

- 13.5.7.2 Antibiotikatherapie – 430
- 13.5.7.3 Andere medikamentöse Maßnahmen – 430
- 13.5.7.4 Behandlung des primären Fokus – 430
- 13.5.8 Verlauf – 430
- Literatur zu Kap. 13.5 – 430
- 13.6 **Intrakranielles subdurales Empyem – 431**
 - 13.6.1 Definitionen – 431
 - 13.6.2 Epidemiologie – 431
 - 13.6.3 Ätiologie/Pathogenese – 431
 - 13.6.4 Symptomatik – 431
 - 13.6.5 Diagnostik – 432
 - 13.6.6 Differenzialdiagnosen – 432
 - 13.6.7 Therapie – 432
 - 13.6.8 Verlauf – 433
 - Literatur zu Kap. 13.6 – 433
- 13.7 **Intrakranieller epiduraler Abszess – 433**
 - 13.7.1 Definition – 433
 - 13.7.2 Epidemiologie – 433
 - 13.7.3 Ätiologie/Pathogenese – 433
 - 13.7.4 Symptomatik – 433
 - 13.7.5 Diagnostik – 433
 - 13.7.6 Differenzialdiagnosen – 434
 - 13.7.7 Therapie – 434
 - 13.7.8 Verlauf – 434
 - Literatur zu Kap. 13.7 – 434
- 13.8 **Septische Sinus-/Venenthrombose – 435**
 - 13.8.1 Definition – 435
 - 13.8.2 Epidemiologie – 435
 - 13.8.3 Ätiologie/Pathogenese – 435
 - 13.8.3.1 Thrombose des Sinus cavernosus – 435
 - 13.8.3.2 Thrombose des Sinus transversus – 435
 - 13.8.3.3 Thrombose des Sinus sagittalis superior – 435
 - 13.8.4 Symptomatik – 435
 - 13.8.5 Diagnostik – 435
 - 13.8.6 Therapie – 436
 - 13.8.7 Verlauf – 436
 - Literatur zu Kap. 13.8 – 437

13.1 Akute Meningitis

F. Winkler, H.-W. Pfister

13.1.1 Definitionen

Die akute Meningitis ist eine Entzündung der Pia mater und der Arachnoidea. Von der noch immer mit einer relevanten Letalität und Morbidität verbundenen akuten bakteriellen (eitrigen) Meningitis ist die akute apurulente oder seröse Meningitis z. B. viraler Genese zu unterscheiden.

Bakterielle Erreger einer Meningitis sind v. a. Pneumokokken, Meningokokken, Gruppe-B-Streptokokken, *Listeria monocytogenes* – heutzutage seltener – *Haemophilus influenzae*; unter den viralen Erregern finden sich v. a. Enteroviren und Viren der Herpesgruppe (Pfister 2002).

13.1.2 Epidemiologie

Weltweit kommt es zu etwa 1,2 Mio. Fälle einer bakteriellen Meningitis pro Jahr; 135.000 dieser Patienten sterben (WHO 2000). Die Inzidenz der akuten bakteriellen Meningitis in Industriestaaten wird auf jährlich bis zu 5–10 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt. Nachdem die Häufigkeit der H.-influenzae-Typ-B-Erkrankungen durch Einführung der Schutzimpfung in den 1990er Jahren um über 90% zurückgegangen ist (Schuchat et al. 1997), ist nun *Streptococcus pneumoniae* der häufigste bakterielle Erreger einer eitrigen Meningitis. Damit ist das Durchschnittsalter (Median) der Patienten mit bakterieller Meningitis von 15 Monaten auf nun 25 Jahre angestiegen; die bakterielle Meningitis ist somit nicht mehr eine Erkrankung vorwiegend des Kindesalters.

Die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis waren in einer großen amerikanischen Studie (Schuchat et al. 1997)

- Pneumokokken (47%),
- Meningokokken (25%),
- Gruppe-B-Streptokokken (12%),
- *Listeria monocytogenes* (8%) und
- *Haemophilus influenzae* (8%).

Gruppe-B-Streptokokken waren die häufigsten Keime der Meningitis in der Neugeborenenperiode (ungefähr 70% der Fälle); Pneumokokken (45% der Fälle) und Meningokokken (31%) dominierten im Säuglings-/Kleinkindesalter (1–23 Monate). Der häufigste Keim der Meningitis in der Altersgruppe zwischen 2 und 18 Jahren war *Neisseria meningitidis*. Bei Erwachsenen über 18 Jahren fanden sich v. a. Pneumokokken (62% der Fälle), aber auch Meningokokken, Listerien und Staphylokokken.

Von den 84 bekannten Serotypen von Pneumokokken sind nur wenige Serotypen für die meisten Meningitiden in Deutschland verantwortlich zu machen, nämlich die Serotypen 14, 18C, 6B, 23F, 19A und 7F (Kries et al. 2000). Gramnegative Enterobakterien inkl. *Pseudomonas aeruginosa* machen ca. 10% der Fälle aus, anaerobe Bakterien weniger als 1%. In 10–30% der eitrigen Meningitiden ist kein Erregernachweis möglich. Mehr als ein Erreger werden bei etwa 1% der Fälle im Liquor nachgewiesen, insbesondere bei Patienten mit Abwehrschwäche, be-

kanntem Schädel-Hirn-Trauma oder vorausgegangener neurochirurgischer Operation.

Meldepflichtig nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG; § 6 und 7) sind die Meningokokkenmeningitiden und andere durch Erregernachweis gesicherte bakterielle und virale Meningitiden wie z. B. die Listerienmeningitis (für eine vollständige Liste s. IfSG; § 7).

! Nach dem im Januar 2001 in Deutschland in Kraft getretenen Infektionsschutzgesetz ist bereits bei Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis die Meldepflicht gegeben.

13.1.3 Prophylaxe

13.1.3.1 Chemoprophylaxe

Das Erkrankungsrisiko für enge Kontaktpersonen von Patienten mit *Haemophilus influenzae*-Typ-B- oder Meningokokkenmeningitis liegt etwa 200- bis 1000-mal über dem Risiko der Allgemeinbevölkerung. Daraus ergibt sich unter bestimmten Bedingungen die Indikation zur antibiotischen Prophylaxe von Kontaktpersonen. Die Richtlinien für Meningokokkeninfektionen finden sich in Abschn. 29.4.1.6, S. 960–961.

Bei der *Haemophilus influenzae*-Meningitis ist die Chemoprophylaxe mit Rifampicin für alle in einem Haushalt lebenden Personen (außer Schwangeren) nur dann indiziert, wenn ein an einer Meningitis erkranktes Kind unter 4 Jahren nicht oder unvollständig gegen H. influenzae immunisiert ist. Eine Chemoprophylaxe ist nicht mehr sinnvoll, wenn der Kontakt zum Indexpatienten mehr als 7 Tage zurückliegt. Die Rifampicindosierung beträgt bei Erwachsenen 2-mal 600 mg/Tag und bei Kindern 2-mal 10 mg/kgKG/Tag jeweils für 2 Tage per os. Alternativ kann Ceftriaxon (z. B. 250 mg i.m. für Schwangere und 125 mg i.m. für Kinder <15 Jahren) gegeben werden.

13.1.3.2 Impfungen

Hier sei auf die Abschnitte 29.2.5.8, S. 930–931 (*S. pneumoniae*), 29.4.1.6, S. 960–961 (*N. meningitidis*) und 29.5.7.6, S. 1004 (*H. influenzae*) verwiesen.

13.1.4 Ätiologie/Pathogenese

Für die Pathogenese der bakteriellen Meningitis sind die Virulenz des Erregers auf der einen und die inflammatorische Reaktion des Wirtes auf der anderen Seite von zentraler Bedeutung. Ein »erfolgreicher« meningeealer Erreger muss zunächst die Schleimhaut kolonisieren, anschließend diese penetrieren und dann intravaskulär überleben; in Folge muss er die Blut-Hirn-Schranke passieren, im Liquorraum überleben und sich dort vermehren. Das Vorhandensein von Erregern triggert eine entzündliche Antwort des Wirtes und führt dadurch zu den klinischen Symptomen und den Komplikationen der Meningitis.

Für die Adhärenz an der Schleimhaut des Nasen-Rachenraums sind spezielle, meist typenspezifische Oberflächenstrukturen der Bakterien verantwortlich, z. B. die Kapsel bei Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* und die Pili bei

Meningokokken. Die Adhärenz beruht auf der irreversiblen Bindung zwischen bakteriellen Adhäsinen und zellulären Rezeptoren. In der Folge vermehren sich die Bakterien und schädigen die Schleimhaut. Die Invasion der Bakterien wird durch bakterielle Virulenzfaktoren wie Polysaccharide, Kapsel, Proteasen und Toxine gefördert. Diesen stellen sich die lokalen Abwehrsysteme der Schleimhaut (z. B. Lysozym oder sekretorisches Immunglobulin A) entgegen. Die Bakterien gelangen entweder transzellulär über Vakuolenbildung oder durch den interzellulären Bereich (parazellulär) der Epithelzellen in das intravasculäre Kompartiment. Über hämatogene Erregerausbreitung oder per continuitatem gelangen die Bakterien ins ZNS.

Ein Überleben der Bakterien im Liquorraum ist aufgrund der unzulänglichen lokalen Abwehrmechanismen möglich: Die Phagozytose von bekapselten Mikroorganismen als wichtigste Abwehrfunktion der Leukozyten ist im Liquor in Folge niedriger Konzentrationen von antikapsulären Antikörpern und Komplement unzureichend (Scheld 1984). Dieser Umstand macht deutlich, dass die frühe und suffiziente Antibiotikatherapie zur Kontrolle der Infektion unersetzlich ist.

Tierexperimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben außerdem verdeutlicht, dass die im Verlauf der Meningitis auftretenden zerebralen Komplikationen hauptsächlich Folge entzündlicher Reaktionen des Wirtes auf bakterielle Komponenten sind. Man geht heutzutage davon aus, dass bakterielle Oberflächenkomponenten (z. B. Teichonsäure oder Peptidoglykan der gram-positiven Erreger und Lipopolysaccharide der gramnegativen Erreger) im Subarachnoidalraum die lokale Produktion verschiedener inflammatorischer Mediatoren induzieren, z. B. Zytokine wie Interleukin (IL)-1, Tumornekrosefaktor α und IL-6 (Leib 1999). Es kommt in der Folge zur Bildung einer Reihe von Substanzen, die potenziell zur Schädigung des Wirtes führen können; genannt seien hier reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies und proteolytische Enzyme wie die Matrix-Metalloproteinasen (Koedel u. Pfister 1999; Leib 1999).

13.1.5 Symptomatik

Die bakterielle (eitrige) Meningitis entsteht

- als Komplikation einer Infektion in der Nachbarschaft (»Durchwanderungsmeningitis«, z. B. bei Otitis, Sinusitis, Mastoiditis, Hirnabszess, subduralem Empyem),
- hämatogen durch Bakteriämie (z. B. Meningokokkeninfektionen) oder bei fernem septischem Herd (z. B. Pneumonie, Endokarditis),
- postoperativ (nach neurochirurgischen Operationen, z. B. bei externer Liquordrainage und Ventrikulitis),
- selten iatrogen (Inokulationsmeningitis, z. B. nach periduraler Anästhesie, paravertebraler Injektion, Ventrikeldrainage oder sehr selten nach Lumbalpunktion).

Charakteristische Symptome sind die klassische Trias

1. Kopfschmerzen,
2. Meningismus und
3. Fieber,

ferner *Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Verwirrtheit (selten akute Psychose), Vigilanzstörung und epileptische Anfälle* als Ausdruck einer Meningoenzephalitis.

Der *Meningismus* ist auch bei der Mehrzahl der bewusstseinsgestörten (komatösen) Patienten mit bakterieller Meningitis noch nachweisbar (Lambert 1994), kann bei Kindern, älteren Patienten und sehr früh im Krankheitsverlauf allerdings gering ausgeprägt sein oder sogar fehlen.

Weitere klassische klinische Zeichen einer eitrigen Meningitis sind die positiven Zeichen nach *Kernig* (das in der Hüfte und im Knie gebeugte Bein wird im Knie gestreckt, bei Vorliegen einer Meningitis wird die Bewegung unter Schmerzäußerung reflektorisch gehemmt) und das *Brudzinski-Zeichen* (bei passiver Beugung des Nackens erfolgt eine Beugung im Hüft- und Kniegelenk, um die Dehnung der lumbosakralen Wurzeln zu entlasten).

Relativ häufig kommt es in der Initialphase der bakteriellen Meningitis zu *Bewusstseinsstörungen*: Analysen von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Meningitis zeigten, dass bei Krankenhausaufnahme 6–20% der Patienten tief komatös waren und die Mehrheit Vigilanzstörungen im Sinne eines Sopors, Stupors oder einer Somnolenz zeigten (Durand et al. 1993).

Bei etwa 10–15% der Patienten mit einer eitrigen Meningitis finden sich als Folge einer Zerebritis oder einer zerebralen Ischämie *fokale zerebrale Zeichen* in Form von Hemi- oder Tetraparesen, Aphasien und Hemianopsien. *Epileptische Anfälle* werden bei 20–30% der Patienten beobachtet. Beim Auftreten epileptischer Anfälle im Verlauf der Meningitis müssen insbesondere folgende Ursachen differenzialdiagnostisch erwogen werden: Zerebritis (Hirnpneumonie), arterielle Infarkte, Sinus-/Venenthrombose, Hyponatriämie, Hirnabszess und Medikamentennebenwirkungen.

Eine akute Meningitis in Kombination mit einem *Exanthem* (das Spektrum reicht von einzelnen Petechien bis zu ausgedehnter Purpura mit Hautnekrosen), das sich insbesondere am Stamm und an den Beinen, aber auch im Bereich der Schleimhäute und der Konjunktiven manifestieren kann, ergibt den Verdacht auf eine Meningokokkenmeningitis (■ s. Abb. 13-1).

Die klinischen Zeichen einer Meningitis im *Neugeborenenalter* unterscheiden sich z. T. von denen des Erwachsenen. Eine plötzlich auftretende Atemstörung, eine Verfärbung des Hautkolorits (blass, grau, livide), epileptische Anfälle und Erbrechen sprechen für eine bakterielle Meningitis des Neugeborenen (DGPI, 2003). Eine Berührungsempfindlichkeit oder Fieber finden sich nur bei etwa 20%. Ferner können im Rahmen einer



■ Abb. 13-1. Exanthem eines Patienten mit Meningokokkenmeningitis

bakteriellen Meningitis im Neugeborenenalter folgende Symptome beobachtet werden: Schrilles oder klägliches Schreien, Trinkschwäche, Nahrungsverweigerung, gespannte Fontanelle, Opisthotonus, Hyperexzitabilität, Schläffigkeit, Bewusstseinsstörungen, Ödeme, meteoristisch geblähtes Abdomen, Untertemperatur oder Ikterus. Die Inzidenz der bakteriellen Meningitis im Neugeborenenalter liegt bei etwa 0,25–1/1000 Lebendgeburten. Bis zu 25% der Neugeborenen mit bakterieller Sepsis haben auch eine kulturell gesicherte Meningitis.

Die *Listerienmeningitis* kann klinisch nicht sicher von den anderen Meningitisformen unterschieden werden, bietet aber dennoch einige Besonderheiten. Sie äußert sich nach einem grippeähnlichen Prodromalstadium mit den ZNS-Symptomen einer Meningitis oder Meningoenzephalitis (ca. 90% der Fälle), einer Hirnstammenzephalitis bzw. Rhombenzephalitis (5–10%); selten sind Hirnabszess (<5%), Myelitis oder intraspinaler Abszess. Klinisch dominieren Fieber (über 90% der Patienten), Bewusstseinsstörungen (85%), Kopfschmerzen (knapp die Hälfte der Patienten) und epileptische Anfälle (25%). Etwa 1/3 der Patienten zeigt fokale neurologische Defizite. Gefährdet sind v. a. Personen mit geschwächtem Immunsystem und ältere Menschen. Listerien sind der häufigste Erreger einer bakteriellen Meningitis bei Organtransplantierten, Diabetikern, Alkoholikern und HIV-Infizierten.

13.1.6 Diagnostik

Die Diagnose der bakteriellen Meningitis stützt sich neben der typischen Symptomatik auf den klinisch-chemischen sowie mikrobiologischen Blut- und Liquorbefund. Daneben müssen radiologische Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, um Komplikationen der Meningitis zu erkennen und andere Erkrankungen differenzialdiagnostisch auszuschließen.

Eine Lumbalpunktion muss bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis immer erfolgen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (■ s. Abb. 13-3). Der *Liquorbefund* zeigt dann typischerweise eine *Pleozytose* über 1000 Zellen/ μ l; bei der Zelldifferenzierung finden sich überwiegend Granulozyten (80–90% der Patienten haben >80% Granulozyten). In seltenen Fällen sieht man eine überwiegend lymphozytäre Pleozytose bei bakteriellen Meningitiden; dies kann z. B. bei Listerieninfektionen beobachtet werden.

Niedrige Liquorzellzahlen (<1000 Zellen/ μ l) finden sich bei der bakteriellen Meningitis sehr früh im Krankheitsverlauf, nach antibiotischer Anbehandlung, bei fulminanten Krankheitsverläufen (»apurulente bakterielle Meningitis«) sowie bei abwehrgeschwächten und leukopenischen Patienten. Immerhin 13% der Patienten mit einer ambulant erworbenen (»community-acquired«) Meningitis und 19% der Patienten mit nosokomialer Meningitis hatten in einer großen Studie eine Liquorzellzahl unter 100 Zellen/ μ l (Durand et al. 1993). Es gibt sogar als Rarität Berichte über bakterielle Meningitiden mit normaler Liquorzellzahl, dann allerdings mit erniedrigter Liquorglukose und erhöhten Liquoreiweißkonzentrationen als Hinweis auf eine bakterielle Infektion.

In der *klinisch-chemischen Untersuchung* bei bakterieller Meningitis findet sich in der Regel eine schwere Blut-Liquor-Schrankenstörung (Liquor-Serum-Albumin-Quotient $>20 \times 10^{-3}$, normal $<7,4 \times 10^{-3}$; Pandy +++). Die Proteinkonzen-

tration im Liquor beträgt typischerweise >120 mg/dl; der Liquor-/Serum-Glukose-Quotient ist kleiner als 0,3 (Liquorglukosekonzentration meist <30 mg/dl).

Zur ergänzenden Diagnostik hat sich die Bestimmung von Laktat im Liquor ($>4,5$ mmol/l bei bakterieller Meningitis) als hilfreich erwiesen. Im Blut findet sich eine Leukozytose und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins als Ausdruck der systemischen Entzündungsreaktion. In letzter Zeit ist zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung der viralen und bakteriellen Meningitis die Bestimmung des Serumprocalcitonins in den Blickpunkt gerückt; einige Studien legen nahe, dass bei Spiegeln über 2,0 ng/l eine bakterielle und bei Werten darunter eine virale Meningitis angenommen werden kann (Viallon et al. 1999).

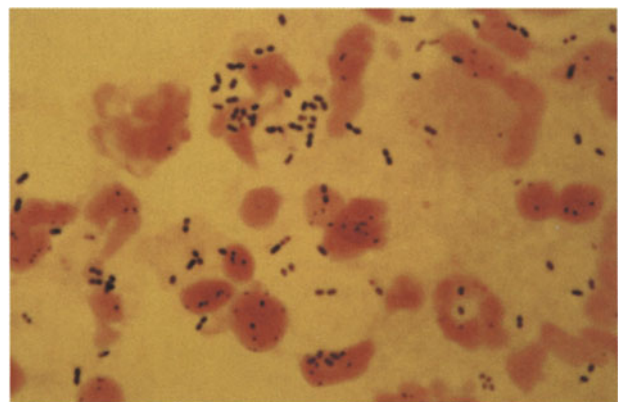
Die *mikrobiologische Diagnose* der bakteriellen Meningitis wird gesichert durch die folgenden Nachweismethoden im Liquor:

- mikroskopisch in der *Gramfärbung*:
 - *S. pneumoniae*: lanzettenförmige, grampositive Diplokokken, ■ s. Abb. 13-2,
 - *N. meningitidis*: gramnegative Diplokokken,
 - *L. monocytogenes*: grampositive Stäbchen,
 - *H. influenzae*: gramnegative Stäbchen.
- Antigennachweis mit der *Latexagglutinationsmethode*.

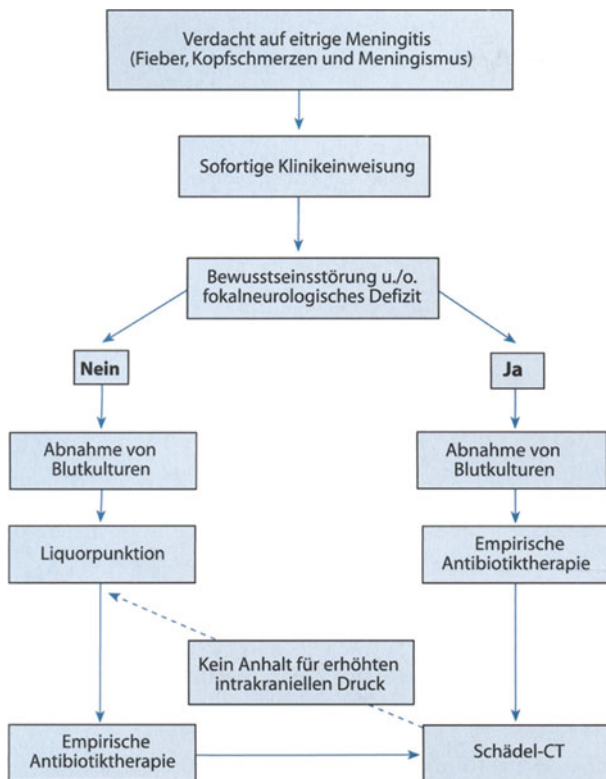
Diese Methode steht für den Antigennachweis von *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und Gruppe-B-Streptokokken (*S. agalactiae*) zur Verfügung (Camargos et al. 1995). Die Sensitivität des Latexagglutinationstests für den Nachweis von *Haemophilus influenzae* Typ B im Liquor liegt bei 78–86%, die Spezifität bei 100%; für den Nachweis von Pneumokokken im Liquor liegt die Sensitivität bei 69–100% und die Spezifität bei 96%; für den Nachweis von Meningokokken liegt die Sensitivität bei 33–70% und die Spezifität bei 100% (Roos 1998).

- Bakteriologisch in der *Kultur*.

Der Nachweis von Bakterien im Liquor ist mit mindestens einer der genannten Methoden bei 70–80% der Patienten möglich. Der Erregernachweis im Liquor mit der Gramfärbung gelingt bei 80–90% der Patienten mit positivem bakteriologischem Kulturergebnis. Bei knapp der Hälfte der Patienten mit



■ Abb. 13-2. Grampräparat von Liquor eines Patienten mit Pneumokokkenmeningitis: Man erkennt grampositive Diplokokken und Leukozyten



▣ Abb. 13-3. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis

bakterieller Meningitis sind die Blutkulturen positiv. Eine Bakteriämie kann Ausdruck einer hämatogen entstandenen Meningitis sein; andererseits kann es aber auch sekundär als Folge einer bakteriellen Penetration der Blut-Liquor-Schranke vom Subarachnoidalraum in das Blutkompartiment zu einer Bakteriämie kommen.

Möglichst rasch nach Aufnahme des Patienten sollte ein *CT des Schädels* durchgeführt werden, bei bewusstseinsgestörten Patienten noch vor der Lumbalpunktion (▣ Abb. 13-3).

Folgende Komplikationen der bakteriellen Meningitis können hiermit und mit der *Kernspintomographie* nachgewiesen werden (Pfister 2002):

- Hirnschwellung (Hirnödem, Hirnvolumenzunahme bei Sinus-/Venenthrombose),

- intrazerebrale Blutung (Stauungsblutung bei Venenthrombose, Blutung bei Verbrauchskoagulopathie),

- beginnender Hydrozephalus,

- Ventrikulitis (Ventrikelempyem),

- Infarkte (evtl. hämorrhagisch transformiert) bei zerebraler Vaskulitis oder septisch embolischer Herdenzephalitis sowie Stauungsinfarkte bei Sinus-/Venenthrombose,

- Zerebritis (Hirnhirnhämorrhagie),

- Hirnabszess oder subdurales Empyem (die sekundär zu einer Meningitis geführt haben) und

- intrakranielle freie Luft bei Durafistel.

Außerdem können sich ein *parameningealer Infektionsherd* im Knochenfenster, z. B. eine *Sinusitis* oder *Mastoiditis*, sowie ein *basales eitriges Exsudat* darstellen. Eine meningeale und ventrikuläre ependymale Kontrastmittelaufnahme erlaubt den direkten Nachweis einer meningealen Inflammation, ist

aber nicht immer zu sehen. Mit der hochauflösenden Kernspintomographie der Schädelbasis kann eine *Beteiligung vestibulocochleärer Strukturen* dargestellt werden (Dichgans et al. 1999).

Eine *transkranielle Doppleruntersuchung (TCD)* kann Hinweise auf die Entwicklung von zerebrovaskulären Komplikationen und eine intrakranielle Druckerhöhung geben (s. Abschn. 13.1.9.1).

13.1.7 Differenzialdiagnosen

Das typische Krankheitsbild der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter mit akut einsetzendem hohem Fieber, Meningismus, Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen und ausgeprägter Liquorpleozytose ist sehr eindrücklich und erlaubt in der Regel schnell die Stellung der richtigen Verdachtsdiagnose. Nicht immer ist allerdings diese Symptomkonstellation vorhanden, z. B. kann sie am Beginn der Erkrankung, bei Säuglingen/Kleinkindern oder bei Immunsuppression unvollständig sein.

In der Differenzialdiagnose sind zunächst andere intrakranielle Infektionen zu unterscheiden, v. a. die Virusmeningitis, aber auch Virusenzephalitis, tuberkulöse Meningitis, Pilzmeningitis, Mollaret-Meningitis, Rickettsiose und parameningeale Eiterherde wie Hirnabszess, epiduraler Abszess oder subdurales Empyem (Pfister 2002). Weiterhin können Erkrankungen, bei denen es ebenfalls zu Meningismus, Fieber und/oder Bewusstseinsstörungen kommen kann, differenzialdiagnostische Schwierigkeiten machen. Dazu gehören Subarachnoidalblutung, Meningealkarzinose, ein Tumor in der hinteren Schädelgrube und das maligne neuroleptische Syndrom. ▣ Tabelle 13-1 zeigt die wichtigsten Ursachen einer sog. aseptischen (serösen) Meningitis.

Die akute, günstig verlaufende *Virusmeningitis* gehört zu den häufigsten entzündlichen neurologischen Erkrankungen und ist damit in der klinischen Praxis deutlich öfter anzutreffen als die bakterielle Meningitis. Die virale Meningitis ist durch einen akuten Krankheitsverlauf mit im Vordergrund stehenden frontalen oder retroorbitalen Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Myalgien, Übelkeit und Erbrechen charakterisiert. Der Meningismus ist oft nur schwach ausgeprägt. Die Patienten sind in der Regel bewusstseinsklar und zeigen keine fokalneurologischen Defizite. Der Liquor zeigt meist eine lymphozytäre Pleozytose bis 1000 Zellen/ μ l (im eigenen Patientenkollektiv lag die höchste Zellzahl bei 1650 Zellen/ μ l). Initial überwiegen allerdings oft Granulozyten. Die Liquoreiweißkonzentration ist normal oder allenfalls geringgradig erhöht, die Liquorglukosekonzentration ist in der Regel normal (Ausnahme: Mumpsvirus und lymphozytäres Choroemeningitisvirus).

Ursächlich kommt eine Vielzahl von Viren in Betracht, insbesondere Enteroviren und Viren der Herpesgruppe, v. a. HSV 2 (Pfister 2002), aber auch in bestimmten Endemiegebieten das FSME-Virus (▣ s. Tabelle 13-1). Ein Erregernachweis erfolgt allerdings in der Mehrzahl der Erkrankungen nicht.

Bei *Enterovirusinfektionen* kann es zum Auftreten von Hauteffloreszenzen (makulopapulär, vesikulär oder petechial) kommen. Die Enterovirusserotypen, die am häufigsten eine virale Meningitis verursachen, sind Echovirus Typ 6, 9 und 20 sowie die Coxsackieviren A9, B2, B3 und B5. Enterovirusinfektio-

■ **Tabelle 13-1.** Differenzialdiagnose der aseptischen (serösen) Meningitis. (Mod. nach Pfister 1997, 2002)

Infektiös

Bakterien

- Hirnabszess (epidural/subdural)
- Septisch-embolische Herdenzephalitis
- *Brucella* spp.

Mykobakterien

- *Mycobacterium tuberculosis*

Rickettsien

- *Rickettsia conorii*
- *Rickettsia rickettsii*

Mykoplasmen

- *Mycoplasma pneumoniae*

Spirochäten

- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.
- *Ehrlichia* spp. (*E. chaffeensis*)

Pilze

- *Cryptococcus neoformans*
- *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Candida* sp.
- *Aspergillus* sp.

Parasiten

- *Toxoplasma gondii*
- *Cysticercus*
- *Angiostrongylus*

Viren

- Enteroviren: Coxsackie-Virus, Echovirus, Poliovirus
- Herpesviren: Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, Varicella-zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus
- Paramyxoviren: Mumpsvirus, Masernvirus
- Togaviren: Röteln
- Flaviviren: Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus, Japan-Enzephalitis-Virus
- Bunyaviren: Sandfliegenfiebertivirus
- Arenaviren: lymphozytäres Choriomeningitisvirus
- Rhabdoviren: Rabiesvirus
- Retroviren: »human immunodeficiency virus«

Nichtinfektiös

Medikamenteninduziert

- z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, i.v.-Immunglobuline

Chemisch

- z. B. Kontrastmittel

Verschiedene neurologische Erkrankungen

- zerebrale Vaskulitis
- intrakranielle Epidermoidzyste
- Hirntumoren
- Neurosarkoidose
- Meningeosis carcinomatosa/lymphomatosa

nen können insbesondere im Sommer/Spätsommer beobachtet werden.

Die Diagnose wird gesichert durch die positive Liquor-PCR-Untersuchung oder den Nachweis virusspezifischer IgM-Antikörper und/oder einen signifikanten Anstieg der spezifischen IgG-Antikörpertiter im Serum in Kombination mit einer intrathekalen enteroviruspezifischen IgG-Antikörperproduk-

tion. Der Krankheitsverlauf ist selbstlimitierend. Die Behandlung beschränkt sich auf symptomatische Therapiemaßnahmen. Die Krankheitsdauer kann durch den Einsatz des Virustatikums Pleconaril reduziert werden.

Das *Herpes-simplex-Virus-Typ 2* (HSV-2) kann genitale Herpesläsionen und eine aseptische Meningitis (inklusive der Mollaret-Meningitis) verursachen. Typischerweise kommt es zeitgleich zum Auftreten genitaler Läsionen und dem meningitischen Krankheitsbild; allerdings kann es bei anamnestisch bekanntem Herpes simplex genitalis auch später zur Entwicklung einer aseptischen HSV-2-verursachten Meningitis ohne gleichzeitiges Auftreten von Hauteffloreszenzen kommen. Die Meningitis ist typischerweise selbstlimitierend. Dennoch wird in der Regel bei Vorliegen einer Meningitis in Kombination mit einer genitalen Herpesinfektion eine Aziclovirtherapie empfohlen (3-mal 5–10 mg/kgKG i.v. über 5 Tage).

Differenzialdiagnostisch muss bei einem akuten meningoenzephalitischen Krankheitsbild mit Fieber, Kopfschmerzen, Vigilanzstörung, epileptischen Anfällen und Nachweis einer Liquorpleozytose mit Werten unter 1000 Zellen/ μ l auch an die behandelbare *Herpes-simplex-Enzephalitis* gedacht werden, die in der Frühphase der Erkrankung durch eine überwiegend granulozytäre Liquorpleozytose gekennzeichnet sein kann. Lässt sich in der Initialphase einer akuten meningoenzephalitischen Erkrankung im Liquor eine beginnende eitrige Meningitis von einer Herpes-simplex-Enzephalitis nicht unterscheiden, so muss bis zur definitiven diagnostischen Einordnung eine Kombination von Antibiotika und Aciclovir gegeben werden.

Eine weitere wahrscheinlich viral bedingte Meningitisform ist die *Mollaret-Meningitis*. Sie ist durch kurze rezidivierende Meningitisepisoden mit symptomfreien Intervallen charakterisiert. Im Liquor von Patienten mit Mollaret-Meningitis wurde mittels PCR HSV-2 nachgewiesen. Die Attacken beginnen sehr rasch, erreichen innerhalb weniger Stunden die maximale Symptomausprägung (Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, positives Kernig- und Brudzinski-Zeichen); transiente neurologische Defizite können in seltenen Fällen beobachtet werden. Die Symptome bilden sich innerhalb von 1–3 Tagen wieder zurück; es bleiben keine neurologischen Residuen.

Im Liquor findet sich innerhalb der ersten 12–24 h nach Beginn der Symptomatik eine granulozytäre Pleozytose bis 1000 Zellen/ μ l und mehr mit Nachweis großer mononukleärer Zellen mit irregulärem, unscharfem Rand der nukleären und Zytoplasmamembranen. Einzelne Zellen stellen sich nur als »Geister« dar; ein Nachweis dieser Zellen jenseits von 24 h nach Beginn der Attacke ist meist nicht mehr möglich. Im weiteren Verlauf findet sich eine lymphozytäre Pleozytose, die sich meist innerhalb von Tagen vollständig zurückbildet. Die symptomfreien Intervalle können Wochen, Monate oder Jahre andauern.

13.1.8 Therapie

13.1.8.1 Allgemeines Vorgehen bei Patienten mit bakterieller Meningitis

In der Behandlung einer schweren lebensbedrohlichen bakteriellen Meningitis ist die wichtigste Behandlungsmaßnahme die rasche Gabe von *Antibiotika*. Die initiale Antibiotikatherapie richtet sich bei zunächst unbekanntem Erreger nach dem mög-

■ **Tabelle 13-2.** Empirische initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis ohne Kenntnis des Erregers

Altersgruppe/Klinische Konstellation	Typische Erreger	Therapieempfehlung
Neugeborene	Gruppe-B-Streptokokken (<i>S. agalactiae</i>), <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxim plus Ampicillin ^a
Kleinkinder und Kinder	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , (<i>H influenzae</i>)	Cephalosporin ^b
Gesunde Erwachsene, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben (»community-acquired«)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> (selten)	Cephalosporin ^b plus Ampicillin ^c
Nosokomiale bakterielle Meningitis (z. B. nach neurochirurgischem Eingriff oder Schädel-Hirn-Trauma)	Staphylokokken, gramnegative Enterobakterien	Ceftazidim plus Vancomycin ^d
Abwehrgeschwächte, ältere Patienten	<i>L. monocytogenes</i> , gramnegative Enterobakterien, <i>S. pneumoniae</i>	Ceftazidim plus Ampicillin ^c
Ventrikulitis	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , gramnegative Enterobakterien	Ceftazidim plus Vancomycin ^{d,e}

^a Ein Aminoglykosid kann – v. a. bei schwerstkranken Patienten – zusätzlich gegeben werden.

^b Ceftriaxon oder Cefotaxim.

^c Ampicillin wird gegeben, um eine Wirksamkeit gegen Listerien zu erhalten.

^d Alternativ: Meropenem plus Vancomycin.

^e Bei Staphylokokkenventrikulitis: evtl. Vancomycin intraventrikulär.

lichen Erregerspektrum; dieses ist abhängig von dem Ort des Auftretens der Meningitis [außerhalb des Krankenhauses aufgetreten (»community-acquired«) vs. in zeitlichem Zusammenhang zu einem Krankenhausaufenthalt entwickelt (»nosokomial«)], dem Alter der Patienten und Begleitkrankheiten (s. Tabelle 13-2 und Abb. 13-3).

Bei Patienten ohne Bewusstseinsstörungen oder fokalneurologische Defizite mit Verdacht auf bakterielle Meningitis sollte unmittelbar nach der klinischen Untersuchung die lumbale Liquoruntersuchung angeschlossen werden; nach Abnahme von Blutkulturen wird rasch mit der Antibiotikatherapie begonnen (Tunkel u. Scheld 1995). Wir empfehlen, dass bei bewusstseinsgestörten Patienten oder solchen mit fokalneurologischen Defiziten, bei denen eine bakterielle Meningitis vermutet wird, Antibiotika unmittelbar nach Blutentnahme (für die Blutkultur) appliziert werden, um keine Zeit durch das Warten auf die CT-Untersuchung zu verlieren. Danach sollte bei diesen Patienten möglichst bald ein Computertomogramm durchgeführt werden, anschließend – wenn möglich – eine Liquorpunktion.

Kontraindikationen für die Liquorpunktion sind klinische Zeichen der Einklemmung (z. B. komatöser Patient, einseitig erweiterte und nicht reagible Pupille, Bradykardie, arterielle Hypertension und Ateminsuffizienz, Streckkrämpfe) oder eine Raumforderung (z. B. Hirnabszess oder Hirnödeme im CT).

Bei fehlender klinischer Besserung innerhalb von 2 Tagen nach Beginn der Antibiotikatherapie müssen v. a. folgende Ursachen in Erwägung gezogen werden (geordnet nach der Häufigkeit):

- Auftreten von intrakraniellen Komplikationen (s. Abschn. 13.1.9.1),
- Persistierender infektiöser Fokus (z. B. nicht sanierter oder unzureichend operierter parameningealer Fokus wie Mastoiditis oder Sinusitis),
- inadäquates Antibiotikaregime (z. B. unwirksames Antibiotikum oder zu niedrige Dosis).

Wenn der Erreger der eitrigen Meningitis nicht isoliert werden konnte, sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Antibiotikatherapie eine Erweiterung bzw. ein Umsetzen der Antibiotika in Erwägung gezogen werden. Die verwendeten Antibiotika sollten intravenös appliziert werden; das Aminoglykosid Gentamicin (Refobacin) kann neben der intravenösen Applikationsform auch intraventrikulär (Refobacin L) verabreicht werden.

Die Erregerempfindlichkeit sollte quantitativ durch Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration ermittelt werden. Die Liquorkulturen werden üblicherweise innerhalb von 24–48 h nach Therapiebeginn steril (Ausnahme: Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*); dies sollte in einer Liquorkontrolle dokumentiert werden. Wenn der Liquor innerhalb von 3 Tagen nicht steril wird, muss ein Wechsel der Antibiotika in Erwägung gezogen werden. Innerhalb von 24 h nach Beginn der Antibiotikatherapie findet sich bei knapp der Hälfte der Patienten ein Anstieg der Liquorzellzahl, dem keine prognostische Bedeutung zukommt. Auf eine routinemäßige Lumbalpunktion am Ende der Antibiotikatherapie kann verzichtet werden.

Bei allen Patienten sollte früh eine *HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung* erfolgen. Wenn klinisch (z. B. Otitis) oder im CT mit Knochenfenstertechnik ein parameningealer Entzündungsherd (z. B. Mastoiditis, Sinusitis) als mögliche Ursache für die bakterielle Meningitis nachgewiesen wird, sollte schnellstmöglich die operative Fokussanierung erfolgen. Im Gegensatz dazu erfolgt die chirurgische Versorgung von Duradefekten (z. B. bei Patienten mit vorausgegangenem Schädel-Hirn-Trauma) nach Abklingen der akuten Meningitis, meist 10–14 Tage nach Antibiotikatherapie.

13.1.8.2 Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis

Initiale empirische Antibiotikatherapie

Die häufigsten Erreger bakterieller Meningitiden im *Neugeborenenalter* sind Gruppe-B-Streptokokken, gramnegative En-

terobakterien und *Listeria monocytogenes*. Daher wird in dieser Altersgruppe meist eine empirische Initialtherapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 (z. B. Cefotaxim) in Kombination mit Ampicillin empfohlen (DGPI 2003). Alternativ wird von einigen Autoren auch die Kombination Ampicillin plus Aminoglykosid eingesetzt. Da Cephalosporine der Gruppe 3 nicht gegen *Listeria monocytogenes* wirksam sind, sollte eine Cephalosporinmonotherapie in dieser Altersgruppe nicht durchgeführt werden.

Als initiale Monotherapie der bakteriellen *Meningitis im Kindesalter* (Lebensalter über 2 Monate) bei unbekanntem Erreger werden Cephalosporine der Gruppe 3 empfohlen.

Die initiale Antibiotikatherapie gesunder, nicht abwehrgeschwächter *erwachsener Patienten* mit sog. »community-acquired« bakterieller Meningitis, die meist durch Pneumokokken und Meningokokken verursacht wird, besteht in der Gabe eines Cephalosporins der Gruppe 3 (die am meisten eingesetzten Präparate sind Cefotaxim oder Ceftriaxon).

Der Anteil von Listerien am Gesamterregerspektrum der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter lag in vielen klinischen Studien zwischen 2 und 5%; allerdings gab es in den letzten Jahren klinische Berichte, die auf ein häufigeres Vorkommen von Listerien hinwiesen. In letzter Zeit ist man daher vielerorts dazu übergegangen, *Listeria monocytogenes* in der initialen »Blindbehandlung« einer eitrigen Meningitis im Erwachsenenalter zu berücksichtigen. Dies ist von Bedeutung, da die üblicherweise eingesetzten Cephalosporine der Gruppe 3 keine Wirksamkeit gegenüber *Listeria monocytogenes* haben.

An unserer Klinik wird derzeit folgendermaßen vorgegangen: Sind im Liquorgrampräparat Kokken nachweisbar, behandeln wir initial nur mit einem Cephalosporin der Gruppe 3; lassen sich im Grampräparat des Liquors keine Bakterien nachweisen, wird initial ein Cephalosporin in Kombination mit dem gegen Listerien wirksamen Ampicillin (oder Amoxicillin) eingesetzt.

Die Liquorisolat von Pneumokokken und Meningokokken werden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin G und Cephalosporinen untersucht. In bestimmten Regionen wurden innerhalb der letzten Jahre zunehmende Penicillinresistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* berichtet, insbesondere in Spanien und Frankreich sowie Irland, Portugal, Slowakei, Ungarn, Mexiko, Hong-Kong und in einzelnen Gebieten in den USA (Felmingham et al. 2000).

Die Penicillinempfindlichkeit von Pneumokokken in Deutschland wird zzt. mit 94% (Reinert 2002). In Frankreich und Spanien dagegen sind 34–50% der Pneumokokkenstämme penicillinresistent. Auch gibt es zunehmende Berichte über penicillinresistente Stämme von Meningokokken (z. B. in Spanien und Südafrika, nicht jedoch in Deutschland). Für penicillinresistente Meningokokken und Pneumokokken kommen Cephalosporine der Gruppe 3, Vancomycin oder Rifampicin (je nach Resistenzspektrum) in Betracht.

Bei der eitrigen Meningitis im Rahmen einer *Otitis, Mastoiditis oder Sinusitis* werden mit der Kombination Cephalosporin und Fosfomycin die häufigsten Erreger Pneumokokken, *H. influenzae* und Meningokokken (durch das Cephalosporin) und Staphylokokken (durch Fosfomycin) erfasst. Die empirische Antibiotikatherapie eines Patienten mit bakterieller Meningitis nach einem vorausgegangenem *Schädel-Hirn-Trauma* oder einer vorausgegangenem *neurochirurgischen Operation*

■ **Tabelle 13-3.** Empfohlene Dosierung einzelner Antibiotika für die Therapie der bakteriellen Meningitis des Erwachsenen

Antibiotikum (Handelsname)	Tagesdosis
Ceftriaxon (Rocephin)	1-mal 4 g
Ampicillin (Binotal)	6-mal 2 g
Penicillin G	6-mal 5 Mega
Fosfomycin (Fosfocin)	3-mal 5 g
Cefotaxim (Claforan)	3-mal (3–)4 g
Ceftazidim (Fortum)	3-mal 2 g
Gentamicin (Refobacin), Tobramycin (Gernebcin)	1-mal 240–360 mg nach Serumspiegel
Metronidazol (Clont)	3-mal 0,5 g
Vancomycin	4-mal 0,5 g (Serumspiegelbestimmung erforderlich)

(nosokomiale Meningitis) beinhaltet die Kombination Ceftazidim und Vancomycin oder Meropenem und Vancomycin.

Liegt eine schwere *abwehrgeschwächende internistische Grundkrankheit*, z. B. ein Malignom vor, so sollte ein breites Erregerspektrum inkl. Listerien und Staphylokokken mit Ampicillin, Fosfomycin und einem Cephalosporin der 3. Generation behandelt werden.

Die Dosierungen der Antibiotika sind der ■ Tabelle 13-3 zu entnehmen (s. auch Kap. 5.3.1–5.3.5.4, S. 104–125).

Spezifische Antibiotikatherapie

Bei bekanntem Erreger wird ein Antibiotikum mit hoher Wirksamkeit gegen den Erreger, guter Liquorgängigkeit und dadurch wirksamer Liquorkonzentration mit möglichst geringen Nebenwirkungen gewählt. Eine Übersicht über die empfohlene Antibiotikatherapie bei mikrobiologisch gesichertem Erreger gibt die ■ Tabelle 13-4.

Therapiedauer

Die Behandlungsdauer der bakteriellen Meningitis richtet sich nach dem Ansprechen auf die Therapie und nach der Erregerart. In der Behandlung der Pneumokokken-, Meningokokken-, *H. influenzae*- und Gruppe-B-Streptokokkenmeningitis wird meist eine intravenöse Therapie über 10–14 Tage empfohlen. Es gibt jedoch auch einzelne klinische Beobachtungen, in denen eine kürzere Behandlungsdauer von 7, 5 oder sogar 4 Tagen für die Meningokokkenmeningitis ausreichte (Lambert 1994). In der Behandlung der Listerienmeningitis und der durch gramnegative Enterobakterien verursachten Meningitis wird meist über (2–)3 Wochen therapiert.

13.1.8.3 Adjuvante Therapieformen

Vor Einführung der Antibiotikatherapie war die bakterielle Meningitis eine überwiegend fatal verlaufende Erkrankung. Heute in der Antibiotikära liegt die Chance, die Prognose der bakteriellen Meningitis weiter zu verbessern, vor allen Dingen in einer optimalen Behandlung der Komplikationen. In mehreren klinischen und experimentellen Studien wurde in den letzten Jahren die Wirksamkeit adjuvanter Therapien zusätzlich zur

■ **Tabelle 13-4.** Empfohlene Antibiotika in der Therapie der bakteriellen Meningitis bei bekanntem Erreger

Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen
<i>S. pneumoniae</i> , penicillinempfindlich	Penicillin G	Cephalosporin der Gruppe 3 ^a
<i>S. pneumoniae</i> , penicillinresistent (MIC >1 µg/ml)	Ceftriaxon plus Vancomycin Penicillin G	Ceftriaxon plus Rifampicin Ampicillin, Cephalosporin der Gruppe 3 ^a ,
<i>N. meningitidis</i>	Rifampicin	
<i>H. influenzae</i>	Cephalosporin der Gruppe 3 ^a	Ampicillin plus Chloramphenicol
Streptokokken (Gruppe B)	Penicillin (plus Gentamicin)	Cephalosporin der Gruppe 3 ^a , Vancomycin
Gramnegative Enterobacteriaceae (z. B. <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>)	Cephalosporin der Gruppe 3 ^a	Meropenem, Cefepim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim plus Aminoglykosid ^{b, c}	Meropenem, Cefepim
Staphylokokken (methicillinempfindlich)	Fosfomycin	Rifampicin oder Vancomycin
Staphylokokken (methicillinresistent)	Vancomycin	Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Rifampicin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin plus Aminoglykosid ^b	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol	Meropenem, Clindamycin

^a Ceftriaxon oder Cefotaxim.

^b Gentamicin oder Tobramycin.

^c Bestätigung der Wirksamkeit durch Empfindlichkeitstests erforderlich.

Antibiotikagabe untersucht, die die verschiedenen Komplikationen der Erkrankung reduzieren sollen. Vor allem die Kortikosteroidtherapie hat zzt. klinische Bedeutung.

Im Tiermodell führten *Kortikosteroide* zu einer Senkung des erhöhten intrakraniellen Drucks, sie reduzierten das Ausmaß der Hirnödementwicklung und der meningealen Inflammation, verbesserten Liquorzirkulationsstörungen und verhinderten Veränderungen des zerebralen Blutflusses (Täuber et al. 1985; Pfister et al. 1990). Dagegen konnte in klinischen Studien bisher nur die Inzidenz von Hörstörungen bei

- Kindern mit *Haemophilus-influenzae*-Meningitis und
- Pneumokokkenmeningitis

durch Dexamethason gesenkt werden (McIntyre et al. 1997).

Aufgrund der zur Verfügung stehenden klinischen und tierexperimentellen Daten erscheint es daher gerechtfertigt, Dexamethason bei der *Haemophilus-influenzae*-Meningitis im Kindesalter und der *Pneumokokkenmeningitis* im Erwachsenenalter einzusetzen. Wenn möglich, sollte die erste Dexamethasondosis unmittelbar vor der ersten Antibiotikumdosis verabreicht werden, um eine maximale Blockade der inflammatorischen Kaskade zu erreichen, die durch die antibiotikainduzierte Bakteriolyse und die Freisetzung von Zellwandkomponenten induziert wird.

In der klinischen Praxis geben wir bei einem Erwachsenen mit einem meningitischen Syndrom bei mikroskopischem Nachweis von grampositiven Diplokokken im Liquorgrampräparat (Verdacht auf Pneumokokken) 8 mg Dexamethason i.v.; unmittelbar darauf wird mit der intravenösen Antibiotikatherapie begonnen. Das Risiko einer verzögerten Liquorsterilisation und die Nebenwirkungsrate scheinen bei einer kurzzeitigen Behandlung mit Dexamethason (3-mal 8 mg/Tag i.v. über 2–4 Tage) gering zu sein. Allerdings beeinträchtigt Dexamethason die Liquorgängigkeit von Vancomycin in der Therapie der penicillinresistenten Pneumokokkenmeningitis. Daher sollte in der Behandlung der penicillinresistenten Pneumokokken-

meningitis der Kombination Ceftriaxon/Rifampicin gegenüber Ceftriaxon/Vancomycin der Vorzug gegeben werden, wenn gleichzeitig Dexamethason verabreicht wird.

Es gibt keine gesicherten experimentellen oder klinischen Daten über die Wirksamkeit von Dexamethason bei der Meningokokkenmeningitis und bei der bakteriellen Meningitis im Neugeborenenalter (Schaad et al. 1995). Bei Patienten mit einer Meningitis als Folge einer bakteriellen Endokarditis wird der Einsatz von Kortikosteroiden nicht empfohlen.

Dexamethason scheint keinen ungünstigen Einfluss auf das klinische Ergebnis von Patienten mit viraler Meningitis zu haben.

13.1.9 Verlauf

Die klinische Symptomatik einer bakteriellen Meningitis entwickelt sich in der Regel rasch innerhalb von einigen Stunden bis zu wenigen Tagen. Wegen des meist typischen klinischen Bildes wird bei etwa der Hälfte der Patienten bereits innerhalb der ersten 48 h mit einer Antibiotikatherapie begonnen. Unter adäquater Therapie bilden sich die Symptome innerhalb weniger Tage zurück. Bei fehlender klinischer Besserung muss nach einem persistierenden infektiösen Fokus (z. B. Sinusitis, Mastoiditis, Endokarditis) und nach zerebralen Komplikationen (z. B. Hydrozephalus, zerebrale Gefäßbeteiligung) gefahndet werden; evtl. muss eine Änderung des Antibiotikaregimes erwogen werden.

Die *Komplikationen* (s. unten) entwickeln sich in der Regel in der 1. Woche, gelegentlich noch nach 2–3 Wochen. Das im CT nachweisbare Hirnödem ist eine sehr frühe Komplikation und tritt meist innerhalb der ersten 3 Tage auf. Bereits am 1. Krankheitstag kann eine lebensbedrohliche Liquorabflussstörung (Hydrozephalus) auftreten (Pfister et al. 1993). Als kritische Zeit im Verlauf der bakteriellen Meningitis muss die 1. Woche der Erkrankung angesehen werden, sodass Patienten mit einer

bakteriellen Meningitis in der Initialphase der Erkrankung auf einer Intensivstation behandelt werden sollen.

13.1.9.1 Komplikationen

Ursachen für die Morbidität und Letalität der Erkrankung sind die im Krankheitsverlauf auftretenden zerebralen und systemischen Komplikationen.

Ein **Hirnödem** (■ s. Abb. 13-4) ist bei $\frac{1}{3}$ der gestorbenen Patienten autoptisch nachweisbar (Dodge u. Swartz 1965); dies kann als gravierendste Komplikation zur transtentoriellen oder transforaminalen Einklemmung führen (spontan oder nach Liquorpunktion). In einer prospektiven klinischen Studie bei Erwachsenen mit bakterieller Meningitis zeigte sich bei 7 von 86 Patienten eine zerebrale Einklemmung (Pfister et al. 1992), von denen 3 starben. In retrospektiven Studien bei Kindern mit bakterieller Meningitis hatten 4,3% (Rennick et al. 1993) bzw. 5,6% (Horwitz et al. 1980) klinische Zeichen der Einklemmung.

Zerebrale Gefäßkomplikationen können verschiedene Lokalisationen und Ursachen haben (Pfister et al. 1993). Man kann 4 Manifestationsformen unterscheiden:

■ **Typ I:** Beteiligung großer Arterien an der Hirnbasis.

Angiographisch zeigten sich Engstellungen, häufig im superklinealen Anteil der Arteria carotis interna. Ursächlich können eine Infiltration der Arterienwand mit Entzündungszellen (Vaskulitis), eine »Einschnürung« der Gefäße durch eitriges Exsudat im Subarachnoidalraum sowie eine funktionelle Gefäßengstellung (Vasospasmus) sein.

■ **Typ II:** Beteiligung mittelgroßer Arterien.

Zur Beteiligung mittelgroßer arterieller Gefäße kann es entweder durch den ortsständigen meningitischen Prozess oder aber

sekundär durch septische Embolien, ausgehend von einer bakteriellen Endokarditis, kommen.

■ **Typ III:** Beteiligung kleiner pialer und intraparenchymatöser Gefäße.

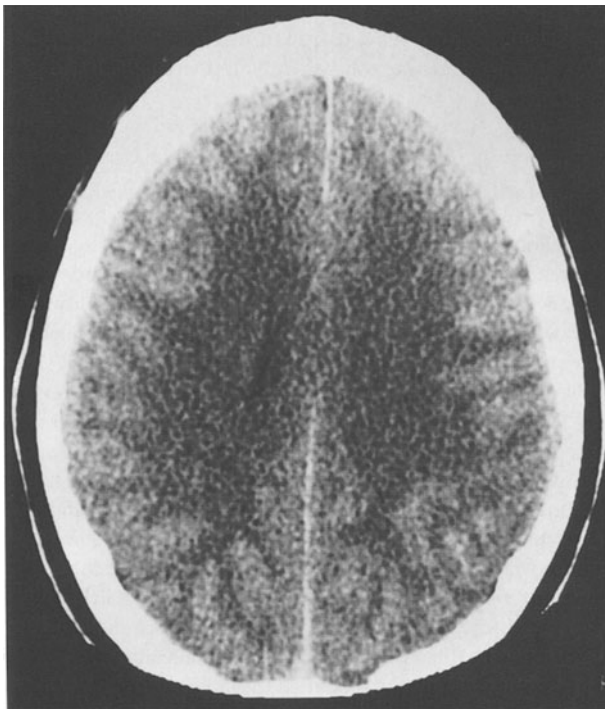
■ **Typ IV:** Beteiligung der zerebralen Sinus und Venen (s. Abschn 13.8).

Die Diagnostik zerebrovaskulärer Komplikationen der bakteriellen Meningitis umfasst das kraniale CT, heute besser die Kernspintomographie mit Kernspangiographie. Die Befunde umfassen zerebrale Infarkte, Blutungen (bei Sinus-/Venenthrombose) und den direkten Nachweis von Kaliberunregelmäßigkeiten oder Verschlüssen zerebraler Gefäße. Eine arterielle digitale Subtraktionsangiographie erscheint nur noch in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Zum Monitoring am Patientenbett, v. a. für Verlaufsuntersuchungen, eignet sich die transkraniale Dopplersonographie (TCD), mit der sich erhöhte Blutflussgeschwindigkeiten und ein verändertes Flussprofil der großen Arterien als möglicher Ausdruck einer Arteriitis oder eines Vasospasmus nachweisen lassen.

Ein **Hydrozephalus** (■ s. Abb. 13-5) findet sich bei etwa 20% der Meningitiden der Neugeborenen und bei 10% der erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis. Man unterscheidet den Verschlusshydrozephalus (nichtkommunizierender Hydrozephalus), der eine Liquorabflussstörung durch das eitrig-subarachnoidale Exsudat zur Ursache hat, und den häufiger auftretenden kommunizierenden Hydrozephalus (Hydrocephalus malresorptivus), der durch eine entzündliche Schädigung der liquorresorbierenden Pacchioni-Granulationen entsteht.

Außerdem kann es im Verlauf der bakteriellen Meningitis zur **Zerebritis** (Hirnhphlegmone), sterilen **subduralen Effusion**



■ **Abb. 13-4.** Hirnödem bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis: Man erkennt eine verstrichene Gyrierung des Gehirns als Ausdruck des generalisierten Ödems



■ **Abb. 13-5.** Hydrozephalus eines Patienten mit bakterieller Meningitis: Die inneren Liquorräume sind deutlich erweitert, die äußeren fast vollständig verstrichen

(bei 15–45% der bakteriellen Meningitiden bei Kindern <18 Monate, im Erwachsenenalter nur in 2% der Fälle) und selten zum *Hirnabszess* oder *subduralen Empyem* kommen.

Etwa 10% der Patienten haben *Hirnnervenläsionen* (bei etwa 3% der Patienten bleibende Läsionen), der Häufigkeit nach des III., VI., VII. und VIII. Hirnnerven. Ein Papillenödem ist nur sehr selten nachweisbar.

Bleibende *Hörstörungen* mit oder ohne bilaterale Vestibulopathie lassen sich bei etwa 10–15% der Patienten nachweisen (Wooley et al. 1999), bei Patienten mit Pneumokokkenmeningitis sogar bei bis zu 30% (Dodge et al. 1984).

Häufigste *extrakranielle Komplikationen* in der Akutphase der bakteriellen Meningitis sind (Pfister et al. 1993; Durand et al. 1993; Kastenbauer et al. 2001):

- septischer Schock (ca.10%),
- Verbrauchskoagulopathie,
- »adult respiratory distress syndrome« (ARDS),
- Arthritis (septisch und reaktiv),
- Elektrolystörungen (Hyponatriämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, selten zentraler Diabetes insipidus),
- spinale Komplikationen.

Spinale Komplikationen sind sehr selten und äußern sich klinisch mit einem kompletten oder inkompletten Querschnittssyndrom oder als poliomyelitischer Typ. Als ursächlich werden eine Myelitis, eine spinale arterielle oder venöse Vaskulitis, auch eine ischämische oder toxische Myelopathie diskutiert (Kastenbauer et al. 2001).

13.1.9.2 Therapie der Komplikationen

■ Hirnödem und erhöhter intrakranieller Druck. Oberkörperhochlagerung (30°), Analgosedierung, Osmotherapie mit Mannit, evtl. Hyperventilation (nur kurzfristig wirksam) und als Ultima ratio Hypothermie bis 35°C (nicht durch Studien gesichert). Bei Vorliegen einer Liquorabflussstörung (Hydrozephalus) sollte eine externe intraventrikuläre Liquordrainage zur Abnahme von Liquor und Registrierung des intrakraniellen Drucks (ICP) angelegt werden. Der arterielle Mitteldruck sollte so hoch gehalten werden, dass ein ausreichender zerebraler Perfusionsdruck (CPP) über 70 mmHg gewährleistet ist (CPP = arterieller Mitteldruck, ICP).

Aufgrund unserer klinischen Erfahrungen sollten Patienten mit bakterieller Meningitis, die 24 (bis 48) h nach Beginn der Antibiotikatherapie weiterhin komatös und damit klinisch eingeschränkt beurteilbar sind, eine intraventrikuläre Drainage zur Messung des ICP (und ggf. zur Senkung des ICP mittels Ablassen von Liquor) erhalten. Da im CT bei schweren klinischen Verläufen einer bakteriellen Meningitis die tatsächlichen intrakraniellen Druckverhältnisse unterschätzt werden können, ist ein ICP-Monitoring mit Durchführung entsprechender Maßnahmen zur Senkung des ICP von entscheidender Bedeutung (Winkler et al. 2002).

■ Für die angiographisch (oder kernspintomographisch) nachweisbaren *arteriellen und venösen zerebralen Gefäßkomplikationen* (Arteriitis, septische Sinusthrombose oder kortikale Venenthrombose) gibt es bislang keine gesicherten Therapieformen. Wir behandeln Patienten mit einer meningitisassoziierten Arteriitis mit Dexamethason (Decadron 3-mal 8 mg/Tag i.v. über 4 Tage). Bei angiographischem Nachweis eines

Vasospasmus großer Hirnbasisarterien kann eine Nimodipin-gabe und hypervolämische Therapie erwogen werden. Die Wirksamkeit dieser Therapieformen ist allerdings wissenschaftlich nicht gesichert. Bei venösen Gefäßkomplikationen führen wir eine Antikoagulation mit Heparin durch (Zielwert: Verdopplung des PTT-Ausgangswertes).

■ Ventrikulitis bei externer Liquordrainage (nosokomiale Meningitis).

Es müssen in der initialen Blindtherapie Antibiotika eingesetzt werden, die gegen Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis* und *aureus*) und gegen gramnegative Enterobakterien (inkl. *Pseudomonas aeruginosa*) wirksam sind. Heutzutage wird eine Kombination aus Vancomycin und Meropenem (alternativ: Vancomycin und Ceftazidim) empfohlen.

Bei nachgewiesener Staphylokokkenventrikulitis kann Vancomycin auch intraventrikulär gegeben werden. Besteht eine Ventrikulitis in Folge einer externen Liquordrainage, ist in der Regel die Neuanlage der Liquordrainage erforderlich.

■ Hydrozephalus

Anlage einer externen intraventrikulären Liquordrainage, später wird bei etwa 10% der Patienten ein ventrikuloperitonealer Shunt erforderlich.

■ Hirnabszess und subdurales Empyem

Siehe Abschn. 13.5 und 13.6.

■ Bei Auftreten eines *epileptischen Anfalls* werden Antiepileptika (z. B. Phenytoin) gegeben.

■ Die *sterile subdurale Effusion* (häufig im Kindesalter) bildet sich in der Regel spontan zurück und erfordert keine Therapie. Nur bei klinischer Verschlechterung und Verdacht auf Empyembildung sollte aus diagnostischen und therapeutischen Gründen eine stereotaktische Aspiration durchgeführt werden.

13.1.9.3 Prognose, Residuen

Seit Einführung der Antibiotika konnte die Letalität der eitrigen Meningitis deutlich gesenkt werden. Während vor der Antibiotikära ein letaler Ausgang bei 95–100% der Patienten mit einer Pneumokokkenmeningitis, bei 90% mit einer *Haemophilus influenzae*-Meningitis und bei 70–90% mit einer Meningokokkenmeningitis erwartet werden musste, konnte die Letalität durch die Entwicklung antibakterieller Substanzen für die Pneumokokkenmeningitis auf 20–40%, *H. influenzae*-Meningitis auf 5–15% und Meningokokkenmeningitis auf 5–30% gesenkt werden (Swartz 1984). Durch den Einsatz der Cephalosporine der 3. Generation wurde die Letalität der gramnegativen Meningitis von über 50% auf 10–20% gesenkt. Allerdings hat sich die Letalität der Pneumokokkenmeningitis als häufigste Meningitisform des Erwachsenenalters nicht nennenswert verändert und liegt immer noch bei etwa 20–30% (Durand et al. 1993; Pfister et al. 1993). Die ungünstigen klinischen Verläufe sind in der Regel mit intrazerebralen und systemischen Komplikationen verknüpft, die in der Akutphase der Erkrankung auftreten können.

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 10–30% angegeben (Swartz 1984; Pomeroy et al. 1990).

Fazit für die Praxis

Die bakterielle Meningitis ist trotz der heutzutage zur Verfügung stehenden wirksamen Antibiotika noch immer eine Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und relevanten Letalität einhergeht. Die frühe Diagnose und sofortige Antibiotikatherapie sind daher von großer Bedeutung, ebenso die schnelle Diagnose und Therapie von intra- und extrakraniellen Komplikationen der Erkrankung, die oft den problematischen Krankheitsverlauf bedingen.

Die Antibiotikatherapie sollte zunächst empirisch die wahrscheinlichsten Erreger erfassen und dann nach erfolgreicher Keimidentifizierung modifiziert werden; der Keimnachweis sollte stets in der Liquor- und Blutkultur versucht werden. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Dexamethasontherapie ist für die H.-influenzae-Meningitis im Kindesalter belegt; auch gibt es Hinweise auf den günstigen Effekt von Dexamethason bei der Pneumokokkenmeningitis im Erwachsenenalter.

Patienten mit viraler Meningitis wird man in der klinischen Praxis häufiger antreffen; die Unterscheidung kann in der Regel rasch erfolgen aufgrund des Liquorbefundes und der meist mildereren Klinik der viralen Meningitis, bei der Bewusstseinsstörungen oder fokalneurologische Defizite fehlen.

Literatur zu Kap. 13.1

- Anderson M (1993) Management of cerebral infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56: 1243–1258
- Camargos PAM, Almeida MS, Cardoso I et al. (1995) Latex particle agglutination test in the diagnosis of Haemophilus influenzae type B, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis A and C meningitis in infants and children. *J Clin Epidemiol* 48: 1245–1250
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2003) Meningitis. In: *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, 4. Aufl. Futura Med, München, S 882–892
- Dichgans M, Jager 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
- Dodge PR, Davis H, Feigin RD et al. (1984) Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 311: 869–874
- Dodge PR, Swartz MN (1965) Bacterial meningitis: a review of selected aspects. *N Engl J Med* 272: 1003–1010
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. (1993) Acute bacterial meningitis. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328: 21–28
- Felmingham D, Gruneberg RN (2000) The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 45:191–203
- Helwig H (1993) Therapie der bakteriellen Meningitis im Kindesalter. *Dtsch Ärztbl* 90: 158–159
- Horwitz SJ, Boxerbaum B, O’Bell J (1980) Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 7:524–528
- Kastenbauer S, Winkler F, Fesl G, Schiel X, Ostermann H, Yousry TA, Pfister HW (2001) Acute severe spinal cord dysfunction in bacterial meningitis in adults: MRI findings suggest extensive myelitis. *Arch Neurol*: 58: 806–810
- Koedel U, Pfister HW (1999) Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathol* 9: 57–67
- v. Kries R, 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
- Lambert HP (1994) Meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57: 405–415
- Leib SL, Täuber MG (1999) Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 527–548
- 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
- Pfister HW (1997) Differentialdiagnose der Meningitis und Enzephalitis. In: *Klinik der Gegenwart*. Urban & Schwarzenberg, München, VIII, 7: 1–30
- Pfister HW (2002) Meningitis (Monographie). Kohlhammer, Stuttgart
- Pfister HW, Koedel U, Haberl R et al. (1990) Microvascular changes during the early phase of experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:914–922
- Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhüpl KM (1992) Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 42: 1497–1504
- Pfister HW, Feiden W, Einhüpl KM (1993) The spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 50: 575–580
- Pfister HW (1994) Dexamethason-Gabe bei Pneumokokkenmeningitis im Erwachsenenalter: Ein Therapieversuch lohnt. *Münchener Med Wochenschr* 136: 281
- Pfister HW, Koedel U, Paul R (1999) Acute meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 1: 153–159
- Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD (1990) Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 323: 1651–1657
- Quagliarello VJ, Scheld WM (1997) Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 336: 708–716
- Reinert RR, Labham A, Lemperle M et al. (2002) Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 49: 61–68
- Rennick G, Shann F, deCompo J (1993) Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Brit Med J* 306: 953–955
- Roos KL (1998) Bacterial meningitis. In: Roos KL (ed) *Central nervous infectious diseases and therapy*. Dekker, New York, pp 99–126
- Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH Jr (1995) Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 20: 685–690
- Scheld WM (1984) Bacterial meningitis in the patient at risk: intrinsic risk factors and host defense mechanisms. *Am J Med* 76 (5A): 193–207
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. (1997) Bacterial meningitis in the United States in 1996. *N Engl J Med* 337: 970–976
- Swartz MN (1984) Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. *N Engl J Med* 311: 912–914
- Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA (1985) Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 151: 528–534
- Townsend GC, Scheld WM (1995) Microbe-endothelium interactions in blood-brain barrier permeability during bacterial meningitis. *ASM News* 61: 294–298
- Tunkel AL, Scheld WM (1995) Acute bacterial meningitis. *Lancet* 346: 1675–1680
- Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC (1999) High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 1313–1316
- WHO (2000) Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines, 2nd edn. Internet WHO/EMC Website
- Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA et al. (2002) Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *J Neurol* (in press)
- Wooley AL, Kirk KA, Neumann AM Jr. et al. (1999) Risk factors for hearing loss from meningitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 509–514

13.2 Chronische Meningitis

W. Beuche

Eine chronische Meningitis wird meistens bei einer länger als 3 Monate anhaltenden pathologischen Veränderung der Liquoruntersuchung angenommen. Die Analyse der Liquoruntersuchung allein erlaubt in der Regel keine sichere Diagnose der Ursache.

! Die Erkrankungen, welche als Symptom bzw. Zeichen eine chronische Meningitis verursachen, müssen durch die Kombination von klinikopathologischen und technischen Befunden diagnostiziert werden.

In den meisten Fällen liegen wenigstens zwei unterschiedliche Liquoruntersuchungsergebnisse vor. Dies erlaubt die erste Einteilung in

- solche Veränderungen, die ohne wesentliche Varianz über längere Zeit hin gleichartig bestehen, und
- solche Störungen, bei denen dynamische Veränderungen der Liquorbefunde vorkommen.

Erregerbedingte chronische Meningitiden zeigen typischerweise Änderungen des Liquorbefundes im Verlauf. Erkennbare oder fehlende Beeinflussbarkeit der Liquorbefunde durch Behandlungsmaßnahmen, z. B. Kortisontherapie, kann zusätzliche Aufschlüsse über die Genese geben.

Ursachen für chronische Meningitiden (geordnet nach Häufigkeit in Mitteleuropa)

1. Autoimmunkrankheiten
2. Neoplasmen
3. Chronische Infektion des Nervensystems
4. Weitere seltene Ursachen

13.2.1 Liquorparameter

Zellzahl

Im normalen Liquor befinden sich weniger als 5000 Zellen/ml. Die normale Liquorzellzahl liegt deswegen bei maximal 4/ μ l. Das gilt nur für blutfreie Punktionen. Befinden sich mehr als etwa 50–100 Erythrozyten pro μ l in der Probe, so steigt die Zellzahl über das proportionale Verhältnis von etwa 1 Leukozyten zusätzlich pro 500 Erythrozyten an. Meistens sind dann eosinophile und neutrophile Granulozyten erkennbar.

Es ist nicht genau bekannt, wie hoch der Einstrom von im Blut zirkulierenden Leukozyten in den Liquor unter normalen Bedingungen ist. Wahrscheinlich gibt es eine ortsständige Population in den Meningen, die analog der peritonealen Makrophagenpopulation sich nur langsam mit blutzirkulierten Zellen austauscht. Zumindest unter pathologischen Bedingungen kommt es zu einem raschen Einstrom von zirkulierenden Leukozyten in den Liquor innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen. Meist wird bei einer ständig vermehrten Zellzahl vorausgesetzt, dass ein aktiver immunologischer Prozess einen Nach-

strom von Zellen aus dem Blut in den Liquor bedingt. Eine Vermehrung der ortsständigen Population oder Persistieren eingewanderter Zellen in den Liquor ist aber auch möglich.

Bei jeder akuten Störung oder Läsion sind zunächst neutrophile Granulozyten vorhanden. Da diese eine begrenzte Lebensdauer haben, sind sie immer ein Zeichen für einen aktiven Entzündungsprozess. Mononukleäre Zellen sind dagegen auch nach Abklingen der Entzündungsaktivität noch unterschiedlich lange vermehrt im Liquor zu finden. Nach ausgedehnten Subarachnoidalblutungen sind auch noch nach vielen Monaten Siderophagen vorhanden. Plasmazellen sind als relativ kurzlebige Zellelemente ebenfalls ein Hinweis für einen weitergehenden noch aktiven Immunprozess.

Blut-Liquor-Schrankenstörung

Der Begriff Blut-Liquor-Schrankenstörung impliziert einen direkten Übertritt von Plasmabestandteilen in den Liquor. Die Menge an Plasmabestandteilen im Liquor nimmt in der Tat von seinem Entstehungsort in den Ventrikeln des Gehirns bis zur subokzipitalen Zisterne und zum lumbalen Liquor zu. Jedoch ist zumindest für die Isoformen der Immunglobuline belegt, dass auch bei schwersten Blut-Liquor-Schrankenstörungen sich das proportionale Verhältnis der 3 Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM nicht dem Plasmaverhältnis annähert, sondern dem typischen Liquorverhältnis gleich bleibt (Reiber 1999). Das heißt, es findet eine weitere Modifikation der Diffusion einzelner Blutproteine im extravasalen Gewebe bis zum Übertritt der Moleküle in den Liquor statt.

Das Gewebe, in dem diese Modifikation stattfindet, sind die Meningen und die endoneuralen Räume der Nervenwurzeln. Letztere gehören zum peripheren Nervensystem und haben eine relativ große Fläche zum Liquorraum.

Jede Proteinkonzentration im Liquor hängt dabei auch mit einer Latenz von 1–2 Tagen vom Proteingehalt des Serums ab. Bei der Betrachtung der Blut-Liquor-Schrankenverhältnisse ist die Angabe des Albuminquotienten = Konzentration von Albumin im Liquor geteilt durch Konzentration im Serum (Q_{Albumin}) gegenüber der variablen Proteinkonzentration vorzuziehen. Nach den Plasmaproteinen sind Proteine aus den Meningen die quantitativ häufigsten Liquorbestandteile. Dies zeigt, welche Bedeutung pathologische Zustände der Meningen für die Entstehung der sog. Blut-Liquor-Schrankenstörung haben.

Eine Erhöhung des Q_{Albumin} spiegelt in erster Linie eine Pathologie der Meningen und der Permeabilität ihrer Kapillaren sowie Veränderungen im Spinalkanal wider. Prozesse im eigentlichen Hirnparenchym selbst und auch im Rückenmark führen zu deutlich geringeren Veränderungen des Q_{Albumin} .

Intrathekale Immunglobulinproduktion

Gliale und neuronale Proteine treten im Liquor nur in geringen Mengen auf trotz großer Grenzflächen des Gehirns zum Liquor. Im Gehirn produzierte Immunglobuline sind im Vergleich dazu im lumbalen Liquor in größeren Mengen nachweisbar. Zur Bestimmung der intrathekal produzierten Immunglobuline müssen die Diffusionsverhältnisse aus dem Plasma berücksichtigt werden. Das heißt, es muss die allein durch Diffusion über die Blut-Liquor-Schranke im Liquor vorhandene Immunglobulinmenge berücksichtigt werden, welche ausschließlich passiv in den Liquor übergetreten ist. Diese passive Diffusion von Im-

munglobulin hat für jede Isoform (IgG, -A, -M) eine empirisch bestimmte Korrelation zur Diffusion von Albumin.

Dies ist im sog. Göttinger Quotientenschema nach Reiber und Felgenhauer als Abhängigkeit der Quotienten für IgG (Q IgG), IgA (Q IgA) und IgM (Q IgM) ermittelt. In diesem Quotientenschema bedeuten alle Messergebnisse oberhalb der Grenzlinie eine intrathekale Produktion für das jeweilige Immunglobulin. Messwerte unterhalb der Regressionslinie bedeuten: Keine intrathekale Immunglobulinproduktion nachweisbar. Empfindlicher als die quantitative Bestimmung ist die isoelektrische Fokussierung. Dieses Verfahren eignet sich allerdings nur für IgG.

Bei diesem Verfahren werden die Liquor- und Serumproteine entsprechend ihrer Ladung im elektrischen Feld in einem Gel bewegt, welches durch Ampholyte einen pH-Gradienten enthält. An einem für das jeweilige Protein charakteristischen pH-Wert sind im Gradientengel die elektrischen Ladungen der Proteinmoleküle neutralisiert, und sie werden durch das elektrische Feld nicht weitertransportiert.

Da bis in den basischen Bereich nur Immunglobuline der Klasse IgG transportiert werden, lassen sich die IgG-Moleküle dort als Bandenmuster darstellen. Im Normalfall sind die Bandenmuster des Serums durch die Vielzahl der IgG-Moleküle unscharf ineinander übergehend.

Werden im Serum aber Immunglobuline von eingeschränkter Heterogenität in nennenswerter Menge produziert, zeichnet sich ein Bandenmuster ab, so z. B. insbesondere auch bei Paraproteinen. Das gleiche Bandenmuster findet sich prinzipiell immer auch im Liquor (durch Diffusion, meist etwas schwächer ausgeprägt als im Serum). Treten im Liquor zusätzliche Banden auf, dann müssen diese Immunglobuline aus dem Hirnparenchym oder dem Liquor selbst stammen. Es müssen für diese Bewertung immer Serum und Liquor gleichzeitig im selben Gel untersucht werden. Das Ergebnis kann lauten:

1. Paraprotein im Serum (diese Methode ist empfindlicher als die meisten anderen Nachweismethoden für Paraproteine),
2. oligoklonales IgG im Serum (3–5% aller Untersuchungen zeigen vorübergehend im Serum oligoklonales IgG),
3. oligoklonales IgG im Serum mit zusätzlichen Banden im Liquor, d. h. intrathekale Immunglobulinproduktion, oder
4. ausschließlich im Liquor oligoklonales IgG positiv, d. h. ebenfalls intrathekale Immunglobulinproduktion nachgewiesen,
5. normal, oligoklonales IgG negativ.

Antikörperspezifische Indizes (ASI)

Mit der quantitativen Messung der intrathekalen Immunglobulinproduktion und Auswertung im Quotientenschema oder dem Nachweis von oligoklonalem Bandenmuster durch die isoelektrische Fokussierung werden alle Immunglobuline prinzipiell gleich erfasst, egal gegen welches Antigen diese gerichtet sind. Will man die Spezifität der intrathekal gebildeten Antikörper untersuchen, muss man das Verhältnis bilden zwischen dem jeweiligen Immunglobulinquotienten und dem Quotienten der spezifischen Antikörper im Liquor und Serum gegen das gesuchte Antigen. (Felgenhauer u. Beuche 1999).

Das heißt, die spezifische Reaktion, der Antikörpertiter wird auf die jeweilige Immunglobulinkonzentration in Liquor und Serum bezogen. Dadurch wird die intrathekale Antikörperproduktion unabhängig von der Höhe des Serumantikör-

periters. Eine weitere Steigerung der Empfindlichkeit dieser Methode wird dadurch erreicht, dass der Liquorantikörperindex nicht mit der vorhandenen Gesamtimmunglobulinmenge im Liquor korreliert wird, sondern nur mit dem Anteil, der maximal aus dem Serum ohne intrathekale Produktion passiv hindiffundiert sein kann. Dieser maximale Anteil ergibt sich aus dem Quotientenschema (Q_{Lim}). Dadurch werden auch Antikörperindizes erfasst, die bei einer ausgeprägten vielfältigen Antikörperproduktion im Liquor durch diese unspezifische Immunaktivierung verdeckt würden.

Diese Bestimmung von 4 Konzentrationen bzw. Antikörperaktivitäten erfordert eine hohe Präzision. Indizes über 1,5 beweisen eine intrathekale Synthese eines antigenspezifischen Antikörpers. Pathologische Werte gegen das infektiöse Antigen sind bei Infektionen meist ab der 1. Woche zu erwarten. Sie werden aber bei Autoimmunerkrankungen gegen multiple verschiedene Antigene vermutlich im Rahmen einer unspezifischen Überaktivierung des Immunsystems gefunden (insbesondere bei der multiplen Sklerose). Für Autoimmunphänomene sind multiple positive ASI-Werte über 1,5 charakteristisch, insbesondere für Masern, Röteln und Varizella-zoster-Virus (sog. MRZ-Reaktion).

Allerdings können auch Infektionen mit einer starken unspezifischen B-Lymphozytenaktivierung intrathekale Synthesen gegen spezielle Antigene zeigen, ohne dass hier ein kausaler Zusammenhang bestehen muss. Solche infektiös bedingten positiven ASI-Fälle sind im Vergleich zu Autoimmunerkrankungen als Ursache selten.

Bei multipler Sklerose sind solche ASI gegen Masern, Röteln und Varizella zoster in $2/3$ der Fälle nachweisbar, aber in 10% auch positive ASI gegen Toxoplasmose. Bei einigen Infektionen sind antikörperspezifische Indizes gegen Varizella zoster häufig, so z. B. bei 25–30% der Patienten mit Neuroborreliose. Ein Vergleich der absoluten Serumtiters mit einer intrathekalen Immunglobulinproduktion kann hier weiterhelfen. Bei multipler Sklerose sind z. B. die Titer gegen Röteln und Masern im Serum relativ niedrig, trotz positiver ASI. Bei einer Infektion, z. B. subakut sklerosierender Panenzephalitis (SSPE), sind sowohl hohe ASI im Liquor als auch hohe Serumtiters gegen Masernvirus vorhanden.

Bei Autoimmunerkrankungen sind typischerweise mehrere ASI gemeinsam erhöht. Bei wiederholten Untersuchungen eines Patienten ändern sich diese Verhältnisse bei Autoimmunerkrankungen nicht. Nach Infektionen sind die spezifischen Indizes wesentlich höher als bei Autoimmunerkrankungen. Nach erfolgreicher Behandlung verschwinden im Fall einer Infektion die erhöhten ASI-Werte gegen »Nebenantigene« früher als die positiven Indizes gegen das infektiöse Agens. Nach überstandener Infektion können solche Indizes noch viele Jahre lang positiv bestimmt werden, selbst dann, wenn kein oligoklonales IgG mehr in der isoelektrischen Fokussierung erfassbar ist (bei Fällen mit Neuroborreliose bis zu 8 Jahre).

Liquorlaktat

Das Laktat im Liquor ist ein sensitiver und früh positiver Marker für die Aktivität von neutrophilen Granulozyten und aktivierten Makrophagen. Es ist deshalb bei allen Prozessen positiv, die solche Zellen stimulieren, z. B. bakterielle Meningitis, Tuberkulose, aber auch Sarkoidose, und es ist erhöht bei neoplastischen Prozessen. Die Laktatwerte korrelieren gut zum

Therapieeffekt bzw. Verlauf. Werte über 3,5 mmol/l sind pathologisch.

13.2.2 Differenzialdiagnose

Kein einziger isolierter Liquorparameter ist für irgend eine Diagnose spezifisch. Die Varianz der Liquorbefunde bei den einzelnen Diagnosen zeigt große Überlappung zwischen einzelnen Krankheitsentitäten. Die Konstellation mancher Veränderungen charakterisiert einzelne Diagnosegruppen, sodass sie in eine diagnostische Richtung weisen. Selbst solche typischen Konstellationen sind für einzelne Diagnosen aber nur Hinweise bzw. schließen sie im gegensätzlichen Fall mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus (Leib u. Tuber 1999; Coyle 1999; Tunkel 1999). ■ Tabelle 13-5 erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sie soll als Denkanstoß dienen.

Autoimmunerkrankungen

Multiple Sklerose (MS)

Die MS ist die häufigste Autoimmunerkrankung, die zu chronischen Liquorveränderungen führt. Sie zeigt in der Regel eine Zellzahlvermehrung von unter 100 Zellen pro μ l. Plasmazellen sind fast immer vorhanden, auch bei normaler Zellzahl. Die Zellzahl schwankt nur gering, sie ist in den ersten Krankheitsjahren höher, in den Spätstadien oft normal.

Eine intrathekale Immunglobulinproduktion oder oligoklonales IgG im Liquor ist in fast 90% der Fälle nachweisbar. Antikörperspezifische Indizes sind insbesondere gegen Masern, Röteln und Varizella-zoster-Viren häufig in Kombination mehrfach positiv. Bei multipler Sklerose können auch andere antikörperspezifische Indizes positiv werden. Bei Kontrolluntersuchungen ist der Liquorbefund gewöhnlich konstant und variiert kaum. Die Blut-Liquor-Schrankenstörung fehlt oder ist in der Regel unter 20 Q_{Albumin} nur leicht- bis mittelgradig ausgeprägt.

Kollagenosen

Selbst bei schwerwiegender neurologischer Symptomatik sind die Liquorveränderungen bei Kollagenosen gering ausgeprägt und zeigen bei 15% der Patienten mit z. B. systemischem Lupus erythematodes nur ausnahmsweise ähnliche Befunde wie bei MS. Die meisten Befunde charakterisiert eine leicht- bis mittelgradige Blut-Liquor-Schrankenstörung und geringgradige Zellzahlvermehrung ohne Immunglobulinproduktion. Zellzahl und Blut-Liquor-Schrankenstörungen reagieren auf Immunsuppression mit Tendenz zur Normalisierung.

Vaskulitiden

Bei Wegener-Granulomatose ähneln die Liquorbefunde bei Befall der Meningen den Befunden bei MS. Antikörperspezifische Indizes sind etwas seltener positiv. Bei Panarthritis nodosa kommt es auch ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems zu einer chronischen Pleozytose mit intrathekaler Immunglobulinproduktion sowohl von IgG, -A und -M.

Sarkoidose

Der Liquorbefund kann bei fokalem Befall des Hirnparenchyms normal sein. Die Zellzahl ist bei den meisten gering- bis mittelgradig erhöht. Die Blut-Liquor-Schrankenstörung ist, wenn

vorhanden, meist stark ausgeprägt mit einem über 20 Q_{Albumin} . Das Liquorlaktat ist bei Zellzahl über 30 erhöht (>3,5 mmol/l).

Bei intrathekaler Immunglobulinproduktion kann die von IgA dominieren. Der Liquorbefund allein erlaubt keine sichere Differenzialdiagnose zur Tuberkulose.

Neoplasmen

Hirneigene Tumoren

Glioblastome können entzündliche Veränderungen im Liquor induzieren, die von infektiösen Veränderungen nicht zu unterscheiden sind. $\frac{1}{3}$ der Patienten mit Glioblastoma multiforme zeigt variable entzündliche Veränderungen mit Zellzahlvermehrung, z. T. überwiegend neutrophile Granulozyten und intrathekale Immunglobulinproduktion. Die Blut-Liquor-Schrankenstörung ist variabel ausgeprägt, aber nur ganz ausnahmsweise mit einer Laktatvermehrung über 3,5 mmol/l verbunden.

Bei 15% der Patienten mit Astrozytomen kommt es zu einer chronischen lymphozytären Zellzahlvermehrung in der Regel mit gering ausgeprägter Liquorschrankenstörung unter 20 Q_{Albumin} ohne Immunglobulinproduktion oder Laktatvermehrung. Dysgerminome sind Tumoren mit obligaten entzündlichen Liquorveränderungen. Gleichfalls wie im Tumorgewebe selbst sind im Zellbild viele Plasmazellen zu finden. Die intrathekale Immunglobulinproduktion ist variabel ausgeprägt, die Blut-Liquor-Schrankenstörung ist meist unter 20 Q_{Albumin} .

Metastasen

Meningealkarzinosen gehören zu den Prozessen, welche die höchsten Blut-Liquor-Schrankenstörungen auslösen, die man beobachten kann. Das Zellbild ist nicht immer von den Tumorzellen dominiert. Gelegentlich sind rein entzündliche Veränderungen vorherrschend mit nur ganz wenigen neoplastischen Zellen, die dann leicht übersehen werden können. Bei Meningealkarzinose durch solide Tumoren ist in 70% der Fälle das Laktat über 3,5 mmol/l erhöht.

Bei Leukämie- oder Lymphomfiltration des Liquorraums kann die Schrankenstörung ebenfalls ganz ausgeprägt sein. Der Anteil der Befunde mit normalen Blut-Liquor-Schrankenverhältnissen ist aber bei den Meningealinfiltrationen durch Leukosen geringer als bei den soliden Tumoren. Eine Laktatvermehrung kommt in etwa 40% der Meningeosis-leucaemica-Fälle vor. Lymphom- und Leukämiezellen sind in der Regel als dominante Zellpopulation zytologisch diagnostizierbar. Große Schwierigkeiten bereitet die Differenzierung zwischen Lymphomrezidiv und opportunistischer Infektion unter Immunsuppression.

Chronische Infektionen

Bakterien

Tuberkulose

Typische Kennzeichen sind Blut-Liquor-Schrankenstörung über 20 Q_{Albumin} , obligate Laktatvermehrung über 3,5 mmol/l, Zellzahlvermehrung um 300 pro μ l mit durchschnittlich 16% Granulozyten zusätzlich zu stark aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen. In der ersten Lumbalpunktion haben nur 40% der Patienten bereits eine intrathekale IgA-Produktion, im Verlauf sind es über 90%. Die Befunde bei immunsupprimierten Patienten differieren nicht wesentlich von immunkompeten-

■ **Tabelle 13-5.** Differenzialdiagnose der chronischen Meningitis

Diagnose	Liquorbefund	Bemerkungen
1. Autoimmunerkrankungen		
Multiple Sklerose (MS)	Zellen $9 \pm 12 \mu\text{l}$ (maximal 80) $Q_{\text{Albumin}} 5,5 \pm 3,3$ (maximal 21) Intrathekale Immunglobulinsynthese Oligoklonales IgG 90% positiv ASI in 64% positiv Liquorlaktat $1,8 \pm 0,4$	Plasmazellen meist erkennbar, eosinophile Granulozyten können vorkommen, häufig mehrere ASI positiv, sehr konstante Liquorparameter im Zeitverlauf ohne Änderung durch Therapie
Kollagenosen	Zellen $25 \pm 85 \mu\text{l}$ (maximal 480) $Q_{\text{Albumin}} 8 \pm 5$ (maximal 24) Intrathekale Immunglobulinsynthese IgG in 25%, selten IgA oder IgM Oligoklonales IgG 45% positiv ASI selten wie bei MS positiv Liquorlaktat $2,2 \pm 1,0 \text{ mmol/l}$	Meist mononukleäre Pleozytose ohne Plasmazellen, im Serum oligokl. IgG in 25% zusätzlich positiv
Vaskulitiden	Zellen $4 \pm 4 \mu\text{l}$ (maximal 12) $Q_{\text{Albumin}} 6 \pm 3$ Intrathekale Immunglobulinsynthese kann fehlen Oligoklonales IgG 30% Liquorlaktat normal	Befunde ähnlich wie MS, wenn ZNS oder Meningen befallen sind, bei Panarteriitis intrathekale Immunglobulinproduktion aller Isotypen möglich
Sarkoidose	Zellen $46 \pm 57 \mu\text{l}$ (maximal 160) $Q_{\text{Albumin}} 26 \pm 19$ (maximal 56) Intrathekale Immunglobulinsynthese variabel, alle Isotypen möglich Oligoklonales IgG 60% positiv ASI negativ Liquorlaktat $3,7 \pm 1,7 \text{ mmol/l}$ (maximal 5,9)	Liquorlaktat in 80% über $3,5 \text{ mmol/l}$ erhöht, Befunde von Tuberkulose in einzelnen Fällen nicht unterscheidbar, wobei hier Granulozyten selten vorkommen
2. Neoplasmen		
Glioblastome	Zellen $23 \pm 42 \mu\text{l}$ (maximal 220) $Q_{\text{Albumin}} 14 \pm 4$ (maximal 62) Intrathekale Immunglobulinsynthese in 5% Oligoklonales IgG in 5% ASI negativ Liquorlaktat $2,5 \pm 1,7 \text{ mmol/l}$ (maximal 5,7)	Im Serum 20% oligoklonales IgG positiv
Astrozytome	Zellen $3 \pm 4 \mu\text{l}$ (maximal 15) $Q_{\text{Albumin}} 6,7 \pm 3$ (maximal 14) Intrathekale Immunglobulinsynthese fehlt Oligoklonales IgG negativ ASI negativ Liquorlaktat normal	Zellzahl in 15% erhöht, Oligodendrogliome verursachen keine Liquorveränderungen
Dysgerminome	Zellen $38 \pm 14 \mu\text{l}$ (maximal 81) $Q_{\text{Albumin}} 9 \pm 3$ (maximal 16,5) Intrathekale Immunglobulinsynthese für alle Isoformen positiv Oligoklonales IgG in 90% ASI vereinzelt gegen VZV positiv Liquorlaktat normal	Viele Plasmazellen, ausgeprägte intrathekale Immunglobulinproduktion von IgG, A und M

Tabelle 13-5 (Fortsetzung)

Diagnose	Liquorbefund	Bemerkungen
Meningealkarzinose	Zellen $70 \pm 200 \mu\text{l}$ (maximal 1350) Q_{Albumin} 52 ± 100 (maximal 520) Intrathekale Immunglobulinsynthese 10% IgA, ausnahmsweise IgG oder IgM Oligoklonales IgG 25% positiv ASI fehlen Liquorlaktat $5,6 \pm 3,6 \text{ mmol/l}$ (maximal 14,5)	Tumorzellen oft leicht erkennbar, Immunreaktion gelegentlich dominierend, 10% oligoklonales IgG im Serum positiv, in 70% Liquorlaktat erhöht, oft extreme Blut-Liquor-Schrankenstörung<?5>
Lymphome, Leukämien	Zellen $400 \pm 1000 \mu\text{l}$ (maximal 7000) Q_{Albumin} 40 ± 70 (maximal 440) Intrathekale Immunglobulinsynthese bei Produktion positiv Oligoklonales IgG 20% positiv ASI fehlen Liquorlaktat $5,5 \pm 4 \text{ mmol/l}$ (maximal 19,5)	30% oligoklonales IgG, meist als typischer Paraproteinbefund im Serum positiv, Liquorlaktat in 40% erhöht
Paraneoplastische Syndrome	Zellen $6,5 \pm 11 \mu\text{l}$ (maximal 32) Q_{Albumin} $8,5 \pm 6$ (maximal 21) Intrathekale Immunglobulinsynthese IgG 60% Oligoklonales IgG in 60% ASI fehlen Liquorlaktat normal	Zellzahl, Q_{Albumin} und Immunglobulinbefunde zeigen im Verlauf geringe Schwankungen
3. Infektionen		
Tuberkulose	Zellen $340 \pm 450 \mu\text{l}$ (maximal 1700) IgA-Synthese, aber auch häufig Synthese von IgM und IgG Q_{Albumin} 113 ± 105 (maximal 410) Intrathekale Immunglobulinsynthese für IgA 40%, IgM 20%, IgG negativ Oligoklonales IgG 30% positiv ASI fehlen Liquorlaktat $8,3 \pm 5,8 \text{ mmol/l}$ (maximal 27)	15% Granulozyten im Zellbild mit Plasmazellen und proliferierenden Lymphozyten, im Verlauf 90% intrathekale
Neuroborreliose	Zellen $240 \pm 260 \mu\text{l}$ (maximal 1350) Q_{Albumin} 19 ± 14 (maximal 82) Intrathekale Immunglobulinsynthese IgM in 65%, IgG in 20%, IgA 15% Oligoklonales IgG 70% positiv ASI 60% gegen <i>Borrelia burgdorferi</i> , 30% gegen VZV positiv Liquorlaktat $2,4 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$ (maximal 5,1)	Viele proliferierende lymphoide Zellen und Plasmazellen, intrathekale IgM-Synthese oft ganz dominierend, Liquorlaktat nur ausnahmsweise erhöht
Syphilis	Zellen $26 \pm 35 \mu\text{l}$ (maximal 170) Q_{Albumin} $7,5 \pm 4,5$ (maximal 21,7) Intrathekale Immunglobulinsynthese 60% IgM, 40% IgG, 15% IgA Oligoklonales IgG in 65% positiv ASI in Einzelfällen positiv Liquorlaktat $1,8 \text{ mmol/l} \pm 0,5$ (maximal 3,1)	Dominante intrathekale IgM-Produktion, wenige Plasmazellen

■ Tabelle 13-5 (Fortsetzung)

Diagnose	Liquorbefund	Bemerkungen
M. Whipple	Zellen variabel normal bis maximal 70 Q _{Albumin} normal bis 20 Intrathekale Immunglobulinsynthese variabel ausgeprägt, kann fehlen Oligoklonales IgG in Einzelfällen positiv Liquorlaktat normal	Liquor kann trotz schwerer Klinik normal sein, PAS-positive Makrophagen gelegentlich im Liquor nachweisbar
Hirnabszess, septisch-embolische Herdenzephalitis, epiduraler Abszess, Ventrikulitis	Zellen variabel, normal bis 3150 μ l Q _{Albumin} variabel 121 \pm 120 Intrathekale Immunglobulinsynthese in 50% für IgG und IgA, selten IgM-positiv Oligoklonales IgG 50% bei Hirnabszess positiv, negativ bei epiduralem Abszess Liquorlaktat 7,0 \pm 6,6 mmol/l (maximal 23)	Serum-CRP-Werte oft deutlich erhöht, bei epiduralem Abszess in 80% oligoklonales IgG im Serum, nur bei Hirnabszess oder Ventrikulitis im Liquor positiv, Liquorlaktatwerte korrelieren zur Klinik und Therapieeffekt
Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)	Zellen 4 \pm 2,5 μ l (maximal 8) Q _{Albumin} 4,4 \pm 2,5 (maximal 10,6) Intrathekale Immunglobulinsynthese extrem hoch für IgG Oligoklonales IgG immer positiv ASI gegen Masern sehr hoch, meist über 35 Liquorlaktat 1,6 \pm 0,3 mmol/l	Höchste intrathekale IgG-Produktion mit sehr niedrigem Q _{Albumin}
Mollaret-Meningitis	Zellen wechselhaft, bei Beginn mit neutrophilen Granulozyten, später Lymphozyten Q _{Albumin} variabel Intrathekale Immunglobulinsynthese vorübergehend für IgG Oligoklonales IgG variabel positiv, Liquorlaktat normal	Wechselhafte Liquorbefunde korrelierend zur Klinik, anfangs neutrophile Granulozyten, oft rezidivierend
HTLV-1-induzierte Myelitis/tropische spastische Paraparese	Zellen Q _{Albumin} Intrathekale Immunglobulinsynthese Oligoklonales IgG ASI Liquorlaktat	Liquor vergleichbar mit MS
HIV-Infektion (CDC 2)	Zellen 8 \pm 17 (maximal 87) Q _{Albumin} 6,2 \pm 3 (maximal 16) Intrathekale Immunglobulinsynthese in 40% positiv Oligoklonales IgG 50% positiv ASI HIV fast immer positiv Liquorlaktat 2,0 mmol/l \pm 1,5	Befunde ähneln Autoimmunerkrankungen, ASI gegen HIV meist positiv, 50% oligoklonales IgG im Serum
Opportunistische ZNS-Infektion bei Aids	Zellen 17 \pm 30 μ l (maximal 150) Q _{Albumin} 13,5 \pm 10 (maximal 50) Intrathekale Immunglobulinsynthese IgG 30%, IgA 30%, IgM 50% positiv Oligoklonales IgG 50% positiv ASI gegen HIV positiv, in 70% gegen Erreger fehlend Liquorlaktat 2,7 \pm 0,3 (maximal 5,6)	Zunehmende Blut-Liquor-Schrankenstörung, Erreger bedingte ASI unzuverlässig, 15% oligoklonales IgG im Serum

Tabelle 13-5 (Fortsetzung)

Diagnose	Liquorbefund	Bemerkungen
Progressive multifokale Leukenzephalitis	Zellen normal Q _{Albumin} anfangs normal, im Verlauf ansteigend Intrathekale Immunglobulinsynthese abhängig vom Grad der Immunsuppression, meist fehlend Oligoklonales IgG meist negativ Liquorlaktat normal	Liquorveränderungen hängen vom Ausmaß der Immunsuppression ab, bei seltenen immunkompetenten Fällen können sie ganz ausgeprägt sein
Kryptokokken	Zellen 100–300 µl Q _{Albumin} über 20 Intrathekale Immunglobulinsynthese positiv IgG, A und M Oligoklonales IgG positiv Liquorlaktat erhöht über 3,5 mmol/l	Gemischtes Zellbild mit dominierend Granulozyten, Nachweis im Tuschepräparat
ZNS-Aspergillose	Zellen normal Q _{Albumin} deutlich erhöht über 20 Intrathekale Immunglobulinsynthese fehlt Oligoklonales IgG negativ Liquorlaktat normal	Abszesse bluten häufig ein, Hirnbiopsie in zweifelhaften Fällen meist unumgänglich
Neurozystizerkose	Zellen anfangs normal, im Verlauf variabel Q _{Albumin} meist normal Intrathekale Immunglobulinsynthese variabel ausgeprägt Oligoklonales IgG oft fehlend Liquorlaktat normal	Eosinophile Granulozyten nur in 50%, anfangs Liquor meist völlig normal, im Verlauf variabel
4. Seltene Ursachen Fremdkörperreaktion (Shunt, postoperativ)	Zellen oft gemischt mit Granulozyten und stark proliferierenden Makrophagen und Lymphozyten Q _{Albumin} variabel Intrathekale Immunglobulinsynthese gelegentlich Oligoklonales IgG in Einzelfällen positiv Liquorlaktat oft erhöht, wenn Granulozyten vorhanden sind	Oft »bunte«, gemischte Zellbilder mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Plasmazellen und reaktiven Makrophagen
Spinale arteriovenöse Malformation	Zellen 8±7 µl (maximal 18) Q _{Albumin} 13,7±5, zunehmend Intrathekale Immunglobulinsynthese fehlt Oligoklonales IgG 20% Liquorlaktat 1,9±0,5 mmol/l	Zunehmende Blut-Liquor-Schrankenstörung, sonst konstante Befunde, monomukleäres Zellbild
Adrenoleukodystrophie (Kinder)	Zellen normal Q _{Albumin} 6,2±4,6 (maximal 18,7) Intrathekale Immunglobulinsynthese von IgA in 50%, IgM 20%, IgG 10% Oligoklonales IgG 10% positiv Liquorlaktat 1,5 ±0,2 mmol/l	Nur Kinder haben entzündliche Liquorbefunde, Erwachsene mit dem Typ Adrenomyeloneuropathie haben immer normale Befunde

ten. Etwa 1 Jahr nach erfolgreicher Therapie sollte der Liquorbefund normalisiert sein. Der Abfall des Laktats korreliert zum Therapieeffekt, erneute Laktaterhöhung deutet auf eine z. B. wegen Resistenzentwicklung ineffektive Behandlung hin.

Neuroborreliose

Die typische Konstellation zeigt anfänglich in 70% der Fälle eine intrathekale IgM-Produktion. Die Blut-Liquor-Schrankenstörung ist variabel, bei Kindern fehlt sie in der Regel, bei Erwachsenen kann sie bei 20% ebenfalls fehlen. Etwa $\frac{1}{3}$ der Erwachsenen haben eine Blut-Liquor-Schrankenstörung mit Werten über $20 Q_{\text{Albumin}}$.

Die intrathekale Produktion von IgG ist deutlich geringer als die von IgM ausgeprägt. In 65% ist oligoklonales IgG initial positiv. IgA wird intrathekal in 15% der Fälle produziert. Bei erfolgreicher Behandlung sinkt innerhalb von 10 Tagen die Zellzahl, die initial durchschnittlich 240 beträgt und zwischen 7 und 1350 schwanken kann. Auch die Blut-Liquor-Schrankenstörung geht unter erfolgreicher Therapie regelmäßig in dieser Zeit zurück.

ASI gegen Borrelien sind bei der ersten Punktion in etwa 60% positiv. Bei 30% zeigen sich positive ASI gegen Varizella zoster zusätzlich (jedoch niemals gegen Herpes-simplex-Virus Typ I).

Syphilis

Der typische Befund zeigt eine dominierende intrathekale IgM mit begleitender IgG-Synthese, Blut-Liquor-Schrankenstörung in der Regel unter $20 Q_{\text{Albumin}}$, Zellzahlvermehrung um 100 pro μl mit einer mononukleären Pleozytose mit wenig Plasmazellen. Die Abnahme der Pleozytose korreliert zum Therapieeffekt. Bei erfolgreicher Behandlung normalisiert sich die Zellzahl im Verlauf von Monaten. Oligoklonales IgG bleibt in der Regel lebenslang nachweisbar.

Morbus Whipple

Der Liquorbefund kann völlig normal sein trotz ausgeprägter klinischer Symptomatik. Ein normaler Liquorbefund schließt die Diagnose also nicht aus. Entzündliche Veränderungen mit reiner Zellzahlvermehrung und solche mit begleitender Immunglobulinproduktion aller 3 Isotypen kommen vor. PAS-positive Liquormakrophagen sind eine unsichere diagnostische Aussage, denn sie kommen auch bei Gesunden vor.

Bakterielle Meningitis, Hirnabszess, epiduraler Abszess

In der Regel werden Patienten mit bakterieller Meningitis nur in den ersten Wochen lumbalpunktiert bzw. werden Kontrolluntersuchungen vorgenommen. Es ist daher nicht sicher bekannt, bis wann sich ein Liquorbefund wieder vollständig nach überstandener eitriger Meningitis normalisieren muss. In einzelnen Fällen kommen länger als 6 Monate lang bleibende Zellzahlvermehrungen auch ohne klinische Symptome bei ausgeheilten Patienten vor. Möglicherweise bleibt bei solchen Patienten die Zellzahl der ortständigen meningealen Lymphozyten grundsätzlich erhöht, da sich diese Population reaktiv vermehrt hat.

Die Ursachen für solche seltenen Beobachtungen sind jedoch unbekannt. Bei Ausbildung von Hirnabszessen oder epiduralen Abszessen können Zellzahlvermehrungen in der Regel von Granulozyten dominiert bei beginnender Durch-

wanderung der Dura gefunden werden. Wenn in der Pleozytose Graunulozyten vorkommen, ist in der Regel auch das Laktat erhöht.

Die rückläufige Laktatvermehrung im Liquor korreliert zum Therapieeffekt. Rezidive bzw. aktive Prozesse zeigen eine Laktaterhöhung über 3,5 mmol/l. Gleiches gilt für chronische Ventrikulitis nach Operation bzw. bei infizierten Fremdkörpern wie z. B. Drainagen.

Virale Infektion

Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

Bei der SSPE kommt es zu einer auffällig intensiven IgG-Produktion mit geringerem Q_{Albumin} , d. h. besonders ausgeprägter Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Die intrathekale IgG-Produktion ist noch intensiver als bei multipler Sklerose. Masernspezifische ASI liegen in der Regel weit oberhalb von 30. Bei multipler Sklerose sind diese Werte meist unter 10, selten bis 25 ausgeprägt. Die Zellzahl bei SSPE ist oft normal, Plasmazellen können vorkommen.

Herpes-simplex-Typ-2-Meningitis, differenzialdiagnostisch Mollaret-Meningitis

Rezidivierende akut schmerzhaft Episoden mit hochvariablen Liquorsyndromen sprechen für eine sog. Mollaret-Meningitis. Diese zeigen anfangs hohe Zellzahl mit initial Granulozyten, später beim Nachlassen der Zellzahlvermehrung mehr mononukleäre Zellbilder ohne ausgeprägte Immunglobulinproduktion. Differenzialdiagnostisch wird eine rezidivierende Aktivierung von Herpes-simplex-Typ-2-Virus oder Epstein-Barr-Virus diskutiert. Die Liquorveränderungen korrelieren zum klinischen Verlauf. Sie ähneln akuten Virusmeningitiden, die rezidivierend eintreten und abklingen. Zwischenzeitlich kann sich der Liquorbefund zwischen den Aktivitätsausbrüchen normalisieren.

HTLV-I-induzierte Myelitis/trophische spastische Paraparse (HAM-TSP)

Die Liquorbefunde bei Infektion mit HTLV I ähneln der multiplen Sklerose. Auch das klinische Bild kann einer spinalen MS entsprechen. Die Differenzialdiagnose kann durch Nachweis einer intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen HTLV I gestellt werden.

HIV

Die Liquorbefunde bei der HIV-Infektion, d. h. im Stadium CDC 2, ähneln prinzipiell denen bei multipler Sklerose, jedoch sind in der Regel keine positiven ASI gegen Masern, Röteln oder Zoster vorhanden. In diesem Stadium ist aber der ASI gegen HIV meist schon nachweisbar. Wenn sich opportunistische Infektionen in späteren Krankheitsstadien einstellen, ist der Nachweis von antikörperspezifischen Indizes gegen das opportunistische infektiöse Agens überwiegend negativ.

Eine Blut-Liquor-Schrankenstörung mit über $20 Q_{\text{Albumin}}$ und eine ausgeprägte intrathekale Immunglobulinproduktion aller Immunglobulinklassen sprechen für eine opportunistische Infektion. Nach erfolgreicher Therapie, z. B. bei zerebraler Toxoplasmose, nähern sich die Liquorbefunde innerhalb von Wochen wieder den Ausgangswerten. Sind neutrophile Granulozyten im Zellbild dominierend, spricht das für eine Beteiligung von Zytomegalievirus.

JC-Virusenzephalitis/progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die in der Regel bei HIV-Patienten vorkommende JC-Virusaktivierung mit Entmarkungsreaktion geht zumeist mit einer Blut-Liquor-Schrankenstörung einher und zusätzlich den Veränderungen, wie man sie bei HIV-Patienten findet. Bei Immunsuppression, z. B. durch Chemotherapie, fehlen entzündliche Veränderungen. In extremen seltenen Fällen kommt die PML auch bei Immunkompetenten vor. Dann werden intrathekale Immunglobulinproduktionen aller Klassen und z. T. auch eosinophile Granulozyten im Liquorzellbild beobachtet.

Komplexe Organismen

Kryptokokken

In der Regel liegt eine Immunsuppression zugrunde. Das Zellbild ist gemischt mit Granulozyten und mononukleären Zellen. Die Erreger selbst können oft im Tuschepräparat erkannt werden. Immunglobuline werden entsprechend der Immunlage von allen 3 Immunglobulinklassen produziert. Sie können bei völlig desolater Immunabwehr fehlen.

Aspergillusenzephalitis

Auch hier ist häufig eine Immunsuppression bei Tumorpatienten die Basis der Infektion des Nervensystems mit Aspergillus. Liquorveränderungen können bis auf eine Blut-Liquor-Schrankenstörung völlig fehlen. Selbst bei ausgeprägten Abszessen ist in der Regel keine Zellzahlvermehrung oder Immunglobulinproduktion im Liquor erkennbar. Abszesse durch Aspergillus bluten häufig ein, sodass reaktive Veränderungen nach größeren Hirnblutungen hinzukommen können.

Zystizerkose

Zu Beginn der Infektion des Gehirns ist in vielen Fällen selbst bei neurologischen Störungen der Liquorbefund noch normal. Unter Therapie treten bei 50% der Patienten Zellzahlvermehrungen mit eosinophilen Granulozyten auf. Die Liquorveränderungen können vorübergehend sein. Bei einigen Patienten kommt es bei rezidivierenden Aktivierungen gegen das komplexe Antigen zu wiederholt auftretenden variablen intrathekalen Immunglobulinproduktionen, die wieder abklingen.

Gelegentlich entwickeln Patienten auch nach klinischer Genesung und überstandener Infektion eine chronische Meningitis mit Produktion von IgG und IgM und chronischer Pleozytose mit vielen Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten. Andere Patienten entwickeln niemals Liquorveränderungen, trotz erfolgreicher Behandlung von intrazerebralen Parasiten.

Andere seltene Ursachen

Fremdkörperreaktion

Nach Implantation von Shuntmaterial, intraspinalen Stimulatorsonden oder anderen Fremdkörpern kann sich eine chronische Pleozytose, gelegentlich kombiniert mit intrathekalen Immunglobulinproduktion, entwickeln. Meist kommt es nur zu einer reinen Pleozytose und nur geringgradig ausgeprägter Blut-Liquor-Schrankenstörung unter $20 Q_{\text{Albumin}}$. Nach Operationen sind ebenfalls monatelang anhaltende Zellzahlvermehrungen möglich, ohne dass der genaue Mechanismus dieser Reizzustände der Meningen bekannt ist (Fadenmaterialallergie?). Eine Laktaterhöhung deutet fast immer auf eine bakterielle Infektion (Ventrikulitis/Abszess).

Spinale arteriovenöse Malformation

Arteriovenöse proliferative, z. T. granulomatöse Prozesse können zu einer Vermehrung der spinalen Gefäße führen. Oft findet sich ein zuführendes Gefäß aus der Aorta, die den Gefäßkonvoluten als arterieller Zustrom dient. In diesen Zuständen können chronische Pleozytosen, z. T. mit oligoklonalem IgG vorkommen.

Adrenoleukodystrophie

Ausschließlich bei Kindern mit Adrenoleukodystrophie, niemals bei Erwachsenen, mit dem Phenotyp Adrenomyeloneuropathie kann in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle eine chronische Meningitis mit geringer Zellzahlvermehrung und intrathekalen Immunglobulinproduktion, z. T. dominierend IgA vorkommen. Die Liquorveränderungen korrelieren bei den Kindern vage mit dem klinischen Verlauf.

Die Diagnose erfolgt durch quantitative Bestimmung der langkettigen Fettsäuren im Blut.

Fazit für die Praxis

Die Ursache einer chronischen Meningitis wird in der Regel nicht durch die Liquoranalyse gefunden, sondern durch die Summe von weiteren technischen Untersuchungsbefunden und einer klinikopathologischen Korrelation. In Mitteleuropa überwiegen Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen sind in der Minderzahl. Leukosen und Tumorerkrankungen sind nicht weniger häufig als die chronischen Infektionen.

Eine heterogene Gruppe von seltenen Ursachen kommt differenzialdiagnostisch zusätzlich noch in Frage. Die einzelnen Liquorparameter muss man zur Verdachtsdiagnose in Beziehung setzen, inwieweit sie die Verdachtsdiagnose stützen oder unwahrscheinlich machen. **■** Tabelle 13-5 gibt dazu praktische Hinweise. Als letzte diagnostische Maßnahme ist eine Biopsie aus dem betroffenen Organ zu erwägen, auch wenn eine Hirn- und Meningealbiopsie eine erhebliche Belastung darstellen.

Wenn der klinische Verlauf zu therapeutischen Versuchen zwingt, ohne dass die Ursache bekannt ist, bleiben nur Behandlungen mit Antibiotika, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren können, oder immunsuppressive Therapieformen.

Literatur zu Kap. 13.2

- Coyle P-K (1999) Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 17: 691–710
- Felgenhauer K, Beuche W (1999) Liquoranalytik und -zytologie, Diagnose und Prozessmarker. In: Felgenhauer K, Beuche W (Hrsg) *Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen*. Thieme, Stuttgart
- Leib S-L, Tuber M-G (1999) Meningitis (I)-Differenzialdiagnose; aseptische und chronische Meningitis. *Ther Umschau* 56: 631–639
- Reiber H (1999) Liquordiagnostik. In: Berlit P (Hrsg) *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Tunkel AR (1999) Chronische Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 1: 160–165

13.3 Enzephalitis, Myelitis, Neuritis

K. Wetzell, E. Schielke, J.R. Weber

13.3.1 Enzephalitis

13.3.1.1 Definition

Enzephalitiden sind Erkrankungen mit fokaler oder disseminierter Entzündung des Hirnparenchyms, die nur die weiße (Leukenzephalitis), nur die graue Substanz (Polioenzephalitis) oder das gesamte Hirngewebe (Panenzephalitis) befallen können. Meist besteht zusätzlich eine meningitische Begleitreaktion, sodass korrekter von Meningoenzephalitiden gesprochen werden sollte. Gelegentlich finden sich auch Zeichen einer spinalen Mitinfektion (Enzephalomyelitis). Seltener treten auch radikuläre Zeichen auf (Enzephalomyeloradikulitis). Unterschieden werden akute und chronische Verlaufsformen.

13.3.1.2 Ätiologie

Unterschieden werden direkt erregerbedingte und parainfektive Enzephalitiden sowie solche ohne bekannte infektiöse Ursache. Auf die nicht infektiösen Formen wie z. B. die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) – oder sonstige immunologisch vermittelte wie die multiple Sklerose – und paraneoplastische Formen (z. B. limbische Enzephalitis, Zerebellitis, Hirnstammenzephalitis) soll im Folgenden nicht näher eingegangen werden.

Infektiöse Enzephalitiden werden hauptsächlich durch Viren, seltener auch durch Bakterien, Parasiten und Pilze verursacht. Ein Erregernachweis gelingt jedoch nur in 15–30% aller Fälle. Zu den wichtigsten Erregern der akuten Enzephalitiden im europäischen Raum gehören in variabler Häufigkeit Viren der Herpesgruppe [z. B. Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HSV), Varizella-zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Humanes Herpes-Virus 6 (HHV-6)], Enteroviren (Coxsackie A, B, Polio- und Echo-Viren), Arboviren (z. B. FSME-Virus) und Paramyxoviren (z. B. Masern- und Mumpsvirus bei nicht geimpften Personen).

Seltener können auch Bakterien (*Listeria monocytogenes*, Mykoplasmen, Borrelien, *Mycobacterium tuberculosis*, *Tropheryma whippelii*) ein enzephalitisches Krankheitsbild verursachen. Wichtige Erreger chronischer Enzephalitiden sind das humane Immunodefizienzvirus (HIV), das JC-Virus sowie das Masern- und Rötelnvirus.

Der Ausbreitungsmechanismus ist meist hämatogen wie z. B. beim CMV, EBV oder bei Enteroviren. HSV und VZV breiten sich hingegen auf neuralem Wege aus. Bei der Herpes-simplex-Typ-1-Enzephalitis (HSE) handelt es sich zu $\frac{2}{3}$ um eine (endogene) Reinfektion. Primärinfektionen finden sich fast ausschließlich bei Patienten unter 18 Jahren und hier oft im Anschluss an eine Gingivostomatitis.

13.3.1.3 Epidemiologie

Akute infektiöse Enzephalitiden sind überwiegend sporadisch auftretende Erkrankungen. Ausnahmen bilden durch Arthropoden übertragene Erkrankungen (in Mitteleuropa ist dies die

Frühsommermeningoenzephalitis), die in bestimmten Regionen endemisch auftreten. Manche Erreger führen vorwiegend bei immunsupprimierten Patienten (nach Knochenmark- oder Organtransplantation, bei fortgeschrittener HIV-Infektion) zu opportunistischen Enzephalitiden z. B. CMV, VZV, JC-Virus oder *Toxoplasma gondii*. Genaue epidemiologische Daten zur Häufigkeit fehlen meist. Die jährliche Inzidenz der HSE wird auf 0,2–0,4/10⁵ Einwohner geschätzt. Für das FSME-Virus ist zum einen eine jahreszeitliche Bindung (Frühsommer), zum anderen eine endemische Häufung (Österreich, Süddeutschland, Osteuropa, Skandinavien) gesichert. In Endemiegebieten wie Baden-Württemberg beträgt die jährliche Inzidenz ca. 1,2/10⁵ Einwohner (Kaiser 1999).

13.3.1.4 Klinische Manifestationen

Das Symptomenspektrum und der zeitliche Verlauf der verschiedenen Enzephalitiden ist so variabel, dass keine typische Symptomkonstellation genannt werden kann. Am häufigsten ist ein unspezifisches und meist kurzes Prodromalstadium mit Fieber, Kopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen (z. B. Mykoplasmenenzephalitis; Socan et al. 2001). Dem folgt meist eine qualitative (Verwirrtheit, Delir, Psychose) und/oder quantitative Bewusstseinsstörung (Somnolenz, Sopor, Koma), neurologische Herdzeichen (Aphasie, Hemiparese etc.) und nicht selten auch fokale epileptische Anfälle. Hirnstammenzephalitiden (z. B. *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis*) zeigen typischerweise eine Hirnnervenbeteiligung (z. B. Ptosis, Doppelbilder, Schluckstörungen).

Der Verlauf erstreckt sich von 1–2 Wochen bis über mehrere Monate. Bei der Mehrzahl der Enzephalitiden wie der Enterovirenenzephalitis ist der Verlauf selbstlimitierend und die Prognose günstig.

Bei der HSE kommt es nach einem kurzen grippalen Prodromalstadium innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen zu Fieber (>90%), fokalen neurologischen Ausfällen, Bewusstseinsstörungen (>90%), Kopfschmerzen (ca. 80%) und epileptischen Anfällen (ca. 70%). Bei bis zu 40% der Patienten besteht eine Hemiparese (Whitley et al. 1982; Skoldenberg et al. 1984).

13.3.1.5 Diagnose

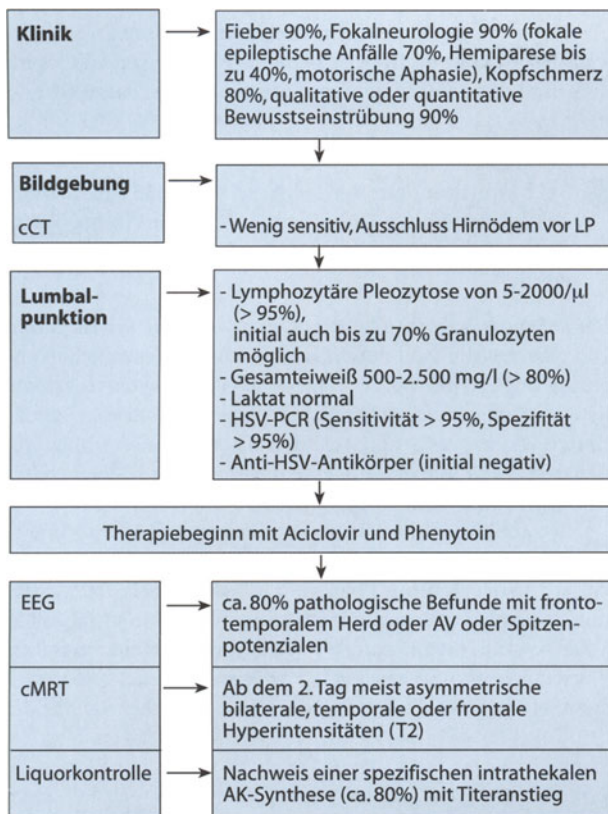
Die Diagnose von Enzephalitiden ist wegen der oft unspezifischen Symptomatik mitunter schwierig.

! Die HSE muss jedoch innerhalb von Stunden abgeklärt werden, da der Zeitpunkt des Therapiebeginns die Prognose wesentlich beeinflusst.

Der Algorithmus ist in  Abb. 13-6 ersichtlich.

Liquor

Wesentlicher Schritt in der Diagnostik aller ZNS-Infektionen ist die Liquordiagnostik. Bei viralen Enzephalitiden finden sich über 90% entzündliche Veränderungen; meist entwickelt sich auch bei initial unauffälligen Befunden nach einigen Tagen eine Pleozytose. Die Zellzahl ist meist auf 50–2000/μl erhöht. In der zytologischen Differenzierung dominieren Lymphozyten. In sehr frühen Krankheitsphasen können mitunter bis zu 70%



■ **Abb. 13-6.** Vorgehen bei Verdacht auf Herpes-simplex-Typ-1-Enzephalitis

Granulozyten vorkommen. Bei hämorrhagischen Enzephalitiden wie insbesondere der HSE lassen sich auch Erythrozyten sowie – mehrere Tage nach Krankheitsbeginn – Erythro- und Siderophagen nachweisen.

Das Eiweiß ist meist gering bis mäßig erhöht. Die Glukose ist nicht verändert, das Laktat normal oder gering erhöht. Im Zweifelsfall muss die Liquoruntersuchung nach 24 h wiederholt werden.

Zerebrale Bildgebung

Das kraniale Computertomogramm (cCT) ist bei Enzephalitiden wenig sensitiv. Im kranialen Magnetresonanztomogramm (cMRT) finden sich – je nach Art der Enzephalitis – bei ca. 10 bis über 95% fokale oder disseminierte Signalanhebungen in der T2-Wichtung. Hämorrhagische Anteile wirken in der T1-Wichtung ebenfalls hyperintens. Eine frühere und höhere Ausbeute pathologischer Befunde ist vermutlich mit der Inversion-Recovery-Technik (FLAIR oder TIRM-Sequenz) oder der Diffusionswichtung zu erzielen. Bei der HSE zeigen sich Signalanhebungen typischerweise asymmetrisch in den Temporal- und Frontallappen (■ Abb. 13-7). Bei Hirnstammencephalitiden durch *Listeria monocytogenes* oder *M. tuberculosis* sieht man nach Kontrastmittelgabe kleine abszessartige Herde.

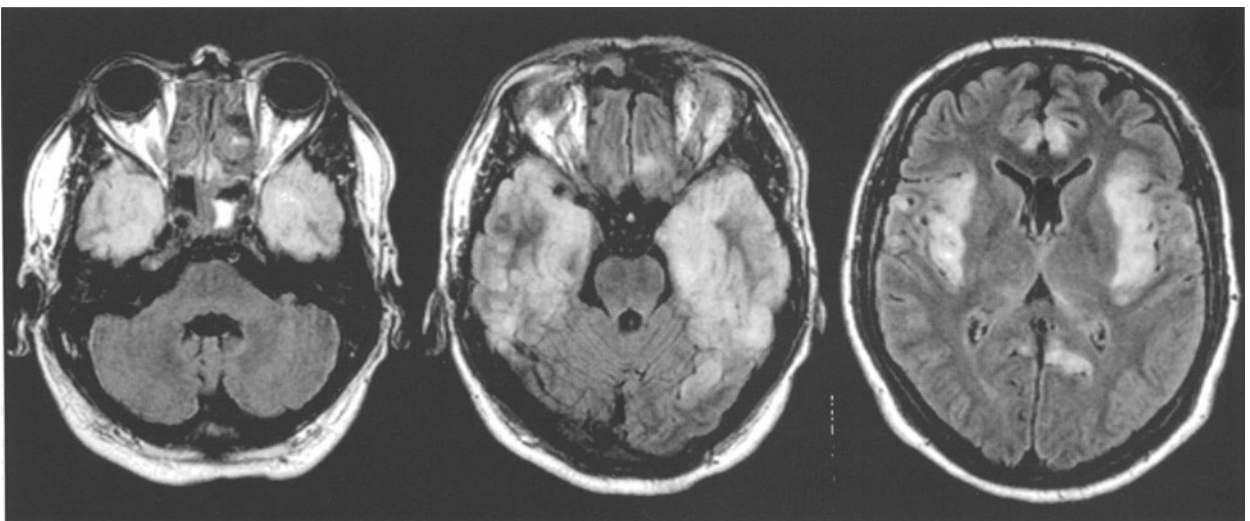
Das cMRT kann zudem wertvolle Hinweise in der Differenzialdiagnostik (Domingues et al. 1998) gegenüber anderen Krankheiten wie z. B. der ADEM geben. Hier zeigen sich oft multiple in T2-Wichtung hyperintense und kontrastmittelaufnehmende Marklagerläsionen.

Elektroenzephalographie

Das EEG zeigt bei >80% der Patienten pathologische Veränderungen in Form von Allgemeinveränderungen, Herdbefunden und/oder Spitzenpotenzialen, die jedoch alle nicht spezifisch sind. Manchmal legen EEG-Veränderungen im Zusammenhang mit anderen Befunden jedoch eine spezifische Diagnose nahe, wie z. B. einseitige temporale Störungen und quasiperiodische steile Wellen oder Wellenkomplexe, vorwiegend mit Intervallen von 1–2 s bei der HSE. Das EEG zur Diagnostik der HSE gewinnt v. a. Bedeutung, wenn eine MRT-Diagnostik nicht unmittelbar möglich ist.

Erregernachweis

Ein direkter oder indirekter Erregernachweis gelingt zu höchstens 30%, entweder mittels Genomnachweis aus dem Liquor durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) oder – erst im Krankheitsverlauf – durch das Auftreten einer spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese oder einer Titerbewegung im Serum. Für die HSE ist der Genomnachweis mit PCR am besten



■ **Abb. 13-7.** MRT-TIRM-Sequenzen axial. Hyperintense Läsion der Temporallappen beidseits und bis nach frontal reichend bei Patienten mit HSE

validiert. Für diesen Erreger steht bereits zum Manifestationszeitpunkt eine schnelle (innerhalb von 24 h), hochspezifische und sensitive Methode zur Verfügung (Lakeman et al. 1995; Weber et al. 1996).

Ein spezifischer Titeranstieg von mindestens 4 Stufen innerhalb von 2–4 Wochen nach Erkrankungsbeginn kann ebenfalls als sicherer Hinweis auf eine akute spezifische Infektion gelten, ist aber für die Akutdiagnostik nur sehr begrenzt geeignet. Da die meisten viralen Erreger nicht kausal bekämpft werden können, sind breitgestreute virologische Untersuchungen aus ökonomischen Gründen nur bei epidemiologischen Fragestellungen bzw. im Rahmen einer Ausschlussdiagnostik indiziert.

Labor

Systemische Entzündungszeichen sind nicht immer vorhanden, ihr Fehlen schließt eine virale ZNS-Infektion nicht aus.

13.3.1.6 Therapie

Antimikrobielle Chemotherapie

Die meisten Enzephalitiden sind einer kausalen Therapie nicht zugänglich, haben aber mehrheitlich eine günstige Spontanprognose. ■ Tabelle 13-6 gibt eine Übersicht der Erreger und

Therapie von potenziell behandelbaren Enzephalitiden. Die kausale Therapie der Herpes-simplex-Typ-1-Enzephalitis wird aufgrund der Bedeutung nachfolgend gesondert dargestellt.

Herpes-simplex-Enzephalitis

! Bei hinreichendem Verdacht auf eine HSE muss sofort eine virustatische Therapie mit Aciclovir (10 mg/kgKG als Kurzinfusion in 100 ml NaCl 0,9% alle 8 h) eingeleitet werden.

Bei Diagnosesicherung ist diese für 10–14 Tage fortzuführen. Die Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf eine geringe Nephrotoxizität (reversibel) und selten transiente psychiatrische Manifestationen. Auch bei schwangeren Patientinnen ist eine sofortige Aciclovir-Therapie in der oben genannten Dosis indiziert, da eine unbehandelte HSE eine über 70%ige Letalität hat.

Zur antikonvulsiven Therapie, die wegen der hohen Wahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle auch prophylaktisch sinnvoll ist, wird rasch mit Phenytoin aufgesättigt (initial 250 mg über 5–10 min i.v., anschließend 750 mg über 4–6 h i.v., ab 2. Tag 3-mal 100–250 mg i.v. unter Spiegelkontrolle). Fieber muss mit physikalischen und ggf. auch medikamentösen Maßnahmen aggressiv gesenkt werden. Wegen der erheblichen Gefahr der

■ **Tabelle 13-6.** Antimikrobielle Chemotherapie von Enzephalitiden

Erreger	Therapie	Dauer
HSV Typ 1	Aciclovir 3-mal 10 mg/kgKG/Tag i.v.	10–14 Tage
HSV Typ 2	Aciclovir 3-mal 10 mg/kgKG/Tag i.v. 2. Wahl Foscarnet; 3-mal 60 mg/kgKG/Tag i.v.	14 Tage
VZV	Aciclovir 3-mal 10 mg/kgKG/Tag i.v. 2. Wahl Foscarnet; 3-mal 60 mg/kgKG/Tag i.v.	14 Tage
CMV	Ganciclovir; 2-mal 5 mg/kgKG i.v. oder Foscarnet; 3-mal 60 mg/kgKG/Tag i.v.	Mindestens 14 Tage
Borrelia burgdorferi ^a	Cefotaxim 3-mal 2 g i.v. oder Ceftriaxon; 1-mal 2 g/Tag i.v.	14–28 Tage
Mykoplasma pneumoniae ^a	Erythromycin; 2-mal 1 g/Tag i.v. oder Doxycyclin; 2-mal 100 mg/Tag i.v. oder p.o.	14–21 Tage
Treponema pallidum ^a	Penicillin 6-mal 4 Mio. E/Tag i.v. – bei Allergie Erythromycin 4-mal 500 mg p.o. oder Doxycyclin 2-mal 100 mg i.v. oder p.o.	14 Tage 30 Tage 30 Tage
Brucellen-spp. ^a	Doxycyclin; 2-mal 100 mg/Tag p.o. + Rifampicin; 900 mg/Tag p.o.	6 Wochen
Listeria monocytogenes ^a	Ampicillin; 4-mal 2–3 g/Tag i.v. oder Amoxicillin (+ Clavulansäure) 3-mal 2,2 g/Tag i.v.	21–24 Tage
Tropheryma whippelii ^a	Trimethoprim-Sulfamethoxazol; 2-mal 320 mg/800 mg/Tag i.v. oder Doxycyclin 200 mg/Tag i.v. Erhaltungstherapie: Trimethoprim-Sulfamethoxazol; 320 mg/800 mg/Tag p.o. oder Doxycyclin 100 mg/Tag p.o.	14–28 Tage 14–28 Tage 1–3 Jahre 1–3 Jahre
Mycobacterium tuberculosis	Mindestens Dreierkombination mit: Isoniazid; 1-mal 10 mg/kgKG/Tag p.o. oder i.v. Rifampicin; 1-mal 10 mg/kgKG/Tag p.o. oder i.v. Pyrazinamid; 1-mal 35 mg/kgKG/Tag p.o. bei Vierfachtherapie + Ethambutol; 1-mal 20 mg/kgKG/Tag p.o. oder i.v.	9 Monate 9 Monate 3 Monate 3 Monate

^a Dosierungsempfehlungen gelten für normalgewichtige Erwachsene mit normaler Nierenfunktion.

intrakraniellen Drucksteigerung müssen die Patienten engmaschig überwacht werden (stündliche Kontrolle von Vigilanz und Pupillen). Bei neurologisch schlecht oder nicht beurteilbaren Patienten (**Cave:** Analgosedierung!) ist die Indikation zu cCT-Kontrollen bzw. zur invasiven Hirndruckmessung großzügig zu stellen.

Symptomatische Therapie

Symptomatische Maßnahmen beschränken sich auf Bettruhe, Fiebersenkung und Analgesie sowie ggf. eine antikonvulsive Therapie. Gelegentlich erfordern Serien epileptischer Anfälle eine intensivmedizinische Behandlung. Bei den seltenen Hirnstammenzephalitiden (häufigste Erreger *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis*) können Atemantriebs- und Schluckstörungen eine Intubation und Beatmung notwendig machen. Haupttodesursache bei schweren Enzephalitiden ist der erhöhte intrakranielle Druck. Die komplexe Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks sollte auf spezialisierten neurologischen Intensivstationen durchgeführt werden.

13.3.1.7 Prognose

Unbehandelt beträgt die Letalität der Herpes-simplex-Enzephalitis ca. 70%; unter Aciclovir-Therapie liegt sie bei ca. 20%. Entscheidend für die Prognose ist neben einem frühzeitigen Behandlungsbeginn der Bewusstseinsgrad bei Therapiebeginn und das Alter. Von den Überlebenden behalten 30–60% unterschiedlich schwere Defizite zurück, insbesondere symptomatische Epilepsien und hirnorganische Psychosyndrome.

Die Frühsommermeningoenzephalitis verläuft im Kindes- und Jugendalter fast ausnahmslos benigne, bei Erwachsenen bleiben in ca. 10% der Fälle schwere Behinderungen zurück, v. a. schlaffe Paresen bei enzephalomyelitischer Verlaufsform.

Die Prognose anderer Enzephalitiden ist weitaus günstiger; die Letalität ist gering, und zu ca. 70% kommt es zu einer funktionell befriedigenden Restitution.

13.3.2 Myelitis

13.3.2.1 Definition

Myelitiden sind Entzündungen des Rückenmarks mit Schwerpunkt in der grauen Substanz (Poliomyelitis), der weißen Substanz (Leukomyelitis) oder des Rückenmarksquerschnitts (Myelitis transversa oder Querschnittsmyelitis). Kommt es begleitend zu einer Entzündung der Meningen, spricht man von Meningomyelitis.

13.3.2.2 Ätiologie

Myelitiden können direkt erregerbedingt oder post- bzw. parainfektios bedingt sein. Auf Myelitiden, die über Autoimmunmechanismen ablaufen, wie z. B. die *Devic-Erkrankung* (*Neuromyelitis optica*) oder die *multiple Sklerose*, soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie sind aber wie auch paraneoplastische Myelitiden *wichtige Differenzialdiagnosen*.

In der Mehrzahl der direkt erregerbedingten akuten Myelitiden handelt es sich ätiologisch um Viren. Im europäischen Raum sind dies v. a. Enteroviren (Coxsackie A und B, Echo-

viren), Viren der Herpesgruppe (z. B. Herpes-simplex-Virus Typ 2, VZV, EBV) und FSME-Viren. Polioviren spielen in Europa seit Einführung der Poliomyelitisimpfung nur noch eine sehr untergeordnete Rolle. Zudem können auch Bakterien (Brucellen, Mykoplasmen, Borrelien) ein myelitisches Krankheitsbild verursachen. Bei HIV-infizierten Patienten sind v. a. CMV, HSV und VZV häufige Erreger.

13.3.2.3 Epidemiologie

Laut WHO sind Amerika, Europa und der Westpazifik poliomyelitisfrei. Als Endemiegebiete gelten nach WHO noch Afrika, Südostasien und der östliche Mittelmeerraum.

Durch andere Erreger verursachte Myelitiden sind selten und treten ganz überwiegend sporadisch auf.

13.3.2.4 Klinische Manifestationen

Das klinische Spektrum ist vielfältig und insbesondere am Anfang oft untypisch, sodass klinisch die Differenzialdiagnose der Myelitis oft spät erwogen wird.

Die Infektion mit dem Poliovirus verläuft in über 90% asymptomatisch oder blande. Bei einem Teil der Patienten kann die Symptomatik auf unspezifische Prodromi wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hals- und Kopfschmerzen beschränkt sein. Nur etwa 2% entwickeln nach dieser Phase neurologische Defizite mit Ausbildung von Muskelschmerzen und asymmetrischen schlaffen Paresen. Bulbäre Verlaufsformen sind möglich. 60–75% der Patienten erholen sich innerhalb von Wochen bis Monaten.

Leukomyelitische Infektionen zeigen durch Demyelinisierungen und Nekrosen der langen Bahnen typischerweise eine aufsteigende Symptomatik, bis das endgültige sensible und motorische Niveau erreicht ist. Blasen- und Mastdarmlstörungen sind häufig. Entsprechend dem Erregerspektrum kann der Verlauf akut bis chronisch sein.

Eine Querschnittsmyelitis zeigt Zeichen eines inkompletten bis kompletten Querschnitts, der entsprechend der Höhe mit einem sensiblen Niveau und einer Para- oder Tetraparese und vegetativen Dysfunktionen imponiert.

13.3.2.5 Diagnose

Bildgebende Verfahren

Methode der Wahl ist die spinale MRT. Dabei empfiehlt sich eine sagittale Darstellung des gesamten Myelons in T1- und T2-Wichtung. Bei Leukomyelitiden und der transversen Myelitis stellt sich der intramedulläre Herd in der T2-Wichtung fast immer hyperintens dar. Die T1-gewichteten Aufnahmen sind meist isointens, außer wenn der Fokus eine hämorrhagische Komponente hat. Das pathologische Enhancement nach Kontrastmittelgabe macht das Ausmaß der Blut-Myelon-Schrankenstörung deutlich.

Das spinale CT oder die Myelographie sind in der Diagnostik meist wenig hilfreich, da entzündliche Veränderungen hier erst nachzuweisen sind, wenn sie zu einer entzündlichen Auftreibung des Myelons geführt haben.

Sowohl MRT-Untersuchung als auch Myelographie können die wichtige Differenzialdiagnose der extramedullären Raumforderung erfassen. Das CT nur dann, wenn die Höhe der

Läsion genau getroffen wird. Bei entsprechender Klinik ist die CT-Untersuchung daher meist unzureichend.

Liquor

Der Liquor ist bei akuten Leukomyelitiden und transversen Myelitiden oft durch eine gemischtzellige Pleozytose charakterisiert. Der Albuminquotient kann im Sinne einer leichten bis mäßigen Schrankenstörung leicht erhöht sein. Oft gelingt der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese.

Bei der Poliomyelitis anterior acuta findet sich in der Initialphase meist eine gemischtzellige Pleozytose, die im Verlauf überwiegend lymphozytär wird. Das Laktat ist normal, der Albuminquotient mäßig bis deutlich erhöht. Innerhalb von etwa 6 Wochen kommt es jedoch zu einer Normalisierung des Liquors.

Erregernachweis

Für Patienten mit einer Leukomyelitis oder transversen Myelitis ist der serologische Nachweis von Antikörpern ausschließlich im Serum unzureichend für einen Kausalitätsbeweis. Zum Erregernachweis sollte eine PCR aus dem Liquor angestrebt werden (Weber et al. 1996). Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, z. B. Aids-Kranken, Patienten unter Chemotherapie und nach Organ- und Knochenmarktransplantationen, ist die PCR die Methode der Wahl, um beispielsweise auch Erreger der Herpesgruppe wie EBV zu beweisen (Meerbach et al. 2001).

In einigen Fällen erfolgt die ätiologische Zuordnung durch den Nachweis der erregerspezifischen intrathekalen Antikörperproduktion (ELISA, Komplementbindungsreaktion, Immunfluoreszenz usw.) bzw. durch eine signifikante Titerbewegung (mindestens 4 Stufen) erregerspezifischer Antikörper. Bei der Poliomyelitis anterior acuta lassen sich die Viren im Blut, Rachenabstrich und selten im Liquor nachweisen.

13.3.2.6 Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem vermuteten oder nachgewiesenen infektiösem Agens. Erreger, die einer kausalen Therapie zugänglich sind, sind bereits in [Tabelle 13-6](#) aufgelistet. Eine antivirale Therapie der Poliomyelitis anterior acuta existiert nicht, wesentlich ist die Immunprophylaxe (zu injizierender Impfstoff, inaktivierte Poliovakzine). Manifestiert sich eine Poliomyelitis, ist v. a. eine symptomatische Therapie erforderlich (Analgetika, Intubation, Beatmung).

13.3.2.7 Prognose

Die Prognose einer Leukomyelitis und einer Myelitis transversa ist abhängig von Erreger und Therapiebeginn. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Poliomyelitis erholen sich innerhalb der ersten 3 Monate fast komplett. Etwa 20–40 Jahre nach der akuten Infektion entwickeln jedoch einige Patienten ein sog. Postpoliosyndrom. Es ist charakterisiert durch eine sehr langsame Zunahme der Muskelschwäche mit teilweise schweren Behinderungen bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit. Elektromyographisch dominiert ein Nebeneinander von alten chronisch neurogen umgebauten Muskelantworten mit sog. Riesenpotenzialen (Amplituden >10 mV) und reichlich florider Denervierung (pathologische Spontanaktivität).

Die Behandlung erfolgt symptomatisch durch Physiotherapie. Amantadin (Stein et al. 1995), Prednison (Dinsmore et al. 1995) und Physostigmin (Trojan et al. 1999) waren in doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien unwirksam.

13.3.3 Radikulitis/Neuritis

13.3.3.1 Definition

Radikulitiden sind Entzündungen der spinalen Wurzeln des peripheren Nervensystems. Unter Neuritiden werden Entzündungen der peripheren Nerven selbst verstanden. Dabei kann ein Nerv isoliert betroffen sein (Mononeuritis) oder mehrere (Polyneuritis). Oft treten beide Formen kombiniert auf (Radikuloneuritis).

13.3.3.2 Ätiologie

Unterschieden werden direkt erregerbedingte und erregerassoziierte (parainfektiose, postinfektiose) Radikuloneuritiden. Das Erregerspektrum ist breit und umfasst Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze. Eine der häufigsten bakteriellen Ursachen in unseren Breitengraden stellt eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* dar. Weltweit gesehen ist *Mycobacterium leprae* der häufigste Erreger; dieser spielt jedoch für den westeuropäischen Raum praktisch keine Rolle. Eine Vielzahl von Viren können Radikuloneuritiden verursachen. Unter diesen sind Herpesviren (VZV, EBV, CMV), Arboviren (FSME), Hepatitisviren (A, B, C) und HIV zu nennen.

Von den infektiösen Formen abzugrenzen sind die postinfektiosen Radikuloneuritiden, wie z. B. die akute inflammatorische Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom; GBS), bei der es wahrscheinlich durch eine Kreuzreaktion der immunologischen Antwort mit Antigenen der Markscheide des peripheren Nerven zu einer strukturellen Läsion kommt.

13.3.3.3 Epidemiologie

Die Lyme-Borreliose kommt in der gesamten nördlichen Halbkugel vor, mit Endemiegebieten in Europa, Asien und Nordamerika. Vektoren sind Zecken der Familie Ixodidae. Virale Radikuloneuritiden sind überwiegend sporadisch auftretende Infektionen. Dabei handelt es sich meist um eine endogene Reaktivierung einer latenten Infektion (VZV, CMV, EBV).

Die jährliche Inzidenz des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) beträgt $2/10^5$ Einwohner. Die Altersverteilung ist zweigipflig mit einem ersten Maximum im Jugendalter und einem zweiten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Das GBS ist der Prototyp einer postinfektiosen Erkrankung. Bei etwa $2/3$ der Patienten gehen der Erkrankung Infektionen voraus. In Fallkontrollstudien bewiesen ist ein Zusammenhang zu vorausgegangenen Infektionen mit *Campylobacter jejuni*, *Mykoplasma pneumoniae*, CMV, EBV und VZV.

Ein postvazinales GBS ist wohl eher selten. Die Literatur darüber ist kontrovers. Untersuchungen scheinen einen Zusammenhang zur Tollwut- und Influenzaimpfung mit Schweineserum zu belegen. Bezüglich der Influenzaimpfung konnten andere große Fallkontrollstudien diese Assoziation nicht bestätigen (Hurwitz et al. 1981). Es gibt zudem Einzelfallberichte, wonach ein GBS nach einer Tetanus-, Diphtherie- und einer

Hepatitis-B-Impfung auftrat. Für die Masern-Mumps-Röteln-Impfung scheint es keinen Zusammenhang zum GBS zu geben.

13.3.3.4 Klinische Manifestationen

Eine Polyradikulitis ist durch eine progressive aufsteigende schlaffe Parese und Areflexie charakterisiert. Der Verlauf ist akut bis subakut. Sensibilitätsstörungen im Sinne von Parästhesien können vorhanden sein.

Eine Neuritis führt zu Funktionseinschränkung bzw. -verlust eines peripheren Nerven.

Radikuloneuritiden im Rahmen einer Lyme-Borreliose sind bei bis zu 75% der Patienten durch ausgeprägte reißende radikuläre Schmerzen mit nächtlicher Betonung und dermatombegleitete Parästhesien gekennzeichnet. Fast immer sind nur einzelne Wurzeln betroffen. Ungefähr 60% der Patienten mit einer frühen Neuroborreliose zeigen eine Hirnnervenneuritis. In über 90% ist der N. facialis betroffen, nicht selten auch mit einem bilateralen Befall.

Ein heftiger radikulärer Schmerz ist auch das erste Symptom einer Varizella-zoster-Neuritis. Nicht selten tritt der Dermatomschmerz vor den typischen Zostereffloreszenzen auf und kann dann differenzialdiagnostische Probleme bereiten (Zoster sine herpete). Daneben überwiegen klinisch radikuläre Sensibilitätsausfälle (Hypästhesie, Dysästhesie, Hypalgesie). In einigen Fällen kann auch eine periphere Myotomie als Ausdruck einer Vorderwurzelaffektion beobachtet werden. Zosterische Neuritis manifestieren sich häufig als (Poly)neuritis cranialis mit Beteiligung v. a. der Trigeminusäste, des N. facialis (Ramsay-Hunt-Syndrom) und seltener auch der Augenmuskelnerven (III, IV, VI).

Beim GBS zeigen sich neben rasch aufsteigenden symmetrischen schlaffen Paresen mit Areflexie bei mehr als der Hälfte der Patienten auch Parästhesien. Hirnnervenausfälle sind häufig, manchmal auch isoliert als Polyneuritis cranialis. In mehr als 50% der Fälle besteht im Verlauf eine Fazialisparese. Bei $\frac{2}{3}$ der Patienten finden sich begleitend vegetative Dysfunktionen in Form von orthostatischer Hypotonie, Sinustachy- oder -bradykardien oder eines labilen Hypertonus. Der Verlauf ist in den ersten Tagen und Wochen meist progredient. In der Mehrzahl der Patienten wird nach etwa 2 Wochen ein Plateau erreicht. Etwa die Hälfte der Patienten ist bettlägerig und etwa 25% beatmungspflichtig.

13.3.3.5 Diagnose

Liquor

Bei direkt erregerebedingten Radikulitiden hängt der Liquorbefund von der Art des Erregers ab. In der Mehrzahl der viralen Radikuloneuritiden finden sich teilweise mit einer Latenz von einigen Tagen entzündliche Veränderungen mit einer leichten bis mäßigen, vorwiegend lymphozytären Pleozytose, einer geringen bis mäßigen Erhöhung des Albuminquotienten und einem normalen Laktat. Oft lässt sich eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachweisen (oligoklonale Banden im Liquor positiv, quantitative IgM, IgG-Synthese).

Patienten mit einer Neuroborreliose zeigen meist eine charakteristische Liquorkonstellation mit einer lymphomonozytären Pleozytose mit aktivierten B-Zellen und bis zu 25% Plasmazellen, einer ausgeprägten Schrankenstörung mit Albumin-

quotienten bis 50×10^{-3} und einer sog. intrathekalen 3-Klassen-Reaktion (intrathekale Synthese von IgM, IgG und IgA) mit deutlicher IgM-Dominanz. Durch *Mycobacterium leprae* hervorgerufene Radikuloneuritiden zeigen grundsätzlich einen normalen Liquor.

Der Liquor beim Guillain-Barré-Syndrom zeigt den typischen Befund einer zytoalbuminären Dissoziation. Der Albuminquotient ist als Ausdruck der massiven Blut-Liquor-Schrankenstörung deutlich erhöht (meist $>20 \times 10^{-3}$). Ein normaler Albuminquotient unmittelbar nach Symptombeginn schließt die Verdachtsdiagnose keinesfalls aus, da die Schrankenstörung oft mit einer Latenz von wenigen Tagen auftritt.

Der Gipfel der Eiweißhöhung liegt in der 4.–6. Woche. Die Zellzahl ist meist normal, gelegentlich findet sich eine leichte mononukleäre Pleozytose. Insbesondere HIV-positive Patienten können eine milde Pleozytose zeigen.

Neurophysiologie

Die Neurographie und Elektromyographie (EMG) stellen einen wesentlichen Baustein in der Zusatzdiagnostik dar. Polyradikuloneuritiden vom Typ des Guillain-Barré Syndroms (GBS) zeigen typischerweise schwere demyelinisierende Veränderungen, d. h. verlängerte distal motorische Latenzen, verzögerte Nervenleitgeschwindigkeiten und verlängerte bzw. nicht mehr messbare F-Wellenlatenzen. Die Amplituden können durch die erhöhte Dispersion etwas erniedrigt sein. Das EMG ist in der Anfangsphase meist physiologisch. Im Verlauf sind auch sekundäre axonale Veränderungen nachzuweisen.

In seltenen Fällen gibt es auch ein sog. axonales GBS mit erniedrigten Amplituden in der Neurographie und dem elektromyographischen Nachweis von pathologischer Spontanaktivität (Fibrillationen, positive scharfe Wellen).

Bildgebende Verfahren

Das spinale bzw. kraniospinale MRT dient dem Ausschluss anderer Ursachen. Parenchymatöse Veränderungen finden sich nicht, gelegentlich jedoch eine Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Spinalwurzeln, die aber als nicht spezifisch gilt.

Erregernachweis

Angestrebt werden sollte ein direkter Nachweis der Erreger bzw. deren RNA oder DNA mittels PCR im Liquor. Die Ätiologie kann auch indirekt über erregerspezifische Antikörper mittels ELISA, indirektem Immunfluoreszenztest oder Immunoblot im Liquor gesichert werden. Für die Zosteradikulitis gelingt der Virusnachweis relativ leicht aus dem Inhalt einer Hauteffloreszenz (kulturell oder mittels Elektronenmikroskopie).

Beim GBS verläuft der Erregernachweis im Liquor immer negativ. Hier können serologische Untersuchungen im Blut zur Diagnose einer primären Infektion (wie z. B. einer vorausgegangenen *Campylobacter*-Infektion) von Nutzen sein.

13.3.3.6 Therapie

Bei erregersassoziierten Radikulitiden richtet sich die virustatische oder antibiotische Therapie nach dem vermuteten oder nachgewiesenen Erreger.

Das Vorgehen beim GBS richtet sich nach der Schwere des Verlaufs.

! Patienten mit einem schweren GBS müssen zur Überwachung der Vitalfunktionen auf einer Intensivstation versorgt werden. Bei Abfall der Vitalkapazität besteht die Indikation zur Intubation und Beatmung.

Bettlägerige Patienten benötigen eine korrekte Lagerung und Thromboseprophylaxe.

Bezüglich spezifischer Therapiemaßnahmen konnte für die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie und für die Plasmapherese ein Effekt nachgewiesen werden. Dies gilt für Patienten, die ihre Gehfähigkeit verloren haben und deren Krankheitsverlauf nicht länger als 14 Tage ist. Für die Plasmapherese werden 4–6 Plasmapheresebehandlungen an alternierenden Tagen empfohlen, wobei jeweils 40–50 ml Plasma/kgKG ausgetauscht werden. Die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie (0,4 g/kgKG/d über 5 Tage) war in einer prospektiven randomisierten Studie der Plasmapherese gleichwertig (Van der Méche et al. 1992).

13.3.3.7 Prognose

Die Prognose erregerbedingter Polyradikulitiden ist je nach Ätiologie unterschiedlich. Radikulitische Ausfälle aufgrund einer Neuroborreliose (Bannwarth-Syndrom) remittieren meist gut. Bei 10–20% der Patienten sind etwa ein halbes Jahr nach Antibiotikatherapie noch neurologische Restsymptome wie intermittierende radikuläre Schmerzen, Restparesen oder geringgradige Sensibilitätsstörungen nachweisbar.

Eine Herpes-zoster-Radikulitis ist bei immunkompetenten Personen meist selbstlimitierend. Hauptlangzeitkomplikation des Zoster ist die postherpetische Neuralgie; ein neuralgischer Schmerz, der über Monate bis Jahre nach Abklingen der akuten Zosterinfektion im Dermatom weiterbesteht und unerträglich sein kann. Das Risiko, eine postherpetische Neuralgie zu erleiden, steigt mit dem Alter und betrifft 45% der Patienten über 60 Jahre (Kleinschmidt-DeMasters u. Gildea 2001). Bei immunkompromittierten Patienten (fortgeschrittene HIV-Infektion, nach Organ-/Knochenmarktransplantation) kann der Verlauf der akuten Zosteradikulitis aufgrund einer möglichen Dissemination potenziell lebensbedrohlich werden.

Etwa 70% der Patienten mit einem GBS erholen sich komplett oder mit allenfalls geringen Defiziten. Bei ca. 15% verbleibt jedoch eine deutliche Parese. Eine initial rasche Progression der Erkrankung und Beatmungspflicht gelten als prognostisch ungünstig.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose von Enzephalitiden ist wegen der oft unspezifischen Symptomatik schwierig.
- Bei Verdacht auf eine Enzephalitis sollten eine sofortige zerebrale Bildgebung und eine Liquordiagnostik obligat sein.
- Da insbesondere die Herpes-simplex-Enzephalitis unbehandelt eine sehr schlechte Prognose hat, ist die rasche diagnostische Zuordnung von großer Bedeutung. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns beeinflusst die Prognose wesentlich. Liegt die Trias Fieber, neu aufgetretene Fokalneurologie (epileptischer Anfall,

Aphasie, Parese) sowie der Nachweis einer vorwiegend lymphozytären Pleozytose im Liquor vor, muss bis zum Beweis des Gegenteils mit Aciclovir (3-mal 10 mg/kg KG) behandelt werden.

- Die Abgrenzung gegenüber der bakteriellen Meningitis ist meist klinisch und durch Liquordiagnostik rasch möglich.
- Aufgrund des sehr breiten klinischen Spektrums von Myelitiden wird die Differenzialdiagnose oft erst spät erwogen. Bei dringendem Verdacht auf eine Myelitis sind ein spinales MRT und eine Liquordiagnostik obligat.
- In der Behandlung von Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom ist der begleitenden vegetativen Dysfunktion besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Literatur zu Kap. 13.3

- Dinsmore S, Dambrosia J, Dalakas MC (1995) A double-blind, placebo-controlled trial of high-dose prednisone for the treatment of post-poliomyelitis syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 25 (753): 303–313
- Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM et al. (1998) Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 157/2: 148–153
- Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC (1981) Guillain-Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 304/26: 1557–1561
- Kaiser R (1999) The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98. *Brain* 122: 2067–2078
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Gildea DH (2001) Varicella-zoster virus infections of the nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 125: 770–780
- Lakeman FD, Whitley RJ (1995) Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis* 171/4: 857–863
- Meerbach A, Gruhn B, Egerer R, Reischl U, Zintl F, Wutzler P (2001) Semi-quantitative PCR analysis of Epstein-Barr virus DNA in clinical samples of patients with EBV-associated diseases. *J Med Virol* 65/2: 348–357
- Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K et al. (1984) Acyclovir vs. vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2/2 (8405): 707–711
- Socan M, Ravnik I, Bencina D, Dovc P, Zakotnik B, Jazbec J (2001) Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 32/2: E31–35
- Stein DP, Dambrosia JM, Dalakas MC (1995) A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine for the treatment of fatigue in patients with the post-polio syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 25 (753): 296–302
- Trojan DA, Collet J-P, Shapiro S et al. (1999) A multicenter, randomized, double-blinded trial of pyridostigmine in postpolio syndrome. *Neurology* 53/6: 1225–1233
- Van der Méche FGA, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group (1992) A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326: 1123–1129
- Weber T, Frye S, Bodemer M, Otto M, Luke W (1996) Clinical implications of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of viral infections of the nervous system. *J Neurovirol* 2/3: 175–190
- Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, Liu C, Pazin G, Alford CA (1982) Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment. JAMA* 247/3: 317–320

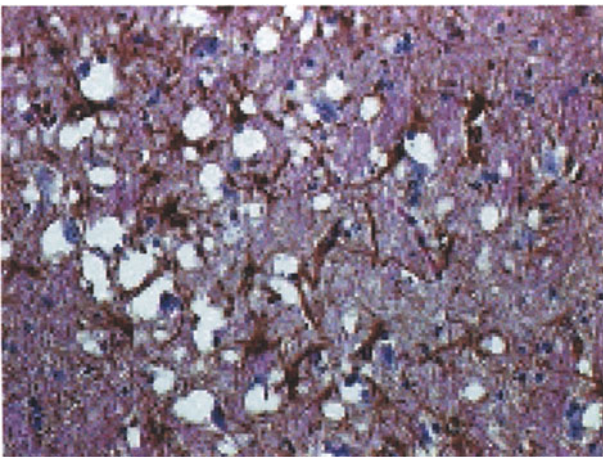
13.4 Prionenerkrankungen

H.F. Rabenau

13.4.1 Definitionen

Prionen (»proteinaceous infectious particle«) werden als ätiologisches Agens für Erkrankungen aus dem Formenkreis der subakuten spongiformen Enzephalopathien (SSE) – auch transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathien (TSE) genannt – vermutet. Charakteristisch für diese Erkrankungen, die eine besondere Form der Hirnamyloidose darstellen, ist u. a. eine i. allg. langsam voranschreitende Veränderung des Gehirns betroffener Individuen.

Die Erreger vermehren sich im Gehirn sehr stark, ohne zunächst sichtbare Schäden oder Symptome zu verursachen. Das Parenchym bestimmter Hirnareale erleidet im Verlauf eine irreversible und z. T. vakuolige Degeneration. Diese schwammartigen (lat. spongium: Schwamm) Defekte (▣ vgl. Abb. 13-8) in den Neuronengeflechten (Neuropil) sind überwiegend durch



▣ **Abb. 13-8.** Prionenbedingte, schwammartige Veränderung des Gehirns

den Untergang einzelner Neurone bedingt. Daneben sind typische amyloide Ablagerungen zu finden, die sich entweder lichtmikroskopisch als Plaques oder elektronenmikroskopisch als Fibrillen darstellen lassen. Diese bei Mensch und Tier auftretenden Erkrankungen (▣ s. Tabelle 13-7) weisen eine Reihe von Gemeinsamkeiten auf (▣ s. Abb. 13-9).

13.4.2 Häufigkeit der Erkrankungen

Zur Gruppe der SSE beim Menschen gehören neben Kuru die Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS), die fatale familiäre Insomnie (FFI), die zu einer unbeherrschbaren Schlaflosigkeit führt, sowie die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) und die Variante der CJK (vCJK). SSE sind insgesamt sehr seltene Erkrankungen bei Mensch und Tier.

Kuru

Bei Kuru handelte es sich um eine neurologische Erkrankung bei Eingeborenen im Hochland der Insel Papua-Neuguinea, die durch rituellen Kannibalismus – was den Verzehr des hochinfektiösen Gehirns Verstorbener einschloss – übertragen wurde. Transplazentare oder neonatale Übertragungen wurden nicht beobachtet. Die jährliche Inzidenz sowie Prävalenz betrug bei Kuru ca. 1%. Betroffen waren sowohl männliche als auch weibliche Kinder und erwachsene Frauen, selten jedoch erwachsene Männer. Insgesamt wurden zwischen 1957 und 1982 2584 Fälle von Kuru beschrieben (1739 Frauen, 248 Männer, 597 Kinder und Jugendliche).

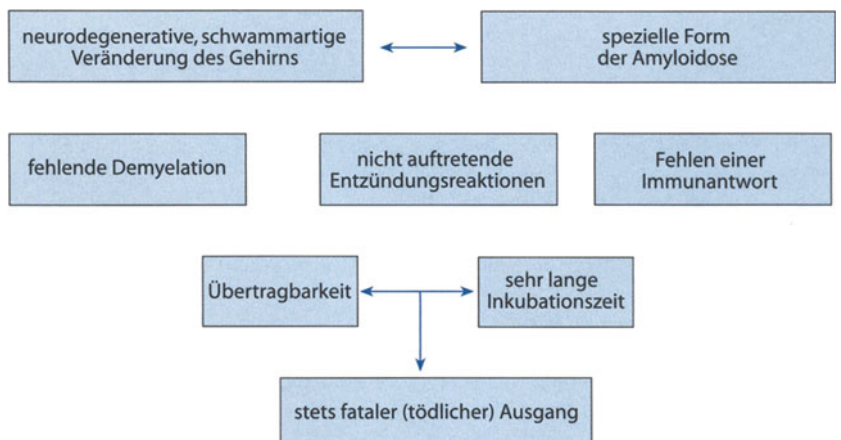
Kuru verschwand nach Unterbindung des Übertragungsweges. Zunächst ging die Inzidenz bei den Kindern und Jugendlichen zurück. 1975 gab es keine Neuerkrankungen bei Patienten unter 20 Jahren, 1985 keine bei Personen unter 35 Jahren.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS)

Die Prävalenz der GSS beträgt ca. 1 Fall pro 10⁷ Einwohner und Jahr.

Fatale familiäre Insomnie (FFI)

Bei der fatalen familiären Insomnie (FFI) sind insgesamt weltweit nur 10 betroffene Verwandtschaftskreise beschrieben.



▣ **Abb. 13-9.** Gemeinsamkeiten bei den Erkrankungen der SSE

■ **Tabelle 13-7.** Erkrankungen aus dem Formenkreis der subakuten spongiformen Enzephalopathien (SSE) bei Tier und Mensch

Krankheit	Wirtsspezies	Erstmaliger Erregernachweis	Ursache/ Übertragungswege	Verbreitung
<i>Erkrankungen von Tieren</i>				
Traberkrankheit oder Scrapie	Schaf, Ziege	1936 ^d		Weltweites Auftreten (nicht in Deutschland)
»Transmissible mink encephalopathy« (TME)	Nerz	1969		Selten
»Chronic wasting disease« (CWD)	Großbohrhirsch, Maultierhirsch, Elch (USA)	1983		Colorado und Wyoming
Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Rinder	1986	Ungenügend sterilisiertes, scrapiekontaminiertes Futter	Epidemisch in GB (>180.000 erkrankte Tiere), sporadisch in anderen Staaten
»Exotic ungulate encephalopathy«	Pumas, Tiger, Ozelot, Kudus, Geparden u. a.	1986 und später	BSE-infiziertes Futter (?), andere (?)	Sporadisch in GB
Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)	Katze	1990	BSE-infiziertes Futter (?), andere (?)	Sporadisch in GB (bisher >95 Tiere betroffen)
<i>Humane Erkrankungen</i>				
Kuru ^a	Mensch	1966	Orale Aufnahme (Kannibalismus)	Papua-Neuguinea
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ^b (CJK)	Mensch	1968	– Sporadische Form (Ursache unbekannt) – 10–15% (familiär) durch Mutation im PrP-Gen bekannt – Iatrogen	– Weltweit; Inzidenz 1:10 ⁶ – Rund 100 betroffene Verwandtschaftskreise – Mehr als 240 Fälle bekannt
Variante der CJK (vCJK)	Mensch	1996	BSE-infiziertes Rindfleisch, andere (?)	122 Fälle in Großbritannien ^e , 5 Fälle in Frankreich, 2 Fälle in Irland, 1 Fall in Italien, 1 Fall in Hong Kong
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom ^c (GSS)	Mensch	1981	Mutation im PrP-Gen	Etwa 50 betroffene Verwandtschaftskreise bekannt (Prävalenz ca. 1:10 ⁷)
Fatale Familiäre Insomnie (FFI)	Mensch	1992	Mutation im PrP-Gen	10 betroffene Verwandtschaftskreise bekannt

^a Kuru bedeutet in der einheimischen Sprache (Fore) »zittern« oder »beben«, entsprechend den klinischen Symptomen.
^b Benannt nach den Neurologen Hans G. Creutzfeldt (1885–1964) und Alfons Jakob (1884–1931). Das Krankheitsbild wurde 1921 erstmals bei einer 22-jährigen Patientin beschrieben.
^c 1936 Erstmals beschrieben. Benannt nach Joseph G. Gerstmann und seinen Mitarbeitern E. Sträussler und I. Scheinker.
^d Das Krankheitsbild wurde erstmals 1732 beschrieben.
^e Stand: 30.05.2002.

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)

Die klassische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK; Prävalenz ca. 1 Fall pro 10⁶ Einwohner und Jahr) ist sicherlich die bekannteste SSE-Form. Sie ist sowohl genetisch bedingt (10–15%) als auch iatrogen übertragbar. Der größte Teil der Erkrankungsfälle wird unter dem Begriff der »sporadischen CJK« eingeordnet, bei der man die Ursache nicht genau kennt. Weltweit wurden bisher ca. 4000–5000 CJK-Fälle beschrieben.

Bei der statistischen Erfassung der CJK unterscheidet man definitive und sog. wahrscheinliche Fälle von CJK:

■ Als definitive Fälle werden solche eingestuft, die pathologisch bestätigt sind (in der Regel durch Post-mortem-Untersuchung von Hirnmaterial).

■ Als »wahrscheinlich« sind solche Fälle einzustufen, die nicht pathologisch bestätigt wurden, bei denen jedoch folgende Symptomatik auftritt: schnell fortschreitende Demenz, typisches EEG und mindestens zwei der folgenden klinischen Parameter: Myoklonus, visuelle oder zerebelläre Anzeichen, pyramidale/extrapramidale Störungen oder Akinesen.

Untersuchungen zeigen, dass die CJK-Inzidenz nahezu unverändert ist. Eine leicht steigende Tendenz ist methodisch bedingt als Folge eines ausgedehnten Forschungsprogramms zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz von CJK und der damit einhergehenden verstärkten Aufmerksamkeit gegenüber diesen Erkrankungsbildern bzw. der verbesserten Diagnostik in

■ **Tabelle 13-8.** Jährliche Inzidenz der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. (Prospektive Studie nach Brown 1987 und Zerr u. Poser 2001)

Land	Zeitraum	Inzidenz (Fälle pro Mio. Einwohner und Jahr)
Argentinien	1980–1996	34 Fälle
Australien	1979–1992	0,75
Chile	1955–1972	0,10
	1973–1977	0,31
	1978–1983	0,69
Deutschland	1979–1990	0,31
	1993–1994	0,70
	1994–1995	0,90
	1995–1996	1,10
	1996–1997	1,30
	1997–1998	1,50
	1998–1999	1,30
	1999–2000	1,30
Frankreich	1968–1977	0,34
	1978–1982	0,58
	1992–1995	0,96
Großbritannien	1964–1973	0,09
	1970–1979	0,31
	1980–1984	0,47
	1985–1989	0,46
	1990–1994	0,70
	1995–1996	0,74
Indien	1971–1990	30 Fälle (0,002)
Island	1960–1990	0,27
Israel	1963–1987	0,91
	1989–1997	0,90
Italien	1958–1971	0,05
	1972–1986	0,09
	1993–1995	0,56
Japan	1975–1977	0,45
Neuseeland	1980–1989	0,88
Niederlande	1993–1995	0,81
Österreich	1994–1995	1,27
Schweden	1985–1996	1,20
Schweiz	1988–1997	1,14
Slowakei	1993–1995	0,62
Tschechoslowakei	1972–1986	0,66
Ungarn	1960–1986	0,39
USA	1973–1977	0,26
	1979–1990	0,90

Weitere CJK-Fälle wurden berichtet aus Ägypten, Belgien, Brasilien, China, Finnland, Griechenland, Indonesien, Iran, Jugoslawien, Kanada, Kolumbien, Nordirland, Neuguinea, Norwegen, Mexico, Oman, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Senegal, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tunesien, Uruguay, Venezuela, Westbengalen.

der Altersgruppe der über 70-Jährigen. Dies betrifft sowohl Deutschland als auch Großbritannien und andere Länder in Europa sowie die USA (■ vgl. Tabelle 13-8).

Variante von CJK (vCJK)

Von der neuen Variante von CJK (vCJK) sind in Großbritannien bislang 122 Fälle amtlich registriert worden. 5 weitere Fälle wurden aus Frankreich, 1 Fall aus Italien, 2 Fälle aus Irland und 1 Fall aus Hongkong gemeldet (Stand: 30.05.2002; vgl. ■ Tabelle 13-9).

Aufgrund verschiedener Faktoren wird als ursächlich für die Erkrankungen die Infektion mit BSE-Erregern (s. unten) angesehen. Maßgeblich für diese Schlussfolgerung ist u. a.

- der zeitliche und geographische Zusammenhang zwischen BSE und vCJK,
- die biochemische Ähnlichkeit der Prionenproteine,
- die effiziente Transmission von BSE- und vCJK-Isolaten auf normale Mäuse und Makaken und
- analoge Resultate nach Infektion transgener Mäuse mit BSE und vCJK.

13.4.3 Veterinärmedizinisch relevante subakute spongiforme Enzephalopathien

Auch in der Veterinärmedizin sind verschiedene SSE bekannt. Von besonderer Relevanz sind jedoch nur Scrapie (auch Traberkrankheit genannt) bei Schafen und Ziegen und die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern. Während für Scrapie, deren Krankheitsbild durch einen starken Juckreiz gekennzeichnet und deren Existenz schon mehr als 250 Jahre bekannt ist, keine Übertragbarkeit auf den Menschen festgestellt wurde, wird die Variante von CJK mit dem Verzehr BSE-infizierten Rindfleisches in Zusammenhang gebracht.

An BSE sind bislang über 180.000 Tiere in Großbritannien letal erkrankt (■ vgl. Abb. 13-10). Man geht jedoch davon aus, dass die Anzahl der infizierten Tiere weit höher liegt – zwischen 800.000 und 1,2 Mio. (allein bis 1995) – und dass bis zu diesem Zeitpunkt ca. 730.000 infizierte Tiere in den menschlichen Nahrungsmittelkreislauf gelangten (Anderson 1996).

Weitere Erkrankungen aus dem Tierreich sind die »transmissible mink encephalopathy« (TME) bei Nerzen, die »chronic wasting disease« (CWD) bei Hirscharten (Großohrhirsch, Maultierhirsch, Elch), die »exotic ungulate encephalopathy« und die feline spongiforme Enzephalopathie (FSE; ■ vgl. Tabelle 13-7). Die beiden letztgenannten Erkrankungen stehen wie BSE im Zusammenhang mit der Verfütterung von Tiermehl oder geschlachteten Rindern an Haus- und Zootiere (betroffen sind u. a. über 90 Hauskatzen, 3 Pumas, 1 Tiger, 4 Geparden).

13.4.4 Ätiologie und Pathogenese

GSS, FFI und ca. 10–15% der CJK-Fälle sind genetisch bedingt. CJK weist zudem die Besonderheit auf, dass sie iatrogen übertragen werden kann und dass sog. sporadische Formen (ca. 85% der CJK-Fälle) auftreten (■ vgl. Tabelle 13-10).

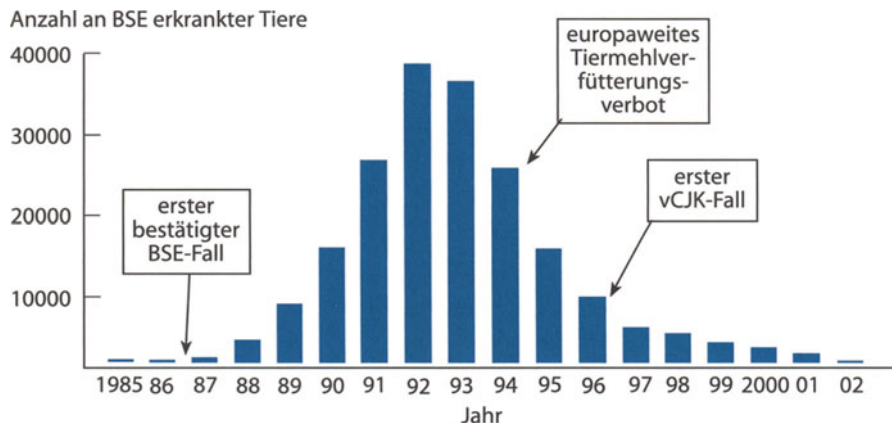
Bei der genetisch bedingten Prionenkrankheit wurden in betroffenen Familien mindestens 11 verschiedene Punktmutation und 13 verschiedene Insertionsmutationen im prionkodierenden Gen (offene Leserahmen) beschrieben. Die häufigsten

■ **Tabelle 13-9.** CJK-Fälle in Großbritannien (einschließlich bestätigter und wahrscheinlicher Fälle von vCJK)

Jahr	Anzahl Todesfälle auf Grund sicherer oder wahrscheinlicher CJK-Erkrankungen				Gesamt
	Sporadische CJK	Iatrogene CJK	Familiäre CJK	vCJK ^b	
1985	26	1	1	0	28
1986	26	0	0	0	26
1987	23	0	0	0	23
1988	22	1	1	0	24
1989	28	2	2	0	32
1990	28	5	0	0	33
1991	32	1	3	0	36
1992	44	2	5	0	51
1993	37	4	3	0	44
1994	51	1	4	0	56
1995	35	4	2	3	44
1996	40	4	2	10	56
1997	59	6	4	10	79
1998	63	3	4	18	88
1999	61	6	2	15	84
2000	48	1	2	28	79
2001	50	3	2	20	75
2002	9	0	1	18	28
Gesamt	682	44	38	122	886

^a Gemeldete Fälle bis 30.05.2002 (Department of Health, 30.05.2002).

^b 52% männliche Patienten.



■ **Abb. 13-10.** Verlauf der BSE-Epidemie in Großbritannien. Gesamtzahl der erkrankten Tiere: 181 123 (Stand: April 2002) – Pro Woche treten noch immer ca. 10–15 neue BSE-Fälle in GB auf

■ **Tabelle 13-10.** Übertragungswege von Prionenerkrankungen (GSS Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, FFI fatale familiäre Insomnie)

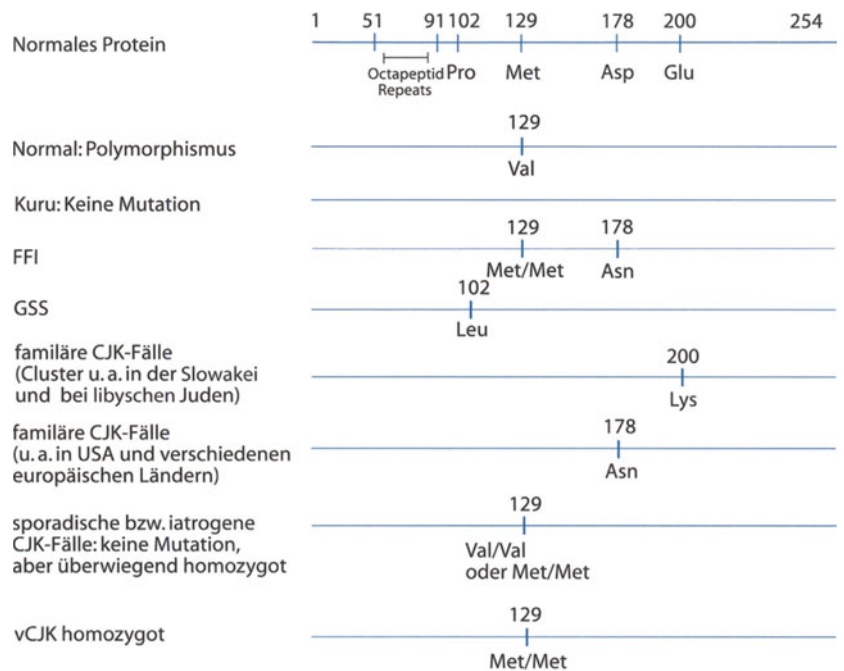
Erkrankung	Sporadisch	Genetisch	Iatrogen	Oral
GSS		+		
FFI		+		
Kuru	+(?)			+
CJK	+	+	+	
vCJK		+(?)	+(?)	+
BSE	+(?)	+(?)		+
Scrapie	+	+(?)		+

Mutationen betreffen das Codon 102 (GSS), 178 (FFI) und 200 (familiäre CJK; ■ vgl. Abb. 13-11). Während die Insertionsmutationen in einer Oktapeptid-Repeat-Region der N-terminalen Hälfte des Proteins liegen, befinden sich die Punktmutationen in der C-terminalen Hälfte des Proteins.

Sobald die genetisch bedingte Erkrankung ausbricht, ist das Gehirn der Betroffenen infektiös und die Erkrankung dann auch auf nicht genetisch vorbelastete Empfänger übertragbar.

Auch bei Fällen iatrogener Übertragungen von CJK begünstigte eine genetische Prädisposition den Krankheitsausbruch. So traten Erkrankungen zunächst nur bei Patienten auf, die im Codon 129 des Prion-Protein-Gens eine Homozygotie für Valin oder Methionin aufwiesen. Erst mit jahrelanger Verzögerung

■ **Abb. 13-11.** Mutationen im menschlichen PrP-Gen bei familiären und sporadischen SSE-Erkrankungen



Ala - Alanin, Asn - Asparagin, Asp - Asparaginsäure, Glu - Glutaminsäure, Ile - Isoleucin, Leu - Leucin, Lys - Lysin, Met - Methionin, Phe - Phenylalanin, Pro - Prolin, Tyr - Tyrosin, Val - Valin

kam es zu Erkrankungsfällen unter Codon-129-Heterozygoten. In Großbritannien wurde bei 111 Betroffenen der sporadischen CJK (1990–1993) in 83% dieselbe genetische Konstellation nachgewiesen (Will et al. 1996). Umgekehrt zeigte eine Studie an einer kaukasischen Bevölkerung nur bei 38% eine Homozygotie des Codon 129 für Methionin und bei 11% eine für Valin, während 51% heterozygot waren (Owen et al. 1990).

Solche iatrogenen Transmissionen wurden u. a. verursacht durch Applikation von humanem Wachstumshormon, das aus Leichen gewonnen wurde (67 Fälle in Frankreich, 28 in USA und 35 in Großbritannien) und von Gonadotropin (4 Fälle; ■ s. Tabelle 13-11). Ferner kam es zu Infektionen durch Verwendung von kontaminierten bzw. ungenügend sterilisierten Operationsinstrumenten bei neurochirurgischen Eingriffen (5 Fälle) und von EEG-Elektroden (2 Fälle) sowie durch Kornea- (3 Fälle) und Dura-mater-Transplantate (weltweit mindestens 112 – überwiegend handelte es sich um lyophilisierte Dura). In

Einzelfällen traten CJK-Erkrankungen auch nach extrakranieller Verwendung von Dura auf – u. a. nach Gefäßembolisationen und einer orthopädischen Operation (Brown 1999, 1996).

Verschiedentlich wurde spekuliert, ob die Fälle von sporadischer CJK bedingt sind durch spontane Mutationen im PrP-Gen einzelner Zellen, was in der Folge zur Bildung der pathologischen Proteine führt. Andere Theorien gehen davon aus, dass diese sporadischen Fälle eine Umwandlung von einem harmlosen (latent vorhandenen), ubiquitär präsenten CJK-Stamm in eine neurovirulente Form darstellen bzw. dass eine normalerweise harmlose Form bei einer kleineren Anzahl von genetisch disponierten Personen in einen pathologischen, virulenten Zustand übergehen kann (Collee u. Bradley 1997).

Bei den Patienten, die an der Variante von CJK (vCJK) erkrankt bzw. gestorben sind, wurde an Codon 129 eine Methioninhomozygotie nachgewiesen, was auf eine entsprechende Prädisposition hinweisen könnte (Will et al. 1996).

■ **Tabelle 13-11.** Fälle iatrogenen Übertragung von CJK. (Nach Brown 1996, 1999; aktualisiert, Stand: Juni 2000)

Übertragungsmodus	Anzahl Fälle	Mittlere Inkubationszeit (Range)	Eintrittspforte ins Gehirn	Land des Auftretens
Applikation von aus Leichen gewonnenem Wachstumshormon	132	12 Jahre (5–30)	Hämatogen	Überwiegend in Frankreich, GB, und USA
Dura-mater-Transplantate	112	6 Jahre (1,5–16)	Hirnoberfläche	Weltweit, überwiegend in Japan
Applikation von Gonadotropin	4	13 Jahre (12–16)	Hämatogen	Australien
Ungenügend sterilisierte Instrumente bei neurochirurgischen Operationen	5	17 Monate (12–28)	Intrazerebral	Frankreich, GB
EEG-Elektroden	2	18 Monate (16–20)	Intrazerebral	Schweiz
Korneatransplantate	3	17, 18, 320 Monate	N. opticus	Deutschland, Japan, USA

13.4.5 Erreger

Die Mehrzahl der Hypothesen zur Natur der SSE-Erreger geht derzeit davon aus, dass es sich bei ihnen um infektiöse Proteine – sog. Prionen – handelt, die keine Nukleinsäure besitzen. Nach dieser »Prionenhypothese« besitzen diese infektiösen Proteine eine zelluläre Isoform (PrP^c: »PrP« für Prionenprotein, »c« für zellulär), aus der sie nach Konformationsänderung der dreidimensionalen Struktur hervorgehen.

Das physiologische Protein ist phylogenetisch sehr alt und bei den meisten bislang untersuchten Tierspezies vorzufinden. In Tierexperimenten konnte der nichtessenzielle Charakter des PrP^c-Proteins nachgewiesen werden. Transgene Mäuse, denen gentechnisch der für PrP^c kodierende Genombereich deletiert wurde, zeigen eine normale Entwicklung. Man vermutet, dass das Protein bei der synaptischen Funktion, aber auch bei der Schlafregulation und ggf. bei der Regulation des Immunsystems eine wesentliche Rolle spielt. Die Ähnlichkeit des physiologischen und des pathologischen Proteins könnte auch das Fehlen von Immunreaktionen erklären.

Kodiert wird das physiologische Protein beim Menschen von einem Single-copy-Gen mit ca. 750 Basenpaaren, das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 lokalisiert ist. PrP^c wird im Zytoplasma synthetisiert, im Golgi-Apparat modifiziert und zur Zelloberfläche transportiert, an der es über einen Glykophosphoinositol-Anker gebunden ist. Die höchsten Expressionsraten findet man in Neuronen, wo PrP-mRNA etwa 50-mal häufiger vorkommt als in Gliazellen. In anderen Geweben sind deutlich geringere Mengen vorhanden. Das Translationsprodukt der PrP-mRNA führt zu einem Protein, das aus 254 Aminosäuren aufgebaut ist und posttranslational modifiziert wird.


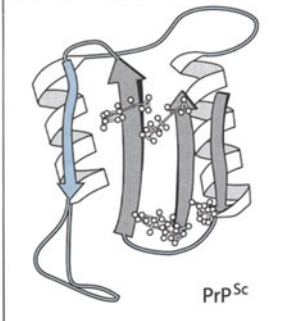
Auch nach der Modifikation sind das physiologische und das pathologische Protein, das als PrP^{Sc} (im Tier: »Sc« für Scrapie) bzw. PrP^{CJK} (im Menschen: »CJK« für Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) bezeichnet wird, an ihrer Aminosäuresequenz nicht zu unterscheiden. Während das PrP^c nach Behandlung mit Proteasen vollständig hydrolysiert wird, erfolgt bei der PrP^{Sc}-Isoform nur ein Partialabbau. Aus einem größeren PrP^{Sc}-Protein mit einem Molekulargewicht (MG) von 33.000–35.000 geht so, nach Abspaltung von aminoterminalen 67 Aminosäuren, ein stabiles und infektiöses MG-27.000–30.000-großes, Proteinase-K-resistentes Sialoglykoprotein (PrP^{Sc} 27–30) hervor, dessen Konzentration proportional dem Infektiositätstiter ist. Dieses Prionenprotein kann im Gegensatz zur zellulären Isoform polymerisieren und wird *in vitro* nicht abgebaut (vgl. Tabelle 13-12).

Kernspinresonanzspektroskopische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die pathogene Form des PrP durch eine Konformationsänderung der Tertiärstruktur des Proteins zustande kommt, und zwar von einer α -Helix in eine β -Faltblattstruktur (vgl. Abb. 13-12).

Genetische Analysen haben zudem gezeigt, dass diese Modifikation von Punktmutationen und Sequenzrepetitionen im Gen des Prionoproteines (PrP-Gen) begünstigt werden, d. h. dass durch einen Aminosäureaustausch die α -Helix destabilisiert und die Transformation in eine β -Faltblattstruktur gefördert werden könnte. Anders ausgedrückt ergeben sich aufgrund der Proteinstrukturen spezifische Stellen im Molekül, an denen ein

■ **Tabelle 13-12.** Eigenschaften des physiologischen (PrP^c) und des pathologischen (PrP^{Sc}) Proteins

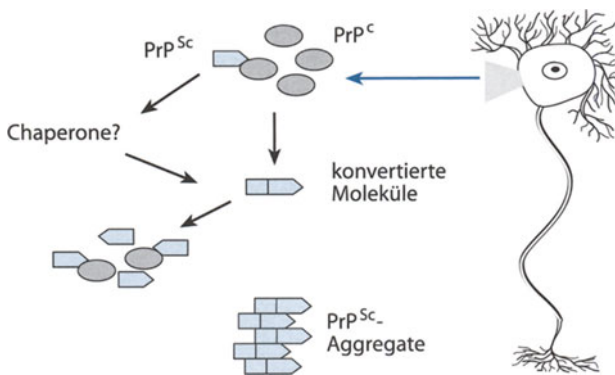
Physiologisches Protein (PrP ^c)	Pathologisches Protein (PrP ^{Sc})
Proteinstruktur überwiegend α -helikal	Überwiegend β -Faltblattstruktur
Durch Proteasen vollständig hydrolysierbar	Proteinase-K-resistent
Liegt in Membranen in monomerer Form vor	Neigung zur Polymerisation (Aggregatbildung)
Thermo- und drucklabil/denaturierbar	Sehr stabil gegenüber äußeren Einflüssen
Ständiger Auf- und Abbau des Proteins (Fließgleichgewicht)	Konzentration in den Zellen
Synthesezeit in der Zelle ($t_{1/2}$) < 2 h	Synthesezeit in der Zelle ($t_{1/2}$) bis 15 h
Turnover in infizierten Zellen bis 5 h	Turnover in infizierten Zellen > 24 h

Protein-Struktur	PrP ^c	PrP ^{Sc}
	42 %	21 %
	3 %	54 %

■ **Abb. 13-12.** Strukturcharakteristika von zellulären (PrP^c) und pathogenen (PrP^{Sc}) Prionproteinen (Nach Huang et al. 1996)

solcher »Knick« – und damit der Strukturwandel – stattfinden kann.

Durch die erhöhte Neigung der PrP^{Sc} zur Aggregatbildung kommt es zur Bildung sog. Scrapie-assoziiierter Fibrillen. Der Prozess der Akkumulation wird begleitet von einer Aktivierung von Gliazellen (Gliose), wodurch proinflammatorische Zytokine und neurotoxische Faktoren verstärkt produziert werden.



■ **Abb. 13-13.** Entstehung von Prionen in Neuronen: Durch Kontakt des pathologischen Proteins (PrP^{Sc}) mit dem physiologischen Protein (PrP^c) erfährt dieses eine Konformationsänderung und entwickelt – als PrP^{Sc} – eine erhöhte Neigung zur Aggregatbildung

Erreichen solche »verdrehten« Proteine die Zellmembran im Hirn eines Wirtes, können sie als eine Art dreidimensionale Matrize für das physiologische PrP^c dienen und diesem quasi die spezifische Faltung des Proteins aufzwingen (■ vgl. Abb. 13-13). Voraussetzung ist, dass das PrP^c eine ähnliche Aminosäuresequenz aufweist. Verschiedene Spezies von Tieren zeigen Prionenproteine verschiedener Zusammensetzung. Ob bei diesem Umwandlungsprozess von der physiologischen in die pathologische Form auch Chaperone als eine Art Helferproteine zur Konformationsänderung der Struktur erforderlich sind, wird spekuliert.

Inwieweit das PrP^{Sc} selbst neurotoxisch wirkt oder ob die mengenmäßige Reduktion des vorhandenen PrP^c pathologische Auswirkungen hat oder ob die Zerstörung des neuronalen Gewebes im Gehirn eine Folge der Gliose ist oder ob andere Mechanismen wirksam sind, wird noch immer diskutiert.

Neben der genannten »Prionen-« oder auch »Nur-Eiweiß-Hypothese« werden verschiedene andere Ursachen der SSE spekuliert, so u. a. ob es sich nicht ggf. um besonders kleine Viren oder Virionen handelt. Sowohl die Vertreter der Virus- als auch der Virinohypothese erklären das Fehlschlagen eines direkten Erreger- und Nukleinsäurenachweises mit der enormen Menge an Amyloidstrukturen, die bei der Präparation der SSE-Erreger auftreten. Pro infektiöser Einheit liegen zwischen 10⁵ und 10⁶ Amyloidmoleküle vor, die zu Fibrillen aggregiert sind (Simon 1997).

Dass die Amyloide bzw. die physiologische Proteinform (PrP^c) entscheidend und unwidersprochen an dem Infektionsprozess beteiligt ist, wird u. a. durch eingangs erwähnte transgene, PrP^c-deletierte Mäuse belegt, die nach diesem Eingriff nicht mehr mit Scrapie infizierbar sind. Doch klärt dieser Befund nicht wirklich die Frage nach der Natur der Erreger, da auch die Virinohypothese das Amyloid als Bestandteil des Erregers postuliert und nach der Virustheorie das PrP^c als Rezeptor und das Amyloid als Produkt der Virusinfektion fungieren könnte. Dieses Produkt wäre demnach entweder direkte Folge einer Interaktion mit dem Virus (durch Aggregation der Rezeptorproteine) oder indirekte Folge, indem die Infektion zellmetabolische Veränderungen und damit die Amyloidbildung bedingt.

Mit der »Nur-Eiweiß-Theorie« zunächst nur relativ schwer in Einklang zu bringen ist das Phänomen, dass trotz fehlender

Nukleinsäure differenzierbare Erregerstämme existieren. Diese sind definiert durch unterschiedliche Inkubationszeiten im betroffenen Wirt, aber auch durch das Muster der geschädigten Hirnareale. Während bei Scrapie mehr als 20 Stämme im Mausmodell differenziert werden können, wurde bei BSE nur ein Stamm beobachtet (Bruce et al. 1994). Diese Stammvariabilität ist jedoch wahrscheinlich durch verschiedene, individuelle Konformationen des PrP^{Sc} bedingt, die konstant erhalten bleiben und weitergegeben werden.

13.4.6 Symptomatik

Kuru

Das Krankheitsbild war charakterisiert durch heftiges Zittern oder Beben, was in der einheimischen Sprache der Fore-Volksgruppe »Kuru« heißt. Die klinische Symptomatik von Kuru ist erstaunlich einheitlich und gekennzeichnet durch eine Prodromalphase mit Kopf- und Gelenkschmerzen. Wenige Monate später entwickelten die Patienten Ataxie, Tremor, fortschreitende motorische Störungen sowie Störungen der Sprechmotorik mit nachfolgend komplettem Sprachverlust. Der Tod trat in der Regel nach 3–9 Monaten ein. Im Vergleich zu Kuru, wo rund 75% der Patienten amyloide Plaques im Gehirn aufweisen, sind diese Veränderungen nur bei 5% der CJK-Patienten zu finden.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Charakteristisches Erkrankungsbild des Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms (GSS) ist die Ataxie. Erkrankungsbeginn ist meist im 5. Lebensjahrzehnt (35–50 Jahre). Zu Beginn stehen zerebrale Ausfälle und Funktionsstörungen (u. a. Gang- und Koordinationsschwierigkeiten, zerebelläre Ataxie und Dysarthrie) im Vordergrund. Bei einigen Patienten werden im Krankheitsverlauf vereinzelt Blickpareesen, kortikale Blindheit, Myoklonien oder Parkinson-artige Ausfälle o. ä. beschrieben. Eine Demenz tritt entweder spät oder gar nicht auf. Die durchschnittliche Dauer zwischen Ausbruch der Erkrankung und Tod beträgt 2–6 Jahre.

Fatale familiäre Insomnie (FFI)

Die fatale familiäre Insomnie (FFI) ist charakterisiert durch eine unbehandelbare, progredient verlaufende Insomnie sowie Störungen des autonomen Nervensystems (Hyperthermie, Tachykardie u. a.). Zudem können Ataxie, Hyperreflexie, Tremor und Myoklonien, aber auch Störungen des Gedächtnisses und Verwirrheitszustände in Erscheinung treten. Der Tod tritt i. Allg. nach ca. 1 Jahr ein.

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK)

Die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) ist durch eine rasch fortschreitende Demenz charakterisiert. Pathologisch/anatomisch ist die CJK gekennzeichnet durch spongiose Veränderungen der grauen Substanz, neuronale Vakuolisierung und den Untergang von Neuronen, ferner durch Hypertrophie der Astroglia und senile Plaques im zerebralen Kortex, Striatum und Thalamus, gelegentlich durch Degeneration des Kleinhirns (■ s. Übersicht; nach Mollenhauer et al. 2002).

Überblick zur klinischen Symptomatik bei CJK-Patienten

- Klinische Symptome zu Beginn der CJK (Häufigkeit des Auftretens in %)
 - Akinetischer Mutismus (0,1%)
 - Zerebelläre Symptome (55%)
 - Epileptische Anfälle (3%)
 - Extrapiramidalmotorische Symptome (15%)
 - Myoklonien (11%)
 - Pyramidale Zeichen (49%)
 - Pyramidenbahnzeichen (8%)
 - Schnell fortschreitende Demenz (<2 Jahre; bei ca. 61% der Patienten)
 - Sensibilitätsstörungen (13%)
 - Visuelle Störungen (38%)
- Am Ende des Leidens stehen u. a. klinische Bilder wie
 - Hypokinesen
 - Akinesen
 - Starke Rigidität
 - Tetraparesen mit Spastik
 - Ataxie
 - Myoklonien
 - Muskelatrophien
 - Generalisierte Krampfanfälle
 - Koma
 - Todesursache sind in der Regel hypostatische Pneumonien oder nicht mehr steuerbare Blutdruckabfälle aufgrund eines autonomen Regulationsversagens
- Pathologisch-anatomisch ist die CJK gekennzeichnet durch
 - Fein-spongiöse Veränderungen der grauen Substanz
 - Neuronale Vakuolisierung
 - Untergang von Neuronen
 - Hypertrophie der Astroglia und Plaques im zerebralen Kortex, Striatum und Thalamus
 - Degeneration des Kleinhirns (nur gelegentlich)
 - Amyloide Plaques im Gehirn sind nur bei 5% der CJK-Patienten zu finden

Erkrankungsbeginn ist meist im 6. Lebensjahrzehnt (50–75 Jahre – in Deutschland Median 67 Jahre), allerdings können auch jüngere Patienten erkranken (in Deutschland werden jährlich 5–6 CJK-Patienten <50 Jahre registriert). Bei 25% der Patienten ist ein Prodromalstadium zu beobachten mit Asthenie, Angst, Insomnie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust u. a. Diese Zustände können z. T. für einige Monate anhalten. Der Beginn der Erkrankung ist bei jeweils $\frac{1}{3}$ der Patienten gekennzeichnet durch

- a) psychiatrische Symptome (u. a. fortschreitende Demenz),
- b) neurologische Symptome (u. a. Sprachstörungen und Myoklonien, die durch laute Geräusche oder Erschrecken ausgelöst werden können; Störungen der Feinmotorik) oder
- c) psychiatrische und neurologische Symptome.

Im EEG lassen sich typische Veränderungen feststellen (bi- und triphasische scharfe und Slow-wave-Komplexe). Hierbei sind

allerdings eine Reihe von anderen neurologischen Erkrankungen differenzialdiagnostisch zu unterscheiden (■ s. Übersicht; nach Zerr et al. 2002).

Differenzialdiagnose der CJK und CJK-typischer periodischer Komplexe im EEG

- Differenzialdiagnosen der CJK
 - M. Alzheimer
 - Entzündliche ZNS-Erkrankungen
 - Vaskulär/hypoxische Enzephalopathie
 - Lewy-body-Demenz
 - M. Parkinson
 - Kortikobasale ganglionäre Degeneration
 - Multisystematrophie
 - Frontotemporale Demenz
 - Chorea Huntington
 - Motoneuronerkrankung mit Demenz
 - Andere neurodegenerative Erkrankungen
 - Hashimoto-Enzephalitis
 - Paraneoplastische Enzephalitis, Tumor, Lymphom, Metastasen
 - Metabolische Erkrankungen
 - Wernicke-Korsakow-Syndrom
 - Hydrozephalus
 - Psychiatrische Erkrankungen
- CJK-Differenzialdiagnosen periodischer Komplexe im EEG
 - Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)
 - Anoxische Enzephalopathie
 - Hepatische und Dialyseenzephalopathie
 - Spätform der Zeroidlipofuszinose
 - M. Whipple
 - Posttraumatisch
 - Multiple Hirnabszesse
 - Normaldruckhydrozephalus
 - Kraniopharyngeome
 - Iktual und postiktual bei Epilepsien
 - Herpes-simplex-Enzephalitis
 - Hypothermie
 - M. Alzheimer
 - Medikamentös (Barbituratüberdosierung, trizyklische Antidepressiva, Baclofen, Lithium, Ketamin, Phencyclidin)

Ferner können visuelle und pyramidale wie extrapyramidale Störungen auftreten. Am Ende der Erkrankung stehen u. a. klinische Bilder wie Hypokinesen, Akinesen, starke Rigidität, Tetraparesen mit Spastik, Ataxie, Myoklonien, Muskelatrophien und generalisierte Krampfanfälle, Dezerebrationsstarre und Koma.

Im Allgemeinen tritt 4–7 Monate nach Erkrankungsbeginn der Tod ein. 90% aller Patienten sterben innerhalb eines Jahres. Die Inkubationszeit wird mit weniger als 2 Jahren bis hin zu 30 Jahren angegeben.

vCJK

Überblick zur klinischen Symptomatik bei vCJK-Patienten

- Klinische Symptome zu Beginn der vCJK
 - Psychiatrische Auffälligkeiten stehen im Vordergrund (Angstzustände, Verhaltensauffälligkeiten, Depression)
 - Einige Patienten entwickeln distal betonte Dysästhesien
- Rund 6–9 Monate nach Erkrankungsbeginn treten auf
 - Erste Anzeichen einer Demenz
 - Neurologische Ausfälle (Ataxie oder unwillkürliche Bewegungen)
 - Myoklonien oder choreatiforme Bewegungen
 - Nach ca. 1 Jahr zeigen die meisten Patienten einen akinetischen Mutismus
- Pathologisch-anatomisch ist die vCJK gekennzeichnet durch
 - Extensive Ablagerungen des Prionproteins in verschiedensten Arealen des Gehirns
 - Floride Plaques mit zentraler Prionproteinablagerung (von Vakuolen umgeben)

Die vCJK weist gegenüber der bekannten CJK-Form deutlich differenzierbare Symptome auf (■ s. oben und Übersicht). Ein spezifisches Charakteristikum der vCJK ist das ungewöhnlich junge Alter der Patienten bei Krankheitsausbruch (der Median liegt bei 26 Jahren). Neben der Besonderheit der Alters-

struktur ist die vCJK gekennzeichnet durch einige andere Auffälligkeiten (■ s. auch Tabelle 13-13):

- längere Überlebenszeit nach Einsetzen der Erkrankung (Median 14 Monate statt 4–7 Monate bei der klassischen CJK);
- psychiatrische Auffälligkeiten wie Angst, Depression, Zurückgezogenheit und andere Verhaltensänderungen;
- Progression neurologischer Abnormitäten;
- Einsetzen progressiver zerebellärer Syndrome innerhalb von Wochen oder Monaten;
- Vergesslichkeit und andere Gedächtnisstörungen;
- Demenz und Myoklonus (in späten Stadien);
- keine für die klassische CJK charakteristischen EEG-Veränderungen.
- Alle Patienten weisen eine Homozygotie für Methionin (Position 129) auf.

13.4.7 Diagnostik

Bislang ist es noch immer nicht möglich, eine CJK vor dem Auftreten klinischer Symptome sicher festzustellen, d. h. dass es bisher keine routinemäßig einsetzbaren Testverfahren gibt, mit denen eine eindeutige frühe Diagnose während der Inkubationszeit gestellt werden kann. Normalparameter der Liquordiagnostik (einschließlich Zellzahl und Einweißlevel) sind bei CJK-Patienten meist unauffällig.

Allerdings werden einige Methoden eingesetzt, mit denen im Liquor cerebrospinalis der Nachweis verschiedener, zwar nicht SSE-spezifischer, aber dennoch bei Verdachtsfällen oft signifikant erhöhter Eiweiße erfolgen kann. Diese treten durch die astrozytäre Aktivierung bzw. den raschen neuronalen

■ Tabelle 13-13. Charakteristika: vCJK vs. »klassische« CJK (PSWC »periodic sharp and slow wave complexes«). (Mod. nach Aguzzi u. Weissmann 1996)

	vCJK	Sporadische CJK
Typisches Alter bei Ausbruch	12–74 Jahre (Median 26 Jahre)	55–70 Jahre (Median 65 Jahre)
Typisches Alter bei Tod	Median 29 Jahre	55–70 Jahre (Median 67 Jahre)
Überlebenszeit (Median)	14 Monate (6–39 Monate)	4–7 Monate (»range«: 1–74 Monate)
Erste Symptome	Psychiatrische Auffälligkeiten (Angst, Depression, Zurückgezogenheit u. a.)	Demenz, Myoklonus, Ataxie
Verlauf	Schleichend mit neurologischen Symptomen (zerebelläre Ataxie, Dysästhesien), später Demenz, Myoklonus	Rasch voranschreitend
PrP ^{Sc} -Ablagerungen und neuropathologische Charakteristika	Auffallende »floride« Plaques	Synaptisch, selten Plaques, PrP ^{Sc} -Ablagerungen, spongiforme Veränderungen, Gliose
Elektroenzephalogramm	Allgemeinverändert, nicht pathognomonisch	Meist pathognomonisch, 66% PSWC
14–3–3-Protein im Liquor	45%	94%
PrP-Genotyp an Codon 129	Bislang stets Methionin-homozygot (Met/Met)	Vorwiegend homozygot [Val/Val (16%) oder Met/Met (70%)]
PrP ^{Sc} -Bandenmuster im Western blot	Typ 4, ähnlich dem Muster von experimenteller BSE-Infektion bei Mäusen, Affen und anderen Spezies	Typ 1 oder 2, bei iatrogenen Fällen mit intramuskulärer Inokulation Typ 3
Kernspintomographie Tonsillenbiopsie	Hypersensitivitäten im hinteren Thalamus Positiv	Hypersensitivitäten in den Basalganglien Negativ

■ Tabelle 13-14. Diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Verfahren bei der sporadischen CJK. (Nach Zerr et al. 2002)

Untersuchung von Liquor mit erhöhtem Nachweis von	Sensitivität [%]	Spezifität [%] ^a
14-3-3	94	93
Tau (>1400 pg/ml)	93	91
S 100 (≥4,2 ng/ml)	84	91
NSE (>35 ng/ml)	81	92
Kernspintomographie	67	92
EEG	66	74
PrP ^{Sc}	20	100

^a Bei für die Differenzialdiagnose relevanten Erkrankungen.

Untergang in den Liquorraum über. Diagnostisch verwertet werden derzeit die neuronenspezifische Enolase (NSE), die hirnspezifische Kreatinkinase, das G_o-Protein, das Tau-Protein und das Protein 14-3-3 (auch 130/131 genannt).

Ein weiterer Test weist S100 B-Protein im Liquor und ebenfalls in erhöhter Konzentration im Serum Betroffener nach. Die verschiedenen Testsysteme weisen unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten auf (■ vgl. Tabelle 13-14). Die WHO ordnete im Januar 2000 dem Nachweis des Proteins 14-3-3 im Liquor einen gleichwertigen diagnostischen Wert bei wie den charakteristischen Veränderungen im EEG. Da es sich bislang jedoch ausnahmslos um den Nachweis von nichtprionenspezifischen Markern handelt, muss die Befundinterpretation im Zusammenhang mit der Klinik, dem EEG und bildgebenden Verfahren erfolgen, um Aussagekraft zu erlangen.

Die Kernspintomographie weist in ca. 67% der Fälle den typischen Befund der hyperintensiven Signalanhebungen im Thalamus auf. Zur diagnostischen Abschätzung einer wahrscheinlichen oder möglichen CJK hat sich die in der Übersicht aufgeführte Vorgehensweise etabliert.

Möglichkeiten der erweiterten klinischen/biochemischen Diagnosestellung einer CJK

- Demenz (progressiv) sowie 2 (oder mehr) der folgenden klinischen Präsentationsformen:
 1. Myoklonien
 2. akinetischer Mutismus
 3. visuelle/zerebelläre Symptome
 4. pyramidale/extrapyramidale Störungen
- Mögliche CJK
 - keine PSWC im EEG oder
 - kein 14-3-3 im Liquor nachweisbar
 - Krankheitsdauer <24 Monate
- Wahrscheinliche CJK
 - PSWC im EEG
 - 14-3-3 im Liquor nachweisbar
 - Krankheitsdauer >24 Monate

Anmerkung: PSWC »periodic sharp and slow wave complexes«; periodische scharfe Wellen.

Für die Zukunft vielversprechend erscheint der Einsatz der fluoreszenzkorrelierten Spektroskopie, mit der bislang allerdings nur bei 20% der CJK-Patienten der Nachweis von pathologischen, prionenspezifischen Aggregaten gelang.

Differenzialdiagnostisch sind bei der Diagnose der CJK die Alzheimer-Krankheit (insbesondere die schnell verlaufenden Formen), das Parkinson-Syndrom, die zerebrale Sarkoidose sowie weitere neurologische und psychiatrische Krankheitsbilder einzu beziehen (■ s. Übersicht oben). Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Überdosierung von Bismut und Lithium sowie Antidepressiva zu CJK-artigen Syndromen führen kann.

Nach wie vor ist einer der wichtigsten Untersuchungsparameter zum Nachweis einer CJK das EEG mit den für CJK wegweisenden periodischen bi- und triphasischen Komplexen (»periodic sharp and slow wave complexes«, PSWC), die allerdings auch mit dem Fortschreiten der Erkrankung wieder verschwinden können.

Ein frühes Auftreten der typischen EEG-Veränderungen geht meist mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. Während in der Frühphase in der Regel bilaterale α -Aktivität mit irregulären Einlagerungen von θ - und δ -Wellen auftreten, letztere z. T. auch hochamplitudig und rhythmisch, nimmt im weiteren Verlauf der Erkrankung die Hintergrundaktivität kontinuierlich ab bis hin zur isoelektrischen Linie im Spätstadium.

Zur Abgrenzung der vCJK von der klassischen CJK eignen sich die oben genannten Methoden nicht bzw. nur bedingt (■ vgl. Tabelle 13-13). Die Prämortem-Untersuchung von Tonsillar- und Appendixgewebe scheint bei vCJK-Erkrankungen erfolgversprechend, während diese bei Patienten mit der klassischen CJK diagnostisch nicht verwendbar sind.

13.4.8 Therapie

Derzeit steht für die Behandlung von SSE-Erkrankungen keine wirksame Therapie zu Verfügung. Amphotericin B, Amantadin und Interferon wurden als unwirksam ermittelt. Dagegen werden Acridin- und Phenothiazinderivative als Kandidaten zur Behandlung der vCJK diskutiert. In vitro (in Scrapie-infizierten Neuroblastomzellen) inhibieren beide Stoffe die Bildung des pathologischen PrP-Proteins. Quinacrin und Chlorpromazin erwiesen sich dabei als vielversprechende Wirkstoffe (beide Stoffe werden seit Jahren eingesetzt als Antimalariamittel bzw. zur Behandlung von Psychosen).

In vivo (Mäusemodell) wurde zudem gezeigt, dass Antikörper gegen eine Prioneninfektion schützen können (Impfung gegen Prionenerkrankungen?) (Heppner et al 2001). Spezifische, gegen das physiologische PrP^c gerichtete Antikörper lagern sich demnach an der Zelloberfläche an und decken das PrP^c ab, wodurch dieses für das pathologische PrP^{Sc} nicht mehr als Substrat zur Verfügung steht, und damit ist in der Folge keine Umwandlung des physiologischen Proteins mehr möglich. Trotz der gegen PrP^c gerichteten Antikörper scheinen diese keine Probleme in Form von Autoimmunerkrankung auszulösen, sofern eine gewisse Menge an Antikörpern nicht überschritten wird.

Für die Zukunft bestehen auch Hoffnungen auf gentechnische Therapieansätze. Sie könnten auf verschiedenen Ebenen ansetzen. So z. B. durch den Einsatz von Anti-sense-Molekülen. Da bei transgenen, PrP-Gen-deletierten Mäusen festgestellt

wurde, dass sie nicht mit Prionen infizierbar sind, könnten Anti-sense-Moleküle hier wirksam eingreifen. Alternativ könnte eine Art »molekularer Klebstoff« verwendet werden, der die Blut-Hirn-Schranke passiert und an den hydrophoben Teil des PrP^c bindet, damit die α-helikalen Strukturen stabilisiert und so die Konformation in PrP^{Sc} verhindert wird.

Als weitere Variante wäre die Applikation eines Moleküles (Antikörper? – s. oben) denkbar, das an die interaktive Oberfläche des infektiösen PrP^{Sc} bindet und damit seine Fähigkeit zur Interaktion und Konversion von normalem PrP^c unterbindet.

13.4.9 Übertragbarkeit der BSE und (v)CJK

Nach dem Auftreten der BSE-Epidemie wurde sehr schnell die Frage nach einer Übertragbarkeit der Erreger auf den Menschen gestellt. Daran schließt sich die Frage an, wie die Erreger nach der oralen Aufnahme den Weg zum Gehirn zurücklegen, welche Organe und Gewebe infektiös sind und inwieweit möglicherweise eine Mensch-zu-Mensch-Transmission (z. B. über Bluttransfusionen oder chirurgische Instrumente) erfolgen kann.

Es gibt kaum noch Zweifel an einem Zusammenhang zwischen BSE und der Variante der CJK. Der anfänglich auf epidemiologischen, klinischen und pathologischen Besonderheiten basierende Verdacht wurde mittlerweile durch weitere Untersuchungen erhärtet. Insbesondere ließ sich zeigen, dass die Prionenstämme beider Erkrankungen höchstwahrscheinlich identisch sind.

Dies wurde u. a. in einem physikochemischen Typisierungsverfahren belegt, in welchem verschiedene »Stämme« des PrP^{Sc}-Proteins unterschiedliche Glykosylierungsmuster im Western Blot erbrachten (vgl. Abb. 13-14). Die Ergebnisse zeigten deutliche Diskrepanzen zwischen der neuen CJK-Variante (vCJK, Prionentyp 4) und der klassischen CJK-Form (Prionentyp 1, 2 bzw. 3) bei gleichzeitig weitestgehender Übereinstimmungen dieser Eigenschaften zwischen der vCJK mit entsprechenden charakteristischen Merkmalen der PrP^{Sc}-Proteine

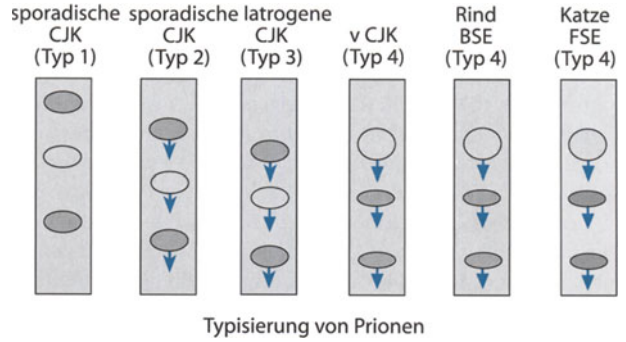


Abb. 13-14. Physikochemische Eigenschaften der Prionen (PrP^{Sc}-) Proteine: Laufverhalten der proteasebehandelten PrP^{Sc} im Western-blot-Verfahren. Die normalerweise proteaseresistenten Prionen zeigen stammspezifische Unterschiede der Suszeptibilität gegenüber Proteasen. Dies führt zu einer limitierten Proteolyse, die wiederum – bedingt durch Differenzen der aminoterminalen Enden nach Proteasebehandlung – stammspezifische Migrationsmuster des PrP^{Sc}-Proteins im Polyacrylamidgel zur Folge hat. (Nach Collinge et al. 1996)

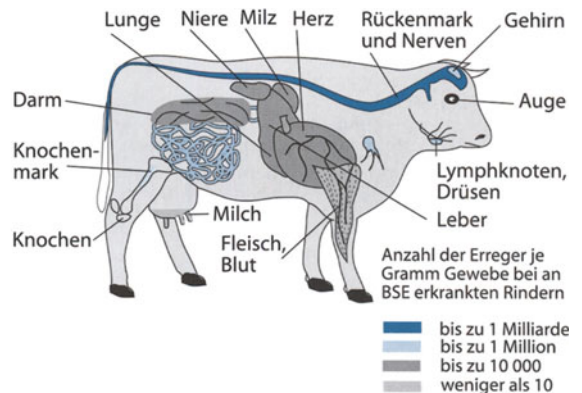
BSE-infizierter Mäuse, Katzen und Makaken (Prionentyp 4; Collinge et al. 1996).

Auch In-vivo-Experimente belegen einen solchen Zusammenhang. Die bereits genannten Makaken entwickelten nach intrazerebraler (i.c.) Inokulation mit BSE-haltigem Material ähnliche Symptome wie Patienten mit vCJK. Weitere Tierexperimente zeigen, dass das neuropathologische Läsionsprofil sowie die Inkubationszeit von mit vCJK und BSE i.c. inokulierten Mäusen identisch sind (Bruce et al. 1997).

Innerhalb eines BSE-infizierten Rindes ist die Erregerverteilung qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich. Etwa 90% der BSE-Erreger befinden sich in Gehirn und Rückenmark (vgl. Abb. 13-15).

Im Menschen erfolgt die Ausbreitung der BSE-Prionen nach der Aufnahme einer ausreichenden Erregermenge über die Nahrung vermutlich in 2 Schritten: zunächst über die Lymphinvasion und anschließend über die Neuroinvasion. Beide

Abb. 13-15. BSE-haltige Organe und Gewebe und deren quantitative Verteilung. (Rechte obere Abbildung entnommen aus Spiegel 47/2000)



Gewebe	Prozentualer Anteil der Gesamtinfektiositätsmenge pro Tier (in %)
Gehirn	64
Trigeminale Ganglien	2,6
Rückenmark	25,6
Hinterwurzelganglien	3,8
Ileum	3,3

Prozesse scheinen abhängig von der Präsenz von B-Lymphozyten.

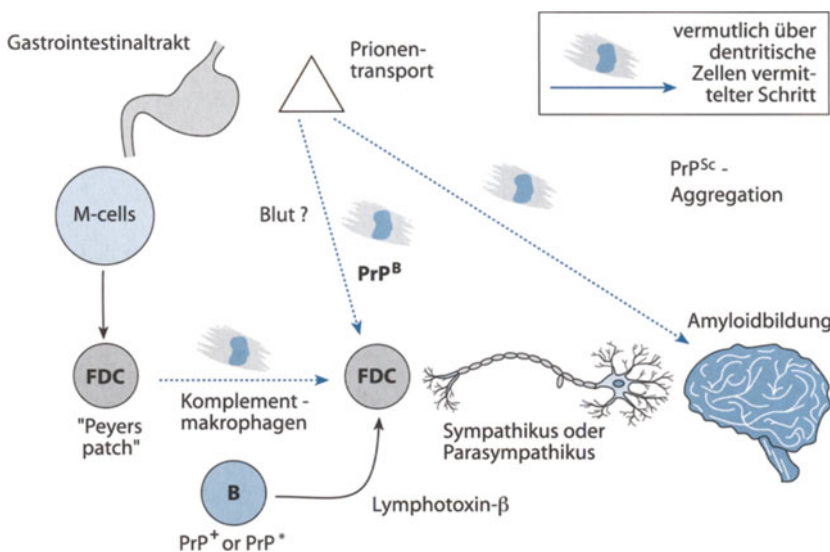
Prionproteine wurden u. a. auf der Membran von B-Lymphozyten nachgewiesen. Da transgene, B-Lymphozyten-deletierte Mäuse per os nicht mehr mit Prionen infizierbar sind, wurde längere Zeit angenommen, dass B-Lymphozyten die Zielzellen für Prionen und die Vehikel zur Neuroinvasion seien.

Inzwischen liegen Daten vor, die zeigen, dass B-Lymphozyten nicht direkt involviert zu sein scheinen, sondern das von ihnen sezernierte Lymphotoxin-β. Dieses stimuliert follikulär dendritische Zellen (FDZ), die die eigentlichen Zielzellen für Prionen darstellen. Durch Blockade der Lymphotoxin-β-Rezeptoren ist eine Infektion der FDZ verhinderbar. Die Erreger gelangen zunächst, vermutlich über M-Zellen, die die Eintrittspforte für enterale Pathogene via transepitheliale Transport darstellen, aus dem Darm in angrenzendes lymphatisches Gewebe und damit in Kontakt mit Makrophagen/dendritischen Zellen/Lymphozyten, die wiederum – zumindest teilweise – am Prozess der Neuroinvasion beteiligt sind. Die weitere Ausbreitung erfolgt u. a. durch Aufsteigen über den N. sym-

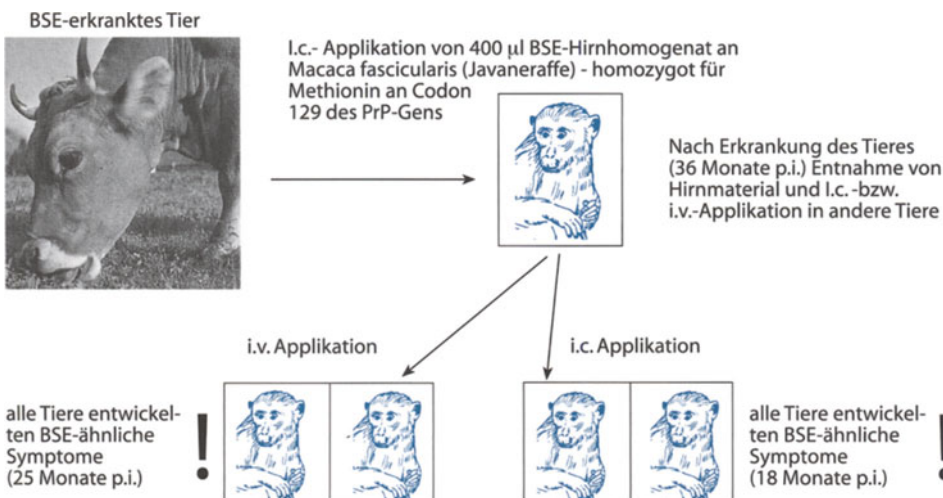
pathicus (N. splanchnicus) und/oder den N. vagus (■ vgl. Abb. 13-16).

Gegebenenfalls können Nervenbahnen, die in der Mukosa des Darms enden, auch direkt befallen werden. Aufgrund tierexperimenteller Daten mit Schafen und Makaken erscheint auch ein hämatogener Prionentransport möglich (Prionproteine zeigen in vitro eine hohe Bindungsaffinität zu Plasminogen; ■ vgl. Abb. 13-17). In diesen Studien wurde auch gezeigt, dass die Inkubationszeit zwischen Infektion mit BSE-haltigem Material und Erkrankung des ersten Makaken und zwischen Infektion mit Affenhirnmaterial und Erkrankung der zweiten Affengruppe drastisch verkürzt war, was dahingehend interpretiert werden muss, dass es zu einer raschen Anpassung der Erreger an die Primaten kommt.

Die mögliche Infektiosität von Blut hat ggf. auch Konsequenzen für das Bluttransfusionswesen. Bei einem Vergleich zwischen der klassischen CJK und vCJK wird deutlich, dass die Erregerverteilung im Menschen unterschiedlich ist (■ vgl. Tabelle 13-15), wobei sich erhebliche quantitative Unterschiede feststellen lassen (■ vgl. Tabelle 13-16).



■ Abb. 13-16. Prionentransport durch den Körper nach oraler Aufnahme: Nach transepitheliale Transport aus dem Darmlumen via M-Zellen befallen die Erreger zunächst lymphoide Organe und gelangen dann über die Nervenbahnen zum Gehirn. Auch ein hämatogener Prionentransport scheint möglich. (Nach Aguzzi 2001)



■ Abb. 13-17. BSE-Infektiosität in Blut? Ein hämatogener Erregertransport erscheint möglich. (Nach Lasmezas et al. 2001)

■ **Tabelle 13-15.** Infektiosität bestimmter Gewebe und Organe bei CJK- bzw. vCJK-infizierten Patienten. (Nach Brown et al. 1994; Vree 1996 u. a.)

Bei Patienten mit »klassischer« CJK	Bei Patienten mit vCJK
Infektiosität nachweisbar (in unterschiedlichen Mengen) Liquor, Gehirnmateriale, Rückenmark, Augen, Dünndarm, Kolon, Dura mater, Zirbeldrüse, Hypophyse, Nebenniere, Ischiasnerv, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Thymus	Liquor, Gehirnmateriale, Rückenmark, Augen, Dünndarm, Kolon, Dura mater, Zirbeldrüse, Hypophyse, Milz, Lymphknoten sowie in lymphatischen Geweben (z. B. Tonsillen, Appendix)
Keine Infektiosität nachweisbar Fäzes, Serum, Schilddrüse, Herz, Milch, Haut, Sklettmuskulatur, Speichel, Sputum, Hoden, Prostata, Urin, Samen, Vaginalsekret, Amnion, Tränen, Niere, Milchdrüsen, Eierstock, Speicheldrüse, Gebärmutter, Fetalgewebe, Galle, Knochen, Knorpelgewebe	Fäzes, Serum, Schilddrüse, Herz, Milch, Haut, Sklettmuskulatur, Speichel, Sputum, Hoden, Prostata, Urin, Samen, Vaginalsekret, Amnion, Tränen, Niere, Milchdrüsen, Eierstock, Speicheldrüse, Gebärmutter, Fetalgewebe, Galle, Knochen, Knorpelgewebe, Plazenta, Nasenschleimhaut, Knochen mark
Keine Infektiosität in Primaten nachweisbar (aber in der Maus verschiedentliche Hinweise)	Keine Infektiosität nachweisbar (aber in Primaten und Schafen verschiedentliche Hinweise)
Vollblut, Leukozyten, Plazenta, Nasenschleimhaut, Knochenmark	Vollblut, Leukozyten

■ **Tabelle 13-16.** Relative Infektiosität spezifischer Gewebe von vCJK-Patienten

Gewebe	Anteil der Infektiositätsmenge (PrP ^{Sc}) [%] im Vergleich zur PrP ^{Sc} -Menge im Gehirn
N. opticus	25
Retina	2
Lymphknoten	<15
Milz	<15
Tonsillen	<15
Mastdarm	Sehr geringe Mengen
Nebenniere	Sehr geringe Mengen
Thymus	Sehr geringe Mengen

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und »klassischer« CJK besteht nach allen bisher zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten nicht (Löwer 1996). Allerdings sind aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften von vCJK- und CJK-Prionen und der nicht vollständig auszuschließenden Möglichkeit einer prionämischen vCJK-Infektionsphase in Großbritannien und seit 1.10.2001 auch in Deutschland nur noch leukozytendepletierte (Leukozyten als mögliche Transportvehikel im Körper) Blutspenden zu verwenden.

Die WHO ergänzte ihre Empfehlungen zur Blutspenderauswahl dahingehend, dass auch Personen nach Behandlung mit humanen Hypophysenhormonen (z. B. Wachstumshormon) oder Dura-mater-Implantation oder Korneatransplantation in der Anamnese oder familiärem Vorkommen von CJK, GSS oder FFI ausgeschlossen werden sollten (WHO 1998). Ausgeschlossen sind auch solche Spender, die in den Jahren 1980–1996 insgesamt länger als ein halbes Jahr in Großbritannien waren. Hierdurch soll das theoretische Risiko einer Übertragung von vCJK um 85% gesenkt werden.

13.4.10 Wie stabil sind Prionen?

Die unkonventionelle Natur der Erreger zeigt sich u. a. auch in ihrer enormen Stabilität gegenüber den verschiedensten Einflüssen. So sind sie u. a. gegenüber UV- und γ -Strahlen sowie Hitze ebenso unempfindlich wie gegenüber herkömmlichen Desinfektionsmitteln. Ihre enorme Hitzestabilität bedingt, dass sie bei den in der Speissherstellung üblichen Zubereitungstemperaturen nicht ausreichend abgetötet werden. Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahrzehnte zeigen z. T. stark abweichende Resultate zur Stabilität der Erreger bzw. zu den Möglichkeiten einer effektiven Inaktivierung bzw. Desinfektion.

Als Ursache für diese diskrepanten Aussagen wurde u. a. das Ausmaß der Hydratation und Aggregation der Prionenproteine ermittelt. Dies wird auch als Erklärung für die extreme Stabilität gegenüber trockener Hitze angesehen. Feuchte Hitze wird noch immer als die effektivste Methode zur Inaktivierung betrachtet. Der Einfluss von Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Harnstoff und Guanidinhypochlorid auf die Infektiosität von Prionen steht in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Aggregation und Konformation der Prionen, speziell der Tertiärstruktur des Proteins (Wandlung der α -helikalen Struktur in eine β -Faltblattstruktur). In allen Fällen korreliert eine erfolgreiche Inaktivierung mit der irreversiblen Entfaltung des Prionenproteins. Zu beachten ist auch, dass Formaldehyd die Erreger nicht zu inaktivieren vermag.

Die u. a. von der WHO empfohlenen Methoden zur Inaktivierung von potenziell prionenhaltigem Material sind in der Übersicht aufgeführt. Dennoch ist bei hoher Erregerbelastung des Materials selbst eine Erhitzung auf 133°C für 20 min (unter Dampfdruck beim Autoklavieren) nicht vollständig ausreichend. Für die Händedesinfektion wird normale Seife empfohlen. Das Bürsten der Haut ist zu unterlassen, um Mikroläsionen zu vermeiden. Nach Kontamination intakter Haut ohne Verletzung wird 1 mol/l NaOH vorgeschlagen (Aguzzi u. Collinge 1997).

Die Stabilität bzw. Inaktivierung von Prionen gegenüber respektive durch verschiedene Noxen zeigt die folgende Übersicht (nach WHO 1992; Uysal u. Kaaden 1993; Taylor 2001).

Stabilität bzw. Inaktivierung von Prionen gegenüber respektive durch verschiedene Noxen

- (Partiell) wirksam:
 - 134–138°C, 18 min für Autoklaven (mit fraktioniertem Vorvakuum)
 - 132°C, 1 h (Autoklav; nach WHO 1992)
 - 121°C, 4,5 h (Autoklav)
 - 1 mol/l NaOH (24 h, 20°C)
 - Na-Hypochloritlösung mit 5% freiem Chlor (24 h, 20°C)
 - Kochen in 1 mol/l NaOH
 - 1 mol/l NaOH in Kombination mit 5% SDS oder 1 mol/l Hypochlorit plus Autoklavieren (121°C, 30–90 min)
 - Guanidiniumthiocyanat (3 mol/l: 24 h; 4 mol/l: 1 h; 6 mol/l: 15 min)
- Ungenügend bzw. nicht befriedigend wirksam:
 - 360°C, 1 h bei trockener Hitze (lyophilisierte Erreger)
 - 160°C, 24 h bei trockener Hitze
 - Einfaches Kochen in Wasser
 - UV-Bestrahlung
 - γ -Bestrahlung
 - β -Propiolacton, Glutaraldehyd, Wasserstoffperoxid
 - Peressigsäure, 2-Chlorethanol, 1% Na-Hypochlorit (1 h)
 - DNasen, RNasen, Ethanol (70 oder 100%), Phenole, Tenside, Ammoniak
 - Proteinase, Aceton, Diäthylether, Chlordioxid, Säuren, K-Thiocyanat, Ethylenoxidsterilisation
 - Quaternäre Ammoniumverbind., Formaldehyd (erhöht sogar die Stabilität)

Aus verschiedenen Arbeiten des letzten Jahrzehnts werden für akzidentelle Verletzungen, wiederverwendbare Instrumente, Flächendesinfektion und Wäschedesinfektion folgende Maßnahmen empfohlen: Bei akzidentellen Verletzungen ist der Blutfluss anzuregen; jodid- oder phenolhaltige Präparate oder 0,1 mol/l NaOH werden empfohlen. Antiseptika oder Kaliumpermanganat sind aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht geeignet. In jüngster Zeit wird über eine »spezifische« Postexpositionsprophylaxe z. B. nach Verletzungen im Operationssaal diskutiert; Aguzzi u. Collinge (1997) schlagen hierfür chirurgische Exzision und Kortikosteroidgabe zur Immunsuppression und damit Inhibition der initialen Prionenvermehrung im lymphoretikulären Gewebe vor. Hingegen hält Dealler (1998) Dextranulphat oder Pentosan-Polysulphat für besser geeignet.

Für die Desinfektion wiederverwendbarer Instrumente wird das Einlegen in 5% Hypochlorit, 1 mol/l NaOH oder NaOH/SDS für 20 min und nachfolgend eine thermische Inaktivierung empfohlen. Eine Flächendesinfektion im stationären Bereich ist nicht erforderlich. Bei OPs sollten kontaminationsgefährdete Flächen abgedeckt und das Abdeckmaterial anschließend nach Desinfektion entsorgt werden. In Ausnahme-

fällen wird eine Behandlung der Oberflächen mit NaOH (1 mol/l), NaOCl (0,5%) oder SDS (5%) angeraten. Für die Wäschedesinfektion gelten die üblichen Routinewaschverfahren. Bei besonders stark kontaminierten Abdecktüchern u. a. ist die Wäsche ggf. in flüssigkeitsdichten Behältern zu sammeln und nachfolgend zu autoklavieren oder zu vernichten.

Fazit für die Praxis

- Prionen (infektiöse Proteine) werden noch immer als Auslöser der subakuten spongiformen Enzephalopathien (SSE) favorisiert. SSE stellen eine besondere Form der Hirnamyloidose dar, die gekennzeichnet ist durch eine i. Allg. langsam voranschreitende Veränderung des Gehirns betroffener Individuen.
- Beim Menschen existieren verschiedene prionenbedingte Erkrankungen, die allesamt tödlich enden: die genetisch bedingten Erkrankungen
 - Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS),
 - die fatale familiäre Insomnie (FFI)
 - die »klassische« Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), die zusätzlich auch iatrogen und sporadisch auftreten kann, und
 - die Variante der CJK (vCJK), die auf den Verzehr BSE-haltiger Nahrungsmittel zurückgeführt wird.
- Die Abklärung einer (v)CJK erfolgt u. a. durch EEG-Untersuchungen sowie Liquoranalysen (u. a. durch den Nachweis des Proteins 14–3–3), die zur Untermauerung der klinischen Verdachtsdiagnose dienen.
- Therapie: Eine Therapie zur Behandlung von spongiformen Enzephalopathien steht derzeit nicht zur Verfügung.
- Die Erreger weisen eine enorme Stabilität gegenüber verschiedenen biochemisch-physikalischen Noxen auf und sind am wirkungsvollsten durch den Einsatz feuchter Hitze zu inaktivieren.
- Epidemiologie: SEE sind sehr seltene Erkrankungen:
 - Prävalenz der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK): ca. 1:1.000.000 Einwohner und Jahr.
 - Prävalenz des Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndroms (GSS): ca. 1:107 Einwohner und Jahr.
- Meldepflicht: Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie der Tod sind meldepflichtig (IfSG § 6, 1).

Literatur zu Kap. 13.4

- Aguzzi A, Collinge J (1997) Post-exposure prophylaxis after accidental prion inoculation. *Lancet* 350: 1519
- Aguzzi A, Weissmann C (2001) A suspicious signature. *Nature* (London) 1996 383: 666–667
- Aguzzi A. Peripheral prion pursuit. *J Clin Invest* 108/5: 661–662
- Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM et al. (1996) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* (London) 382: 779–788
- Brown P (1999) Risks posed by human tissue transplants, tissue extracts, and blood. *Transmissible Spongiform Encephalopathies Conference*, 27–28.10.99, Washington
- Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P (1987) The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year

- investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 37:895–904
- Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P et al. (1994) Human spongiform encephalopathy: the national Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35: 513–529
- Brown P (1996) Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker HF, Ridley RM (eds) *Prion diseases*. Humana, Totowa/NJ, pp 139–154
- Bruce M, Chree A, McConnell I, Foster J, Pearson G, Fraser H (1994) Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier. *Philos Trans R Soc London Ser B* 343: 405–411
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW et al. (1997) Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature (London)* 389 (6650): 498–501
- Collee JG, Bradley R (1997) BSE: a decade on – part 1. *Lancet* 349: 636–641
- Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF (1996) Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of »new variant« CJD. *Nature (London)* 388: 685–691
- Dealler S (1998) Post-exposure prophylaxis after accidental prion inoculation (letter). *Lancet* 351: 600
- Heppner FL, Musahl C, Arrighi I et al. (2001) Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science* 294 (5540):178–182
- Huang Z, Prusiner SB, Cohen FE (1996) Structures of prion proteins and conformational models for prion diseases. In: Prusiner SB (ed) *Prions, prions, prions*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Current topics in microbiology and immunology, vol 207)
- Lasmezas CI, Fournier JG, Nouvel V et al. (2001) Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci USA* 27, 98/7: 4142–4147
- Löwer J (1996) Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung: Zur Diskussion um das Risiko einer Übertragung durch Blut und Blutprodukte. *Bundesgesundheitsblatt* 8: 284–289
- Mollenhauer B, Zerr I, Ruge D et al. (2002) Epidemiology and clinical symptomatology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 312–317
- Owen F, Poulter M, Collinge J, Crow TJ (1990) Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians. *Am J Hum Genet* 46: 1215–1216
- Taylor DM (2001) Resistance of transmissible spongiform encephalopathy agents to decontamination. In: Rabenau HF, Cinatl J, Doerr HW (eds) *Prions – a challenge for science, medicine and public health systems*. Karger, Basel, pp 58–67
- Uysal A, Kaaden OR (1993) Zum Umgang mit unkonventionellen Erregern. *Pathologie* 14/6: 351–354
- Vree PH (1996) Inaktivierung von Prionen. *Zentr Steril* 4: 243–245
- WHO (1992) Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 70/2: 183–190
- WHO (1998) Blood safety and Creutzfeldt-Jakob disease. Statement issued by the WHO meeting of regional advisers on blood safety, Geneva, 16 december 1997. *WER/REH* 1/2: 6–7
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921–925
- Zerr I, Mollenhauer B, Werner C, Poser S (2002) Früh- und Differenzialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob Krankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 323–327
- Zerr I, Poser S (2001) Epidemiology and risk factors of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in man. In: Rabenau HF, Cinatl J, Doerr HW (eds) *Prions – a challenge for science, medicine and public health systems*. Karger, Basel, pp 93–104

13.5 Hirnabszess

H.-W. Pfister, S. Kastenbauer

13.5.1 Definitionen

Beim Hirnabszess handelt es sich um eine fokale, abszedierende Entzündung des Hirnparenchyms, die sich aus einer Zerebritis entwickelt. Überwiegend wird der Hirnabszess durch bakterielle Eitererreger, seltener durch Pilze, Mykobakterien, Aktinomyzeten und Parasiten verursacht.

13.5.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des Hirnabszesses liegt bei 0,3–1,3 pro 100.000 Einwohner (Schielke 1995). Der Hirnabszess wird in allen Altersgruppen beobachtet. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 30–40 Jahren. Ungefähr 25% aller Hirnabszessfälle finden sich bei Kindern unter 15 Jahren; hier liegt der Erkrankungsgipfel zwischen 4 und 7 Jahren. Männer erkranken 1,2- bis 3,1-mal häufiger als Frauen.


Solitäre Hirnabszesse (bei etwa 75% der Patienten mit Hirnabszessen zu beobachten) 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 (bei etwa 25% der Patienten mit Hirnabszessen zu beobachten) sind in der Regel die Folge einer hämatogenen Erregerausaat.

13.5.3 Ätiologie und Pathogenese

Wichtigste Ursachen eines Hirnabszesses sind:

- ein fortgeleiteter parameningealer entzündlicher Herd (40–50% aller Hirnabszesse), z. B. eine chronische Otitis media (20–40%) oder paranasale Sinusitis (15–25%),
- eine hämatogen metastatische Absiedelung eines fernen Eiterherdes (25–30%) und
- eine vorausgegangene neurochirurgische Operation oder ein vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma (offene Schädel-Hirn-Verletzung; ca. 10%).
- Die Ursache bleibt bei 10–30% der Patienten mit Hirnabszess unklar (sog. kryptogener Hirnabszess).

Hirnabszesse infolge benachbarter Entzündungen

Hirnabszesse infolge benachbarter Entzündungen (z. B. Otitis media, Mastoiditis, paranasale Sinusitis, kraniofaziale Osteomyelitis, dentaler Eiterherd, Gesichtsfurunkel, bakterielle Meningitis) entstehen durch die Ausbreitung per continuitatem oder über eine retrograde septische Thrombophlebitis. Wie Erreger die intakte Dura passieren können, ist nicht geklärt. Ototogene Abszesse (z. B. infolge einer chronischen Otitis media, evtl. in Kombination mit einem Cholesteatom) oder Abszesse infolge einer Mastoiditis sind überwiegend solitäre Abszesse und meist im Temporallappen oder seltener im Kleinhirn lokalisiert (Cochrane 1999;  Tabelle 13-17).

■ **Tabelle 13-17.** Prädisponierende Faktoren und wahrscheinliche Erreger des Hirnabszesses

Prädisponierende Faktoren	Wahrscheinlichste Erreger	Wichtigste Abszesslokalisation
Chronische Otitis media/Mastoiditis	Bacteroides (insbesondere <i>B. fragilis</i>), Streptokokken (aerobe und anaerobe), Enterobakterien (insbesondere <i>Proteus</i> spp.)	Temporallappen- oder Kleinhirnhemisphäre
Paranasale Sinusitis	<i>B. fragilis</i> , anaerobe und aerobe Streptokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., Enterobakterien	Frontal (temporal)
Eiterherd im Zahn	Gemischte Flora: <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , Streptokokken	Frontal
Offenes Schädel-Hirn-Trauma, postoperativ nach neurochirurgischen Operationen	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , Enterobakterien, Streptokokken	Im Bereich der Wunde bzw. des Operationsgebietes
Pulmonale Infektion (Lungenabszess, Empyem, Bronchiektasen)	<i>Fusobacterium</i> spezies, Streptokokken (aerobe und anaerobe), Actinomyceten, <i>Bacteroides</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobakterien	Multiple Abszesse, meist im Versorgungsgebiet der <i>A. cerebri media</i>
Kongenitaler Herzfehler (Rechts-links-Shunt)	<i>Streptococcus viridans</i> , anaerobe und mikroaerophile Streptokokken, <i>Haemophilus aphrophilus</i>	
Akute bakterielle Endokarditis	Staphylokokken, β -hämolisierende Streptokokken, Pneumokokken	
Subakute bakterielle Endokarditis	α - oder β -Streptokokken	
Abwehrschwäche, T-Zelldefekt (z. B. Aids, Zustand nach Organtransplantation)	<i>Toxoplasma gondii</i> , Nocardien, Pilze (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , Mycobakterien	
Granulozytenfunktionsstörung oder Neutropenie	Enterobakterien, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , Mucorales	

Mehr als 85% der Kleinhirnabszesse sollen Folge einer otogenen Infektion sein (Wispelwey et al. 1991). Hirnabszesse entwickeln sich häufiger bei chronischer Otitis media oder Mastoiditis als bei den entsprechenden akuten Erkrankungsformen (Wispelwey u. Scheld 1995); beispielsweise ist eine akute Otitis media 8- bis 14-mal weniger häufig als Ursache eines Hirnabszesses zu beobachten als eine chronische Otitis media (Fritz u. Nelson 1997). Die Häufigkeit des otogenen Hirnabszesses hat durch die besseren Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Otitis media deutlich abgenommen (Fritz u. Nelson 1997).

Die Entzündung der paranasalen Sinus (am häufigsten in Form einer Sinusitis frontalis und Sinusitis ethmoidalis, seltener einer Sinusitis maxillaris oder sphenoidalis) kann durch eine Hirnabszessentwicklung im Frontallappen oder seltener im Temporallappen kompliziert sein. Seltener Ursachen eines Hirnabszesses sind odontogene Infektionen, in der Mehrzahl nach Zahnextraktionen.

Hämatogen-metastatisch entstandene Hirnabszesse

Hämatogen-metastatisch entstandene Hirnabszesse sind häufig im Strombahngebiet der *A. cerebri media* (subkortikal) lokalisiert. Die häufigsten primären Infektionsquellen eines hämatogen entstandenen Hirnabszesses sind:

- die Lungen (z. B. Bronchiektasen, Lungenabszess, Pleuraempyem, Pneumonie; 44% der Patienten),
- das Herz (kongenitale Herzkrankheit bei 36% der Patienten) sowie

■ eine Bakteriämie oder Sepsis (bei 20% der Patienten) bei Infektionen der Zähne und Tonsillen, eitrigen Haut- und Wundinfektionen, abdominalen und pelvinen Infektionsherden oder einer Osteomyelitis (Fritz u. Nelson 1997).

Die häufigste Ursache von Hirnabszessen im Kindesalter sind zyanotische, kongenitale Herzerkrankungen (mehr als 50% der Patienten). Die bakterielle Endokarditis verursacht selten (1–5%) einen Hirnabszess, die akuten Formen häufiger als die subakuten Formen.

Hirnabszesse nach neurochirurgischen Operationen und nach offenen Schädel-Hirn-Verletzungen

Hirnabszesse nach neurochirurgischen Operationen (z. B. transsphenoidale Hypophysenoperation, Ventrikeldrainage) oder nach offenen Schädel-Hirn-Verletzungen (offene Schädelfraktur, penetrierende Hirnverletzung) machen etwa 10% der Hirnabszesse aus. Die Anzahl von Hirnabszessen nach neurochirurgischen Operationen wird mit 6–7 pro 10.000 Operationen angegeben (Fritz u. Nelson 1997). Durch die perioperative Antibiotikaprophylaxe (z. B. mit Cefuroxim) konnte die Inzidenz der Hirnabszesse nach neurochirurgischen Operationen gesenkt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten (z. B. Aids, Lymphom, Leukämie, Karzinom, Diabetes mellitus, immunsuppressive Therapie, i.v.-Drogenabhängigkeit) haben ein erhöhtes Risiko, an ei-

nem Hirnabszess zu erkranken. Die prädisponierenden Faktoren, die damit verbundene Abszesslokalisation und die typischen Erreger sind in [Tabelle 13-17](#) zusammengestellt.

Entwicklung des Hirnabszesses

Die Entwicklung eines Hirnabszesses erfolgt in 4 Stadien:

Stadium 1:	frühe Zerebritis
Stadium 2:	späte Zerebritis
Stadium 3:	frühe Kapselbildung
Stadium 4:	späte Kapselbildung

— Die frühe Zerebritis (Tag 1–3) ist histologisch durch eine schlecht vom umgebenden Hirngewebe abzugrenzende Entzündung mit Endothelzellschwellung charakterisiert. Im CT findet sich eine hypodense Zone ohne Kontrastmittelaufnahme (fakultativ mit geringer inhomogener Kontrastmittelaufnahme).

— Im Stadium der späten Zerebritis (Tag 4–9) lässt sich histologisch eine beginnende Nekrosezone mit randständigem Granulationsgewebe und Ödem nachweisen. Im CT zeigt sich eine geringe homogene Kontrastmittelaufnahme.

— Im Stadium der frühen Kapselbildung (Tag 10–13) finden sich histologisch Gefäßneubildungen mit Fibroblastenwanderung in eine sich formierende Kapsel. Das CT zeigt eine Kontrastmittel aufnehmende Kapsel unterschiedlicher Dicke um den zentralen, nicht Kontrastmittel aufnehmenden Abszess sowie ein perifokales Ödem (Wong u. Quint 1999).

— Im späten Kapselstadium (Tag 14 oder später) findet sich histologisch eine Kollagenkapsel um das nekrotische, verflüssigte Zentrum des Abszesses, ferner eine Gliosebildung um die Kapsel. Das CT zeigt eine deutliche ringförmige Kontrastmittelaufnahme der dicken Abszesskapsel und ein perifokales Ödem unterschiedlichen Ausmaßes.

Erreger

Hirnabszesse sind häufig polymikrobiell verursacht. Bei 30–60% der Patienten können 2 oder mehr Erreger identifiziert werden. Die häufigsten aus intrakraniell Eiter isolierten Erreger sind Streptokokken, insbesondere *S. milleri* und *Peptostreptococcus* (50–70% der Fälle), *Bacteroidesspezies*, insbesondere *Bacteroides fragilis* (20–40% der Isolate), gramnegative Enterobakterien (z. B. *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*; 15–30%) und *Staphylococcus aureus* (10–15% der Isolate). Anaerobier sind in 30–60% der Fälle vorhanden (insbesondere anaerobe Streptokokken und *Bacteroidesspezies*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* und *Propionibacterium*).

Verbesserte Kulturmethoden haben dazu geführt, dass bei mehr als 80% der Patienten ein Erregernachweis aus dem Abszesseiter gelingt; anaerobe Bakterien sind die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Die für die bakterielle Meningitis typischen Erreger (*Pneumokokken*, *Meningokokken*) finden sich beim Hirnabszess sehr selten (Pfister 2002).

Die typischen Erreger eines Hirnabszesses bei abwehrschwächten Patienten mit einem T-Zelldefekt (z. B. Aids, Leukämie, Zustand nach Organtransplantation) sind *Toxoplasma gondii*, *Nocardia asteroides*, Pilze (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Candida*), Mykobakterien und *Listeria monocytogenes*. Die Neutropenie nach Chemotherapie ist mit einem erhöhten Risiko für Meningitis und Hirnabszess durch Ente-

robakterien, *Pseudomonas* und Pilze (*Aspergillus*, *Candida*, *Mucorales*) verbunden.

13.5.4 Symptomatik

Die Symptome entwickeln sich meist innerhalb von 2 Wochen; jedoch kann die Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung wenige Stunden bis wenige Monate betragen. Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass die Entwicklung eines Hirnabszesses von der Zerebritis bis zur Abszesskapselbildung etwa 14 Tage dauert (s. oben).

Die klinische Symptomatik des Hirnabszesses umfasst: 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%). Die klassische Trias Fieber, Kopfschmerzen und fokalneurologisches Defizit findet sich allerdings bei weniger als der Hälfte der Patienten.

13.5.5 Diagnostik

Diagnostische Methoden der Wahl sind

- die *kraniale Computertomographie* oder
- die *Kernspintomographie* ([Abb. 13-18](#)).

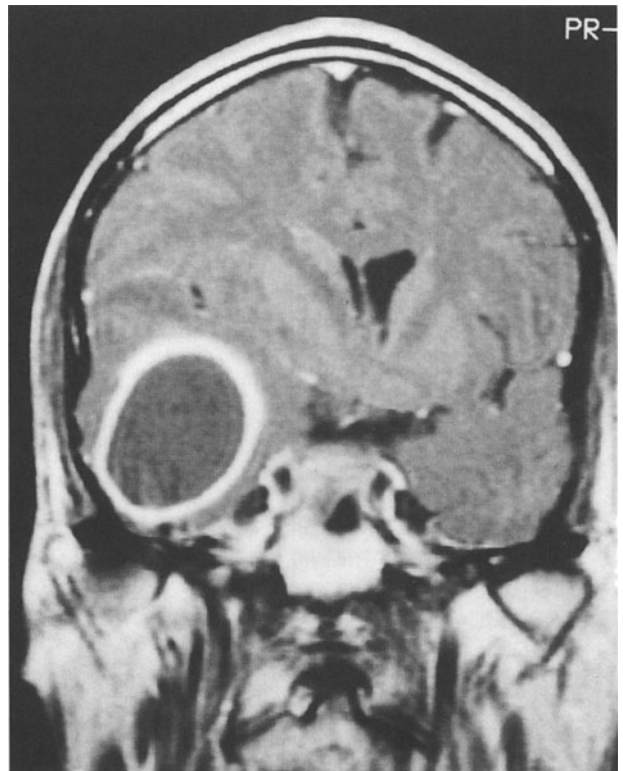


Abb. 13-18. Im koronaren Kernspintomogramm (T1 nach Gadolinium) zeigt sich eine ringförmig kontrastmittelaufnehmende Abszesskapsel (mit nekrotischem Zentrum) mit deutlicher Seitenverlagerung und Kompression der Seitenventrikel

Im kranialen CT zeigt sich in der Frühphase ein hypodenses Areal mit geringer oder fehlender Kontrastmittelaufnahme (s. oben). Nach Formation des Abszesses mit Bildung einer Bindegewebskapsel kommt es typischerweise zu einer ringförmigen Kontrastmittelaufnahme mit perifokalem Ödem und Raumforderung. Selten können im CT eine Spiegelbildung nach Kolloquationsnekrose des Hirnabszesses oder Luft bei extrakranieller Kommunikation des Abszesses nachgewiesen werden. Ein Hydrozephalus kann zur Darstellung kommen, wenn der Hirnabszess zu einer Liquorabflussstörung führt. Die Computertomographie des Schädels mit Knochenfenster kann Entzündungsherde im Schädel, Knochendefekte, Frakturen, eine paranasale Sinusitis oder Mastoiditis zeigen.

Die *Kernspintomographie* ist im Nachweis des zerebritischen Frühstadiums sensitiver als das CT, erlaubt eine präzisere Einschätzung der Ausdehnung von Nekrosebezirk, Kapsel und Ödem und kann in der Unterscheidung z. B. von Malignomen hilfreich sein.

Eine Lumbalpunktion 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.

Nach operativer Gewinnung von Eiter aus dem Hirnabszess und sofortiger Gramfärbung sollten eine bakteriologische Routinekultur, eine anaerobe Kultur sowie bei prädisponierten (immungeschwächten) Patienten auch eine Kultur auf Pilze und Mykobakterien angelegt werden.

Bei einem Patienten mit einem nachgewiesenen Hirnabszess ist in der primären Fokussuche die Durchführung folgender Untersuchungen empfehlenswert:

- Schädelcomputertomographie in Knochenfenstertechnik zur Beurteilung der Nasennebenhöhlen und des Mastoids,
- HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung,
- zahnärztliche Untersuchung (evtl. mit entsprechender Röntgendiagnostik),
- Thoraxröntgen und Ultraschalluntersuchung des Abdomens (evtl. CT),
- Echokardiogramm,
- HIV-Serologie.
- Blutkulturen sollten angelegt werden, obwohl sie bei nur weniger als 10% der Patienten positiv sind (Henson u. Ferraro 1993).

Der von einigen Autoren berichtete hohe Anteil steriler Kulturen (bis 60%) ist meist Resultat unsachgemäßer Asservierung, inadäquater Kulturmethoden (keine anaerobe Kultur) oder einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie. Der Erregernach-

weis im primären Fokus hat nur begrenzten diagnostischen Wert, da nicht zwangsläufig auf die den Hirnabszess verursachenden Erreger geschlossen werden kann.

13.5.6 Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnose beinhaltet v. a. primäre Hirntumoren und Metastasen (bei ringförmiger Kontrastmittelaufnahme und perifokalem Ödem). Für die Differenzierung kann die Durchführung einer ^{99m}Tc -HMPAO (Hexamethylpropyleneaminnoxim)-Leukozytenszintigraphie oder einer FDG-PET-Untersuchung hilfreich sein. Weitere Differenzialdiagnosen sind die Herpes-simplex-Enzephalitis (bei temporaler Abszesslokalisation), zerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hirninfarkt im Stadium der Luxusperfusion, Sinus-/Venenthrombose mit venösem Infarkt), eitrige Meningitis, subdurales Empyem und epiduraler Abszess. Bei Aids sind Hirnabszesse überwiegend durch *Toxoplasma gondii* verursacht; meist ist hierbei die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum intrazerebralen Lymphom erforderlich.

13.5.7 Therapie

Die Behandlung des Hirnabszesses besteht

- in der operativen Entfernung von Eitermaterial,
- in einer systemischen antibiotischen und ggf. antiödematösen und antiepileptischen Therapie und
- in der Behandlung des primären Fokus der Infektion (wenn nachweisbar).

13.5.7.1 Operative Therapie des Hirnabszesses

Kontrollierte, randomisierte klinische Untersuchungen zum Vergleich der Methoden einer stereotaktischen Aspiration und Exzision des Abszesses wurden bisher nicht durchgeführt. Meist wird heutzutage als Mittel der Wahl eine CT- (oder MRT-)gesteuerte stereotaktische Aspiration nach Anlegen eines Bohrlochs empfohlen (■ Tabelle 13-18). Hierdurch ist es möglich, die Diagnose zu bestätigen, den Erregernachweis zu erbringen und die raumfordernde Wirkung zu reduzieren.

Über einen eingeleiteten dicken Ventrikelkatheter wird die Abszesshöhle täglich mit 10 ml NaCl-Lösung gespült, bis das Aspirat klar ist, meist 5 Tage lang (Steiger u. Reulen 1999; ■ Abb. 13-19). Bei 95% der Patienten kann mit der stereotaktischen Punktion die Diagnose bestätigt werden und somit eine Abgrenzung zum Hirntumor erfolgen (Stapleton et al. 1993). Potenzielle Risiken der Aspiration sind die Induktion einer Ventrikulitis oder Meningitis durch Verschleppung von eitrigem Material sowie zerebrale Blutungen im Stichkanal oder in der Abszesshöhle.

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

- Fremdkörper (wie z. B. Knochensplitter oder Haare) entfernt werden müssen,
- der Abszess gekammert ist,
- eine Fistelbildung (d. h. Zeichen einer extrakraniellen Kommunikation) vorliegt, z. B. bei Luftnachweis in einem frontalen

■ Tabelle 13-18. Therapie des Hirnabszesses

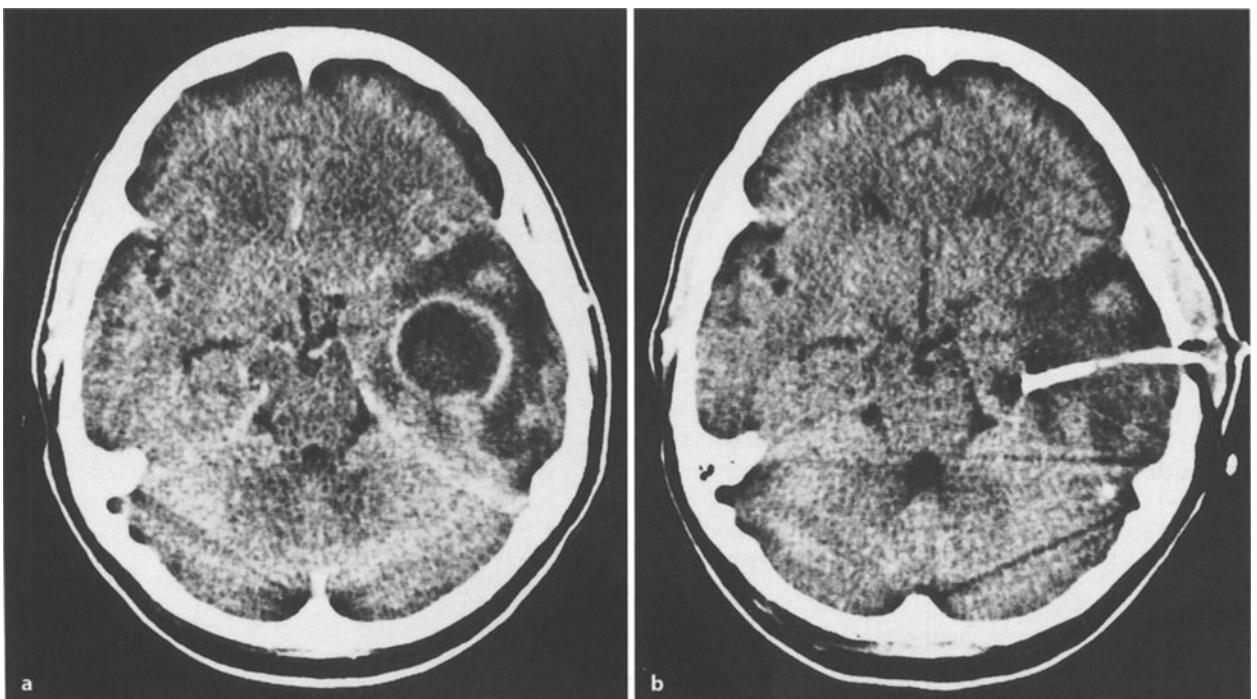
CT-Befund	Therapie
Frühes Stadium der Zerebritis ohne Abszesskapsel	Nur Antibiotika i.v.
Großer oberflächlich gelegener Hirnabszess ^a	CT-gesteuerte stereotaktische Aspiration + Antibiotika i.v.
Ungünstige Abszesslokalisierung (z. B. Stammganglien, Thalamus, Hirnstamm) bei zunehmendem neurologischem Defizit	
Multiple Abszesse (>3 cm Durchmesser) mit zunehmendem neurologischem Defizit	
Ungünstige Abszesslokalisierung mit geringem neurologischem Defizit	Nur Antibiotika i.v. (bei Größenzunahme der Abszesse oder klinischer Verschlechterung zusätzlich CT-gesteuerte stereotaktische Aspiration)
Multiple, kleine Abszesse (<3 cm Durchmesser) mit geringem neurologischem Defizit	
Fremdkörper- und Knochenfragmente in der Abszesshöhle	Antibiotika i.v. + Exzision
Kommunikation des Abszesses nach extrakraniell	
Keine dauerhafte Besserung nach 2 stereotaktischen Aspirationen	
Gekammerter Abszess	

^a Meist auch bei Kleinhirnabszessen möglich.

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 Nocardienabszessen eine Exzision erforderlich werden.

Die Exzision beinhaltet das Risiko einer Schädigung des benachbarten Hirnparenchyms mit entsprechenden neurologischen Defiziten. Es findet sich eine höhere Inzidenz von epileptischen Anfällen nach Exzisionsbehandlung im Vergleich zur stereotaktischen Aspiration. Bei einer Ruptur des Abszesses in die Ventrikel wird eine externe Ventrikeldrainage ange-



■ Abb. 13-19a, b. Schädel-CT; a zeigt temporal einen ringförmig kontrastmittelaufnehmenden Hirnabszess mit perifokalem Ödem; b liegende Drainage in der Abszesshöhle

legt (evtl. 2 Drainagen bei Vorliegen einer Foramen-Monroi-Blockade), über die auch eine Spülung mit isotoner Kochsalzlösung möglich ist.

13.5.7.2 Antibiotikatherapie

Cephalosporine der Gruppen 3a und b (frühere Bezeichnung: der 3. Generation), Penicillin, Metronidazol, Cotrimoxazol und Vancomycin penetrieren gut in die Abszeshöhle (Yamamoto et al. 1993). Meist wird für die empirische Initialtherapie des Hirnabszesses eine Kombination aus einem Cephalosporin (z. B. Cefotaxim, (Claforan) 3-mal (3–)4 g/Tag i.v. oder Ceftriaxon, (Rocephin) 1-mal 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 gegen Staphylokokken wirksames 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.; dem Vancomycin ist bei Verdacht auf Infektionen mit methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) 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.

Die lokale Instillation von Antibiotika in die Abszeshöhle kann in Einzelfällen bei schwer behandelbaren Hirnabszessen erwogen werden, z. B. die Gabe von Gentamicin (Refobacin L) bei Hirnabszessen, die durch gentamicinempfindliche Erreger verursacht wurden, oder die Gabe von Amphotericin B beim Aspergillenhirnabszess (Levy 1994).

Eine initial alleinige Antibiotikatherapie (ohne neurochirurgische Maßnahme) kommt 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.

Engmaschige klinische und CT-Verlaufsuntersuchungen sind indiziert, 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 (Bactrim, Eusaprim), ist nicht systematisch untersucht.

13.5.7.3 Andere medikamentöse Maßnahmen

Die Gabe von Kortikosteroiden beim Hirnabszess wird aufgrund der möglichen negativen Beeinflussung der Antibiotikapenetration in die Abszeshöhle kontrovers diskutiert. 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.; Steiger u. Reulen 1999) 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 sollte eine antiepileptische Therapie (Phenytoin oder Carbamazepin) begonnen werden; es gibt keine gesicherten Daten, die belegen, dass eine prophylaktische Antiepileptikatherapie den Verlauf der Erkrankung verbessert (Anderson 1993). 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.

13.5.7.4 Behandlung des primären Fokus

Beim Nachweis einer primären Infektionsquelle wie z. B. einer Otitis, Sinusitis oder von Bronchiektasen ist in Absprache mit den HNO-Ärzten und Chirurgen eine rasche operative Sanierung anzustreben. Der operativen Behandlung des Hirnabszesses ist jedoch bei zunehmendem neurologischem Defizit immer der Vorzug zu geben.

13.5.8 Verlauf

Vor der Antibiotikaaera lag die Gesamttletalität bei 40–60%. Durch den Einsatz der Antibiotika, die Weiterentwicklung mikrobiologischer Methoden und bildgebender Verfahren wie CT und MRT konnte sie auf unter 10% gesenkt werden (Alderson et al. 1981; Juneau u. Black 1993; Yang u. Zhao 1993). Ungünstige Prädiktoren sind ein höheres Lebensalter, eine Bewusstseinsstörung bei Aufnahme, multiple Abszesse, Pilze als Erreger und ein Einbruch des Abszesses in die Ventrikel.

Häufigste Todesursachen sind erhöhter intrakranieller Druck mit Einklemmung und Durchbruch des Abszesses mit Entwicklung eines Pyozephalus oder einer eitrigen Meningitis. Trotz adäquater operativer und antibiotischer Therapie werden Rezidive des Hirnabszesses in 5% der Fälle beobachtet. Nach Therapie zeigen 70% der Überlebenden eine Restitutio ad integrum; etwa 30% haben Residuen (z. B. Psychosyndrom, Epilepsie, Hemiparese, Aphasie, Hemianopsie).

Literatur zu Kap. 13.5

- Alderson D, Strong AJ, Ingham HR et al. (1981) Fifteen year review of the mortality of brain abscess. *Neurosurgery* 8: 1–6
- Anderson M (1993) Management of cerebral infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56: 1243–1258
- Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D, Chi-Shing Zee, Zelman V (1987) Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 20: 930–937
- Cochrane DD (1999) Consultation with the specialist. Brain abscess. *Pediatr Rev* 20: 209–215

- Fritz DP, Nelson PB (1997) Brain abscess. In: Roos RL (ed) Central nervous system infectious diseases and therapy. Marcel Dekker, New York, pp 481–497
- Henson JW, Ferraro MJ (1993) A 71-year old woman with confusion, hemianopia, and an occipital mass. *N Engl J Med* 329: 1335–1341
- Juneau P, Black PM (1993) Intra-axial cerebral infectious processes. In: Apuzzo MLJ (ed) Brain surgery, Vol 1. Churchill Livingstone, New York, pp 1411–1414
- Levy RM (1994) Brain abscess and subdural empyema. *Curr Opin Neurol* 7: 223–228
- Nau R, Behnke-Mursch J (1999) Diagnose und Behandlung des Hirnabszesses. *Ther Umschau* 11:659–663
- Pfister HW (2002) Meningitis (Monographie). Kohlhammer, Stuttgart
- Schielke E (1995) Der bakterielle Hirnabszess. *Nervenarzt* 66: 745–753
- Stapleton SR, Bell BA, Uttley D (1993) Stereotactic aspiration of brain abscesses: Is this the treatment of choice? *Acta Neurochir (Wien)* 121: 15–19
- Steiger HJ, Reulen HJ (1999) Manual Neurochirurgie. Ecomed, Landsberg
- Wispelwey B, Scheld WM (1995) Brain abscess. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York, pp 887–900
- Wong J, Quint DJ (1999) Imaging of central nervous system infections. *Semin Roentgenol* 34: 123–143
- Yamamoto M, Jimbo M, Ide M, Tanaka N, Umebara Y, Hagiwara S (1993) Penetration of intravenous antibiotics into brain abscesses. *Neurosurgery* 33: 44–49
- Yang SY, Zhao C (1993) Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol* 39: 290–296

breitung direkt (z. B. Destruktion der Stirnhöhlenhinterwand) oder indirekt über eine retrograde Thrombophlebitis.

Die subduralen Empyeme finden sich überwiegend diffus über der Konvexität (ca. 50%), entlang der Falx im Interhemisphärenspalt (ca. 20%), gleichzeitig im Bereich der Falx und der Konvexität (ca. 25%), im Bereich des Tentoriums (<5%) und sehr selten (3%) infratentoriell (Pathak et al. 1990; Nathoo et al. 1997). Sie finden sich oft in unmittelbarer Nachbarschaft zum primären entzündlichen Fokus (z. B. frontotemporal im Fall einer Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis). Die Kombination eines subduralen Empyems und eines epiduralen Abszesses findet sich bei etwa 15% der Patienten. Bei 6% der Patienten mit subduralem Empyem findet sich gleichzeitig ein Hirnabszess (Nathoo et al. 1999).

Ein Erregernachweis aus dem Empyem gelingt bei mehr als 80% der Fälle (Nathoo et al. 1999). Die häufigsten Erreger sind aerobe und anaerobe Streptokokken (insbesondere *Streptococcus milleri*) sowie nach Operationen Staphylokokken und Enterobakterien (z. B. *Proteus* und *Pseudomonas* spp.). Das subdurale Empyem infolge einer bakteriellen Meningitis im Kindesalter wird überwiegend durch Pneumokokken und gramnegative Bakterien, heutzutage selten durch *Haemophilus influenzae*, verursacht (Pfister 2002). Anaerobe Bakterien (besonders anaerobe Streptokokken und *Bacteroides* spp.) werden in etwa 10% der Fälle berichtet, sollen jedoch bei sorgfältigen Kulturverfahren bei mehr als 30% der Patienten nachweisbar sein.

13.6 Intrakranielles subdurales Empyem

13.6.1 Definitionen

Beim intrakraniellen subduralen Empyem handelt es sich um eine im Subduralraum gelegene eitrige Entzündung, die meist oto- oder rhinogenen Ursprungs ist.

13.6.2 Epidemiologie

Das subdurale Empyem ist seltener als der Hirnabszess. Etwa 10% aller intrakraniellen Infektionen sind subdurale Empyeme. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag in der größten Serie in der Weltliteratur (699 Patienten) bei $14,7 \pm 12,2$ Jahren (Spanne 1 Monat bis 72 Jahre; Nathoo et al. 1999). Die Mehrzahl der Patienten (71%) war zwischen 6 und 20 Jahre alt.

13.6.3 Ätiologie/Pathogenese

Die subduralen Empyeme entstehen fortgeleitet von einer paranasalen Sinusitis (50–80%), Otitis media oder Mastoiditis (10–20%), einem Kopfschwartenabszess, als Folge einer bakteriellen Meningitis (in 2% bei Kindern, sehr selten bei Erwachsenen), durch Infektion eines subduralen Hämatoms oder Hygroms (Infektion einer subduralen Effusion bei Kindern mit bakterieller Meningitis), nach neurochirurgischen Operationen und penetrierenden Verletzungen und (sehr selten) hämatogen metastatisch. Bei etwa 2% der Patienten lässt sich keine Ursache nachweisen. Bei sinuogener Ursache erfolgt die Erregeraus-

13.6.4 Symptomatik

Die häufigsten klinischen Symptome sind Fieber, Meningismus, Kopfschmerzen und fokale epileptische Anfälle (■ Tabelle 13-19). Bewusstseinsstörungen finden sich bei bis zu 60% der Patienten.

■ Tabelle 13-19. Klinische Charakteristika bei 699 Patienten mit subduralem Empyem. (Nach Nathoo et al. 1999)

Symptomatik	Patienten [%]
Fieber	77
Kopfschmerzen	32
Erbrechen	8,6
Periorbitales Ödem	
– einseitig	31
– beidseitig	12
Subgalealer Abszess (»Pott's puffy tumor«)	33
Lidabszess	12
Meningismus	74
Epileptische Anfälle	39
Einklemmszeichen	5,7
Hemiparese	25,5
Blickparese	0,6
Sprachstörung	0,3
Kein fokalneurologisches Defizit	41

13.6.5 Diagnostik

Im CT (oder MRT) findet sich eine hypodense oder isodense subdurale Flüssigkeitsansammlung mit randständiger Kontrastmittelaufnahme (■ Abb. 13-20). Die Kernspintomographie (T₁ mit Kontrastmittelgabe) ist dem CT in der genauen Abgrenzung der Läsion überlegen. Im MRT oder CT mit Knochenfenster können eine Sinusitis oder Mastoiditis diagnostiziert werden. Eine Lumbalpunktion gilt als kontraindiziert und ist in der Regel nicht hilfreich; sie zeigt nur unspezifische Veränderungen (nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Meningitis als Komplikation des subduralen Empyems ist ein Erregernachweis im Liquor möglich). Nach Lumbalpunktion bei Patienten mit einem subduralen Empyem wurden Einklemmungssituationen berichtet (Nathoo et al. 1999).

13.6.6 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch müssen v. a. eine fokale Enzephalitis (Zerebritis), ein Hirnabszess oder epiduraler Abszess, eine bakterielle Meningitis und eine septische Sinus-/Venenthrombose abgegrenzt werden.

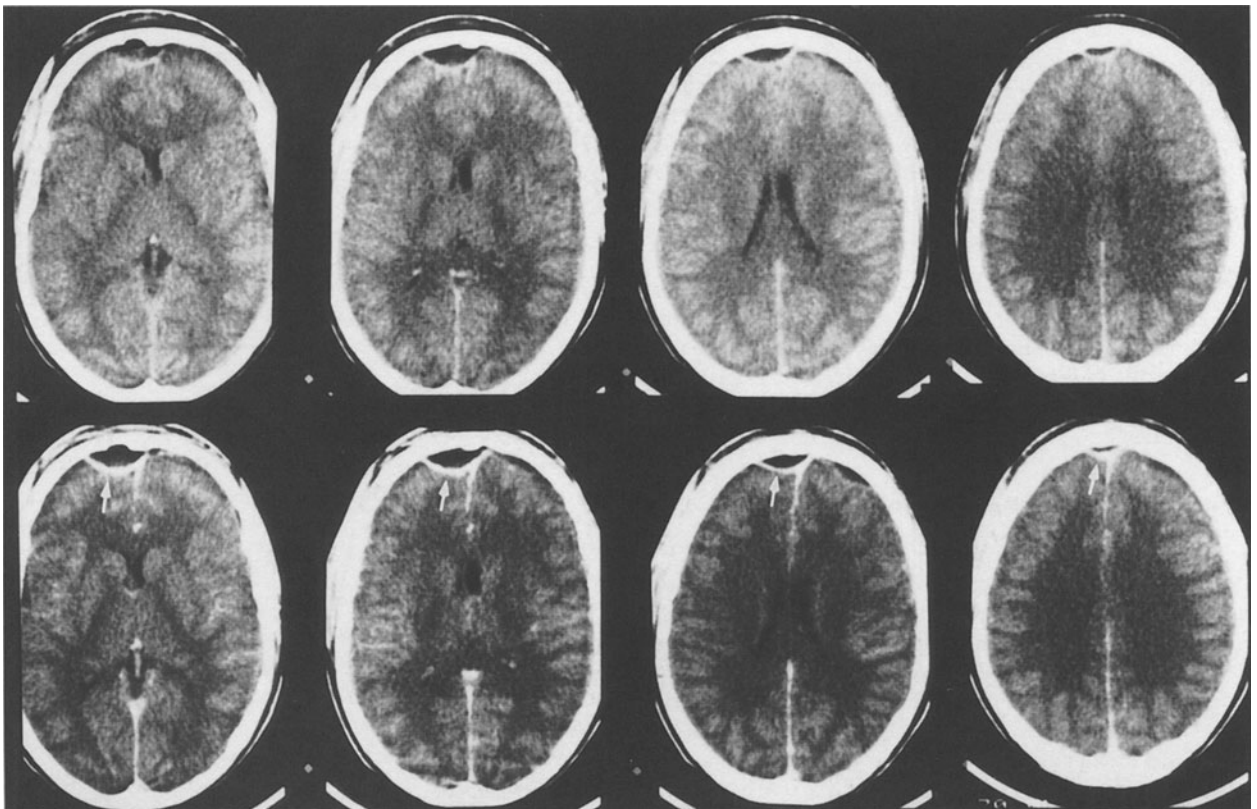
13.6.7 Therapie

! Das akute subdurale Empyem ist ein neurologisch-neurochirurgischer Notfall.

Nach Diagnosenstellung im CT oder MRT erfolgt rasch die Operation: Das Empyem wird über Bohrlöcher drainiert, die in Abhängigkeit von der Ausdehnung angelegt werden (Steiger u. Reulen 1999). Die Drainage der einzelnen Kompartimente erfolgt über einen weichen großkalibrigen Ventrikelkatheter. Über die Drainage wird täglich mit 10 ml NaCl-Lösung gespült, bis die aspirierte Flüssigkeit klar ist, meist über einen Zeitraum von 5 Tagen. Problematisch sind ältere Empyeme, die organisiert und mehrfach gekammert sein können. Hier kann eine Kraniotomie mit Ausräumung des Empyems erforderlich werden. Es wurde berichtet, dass bis zu 20% der Patienten, die zunächst mit Aspiration und Drainage behandelt wurden, zur definitiven Sanierung schließlich doch eine Kraniotomie benötigen (Wagner u. Preuss 1993).

Wie beim Hirnabszess sollten parenteral Antibiotika (z. B. Cefotaxim (Claforan) 3-mal (3–4 g/Tag i.v. oder Ceftriaxon (Rocephin) 1-mal 4 g/Tag i.v. plus Metronidazol (Clont) 3-mal 0,5 g/Tag i.v.) verabreicht und der primäre Entzündungsherd (z. B. Sinusitis frontalis, Mastoiditis) nach Absprache mit den HNO-Ärzten baldmöglichst saniert werden. Die empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie liegt bei (4–) 6 Wochen.

Bei Patienten, bei denen das subdurale Empyem 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.; bei Verdacht auf Infektionen mit methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) sollte Vancomycin gegeben werden. Beim nosokomial entstandenen subduralen Empyem



■ Abb. 13-20. Subdurales Empyem rechts frontal (Pfeile), diskret auch links frontal. Obere Reihe Nativ-CT, untere Reihe: CT nach Kontrastmittelgabe

kommt auch eine Behandlung mit Meropenem (Meronem) 3-mal 2 g/Tag i.v. und Vancomycin in Betracht; ausreichende klinische Erfahrungen mit dieser Kombination fehlen allerdings.

Bei Auftreten epileptischer Anfälle oder Nachweis epileptischer Muster im EEG ist eine antiepileptische Therapie (z. B. mit Phenytoin) indiziert. Bei klinischen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sollten Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) und Osmotherapeutika (z. B. Mannit) für einige Tage gegeben werden.

13.6.8 Verlauf

Das subdurale Empyem verläuft in der Regel akut innerhalb von Tagen, breitet sich rasch über die Konvexität aus und führt unbehandelt innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zum Tod. Die durchschnittliche Dauer der Symptome bis zur Krankenhausaufnahme lag zwischen 1 Tag und 38 Tagen (Durchschnitt 7,3 Tage) (Nathoo et al. 1999).

Durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten und die Verbesserung der Antibiotikabehandlung und der chirurgischen Maßnahmen konnte die Letalität des subduralen Empyems von 27–35% auf etwa 7–10 (–20)% gesenkt werden. Beim infratentoriellen subduralen Empyem liegt die Letalität bei bis zu 40% (Nathoo et al. 1997).

Komplikationen unbehandelter subduraler Empyeme sind epiduraler Abszess, eitrige Meningitis, Ventrikulitis (Hydrozephalus, oft beim infratentoriellen subduralen Empyem zu beobachten), Hirnabszess und septische Sinus-/Venenthrombose mit venösen Infarkten.

Prognostisch ungünstige Faktoren sind höheres Alter, ein perakuter Beginn, eine höhergradige Bewusstseinsstörung zum Zeitpunkt der Diagnose und eine längere Dauer der Symptomatik bis zum Therapiebeginn (Bok u. Peter 1993; Wagner u. Preuss 1993; Dill et al. 1995; Greenlee 1995). Etwa 20–30% der Überlebenden haben neurologische Residuen, insbesondere epileptische Anfälle.

Literatur zu Kap. 13.6

- Bok APL, Peter JC (1993) Subdural empyema: burr holes or craniotomy? *J Neurosurg* 78: 574–578
- Dill SR, Cobbs CG, McDonald CK (1995) Subdural empyema: analysis of 32 cases and review. *Clin Infect Dis* 20: 372–386
- Greenlee J (1995) Subdural empyema. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 4th edn. Churchill Livingstone, New York, pp900–990
- Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR (1997) Infratentorial empyema: analysis of 22 cases. *Neurosurgery* 41: 1263–1269
- Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR, Gouws E (1999) Intracranial subdural empyemas in the era of computed tomography: a review of 699 cases. *Neurosurgery* 44: 529–535
- Pathak A, Sharma BS, Mathuriya SN, Khosla VK, Khandelwal N, Kak VK (1990) Controversies in the management of subdural empyema. *Acta Neurochir (Wien)* 102: 25–33
- Steiger HJ, Reulen HJ (1999) *Manual Neurochirurgie*. Ecomed, Landsberg
- Wagner FC Jr, Preuss JM (1993) Supratentorial epidural abscess and subdural empyema. In: Apuzzo MLJ (ed) *Brain surgery*, Vol 1. Churchill Livingstone, New York, pp 1401–1409

13.7 Intrakranieller epiduraler Abszess

13.7.1 Definition

Der intrakranielle epidurale Abszess ist eine im Epiduralraum gelegene eitrige Entzündung, die meist eine oto- oder rhinogene Ursache hat.

13.7.2 Epidemiologie

Epidurale Abszesse machen etwa 5% aller intrakraniellen Infektionen aus (Steiger u. Reulen 1999). Von 2890 Patienten mit chronischer Otitis media entwickelten 57 (2%) intrakranielle Komplikationen, darunter 7 Patienten einen epiduralen Abszess (Osma et al. 2000). Die Inzidenz eitriger intrakranieller Komplikationen nach Sinusitis hat in den letzten Jahren durch den häufigeren Einsatz oraler Antibiotika und bessere Behandlungsmöglichkeiten der Sinusitis deutlich abgenommen (Gallagher et al. 1998).

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit epiduralem Abszess lag bei 16,6±9,9 Jahren (Spanne: 1 Monat bis 71 Jahre; Nathoo et al. 1999).

13.7.3 Ätiologie/Pathogenese

Noch seltener als subdurale Empyeme werden epidurale Abszesse beobachtet, die meist Folge einer frontalen eitrigsinusitischen (60–65%) oder chronischen Otitis media (20%) sind; andere Ursachen sind eine Mastoiditis, Infektion der Orbita oder eine Schädeldachosteomyelitis (Wagner u. Preuss 1993). Ein Erregernachweis im Abszess ist bei etwa 85% der Patienten möglich (Nathoo et al. 1999). Das Erregerspektrum entspricht demjenigen des subduralen Abszesses (s. Abschn. 13.6). Streptokokken (insbesondere *S. milleri*) sind die häufigsten Erreger, ferner *Staphylococcus aureus* und gramnegative Enterobakterien bei posttraumatischen und postoperativ entstandenen epiduralen Empyemen.

13.7.4 Symptomatik

Fieber, Kopfschmerzen, periorbitale Schwellung, frontaler subgalealer Abszess, Meningismus und Erbrechen sind die häufigsten Symptome (■ Tabelle 13-20); mindestens 4 dieser Symptome fanden sich bei allen Patienten mit epiduralem Abszess (Nathoo et al. 1999).

13.7.5 Diagnostik

Die Diagnose wird mittels CT oder MRT gestellt:

■ Das CT zeigt typischerweise eine extrazerebrale Flüssigkeitsansammlung über der Konvexität der Hemisphären oder im Bereich der Falx mit einer niedrigeren Dichte als das Hirnparenchym und einem Kontrastmittel aufnehmenden Randsaum.

■ **Tabelle 13-20.** Klinische Charakteristika bei 82 Patienten mit epiduralem Abszess. (Nach Nathoo et al. 1999)

Symptomatik	Patienten [%]
Fieber	57
Kopfschmerzen	37
Erbrechen	27
Periorbitales Ödem	40
Subgalealer Abszess (»Pott's puffy tumore«)	46
Lidabszess	4
Meningismus	35
Epileptische Anfälle	11
Hemiparese	1
Kein fokalneurologisches Defizit	95

— Die Kernspintomographie ist die Methode der Wahl, da mit ihrer Hilfe auch kleine, im CT nicht sichtbare Abszesse nachgewiesen werden können und man sie besser von anderen eitrigen, intrakraniellen Prozessen unterscheiden kann.

Der Liquorbefund ist unspezifisch (meist steril; bis einige 100/3 Zellen/ μ l, bis 300 mg/dl Eiweißerhöhung); die Lumbalpunktion sollte allerdings bei im CT oder MRT diagnostizierten Fällen *nicht* erfolgen.

Wichtigste Komplikationen sind subdurales Empyem, eitrige Meningitis (Pfister 2002) und septische Sinus-/Venenthrombose.

13.7.6 Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind:

- fokale Enzephalitis (Zerebritis),
- Hirnabszess oder subdurales Empyem,
- bakterielle Meningitis,
- septische Sinus-/Venenthrombose.

13.7.7 Therapie

Therapeutisch sollen epidurale Abszesse rasch über ein oder zwei Bohrlöcher drainiert werden (Steiger u. Reulen 1999). Falls bei Vorliegen einer Osteomyelitis eine Kraniotomie erforderlich ist, wird der infizierte Knochenlappen entfernt und später durch eine Plastik gedeckt (■ Abb. 13-21). Es wird epidural eine Saug-Spül-Drainage angelegt, die postoperativ mit 500 ml NaCl-Lösung pro Tag über einen Zeitraum von 5 Tagen gespült wird. Auf eine genaue Flüssigkeitsbilanzierung ist zu achten. Ferner sollte von Seiten der HNO-Ärzte eine mögliche ursächliche Sinusitis, Mastoiditis oder Otitis media saniert werden. Die Antibiotikatherapie entspricht derjenigen des subduralen Empyems (s. Abschn. 13.6). Die empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie liegt bei (4–)6 Wochen.

Bei klinischen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sollten Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) und Osmotherapeutika (z. B. Mannit) für wenige Tage gegeben wer-



■ **Abb. 13-21.** Epiduraler Abszess (Pfeil) im Schädel-CT bei einer jungen Patientin bei Zustand nach Kraniotomie und Drahtgitterplastik

den. Eine Antiepileptikatherapie erfolgt bei Auftreten epileptischer Anfälle oder Nachweis epilepsietypischer Muster im EEG.

13.7.8 Verlauf

Die Dauer der Symptome bis zur Diagnosenstellung lag bei 1 Tag bis 7 Wochen (Durchschnitt 9,6 Tage; Nathoo et al. 1999). Die Prognose des epiduralen Abszesses ist günstiger als die des subduralen Empyems. Die Letalität liegt unter 5%. In einer Untersuchung von 82 Patienten mit epiduralem Abszess hatten 78 Patienten einen Score von 5 in der Glasgow-Outcome-Skala und 4 Patienten einen Score von 3; nur 1 Patient starb.

Komplikationen unbehandelter epiduraler Abszesse sind:

- subdurales Empyem,
- eitrige Meningitis,
- Hirnabszess,
- Schädeldachosteomyelitis und
- septische Sinus-/Venenthrombose.

Literatur zu Kap. 13.7

- Gallagher RM, Gross CW, Phillips D (1998) Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 108: 1635–1642
- Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR (1999) Cranial extradural empyema in the era of computed tomography: a review of 82 cases. *Neurosurgery* 44: 748–753
- Osma U, Cureoglu S, Hosoglu S (2000) The complications of chronic otitis media: report of 93 cases. *J Laryngol Otol* 114: 97–100
- Pfister HW (2002) Meningitis (Monographie). Kohlhammer, Stuttgart
- Steiger HJ, Reulen HJ (1999) Manual Neurochirurgie. Ecomed, Landsberg
- Wagner FC Jr, Preuss JM (1993) Supratentorial epidural abscess and subdural empyema. In: Apuzzo MLJ (ed) Brain surgery, Vol 1. Churchill Livingstone, New York, pp 1401–1409

13.8 Septische Sinus-/Venenthrombose

F. Winkler, H.-W. Pfister

13.8.1 Definition

Als septische Sinus-/Venenthrombose bezeichnet man den thrombotischen Verschluss venöser zerebraler Sinus oder kortikaler Venen, der mit lokalen oder systemischen Infektionen assoziiert ist.

13.8.2 Epidemiologie

Die septische Sinus-/Venenthrombose ist eine sehr seltene Erkrankung, für die es keine genauen Inzidenzzahlen gibt. Patienten mit bakterieller Meningitis entwickeln in 1–5% der Fälle eine kortikale Thrombophlebitis (DiNubile et al. 1990), und 4 von 86 Patienten (4,7%) mit bakterieller Meningitis hatten eine septische Sinus-/Venenthrombose (Pfister et al. 1992). Die septische Thrombose des Sinus cavernosus ist in 50% mit Infektionen des Gesichtes assoziiert und in 30% mit einer Sinusitis sphenoidalis (Southwick 1995).

Waren früher unter allen Sinusthrombosen solche mit infektiöser Ätiologie weitaus am häufigsten, so ist deren Anteil seit Einführung der Antibiotikatherapie auf unter 10% gesunken (Ameri u. Bousser 1992).

13.8.3 Ätiologie/Pathogenese

Extra- und intrakranielle Infektionen können per continuitatem oder über Verbindungsvenen fortgeleitet zur Entzündung der venösen Gefäßwand zerebraler Sinus führen. Extrakranielle Ursachen sind v. a. Infektionen der Nasennebenhöhlen, des Gesichtes und des Mittelohrs, primäre intrakranielle Ursachen bakterielle Meningitis, selten Hirnabszess oder Empyem. Außerdem wurden systemische Infektionen wie bakterielle Sepsis und Trichinose als Ursache beschrieben. Führt die Entzündung der Wand zum thrombotischen Verschluss der entsprechenden Vene (Thrombophlebitis), dann kommt es bei fehlendem Ausgleich durch kollaterale Venensysteme zu einem Anstieg des intrakraniellen Blutvolumens, damit des intrakraniellen Drucks und oft zu einem hämorrhagischen Hirninfarkt, der typischerweise mit einem ausgeprägten Ödem einhergeht.

Man differenziert verschiedene Lokalisationen der septischen Sinus-/Venenthrombose, die unterschiedliche Ursachen und damit auch ein unterschiedliches Erregerspektrum aufweisen (Southwick et al. 1986; Southwick 1995).

13.8.3.1 Thrombose des Sinus cavernosus

Bei Infektionen im Gesichts- und Mundbereich (z. B. Furunkel, Tonsillitis) sowie von Nasennebenhöhlen (v. a. Sinusitis sphenoidalis und ethmoidalis) kann als Komplikation die Thrombose des Sinus cavernosus beobachtet werden; dieser Sinus nimmt die Venen der Augenhöhlen auf, die mit den Gesichtsvenen über die V. angularis in Verbindung stehen. Staphylo-

coccus aureus, aber auch Streptokokken spp., S. pneumoniae und gramnegative Keime sind die typischen Erreger.

13.8.3.2 Thrombose des Sinus transversus

Nicht ausheilende Infektionen des Mittelohrs und Processus mastoideus können auf den eng benachbarten Sinus transversus übergreifen, der an der Kante der Felsenbeinpyramide verläuft. Die ursächlichen Erreger entsprechen denen der chronischen, seltener denen der akuten Otitis media: Proteus spp., S. aureus, E. coli, Anaerobier und auch S. pneumoniae.

13.8.3.3 Thrombose des Sinus sagittalis superior

Diese Form ist überwiegend eine Komplikation der eitrigen Meningitis (Pfister et al. 1992) und nur selten bedingt durch eine Sinusitis frontalis/maxillaris, Pharyngitis oder Pneumonie. Typische Erreger sind damit die der bakteriellen Meningitis (§. Abschn. 13.1). Daneben kann es auch weniger häufig zur septischen Thrombose anderer Sinus oder auch kleiner Hirnvenen kommen.

13.8.4 Symptomatik

Klinische Zeichen der lokalen oder systemischen Infektion oder bakteriellen Meningitis gehen in der Regel der Entwicklung von Symptomen der Sinus-/Venenthrombose voraus. Diese kann – wie die nichtinfektiöse Sinus-/Venenthrombose – von einem ausgesprochen variablen Spektrum von Symptomen begleitet werden. Am häufigsten finden sich Kopfschmerzen und Fieber, gefolgt von Bewusstseinsstörungen, fokalneurologischen Defiziten und fokalen oder generalisierten epileptischen Anfällen (Bousser 2000; Southwick 1995). Zusätzliche Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks wie Papillenödem, Übelkeit und Erbrechen können dazukommen.

Diagnostisch hilfreich können bei der septischen Sinus-/Venenthrombose außerdem lokale Zeichen einer Infektion, das Vorliegen eines Meningismus sowie lokalisatorische Symptome der einzelnen Sinus sein. Genannt seien hier Protrusio bulbi, Chemosis und Parese der okulomotorischen Hirnnerven bei Thrombose des Sinus cavernosus, Ohrenscherzen und Vertigo bei Thrombose des Sinus transversus sowie eine frühe Bewusstseinsstörung mit epileptischen Anfällen bei Thrombose des Sinus sagittalis superior.

13.8.5 Diagnostik

Die Diagnose der septischen Sinus-/Venenthrombose stützt sich vorrangig auf neuroradiologische Untersuchungen. Da die klinischen Symptome, wie ausgeführt, sehr variabel sind, muss beim Verdacht auf diese Komplikation umgehend ein kraniales CT inkl. einer CT-Angiographie, wenn möglich ein MRT angefertigt werden.

Im kranialen CT, das mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden sollte, sind in bis zu 30% der Fälle als direkte Zeichen einer Sinus-/Venenthrombose das »empty delta sign« in der Kontrastmittelaufnahme (v. a. bei Thrombose des Sinus sagittalis) und/oder spontan hyperdense kortikale Venen oder

Sinus in der Nativaufnahme zu erkennen. Häufiger sind indirekte, weniger spezifische Zeichen wie Parenchymläsionen (60–80%) oder Hirnschwellung mit engen Ventrikeln (20–50%). In bis zu 30% der Fälle ist das kraniale CT normal (Boussier 2000).

Zusätzlich kann in Dünnschichtaufnahmen der Nasennebenhöhlen und des Mastoids bzw. Mittelohrs eine primäre Infektion als Ursache der septischen Sinus-/Venenthrombose erkannt werden. Eine meningeale Kontrastmittelaufnahme ist bei Vorliegen einer bakteriellen Meningitis möglich.

Das MRT ist heute die beste Methode für Diagnose und Verlaufskontrolle der Sinus-/Venenthrombose; es sollte T₁-, T₂- und Diffusionssequenzen umfassen und mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Gut zur Darstellung kommen der Thrombus selbst (in den ersten Tagen isointenses Signal auf T₁- und hypointenses Signal auf T₂-gewichteten Aufnahmen, danach hyperintenses Signal auf beiden) sowie konsekutive Läsionen des Hirnparenchyms wie Ödem und Infarzierung (hypo- oder isointenses Signal in der T₁- und hyperintenses Signal in der T₂-Wichtung) oder eine Blutung (hyperintenses Signal in T₁- und T₂-Wichtung).

Mittels der MR-Angiographie, die heute zum diagnostischen Normal gehört, ist ein Füllungsdefekt des thrombosierten Sinus zu sehen. Die arterielle digitale Subtraktionsangiographie zeigt den venösen Füllungsdefekt sehr gut (■ s. Abb. 13-22), ist heute aber nur noch dann indiziert, wenn die MRT-Untersuchung einen unklaren Befund erbringt.

Eine Lumbalpunktion ist ebenfalls von großer diagnostischer Bedeutung. In der Mehrzahl der Fälle findet sich dabei ein erhöhter Liquoröffnungsdruck. Der Liquor zeigt bei der septischen Thrombose des Sinus cavernosus bei etwa 75% der Patienten eine Zellzahlerhöhung, die in der Hälfte der Fälle Charakteristika einer parameningealen Infektion (gering erhöhte Zellzahl, gemischtes Zellbild, normale Glukose, gering erhöhtes Protein, bakterielle Kulturen negativ) und in 30% Charakteristika einer bakteriellen Meningitis (s. Abschn. 13.1) aufweist (Southwick 1995; Pfister 2002).

Bei septischer Thrombose des Sinus transversus findet sich nur in etwa 1/3 der Fälle ein auffälliger Liquorbefund mit meist gemischtem granulozytär-monozytärem Zellbild. Bei der Thrombose des Sinus sagittalis aufgrund einer bakteriellen Meningitis zeigt sich der typische Liquorbefund dieser Erkrankung (s. Abschn. 13.1). Daher ist der Verdacht auf diese Kom-

plikation einer bakteriellen Meningitis nicht durch den Liquorbefund zu erhärten.

13.8.6 Therapie

! Die sofortige intravenöse antibiotische Therapie und die operative Sanierung der Primärinfektion sind die Grundlagen der Therapie.

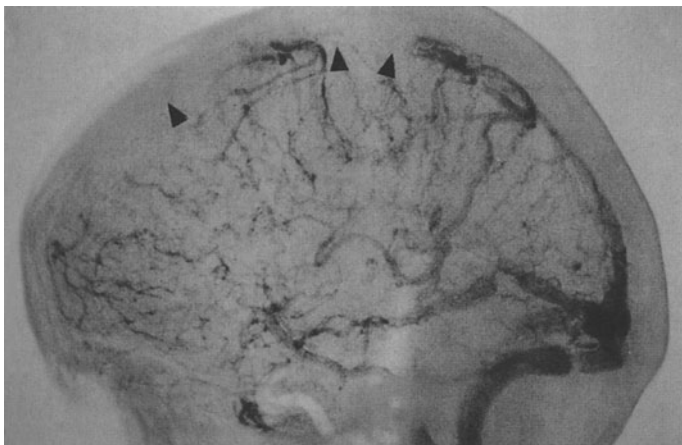
Die initiale Behandlung sollte ein Breitspektrumantibiotikum umfassen [z. B. Ceftriaxon (Rocephin) 1-mal 4 g/Tag i.v.], bei Thrombose des Sinus cavernosus ist ein staphylokokkenwirksames Antibiotikum zu addieren (z. B. Clindamycin (Sobelin), 4-mal 600 mg/Tag i.v., alternativ Flucloxacillin, Rifampicin, Fosfomycin oder Vancomycin). Zusätzlich kann die Gabe eines gegen Anaerobier wirksamen Antibiotikums bei Patienten mit wahrscheinlichem Infektionsherd im Zahn- oder Nebenhöhlenbereich erwogen werden (z. B. Metronidazol). Die Therapie einer bakteriellen Meningitis sollte nach den üblichen Regeln erfolgen (s. Abschn. 13.1).

Die chirurgische Sanierung muss möglichst rasch erfolgen; einer Otitis media z. B. durch Parazentese, einer Mastoiditis durch Mastoidektomie, ebenso einer Sinusitis, Tonsillitis sowie eines tonsillären oder fazialen Abszesses. Neben der Entfernung des infektiösen Primärherdes ist dadurch auch der Erregernachweis möglich.

Die Antikoagulation septischer Sinus-/Venenthrombosen ist umstritten; prospektive klinische Studien fehlen. In retrospektiven Datenanalysen zeigte sich ein günstiger Effekt von Heparin bei der septischen Thrombose des Sinus cavernosus (Southwick 1995). In Anlehnung an die Ergebnisse klinischer Studien bei nichtseptischen Sinusthrombosen (Einhäupl et al. 1991; Boussier 2000), die eine Heparinisierung auch bei Komplikationen wie hämorrhagischen Infarkten als wirksam und sicher beschrieben haben, halten wir eine Antikoagulation mit Heparin (Zielwert: doppelte PTT) auch bei radiologisch gesicherter septischer Thrombose des Sinus sagittalis superior für gerechtfertigt.

13.8.7 Verlauf

Abhängig von der Ursache und Lokalisation der Thrombose variiert die Letalität zwischen 12% (Thrombosen des Sinus trans-



■ Abb. 13-22. Angiographisches Bild einer Sinusthrombose mit Füllungsdefekt des Sinus sagittalis superior (Pfeile) und ausgeprägter venöser Kollateralisierung

versus) und 78% (meningitisassoziierte Thrombosen des Sinus sagittalis superior; Southwick et al. 1986). Prinzipiell können allerdings zerebrale venöse Thrombosen auch bei initial schwerem Krankheitsbild vom Patienten ohne schwere Residualsymptome überstanden werden, wenn es zu keinen Komplikationen wie z. B. einer ausgedehnten Infarzierung gekommen ist. Residualsymptome finden sich bei 10–30% der Patienten und können sich beispielsweise als persistierende fokalneurologische Defizite und Sehstörungen, auch Augenmuskelparesen nach Sinus-cavernosus-Thrombose und Hörstörungen nach Thrombose des Sinus transversus äußern.

Fazit für die Praxis

Die septische Sinus-/Venenthrombose stellt für den Arzt nicht selten eine diagnostische Herausforderung dar. Sie muss immer dann differenzialdiagnostisch erwogen werden, wenn klinische Zeichen einer Infektion im Gesichtsbereich, einer bakteriellen Meningitis, aber auch von systemischen Infektionen einhergehen mit zentralnervösen Symptomen wie Bewusstseinsstörungen, fokalneurologischen Defiziten oder epileptischen Anfällen. Zur Diagnosesicherung sollte heutzutage ein kraniales MRT mit MR-Angiographie erfolgen.

Die Therapie basiert auf der sofortigen adäquaten antibiotischen Therapie und der operativen Fokussanierung; eine Heparintherapie ist umstritten, kann aber nach heutiger Datenlage insbesondere für die septische Sinus-cavernosus-Thrombose empfohlen werden.

Literatur zu Kap. 13.8

- Ameri A, Bousser MG (1992) Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 10: 87–111
- Bousser MG (2000) Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 247: 252–258
- DiNubile MJ, Boom WH, Southwick FS (1990) Septic cortical thrombophlebitis. *J Infect Dis* 161: 1216–1220
- Einhäupl KM, Villringer AM, Meister W et al. (1991) Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 338: 597–600
- Pfister HW (2002) Meningitis (Monographie). Kohlhammer, Stuttgart
- Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhäupl KM (1992) Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 42: 1497–1504
- Southwick FS (1995) Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. *Curr Clin Top Infect Dis* 15: 179–203
- Southwick FS, Richardson EPJ, Swartz MN (1986) Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine (Baltimore)* 65: 82–106