



Das Gehirn, das Rückenmark und ihre Häute sind trotz der Barriere, die die Blut-Hirn-Schranke darstellt, Zielorgane einer Vielzahl unterschiedlicher Erreger. Die Infektion erfolgt meist hämatogen, seltener direkt nach Traumen oder Übergreifen einer Infektion aus den Nasennebenhöhlen. Die bakterielle Meningitis mit ihren verschiedenen Erregern und Verlaufsformen führt zu hohem Fieber und Nackensteifigkeit. Nicht selten entwickeln sich Symptome einer Meningoenzephalitis mit epileptischen Anfällen, neurologischen Herdsymptomen und Bewußtseinsstörung. Die tuberkulöse Meningitis wird wieder häufiger. Sie war früher ein besonderes diagnostisches Problem, das heute durch molekularbiologische Untersuchungen leichter gelöst werden kann. Die Clostridieninfektion Tetanus wird hier besprochen, obwohl sich ihre Symptome fast ausschließlich am peripheren Nervensystem manifestieren.

Die Neurolyues, die man beherrscht glaubte, nimmt wieder an Häufigkeit zu. Die Neuroborreliose ist eine andere Treponemeninfektion mit charakteristischen Krankheitsstadien und guten Therapiemöglichkeiten.

## 18.1 Bakterielle Meningitis

### 18.1.1 Akute, eitrige Meningitis

**Definition.** Die eitrige Meningitis ist eine *Leptomeningitis*, d. h. eine bakterielle Entzündung von Pia mater und Arachnoidea. Bei bestimmten Formen ist mehr die Konvexität des Gehirns, bei anderen mehr die Hirnbasis befallen. Grundsätzlich sind aber die weichen Häute von Gehirn und Rückenmark in ihrer ganzen Ausdehnung erkrankt.

**Pathologie.** Der Subarachnoidalraum ist mit serös-eitrigem Exsudat gefüllt. Die Entzündung ergreift regelmäßig auch die Ependymauskleidung der Ventrikel. Häufig ist die oberflächliche Hirnrinde entzündlich infiltriert (Meningoenzephalitis). Die Hirnnerven und Rückenmarkswurzeln, die den Subarachnoidalraum durchziehen, sind vielfach ebenfalls ergriffen.

**Epidemiologie.** In Mitteleuropa rechnet man mit einer Inzidenz von etwa 5–10 Fällen pro 100 000 Einwohnern. Die Häufigkeit ist etwas zurückgegangen, vor allen Dingen durch die Einführung der Haemophilus influenzae-Impfungen im Kindesalter. Dort war dieser Keim bis vor wenigen Jahren die bei weitem häufigste

Ursache der Meningitis. In Entwicklungsländern ist die Meningitis, besonders auch die epidemisch auftretende Meningokokkenmeningitis, weitaus häufiger geworden und gehört bei Kindern zu den häufigsten Todesursachen überhaupt.

**Pathogenese.** Die *Erreger* können *hämatogen*, *fortgeleitet* von Entzündungen in benachbartem Gewebe und durch *offene Hirnverletzung* in die Meningen gelangen.

- Die *hämatogene Meningitis* entsteht bei der Generalisierung einer bakteriellen Infektion (z. B. Meningitis epidemica) oder durch Streuung aus einem chronischen Eiterherd. Die Erreger können oft in der Blutkultur nachgewiesen werden.
- Die *fortgeleitete Meningitis* geht meist vom Mittelohr, dem Mastoid oder den Nasennebenhöhlen aus. Im Verlauf einer akuten oder chronischen Otitis media, Mastoiditis oder Nebenhöhlenentzündung dringen die Erreger per continuitatem oder über eine eitrige Thrombophlebitis in den Subarachnoidalraum vor (Symptomatik der septischen Sinusthrombose s. Kap. 7).
- Ein weiterer Infektionsweg ist bei *Schädel- und Schädelbasisfrakturen* gegeben, v. a. wenn die Dura eingerissen ist. Prädilektionsorte sind die Hinterwand der Stirnhöhle, die die rostrale Begrenzung der vorderen Schädelgrube ist, die Lamina cribiformis

des Siebbeins und das Felsenbein. Die Häufigkeit wird mit 10 bis 30% bei fronto-basalen Frakturen angegeben. Bei diesen Verletzungen können Pneumokokken, die das Mittelohr und die Nebenhöhlen besiedeln, in den Subarachnoidalraum einwandern.

- Bei **offener Hirnverletzung** gelangen Eitererreger direkt in die Liquorräume und führen sofort oder innerhalb der ersten 2 Wochen zur Hirnhautentzündung.

### Erregerspektrum

Viele Bakterien können eine Meningitis auslösen. In bestimmten Altersgruppen sind manche Keime besonders häufig, andere relativ selten. Im Erwachsenenalter stehen **Pneumokokken** und **Meningokokken** im Vordergrund. Zunehmend häufig werden **Staphylokokken** und **Listerien** nachgewiesen. Gramnegative **Enterobakterien** sind relativ selten. Eine Übersicht über die häufigsten Keime in den verschiedenen Altersgruppen gibt Tabelle 18.1.

Auch manche Vorerkrankungen prädestinieren zur Meningitis mit bestimmten Keimen:

- Bei **hals-nasen-ohrenärztlichen Infektionen** (Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis) ist eine Infektion mit Pneumokokken sehr wahrscheinlich. Meningokokken sind hier seltener.
- Nach **Schädeltraumen** mit offener Verletzung sind Pneumokokken, Staphylokokken und Haemophilus influenzae die häufigsten Erreger.
- Bei **immunsupprimierten** Patienten liegen oft Listerien oder Enterokokken vor.
- Patienten **nach Milzentfernung** sind für eine Pneumokokkenmeningitis prädestiniert.
- Bei **Alkoholismus** kommt es oft zur Listerienmeningitis.
- Vorangegangene **Hautinfektionen** oder **Abszesse** führen hämatogen zur Staphylokokkenmeningitis.

### Symptome

Auf eine detaillierte Beschreibung einzelner Meningitisformen und -verläufe wird hier verzichtet, da das klinische Bild in aller Regel keine ätiologische Differenzierung gestattet, sondern für alle Formen der bakteriellen Meningitis sehr ähnlich ist.

In vielen Fällen beginnt die Meningitis mit einem **Prodromalstadium** von wenigen Stunden oder Tagen: Die Kranken fühlen sich matt und abgeschlagen, frösteln, klagen über Kopfweh und Gliederschmerzen und haben eine leichte Temperaturerhöhung.

Mit dem Ausbruch der vollen, meningitischen Symptomatik setzen **heftigste Kopfschmerzen** ein. Rasch entwickelt sich **Nackensteifigkeit**, oft mit Opisthotonus (*griech.* opisthen, rückwärts).

Bei der Untersuchung sind die Dehnungszeichen nach Lasègue, Kernig und Brudzinski stark positiv. Der Leib der Kranken ist eingezogen. Oft liegen sie in Seitenlage mit gebeugten Armen und Beinen im Bett.

Die Haut ist, besonders am Rumpf, so hyperpathisch, dass schon leichte Berührungen sehr starke Schmerzen auslösen. Auch Sinnesreize werden als quälend empfunden.

Das **Bewußtsein** ist oft **getrübt**, die Patienten sind verwirrt oder delirant. In schweren Fällen vertieft sich die Somnolenz zum Koma.

Gewöhnlich besteht **Konjunktivitis** mit Lichtscheu. Häufig entwickelt sich auch ein febriler Herpes labialis, der für schwere Meningokokken- und Pneumokokkeninfektionen charakteristisch ist. Die **Temperatur** ist auf über 39 °C erhöht. Das Fieber verläuft septisch oder als Continua. Im Anfangsstadium kommt es oft zum Erbrechen.

**Komplikationen.** Bei manchen Patienten findet man **petechiale Hautblutungen**, besonders bei Meningokokken-, seltener bei Pneumokokkeninfektion. Das **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom**, das bei **Meningokokkensepsis** vorkommt, ist durch eine disseminierte, intravasale Gerinnung, Sepsis und ausgeprägte Hautveränderungen gekennzeichnet. Wenn die Meningitis oder besser Meningoenzephalitis als Folge einer septisch streuenden Endokarditis entstanden ist, können auch in anderen Körperregionen in der Haut septische Embolien gefunden werden. Ein Lungenversagen (**ARDS**, adult respiratory distress syndrome) ist bei schwerer Meningitis häufig. Die Infektion prädestiniert zu Venenthrombosen und Lungenembolien.

Manchmal ist, besonders bei jüngeren Patienten mit Pneumokokkenmeningitis, der Verlauf so foudroyant, dass innerhalb von 24 Stunden trotz sofortiger Behandlung der Tod durch maximale Hirnschwellung eintritt.



Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen und Fieber sind die Leitsymptome der bakteriellen Meningitis. Nicht selten treten auch enzephalitische Begleitsymptome, wie Verwirrtheit, Bewußtseinsstrübung, manchmal auch eine akute Psychose hinzu.

**Tabelle 18.1.** Bakterielle Meningitis: Erregerspektrum, Erkrankungsalter und prädisponierende Faktoren in Mitteleuropa. (Mod. nach Pfister u. Roos, in Hacke et al. 1994; nach Pfister, in Brandt et al. 1996)

Erkrankungsalter	
Altersgruppe	Erreger
Säuglinge, bis 1. Lebensjahr	1. Enterobakterien (E. coli) 2. Streptokokken (B) seltener: Klebsiellen, Proteus, Pseudomonas, Listerien, Enterobacter
Kinder, 1.–6. Lebensjahr	1. Hämophilus influenzae <sup>a</sup> 2. Meningokokken 3. Pneumokokken seltener: Streptokokken, Staphylokokken, Pseudomonas, Listerien
Schulkinder, Jugendliche	1. Meningokokken 2. Pneumokokken 3. Hämophilus influenzae <sup>a</sup> seltener: Streptokokken, Pseudomonas, Listerien
Erwachsene	1. Pneumokokken 2. Meningokokken seltener: Streptokokken, Staphylokokken, Listerien
Prädisponierende Faktoren	
Vorerkrankung oder besondere Situation	Erreger
HNO-Infektion	1. Pneumokokken 2. Meningokokken
Offenes Schädeltrauma, Durafistel	1. Pneumokokken 2. Staphylokokken 3. H. influenzae
Nach neurochir. Eingriffen, Ventrikelkatheter	1. Staphylokokken 2. Pseudomonas
Endokarditis	1. Staphylokokken 2. Streptokokken 3. Enterokokken
Immunsuppression	1. Listerien 2. Staphylokokken und viele andere
Alkoholismus	1. Pneumokokken 2. Listerien
Drogenabusus (i. v.)	Staphylokokken
Sammelunterkunft (Heim, Kaserne, Kindergarten)	Meningokokken

<sup>a</sup> Durch Schutzimpfung gegen H. influenzae Typ b nimmt die Häufigkeit stark ab.

## Diagnostik

**Serologie.** Die *BSG* ist stark beschleunigt. Im Blutbild findet sich eine erhebliche *Leukozytose mit Linksverschiebung*. Beim Verdacht auf eine eitrige Meningitis muß versucht werden, den Erreger durch *Blutkulturen*

(mehrfach abnehmen, besonders im Fieberanstieg) zu identifizieren. Sie sind bei 30–50% der Patienten positiv.

**Liquordiagnostik.** Der Liquor steht unter *erhöhtem Druck*. Er ist *trübe bis eitrig* und enthält massenhaft segmentkernige Leukozyten (3000 bis 20 000, Abb. 18.1c).



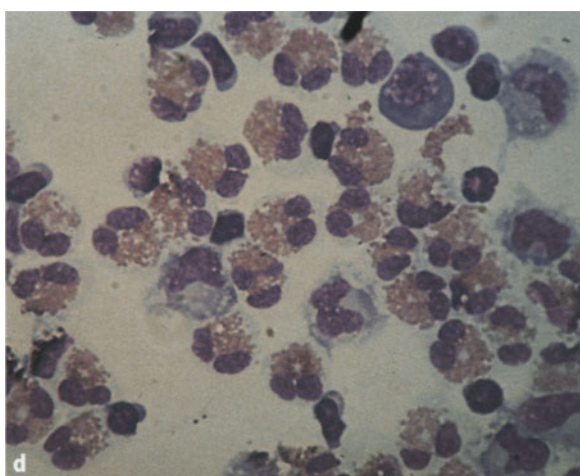
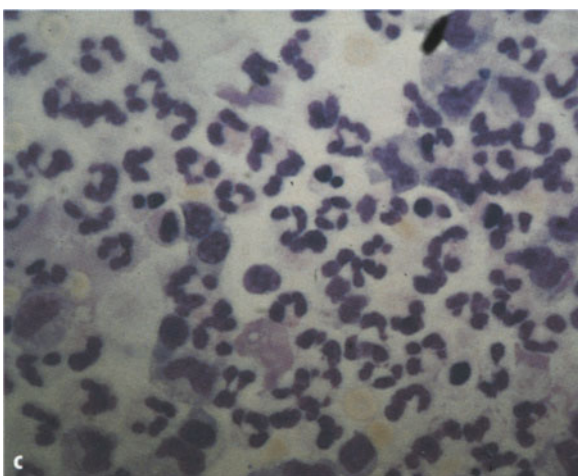
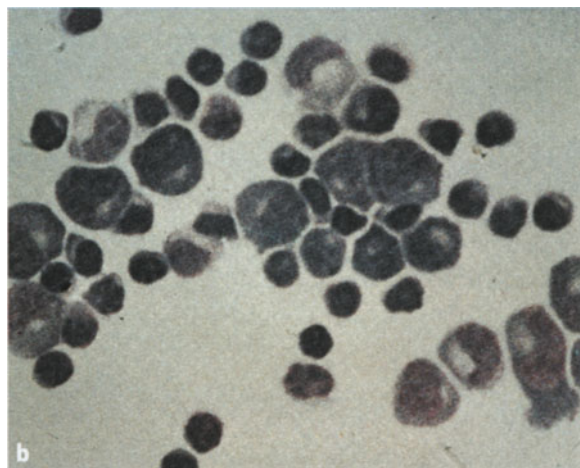
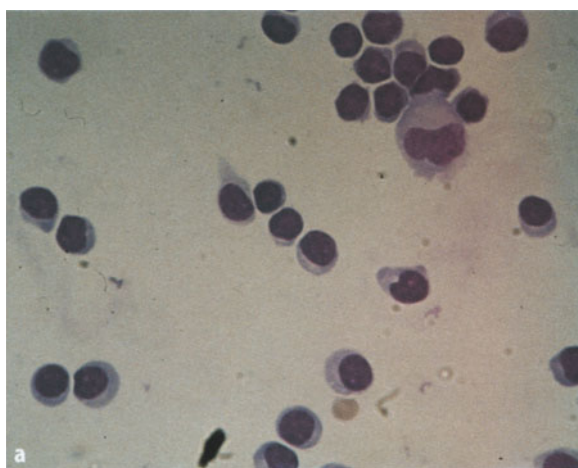


Abb. 18.1 a–d. Liquorbefunde. a *Liquorzentrifugenpräparat, May-Grünwald-Giemsa-Färbung.* Lymphomonocytäre Pleozytose mit kleinen, monomorphen Lymphozyten und einzelnen Monozyten. b Lymphomonocytäre Pleozytose mit kleinen, monomorphen Lymphozyten, transformierten Lymphozyten und Plasmazellen, einzelne Monozyten. c Exsudative

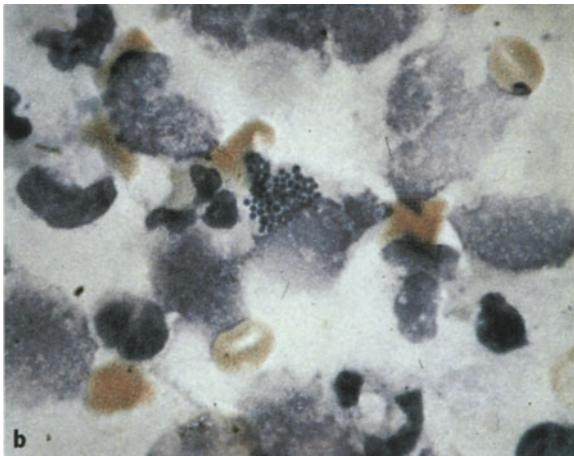
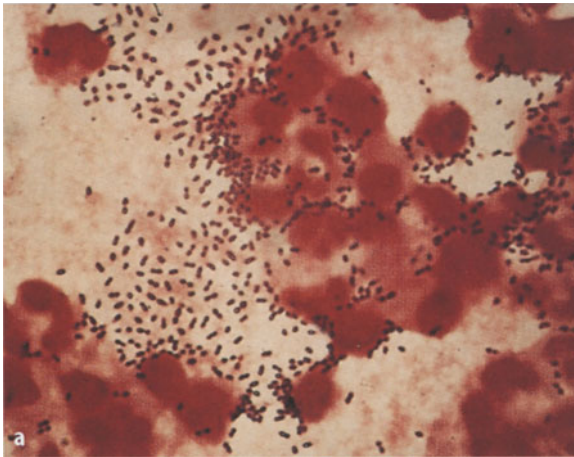
Phase einer eitrigen Meningitis mit überwiegend neutrophilen Granulozyten und wenigen Lymphozyten und Monozyten. d Tuberkulöse Meningitis mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten. (Brigitte Storch-Hagenlocher, Brigitte Wildemann, Heidelberg)

Initial findet sich eine vorwiegend gemischtzellige **Zellvermehrung** auf 1000–2000/μl, im späteren Verlauf jedoch überwiegen Granulozyten (mehrere 10000/μl, Abb. 18.1b,c). Eine apurulente Meningitis mit sehr niedriger Zellzahl findet sich bei immunsupprimierten Patienten, bei denen auch seltene Keime eine bakterielle Meningitis auslösen können.

Der **Liquorzucker** ist unter ein Drittel der Serumglukose abgesunken, d. h. auf ca. 1,2 mmol/l oder weniger, während das **Laktat** stark erhöht ist. Fallende Laktatspiegel zeigen eine Besserung, erneuter Anstieg ein Rezidiv an.

Eine starke **Eiweißvermehrung** aufgrund der Blut-Hirn-Schrankenstörung ist typisch. Oligoklonale Banden oder intrathekale IgG-Vermehrung gehören nicht zum Bild der bakteriellen Meningitis, zumindest nicht in der Anfangsphase.

**Bakteriologie.** Bei jedem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis, selbst wenn das Punktat nicht eitrig ist, soll vor der Behandlung Liquor zur **bakteriologischen Diagnostik** entnommen werden. Die Erregeridentifikation ist mikroskopisch oder kulturell möglich. Nur bei etwa 50% der Patienten mit eitriger Meningitis gelingt der



direkte Erregernachweis (Abb. 18.2 a–c), kulturell gelingt der spätere Nachweis bei 60–70%. Diese geringe Ausbeute kann durch antibiotische Vorbehandlung bedingt sein.



Die gesicherte, bakterielle Meningitis ist, wie viele andere entzündliche Krankheiten des Nervensystems, meldepflichtig (s. Tabelle 18.2).

**Neuroradiologie.** Das CT wird immer vor der LP durchgeführt. Zur Beurteilung von Kieferhöhlen, Stirnhöhlen und Siebbeinzellen ist die **Computertomographie** weit besser als konventionelle Röntgenaufnahmen des Schädels geeignet. Große Einschmelzungsherde des Mastoids oder eine Pneumatisationshemmung eines Warzenfortsatzes (chronische Mastoiditis) sind auf diese Weise ebenfalls zu erkennen.

Im CT sind auch die **Komplikationen der Meningitis**, wie Hydrozephalus, Abszeß oder Empyem erkennbar.

- Bei hydrozephaler Ventrikelerweiterung, besonders früh an der Erweiterung der Temporalhörner erkennbar, liegt meist eine Verklebung der Arachnoidea mit mangelhafter Liquorresorption vor.
- Im Kindesalter ist aber auch eine Aquäduktstenose infolge einer Ependymitis nicht selten.
- Subdurale Empyeme, erkennbar als oft gekammerte, hyperdense Flüssigkeitsansammlung mit kontrastmittelanreichernden Randstrukturen, kommen vor allem bei abwehrgeschwächten Kindern vor.

Im **MRT**, das bei Verdacht auf Meningitis in der Regel nicht indiziert ist, stellt sich die entzündliche Verdickung der Meningen gut dar (Abb. 18.3).

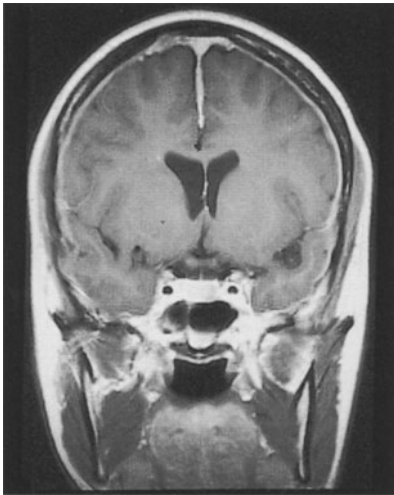


**Abb. 18.2 a–c.** Keime im Liquor. **a** *Liquorzytozentrifugenpräparat, Gram-Färbung.* Exsudative Phase einer eitrigen Meningitis mit Granulozytose und massenhaft, überwiegend extrazellulär liegenden, lanzettförmigen, grampositiven Diplokokken (*Streptokokkus pneumoniae*). **b** *Liquorzytozentrifugenpräparat, May-Grünwald-Giemsa-Färbung.* Exsudative Phase einer eitrigen Meningitis mit Granulozytose und traubenförmig in Haufen liegenden Kokken (in Kultur Nachweis von Staphylokokken). **c** *Liquor in Fuchs-Rosenthal-Zählkammer, Tuschefärbung.* Kryptokokkus neoformans mit dicker, ungefärbter Kapsel. (Brigitte Storch-Hagenlocher, Brigitte Wildemann, Heidelberg)



**Tabelle 18.2.** Meldepflichtige Infektionskrankheiten des Nervensystems

Meldung bei Krankheitsverdacht	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Botulismus</li> <li>- Fleckfieber</li> <li>- Poliomyelitis</li> <li>- Tollwut</li> <li>- Virusbedingtes, hämorrhagisches Fieber</li> <li>- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit</li> </ul>	
Meldung bei Erkrankung oder Tod	
Außer den oben aufgeführten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angeborene Zytomegalie</li> <li>- Listeriose</li> <li>- Lues</li> <li>- Toxoplasmose</li> <li>- Bruzellose</li> <li>- Leptospirose</li> <li>- Trichinose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malaria</li> <li>- Meningitis/Enzephalitis                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningokokken-Meningitis</li> <li>• Andere bakterielle Meningitiden</li> <li>• Virus-Meningoencephalitis</li> </ul> </li> <li>- Tuberkulöse Meningitis</li> </ul>



**Abb. 18.3.** Ausgedehnte Kontrastanhebung der Meningen bei bakterieller Meningitis (MRT, T1-gewichtete Darstellung mit paramagnetischer Kontrastverstärkung). (K. Sartor, Heidelberg)

### Therapie

Bei eitriger Meningitis leitet man unmittelbar nach der Liquorentnahme eine intravenöse, **antibiotische Behandlung** ein, die später entsprechend der speziellen Empfindlichkeit der Erreger variiert wird (Tabelle 18.3 a,b). Begonnen wird die Antibiose in der Regel erst, wenn Blutkulturen und Liquor abgenommen sind.

Dies gilt nicht für Fälle, in denen ein so akuter Verlauf der Meningitis vorliegt, dass die Patienten sehr schnell komatös werden. Dann behandelt man auch ohne vorherige Liquoruntersuchung.

Die **Wahl der Antibiotika** richtet sich nach dem vermuteten Keim. Man wird nicht so lange warten, bis ein Keimnachweis erfolgt ist. Eine Ausnahme ist gegeben, wenn bei eindeutiger Vorgeschichte mikroskopisch Diplokokken (Pneumokokken oder Meningokokken) im Ausstrich nachgewiesen werden. Dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Penizillin-G-Behandlung ( $4 \times 10$  Mega-IE/Tag in Kurzinfusionen) allein ausreichend ist, sehr hoch.

In manchen europäischen Ländern sind inzwischen penizillinresistente Pneumokokken in über 50% der Fälle nachgewiesen. Wenn sich dies auch in Mitteleuropa entwickelt, wird man in Zukunft die Therapie auf ein modernes Zephalosporin umsetzen müssen. Ansonsten richtet man sich bei der Auswahl der Antibiose nach einigen Regeln, wie sie in Tabelle 18.3 wiedergegeben sind: Zusammengefaßt bedeutet dies, dass man jüngere Patienten, die von zu Hause kommen und keine gravierenden Vorerkrankungen haben, mit Penizillin G behandeln könnte. In der Praxis wird dies allerdings meist nicht getan, sondern mindestens eine Zweierkombination (s. u.) eingesetzt. Vermutet man eine Immunschwäche oder kommt der Patient aus einem anderen Krankenhaus, wo er eine nosokomiale Infektion erlitten haben kann, behandelt man mit einer Dreierkombination. Andere Regeln sind der Tabelle zu entnehmen.

**Antibiotikakombinationen.** Es werden verschiedene Therapieschemata empfohlen, angefangen von einer **Zweierkombination** eines Zephalosporins mit einem Aminoglykosid oder mit Ampicillin (wegen der steigenden Zahl von Listerienmeningitiden) über eine

**Tabelle 18.3.** Therapie der bakteriellen Meningitis bei unbekanntem Erreger und gezielte Antibiose nach Erregernachweis (Jugendliche und Erwachsene). (Mod. nach Pfister u. Roos, in Hacke et al. 1994)

Bei unbekanntem Erreger		
Hinweise aus Vorgeschichte	Behandlungsschema	
Bislang gesund, nicht immunsupprimiert	Penicillin G 4 × 10 Mega oder Cephalosporin (3. Generation, z. B. Cefotaxim® 3 × 2 g) plus Aminoglykosid (Gentamycin 240–360 mg/Tag) oder Ampicillin (3 × 5 g)	
Nosokomial, nach OP, nach Trauma	Cephalosporin (3. Generation) plus Staphylokokkenpenicillin (z. B. Flucloxacillin 3 × 1 g) plus Aminoglykosid	
Immungeschwächt, Alkoholismus	Cephalosporin (3. Generation) plus Ampicillin 6 × 2 g Aminoglykosid Staphylokokkenpenicillin	
Bei bekanntem Erreger		
Erreger	Antibiotikum	Dosierung/Tag
Meningokokken	Penicillin G	4 × 6–10 Mega
	Ampicillin	3 × 5 g i. v.
	alternativ: Cephalosporin	
	Cefotaxim	3 × 2 g i. v.
	Ceftriaxon	2–4 g i. v.
Pneumokokken <sup>a</sup>	oder Mezlocillin	3 × 5 g
	Penicillin G	4 × 6–10 Mega Kurzinfusion
	Cephalosporin	
	Cefotaxim	3 × 2 g i. v.
H. influenzae	Ceftriaxon	2–4 g i. v.
	alternativ: Ampicillin	3 × 5 g i. v.
	plus Chloramphenicol	4 × 1 g i. v.
	Ampicillin	3 × 5 g i. v.
Listerien	plus Tobramycin	2–3 × 120 mg i. v.
	Staphylokokken	
	Flucloxacillin	3 × 1 g i. v.
Pseudomonas	alternativ: Vancomycin	4 × 0,5 g i. v.
	Fosfomycin	3 × 5 g
	Ceftazidim	3 × 2 g i. v.
	plus Gentamycin	1 × 5 mg/kg/d i. v.
	alternativ: Piperacillin	3 × 4 g i. v.
	plus Gentamycin	1 × 5 mg/kg/d i. v.

<sup>a</sup> Auf penicillinresistente Stämme achten.

**Dreierkombination**, mit der auch penizillinasebildende Keime erfaßt werden, bis schließlich zu einer **Vierer-kombination**, mit der auch seltenere Problemkeime, z. B. Staphylokokken und Listerien, erfaßt werden. 80% der üblichen Keime im Erwachsenenalter sind durch Penizillin gut behandelbar. Dennoch wird man bei noch

unklarem Erreger die abgestufte Kombinationsbehandlung beginnen und später modifizieren (s. Tabelle 18.3).

**Chirurgische Therapie.** Bei *fortgeleiteter Meningitis* (Stirnhöhle, Siebbein, Mastoid, Mittelohr) muß *sofort operativ* der Herd ausgeräumt werden. Anders ist dies

bei traumatischen und posttraumatischen Meningitisformen, wo man wartet, bis die Meningitis gut ausgeheilt ist, bevor man die plastische Deckung eines Duradefekts durchführt. Nach frontobasalen Verletzungen mit Liquorrhoe ist plastische Deckung des Defekts nötig, auch wenn scheinbar eine Spontanheilung eingetreten ist (Gefahr der ascendierenden Spätinfektion).

**Therapie der Meningokokkensepsis.** Wenn sich bei der Meningokokkensepsis ein *Waterhouse-Friderichsen-Syndrom* einstellt, muß unter Kontrolle der entsprechenden Laborparameter die Verbrauchskoagulopathie behandelt werden. Dies geschieht mit Heparin, Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten.

**Hirnödembehandlung.** Ein großes Problem stellt die *Hirnschwellung* bei Meningitis dar. Möglicherweise kommt sie dadurch zustande, dass sowohl vom entzündeten Gewebe als auch von den absterbenden Bakterien toxische Zytokine freigesetzt werden, die eine Entzündungskaskade mit Ödembildung in Gang setzen. Dies könnte der Grund für besonders schwere und letale Verläufe bei frühbehandelten, jungen Patienten sein. Daher wird heute diskutiert, ob neben der konventionellen Hirnödembehandlung mit Osmotherapie, Normothermie, Hyperventilation und Analgosedierung nicht gleichzeitig entzündungshemmende Substanzen, z. B. Kortison oder andere Medikamente wie Pentoxifyllin, adjuvant hinzugegeben werden sollen. **Steroide** sind bei der kindlichen, bakteriellen Meningitis wirksam, bei Erwachsenen immer noch umstritten. Wir geben Steroide (80 mg Dexamethason) nach der ersten Antibiotikagabe bei sehr schwerer Meningitis.



Eitrige Meningitis: vor Gabe von Antibiotika, Material für Erregernachweis und Antibiogramm gewinnen! Bei ganz schweren Verläufen allerdings sofort mit Dreierkombination behandeln.

**Prognostische Faktoren.** Schnelle Entwicklung der Meningitis, Bewußtseinsstörungen innerhalb der ersten 24 Stunden, apurulenter Verlauf, höheres Lebensalter, ein vorbestehender Immundefekt und Komplikationen, wie Vaskulitis, Ventrikelempyem und Hydrozephalus sind prognostisch ungünstige Faktoren.

Nach Einführung der ersten Antibiotika vom Penizillintyp konnte die bis dahin etwa 80% betragende Meningitissterblichkeit auf ca. 20% gesenkt werden.

Trotz der großen Fortschritte in der Antibiotikatherapie ist in den letzten Jahren eine weitere Senkung der Mortalität nicht mehr gelungen: Noch immer rechnet man mit einer 10–20%igen Mortalität bei erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis. Natürlich spielen das steigende Lebensalter und der zunehmende Anteil von Patienten mit schwerer verlaufenden Meningitiden und selteneren Keimen hierbei eine Rolle. Manche Patienten überleben heute schwere Krankheiten, die später zu einer Meningitis prädestinieren.

**Verlauf.** Nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen bleiben allgemeine Beschwerden, wie Konzentrationschwäche, Reizbarkeit und Schwindel für einige Wochen und Monate bestehen. Der N. acusticus kann bleibende Schäden erleiden. Rezidive oder ein Ausgang mit schweren Defekten sind oft die Folge unzureichender Dosierung oder zu kurzer Dauer der Therapie.

#### INFOBOX: Prophylaxe und Behandlung von Kontaktpersonen

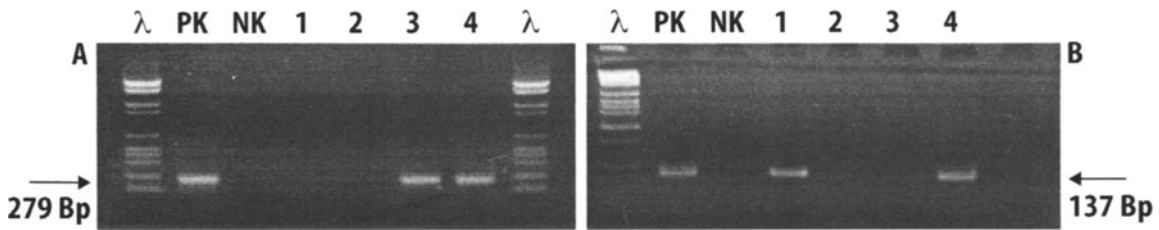
Angehörige und Pflegepersonal, die engen Kontakt mit Patienten mit Meningokokkenmeningitis haben, werden mit Rifampicin oral, 2 × 600 mg/Tag über 2 Tage, behandelt. Für Kinder beträgt die Tagesdosis 20 mg/kg KG. Alternativen sind einmalige Gaben von Ciprofloxacin (750 mg/Tag) oder Ceftriaxon (1 × 2 g).

### 18.1.2 Tuberkulöse Meningitis

**Epidemiologie.** Während die tuberkulöse Meningitis in Mitteleuropa relativ selten geworden war, stellt sie immer noch eine der häufigsten Krankheiten in Entwicklungsländern dar. Inzwischen ist aber auch in den USA und in Mitteleuropa die Inzidenz der tuberkulösen Meningitis wieder angestiegen, z. T. wegen veränderter sozialer und ökonomischer Bedingungen, Einwanderern aus Endemiegebieten und in Verbindung mit HIV-Infektionen. Weil die initialen Symptome der tuberkulösen Meningitis unspezifisch sind, dauert es manchmal lange, bis die Diagnose gestellt wird. Die Krankheit tritt bei Kindern und Erwachsenen auf.

**Pathogenese.** Die Meningen werden sekundär hämatogen von einer Organtuberkulose aus befallen. Bei Erwachsenen gelingt es häufig nicht, den Primärherd zu finden. Die Diagnose darf deshalb nicht von einem positiven Lungenbefund abhängig gemacht werden.





**Abb. 18.4.** PCR-Amplifikat von Mykobakterium tuberculosis-spezifischer (A) und Herpes simplex virusspezifischer (B) DNA-Sequenz im Liquor. PK Positivkontrolle; NK Negativkontrolle; 1,2 A Liquorproben mit negativem Mycobacterium-

tuberculosis-Nachweis; 3,4 A Liquorproben mit positivem Mycobacterium-tuberculosis-Nachweis; 2,3 B Liquorproben mit negativem HSV-Nachweis; 1,4 B Liquorproben mit positivem HSV-Nachweis. (Brigitte Wildemann, Heidelberg)

Pathologisch-anatomisch findet man die schwersten Veränderungen an den **Meningen der Hirnbasis** und des **Rückenmarks**. Diese sind von einem grauen, gelatinösen Exsudat bedeckt, das vor allem die basalen Zisternen ausfüllt und die Hirnnerven und Rückenmarkswurzeln umgibt. Es enthält nur wenig spezifisches Granulationsgewebe. Dagegen findet sich im Hirn- und Rückenmarkparenchym selbst nur selten tuberkulöses Granulationsgewebe. Die Meninge der Konvexität sind meist nur leicht befallen und diffus grau getrübt.

Die Arterien zeigen eine **Panarteriitis** oder sekundäre Intimaproliferation. Die Gefäßveränderungen können zu **ischämischen Nekrosen** im Hirnstamm und Rückenmark führen.

### Symptome

Die Krankheit setzt meist mit einem tage- bis wochenlangen **Prodromalstadium** ein. Kinder werden durch Unlust, Verstimbarkeit und Appetitlosigkeit auffällig. Erwachsene klagen mehr über Kopfschmerzen und allgemeine Leistungsminderung.

Die **meningitischen Symptome** setzen meist **schleichend**, bei klarem Bewußtsein, mit langsamem Temperaturanstieg ein.

Entsprechend der Lokalisation des Prozesses sind **Hirnnervenlähmungen** und spinale Wurzelsymptome besonders charakteristisch. Am häufigsten ist der N. oculomotorius betroffen. Es kommen aber auch Lähmungen der anderen Augenmuskelnerven, Fazialisparesen und in schweren, fortgeschrittenen Fällen Lähmungen der kaudalen Hirnnerven vor. Durch arachnoidale Verklebungen in der Chiasmaregion kann sich eine **Stauungspapille** mit sekundärer Atrophie entwickeln. In 20% der Fälle sollen sich an der Peripherie des Fundus Chorioidealtuberkel finden. Anfälle und Hemiplegie sind seltener. Sie sind Zeichen einer sekundären Vaskulitis.

**Chronischer Verlauf und Komplikationen.** Unbehandelt nimmt die Krankheit einen chronischen Verlauf: Manche Patienten klagen jahrelang über Kopfschmerzen, haben rezidivierende, neurologische Symptome und leichte Fieberschübe. Schwere Verläufe mit Hydrocephalus occlusus oder Querschnittslähmung sind heute selten geworden. Hydrocephalus und Vaskulitis sind die wichtigsten und häufigsten Komplikationen. Die Mortalität liegt auch heute noch bei etwa 10–20%, in Entwicklungsländern und bei zu später Diagnosestellung erreicht sie leicht 50%.

### Diagnostik

Die tuberkulöse Meningitis wird oft zu spät diagnostiziert. Am sichersten wird die Diagnose gestellt, wenn Tuberkelbazillen in der **Ziehl-Neelsen-Färbung** direkt im Liquor nachgewiesen werden können. Dies ist leider selten möglich. Die **Liquoruntersuchung** zeigt eine anfangs segmentkernige, später gemischtzellige **Pleozytose** (Abb. 18.1d) in der Größenordnung von 100 bis 200 Zellen (Streuung zwischen 20 und 1000), ein erhöhtes Laktat, einen sehr stark erniedrigten Glukosewert und häufig extrem hohe Eiweißwerte, die dazu führen können, dass der Liquor durch vernetzte Eiweißfäden zäh wird (Spinnwebgerinnsel).

Heute ist durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) eine schnelle Diagnose möglich geworden (Abb. 18.4) wenngleich der Nachweis von mykobakterieller DNA im Liquor nicht in allen Fällen gelingt. Oft müssen mehrfach Punktionen durchgeführt werden, bis die Diagnose gesichert ist.

**Serologie.** Das Blutbild ist meist nur wenig entzündlich verändert, die BSG mäßig beschleunigt. Serologische und mikrobiologische Untersuchungen im Tbc-Labor ergänzen die Diagnostik, man kann jedoch Ergebnisse erst spät erwarten (*Ausnahme* PCR).

**Tabelle 18.4.** Tuberkulostatische Therapie. (Mod. nach Schmutzhardt u. Roelcke, in Hacke et al. 1994)

Dreierkombination für 2 Monate oder länger, falls Liquor nicht saniert		
Substanz	Dosierung/Tag	Nebenwirkungen
1. Isoniazid (INH)	1 × 10 mg/kg Höchstdosis 600 mg	Neuropathie
2. Rifampicin	1 × 10 mg/kg Höchstdosis 600 mg	Leberschäden
3. Ethambutol	15–25 mg/kg Höchstdosis 2000 mg	Optikusschädigung
oder Pyrazinamid	35 mg/kg Höchstdosis 2500 mg	Leberschäden, gastrointestinale Störungen
plus Vitamin B6 und Steroide	80–100 mg  100 mg, ausschleichend (Methylprednisolon)	
(4. Streptomycin)		
Dauerbehandlung für 12–24 Monate		
1. Isoniazid (INH)	1 × 10 mg/kg Höchstdosis 600 mg	Neuropathie
2. Rifampicin	1 × 10 mg/kg Höchstdosis 600 mg	Leberschäden
plus Vitamin B6	80–100 mg	
Alternative Medikamente		
Streptomycin	1 g i. m., 200 mg intrathekal	Ototoxisch
Ethionamid	15 mg/kg	Lebertoxisch
Cycloserin	10–15 mg/kg	Neurotoxisch

INH, Rifa, Pyrazinamid und Streptomycin sind tuberkulozid, Ethambutol ist tuberkulostatisch.

**Weitere Untersuchungen.** Die Röntgenaufnahme des Thorax ist oft normal und hilft nicht weiter. Gleiches gilt für den Tuberkulintest. *CT* und *MRT* sind meist normal, selten stellen sich Tuberkulome dar oder ein Hydrozephalus. Das *EEG* ist häufig allgemein und herdförmig verändert.

## Therapie

Die Therapie wird auch ohne Erregernachweis bei dringendem Verdacht – allgemeine Krankheitszeichen, Hirnnervenausfälle und typischer Liquorbefund – begonnen. Vor Beginn der Behandlung muß aber Liquor zur bakteriologischen Untersuchung mit Kultur entnommen sein.

Man behandelt mit einer **Dreierkombination** aus Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid oder Ethambutol, ergänzt durch Vitamin B<sub>6</sub> (Tabelle 18.4). Z. Z. wird auch die zusätzliche Gabe von Streptomycin für 1–3 Monate diskutiert. Nach zwei Monaten kann man auf eine Zweierkombination umwechseln (Behandlungsdauer mindestens 12, meist 24 Monate). Bei schweren Verläufen ist die intrathekale Gabe von Streptomycin in einer Dosierung von 1 mg/kg jeden 2. Tag sinnvoll.

Tuberkulostatika sind nebenwirkungsreiche Medikamente. Lebertoxizität, Ototoxizität (Streptomycin) und Optikläsion (Ethambutol) sind besonders zu beachten. Wir geben heute in den meisten Fällen vom zweiten Tag an **Steroide** (100 mg Methylprednisolon), um eine Vaskulitis zu verhindern. Arachnoidale Verklebungen und Hydrozephalus werden mit intratheka-

len Steroiden bzw. Shunt-Operation behandelt (erst nach Sanierung des Liquors, da sonst eine peritoneale Aussaat droht). Tuberkulome werden, wenn möglich, operiert.



Bei Meningitis tuberculosa Kultur und PCR nicht unterlassen. Danach Behandlung schon bei Verdacht, besonders bei HIV-positiven Patienten.

### Differentialdiagnose

- Die chronische, lymphozytäre Meningo-Enzephalitis beim *M. Boeck* (s. S. 470) kann eine ähnliche klinische und Liquorsymptomatik auslösen.
- Schwierig ist manchmal die Abgrenzung von den seltenen *Pilzinfektionen der Meningen* (s. S. 496ff.), da auch bei diesen der Zucker reduziert ist.
- Die *Meningeosis carcinomatosa* (s. Kap. 11) tritt als fieberfreie „Meningitis“ mit Zell- und starker Eiweißvermehrung sowie niedrigem Liquorzucker auf. Klinisch werden die Hirnnerven III, IV, V, VII und VIII befallen.
- Zur *Behçet-Krankheit* s. S. 514.

### Andere Infektionen mit Mykobakterien

Die *Leptra* wird auf S. 657 besprochen. Bei AIDS-Patienten findet man heute auch Infektionen mit eigentlich nicht humanpathogenen Mykobakterien, z. B. dem *M. avium*.

## 18.1.3 Andere bakterielle Meningitisformen

### Traumatische Meningitis

Besonders groß ist die Gefahr einer traumatischen fortgeleiteten Meningitis, wenn nach dem Trauma eine *Oto-* und/oder *Rhinoliquorrhoe* besteht. Diese ist daran zu erkennen, dass beim Aufrichten aus dem Liegen und beim Bücken seröse Flüssigkeit aus der Nase oder in Seitenlage aus dem Ohr läuft. Nach Frakturen des Gesichtsschädels soll man die Patienten speziell nach diesem Flüssigkeitsabfluß fragen. Ist die Flüssigkeit zuckerhaltig und enthält  $\beta$ -Transferrin, handelt es sich um Liquor. Die Gefahr einer Meningitis ist dann besonders groß. Diese Meningitis entsteht oft erst nach Wochen, selbst Monaten. Sie rezidiert, wenn die Dura-

Dehiszenz nicht plastisch verschlossen wird. Rezidive bringen die Gefahr des *Hirnabszesses* oder der chronischen *Arachnopathie* mit Verklebungen der Hirnhäute und *Hydrocephalus communicans* mit sich.

### Listerienmeningitis

Die Listerienmeningitis tritt vor allem bei Patienten auf, die eine Beeinträchtigung ihrer Immunabwehr haben. Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und chronischer Alkoholismus gehören hierzu.

**Symptome.** Die Listerienmeningitis ist meist eine basale *Meningoenzephalitis*. Typisch ist auch eine Hirnstamm-enzephalitis. Sie kann sehr schwer verlaufen. Frühes Koma und Beatmungspflichtigkeit sind die Regel.

Manchmal ist die Meningitis apurulent, d. h., der Liquor ist mit Listerien übersät, aber es kommt kaum zu einer zellulären Abwehrreaktion. Im Liquor erkennt man die Listerien als grampositive Stäbchen.

**Therapie.** Bei schwer verlaufender Meningitis, unklarem Erreger und Vorerkrankung des Patienten sollte diese Möglichkeit berücksichtigt werden. Listerien sind auf Ampicillin sensibel, weswegen in unklaren Fällen Ampicillin zu einer Zweier- oder Dreierkombination hinzugegeben wird.

## 18.1.4 Komplikationen der bakteriellen und tuberkulösen Meningitis

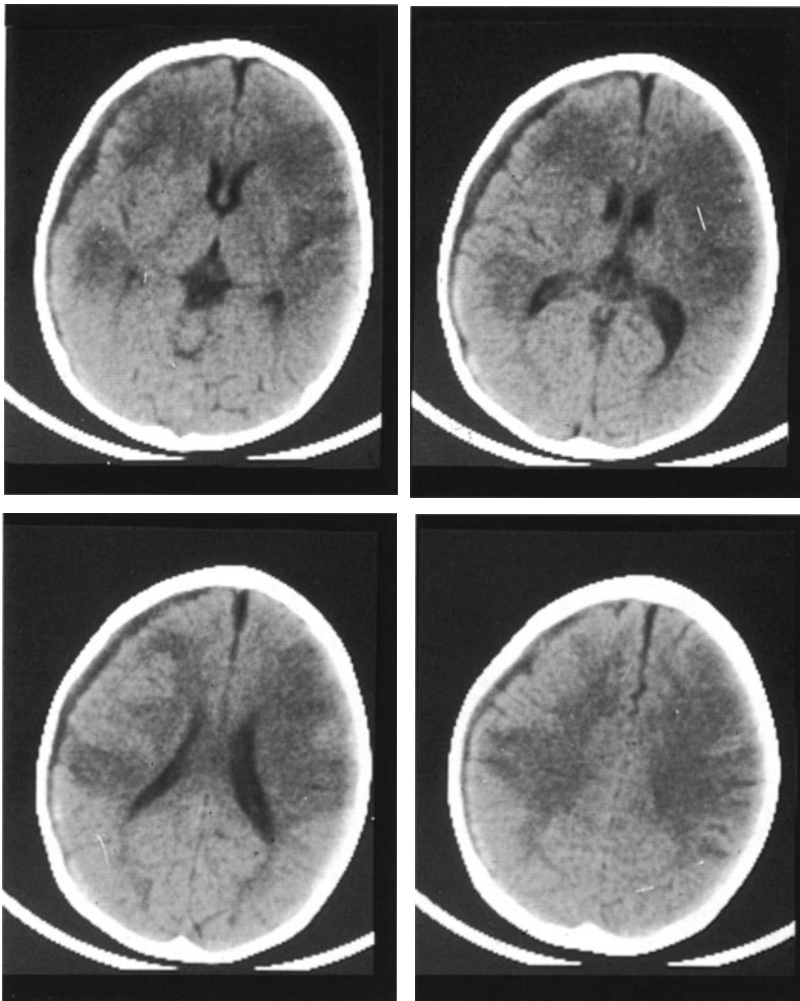
### Hydrozephalus

Durch meningeale Verklebungen am Ausgang des IV. Ventrikels kann ein Hydrocephalus occlusus entstehen, der zur kritischen Hirndrucksteigerung führen kann und zunächst mit einer Außenableitung des Liquors aus dem Seitenventrikel behandelt wird.

### Vaskulitis

Bei einer Reihe von bakteriellen Meningitiden kommt es zur sekundären Vaskulitis. Diese entsteht entweder durch direkten Erregerbefall oder immunologisch. Die Folge sind arterielle Durchblutungsstörungen, Infarkte (Abb. 18.5) und eine Zunahme der Hirnswellung, zum Teil auch durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Eine Vaskulitis entsteht besonders bei Pneumokokkenmeningitis, seltener bei Meningokokkenmeningitis





**Abb. 18.5.** Multiple vaskuläre Läsionen bei Pneumokokkenmeningitis. Die ischämischen Läsionen finden sich in verschiedenen Gefäßterritorien. Als Nebenbefund noch ein subdurales Hygrom über der rechten Hemisphäre

und besonders stark ausgeprägt bei tuberkulöser und bei luischer Meningitis.

Immer häufiger gibt man Steroide, um dieser Komplikation vorzubeugen.

### Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle sind häufige Komplikationen. Meist fokal eingeleitet, neigen sie zur Generalisierung. Penicillin verstärkt die Krampfneigung. Eine prophylaktische, antikonvulsive Behandlung mit Phenytoin kann bei schwer verlaufender Meningitis sinnvoll sein. Hierzu gibt es allerdings, wie für die Steroidbehandlung, keine prospektiven Studien.

### DER FALL

Ein 18jähriger Schüler erkrankt plötzlich mit Fieber und Kopfschmerzen. Am Körper sind kleine, petechiale Blutungen zu sehen. Der Patient wirkt sehr müde, scheint verwirrt und ist extrem schmerzgequält. Der Notarzt stellt eine Tachykardie, 40 °C Fieber und eine deutliche Nackensteifigkeit fest und weist den Patienten in die Klinik ein.

Bei Aufnahme werden keine neurologischen Herdbefunde gesehen, der Patient ist jetzt aber bewußtseinsgetrübt. Das CT ist normal. Der Liquor steht unter hohem Druck und ist trüb. Mikroskopisch zeigt sich ein Zellbild wie in Abb. 18.1c abgebildet ist. In der Gramfärbung sieht man den Befund, wie er in Abb 18.2a wiedergegeben ist.

Es wird die Diagnose einer Meningokokkenmeningitis mit beginnender Sepsis gestellt. Der Patient wird

sofort mit Penizillin G, 4 × 10 Mega-IE, behandelt. Schon am nächsten Morgen ist er fieberfrei und bewußtseinsklar. Nach 2 Tagen kann er die Intensivstation verlassen. Nach 2 Wochen verläßt er gesund die Klinik. Eltern und Geschwister wurden prophylaktisch mit Rifampicin behandelt.

## 18.2 Hirnabszesse und Herdenzephalitis

### 18.2.1 Hirnabszeß

**Pathogenese.** Wie die eitrige Meningitis, entstehen Hirnabszesse hämatogen-metastatisch, fortgeleitet und durch offene Hirnverletzung.

Pathologisch-anatomisch findet man im Frühstadium eine schlecht abgegrenzte, herdförmige, bakterielle zerebrale Entzündung. Durch Zusammenfließen kleinerer Eiterherde entsteht zunächst eine Phlegmone, danach der Abszeß. Die lokale Entzündung setzt eine mesenchymale Abwehrreaktion in Gang, bei der eine Kapsel um den Abszeß gebildet wird. Ein ausgeprägtes vasogenes Hirnödem findet sich um nahezu jeden Abszeß.

**Lokalisation.** Die *hämatogenen Abszesse* sind oft *multi-pel*. Sie sind bevorzugt an der schlecht vaskularisierten Grenze zwischen Rinde und Mark lokalisiert. Sie kommen aber nicht nur im Großhirn, sondern auch im Kleinhirn vor. In der Mehrzahl der Fälle stammen die Erreger, vorwiegend grampositive Kokken, aus eitrigem Lungenprozessen, wie Bronchiektasen oder abszedierender Pneumonie. Prinzipiell ist aber eine Einschwemmung aus jeder Körperregion möglich. Immunschwäche und Vorbehandlung mit unwirksamen Antibiotika begünstigen ihre Entstehung.

*Fortgeleitete Abszesse* sind in der Regel *solitär*. Sie gehen meist von eitrigem Entzündungen im Mittelohr, Mastoid oder den Nasennebenhöhlen aus, bei Osteomyelitis, Gesichtsfurunkel oder auch nach Schädelbasisfraktur. Rhinogene Abszesse sind meist im Stirnhirn, otogene im Schläfenlappen oder im Kleinhirn lokalisiert. Bei *offener Hirnverletzung* gelangen pyogene Keime mit Knochenteilen oder Geschoßsplittern in die Hirnsubstanz. Sie führen dann zum Frühabszeß oder zur Hirnphlegmone. Auch nach vielen Jahren, selbst nach mehreren Jahrzehnten, ist die Ausbildung eines Spätabszesses möglich.

**Erreger.** Die häufigsten Erreger sind Streptokokken, Staphylococcus aureus, Pneumokokken und Entero-kokken. Auch Anaerobier können gefunden werden.

**Symptome.** Diese sind so wechselhaft, dass man keine festen Regeln angeben kann.

- In *akuten* Fällen zeigt die rasche Entwicklung von Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Bewußtseinstörung und zerebralen Herdsymptomen die schnelle Ausbreitung des Abszesses und des kollateralen Ödems an.
- *Chronische* Abszesse führen oft zunächst zu Anfällen und anderen Herdsymptomen (Hemiparese, Hemi-anopsie), bevor die Zeichen des Hirndrucks zu erkennen sind. Nur die Hälfte der Patienten hat eine Stauungspapille.

Allgemeine *Entzündungszeichen*, wie Fieber, Leukozytose und Beschleunigung der BSG können fehlen. Dennoch wirken die Patienten schwer krank. Die Verdachtsdiagnose wird aus den *klinischen Symptomen* gestellt. Dabei achtet man vor allem auf eine zunehmende psychische Verlangsamung oder affektive Abstumpfung und – entsprechend den bevorzugten Lokalisationen im Stirnlappen, Schläfenlappen oder Kleinhirn – auf Aphasie, Gesichtsfeldeinschränkung, einseitige Abschwächung der BHR oder einseitige Störung der Bewegungskoordination (Zeigerversuche, Diadochokinese).

**Komplikationen.** Die Komplikationen des Hirnabszesses sind die eitrige Durchwanderungsmeningitis, der Durchbruch in die Ventrikel mit Pyocephalus internus und akuter Meningitis sowie die Hirnschwellung mit Einklemmung.

**Diagnostik.** Im *CT* stellt sich der Abszeß meist als unscharf begrenzte Zone stark verminderter Dichte mit den zusätzlichen Zeichen der Massenverlagerung dar. Im Gegensatz zur Hirnphlegmone kommt es beim abgegrenzten Hirnabszeß nach Kontrastmittelgabe regelmäßig zu einer ringförmigen Anhebung der Dichte am Rande der Nekrosezone (Abb. 18.6). Bei klinischem Verdacht kann es nötig sein, durch wiederholte, computertomographische Untersuchungen den Übergang einer Hirnphlegmone in einen abgekapselten Abszeß nachzuweisen. So typisch die Ringstruktur für einen Abszeß ist, so wenig beweisend ist sie aber für diese Diagnose ohne Kenntnis des klinischen Befunds, da solche Ringstrukturen z. B. auch bei Gliomen und Metastasen, selbst nach Hirninfarkten und Blutungen,

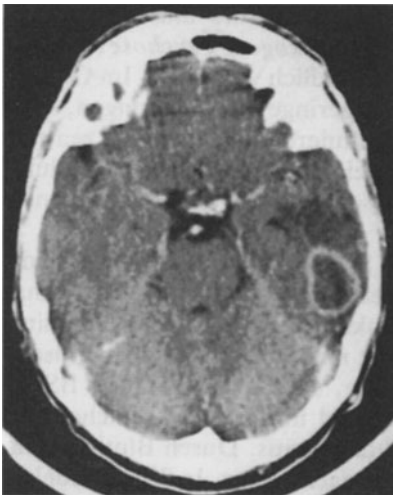


Abb. 18.6. Temporaler Hirnabszeß im kontrastangehobenen CT. (A. Thron, Aachen)

gefunden werden. Deshalb kann eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose nötig sein. In der *MRT* lassen sich kleine Satellitenabszesse, Einblutungen und die Beziehungen zur Schädelbasis oder zu den Nebenhöhlen weitaus genauer darstellen. Solange der Abszeß nicht in die Ventrikel einbricht, zeigt der *Liquor* höchstens eine leichte Eiweißvermehrung und geringe Pleozytose.

Das *EEG* wird meist einen Herd sehr langsamer Wellen (Sub- $\delta$ -Wellen) und oft auch eine Allgemeinveränderung zeigen. Auf Epilepsie hinweisende Potentiale kommen vor.

**Therapie.** Liegt ein *frischer*, hämatogener *Abszeß* mit eitriger Meningitis und noch ohne Kapselbildung vor, wird zunächst, wie bei der Meningitis, *konservativ* behandelt. Ist der *Abszeß abgekapselt*, kann die *neurochirurgische* Behandlung in Frage kommen, da viele Antibiotika nicht durch die Kapsel an den Eiterherd gelangen können. Viele Neurochirurgen operieren zweizeitig: Sie punktieren zunächst durch ein Bohrloch den Abszeß an und instillieren ein Antibiotikum, bis der Inhalt des Abszesses keimfrei ist. Erst dann wird die Kapsel extirpiert. Dies ist aber nicht immer notwendig. Die allgemeine, antibiotische Behandlung muß lange Zeit fortgesetzt werden. Otogene oder rhinogene Abszesse sowie frühe Abszesse *nach offener Hirnverletzung werden sofort operiert*. Die meisten Patienten müssen intensivmedizinisch behandelt werden (Hirndrucktherapie, Behandlung von Anfällen, Behandlung des Multiorganversagens).

**Prognose.** Die *Letalität* konnte bei chronischen Abszessen auf etwa 10% gesenkt werden. Bei akuten Abszessen liegt sie, je nach Lokalisation und Erreger, über 20%. Auch nach erfolgreicher Behandlung bleiben oft neurologische Restsymptome zurück.

!

Der Hirnabszeß wird oft verkannt. Im Zweifel Biopsie. Behandlung antibiotisch und operativ.

#### INFOBOX: Andere Lokalisationen von Abszessen und Empyemen

**Epiduraler Abszeß.** Er wird meist durch Streptokokken oder Staphylococcus aureus verursacht und ist fast immer mit einer Sinusitis, einem vorhergegangenen Trauma oder einer Operation an den Nasennebenhöhlen verbunden.

*Kopfschmerzen* und *epileptische Anfälle* stehen im Vordergrund der Symptome.

Die *Diagnose* wird leicht mit dem CT oder MRT gestellt, die eine eitergefüllte epidurale Raumforderung zeigen. Die Dichte erreicht nicht die eines epiduralen Hämatoms.

Die *Therapie* ist *chirurgisch*: Nach einer Kraniotomie wird der Epiduralraum vom Eiter befreit und mit Antibiotikallösung ausgespült. Eine Drainage wird über mehrere Tage eingeführt und regelmäßig gespült. Systemische Antibiose (s. o.) und allgemeine, intensivmedizinische Maßnahmen sind notwendig. Die Deckung des Knochendefekts erfolgt erst nach einigen Monaten, wenn sicher ausgeschlossen werden kann, dass keine Osteomyelitis des Knochenrands entstanden ist.

**Subdurales Empyem.** Dies entsteht nicht selten durch Fortleitung einer extrakraniellen Infektion über Emissarien nach intrakraniell.

*Fieber*, *Kopfschmerzen* und *Nackensteifigkeit* sind die führenden Akutsymptome. Die Patienten entwickeln häufig *Anfallserien* und erhöhten Hirndruck. Beides wird entsprechend intensivmedizinisch behandelt. Thrombotische Verschlüsse der Venen können zu kleinen, venösen Infarzierungen führen.

Das CT ist die initiale diagnostische Methode. Neben der subduralen Eiteransammlung können im MRT kleine intraparenchymatöse Abszesse, Kammerungen im Subduralraum und venöse Infarzierungen gefunden werden.

Die *Therapie* ist wie beim epiduralen Abszeß. Subdurale Empyeme neigen zu Rezidiven. Relativ häufige Kontroll-Computertomographien sind notwendig.

#### 18.2.2 Embolisch-metastatische Herdenzephalitis

**Pathogenese.** Bei einer *bakteriellen Endokarditis* können multiple, septische Emboli auch in die Hirnarterien gelangen. Dadurch kommt es in erster Linie zu multiplen, kleinen, ischämischen Infarkten mit ent-



zündlichen Infiltraten, welche die Erreger enthalten. Diese **Mikroabszesse** sind vorwiegend in der grauen Substanz, im Versorgungsbereich der Arteriolen und Kapillaren lokalisiert.

**Symptome.** Unter Kopfschmerzen, septischem Fieberanstieg und Bewußtseinstrübung treten schubweise generalisierte oder fokale **Krampfanfälle** und zerebrale **Herdsymptome** der verschiedensten Art auf.

**Diagnostik.** Internistisch findet man Anämie, Leukozytose mit Linksverschiebung, stark beschleunigte BSG, Milzvergrößerung und im Urin die Zeichen der embolischen Herdnephritis. Durch Blutkultur lassen sich die Erreger nachweisen. In 90% handelt es sich um *Streptococcus viridans*. Der **Liquor** ist entzündlich verändert. Im **CT** findet man anfangs nur geringe Veränderungen, später ausgedehnte, konfluierende Ödeme mit zentralen, hyperdensen Anteilen oder intrazerebrale Blutungen, die aus mykotischen Aneurysmen stammen.

**Therapie und Prognose.** Unbehandelt, führt die embolische Herdenzephalitis zum Tode. Wir behandeln mit einer **Dreierkombination** aus Cephalosporin der dritten Generation, Aminoglykosid und Staphylokokken-Penicillin (s. Tabelle 18.3). Oft haben die Patienten eine Verbrauchskoagulopathie. Diese wird mit Heparin, AT-III und Frischplasma behandelt.

bei kann eine lymphozytäre Meningitis entstehen. Im **Tertiärstadium** kann es zur **Lues cerebrospinalis** mit Vaskulitis, zur **progressiven Paralyse** und zur **Tabes dorsalis** kommen.

**Diagnose.** Zum Screening wird im allgemeinen der **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory)-Test eingesetzt, ein Kardiolipintest, mit dem Antikörper auf *Treponema pallidum* identifiziert werden können. Er bedarf bei positivem Ausfall der Bestätigung durch einen spezifischen Treponemen-Test wie den **FTA-Abs** (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) oder den Treponemen-Hämagglutinationstest (**TPHA**). Während der VDRL-Test nach Therapie schnell negativ wird, können die spezifischen Treponemen-Tests längere Zeit auch bei erfolgreicher Behandlung positiv bleiben. Beide Tests sind selten auch falsch positiv, so bei Polyarthritiden und Borreliose.

Quantitative Reaktionen erlauben es, die jeweilige Aktivität und damit Behandlungsbedürftigkeit der nachgewiesenen luischen Infektion zu beurteilen. Hierfür verwendet man, auch im Liquor, den **VDRL-Test** (s. o.) und den **19S-IgM-FTA-Abs-Test**, einen Absorptionstest zum Nachweis spezifischer IgM-Antikörper. Die Serodiagnose der Neurolyues wird ergänzt durch den Nachweis einer autochthonen Produktion von Immunglobulinen im Liquor. Da die lokale Produktion von IgG im ZNS vieldeutig ist, muß man den Serum-Liquor-Quotienten des treponemenspezifischen IgG bestimmen. Dies geschieht durch den Vergleich des unspezifischen

## 18.3 Treponemeninfektionen: Lues und Borreliose

### 18.3.1 Lues

**Epidemiologie.** Nachdem die Lues in Mitteleuropa und den USA selten geworden war, ist in den letzten Jahren wieder eine leichte Zunahme der Krankheit festzustellen. Oft bleibt die Beteiligung des Zentralnervensystems bei Lues asymptomatisch. Als Neurolyues fassen wir die Spätformen der Lues mit ZNS-Befall zusammen. Etwa 10% der männlichen und ca. 5% der weiblichen, unbehandelten, luesinfizierten Patienten entwickeln neurologische Komplikationen.

**Stadien.** Im frühen Stadium, der **primären Lues**, finden sich Hautläsionen, die etwa 2–4 Wochen nach Infektion auftreten. Das **Sekundärstadium** ist durch hämatogene Aussaat von *Treponema pallidum* gekennzeichnet. Hier-

#### INFOBOX: Lues-Serologie

Liegt als Folge einer lokalen Antikörpersynthese im ZNS eine überproportionale Vertretung der Syphilis-Antikörper im Liquor vor, muß der Serum/Liquor-Quotient TPHA deutlich (mindestens dreimal) kleiner sein als der Serum-Liquor-Quotient IgG. Bei progressiver Paralyse finden sich die höchsten Werte des Liquor-IgG-Index, bei Lues cerebrospinalis findet man erhöhte Werte und bei Tabes dorsalis ist der Quotient grenzwertig. Eine klinisch aktive Lues kann über den Nachweis spezifischer, intrathekaler IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Abfall dieser Antikörper unter Therapie und spätere Wiedererhöhung sprechen für eine Reinfektion oder einen Rückfall. Bei ausreichender Therapie ist nach rund 6 Monaten die Pleozytose normalisiert. Über mehrere Jahre fällt der Titer der immunologischen Reaktionen stetig ab. Der Rückgang der Titer beginnt erst 5–12 Wochen nach dem Ende der Behandlung und wird durch weitere, antibiotische Behandlungen nicht beschleunigt. Leichtere Vermehrungen des Gesamteiweißes können als „Narbensymptome“ dauernd bestehen bleiben. Die modernen, empfindlichen, immunologischen Reaktionen bleiben bei allen Formen der Neurolyues auch nach erfolgreicher Penicillintherapie lebenslang mit niedrigen Titern positiv.

schen Serum-Liquor-Quotienten für IgG mit dem spezifischen TPHA-Serum-Liquor-Quotienten.

**Syphilis und HIV-Infektion.** Gemeinsame Infektionen sind nicht selten, so dass es bei der Frühmeningitis schwer sein kann, die beiden Krankheiten zu unterscheiden. Auch scheint die Syphilis bei HIV-infizierten Personen schneller und schwerer zu verlaufen. Ohne Antibiose können Stadien der tertiären (Neuro-)Syphilis schon früh eintreten.

### Frühlische Meningitis

**Definition.** Im Beginn des Sekundärstadiums, wenn unter allgemeiner Drüsenschwellung das *Primärexanthem* auftritt, kommt es in vielen Fällen zu einer *meningalen Reaktion*. Tritt in diesem Stadium ein schwererer, meningitischer Krankheitszustand auf, spricht man von der *frühlischen Meningitis*.

**Symptome.** Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit, meist mit Fieber, sind die initialen Symptome. Hirnnerven (Nn. opticus, facialis und stato-acusticus) können beteiligt sein.

**Diagnostik.** Im Liquor beträgt die *lymphozytäre Pleozytose* bis zu 300–400 Zellen, das Eiweiß ist leicht vermehrt, die immunologischen Reaktionen sind in Blut und Liquor stark positiv.

**Therapie und Prognose.** Man behandelt die frühlische Meningitis mit *Penizillin*. Die Prognose ist in der großen Mehrzahl der Fälle gut. Häufig wird der Liquor auch durch immunologische Abwehrvorgänge im Laufe der ersten 3 Jahre spontan saniert. Bilden sich die Liquorveränderungen des Sekundärstadiums innerhalb von 3–5 Jahren nicht wieder zurück, besteht eine erhöhte Gefahr, dass sich eine Neurolyues entwickelt. Dabei sind es die Pleozytose und die hohen Titer der immunologischen Reaktionen, die erkennen lassen, dass der Prozeß noch oder wieder aktiv ist und spezifische immunbiologische Vorgänge unterhalten werden (*Lues latens seropositiva*).

## Neurolyues



Man unterscheidet folgende Stadien der Neurolyues:

- die *Lues cerebrospinalis*,
- die *progressive Paralyse* (P. P.),
- die *Tabes dorsalis* (T. d.) und
- die Kombination der letztgenannten, die *Taboparalyse*.

### Lues cerebrospinalis

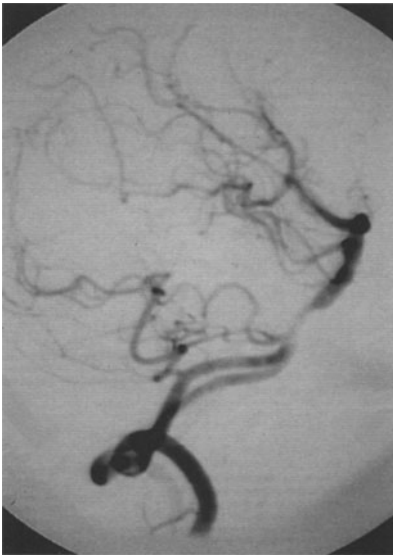
**Pathogenese.** Sie ist eine Vaskulitis, die als Periarteriitis, als Periarteriitis oder als Endarteriitis auftritt. Der Prozeß ergreift vor allem die basalen Hirnarterien mit ihren Ästen und die A. cerebri media. Die Treponemen dringen über die Vasa vasorum in die Gefäßwände ein und lösen eine *Gefäßwandentzündung* mit Intimawucherung aus. Dadurch verengt sich das Lumen konzentrisch bis zum Gefäßverschluß. Wie bei jeder anderen obliterierenden Gefäßwandkrankheit, kommt es sekundär zur ischämischen Schädigung des Nervengewebes.

**Symptome.** Die Krankheit verläuft mit rezidivierenden *ischämischen Insulten* in wechselnden Gefäßterritorien des Gehirns bzw. des Rückenmarks. Häufig ist das vertebrobasiläre Stromgebiet betroffen.

**Diagnostik.** Zusätzlich zu den neurologischen, sonographischen und CT-Befunden der stenosierenden Gefäßkrankheit ist der Liquor entzündlich verändert, und die *Luesserologie* ist positiv. Die Angiographie beweist isolierte oder multiple Gefäßstenosen (Abb. 18.7).

**Therapie und Prognose.** Die Prognose ist für die unbehandelten Fälle schlecht: Im weiteren Verlauf bleiben die neurologischen Ausfallsymptome bestehen, es entwickelt sich eine *Demenz*, und schließlich führt ein größerer, apoplektischer Insult zum Tode.

Setzt dagegen rechtzeitig die Penizillintherapie ein, kann man einen Rückgang auch schwerer akuter Symptome erreichen. Neurologische und psychische Ausfälle, die auf Autoimmunprozessen oder auf einer irreparablen ischämischen Parenchymschädigung beruhen, können allerdings weiter fortschreiten oder bleiben als Defektsymptome zurück.



**Abb. 18.7.** Basilarisstenose bei luischer Vaskulitis. Bei dieser etwa 40 Jahre alten Patientin mit Posteriorinfarkt und intermittierenden Hirnstammsymptomen wurde im transkraniellen Doppler der Verdacht auf eine hochgradige Zirkulationsstörung der A. basilaris gestellt. Bei der angiographischen Darstellung zeigt sich eine etwa 1 cm lange, hochgradige Stenose der mittleren Basilaris nach Abgang der vorderen, unteren Kleinhirnarterien. Diese entspringen in der Stenose. Trotzdem wird über die Basilaris noch die A. cerebri posterior beidseits versorgt. (Aus Hacke 1994)

### Progressive Paralyse

**Definition und Pathogenese.** Die progressive Paralyse (P. P.) ist eine **primäre, luische Enzephalitis** vor allem des Stirnhirns mit Gefäßreaktion und begleitender Meningitis. In der Hirnrinde und in den Basalganglien, nicht dagegen im Marklager, findet man reichlich Treponemen. In 80% der Fälle besteht eine **luische Mesaortitis**. Andere Organe sind nur selten befallen.

**Epidemiologie.** Nur wenige Lueskranke bekommen noch eine P. P., vermutlich wegen ausreichender Penicillinbehandlung im Frühstadium. Die ersten Symptome setzen mit einer Latenz von 8–10 Jahren nach der Infektion ein. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, obwohl diese sich nicht seltener mit Lues infizieren.

**Symptome.** Die Krankheit beginnt mit einem uncharakteristischen Vorstadium, in dem die Patienten über Kopfschmerzen, Nachlassen von Merkfähigkeit, Konzentration und körperlicher Leistungsfähigkeit sowie über Schlafstörungen klagen. Sie versagen im Beruf,

vernachlässigen ihre Hobbies, und der Umgebung fällt eine zunehmende Verflachung ihrer Persönlichkeit und affektive Labilität auf.

Aus diesem Vorstadium entwickelt sich schleichend die manifeste Psychose. Das **Achsensymptom** der Progressiven Paralyse ist die **Demenz**. In fortgeschrittenen Stadien kommen Lähmungen, epileptische Anfälle und Ataxie hinzu. Zu Einzelheiten des psychopathologischen Bildes sei auf die psychiatrische Literatur verwiesen.

Neurologisch findet man bei 80–90% der Kranken **Pupillenstörungen**: absolute Starre (etwa 50%), mangelhafte Lichtreaktion und Robertson-Phänomen (20–30%). Der Tonus der Muskulatur ist rigorartig erhöht.

**Therapie.** Der Therapieerfolg ist abhängig vom Ausmaß der Gewebszerstörung. Ohne Behandlung ist der Verlauf rasch progredient. Im Endstadium kommt es zu zentralen Lähmungen. Die Kranken sterben schwer dement und desorientiert im Marasmus.

**Differentialdiagnose.** Es kommen die verschiedenen anderen Formen der primären oder sekundären Demenz in Frage.

### Tabes dorsalis

Der Name bedeutet „**Rückenmarksschwindsucht**“. Die Tabes dorsalis (T. d.) ist eine entzündlich-degenerative Krankheit mit Lokalisation an den hinteren Wurzeln, der Pia und in den Hintersträngen des Rückenmarks.

**Symptome.** Auch die T. d. ist heute extrem selten, deswegen wird sie nur kurz besprochen.

Typische Symptome sind Reizerscheinungen des Tr. spinothalamicus mit einschießenden Schmerzen, autonome Störungen, Muskelhypotonie, spinale Ataxie und Reflexverlust. Die Schmerzen können auch im Bauchraum auftreten und ein akutes Abdomen vortäuschen. Auch die Propriozeption geht verloren (sensible Ataxie).

Die **Eigenreflexe** erlöschen durch Unterbrechung des spinalen Reflexbogens in den Hinterwurzeln.

Die **Pupillen** sind oft entrundet, ungleich weit und zeigen immer Störungen der Lichtreaktionen, während die Koinnervation der Pupille bei Konvergenz erhalten ist (Robertson-Phänomen). Die **tabische Optikusatrophy** beginnt oft einseitig, ergreift aber später auch das andere Auge. Bald darauf setzt ein Visusverfall ein, der bis zur Erblindung geht. Ophthalmoskopisch ist die Papille porzellanweiß und scharf begrenzt.



An den inneren Organen finden sich häufig Aorteninsuffizienz oder Aortenaneurysma.

**Therapie und Prognose.** Der Verlauf ist wechselnd. Auch bei der Tabes ist der Zeitpunkt der Therapie entscheidend für den Therapieerfolg. Die oft sehr quälenden, lanzierenden Schmerzen können mit Carbamazepin oder Amitriptylin behandelt werden. In manchen Fällen kommt die Krankheit spontan zum Stillstand, in anderen ist sie, ohne Behandlung, über Jahre langsam progressiv, bis im Zustand des Marasmus durch Urosepsis oder Infektion von Dekubitalgeschwüren der Tod eintritt.

### Allgemeine Therapie der Neuroloues

Alle Formen der Neuroloues werden mit **Penizillin**, 2 Wochen lang  $4 \times 10$  Mega-IE Penizillin G als Kurzinfusion, behandelt. Nur wenn eine Penizillinallergie die übliche Behandlung verbietet, gibt man Erythromycin, 2 g/Tag über 30 Tage oder Tetrazykline über 30 Tage (z. B. Doxizylin,  $2 \times 100$ mg/Tag).

Die **Herxheimer-Reaktion** ist mit Kortison (40–100 mg/Tag i. v.) zu beherrschen. In der genannten Dosierung werden durch die antibiotische Behandlung die Treponemen auch in schlecht durchbluteten Geweben abgetötet. Die neurologischen und psychopathologischen Symptome der tertiären Lues bilden sich nicht völlig zurück, da sie teilweise auf irreversiblen Parenchymveränderungen beruhen.

#### INFOBOX: Differentialdiagnose der luischen Pupillenstörungen

**Pupillotonie.** Die Störungen beginnen meist einseitig und ergreifen erst nach Monaten oder Jahren auch das zweite Auge. Der Betroffene bemerkt dann im Spiegel die Pupillendifferenz und leidet unter Blendungsempfindlichkeit, da die Pupille sich beim Sonneneinfall nicht mehr reflektorisch verengt. Das plötzliche Auftreten der Akkommodationsstörung wird beim Lesen sofort bemerkt. Manchmal entwickelt sich die Pupillotonie unbemerkt und wird erst bei einer ärztlichen Untersuchung aus anderen Gründen zufällig festgestellt.

**Adie-Syndrom.** Wenn zudem die Eigenreflexe an den Beinen erloschen sind (ASR früher als PSR), besteht ein **Adie-Syndrom**. Das Syndrom tritt erst in der Adoleszenz oder im mittleren Lebensalter auf. Die Ursache ist nicht bekannt. Für die Augensymptome nimmt man eine **Funktionsstörung im Ggl. ciliare** an. Das Syndrom hat keinen Krankheitswert. Es muß nicht behandelt werden. Es ist wichtig, den Patienten über die Anomalie aufzuklären, damit nicht bei späteren Krankenhausaufenthalten erneut die Untersuchungen auf Lues einschließlich Liquorpunktion vorgenommen werden.

**Ganglionitis ciliaris.** Es gibt eine parainfektiose **Ganglionitis ciliaris**, die akut zur Pupillotonie und Akkommodotonie führt. Sie ist und bleibt einseitig, und die Eigenreflexe sind erhalten.

### DER FALL

Eine 45jährige Frau kommt mit dem Symptom einer plötzlich aufgetretenen Hemianopsie mit Verdacht auf embolischen Schlaganfall in die Klinik. Im CT zeigt sich ein Posteriorinfarkt rechts und ein asymptomatischer, kleinerer Kleinhirnhemisphäreninfarkt. Die Patientin klagt über seit Wochen bestehende Abgeschlagenheit, Fieber liegt nicht vor. Dopplersonographisch zeigt sich eine hochgradige Basilarisstenose, daneben noch Stenosen an der linken A. cerebri anterior und der rechten A. cerebri post. Angiographisch findet man den in Abb. 18.7 gezeigten Befund. Im Liquor Pleozytose und deutlich erhöhtes Eiweiß mit oligoklonalen Banden. Liquor und Luesserologie sind positiv. Die Patientin weiss nichts von einer Luesinfektion. Penizillinbehandlung und Steroide führen zur Normalisierung des Liquorbefunds und zur Besserung des Allgemeinbefindens. Die Stenosen bilden sich nur wenig zurück. Die Hemianopsie bleibt bestehen.

### 18.3.2 Neuroborreliose

**Epidemiologie.** Die **Zecke** *Ixodes ricinus*, die in Europa und in den USA weit verbreitet ist, überträgt neben Arboviren, die die seltene Frühsommer-Meningoenzephalomyelitis (FSME) verursachen (s. S. 477), auch die **Borrelia burgdorferi** aus der Familie der Treponemen. Etwa 80–90% der *Ixodes-ricinus*-Zecken sind mit *Borrelia burgdorferi* infiziert. Nach dem Ort der ersten Beobachtung in den USA wird die Krankheit auch **Lyme-Borreliose** genannt. Die Infektion durch Zeckenbiß erfolgt in der warmen Jahreszeit. Die Borrelieninfektionen haben in Europa und in den USA ein etwas unterschiedliches klinisches Bild. Wir besprechen hier die mitteleuropäische Neuroborreliose. Klinisch kann die Borreliose neben neurologischen auch dermatologische, kardiovaskuläre und rheumatologische Symptome hervorrufen.

Relativ häufig findet man positive serologische Ergebnisse in der gesunden Bevölkerung, etwa bei 2–10%. Waldarbeiter, Gartenbesitzer und andere Personen, die sich häufig in der Natur aufhalten, haben eine höhere Durchseuchung.

#### Symptome

- Im **ersten Stadium** ist eine meist ringförmige, sich zentrifugal ausdehnende leicht erhabene Hauteffloreszenz, das Erythema chronicum migrans, typisch. Es entsteht in den ersten Tagen und Wochen nach dem

Zeckenbiß und bleibt für einige Wochen bis Monate erhalten. Symptome allgemeinen Krankheitsgefühls sowie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, leichtes Fieber, Hepatomegalie, Splenomegalie, Konjunktivitis und Hämaturie treten hinzu. Diese können auch ohne das Erythem Ausdruck einer Borrelieninfektion sein. Der Liquor ist in dieser Phase immer normal.

- Das **zweite Stadium** setzt einen Monat nach dem Zeckenbiß ein. Das Erythem besteht weiter. Am Nervensystem finden sich die Zeichen der **lymphozytären Meningitis**; es treten Hirnnervenlähmungen und eine **Polyradikuloneuritis** auf. Manche Patienten entwickeln auch eine Myelitis. Charakteristisch sind heftige, radikuläre Schmerzen am Rumpf oder den Extremitäten, die gegenüber gewöhnlichen Analgetika resistent sind und in der Nacht zunehmen. **Lähmungen** treten etwa 2 Wochen nach Einsetzen der radikulären Schmerzen auf. Unter den Hirnnerven ist der N. facialis, auch doppelseitig, am häufigsten befallen, danach der N. abducens. Etwa 60% der Patienten bekommen asymmetrische, periphere Lähmungen der Extremitäten. Gelenk- und Muskelschmerzen, manchmal auch eine Arthritis, kommen vor. Auch andere Organe, wie die Augen, die Leber und das Herz können in den Entzündungsprozeß eingeschlossen sein.
- Im **dritten Stadium** entwickelt sich eine progrediente **Enzephalomyelitis**, die einen schubweisen Verlauf nehmen und bei unbehandelten Kranken Monate oder Jahre andauern kann. Wie bei der Lues, kann eine Vaskulitis zu einem Schlaganfall führen. Die chronische Enzephalitis und Enzephalomyelitis macht bei jüngeren Patienten die Differentialdiagnose zur Multiplen Sklerose häufig schwer. Eine chronische Polyneuropathie vom axonalen Typ kann entstehen.

**Diagnostik.** Im **Liquor** findet man im Stadium 2 und 3 eine **lymphozytäre Pleozytose** um 50 Zellen mit Eiweißvermehrung auf 1–2 g/l. Intrathekale Synthese von IgG oder eine Dreiklassenreaktion mit erhöhten IgM- und IgA-Titern und oligoklonale Banden sind in fast 90% der Krankheitsfälle nachzuweisen. Serologisch gelingt der Nachweis von Borrelienantikörpern mit ELISA oder Westernblot. Direkte Anzüchtung von *Borrelia burgdorferi* und PCR sind weitere Nachweismethoden. Am wichtigsten ist der Nachweis von Antikörpern der IgM-Fraktion. Im Stadium 1 haben 20–50% der Patienten erhöhte IgM-Antikörper. In den Stadien 2 und 3 nimmt dagegen der Anteil der IgG-positiven Patienten zu.



Eine frische Infektion wird nur über IgM-Antikörper bewiesen. Erhöhte IgG-Titer zeigen nur an, dass früher einmal ein Kontakt mit Borrelien bestanden hat.

Die Tatsache, dass viele Patienten einen erhöhten IgG-Titer haben und mit unspezifischen Symptomen (s. Chronic-fatigue-Syndrom, S. 731) zum Arzt kommen, ist ein Grund dafür, dass solche Syndrome als borrelienassoziiert interpretiert werden, obwohl der Zusammenhang unbewiesen ist. Die entzündlichen Liquorveränderungen bilden sich nur über Monate zurück, und Antikörper können jahrelang nachweisbar bleiben. Unbehandelt, nimmt die Krankheit für Monate bis Jahre einen chronisch-rezidivierenden Verlauf.

#### INFOBOX: Borrelienserologie und Kausalität

Der Nachweis spezifischer Antikörpersynthese beweist nicht sicher, dass die neurologischen Symptome des Patienten auf einer Neuroborreliose beruhen. Das **Risiko**, eine Borreliose nach Zeckenbiß zu erleiden, ist **sehr gering**, selbst wenn eine Serokonversion stattfindet. Bei einer Feldstudie in Südwestdeutschland fand man im Serum von 47% der untersuchten Personen erhöhte Antikörpertiter. Nur in 2% entwickelte sich ein Erythema chronicum migrans. Über 2 Jahre entwickelte keine der beobachteten Personen weitere Manifestationen.

Im **EMG** findet man die Zeichen der Polyneuropathie, verlängerte F-Wellen-Latenzen und im Falle einer Myelitis oder Enzephalomyelitis verzögerte, somatosensible Reaktionspotentiale.

Im **CT** und **MRT** kann man bei der chronischen Borrelien-Enzephalomyelitis des 3. Stadiums ähnliche Befunde wie bei der Multiplen Sklerose erheben.



Die Neuroborreliose wird stark überdiagnostiziert. Es ist erstaunlich, wievielen Patienten mit ganz unspezifischen Symptomen, die sich nicht an einen Zeckenbiß oder ein Erythema erinnern, aufgrund eines IgG-Titers eine Neuroborreliose zugeschrieben wird. Es wundert nicht, dass diese Patienten dann sekundär neurotisiert werden und weitere Symptome entwickeln, die sie auf die vermeintliche Borreliose beziehen.

**Therapie.** Im Stadium 1 (Erythema migrans) werden meist Tetracykline ( $2 \times 100$  mg/Tag Doxycyclin über 14 Tage) oder Zephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon  $1 \times 2$  g pro Tag oder Cefotaxim  $3 \times 2$  g pro Tag i. v.) empfohlen. Behandelt, hat das Stadium 1 eine gute Prognose.

Dies gilt auch für das Stadium 2, in dem heute trotz der Wirksamkeit von intravenösem Penizillin G (Dosierung wie bei Lues) Zephalosporine gegeben werden.

Rhythmusstörungen bei Borrelienkarditis können lebensgefährlich sein und müssen kardiologisch behandelt werden.

Im chronischen Stadium 3 ebenfalls eine zwei- bis dreiwöchige Behandlung mit intravenösem Penizillin G oder eine zwei-vierwöchige Behandlung mit Zephalosporinen. Steroide werden praktisch nicht eingesetzt.

Wir behandeln auch schon auf Verdacht, wenn ein Zeckenbiß erinnerlich ist, eine Meningoradikulitis vorliegt und im Liquor Entzündungszeichen festzustellen sind, auch wenn die Borrelienserologie noch nicht positiv vorliegt. Die Behandlung wird beendet, wenn sich der Verdacht nicht bestätigt. Eine Impfung gegen die Neuroborreliose ist noch nicht möglich.

**Prognose.** Bei rechtzeitiger Behandlung kann mit Ausheilung gerechnet werden. Die Symptome des 2. Stadiums bessern sich langsam, die des 3. Stadiums nur teilweise.

### 18.3.3 Leptospirose

Leptospirosen treten besonders im Sommer und Herbst auf. Die Verdachtsdiagnose liegt nahe, wenn eine akute, lymphozytäre Meningitis mit Fieber, Leukozytose, starker Beschleunigung der BSG, Ikterus und weiteren internistischen Symptomen auftritt. Infektionen mit Leptospiren werden durch direkten Kontakt mit leptospirenhaltigen Flüssigkeiten, besonders bei Landwirten oder Kanalarbeitern, verursacht.

**Symptome.** Neben einer leichten, fieberhaften Variante der Leptospirose (Stadium 1) kommt auch die **Weil-Erkrankung** mit schwerem Ikterus vor. Neurologisch haben die Patienten in einem zweiten Stadium eine lymphozytäre Meningitis mit erhöhtem Proteingehalt im Liquor. Ein drittes Stadium, wie bei Lues oder Borreliose, ist sehr selten, führt aber auch zu Enzephalitis, Enzephalomyelitis oder Polyradikulitis.

**Diagnose und Therapie.** Der Nachweis erfolgt über serologische Tests, meist den Hämagglutinationstest. Leptospiren können direkt aus Blut und Liquor isoliert werden. Man behandelt mit Tetracyklinen oder Zephalosporinen über 7–14 Tage. Normalerweise ist die Prognose günstig.

## 18.4 Clostridieninfektionen

*Clostridium tetani* und *Clostridium botulinum* setzen Toxine frei, die die synaptische Übertragung im motorischen Nervensystem beeinträchtigen. Die Sporen von *Clostridium tetani* gelangen über verschmutzte Verletzungen in den Körper und produzieren dort das Toxin. Das Botulinumtoxin wird in infizierten Nahrungsmitteln produziert. Beide Keime sind Anaerobier.

Gemeinsam ist beiden, dass sie präsynaptisch die Ausschüttung von Transmittersubstanzen blockieren. Die Unterschiede in den klinischen Symptomen sind dadurch bedingt, dass unterschiedliche Synapsen gestört werden. Das Tetanustoxin greift an der inhibitorischen Synapse der Vorderhornzellen an, ist daher eine Krankheit, die sich im zentralen Nervensystem abspielt. Dagegen hemmt das Botulinumtoxin die Übertragung an cholinergen, neuromuskulären und vegetativen, cholinergen Synapsen, ist also eine Krankheit des peripheren neuromuskulären Systems. Deshalb besprechen wir den **Tetanus** hier, den **Botulismus** dagegen in Kap. 32.

### 18.4.1 Tetanus

**Epidemiologie und Pathogenese.** Tetanus ist eine in Entwicklungsländern häufige, in industrialisierten Ländern durch Impfungen heute selten gewordene Krankheit.

Sie entsteht durch Inokulation von Sporen des *Clostridium tetani*, die in von der Luft abgeschlossenen Wundtaschen ein Toxin, das Oligopeptid **Tetanospasmin**, entwickeln. Das Toxin wird über retrograden Transport im motorischen Nerven zur Vorderhornzelle transportiert, erreicht dort die glyzinergen, inhibitorischen Neurone des Rückenmarks und die gabaergen, inhibitorischen Neurone im Hirnstamm. Es hemmt präsynaptisch die Freisetzung der **inhibitorischen Transmitter**, die physiologischerweise die alphanotorische Vorderhornzelle in ihrer Erregung nach unten regulieren (Renshaw-Hemmung). Die Folge ist eine



überschießende Dauererregung und Reflexenthemmung des willkürmotorischen Systems. Inhibitorische Synapsen des vegetativen Nervensystems werden ebenfalls blockiert, und es resultiert eine Überaktivität des Sympathikus mit Krisen, die an ein Phäochromozytom erinnern. Alle Arten von Verletzungen können zur Infektion führen. Pathogenese und Symptomatik entsprechen der **Strychninvergiftung**. Die Inkubationszeit streut zwischen wenigen Stunden und mehreren Wochen. Je kürzer die Inkubationszeit, desto schwerer ist der Krankheitsverlauf.

**Symptome.** Nach einem Vorstadium von Kopfschmerzen, verstärktem Schwitzen und allgemeiner Mattigkeit mit motorischer Unruhe verspüren die Kranken zunächst eine unangenehme Spannung in den Kiefer- und Halsmuskeln mit Schluckbeschwerden. In diesem Stadium sind schnelle Wechselbewegungen mit dem Mund erschwert – ein sehr wichtiges Frühsymptom.

Bald stellen sich eine Kieferklemme (**Trismus**) und eine Dauerspannung der mimischen Muskulatur ein, die dem Patienten den typischen, verkrampften Ausdruck gibt, den man als **Risus sardonius** bezeichnet. Im Vordergrund stehen die Zeichen des erhöhten Muskeltonus. Die Nackenmuskulatur ist massiv angespannt, was die Verwechslung mit Meningismus nahelegt. Die Bewegungen sind aber in alle Richtungen behindert und nicht, wie beim Meningismus, bevorzugt bei der Vorwärtsbewegung.

Die fehlende Hemmung des inhibitorischen Reflexbogens führt zu schmerzhaften und dauerhaften Spasmen, die nach Berührung, nach Muskelaktivität oder spontan auftreten. Bei leichterer Intoxikation sind diese auf die Gesichts- und Schlundmuskeln beschränkt.

In der **generalisierten Form**, die auch die häufigste ist, ist der Patient unfähig, sich zu bewegen. Der Grund ist die maximale Muskelaktivität in Agonisten und Antagonisten. Opisthotonus, Beugstellung der Arme und Überstreckung der Beine sind hierbei typisch, weil sie das Übergewicht der jeweiligen Agonisten zeigen.

Besonders gefährlich sind die Krämpfe der Glottismuskeln, der Mm. intercostales und des Zwerchfells, die zur **Atemlähmung** führen können. Das Bewusstsein bleibt klar, sofern nicht infolge Ateminsuffizienz eine zerebrale Hypoxie eintritt.

Als **lokaler Tetanus** wird die Muskeltonuserhöhung und Reflexsteigerung in Muskeln in der Nachbarschaft zur Verletzung bezeichnet. Der **Kopftetanus**, auch als halbseitiger Kopftetanus vorkommend, ist eine Variante dieses lokalen Tetanus nach Inokulation der Sporen in eine Wunde im Gesicht. Er kann klinisch,

jedoch nicht im EMG, das Bild einer peripheren Fazialisparese oder einen Spasmus facialis imitieren und wird oft verkannt.



Trismus und sensorisch ausgelöste Muskelspasmen sind die Leitsymptome des generalisierten Tetanus.

**Diagnostik.** Der **Liquor** ist normal. Antikörper gegen Tetanus können im Verlauf differentialdiagnostisch nachgewiesen werden, wenn nicht vorher eine Impfung erfolgte. **Serum** und **Urin** werden auf Strychnin untersucht, um diese Vergiftung auszuschließen.

Im **EMG** findet man, auch ohne dass der Patient eine Bewegung ausführt, ein Aktivitätsmuster, das durch Berührung, Schmerz, aber auch durch akustische Reize bis zum Interferenzmuster verstärkt wird. Nach Beendigung einer willkürlichen Innervation nimmt die Dichte der Aktionspotentiale nur sehr verzögert ab. Die Dauer der postreflektorischen Innervationsstille (**silent period**), geprüft am Bizepssehnen- oder Masseter-Reflex, ist verkürzt oder aufgehoben. Evozierte Potentiale sind normal, wenn man sie trotz der heftigen, kontinuierlichen Muskelaktivität überhaupt artefaktarm ableiten kann.

**Grundprophylaxe.** Die einzig sinnvolle **Prophylaxe** ist die **vollständige, aktive Immunisierung** durch s. c. oder i. m.-Injektionen von je 0,5 ml Toxoid (Tetanol®) im Abstand von 4–6 Wochen, gefolgt von einer Auffrischimpfung nach 6 oder mehr Monaten. Dadurch wird ein aktueller Schutz für 10 Jahre und eine lebenslange, latente Immunität aufgebaut, die jederzeit durch eine Auffrischimpfung in aktuelle Immunität überführt werden kann.

**Prophylaxe nach Verletzung.** Im akuten Fall ist eine chirurgische Wundversorgung indiziert. Nicht verlässlich aktiv immunisierte Verletzte erhalten zur Prophylaxe eine Simultanimpfung von 250-500 IE Antitetanushyperimmunglobulin (Tetagam®) zur Vermeidung der neurologischen Komplikationen und 0,5-1,0 ml Tetanustoxoid intramuskulär, nach 36 Std. erneut 250 IE Tetagam. Liegt nachweislich eine ausreichende Grundimmunisierung vor, wird akut eine Auffrischimpfung mit Toxoid durchgeführt, die nach einem Jahr durch eine vierte Impfung ergänzt wird. Wegen möglicher sekundärer Wundinfektionen sollten Antibiotika gegeben werden.

## Therapie bei manifestem Tetanus

- Tetanushyperimmunoglobulin initial 10 000 IE, danach täglich 3000 IE bis zur Gesamtdosis von 35 000 IE. Antitoxin(Toxoid)-Auffrischung wie oben, da die Tetanusinfektion selbst keine adäquate Immunantwort hervorruft.
- Bettruhe, Isolierung im abgedunkelten Zimmer.
- Symptomatisch behandelt man mit Benzodiazepinen, z. T. in sehr hoher Dosierung (Dosen von über 100 mg Valium® pro Tag und mehr sind nicht ungewöhnlich bei schweren Tetanusformen). Alternativ ist auch Midazolam (Benzodiazepinderivat), das kontinuierlich i. v. infundiert werden kann, sinnvoll.
- Manchmal wird künstliche Beatmung notwendig. Zur Vermeidung von für das Lungengewebe schädlichen Beatmungsdrücken empfiehlt sich die periphere, neuromuskuläre Blockade mit Vecuronium. Man sollte bedenken, dass auch ein oraler Tubus Spasmen bewirken kann, daher immer starke Analgosedierung und frühzeitige Tracheotomie.
- Hohe Dosen von Baclofen (Lioresal®) i. v. oder über einen **lumbalen Katheter** können bei schwersten Verlaufsformen des Tetanus eine langdauernde Muskelrelaxation vermeiden helfen.

**Verlauf und Komplikationen.** Es dauert Wochen, bis das Toxin von den glyzineren und gabaergen Synapsen entfernt ist. Entsprechend lang ist auch der klinische Verlauf. Nachdem die respiratorischen Probleme durch künstliche Beatmung und Muskelrelaxation heute gut kontrolliert werden können, ist die Überaktivität des Sympathikus mit seinen Folgen die häufigste Ursache für einen tödlichen Verlauf. Massive **supraventrikuläre Tachykardien**, die zum Kammerflattern führen können, und unbeeinflussbare hypertone Krisen sind hier zu nennen.

**Prognose.** Die Prognose ist durch den initialen Schweregrad der Tetanuserkrankung definiert. Während ein umschriebener Extremitäten- oder Kopftetanus fast immer eine gute Prognose hat, verläuft der schwere, generalisierte Tetanus mit Tachykardie und massiv erhöhter Körpertemperatur auch heute noch in 20-40% der Fälle tödlich. Unbehandelt, führt der generalisierte Tetanus zum Tod durch Atemlähmung, weil keine wirksamen Atemexkursionen mehr initiiert werden können. Dies gilt vor allem, wenn die Inkubationszeit und die Zeit bis zum Maximum der Symptome sehr kurz sind, da dies für eine sehr große Menge infizierten Gewebes spricht.

## INFOBOX: Andere bakterielle Infektionen

**Neurobruzellose.** Die verschiedenen Formen von Bruzelosen werden über Milchprodukte oder direkten Kontakt zu infizierten Tieren übertragen. Bruzelosen können als akute Meningoenzephalitis, chronische Meningitis und Polyradikulitis (mit Hirnnervenbefall) manifest werden.

Der Liquor zeigt eine deutliche, lymphozytäre Zellvermehrung mit Eiweißerhöhung. Spezifische Antikörper gegen Bruzellen und die Liquorkultur können positiv sein.

Behandlung mit Tetrazyklinen (4 × 0,5 g pro Tag p.o.), Rifampicin (900 mg/d p.o.) plus 2 × 100 mg Doxycyclin über 30 Tage oder einer Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Kortikosteroide werden in der akuten Phase hinzugegeben. Die Prognose ist günstig, die Mortalität liegt unter 2%.

**Aktinomykose und Nokardiose.** Infektionen mit diesen Bakterien sind selten. *Aktinomyces* kann eine eitrige Meningitis und Abszesse verursachen. Die Diagnose wird mikroskopisch gestellt. Meist gehen extrazerebrale Manifestationen voraus.

Die Therapie der Aktinomykose besteht in intravenöser Ampicillinbehandlung (3 × 5 g/d über 4–6 Wochen), anschließend orale Weiterbehandlung. Erythromycin kann alternativ gegeben werden.

Für **Nokardiosen**, die häufig von primären Lungenherden stammen, gilt die gleiche klinische Symptomatik. Nokardiosen treten gehäuft bei immunsupprimierten Patienten auf. Die Therapie ist Imipenem, bis zu 6 g/d, alternativ Trimethoprim-Sulfamethoxazol (480–640 mg/Tag i. v.), gefolgt von oraler Weiterbehandlung.

**Legionelleninfektion.** Die Infektion durch *Legionella pneumophila* führt bei einem Drittel der Patienten zu neurologischen Symptomen mit Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und zerebellären Symptomen. Diese können der Pneumonie vorausgehen. Der Liquor ist meist leicht entzündlich, die Behandlung erfolgt mit Erythromycin 4 × 500 mg pro Tag i. v. über 14 Tage. Legionelosen treten oft lokal epidemisch durch Befall von Wasservorräten auf.

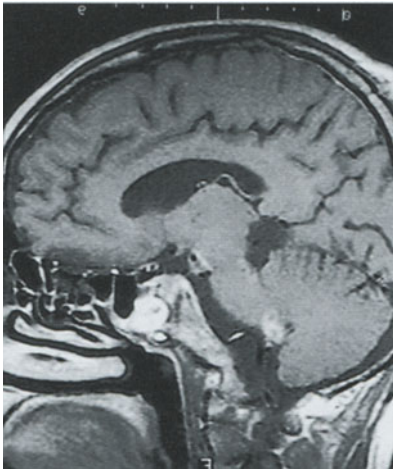
**Zerebraler M. Whipple.** Der Erreger des M. Whipple wurde kürzlich als Whipple-Bakterium (*Tropheryma whippelii*) identifiziert, eine neue Spezies der Aktinomyzeten.

Der M. Whipple kann das Zentralnervensystem, manchmal auch isoliert, befallen. Dann treten meningoenzephalitische Symptome mit nukleären und supranukleären Augenbewegungsstörungen, Ataxie, Myoklonien und hypothalamischen Funktionsstörungen auf. Grund hierfür ist eine granulomatöse, perivaskuläre Enzephalitis, die bevorzugt Zwischenhirn, Hirnstamm und Kleinhirn betrifft.

Obwohl der Liquor meistens eine normale Zellzahl hat, kann es gelingen, sogenannte PAS-positive Partikel in Makrophagen nachzuweisen. Seit neuestem ist auch die PCR-Diagnostik möglich. Im MRT können granulomatöse, kontrastmittelaufnehmende Läsionen im oberen Hirnstamm und im Hypothalamus gefunden werden. Daneben kommen auch hypointense Läsionen vor (Abb. 18.8).

Dünndarmbiopsie zum Nachweis eines intestinalen M. Whipple.

Unbehandelt führt der zerebrale M. Whipple zu Demenz und Tod. Man behandelt über lange Zeit, mindestens ein bis zwei Jahre, mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Tetrazyklinen. Bei hypothalamischer Beteiligung ist eine endokrine Begleitbehandlung notwendig.



**Abb. 18.8.** MRT bei M. Whipple. Man erkennt im ventralen Anteil des Mittelhirns, im Tegmentum pontis und im Brachium conjunctivum teils noduläre, teils schlierige Kontrastmittelaufnahme. Das Zwischenhirn, das bei dieser Erkrankung ebenfalls häufig granulomatöse Veränderungen zeigt, ist hier nicht betroffen (sagittale MRT, T1-gewichtete Darstellung mit paramagnetischer Kontrastverstärkung). (K. Sartor, Heidelberg)

Die Krankheit kann mehrere Wochen dauern. Im abklingenden Stadium werden die Spasmen seltener, schwächer und weniger ausgedehnt. Wenn das konvulsive Stadium überlebt wird, ist völlige Ausheilung zu erwarten. Patienten, die mit dem Tetanustoxoid Tetanol ausreichend immunisiert sind, entwickeln keinen Tetanus.

**Differentialdiagnose.** Es kommt nur die Strychninvergiftung, die spezifisch Glyzinrezeptoren im Rückenmark blockiert, in Frage.

## 18.4.2 Botulismus

Der Botulismus wird in Kap. 32 (S. 658ff.) besprochen.

Die eitrige Meningitis ist eine eitrige Entzündung von Pia mater und Arachnoidea. Die Erreger können hämatogen, fortgeleitet von Entzündungen in benachbartem Gewebe und durch offene Hirnverletzung in die Meningen gelangen. Viele Bakterien können eine Meningitis auslösen. Im Erwachsenenalter stehen Pneumokokken und Meningokokken im Vordergrund.

In vielen Fällen beginnt die Meningitis mit einem unspezifischen Prodromalstadium. Die meningitische Symptomatik zeigt sich mit Fieber, heftigsten Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit, oft mit Opisthotonus. Bei der Untersuchung sind die Dehnungszeichen nach Lasègue, Kernig und Brudzinski stark positiv. Das Bewußtsein ist oft getrübt, die Patienten sind verwirrt oder delirant. In schweren Fällen vertieft sich die Somnolenz zum Koma.

Der Liquor steht unter erhöhtem Druck, ist trübe bis eitrig und enthält mehr als 1000 segmentkernige Leukozyten. Beim Verdacht auf eine eitrige Meningitis versucht man, den Erreger über direkte mikroskopische oder kulturelle Untersuchung des Liquors und Blutkulturen zu identifizieren.

Unmittelbar nach der Liquorentnahme leitet man eine intravenöse, antibiotische Behandlung ein. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach der Keimempfindlichkeit. Zu Beginn, wenn der Keim noch nicht identifiziert ist, wählt man eine Kombinationstherapie.

Die Behandlung der Hirnabszesse ist kombiniert antibiotisch und neurochirurgisch.

Die Treponemeninfektionen Lues und Borreliose haben charakteristische Krankheitsstadien. Je früher die Therapie einsetzt, desto günstiger ist die Prognose. Die beste Behandlung des immer noch lebensgefährlichen Tetanus besteht darin, ihn gar nicht entstehen zu lassen: Aktive Immunisierung und Auffrischungsimpfungen bieten vollen Schutz.