

# Meningitis

Bettina Pfausler

- ▶ Unter einer Meningitis versteht man eine Entzündung von Pia mater und Arachnoidea. Das Erregerspektrum ist weit und reicht von Bakterien, die hämatogen-metastatisch, fortgeleitet oder durch offene Hirnverletzung zur eitrigen Meningitis führen, zu Viren, Pilzen und Parasiten. Insbesondere bei der unbehandelt letal verlaufenden eitrigen Meningitis ist eine rasche Diagnose mit Erregernachweis notwendig. Unverzüglich ist eine spezifische, der regionalen Resistenzentwicklung angepasste Therapie einzuleiten. Die meningeale Affektion bei Listeriose und Tuberkulose verdient aufgrund des klinischen Bildes, des Verlaufs und der spezifischen Therapie besondere Beachtung.

## 1 Akute eitrige Meningitis

### Häufigkeit und Vorkommen

Die bakterielle Meningitis ist heute eine zunehmend seltene Erkrankung und hat in Europa und den USA eine Inzidenz von 1–3 Erkrankten/100.000 und Jahr. Flächendeckende Impfprogramme gegen *Haemophilus influenzae* Typ B (HiB), *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) der Serogruppen A, C, Y, W135 und seit 2013 auch gegen die Serogruppe B, welche in Mitteleuropa die häufigste ist, und ein polyvalenter Impfstoff gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) führten in den letzten 2 Jahrzehnten zu einer Abnahme der Erkrankungen insbesondere im Säuglings- und Kindesalter (Castelblanco et al. 2014). In tropischen Ländern, insbesondere unter schlechten sozioökonomischen Umständen, v. a. im sog. Meningitisgürtel, wurden Inzidenzen von 70 Erkrankten/100.000 und Jahr berichtet, bei Ausbruch einer Meningokokken-Epidemie kann die Inzidenz auf über 1000 Erkrankte/100.000 und Jahr anstei-

gen. In einer Impfkampagne gegen Meningokokken der Serogruppe A in Subsahara-Afrika, initiiert durch die WHO und gefördert durch die Bill und Melinda Gates Foundation, wurden seit 2010 fast 240 Mio. Personen geimpft. Damit kam es auch in dieser Region zu einer drastischen Abnahme der Meningitiserkrankungen (Daugla et al. 2014). Heute ist die bakterielle Meningitis in unseren Breiten vorwiegend eine Erkrankung des Erwachsenenalters (McIntyre et al. 2012). Pneumokokken sind die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis, gefolgt von Meningokokken und *Listeria monocytogenes* (Waight et al. 2015). Listerien treten vermehrt im höheren Alter und unter einer Immunsuppression auf. Meningokokken und Pneumokokken bleiben die klassischen Erreger bei Kindern und Jugendlichen, *Haemophilus influenzae* wird seit der breiten Impfung in den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts bei Kindern kaum mehr beobachtet, bei Erwachsenen jedoch weiterhin isoliert. Eine Pneumokokken-Meningitis kommt am häufigsten bei über 60-jährigen Menschen, eine Meningokokken-Meningitis im Vorschulalter sowie zwischen dem 14. und 24. Lebensjahr vor. Bei bis zu 30 % der eitrigen Meningitiden ist ein Erregernachweis nicht möglich. Neben dem Patientenalter und der geografischen Herkunft wird das Erregerspektrum der akuten bakteriellen Meningitis von Begleiterkrankungen sowie anderen zugrunde liegenden prädisponierenden Faktoren und Vorerkrankungen geprägt (Schmutzhard 2000). Die bei 70–75 % der Patienten mit „community-acquired“ bakterieller Meningitis gefundenen prädisponierenden Faktoren sowie die eine Entwicklung der nosokomialen Meningitis begünstigenden Risikofaktoren sind in Tab. 1 aufgelistet.

Ein wesentlicher epidemiologischer Faktor ist die Beobachtung der **Resistenzentwicklung** im jeweiligen Einzugsbereich (ECDC Annual Report 2014). Während für Meningokokken in Mitteleuropa nur wenige Penicillinresistenzen berichtet wurden, stellt sich die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin regional überaus unterschiedlich dar. In Ungarn sind mehr als 50 % der bronchial gewonnenen Pneumokokken penicillinresistent, zwischen

---

B. Pfausler (✉)  
Universitätsklinik-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität  
Innsbruck, Innsbruck, Österreich  
E-Mail: B.Pfausler@i-med.ac.at

**Tab. 1** Prädisponierende (erregerspezifische) Faktoren für die Entwicklung einer bakteriellen Meningitis

Prädisponierende Faktoren	Wahrscheinliche Erreger
<i>Community-acquired-Meningitis</i>	
Paranasale Infektion (Otitis media, Sinusitis)	Pneumokokken Staphylokokken
Pneumonie	Pneumokokken Andere Streptokokken
Endokarditis	Staphylococcus aureus
Schädel-Hirn-Trauma (mit oder ohne Liquorleck)	Pneumokokken Haemophilus influenzae Gramnegative Enterobakterien
Immunsuppression	Listeria monocytogenes Gramnegative Enterobakterien
Splenektomie, Alkoholkrankheit, i.v.-Drogenabhängigkeit	Pneumokokken Staphylokokken
<i>Nosokomiale Meningitis</i>	
Neurochirurgische Intervention	Gramnegative Enterobakterien Pseudomonas Staphylokokken
Implantation eines ventrikuloatrialen Shunts, einer externen Liquordrainage	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus

10 und 25 % der eine Pneumonie verursachenden Pneumokokken sind in Frankreich und Spanien penicillinresistent. In Deutschland und Österreich liegen die Resistenzzahlen der Pneumokokken nach wie vor unter 1 %. Seit einigen Jahren werden in den Vereinigten Staaten neben penicillinresistenten auch gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation resistente Pneumokokken isoliert. Diese Berichte stützen sich überwiegend auf mikrobiologische Befunde bei einer Pneumokokkenpneumonie. Eine genaue Kenntnis der lokalen Resistenzsituation erlaubt die bestmögliche adäquate initiale Therapie.

Die **Gesamtmortalität** der eitrigen Meningitis liegt bei **10 %**. Die erregerspezifische Mortalität differiert weit: Die Haemophilus-influenzae-Typ-B-Meningitis zeigt eine Mortalität von 2–5 %, die Meningokokken-Meningitis eine etwa 5 %ige Mortalität; bei Auftreten einer Meningokokken-Sepsis steigt die Mortalität auf bis zu 20 %. Eine Pneumokokken-Meningitis trägt immer noch eine Mortalität von 20–37 % (Lucas et al. 2016).

### Pathogenese

Die genauen Pathomechanismen der bakteriellen Meningitis und die damit assoziierte zerebrale Schädigung sind nur in

Teilen verstanden. Viele Bakterien, welche eine Meningitis verursachen, kolonisieren den oberen Respirationstrakt, durchdringen diese natürliche Barriere trans- oder perizellulär und führen über eine Bakteriämie zu einer Invasion in den subarachnoidalen Raum. Dort kommt es aufgrund der physiologisch niedrigen Immunglobulinkonzentration, der geringen Komplementbestandteile und der fehlenden Leukozyten zu einer ungehinderten Bakterienvermehrung. Die bakterielle Replikation oder Lyse führt zur Freisetzung von Zellwandbestandteilen (z. B. Pneumokokken: Lipoteichoinsäure). Diese Zellwandbestandteile rufen die Synthese und Freisetzung von Zytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren (in den Liquor cerebrospinalis), z. B. reaktive Sauerstoffspezies oder Stickstoffmonoxid, hervor. Diese Mediatoren aktivieren polymorphkernige Leukozyten und führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und Granulozyten. Dadurch wird die transendotheliale Passage von Granulozyten in den Subarachnoidalraum einerseits sowie die Adhäsion der Granulozyten an Gefäßwände andererseits gefördert. Die eingewanderten weißen Blutkörperchen werden durch bakterielle Zerfallsprodukte oder Zytokine dazu angeregt, weitere inflammatorisch wirkende Substanzen freizusetzen, z. B. Prostaglandine, toxische Sauerstoffmetaboliten, plättchenaktivierenden Faktor (PAF), Stickstoffmonoxyd. Diese verursachen eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, eine direkte Neurotoxizität, letztlich ein Hirnödem, Veränderung des zerebralen Blutflusses und Steigerung des Hirndrucks (McGill et al. 2016).

Eine Infektion der paranasalen Sinus, insbesondere auch der Mastoidzellen, kann durch direkte Ausbreitung zu einer sog. Durchwanderungsmeningitis führen; sie birgt ein großes Risiko der Zerebritis und Abszessbildung (Jim et al. 2012).

Das Erregerspektrum, in Abhängigkeit vom Lebensalter, ist in Tab. 2 dargestellt (Van de Beek et al. 2012).

Grundsätzlich muss im Erregerspektrum zwischen „community-acquired“ und nosokomialer Infektion unterschieden werden (Van de Beek et al. 2010). Die Kenntnis der Erregerspezifität in Abhängigkeit vom Lebensalter wird zu einem großen Prozentsatz eine richtige empirische Therapieentscheidung in der Akutsituation erlauben. Insbesondere bei mit Antibiotika anbehandelten bakteriellen Meningitiden, bei denen ein Erregernachweis nicht mehr gelingt, ist sie essenzielle Voraussetzung.

### Klinik

Häufig geht als Erstsymptom eine Infektion des oberen Respirationstraktes voraus, in vielen Fällen von Malaise, Myalgien, Arthralgien, Rückenschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl begleitet. Innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen entwickelt sich dann das klinische Vollbild einer bakteriellen Meningitis mit **Kopfschmerzen/Nackenschmerzen/Nackensteifigkeit und Fieber**. Eine zusätzliche qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung kann bereits in der

**Tab. 2** Altersspezifisches Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis

Altersgruppe	Häufigste Erreger
<i>Community-acquired-Meningitis</i>	
Neugeborene – 1 Monat	Gramnegative Enterobakterien, vor allem <i>E. coli</i>
	Gruppe-B-Streptokokken
	<i>Listeria monocytogenes</i>
2 Monate – 6 Jahre	<i>Haemophilus-influenzae</i> -Typ-B: bei hoher <i>Haemophilus influenzae</i> -Typ-B- Durchimpfungsrate: sehr selten
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
6–18 Jahre	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
18–50 Jahre	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
>50 Jahre	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	Gramnegative Erreger
	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Nosokomiale Meningitis</i> (besonders nach neurochirurgischen Eingriffen bzw. länger dauernder Intensivtherapie)	
Alle Altersgruppen	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Gramnegative Erreger

Frühphase beobachtet werden. Das Vollbild der meningitischen Trias mit Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Bewusstseinsstörung hat nur eine mäßige Sensitivität und kann insbesondere bei älteren Menschen und Kindern nur gering ausgeprägt sein oder fehlen (Domingo et al. 2013). Bei bis zu 40 % der Patienten werden in den ersten Tagen generalisierte und/oder fokale epileptische Anfälle beobachtet. Hirnödem mit oft rascher Entwicklung eines lebensbedrohlichen Hirndrucks, Ophthalmoplegie, Hyp- bis Anakis (10–30 %) und fokale neurologische Herdzeichen (10 %) können zu jeder Zeit, d. h. auch in der Frühphase, beobachtet werden (Kastenbauer und Pfister 2003). Eine Stauungspapille sollte immer an einen infektiösen raumfordernden Prozess, z. B. Hydrozephalus, Abszess, subdurales Empyem oder septische Sinusvenenthrombose, denken lassen. Die neurologische Untersuchung wird durch eine sorgfältige Hautuntersuchung auf Petechien, Purpura oder einen hämorrhagischen Ausschlag ergänzt. Mehr als zwei Drittel der Patienten mit Meningokokken-Meningitis zeigen zumindest diskrete petechiale Haut- bzw. Schleimhautveränderungen als Ausdruck der begleitenden gramnegativen Sepsis (Pfister und Roos 2005). Eine fulminant auftretende Purpura (Abb. 1) zeigt einen malignen Verlauf der Meningokokken-Erkrankung an; in Einzelfällen kann eine Meningokokken-Sepsis ohne Begleitmeningitis bestehen. Eine Endotoxämie führt zum klinischen Bild eines gramnegativen Schockgeschehens mit

disseminierter intravasaler Koagulopathie und Multiorganversagen.

Bei Vorliegen eines Meningismus weisen typische Dehnungszeichen (Lasègue, Kernig, Brudzinski) auf die meningeale Reizung hin. Das Lasègue-Zeichen wird durch passives Beugen des gestreckten Beines im Hüftgelenk (Anheben des Beines beim auf dem Rücken liegenden Patienten) ausgelöst, als Reizantwort kommt es zu radikulär ausstrahlenden Schmerzen. Das Kernig-Zeichen wird wie das Lasègue-Zeichen ausgelöst, als Antwort ist eine Beugung im Kniegelenk zu beobachten. Das Brudzinski-Zeichen wird durch passive Beugung des Kopfes ausgelöst, als Antwort ist eine Beugung in den Kniegelenken zu beobachten. Die Sensitivität und Spezifität dieser Zeichen ist allerdings gering und liegt unter 30 % (Brouwer et al. 2012). Die Nackensteifigkeit kann beim komatösen Patienten verlorengehen.

### Diagnostik

Die typische klinische Symptomatik einer bakteriellen Meningitis führt in den meisten Fällen rasch zur Verdachtsdiagnose. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind in der folgenden Übersicht aufgeführt.

#### Wichtige Differenzialdiagnosen einer bakteriellen Meningitis

- Virale Meningoenzephalitis
- Autoimmunenzephalitis
- Eitrige Meningitis durch freilebende Amöben
- Pilzmeningitis
- Tuberkulöse Meningitis
- Rickettsien-Meningoenzephalitis
- Hirnabszess
- Maligne Hyperthermie (malignes Neuroleptikasyndrom)
- Zerebrale/Multiorganmalaria
- Tetanus
- Hitzschlag

Grundsätzlich ist zur Sicherung der Diagnose eine Lumbalpunktion anzustreben. Bei einer neurologischen Herdsymptomatik, beim klinischen Verdacht eines erhöhten intrakraniellen Druckes, i. e. Bewusstseinsstörung, Dekortikations- oder Dezerebrationszeichen, Zustand nach generalisiertem tonisch-klonischem Krampfanfall, ist vor der Lumbalpunktion eine zerebrale Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie erforderlich. Bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis darf die Zusatzdiagnostik jedoch zu keiner Therapieverzögerung führen, da diese mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Proulx et al. 2005). Mit der empirischen antibiotischen Therapie ist somit bereits



**Abb. 1** Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (Nebenniereninsuffizienz durch Einblutungen) bei Meningokokken-Sepsis mit Purpura

vor der Bildgebung zu beginnen, vor der Antibiotikagabe muss eine Blutkultur abgenommen werden.

**Liquor cerebrospinalis** Tab. 3 zeigt den typischen Liquorbefund bei bakterieller/eitriger Meningitis im zeitlichen Verlauf. Die Untersuchung des Liquors umfasst Zellzahl, Zellart, Glukose, Eiweiß, Laktat und muss unbedingt durch eine Gramfärbung und eine Liquorkultur ergänzt werden. Die Wertigkeit von Procalcitonin im Liquor konnte nur in einer kleinen Fallzahl bestätigt werden (Viallon et al. 2011). Der Liquor ist bei bakterieller Meningitis typischerweise trüb bis eitrig. In den allerersten Stunden, insbesondere bei einem Status bacillosus, wenn es noch zu keiner Leukozyteninvasion in den Liquorraum gekommen ist, kann der Liquor noch wasserklar sein, ebenso wird er in der Resorptionsphase wieder klar. Eine antibiotische Anbehandlung reduziert die Sensitivität von Laktat deutlich, während die Gramfärbung nur minimal beeinflusst wird (Nigrovic et al. 2008).

**Zerebrale CT und MRT** Eine deutliche Anreicherung der Meningen nach Kontrastmittelgabe bestätigt die klinische Verdachtsdiagnose einer akuten Meningitis (Abb. 2) (Lummel et al. 2016). Circa 15 % der Patienten zeigen im Verlauf zerebrovaskuläre, ischämische Läsionen (Abb. 3), ein ähnlich großer Prozentsatz ein diffuses Hirnödem. Ein Hydrozephalus (evtl. Pyozecephalus, Abb. 4) wird in etwa 10–12 % der Fälle beobachtet. In seltenen Fällen (2–3 %) zeigen sich intrakranielle Blutungen als möglicher Ausdruck einer durch eine septische Sinusvenenthrombose bedingten venösen Stauungsblutung. Bei einem Liquorleck kann sich intrakraniell freie Luft finden. Ein Hirnabszess, ein subdurales Empyem, parameningeale entzündliche Herde, z. B. Sinusi-

tis, Mastoiditis, auch eine eitrige Labyrinthitis etc. können frühzeitig durch die CT und MRT erfasst werden.

**Allgemeine Laborwerte** In den meisten Fällen findet sich bei der bakteriellen Meningitis eine deutliche **Leukozytose mit Linksverschiebung** im Differenzialblutbild. **BSG und C-reaktives Protein (CRP)** sind deutlich erhöht, Procalcitonin kann erst im Verlauf ansteigen (Dubos et al. 2008). Bei bereits fortgeschrittener Allgemeinerkrankung, insbesondere bei beginnendem oder bereits manifest gewordenem Sepsis-syndrom, finden sich die typischen Laborparameter mit Zeichen eines Multiorganversagens (Harnstoff, Kreatinin, Leberfunktionswerte deutlich erhöht); in dieser Phase kann sich eine Leukopenie entwickeln und es kann zu schweren Gerinnungsstörungen mit Thrombopenie und Absinken der plasmatischen Gerinnungsparameter kommen. In der Initialphase ist **Fibrinogen** im Sinne eines Akutphasenproteins erhöht, bei Fortschreiten des Sepsisgeschehens kommt es zu einer Hypofibrinogenämie im Rahmen der Verbrauchskoagulopathie.

**Transkranielle Dopplersonografie** Bei der Pneumokokken-Meningitis, häufig aber auch bei bakteriellen Meningitiden anderer Genese findet sich eine Flussgeschwindigkeitserhöhung als Ausdruck einer Vasculitis bzw. eines Vasospasmus (Ducharme-Crevier et al. 2016). Der zeitliche Verlauf der transkraniell dopplersonografisch erhobenen Flussgeschwindigkeit entspricht dem bei der spontanen Subarachnoidalblutung gefundenen: Typischerweise steigt am Tag 4–5 die Flussgeschwindigkeit um mehr als das Doppelte an und sinkt zwischen Tag 10 und 15 auf Normalwerte ab. In der digitalen Subtraktionsangiographie und der Magnetresonanztomographie können sich Zeichen einer Vasculitis zeigen, in sehr seltenen Fällen eine septische Sinusvenenthrombose.

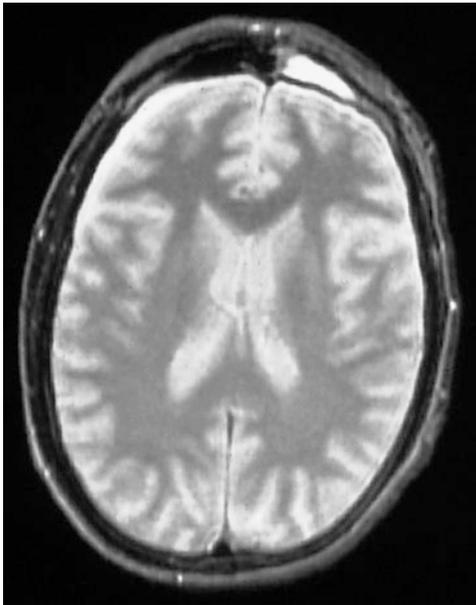
**Weitere Diagnostik** Elektrophysiologische Untersuchungen wie EEG und evozierte Potenziale (somatosensibel evozierte Potenziale [SSEP], akustisch evozierte Potenziale [AEP]) sind entsprechend dem klinischen Verlauf unterschiedlich pathologisch; sie haben v. a. bei perakutem sehr schwerem Verlauf prognostischen Wert. Eine radiologische Untersuchung der Nasennebenhöhlen, der Lungen, eine Hals-Nasen-Ohren-fachärztliche Untersuchung, ein Echokardiogramm und eine kardiologische Untersuchung (zum sicheren Ausschluss einer Endokarditis mit septischer Embolisierung) komplettieren die möglichst frühzeitige apparative Abklärung bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis.

### Komplikationen

Zu unterscheiden sind zentralnervöse, systemische und durch Intensivtherapie hervorgerufene Komplikationen.

**Tab. 3** Befundkonstellation im Liquor cerebrospinalis bei bakterieller Meningitis im zeitlichen Verlauf

Liquor	Stunden nach ZNS-Invasion	Tage nach ZNS-Invasion	Resorptionsphase
<b>Druck</b>	↑	↑	
<b>Farbe</b>	Klar	Trüb	Klar
<b>Zellzahl</b>	Geringe Pleozytose	Massive Pleozytose	Abnehmende Pleozytose
<b>Zellart</b>	Gemischtes Zellbild	Granulozyten	Lymphozyten, Monozyten
<b>Gramfärbung</b>	Im Status bacillosus +++	+	Negativ
<b>Kultur</b>	+++	++	Negativ
<b>Glukose</b>	↓↓↓	↓↓	
<b>Eiweiß</b>	↑	↑↑↑	↑
<b>Laktat</b>	↑	↑↑↑	↑

**Abb. 2** Kraniales MRT (T2-Wichtung): Meningeales Enhancement bei Pneumokokken-Meningitis

**Zentralnervöse Komplikationen** Die Prognose einer bakteriellen Meningitis wird durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt. Hierzu zählen arterielle und/oder venöse **Ischämien**, intrakranielle Blutungen, diffuses **Hirnödem** mit kritischer Hirndruckerhöhung, **Hydrozephalus**, **Hirnabszess**, **Subduralempyem**, und bei Kleinkindern **subdurale Ergüsse**. Bei bis zu 40 % der Patienten komplizieren generalisierte und/oder fokale zerebrale Krampfanfälle den Verlauf, bei bis zu 54 % – in Abhängigkeit vom Erreger – kommt es zu Hörstörungen (Klein et al. 2016).

Schwere Elektrolytentgleisungen können bei einem Diabetes insipidus oder bei einer inappropriaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) beobachtet werden.

**Systemische Komplikationen** In Abhängigkeit vom Erreger können systemische Komplikationen verlaufsbestimmend sein: Hierzu zählen die **Sepsis** bis hin zum septischen Schock mit Multiorganversagen, die **disseminierte intravasale Koagulopathie**, das **ARDS** („adult respiratory distress

syndrome“), **Rhabdomyolyse**, **septische Arthritiden** und **Myo- oder Pankarditis** (van de Beek et al. 2004).

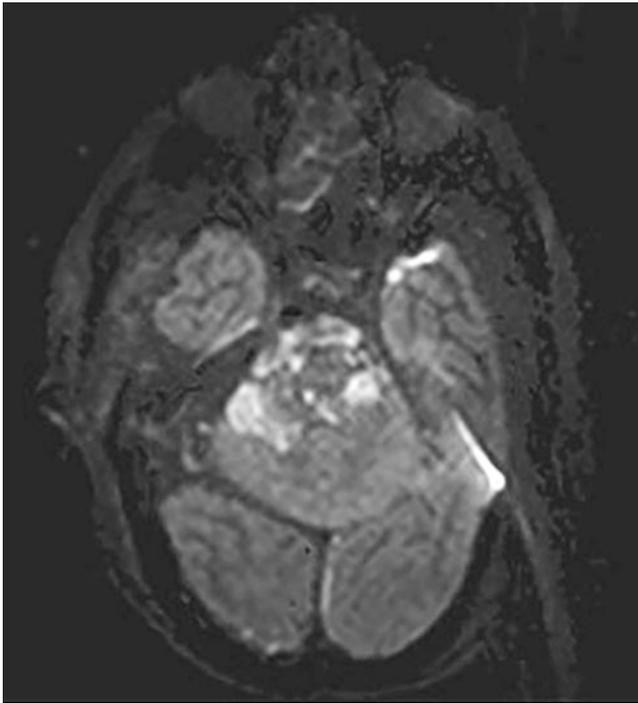
#### **Durch Intensivtherapie hervorgerufene Komplikationen**

Die Hälfte der Patienten mit einer bakteriellen Meningitis benötigt ein intensivmedizinisches Management, inklusive hirndrucksenkender Maßnahmen, künstlicher Beatmung und bei schwerem septischen Verlauf mit Organversagen auch eine Hämofiltration. Jede intensivmedizinische Therapie birgt zusätzlich die Gefahr von Komplikationen: Nosokomiale Infektionen (vor allem Pneumonie), Sepsis mit multiresistenten Erregern, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, pharmakogene Entzugssymptomatik, Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten sowie allergische Reaktionen sind zu bedenken.

#### **Therapie**

Die Therapie umfasst die Antibiotikatherapie sowie adjuvante Maßnahmen.

**Antimikrobielle Chemotherapie** Die antibiotische Therapie der bakteriellen Meningitis wird von den epidemiologischen Gegebenheiten, insbesondere dem Alter des Patienten, den zugrunde liegenden Vorerkrankungen (Pneumonie, paranasale Infektionen, Otitis, Mastoiditis, Zustand nach neurochirurgischer Intervention, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma mit oder ohne Rhinoliqorrhö, Zustand nach Lumbalpunktion etc.) und der regionalen Resistenzsituation der jeweiligen Erreger bestimmt (Van de Beek et al. 2016). Tab. 4 zeigt die wahrscheinlichsten Erreger in den einzelnen Altersgruppen und gibt das antibiotische Regime, das sofort nach der Diagnose einer eitrigen Meningitis verabreicht werden soll, an. Aufgrund der weiterhin guten Empfindlichkeit von Penicillin G gegenüber Pneumo- und Meningokokken könnte in weiten Teilen Mitteleuropas der „durchschnittliche“ erwachsene Patient mit einer eitrigen Meningitis nach wie vor mit Penicillin G behandelt werden. Die generelle initiale empirische antibiotische Therapie ist heute jedoch ein Cephalosporin der Gruppe 3a. Wegen der zunehmenden Resistenzen von Pneumokokken gegen Cephalosporine in



**Abb. 3** MRT (Diffusions-Gewichtung): Ischämische Infarkte bei Begleitvaskulitis bei Pneumokokken-Meningitis



**Abb. 4** Pyocephalus (*Pfeil*) und beginnender Hydrozephalus bei Pneumokokken-Meningitis

Teilen Europas, in den USA und in tropischen Ländern ist bei entsprechender Expositionsanamnese eine zusätzliche Therapie mit Vancomycin erforderlich. Nach Vorliegen des Ergebnisses der Gramfärbung des Liquors, der Kulturergebnisse (Liquor, Blut, Rachenspülflüssigkeit) und vor allem des Antibiogramms muss eine Adjustierung des antibiotischen Regimes vorgenommen werden.

- ▶ Cephalosporine der 3. Generation sind gegen *Listeria monocytogenes* völlig unwirksam.

Höheres Lebensalter, eine immunkompromittierende Grunderkrankung oder die klinischen Zeichen einer Rhombenzephalitis erfordern wegen einer möglichen Infektion mit *Listerien* die zusätzliche Therapie mit Ampicillin, da *Listerien* gegen Cephalosporine nicht sensibel sind (Thønnings et al. 2016). Hier bietet sich die Kombination mit Ampicillin an.

Etwa 7 % der Patienten mit Allergien gegen Penicillin weisen eine Kreuzallergie gegen Cephalosporine der 3. Generation auf. Im Falle einer Allergie bzw. von Resistenzen sind moderne Peneme therapeutische Alternativen. Imipenem allerdings ist bei bakterieller Meningitis aufgrund seines relativ hohen Nebenwirkungspotenzials (bis zu 30 % zerebrale Krampfanfälle) nur als letzte Reserve (evtl. bei analgosedierten Patienten) angezeigt. Andere moderne Peneme (z. B. Meropenem) sind vom Nebenwirkungsprofil günstiger

einzustufen und in der Wirksamkeit dem Imipenem gleichwertig (Schmutzhard et al. 1995). Als weitere Alternative bietet sich das Fluorquinolon Moxifloxacin an, welches eine gute Liquorgängigkeit aufweist und in Fallberichten v. a. bei der tuberkulösen Meningitis erfolgreich verwendet wurde. Prinzipiell sollte jedoch mit Alternativantibiotika zurückhaltend umgegangen werden (Baxter et al. 2016). Patienten mit Staphylokokken-Meningitis bzw. -Ventrikulitis – typischerweise nach Trauma oder neurochirurgischer Intervention – müssen mit hohen Dosen von Oxacillin behandelt werden. Bei Penicillinallergie oder im Fall einer Infektion mit methicillinresistenten Staphylokokken wird mit Rifampicin oder Vancomycin behandelt, wobei Vancomycin bei liegender Überlaufdrainage auch intraventrikulär gegeben werden kann (Pfausler et al. 2003). Linezolid hat eine hohe Liquorgängigkeit, stellt eine Alternative für Vancomycin dar, sollte jedoch ebenfalls wegen der zunehmend berichteten Resistenzen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Eine Ventrikulitis bei Überlaufdrain bzw. bei ventrikuloatrialem oder ventrikuloperitonealem Shunt erfordert neben der antibiotischen Therapie die umgehende Entfernung des Plastikkatheters; gleichzeitig empfiehlt es sich, Rifampicin, aufgrund seiner sehr guten Liquorgängigkeit, zuzufügen (Beer et al. 2010). Rifampicin, Fosfomycin und Aminoglykoside dürfen wegen der bekannten raschen Resistenzentwicklung auch bei positivem Antibiogramm nie als Monotherapie gegeben werden. Die Dauer der antibiotischen Therapie beim Erwachsenen beruht nach

**Tab. 4** Empirische Therapie der akuten bakteriellen Meningitis

Alter des Patienten, epidemiologische Besonderheiten	Therapie der 1. Wahl	Alternativtherapie
0–6 Jahre	Ampicillin + Cephalosporin der 3. Generation	Ampicillin oder Penicillin + Aminoglykosid
6–18 Jahre	Ampicillin + Cephalosporin der 3. Generation	Cephalosporin der 4. Generation, Meropenem, Moxifloxacin
18–50 Jahre	Cephalosporin der 3. Generation + Vancomycin oder Rifampicin	Meropenem, Moxifloxacin
>50 Jahre	Ampicillin + Cephalosporin der 3. Generation	Meropenem, Moxifloxacin, Linezolid
Anbehandelte Meningitis	Cephalosporin der 3. Generation	Meropenem, Moxifloxacin
Nosokomiale Meningitis nach neurochirurgischen Eingriffen	Cephalosporin der 3. Generation oder Meropenem + Vancomycin oder Linezolid	Vancomycin oder Fosfomycin + Rifampicin + Moxifloxacin

wie vor auf empirischen Daten. Nur bei Kindern gibt es randomisierte Studien über die Therapiedauer, eine kurz dauernde antibiotische Therapie wird generell nicht empfohlen (Karageorgopoulos et al. 2009). Eine unkomplizierte Haemophilus-influenzae-Typ-B- und Meningokokken-Meningitis wird 7–10 Tage, eine Streptococcus-pneumoniae-Meningitis 10–14 Tage behandelt, eine Meningitis mit gramnegativen Erregern oder Listerien erfordert eine antibiotische Therapie von mindestens 3 Wochen. Die immer wieder geäußerte Empfehlung einer kontinuierlichen Antibiotikagabe bei einer schweren bakteriellen Meningitis konnte in keiner Studie eine Überlegenheit gegenüber der Bolusgabe zeigen (Pelkonen et al. 2011). Tab. 5 zeigt die Dosierung der einzelnen, für die Meningitistherapie relevanten Antibiotika beim erwachsenen Patienten.

**Adjuvante Therapie** Trotz Einführung neuer Antibiotika mit völlig unterschiedlicher chemischer Struktur hat sich die Langzeitprognose bei Patienten mit bakterieller Meningitis während der letzten 30 Jahre nicht entscheidend verbessert, additive Ansätze im Management der bakteriellen Meningitis sind daher immer notwendig. Erhöhter Hirndruck, bedingt einerseits durch Hydrozephalus, andererseits durch diffuses Hirnödem, sowie zerebrovaskuläre Komplikationen sind die Hauptursachen für die unverändert hohe Morbidität. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Triggerung der Zytokinkaskade bis hin zur Bildung von Adhäsionsmolekülen sowohl für die Entwicklung eines Hirnödem als auch für die vaskulitischen Veränderungen eine entscheidende Rolle spielt. Kortikosteroide sollen diesem inflammatorischen Prozess entgegenwirken. Ein aktuelle Cochrane-Analyse von 25 Studien zeigt, dass durch eine adjuvante Kortisontherapie neurologische Langzeitfolgen gemindert werden können (Brouwer et al. 2015). Bei Pneumokokken kommt es zusätzlich zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität, sofern die Behandlung in einem Land mit hohem medizinischen Standard erfolgt (Buchholz et al. 2016). Die erste intravenöse Kortisondosis von 10 mg sollte unmittelbar vor oder mit der ersten Antibiotikagabe erfolgen, eine Applikation bis zu 4 h

später ist jedoch nach Expertenmeinung möglich. Ein Fortführen der adjuvanten Kortisontherapie über 4 Tage im 6-stündlichen Intervall ist nur bei Nachweis von Pneumokokken oder *H. influenzae* gegeben. Bei einer nosokomialen Infektion sollte kein adjuvantes Kortison gegeben werden, bei Meningokokken konnte eine Beeinflussung der Morbidität und Mortalität nicht nachgewiesen werden, bei Fortführen der Kortisontherapie tritt jedoch auch keine zusätzliche Schädigung auf. Inwieweit Dexamethason die Entstehung von Vaskulopathien begünstigt, wird immer wieder diskutiert und ist derzeit unklar.

Der positive Effekt einer kontrollierten Hypothermie auf das Outcome konnte bei Patienten nach Kammerflimmern und Herz-Kreislauf-Stillstand gezeigt werden. Bei der bakteriellen Meningitis musste eine entsprechende Studie wegen der höheren Letalität in der Hypothermiegruppe abgebrochen werden (Mourvillier et al. 2013).

Zerebrale Krampfanfälle treten bei knapp einem Fünftel der Patienten auf und sind als prognostisch ungünstig zu werten. Dennoch ist eine prophylaktische antiepileptische Therapie nicht gerechtfertigt und bei frühzeitigem Einsatz von Analgosedierung auch nicht erforderlich. Bei Auftreten von epileptischen Anfällen sind die entsprechenden Leitlinien anzuwenden.

**Monitoring** Ein wesentlicher Teil der adjuvanten therapeutischen Strategien ist das engmaschige intensivneurologische Monitoring: Ein invasives Hirndruckmonitoring mit einer Parenchymsonde oder einer externen Ventrikeldrainage erlaubt eine gezieltere Hirndrucktherapie und damit eine bessere Steuerung der zerebralen Perfusion. Die ersten Maßnahmen zur Senkung eines erhöhten Hirndrucks sind die frühzeitige und ausreichende Analgosedierung, eine 30°-Oberkörperhochlagerung, eine vorsichtige Hyperventilation (paCO<sub>2</sub> zwischen 32 und 35 mmHg) und ggf. der Einsatz von osmotisch wirkenden Substanzen unter Kontrolle der Serumosmolarität. In einer prospektiven vergleichenden Fall-Kontroll-Studie konnte bei 52 Patienten mit invasivem Hirndruckmonitoring durch eine aggressive Therapie die

**Tab. 5** Dosierung, Verabreichung und Liquorgängigkeit der bei bakterieller Meningitis verwendeten Antibiotika

Antibiotikum	Tagesdosierung	Verabreichung	Liquorgängigkeit Liquor/Serum (%)
Penicillin G	4-mal 10 Mio. E	i.v.	5
Ampicillin	4-mal 2 g	i.v.	5–10
Bei Listerienmeningitis	4-mal 4 g	i.v.	
Cefotaxim	3-mal 2 g	i.v.	bis 16
Ceftriaxon	1-mal 2 g	i.v.	4–9
Chloramphenicol	3-mal 1 g (maximale Gesamtdosis 25 g!)	i.v.	40–90
Oxacillin	3-mal 4 g	i.v.	
Meropenem	3-mal 2 g	i.v.	
Fosfomycin	3-mal 8 g	i.v.	
Rifampicin	2-mal 600 mg	In infusione	
Vancomycin	4-mal 500 mg	i.v.	10–30
Linezolid	2-mal 600 mg	i.v.	
In Ausnahmefällen: Vancomycin (bei liegendem Überlaufdrain)	20 mg	Intraventrikulär	

Sterblichkeit von 30 % auf 10 % reduziert werden (Glimåker et al. 2014). Die Indikation für eine prophylaktische osmotische Therapie zur Hirndrucksenkung ist nicht gegeben. Entsprechende Studien mit Glycerol verliefen negativ, für Mannitol und hypertone Kochsalzlösung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (Ajdukiewicz et al. 2011).

Ein beträchtlicher Teil der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit bakterieller Meningitis, insbesondere bei Pneumokokken-Meningitis, wird durch vaskulitische ischämische Prozesse, in seltenen Fällen durch Sinusvenenthrombosen oder intrakranielle Blutungen, durch Hydrozephalus, Ventrikulitis, Abszessbildung und Hirnödem bedingt (Klein et al. 2011). Die transkraniale Dopplersonografie wird zum Monitoring auf Vasospasmen eingesetzt; CCT und cMRT dienen dem Nachweis intrakranieller Komplikationen. Eine Schnittbildgebung sollte bei Aufnahme und im Verlauf bei fehlender Besserung, Auftreten eines fokal neurologischen Defizits und bei epileptischen Anfällen erfolgen. Ein respiratorisches Monitoring, Kontrolle der Körpertemperatur – auch durch mechanische Maßnahmen – sowie adäquate Ernährung ergänzen das Spektrum der adjuvanten Therapie bzw. des adjuvanten Managements der bakteriellen Meningitis.

**Therapie der Komplikationen** Bei einem Vasospasmus ist eine Optimierung der zerebralen Perfusion durch Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks und Steigerung der kardialen Auswurfleistung mit Kristalloiden und Katecholaminen anzustreben. Eine pTT-wirksame Heparinisierung ist auch bei einer Sinusvenenthrombose wegen des erhöhten intrakraniellen Blutungsrisikos in der frühen Erkrankungsphase kritisch zu sehen.

Ein Hydrozephalus erfordert die Anlage einer Überlaufdrainage. Ein subdurales Empyem wird neurochirurgisch entleert, häufig ist – bei Septenbildung – die Kraniotomie einer Bohrlochtrepanation überlegen. Die Therapie von Hirn-

abszessen wird in Kap. ► „Hirnabszess“ besprochen. Das therapeutische Management von systemischen Komplikationen, insbesondere eines septischen Schocks mit Multiorganversagen, aber auch das Management von Komplikationen der Intensivtherapie sind aus entsprechenden intensivmedizinischen Publikationen zu entnehmen.

### Prognose

Ein ungünstiger Verlauf kann bei Vorliegen folgender Parameter vorhergesagt werden:

- sog. Status bacillosus (i. e. hohe Bakteriendichte im Liquor bei niedriger Zellzahl),
- Alter >50 Jahre,
- langes Zeitintervall zwischen Beginn der neurologischen Symptome und Initiierung der antibiotischen Therapie,
- zugrunde liegende Begleiterkrankungen, z. B. Splenektomie, Endokarditis, immunsuppressive Situationen,
- pathogenes Agens (z. B. gramnegative Bakterien, Pneumokokken),
- Vorliegen eines Sepsissyndroms bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganbeteiligung,
- hohe Punktzahl beim Meningitis-Score nach Weisfelt et al. (2008).

### Fallbeispiel: Akute eitrige Meningitis

Ein 67-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer seit mehr als 3 Wochen bestehenden unzureichend behandelten Sinusitis maxillaris klagt über akut zunehmende heftige Kopfschmerzen, Körpertemperatur 39,6 °C.

Innerhalb von wenigen Stunden wird der Patient somnolent. Der nun beigezogene Notarzt findet einen bewusstseinsgetrübten Patienten mit Glasgow Coma Scale 11, massiver Nackensteifigkeit und einer Körpertemperatur von 39,8 °C. Bei der Mundhöhleninspektion findet

sich eine Eiterstraße an der Rachenhinterwand. Eine eindeutige neurologische Fokalsymptomatik findet sich nicht.

Der Patient wird unter dem dringenden Verdacht auf eine eitrige Meningitis direkt in die neurologische Intensivstation eingeliefert.

Bei nunmehr Glasgow Coma Scale 8 wird die Indikation zur notfallmäßigen Intubation gestellt. Eine Blutkultur wird unverzüglich abgenommen, ebenso das Routinelabor (Entzündungsparameter, Blutchemie, Blutbild). Bei Verdacht auf Pneumokokken-Meningitis (Alter, Diabetes mellitus, vorausgehende Sinusitis) werden im Anschluss daran unverzüglich 10 mg Dexamethason i.v. verabreicht und 2 g Ceftazidim intravenös gegeben und der Patient zur zerebralen/kranialen Computertomografie unter Intensivbedingungen gebracht. Dabei werden eine erhebliche Kontrastmittelanspeicherung über den Hemisphären ohne Hirnschwellung bzw. indirekte Hirndruckzeichen sowie eine Pansinusitis gefunden. Nach Erhalt der Laborparameter und Ausschluss einer signifikanten Gerinnungsstörung wird der Patient lumbalpunktiert, hier entleert sich unter mäßig erhöhtem Druck ein trüber Liquor cerebrospinalis. Dieser zeigt eine massive Pleozytose von mehr als 10.000 Granulozyten/ $\mu\text{l}$ , eine Liquor-Serum-Glukose-Ratio von  $<0,1$  und ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß. In der Gramfärbung finden sich extrazellulär gelegene grampositive Diplokokken. Damit wird die Verdachtsdiagnose einer Pneumokokken-Meningitis weitestgehend gesichert und die antibiotische Therapie und Dexamethason-Therapie unverändert weitergeführt.

Nach 4 Tagen kann der Patient, nach CT-Kontrolle, extubiert werden. Die antibiotische Therapie wird für insgesamt 14 Tage weitergeführt, die abschließende Lumbalpunktion zeigt eine Zellzahl von 44/ $\mu\text{l}$  bei normalen Liquorglukose- und Liquoreiweißwerten. In der zwischenzeitlich erhaltenen Blutkultur fanden sich ebenfalls Pneumokokken, wie auch aus dem bei der unmittelbar nach der Notfallversorgung durchgeführten HNO-ärztlichen operativen Sanierung der Sinusitis gewonnenen Sekret.

### Prophylaxe

Für die Prophylaxe gelten die folgenden Empfehlungen.

**Chemoprophylaxe** Eine Chemoprophylaxe wird für alle Menschen, die in engem Kontakt mit einem Patienten mit **Haemophilus-influenzae-Typ-B- oder Meningokokken-Meningitis** 7–10 Tage vor Beginn der Erkrankung gestanden haben, empfohlen. Enger Kontakt bedeutet mindestens 4 h/Tag Aufenthalt im gleichen Raum, für medizinisches Personal bzw. Pflegepersonal direkter Kontakt mit Sputum oder Speichel, bevor die erste Antibiotikadosis verabreicht wurde. Bei einer Meningokokken-Erkrankung muss zusätzlich

eine Isolierung für 24 h erfolgen. Folgende Empfehlungen sind sinnvoll:

### Therapieempfehlungen

- Meningokokken-Meningitis: 2-mal 600 mg Rifampicin p.o. über 2 Tage oder Ciproxin 1-mal 500 mg oder Ceftriaxon 250 mg einmalig i.m.
- Haemophilus-influenzae-Typ-B-Meningitis: 600 mg Rifampicin p.o. über 4 Tage oder 2-mal 500 mg Ciproxin p.o. über 2–3 Tage

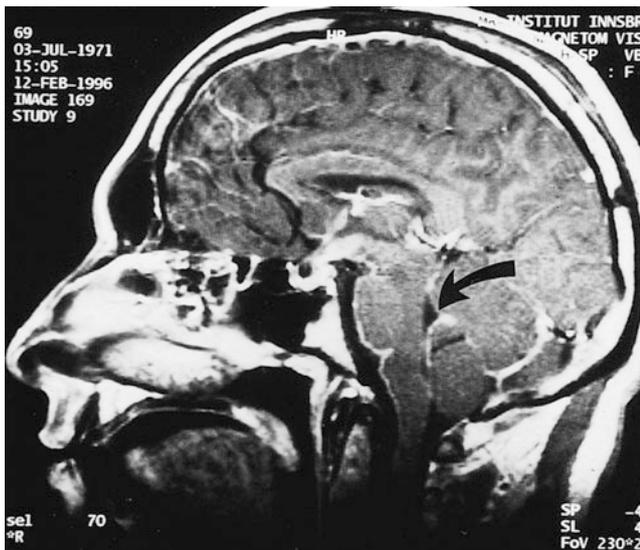
Die Meningokokken-Meningitis ist in Deutschland, in Österreich ist jede Meningitis **meldepflichtig**.

**Immunprophylaxe** Für folgende Erreger liegen Impfstoffe vor:

*Haemophilus influenzae Typ B* Seit Anfang der 1990er-Jahre gibt es einen überaus wirksamen konjugierten Impfstoff gegen Haemophilus influenzae Typ B; die Impfung wird ab dem 3. Lebensmonat empfohlen; nach dem 5. Lebensjahr und bei Erwachsenen ohne erhöhtes Erkrankungsrisiko (z. B. Asplenie, Immundefekt, Cochlea-Implantat) ist die Impfung nicht erforderlich.

*Pneumokokken* Für Kleinkinder, Erwachsene über dem 50. Lebensjahr und für Hochrisikopatienten aller Altersgruppen wird die aktive Immunisierung mit dem 10- und 13-valenten (Kinder  $<2$  Jahre) oder 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff empfohlen. Als Risikogruppe definiert sind Personen nach offenem Schädel-Hirn-Trauma und bei Vorliegen einer **eingeschränkten Milzfunktion** (Zustand nach Splenektomie, angeborene Asplenie, funktionelle Hypo- oder Asplenie bei z. B. Sichelzellanämie, Thalassämie), angeborene und erworbene Immundefekte, Cochlea-Implantat, vor Organtransplantation und bei immunsuppressiver Therapie.

*Meningokokken* Ein Impfstoff gegen die Serogruppe B ist seit 2013 zugelassen, einen Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, Y und W gibt es schon länger. Eine Impfung ist ab dem Säuglings- und Kleinkindesalter (Gruppe B, C) möglich und wird bei erhöhtem Erkrankungsrisiko (Komplementdefekte, Zustand nach Splenektomie), für Reisende in Endemiegebiete sowie Schülern in Austauschprogrammen mit Ländern mit erhöhter Inzidenz empfohlen.



**Abb. 5** MRT: Listerien-Meningitis mit Rhombenzephalitis (Pfeil)

## 2 Durch freilebende Amöben verursachte eitrige Meningitis

Die Genera *Naegleria* und *Acanthamoeba* sind die wichtigsten Protozoen, die eine primäre Amöbenmeningoenzephalitis beim Menschen verursachen. Der klinische Verlauf entspricht dem einer schwersten eitrigen Hirnhautentzündung und ist differenzialdiagnostisch von einer bakteriellen Meningitis oft schwer abzugrenzen. Die Behandlung erfolgt mit Amphotericin B, kombiniert mit Rifampicin.

## 3 ZNS-Listeriose

Im Neugeborenenalter, beim immunsupprimierten/-kompromittierten Erwachsenen, aber auch gelegentlich beim sonst gesunden Menschen kann *Listeria monocytogenes* eine Meningitis, Meningoenzephalitis, Rhombenzephalitis (Abb. 5) sowie eine Zerebritis verursachen (Arslan et al. 2015). Die grampositiven Stäbchen sind gelegentlich schwer in der Gramfärbung zu sehen und können grampositiven Kokken (insbesondere Streptokokken der Gruppe B) ähneln.

Der klinische Verlauf ist überaus variabel, von einer geringen meningitischen Erkrankung bis hin zur fulminanten Rhombenzephalitis und Zerebritis. Auffällig ist der **sehr variable Liquorbefund**: Neben einer reinen granulozytären Pleozytose (bis mehr als  $10.000$  Zellen/ $\text{mm}^3$ ) kann auch eine fast ausschließlich mononukleäre Pleozytose bestehen. Das Eiweiß ist üblicherweise mäßig bis deutlich erhöht, die Glukosewerte sind oft gering erniedrigt. Bei Patienten mit Zerebritis und vor allem Hirnstamminfektion ist nicht selten die Liquorkultur negativ, die **Blutkultur** allerdings positiv

für *Listeria monocytogenes* (Pagliano et al. 2015; Arslan et al. 2015).

Da Listerien auch beim nicht immunkompromittierten Menschen zu einer Meningitis führen können, sollte insbesondere beim älteren Menschen dieser Erreger in die differenzialdiagnostischen Überlegungen grundsätzlich mit einbezogen werden. Dies ist insbesondere wichtig in Hinblick auf die empirische antibiotische Initialtherapie, da *Listeria monocytogenes* ausgezeichnet empfindlich gegenüber Ampicillin (z. B. 4-mal 4 g), jedoch nicht empfindlich gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation ist. Die Dauer der Therapie einer ZNS-Listeriose hängt von der klinischen Manifestation ab; eine Meningitis wird mindestens 3 Wochen, eine Zerebritis bzw. beginnende Hirnabszessbildung bis zu 6 Wochen therapiert (Tunkel et al. 2004).

Bei immunsupprimierten Patienten kann eine Sepsis (mit der typischen klinischen Symptomatik wie bei einer „gram-negativen Sepsis“) bestehen. Nicht selten resultiert eine Bakteriämie in eine metastatische Aussaat der Listerien in Endokard, Meningen und/oder Gehirn.

Die **Mortalitätsrate** einer ZNS-Listeriose beim Immunsupprimierten beträgt **mehr als 33 %**. Beim immunkompetenten Patienten beträgt die Mortalität **weniger als 10 %**.

Beim erwachsenen immunkompetenten Menschen ist *Listeria monocytogenes* das vierthäufigste bakterielle Agens einer community-acquired bakteriellen Meningitis. Die ZNS-Listeriose wird, gelegentlich auch endemisch in Mitteleuropa auftretend, nach Genuss von roher Milch oder rohen Milchprodukten (z. B. Käse) beobachtet. Die Anamnese ist bei klinischem Verdacht auf eine ZNS-Listeriose in diese Richtung auszuweiten und unterstreicht die Diagnose.

## 4 Andere akute bakterielle Meningitiden

### 4.1 Rickettsiosen

Infektionen mit Rickettsien species (spp.) können als Teilsymptom das klinische Bild einer akuten purulenten Meningitis/Meningovaskulitis zeigen. Eine entsprechende Reiseanamnese, Arthropodenexposition und zusätzliche klinische Hinweise (insbesondere Hauterscheinungen) werden diagnostisch sein. Frühestmögliche klinische Diagnose und adäquate Therapie (Chloramphenicol 50 mg/kg KG und Tag oder Tetracyclin 25–50 mg/kg KG und Tag) senken die sonst hohe Mortalität.

### 4.2 Borreliose

Eine *Borrelia-burgdorferi*-Infektion kann, vorwiegend bei Kindern, als subakute bis akute Meningitis (üblicherweise jedoch lymphomonozytäre Pleozytose) oligosymptomatisch

verlaufen und in Einzelfällen differenzialdiagnostisch gegenüber anderen Meningitiden schwierig abzugrenzen sein. Borreliose wird in Kap. ► „Neuroborreliose und FSME“ ausführlich behandelt.

### 4.3 Syphilitische Meningovaskulitis

*Treponema pallidum* verursacht im zweiten Infektionsstadium eine Meningovaskulitis; der klinische Verlauf kann in Ausnahmefällen ähnlich dem einer bakteriellen Meningitis sein. Die adäquate Therapie erfolgt mit Penicillin G i.v.

### 4.4 Neurobrucellose

Eine Neurobrucellose (*Brucella* spp.) verläuft üblicherweise subakut bis chronisch, die klinische Symptomatik einer Meningitis kann in seltenen Fällen im Vordergrund stehen. Tetracycline und Streptomycin werden – mindestens über 4 Wochen – bei den meisten Patienten die Symptomatik zum Abklingen bringen.

### 4.5 Andere Bakterienspezies

Grundsätzlich kann jedes Bakterium eine Meningitis verursachen. Es gibt Berichte über Meningitiden bei Salmonellose, bei *Yersinia-pestis*-, *Francisella-tularensis*- und *Leptospira*-spp.-Infektion. Eine Legionellose kann in seltenen Fällen eine postinfektiöse Zerebellitis bzw. Hirnstammenzephalitis verursachen.

Intrazellulär gelegene Mykoplasmen (*Mycoplasma pneumoniae*) können in seltenen Fällen Ursache einer direkten Meningoenzephalitis bzw. postinfektiösen Enzephalomyelitis sein.

## 5 Virale Meningitis

### Häufigkeit und Vorkommen

Die **Inzidenz** beträgt 10–12/100.000 Personen und Jahr. Eine Erregersicherung ist bei bis zu 45 % möglich. Die Einführung PCR-basierter Liquoruntersuchung hat die Erregeridentifikation verbessert. Die Abgrenzung zur Enzephalitis ist häufig unscharf.

Die altersspezifische Inzidenz variiert sehr weit, bei Kindern unter 1 Jahr werden Zahlen von 219 Fällen pro 100.000 und Jahr berichtet, bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren bis zu 19/100.000 und Jahr. Auch regional und geografisch gibt es deutliche Unterschiede. **Enteroviren** und **Arboviren** sind in den wärmeren Jahreszeiten deutlich häufiger zu beobachten (Martin et al. 2016).

### Pathogenese

Die wichtigsten Erreger einer viralen Meningitis sind in Tab. 6 aufgelistet. Der Infektionsweg ist je nach Erreger unterschiedlich: Fäkoorale Infektionen (Enteroviren), Übertragung durch Vektoren (z. B. Arboviren), Tröpfcheninfektion (z. B. Mumpsvirus, Herpesviren), Kontakt mit Nagetierexkrementen (lymphozytäres choriomeningitisches Virus), Sexualkontakt (Herpesviren, humanes Immundefizienzvirus), Infektion mittels Blutprodukten (humanes Immundefizienzvirus) sind als wichtigste zu nennen.

### Klinik

Eine virale Meningitis – in Abgrenzung zur Enzephalitis bzw. Meningoenzephalitis – ist charakterisiert durch Kopfschmerzen, Fieber und leichten/milden Meningismus. Nausea, Übelkeit und Erbrechen können initial begleitend vorhanden sein. Eine Enzephalitis kann klinisch durch fokale Symptome (insbesondere neuropsychologische Funktionsstörung) sowie mittels pathologischem EEG diagnostiziert werden.

Meningitiden durch Arboviren haben häufig einen biphasischen Verlauf: 5–12 Tage nach einem Arthropodenstich kommt es zur virämischen Phase (Fieber, Gliederschmerzen – „Sommergrippe“), nach einer einige Tage dauernden symptomfreien Phase entwickeln sich die klinischen Symptome einer Meningitis (oder Meningoenzephalitis).

Begleitsymptome wie Parotisschwellung (Mumpsvirus), Diarrhöen (evtl. Enteroviren) oder Exanthem (humanes Herpesvirus 6 – Roseola infantum; Herpes zoster etc.) und die Mitbeteiligung anderer Organe (Lymphknoten, Leber – z. B. Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus) sind wesentlich für eine gezielte Erregerdiagnostik.

Die folgende Übersicht zeigt die wichtigsten Differenzialdiagnosen einer akuten viralen Meningitis.

#### Differenzialdiagnosen der akuten viralen Meningitis

- Infektiöse Ätiologien
  - Meningeale Reizung bei systemischem Virusinfekt
  - Frühstadium einer bakteriellen Meningitis
  - Anbehandelte bakterielle Meningitis
  - Atypische bakterielle Meningitis (Salmonellen, Nocardien, Mykobakterien)
  - Spirochäten
  - Rickettsien
  - Parasiten
    - Neurozystizerkose
    - Angiostrongylus
    - Strongyloides-stercoralis-Hyperinfektionssyndrom
    - Gnathostoma spinigerum

(Fortsetzung)

- Toxocara canis
- Toxoplasma gondii
- Freilebende Amöben
- Parameningeale septische Infektionsherde
- Para-/postinfektiöse Syndrome
- Postvakzinale Syndrome
- Nichtinfektiöse Ätiologien
  - Intrakranielle Tumoren und Zysten
  - Kraniopharyngeom
  - Dermoid-/Epidermoidzysten
  - Teratom
  - Medikamente
    - Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
    - Azathioprin
    - Cytosine, Arabinoside
    - Phenazopyridine
    - Immunglobuline (hohe Dosen)
  - Systemische Erkrankungen
    - Systemischer Lupus erythematodes
    - Sjögren-Syndrom
    - Behçet-Syndrom
    - Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
  - Interventionsbezogene Ursachen
    - Nach neurochirurgischer Intervention
    - Spinalanästhesie
    - Intrathekale Injektion (vor allem Kontrastmittel, Antibiotika, Isotopen)
    - Chymopapain
  - Andere
    - Anfälle
    - Migräne mit Pleozytose
    - Mollaret-Meningitis

### Diagnostik

Das entscheidende diagnostische Kriterium (neben Epidemiologie, Anamnese und Klinik) ist die Lumbalpunktion.

Typischerweise findet sich ein klarer Liquor mit lymphozytärer Pleozytose (bis max. 1000 Zellen/mm<sup>3</sup>), mäßiggradig erhöhtem Eiweiß sowie normalem Zucker und Laktat. In der Initialphase kann die Pleozytose eine gemischtzellige sein. Elektrophysiologische Methoden sind bei der viralen Meningitis unergiebig, Neuroimaging-Methoden zeigen keine richtungsweisenden pathologischen Veränderungen. Der Erregernachweis ist für viele Viren mittels PCR-Technik möglich (Steiner et al. 2012).

### Therapie

Eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika sowie initialer Bettruhe ist zu empfehlen. Bei immundefizienten Patienten mit vermuteter spezifischer oder gesicherter Virusätiologie werden Virustatika (Herpes zoster:

**Tab. 6** Wichtige virale Meningitiserreger

Virales Pathogen	Geschätzter Anteil an viralen Meningitiden	Bevorzugtes Alter
Enteroviren	60–80%	Säuglings- und Kleinkindalter
Arboviren	5–10%	Eher im jüngeren Lebensalter als Meningitis, im höheren Lebensalter Enzephalitis
Mumpsvirus	10–20%	Kindergarten- und Schulalter in nichtgeimpfter Population
Lymphozytäres choriomeningitisches Virus	Sehr selten	(Laborarbeiter)
Herpesviren	0,5–3%	–
Herpes-simplex-Virus Typ 2		–
Varicella-zoster-Virus		–
Zytomegalievirus		–
Epstein-Barr-Virus		–
Humanes Herpesvirus 6		–
Humanes Herpesvirus 7		–
Humanes Immundefizienzvirus	<1%	–

Aciclovir, Zytomegalievirus: Ganciclovir, HIV: Zidovudine) gegeben.

## 6 Eosinophile Meningitis

In der folgenden Übersicht sind die Ursachen einer eosinophilen Meningitis aufgelistet. Diese Diagnose wird gestellt, wenn **mehr als 10 %** der im **Liquor cerebrospinalis** gefundenen Zellen Eosinophile sind. In vielen Fällen ist eine eosinophile Meningitis **nicht** mit einer Eosinophilie im peripheren Blut zeitlich vergesellschaftet.

### Ätiologie der eosinophilen Meningitis

- Infektiöse, parasitäre Ursachen
  - Nematoden-Infektionen
    - Angiostrongylus cantonensis
    - Toxocara canis, cati
    - Gnathostoma spinigerum
    - Baylisascaris procyonis
  - Zestoden-Infektion
    - Cysticercus cellulosae

(Fortsetzung)

- Trematoden-Infektionen
  - Paragonimus westermani
  - Schistosoma spp.
  - Fasciola hepatica
- Nichtparasitäre, infektiöse Ursachen
  - Kokzidioidomykose
  - Kryptokokkose
  - In sehr seltenen Fällen: Viren, Rickettsien, Bakterien als Folge einer okulären Myiasis (Madenkrankheit)
- Nichtinfektiöse Ursachen
  - Idiopathisches Hypereosinophiliesyndrom
  - Ventrikuloperitonealer Shunt
  - Leukämie oder Lymphom des ZNS
  - Nichtsteroidale Antirheumatika, Antiphlogistika
  - Lokal applizierte Substanzen (z. B. Antibiotika)
  - Intrathekale Kontrastmittelapplikation

Die eosinophile Meningitis bedarf im Einzelfall einer spezifischen Therapie (z. B. bei Parasitosen). Die Differenzierung von nosokomialen Infektionen (z. B. bei ventrikuloperitonealem Shunt, bei Zustand nach intrathekaler Applikation von Kontrastmittel) ist essenziell und therapieentscheidend.

## 7 Chronische Meningitis

Eine große Zahl von infektiösen und nichtinfektiösen Erkrankungen kann die klinische Symptomatik einer chronischen Meningitis verursachen. Der Beginn der Symptome ist typischerweise subakut bis chronisch. Fieber, Kopfschmerzen, Nausea, Brechreiz, Meningismus und ggf. Zeichen einer zerebralen Funktionsstörung sind die typischen Symptome. Wenn diese Klinik und die pathologischen Liquorveränderungen **für mindestens 4 Wochen** bestehen, wird die Diagnose einer **chronischen Meningitis** gestellt. Der Zeitraum von 4 Wochen ist willkürlich gewählt, vor allem um die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer chronisch-progredienten Erkrankung und Patienten mit selbstlimitierten Prozessen zu verbessern.

In Tab. 7 sind die Erreger, die in den meisten Fällen die typische Symptomatik einer chronischen Meningitis verursachen, aufgelistet (Helbok et al. 2009). Die über die Meningitis hinausgehende neurologische Symptomatik ist entsprechend aufgeführt. In der nachfolgenden Übersicht sind die nichtinfektiösen Ursachen einer chronischen Meningitis zusammengestellt

### Nichtinfektiöse Ursachen einer chronischen Meningitis

- Meningeosis carcinomatosa
- Meningeosis lymphomatosa/leucaemica
- Autoimmunenzephalitis
- Sarkoidose
- Behçet-Krankheit
- Isolierte Angiitis des ZNS
- Systemischer Lupus erythematodes
- Multiple kardiale Embolien (z. B. septische Embolien)
- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
- Epidermoidzyste
- Kraniopharyngeom
- Sjögren-Syndrom
- Medikamenteneffekt (nichtsteroidale Antiphlogistika, z. B. Ibuprofen, 7S-Immunglobuline u. a.)

Die folgende Übersicht zeigt die wichtigsten Evaluierungsschritte bei einem Patienten mit der klinischen Symptomatik und den Liquorbefunden einer chronischen Meningitis (Bennett 2015).

### Evaluierung von Patienten mit chronischer Meningitis

- Anamnese
  - Reiseanamnese (insbesondere in tropische Länder)
  - Sexualanamnese
  - Expositionsanamnese
    - Tröpfcheninfektion (Kontakt mit einem Patienten mit pulmonaler Tuberkulose)
    - Berufliche Anamnese (Fleischindustrie: Brucella spp.)
  - Intravenöser Drogenkonsum
  - Hautläsionen (z. B. Erythema migrans)
  - Masern in der Kindheit
- Physikalische Untersuchung
  - Haut-/Schleimhautläsionen
  - Subkutane Knoten
  - Papillenödem
  - Retinaläsionen
  - Uveitis, Iritis
  - Lymphadenopathie
  - Hepatosplenomegalie
  - Detaillierte neurologische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
  - Weißes und rotes Blutbild
  - Differenzialblutbild
  - Blutsenkungsgeschwindigkeit

(Fortsetzung)

- Leber- und Nierenfunktionsproben
- Tuberkulintest
- T-Zell-Interferon- $\gamma$ -Release-Assay (TIGRA: z. B. Quantiferon, Elispot)
- Thoraxröntgen
- CT (vor allem parameningeale Foci, paranasale Sinus, Mastoidzellen, Hydrozephalus, intrazerebrale raumfordernde Läsionen)
- MRT mit Kontrastmittel
- Blutkulturen
- Zytologie (Malignomzellen?)
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)
- Harnkulturen, insbesondere für Pilze und Mykobakterien
- Serologie: HIV, Syphilis, Kryptokokkenantigen
- Antinukleäre Faktoren, SSA, SSB
- *Lumbalpunktion*: Pleozytose, Eiweiß, Glukose, Glukoseratio, Zytologie, VDRL, Kryptokokkenantigen, Tuschepräparat, Ziehl-Neelsen-Färbung, mindestens 5 ml für Kulturen (Pilze, Mykobakterien) asservieren, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Mykobakterien)
- Bei spezieller Expositionsanamnese
  - Serum und Liquor: Histoplasma, Coccidioides, Brucella spp., Borrelia burgdorferi, Histoplasmaantigen, Taenia solium, evtl. Masernvirus
  - Blutausstrich auf Trypanosomen
  - Nativliquor (Mobilität von Trypanosomen)
  - Meningealbiopsie bzw. Hirnbiopsie bei entsprechenden zerebralen CT- oder MRT-Befunden

## 8 ZNS-Tuberkulose

### Häufigkeit und Vorkommen

Mykobakterien können praktisch alle Organsysteme des menschlichen Körpers befallen. 15–20 % aller Tuberkulosen sind extrapulmonal, **4–6 % involvieren das ZNS**, ein isolierter Befall des ZNS ohne pulmonale Beteiligung ist möglich. Weltweit erkranken etwa 10 Mio. Menschen pro Jahr an Tuberkulose. In industrialisierten Ländern ist Tuberkulose hauptsächlich ein Gesundheitsproblem von sozialen Randgruppen, insbesondere von Drogenabhängigen, Immigranten und immunkompromittierten Menschen. Die Tuberkuloseinzidenz ist während des gesamten 20. Jahrhunderts bis Mitte der 1980er-Jahre kontinuierlich gesunken; zu diesem Zeitpunkt gab es jedoch eine Trendumkehr, die möglicherweise durch die Koinfektion mit HIV hervorgerufen wurde (Chaya et al. 2016).

**Tab. 7** Infektiöse Agenzien, die eine chronische Meningitis sowie weitere ZNS-Manifestationen verursachen können

Meningitis	Neurologische Herdläsionen	Meningoenzephalitis/Enzephalitis
Acanthamoeba	Actinomyces	Trypanosoma gambiense
Angiostrongylus cantonensis	Blastomyces	Trypanosoma rhodesiense
Brucella spp.	Coenurus cerebralis	Zytomegalievirus
Candida spp.	Aspergillus spp.	Enteroviren (bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie)
Coccidioides spp.	Pseudallescheria	Masernvirus (SSPE)
Cryptococcus spp.	Nocardia spp.	Andere Viren
Histoplasma spp.	Schistosoma spp.	
Borrelia spp.	Toxoplasma gondii	
Sporothrix		
Treponema spp.		
Mycobacterium spp.		
Parameningeale Infektionsfoci		

### Pathogenese

Der Erreger der ZNS-Tuberkulose ist in den meisten Fällen **Mycobacterium tuberculosis**, in seltenen Fällen Mycobacterium bovis. Andere Mykobakterien spielen nur bei hochgradig immunkompromittierten Patienten eine Rolle. Mycobacterium tuberculosis ist ein unbewegliches Stäbchen,  $0,5 \times 4,0 \mu\text{m}$  groß. In der Ziehl-Neelsen-Färbung ist es säurefest. Auf speziellen Medien braucht Mycobacterium tuberculosis bis zu 8 Wochen, um eindeutiges Wachstum zu zeigen. Die Primärinfektion betrifft üblicherweise die Lunge, seltener den Gastrointestinaltrakt. Gelegentlich ist die Primärinfektion nicht zu eruieren. Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose leiden an einer miliaren Tuberkulose (Garcia-Monco 2014).

### Klinik

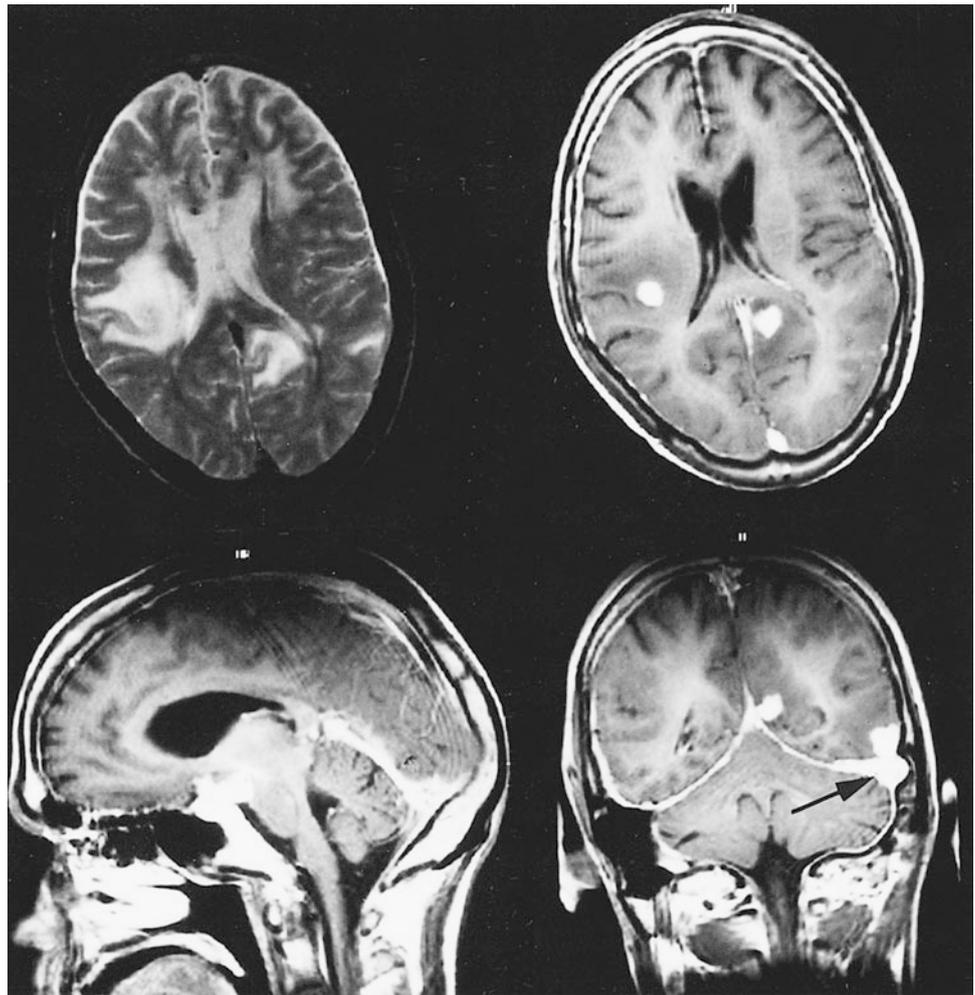
Tuberkulöse Meningitis, tuberkulöse Enzephalopathie, intrakranielle Tuberkulome und tuberkulöse Hirnabszesse (selten) sind die typischen Syndrome einer ZNS-Tuberkulose (Thwaites et al. 2012).

### Tuberkulöse Meningitis

- ▶ Die häufigste Ursache einer chronischen Meningitis, deren Gründe infektiös und nichtinfektiös sein können (Differenzialdiagnose im Abschn. 7), stellt die Tuberkulose dar.

Eine tuberkulöse Meningitis beginnt mit einer Prodromalphase, die üblicherweise einige Wochen dauert und durch

**Abb. 6** MRT (T1- bzw. T2-gewichtet): Basale Meningitis (Pfeil) und multiple Tuberkulome



Gewichtsverlust, Leistungseinbußen, Apathie und Irritabilität gekennzeichent ist. Ein organisches Psychosyndrom, Verwirrtheit und depressive Symptomatik können folgen. Kopfschmerzen, Fotophobie und mäßig ausgeprägte Nackensteifigkeit sind typisch. Fieber kann, muss aber nicht vorhanden sein. Bei Patienten mit einer basalen Meningitis (Abb. 6 und 7) kommt es zu einer klassischen Trias:

- Hirnnervenausfall,
- Arteriitis der großen basalen Hirngefäße,
- Hydrozephalus.

Wenn ein Patient mit einer chronischen tuberkulösen Meningitis nicht rechtzeitig behandelt wird, schreitet die Symptomatik mit zunehmender Hirndruckentwicklung, meist durch einen Hydrozephalus, fort, es entwickeln sich Bewusstseinsstörung, Koma, Dekortikation, Dezerebration und schließlich Exitus letalis innerhalb von Wochen. In seltenen Fällen kann der Verlauf protrahierter, gelegentlich aber auch deutlich fulminanter sein. In Einzelfällen ist das erste, führende Symptom das einer **zerebralen Ischämie** bei

**Arteriitis** einer basalen großen hirnzuführenden Arterie oder der perforierenden Äste der Arteria cerebri media. Krampfanfälle können zu jedem Zeitpunkt vorkommen.

**Tuberkulöse Enzephalopathie** Eine tuberkulöse Enzephalopathie kommt praktisch nur bei **Kindern** vor, gelegentlich sogar ohne Meningitis. Es dürfte sich um eine pathologische Immunreaktion handeln, welche durch ein diffuses Ödem der weißen Substanz charakterisiert ist. Die Patienten zeigen typischerweise einen akuten Beginn mit Krampfanfällen, Koma und Dezerebration.

**Intrakranielle Tuberkulome** Einzelne oder multiple Tuberkulome können in allen Regionen des Gehirns vorkommen, sowohl mit als auch ohne Begleitmeningitis (Abb. 6 und 8). Die meisten Patienten zeigen die typischen subjektiven und objektiven Zeichen einer Raumforderung, z. B. Krampfanfälle, Hemiparese oder andere fokale Defizite. Zerebelläre Symptome, Hirnstammsymptome und/oder obstruktiver Hydrozephalus sind Zeichen von raumfordernden Tuberkulomen in der hinteren Schädelgrube. Trotz tuberkulostati-



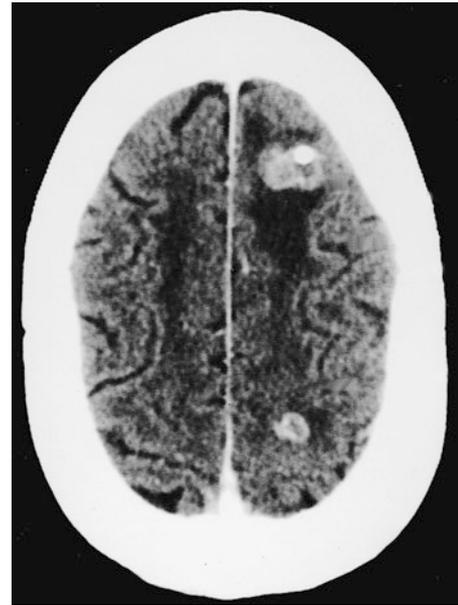
**Abb. 7** Chronische Meningitis (Tuberkulose), massiv basal akzentuiert

scher Therapie können in den ersten Monaten Tuberkulome an Größe zunehmen.

**Tuberkulöse Hirnabszesse** Die klinische Symptomatik ist geprägt durch erhöhten Hirndruck, fokale Defizite und Anfälle und ist nicht von bakteriellen Abszessen anderer Ätiologie zu differenzieren. Tuberkulöse Abszesse haben histologisch keine granulomatösen Veränderungen in der Abszesswand.

### Diagnostik

Die folgende Übersicht zeigt die stufenweise Durchführung der wichtigsten diagnostischen Schritte. Der Liquor ist üblicherweise pathologisch verändert, ausgenommen bei Patienten mit isolierten intrakraniellen Tuberkulomen. Er ist meistens klar bzw. nur geringgradig trübe oder gelblich, der Öffnungsdruck ist häufig erhöht. Die Ratio von Liquor-Glukose zu Serum-Glukose ist geringgradig erniedrigt, jedoch nie so massiv wie bei einer akuten bakteriellen Meningitis. Die Liquorzytologie ist durch ein gemischtes Zellbild, jedoch häufig durch mononukleäre Pleozytose gekennzeichnet und überschreitet selten 300 Zellen/ $\mu$ l. Bei Liquorzirkulationsstörungen ist das Liquoreiweiß massiv erhöht, und die Farbe kann gelblich (xanthochrom) sein. In den meisten Fällen (70–90 %) ist der direkte Nachweis von säurefesten Stäbchen im Liquor nicht möglich. Bei 30–50 % der Patienten gelingt eine Anzuchtung von *Mycobacterium tuberculosis*; aufgrund des langsamen Wachstums dauert eine Kultur jedoch bis zu 8 Wochen. Der Direktnachweis von *M. tuberculosis*-Genom mittels **PCR** hat eine Sensitivität von weniger als 60 %. Die Sensitivität und Spezifität der Liquorkultur ist



**Abb. 8** CT: Multiple Tuberkulome

ebenso in diesem Bereich. Zunehmend an Bedeutung gewinnt der T-Zell-Interferon-Gamma-Release-Assay (TIGRA) (Qin et al. 2015). Dieser Test ist derzeit nur für die Blutuntersuchung validiert und kann zwischen einer latenten und manifesten Infektion nicht unterscheiden. Erste Ergebnisse in einer prospektiven Fallserie für Liquoruntersuchung sind jedoch vielversprechend. Die Bestimmung der Adenosinaminase im Liquor hat sich für die Routinediagnostik nicht durchgesetzt.

### Diagnostische Schritte bei Verdacht auf ZNS-Tuberkulose

- Detaillierte Anamnese und neurologische Untersuchung
- Fundoskopie (Papillenödem? Retinale Tuberkulome?)
- Liquorpunktion inkl. mikrobiologischer Aufarbeitung
- CT mit Kontrastmittel
- MRT mit Kontrastmittel
- Transkranielle Dopplersonografie
- Zerebrale Angiografie
- Biopsie der Meningen oder Tuberkulome
- (Peripheres Blutbild/Blutsenkung)
- (Intradermale Hauttests)
- TIGRA (Elispot, Quantiferon)
- Thoraxröntgen/Thorax-CT
- Magensaft-, Sputum-, Harnkultur

Der Nachweis einer systemischen Infektion mit *M. tuberculosis* erhärtet die Diagnose: Magensaft, Sputum und Harn sollen auf *M. tuberculosis* mittels Ziehl-Neelsen-Färbung sowie Kultur untersucht werden. Tine-Test sowie andere intradermale Hauttests sind nur bedingt verwertbar, sie können bei bis zu 40 % der Patienten negativ sein. Thoraxröntgen und Thorax-CT sind bei etwa 50 % der Patienten mit ZNS-Tuberkulose negativ.

In CT und vor allem MRT zeigen sich charakteristische, aber nicht pathognomonische Veränderungen: obstruktiver Hydrozephalus, Kontrastmittelanreicherung im Bereich der basalen Meningen sowie ischämische Läsionen können bei einem Großteil der Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden werden. Eine zerebrale Angiografie kann unspezifische vaskuläre Stenosen oder Okklusionen als vaskulitische Veränderungen zeigen. Elektrophysiologische Methoden helfen in der pathogenetischen Differenzierung nicht weiter. Die TCD kann frühzeitig eine sich entwickelnde Vaskulitis entdecken helfen. Nur selten ist eine Biopsie der Meningen für histologische, mikrobiologische und immunologische Untersuchungen indiziert.

### Therapie

Die spezifische Chemotherapie einer ZNS-Tuberkulose besteht aus einer **Vierfachkombination** mit **Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid** und **Ethambutol**. Bei langem Bestehen bzw. klinisch oder bildgebend sehr ausgedehnten Befunden wird eine Fünffachtherapie empfohlen. In solchen Fällen wird Cycloserin hinzugefügt. Die Dauer der spezifischen Chemotherapie der ZNS-Tuberkulose mit der **Vierfachkombination** ist **für mindestens 3–6 Monate**, eine **Dreifachkombinationstherapie** für **weitere 6–9 Monate** unter entsprechenden klinischen, Neuroimaging- und Liquorkontrollen notwendig (Jullien et al. 2016). Auf die zunehmende Problematik von multiresistenten Tuberkelbakterien ist zu achten. Die spezifischen Chemotherapeutika, Dosierung, Applikationsart, ZNS-Penetrationsfähigkeit sowie Nebenwirkungen sind in Tab. 8 aufgeführt.

Bei Auftreten eines Hydrocephalus occlusus ist die frühestmögliche Anlage eines ventrikuloatrialen bzw. ventrikuloperitonealen Shunts unter der spezifischen tuberkulostatischen Therapie essenziell. Raumfordernde Tuberkulome können eine entsprechende neurochirurgische Intervention notwendig machen, normalerweise werden allerdings Tuberkulome konservativ unter engmaschigem CT-Monitoring behandelt. In Einzelfällen wurde eine initiale Größenzunahme der Tuberkulome nach Beginn der spezifischen Chemotherapie beobachtet.

Grundsätzlich sollten jedem Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose und negativem HIV-Status Kortikosteroide über 4 Wochen – mit anschließender schrittweiser Reduktion – verabreicht werden (Prednisolon 2,5 mg/kg KG und Tag, Dexamethason 0,4 mg/kg KG und Tag) (Prasad et al.

2016). Eine adjuvante Kortisontherapie reduziert jedoch nur die Mortalität und nicht die Morbidität.

### Prognose

Die Gesamtmortalität der ZNS-Tuberkulose beträgt 15–30 %. Eine Chemotherapie sollte bereits bei begründetem Verdacht auf eine ZNS-Tuberkulose erfolgen. Trotz adäquater Therapie verschlechtert sich bei manchen Patienten initial die tuberkulöse Meningitis, und die Tuberkulome vergrößern sich. Bis zu 50 % der Patienten werden zumindest leichte Residualsymptome davontragen, 25 % deutliche. Residualsymptome können multiple Infarkte, Hydrozephalus und permanente Hirnnervenschädigungen sein. Die Prognose von Patienten mit atypischen Mykobakterien ist deutlich schlechter.

### Fallbeispiel: ZNS-Tuberkulose

Eine 59-jährige Patientin mit jahrzehntelanger primär chronischer Polyarthritiden wird auf Infliximab eingestellt. Etwa 6 Monate nach Beginn dieser Therapie entwickelt die Patientin Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen sowie innerhalb einer Woche eine mäßiggradige beidseitige periphere Nervus-facialis-Parese, außerdem eine bilaterale submandibuläre Lymphknotenvergrößerung. Die Patientin wird mit Verdacht auf Meningitis in die neurologische Notaufnahme gebracht.

Neurologisch findet sich ein unverändertes Bild, keine zentralnervöse Herdsymptomatik, keine Bewusstseinsveränderung. Eine zerebrale Computertomografieuntersuchung zeigt eine basal akzentuierte Anspeicherung, bei fraglich erweitertem Ventrikelsystem. Die Lumbalpunktion zeigt 700 Zellen/μl (zytologisch: gemischtzellig), einen mäßiggradig erniedrigten Liquorzucker (Liquorserum-Glukose-Ratio 0,34) und ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß (188 mg/dl [normal <50 mg/dl]). Aufgrund der medikamentösen Voranamnese und der klinischen Präsentation sowie der klinischen und computertomografischen Präsentation besteht der Verdacht auf eine basale Meningitis, vermutlich durch *Mycobacterium tuberculosis* bedingt. Aus dem Liquor werden Ziehl-Neelsen-Färbung, *Mycobacterium-tuberculosis*-PCR und -Kultur angelegt. PCR (innerhalb von 24 Stunden) und Kultur (nach 4 Wochen) beweisen die Verdachtsdiagnose einer *Mycobacterium-tuberculosis*-Meningitis. Die extrazerebrale Bildgebung ergibt multiple geschwollene Lymphknoten (submandibulär, hilar, abdominal). Bei gesicherter ZNS-Tuberkulose wird auf eine Biopsie der Lymphknoten verzichtet, die Diagnose einer ZNS-Tuberkulose mit der Verdachtsdiagnose auf miliare Tuberkulose erweitert. Unter vierfacher tuberkulostatischer Therapie (Rifampicin, INH, Ethambutol, Pyrazinamid) unter Beifügung von Dexamethason und Vitamin B<sub>6</sub> erholt sich die Patientin relativ rasch. Sie kann nach 6 Wochen in häusliche

**Tab. 8** Spezifische Chemotherapie der ZNS-Tuberkulose

Medikament	Dosis	Applikation	ZNS-Penetration	Nebenwirkungen
Isoniazid	8–10 mg/kg KG und Tag (max. 600 mg/Tag) Einzeldosis	Oral	+++	Periphere Neuropathie (Pyridoxinantagonismus!) Sehr selten Enzephalopathie
Rifampicin	10 mg/kg KG und Tag Einzeldosis	i. v./oral	++	Hepatopathie Permanente Leberschädigung (selten) Gastroenteritis
Ethambutol	15–25 mg/kg KG und Tag, aufgeteilt auf 4 Einzeldosen (max. 1600 mg/Tag)	Oral	++	N.-opticus-Schädigung
Pyrazinamid	30 mg/kg KG und Tag in aufgeteilten Dosen (max. 2 g/Tag)	Oral	+++	Gastrointestinal Lebertoxizität Arthralgien, Myalgien
Streptomycin	15–20 mg/kg KG und Tag einmal täglich (max. 1000 mg/Tag)	i. m.	+	Schädigung des N. statoacusticus Nierentoxizität
Ethionamid (Second Line)	15 mg/kg KG und Tag in aufgeteilten Dosen	Oral	+++	Gastrointestinal Lebertoxizität Hyperglykämie bei Diabetikern
Thiacetazon (Second Line)	3 mg/kg KG und Tag in aufgeteilten Dosen (max. 150 mg/Tag)	Oral	+	Keine Nebenwirkungen
Para-Aminosalicylsäure (Second Line)	0,2 g/kg KG und Tag in aufgeteilten Dosen (max. 12 g/Tag)	Oral	+	Gastrointestinal
Cycloserin (Second Line)	10–15 mg/kg KG und Tag in aufgeteilten Dosen (langsam einschleichend)	Oral	+++	Gastrointestinal Krampfanfälle Neuropsychologische Symptome Psychosen
Levofloxacin (Second Line)	500–1000 mg/Tag	Oral/i.v.	+	Gastrointestinal
Moxifloxacin (Second Line)	400 mg/Tag	Oral/i.v.	+	Gastrointestinal
Linezolid (Second Line)	600 mg/Tag	Oral/i.v.	+++	Optikusneuropathie Neuropathien

Pflege entlassen werden, die tuberkulostatische Therapie wird nach 2 Monaten auf eine Dreifachtherapie und nach weiteren 3 Monaten auf eine Zweifachtherapie reduziert. Sie steht in engmaschiger neurologischer und rheumatologischer Kontrolle.

3. Welche viralen Erreger sind die am häufigsten gesehenen Auslöser einer Meningoenzephalitis?
4. Durch welche Bakterien und durch welche anderen nicht-bakteriellen Erreger kann eine eitrige Hirnhautentzündung bedingt werden?
5. Welcher Erreger ist die häufigste Ursache für eine chronische Meningitis?

## 9 Facharztfragen

1. *Listeria monocytogenes* verursachen besonders bei älteren/alten Menschen das klinische Bild einer Rhombenzephalitis, einer bakteriellen Meningitis, gelegentlich auch eines Hirnabszesses. Welches Antibiotikum ist das Mittel der ersten Wahl bei *Listeria-monocytogenes*-bedingter Infektion des zentralen Nervensystems?
2. Menschen, die einen engen Kontakt mit einem Meningokokken-Meningitispatienten hatten, sollten welches Chemoprophylaktikum einnehmen?

## Literatur

- Ajdukiewicz KM, Cartwright KE et al (2011) Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 11:293–300
- Arslan F, Meynet E et al (2015) The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:1213–1221
- Baxter M, Jacobson K et al (2016) Moxifloxacin should not be discounted in the treatment of bacterial meningitis. *J Infect* 73:173–174
- Beer R, Pfäusler B et al (2010) Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Curr Opin Crit Care* 16:117–122

- Bennett JE (2015) Chronic meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Hrsg) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8. Aufl. Churchill Livingstone/Elsevier, London, S 1138–1143
- Brouwer MC, Thwaites GE et al (2012) Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 380: 1684–1692
- Brouwer MC, McIntyre P et al (2015) Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD004405
- Buchholz G, Koedel U et al (2016) Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care* 20:312
- Castelblanco RL, Lee M et al (2014) Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 14:813–839
- Chaya S, Dangor Z et al (2016) Incidence of tuberculosis meningitis in a high HIV prevalence setting: time-series analysis from 2006 to 2011. *Int J Tuberc Lung Dis* 20:1457–1462
- Daugla DM, Gami JP et al (2014) Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet* 383:40–47
- Domingo P, Pomar V et al (2013) The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis* 13:108
- Dubos F, Korczowski B et al (2008) Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:1157–1163
- Ducharme-Crevier L, Mills MG et al (2016) Use of transcranial Doppler for management of central nervous system infections in critically ill children. *Pediatr Neurol* 65:52–58. pii: S0887-8994(16)30121-7 (im Druck)
- European Centre for Disease Prevention and Control (2014) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm
- Garcia-Monco JC (2014) Tuberculosis. *Handb Clin Neurol* 121: 1485–1499
- Glimåker M, Johansson B et al (2014) Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PLoS One* 9, e91976
- Helbok R, Broessner G et al (2009) Chronic meningitis. *J Neurol* 256:168–175
- Jullien S, Ryan H et al (2016) Six months therapy for tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD012091
- Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE et al (2009) Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child* 94:607–614
- Kastenbauer S, Pfister HW (2003) Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126:1015–1025
- Klein M, Koedel U et al (2011) Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis. *Crit Care* 15:R281
- Klein M, Bühler R et al (2016) Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. *Aktuelle Neurologie* 4:358–368
- Lucas MJ, Brouwer MC et al (2016) Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect* 73:18–27
- Lummel N, Koch M et al (2016) Spectrum and Prevalence of Pathological Intracranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Acute Bacterial Meningitis. *Clin Neuroradiol* 26:159–167
- Martin NG, Iro MA et al (2016) Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 16:1279–1287
- McGill F, Heyderman RS et al (2016) Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 15:391–404
- McIntyre PB, O'Brien KL et al (2012) Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 380:1703–1711
- Mourvillier B, Tubach F et al (2013) Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 310: 2174–2183
- Nigrovic LE, Malley R et al (2008) Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 122:726–730
- Pagliano P, Attanasio V et al (2015) *Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: distinctive characteristics of the clinical and laboratory presentation. *J Infect* 71:134–136
- Pelkonen T, Roine I et al (2011) Slow initial  $\beta$ -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 11:613–621
- Pfaußler B SH et al (2003) Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 98:1040–1044
- Pfister HW, Roos KL (2005) Bacterial meningitis. In: Roos KL (Hrsg) *Principles of neurologic infectious diseases*. McGraw-Hill, New York, S 13–28
- Prasad K, Singh MB et al (2016) Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002244
- Proulx N, Fréchette D et al (2005) Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 98:291–298
- Qin L, Zhang L et al (2015) Diagnostic value of T-cell interferon- $\gamma$  release assays on cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis. *PLoS One* 10, e0141814
- Schmutzhard E (2000) *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*. Thieme, Stuttgart
- Schmutzhard E, Williams KJ et al (1995) A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 36(Suppl A): 85–97
- Steiner I, Schmutzhard E et al (2012) EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol* 19:1278–1291
- Thønnings S, Knudsen JD et al (2016) Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 22:725–730
- Thwaites GE, van Toorn R et al (2012) Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 12:999–1010
- Tunkel AR, Hartman BJ et al (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39:1267–1284
- Van de Beek D, de Gans J et al (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 35:1849–1859
- Van de Beek D, Drake JM et al (2010) Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 362:146–154
- Van de Beek D, Brouwer MC et al (2012) Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 380:1693–1702
- Van de Beek D, Cabellos C et al (2016) ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 22 (Suppl 3):S37–S62
- Viallon A, Desseigne N et al (2011) Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 15:R136
- Waight PA, Andrews NJ et al (2015) Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 15:535–543