arteriitis mit Dexamethason (Fortecortin® 3-mal 8 mg/Tag i.v. über 4 Tage) behandelt.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von insgesamt 11 seit 1988 durchgeführten kontrollierten klinischen Studien [15] zur Wirksamkeit von Dexamethason bei Patienten mit eitriger Meningitis (ganz überwiegend Kinder mit Haemophilus-influenzae-Meningitis) zeigte sich, dass

- ▶ Dexamethason die Inzidenz von Hörstörungen bei Kindern mit Haemophilus-influenzae-Meningitis signifikant senkte (heutzutage ist dies allerdings von untergeordneter Bedeutung, da in Ländern mit ausreichender Haemophilus-influenzae-Impfdichte die Erkrankung sehr selten geworden ist).

Tabelle 4

Häufige Erreger der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und entsprechende Empfehlungen zur Antibiotikatherapie

Alter	Typische Erreger	Empfohlene Antibiotika
<1 Monat	Gramnegative Enterobacteriaceae (z. B. Escherichia coli, Klebsiella) Streptokokken, insbesondere Gruppe-B-Streptokokken (S. agalactiae) Listeria monocytogenes	Cefotaxim plus Ampicillin
Kleinkinder, Kinder	Neisseria meningitidis S. pneumoniae Haemophilus influenzae ^b	Ceftriaxon ^a
Erwachsene	Neisseria meningitidis S. pneumoniae Listerien, Haemophilus influenzae, andere Streptokokken	Ceftriaxon ^a plus Ampicillin

^a Oder Cefotaxim. ^b Seit Einführung der H.-influenzae-Impfung hat die Inzidenz deutlich abgenommen



Abb. 3 ◀ Das CT in Knochenfenstertechnik bei diesem Patienten mit einer eitrigen Meningitis zeigt eine verschattete Keilbeinhöhle, entsprechend einer Sinusitis sphenoidalis als Ausgangspunkt der Meningitis

- ▶ Dexamethason auch zu einer verminderten Inzidenz von Hörstörungen bei der Pneumokokkenmeningitis führte, wenn es früh im Krankheitsverlauf gegeben wurde,
- ▶ Dexamethason zu keiner signifikanten Reduktion der Häufigkeit neurologischer Residuen (abgesehen von Hörstörungen) führte.

Die Antikoagulation *septischer Sinus-/Venenthrombosen* bei der bakteriellen Meningitis ist umstritten [23, 25]. Prospektive kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Heparin bei septischen Sinus-/Venenthrombosen liegen bisher nicht vor. In einer retrospektiven Studie zeigte sich ein günstiger Effekt der Heparintherapie bei Patienten mit septischer Sinus-cavernosus-Thrombose [25]. Wir halten eine Antikoagulation mit Heparin (Zielwert: doppelte PTT) bei kernspintomographisch (MR-angiographisch) oder in der DSA nachgewiesenen septischen Sinus-/Venenthrombosen in Folge einer bakteriellen Meningitis für gerechtfertigt.

Bei computertomographischem Nachweis eines generalisierten *Hirnödems* erfolgt eine intravenöse Osmotherapie mit 20%-Mannit (in Abhängigkeit von der Ausprägung des Befundes und vom klinischen Zustand bis 6-mal 125 ml i.v./Tag), eine Oberkörperhochlagerung (30°) und bei beatmeten Patienten eine Hyperventilation (Zielwert pCO_2 32–35 mmHg). Bei Vorliegen einer Liquorabflussstörung (*Hydrozephalus*) wird eine externe intraventriculäre Liquordrainage zur Abnahme von Liquor und Registrierung des intrakraniellen Drucks (ICP) angelegt. Bei Auftreten eines *epileptischen Anfalls* werden Antiepileptika (z. B. Phenytoin-Infusionskonzentrat) gegeben.

Experimentelle antiinflammatorische medikamentöse Therapieansätze

Verschiedene antiinflammatorische Substanzen z. B. Antioxidanzien, Caspase-Inhibitoren, zeigten in Tiermodellen der bakteriellen Meningitis (insbesondere bei der Ratte und beim Kaninchen) günstige Effekte. Mit Ausnahme von Dexamethason wurden diese Substanzen bisher bei Menschen mit bakterieller Meningitis nicht eingesetzt. Weitere experimentelle Studien, insbesondere Untersuchungen in fortgeschrittenen Meningitisstadien, sind erforderlich, um zu klären, welche dieser Therapieformen Eingang in die klinische Praxis finden kann.

Chemoprophylaxe der Meningokokkenmeningitis

Bereits bei begründetem Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis muss eine Meldung an die zuständigen Gesundheitsbehörden erfolgen, damit eine lokale Häufung von Erkrankungsfällen rechtzeitig erkannt werden kann. Enge Kontaktpersonen sollten ausfindig gemacht, über das erhöhte Risiko und mögliche Symptome einer Meningokokkenkrankung (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen) aufgeklärt und ihnen eine Chemoprophylaxe empfohlen werden [12].

Die Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums enger Kontaktpersonen sind in etwa 3–4% der Fälle mit dem pathogenen Keim des Indexpatienten besiedelt. Diese Personen sind daher nicht nur besonders gefährdet zu erkranken, sondern spielen auch eine entscheidende Rolle für die Verbreitung des Erregers. *Enge Kontaktpersonen* sind [21]:

- ▶ alle Haushaltsmitglieder,
- ▶ Personen, die wahrscheinlich mit oropharyngealen Sekreten des Patienten in Kontakt gekommen sind (z. B. enge Freunde, Intimpartner, evtl. Banknachbarn in der Schule, medizinisches Personal, z. B. nach Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation oder 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 und Kasernen.

Da die sekundären Erkrankungen bei Kontaktpersonen meist innerhalb der ersten Tage nach Erkrankungsbeginn des Indexpatienten auftraten, sollte die Chemoprophylaxe so rasch wie möglich (idealerweise innerhalb der ersten 24 h) begonnen werden und kann daher nicht vom Ergebnis eines Rachenabstrichs abhängig gemacht werden. Nach mehr als 14 Tagen hat die Anwendung einer Chemoprophylaxe wahrscheinlich nur noch wenig oder keinen Sinn mehr.

In der Chemoprophylaxe werden

- Rifampicin,
- Ciprofloxacin und
- Ceftriaxon

verwendet. Rifampicin und Ciprofloxacin sollten während der Schwangerschaft nicht gegeben werden. Auch ist Ciprofloxacin für die Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen (d. h. <18 Jahren) ungeeignet. Schwangere und Kinder können eine Prophylaxe mit Ceftriaxon (Rocephin®, 250 mg i.m. bei Erwachsenen und 125 mg i.m. bei Kindern) erhalten.

Meldepflicht

Meldepflichtig ist nach dem am 1. Januar 2001 in Deutschland in Kraft getretenen neuen Infektionsschutzgesetz (IfSG) der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Meningokokkenmeningitis oder -sepsis [2].

Hirnabszess

Der Hirnabszess entwickelt sich aus einer fokalen Entzündung des Hirnparenchyms (Zerebritis). Ursächlich wer-

den Hirnabszesse vorwiegend durch bakterielle Eitererreger, seltener durch Pilze, Mykobakterien, Aktinomyzeten und Parasiten hervorgerufen. Hirnabszesse sind meist solitär, kommen aber bei 1/4 der Patienten multipel vor. Solitäre Hirnabszesse sind überwiegend frontal oder temporal lokalisiert, in abnehmender Häufigkeit parietal, zerebellär und okzipital. Hirnabszesse finden sich selten im Hirnstamm, in der Hypophyse, in den Basalganglien (mit Ausnahme von Toxoplasma-gondii-Infektionen) und im Thalamus. Multiple Hirnabszesse sind in der Regel die Folge einer hämatogenen Erregeraussaat.

Die wichtigsten *Ursachen* eines Hirnabszesses sind

- ▶ ein fortgeleiteter parameningealer entzündlicher Herd, z. B. eine chronische Otitis media oder paranasale Sinusitis,
- ▶ eine hämatogen metastatische Absiedlung eines fernen Eiterherdes und
- ▶ eine vorausgegangene neurochirurgische Operation oder ein vorausgegangenes Schädelhirntrauma (offene Schädelhirnverletzung).
- ▶ Die Ursache bleibt bei 10–30% der Patienten mit Hirnabszess unklar (sog. kryptogener Hirnabszess).

Otogene Abszesse (z. B. infolge einer chronischen Otitis media) oder Abszesse infolge einer Mastoiditis sind überwiegend solitäre Abszesse und meist im Temporallappen oder seltener im Kleinhirn lokalisiert [3]. Die Entzündung der paranasalen Sinus (z. B. Sinusitis frontalis, ethmoidalis, maxillaris oder sphenoidalis) kann durch eine Hirnabszessentwicklung im Frontallappen oder seltener im Temporallappen kompliziert sein. Die häufigsten primären Infektionsquellen eines hämatogen entstandenen Hirnabszesses sind die Lungen (z. B. Bronchiektasen, Lungenabszess, Pleuraempyem, Pneumonie), das Herz (z. B. kongenitale Herzkrankheit) sowie eine Bakteriämie oder Sepsis bei Infektionen der Zähne und Tonsillen, eitrigen Haut- und Wundinfektionen, abdominalen und pelvinen Infektionsherden oder einer Osteomyelitis [6]. Hirnabszesse nach neurochirurgischen Operationen (z. B. Hypophysenoperation) oder nach offe-

nen Schädel-Hirn-Verletzungen machen etwa 10% der Hirnabszesse aus.

Immunsupprimierte Patienten (z. B. AIDS, Lymphom, Leukämie, Karzinom, Diabetes mellitus, immunsuppressive Therapie, i.v.-Drogenabhängigkeit) haben ein erhöhtes Risiko, an einem Hirnabszess zu erkranken.

Ein Hirnabszess entwickelt sich meist innerhalb von 2 Wochen in 4 Stadien:

- frühe Zerebritis (Stadium 1),
- späte Zerebritis (Stadium 2),
- frühe Kapselbildung (Stadium 3),
- späte Kapselbildung (Stadium 4).

Hirnabszesse sind häufig polymikrobiell verursacht. Bei etwa der Hälfte der Patienten können 2 oder mehr Erreger (oft Anaerobier) nachgewiesen werden. Die häufigsten aus intrakraniell Eiter isolierten Erreger sind Streptokokken, insbesondere Streptococcus milleri und Peptostreptococcus, Bacteroides-Spezies, insbesondere Bacteroides fragilis, gramnegative Enterobakterien (z. B. Proteus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella) und Staphylococcus aureus. Bei mehr als 80% der Patienten gelingt der Erregernachweis aus dem Abszesseiter. Als typische Erreger eines Hirnabszesses bei abwehrgeschwächten Patienten gelten Toxoplasma gondii, Nocardia asteroides, Pilze (z. B. Aspergillus-Spezies, Candida), Mykobakterien und Listeria monocytogenes.

Klinische Symptome und Diagnostik

Die häufigsten *neurologischen Symptome* beim Hirnabszess sind Kopfschmerzen (70–90%), Fieber (50%), fokalneurologische Symptome, insbesondere Hemiparese, Aphasie, Hemianopsie, Ataxie und Hemihypästhesie (20–50%), Bewusstseinsstörung (20–30%), Übelkeit, Erbrechen (25–50%), Stauungspapille (25–40%), Meningismus (25–30%) und epileptische Anfälle (20–30%). Als klassische Trias gilt Fieber, Kopfschmerzen und fokalneurologisches Defizit.

Diagnostische Methode der Wahl ist die kraniale Computertomographie oder Kernspintomographie (Abb. 4). In der Frühphase der Erkrankung findet sich im Schädel-CT ein hypodenses Areal mit geringerer oder fehlender Kontrastmittelaufnahme [29]. Nach Bildung der Abszesskapsel kommt es zu

einer ringförmigen Kontrastmittelaufnahme mit perifokalem Ödem und Raumforderung. Ein Hydrozephalus findet sich, wenn der Hirnabszess zu einer Liquorabflussstörung führt. Die Kernspintomographie ist im Nachweis des zerebrischen Frühstadiums sensibler als das CT.

Eine *Liquorpunktion* ist bei allen Patienten mit raumforderndem Hirnabszess wegen der Einklemmungsgefahr *kontraindiziert*. Zudem ist die diagnostische Aussagekraft des Liquors gering. Im Liquor finden sich nur eine unspezifische, überwiegend lymphozytäre Pleozytose und Eiweißerhöhung. Bei 20% der Patienten ist der Liquor normal. Liquorkulturen sind steril, wenn nicht zusätzlich eine Meningitis vorliegt.

Folgende *Laboruntersuchungen* können diagnostisch hilfreich sein: Blutbild (Leukozytose bei 50% der Erwachsenen und 70–80% der Kinder mit Hirnabszess), BKS (erhöht bei 50–65% der Patienten), C-reaktives Protein (in 80–90% der Fälle erhöht). Der stereotaktisch gewonnene Abszesseiter wird mittels Gramfärbung untersucht. Eine bakteriologische Routinekultur, eine anaerobe Kultur sowie bei abwehrgeschwächten Patienten auch eine Kultur auf Pilze und Mykobakterien sollten angelegt werden. Zur *Fokussuche* dienen ein Schädel-CT in Knochenfenstertechnik zur Beurtei-



Abb. 4 ▲ Im transversalen Kernspintomogramm (T1-Wichtung nach Kontrastmittelaufnahme) zeigt sich eine ringförmig kontrastmittelaufnehmende Raumforderung, einem Hirnabszess entsprechend

lung der Nasennebenhöhlen und des Mastoids, eine HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung, zahnärztliche Untersuchung (evtl. mit entsprechender Röntgendiagnostik), Thoraxröntgen und Abdomenultraschalluntersuchung (evtl. CT) und ein Echokardiogramm. Eine HIV-Serologie sollte durchgeführt werden. Blutkulturen sollten angelegt werden, obwohl sie bei nur weniger als 10% der Patienten positiv sind [8].

Die wichtigsten *Differentialdiagnosen* von Hirnabszessen sind primäre Hirntumoren und Metastasen, die Herpes-simplex-Enzephalitis (bei temporärer Abszesslokalisation), zerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hirninfarkt im Stadium der Luxusperfusion, Sinus-/Venenthrombose mit venösem Infarkt) und subdurales Empyem.

Therapie

Meist wird für die empirische Initialtherapie des Hirnabszesses eine Antibiotikakombination aus einem Cephalosporin (z. B. Ceftriaxon, Rocephin® 1-mal 4 g/Tag i.v. oder Cefotaxim, Claforan® 3-mal 3–4 g/Tag i.v.) und einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum (z. B. Metronidazol, Clont®, 3-mal 0,5 g/Tag i.v.) empfohlen. Bei Patienten, bei denen der Hirnabszess Folge eines Traumas oder einer neurochirurgischen Operation ist, muss ein staphylokokkenwirksames Antibiotikum hinzugegeben werden, z. B. Vancomycin 2-mal 1 g/Tag i.v. (Dosierung nach Serumspiegelbestimmung) oder Rifampicin (Rifa® 0,6 g/Tag i.v. oder p.o.). Dem Vancomycin ist bei Verdacht auf Infektionen mit methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* der Vorzug zu geben. Beim nosokomial entstandenen Hirnabszess kommt auch eine initiale Behandlung mit Meropenem (Meronem® 3-mal 2 g/Tag i.v.) und Vancomycin in Betracht; ausreichende klinische Erfahrungen mit dieser Kombination liegen allerdings nicht vor.

Eine (zunächst) alleinige Antibiotikatherapie (ohne stereotaktische Punktion) kommt in Abhängigkeit vom klinischen Befund in Betracht:

- ▮ in zerebrischen Frühstadien vor Bildung einer Abszessmembran,

- ▮ bei Abszessen unter 2(–3) cm Durchmesser,
- ▮ bei inoperablen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand,
- ▮ bei Patienten mit multiplen Abszessen und Patienten mit Hirnstammabszessen.

Selbstverständlich müssen engmaschige klinische und CT-Verlaufsuntersuchungen erfolgen, um Veränderungen rasch zu erfassen.

Einheitliche Angaben zur Antibiotikatherapiedauer liegen in der Literatur nicht vor. Von den meisten Autoren wird eine intravenöse Antibiotikagabe von mindestens (4–)6 Wochen (in Abhängigkeit von der Klinik und dem CT-Befund evtl. auch länger) empfohlen, um Rezidive zu vermeiden. Der Effekt einer oralen Weiterbehandlung mit Antibiotika nach initialer 4- bis 6-wöchiger intravenöser Therapie, z. B. mit Cotrimoxazol (Eusaprim®), ist nicht systematisch untersucht.

Operative Therapie

Heutzutage gilt als operative Methode der Wahl eine CT (oder MRT) -gesteuerte stereotaktische Punktion. Damit ist es möglich, die Diagnose zu bestätigen, den Erregernachweis zu erbringen und den intrakraniellen Druck zu senken. Über einen eingelegten dicken Ventrikelkatheter wird die Abszeshöhle täglich mit 10 ml NaCl-Lösung gespült, bis das Aspirat klar ist, meist 5 Tage lang [26].

Eine Exzision des Abszesses (mit Kapsel) nach Trepanation wird meist empfohlen, wenn

- ▮ ein Fremdkörper (wie z. B. Knochensplitter oder Haare) entfernt werden muss,
- ▮ der Abszess gekammert ist,
- ▮ eine Fistelbildung (d. h. Zeichen einer extrakraniellen Kommunikation) vorliegt, z. B. Luftnachweis in einem frontalen Hirnabszess mittels CT oder Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels bei schwerer Sinusitis frontalis), oder
- ▮ keine dauerhafte Besserung nach 2 stereotaktischen Aspirationen zu erreichen ist.

Oft wird auch bei Pilzabszessen oder Nokardienabszessen eine Exzision erforderlich werden.

Weitere Therapie

Bei Nachweis eines deutlichen, raumfordernden perifokalen Ödems im CT wird von vielen Autoren zur Senkung des intrakraniellen Drucks *Dexamethason* (z. B. 3-mal 2 mg/Tag i.v.; [26]) empfohlen. Die Dauer der Kortikosteroidtherapie (in absteigender Dosierung) wird uneinheitlich angegeben und liegt zwischen wenigen Tagen bis zu 2 Wochen. Bei klinischen Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks sollten zusätzlich osmotisch wirksame Substanzen (z. B. Mannit) gegeben werden.

Beim Auftreten eines epileptischen Anfalls oder epilepsietypischer Muster im EEG wird mit einer antiepileptischen Therapie (z. B. Phenytoin) begonnen. Die antikonvulsive Therapie sollte für 1 Jahr fortgeführt werden. Wenn der Patient anfallsfrei ist und das EEG keine epilepsietypischen Muster zeigt, können die Antiepileptika ausschleichend abgesetzt werden.

Wird ein primärer Fokus nachgewiesen (wie z. B. eine Otitis, Sinusitis oder Bronchiektasen), ist in Absprache mit den HNO-Ärzten und Chirurgen eine rasche operative Sanierung anzustreben. Bei zunehmendem neurologischen Defizit wird in der Regel primär die operative Behandlung des Hirnabszesses erfolgen.

Prognose und Verlauf

Ungünstige Prädiktoren sind ein höheres Lebensalter, eine Bewusstseinsstörung bei Aufnahme, multiple Abszesse, Pilze als Erreger und ein Einbruch des Abszesses in die Ventrikel. Die Letalität von Hirnabszessen liegt bei unter 10% [10, 30]. Häufigste Todesursachen sind erhöhter intrakranieller Druck mit Einklemmung und Durchbruch des Abszesses mit Entwicklung eines Pyozephalus oder einer eitrigen Meningitis. Rezidive werden trotz adäquater operativer und antibiotischer Therapie des Hirnabszesses in 5% der Fälle beobachtet. Etwa 70% der Überlebenden zeigen eine Restitutio ad integrum. Rund 30% haben Residualsymptome (z. B. Psychosyndrom, Epilepsie, Hemiparese).

Fazit für die Praxis

Zu den wichtigsten akuten, fieberhaften meningoenzephalitischen Krankheitsbildern gehören die bakterielle (eitrige) Meningitis und die Herpes-simplex-Enzephalitis. Diese Erkrankungen erfordern eine rasche Diagnosestellung und einen sofortigen Therapiebeginn. Manchmal ist es nicht möglich, in der Initialphase eine beginnende eitrige Meningitis von einer Herpes-simplex-Enzephalitis zu unterscheiden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Liquorerstpunktion eine granulozytäre Liquorpleozytose mit Zellzahlen unter 1000/µl zeigt. Bis zur eindeutigen diagnostischen Einordnung muss dann initial eine Kombination aus Antibiotika und Aciclovir verabreicht werden. Zu den subakuten infektiösen bakteriologischen Krankheitsbildern des zentralen Nervensystems gehört der Hirnabszess. Von entscheidender diagnostischer Bedeutung sind hier bildgebende Verfahren wie CT und MRT. Eine Antibiotikatherapie in Kombination mit der häufig erforderlichen neurochirurgischen Intervention führt bei den meisten Patienten zu einer klinischen Ausheilung.

Literatur

- 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
- Bales S, Schnitzler N (2000) Melde- und Aufzeichnungspflicht für Krankheiten und Krankheitserreger. *Dtsch Arztebl* 97: 2943–2949
- Cochrane DD (1999) Consultation with the specialist. *Brain abscess. Pediatr Rev* 20: 209–215
- Dichgans M, Jäger L, Mayer T, Schorn K, Pfister HW (1999) Bacterial meningitis in adults: demonstration of inner ear involvement using high-resolution MRI. *Neurology* 52: 1003–1009
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Swartz MN (1993) Acute bacterial meningitis. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328: 21–28
- Fritz DP, Nelson PB (1997) Brain abscess. In: Roos RL (ed) *Central nervous system infectious diseases and therapy*. Dekker, New York, pp 481–497
- Haring HP, Rötzer HK, Reindl H, Berek K, Kampfl A, Pfausler B, Schmutzhard E (1993) Time course of cerebral blood flow velocity in central nervous system infections. *Arch Neurol* 50: 98–101
- Henson JW, Ferraro MJ (1993) A 71-year old woman with confusion, hemianopia, and an occipital mass. *N Engl J Med* 329: 1335–1341
- Heyderman RS, Klein NJ (2000) Emergency management of meningitis. *J R Soc Med* 93: 225–229
- Juneau P, Black PM (1993) Intra-axial cerebral infectious processes. In: *Brain Surgery, Vol. 1*. Apuzzo MLJ (ed) Churchill Livingstone, New York, pp 1411–1414
- Kaplan SL (1999) Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 579–594
- Kastenbauer S, Grabein B, Pfister HW (2000) Prophylaxe der Meningokokkenmeningitis. *Nervenarzt* 71: 134–137
- 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
- Lakeman FD, Whitley RJ, the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (1995) Collaborative Antiviral Study Group. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 171: 857–863
- McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al. (1997) Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 278: 925–931
- Müller M, Merkelbach S, Hermes M, König J, Schimrigk K (1998) Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. *J Neurol* 245: 87–92
- 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, Koedel U, Paul R (1999) Acute meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 1: 153–159
- Pfister HW (2001) Meningitis. Kohlhammer, Stuttgart (in Druck)
- Ries S, Schminke U, Fassbender K, Daffertshofer M, Steinke W, Hennerici M (1997) Cerebrovascular involvement in the acute phase of bacterial meningitis. *J Neurol* 244: 51–55
- Robert Koch Institut (1999) Meningokokken als Krankheitserreger in Deutschland 1998. *Epidemiol Bull* 9: 56–57
- Roos KL (1998) Bacterial meningitis. In: Roos KL (ed) *Central nervous system infectious diseases and therapy*. Dekker, New York, pp 99–126
- Schmutzhard E, Aichner F, Berek K et al. (1989) Akute Komplikationen der Pneumokokken-Meningoenzephalitis. *Intensivbehandlung* 14: 91–95
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. (1997) Bacterial meningitis in the United States in 1996. *N Engl J Med* 337: 970–976
- Southwick FS (1995) Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. *Curr Clin Trop Infect Dis* 15: 179–203
- Steiger HJ, Reulen HJ (1999) *Manual Neurochirurgie*. Ecomed, Landsberg
- Swartz MN (1984) Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. *N Engl J Med* 311: 912–914
- Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C et al. (1982) Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 247: 317–320
- Wong J, Quint DJ (1999) Imaging of central nervous system infections. *Semin Roentgenol* 34: 123–143
- Yang SY, Zhao C (1993) Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol* 39: 290–296