

Aus dem Zentralklinikum Augsburg
Abteilung Neurologische Klinik und klinische
Neurophysiologie
Chefarzt Professor Dr. M. Stöhr

Prognose, Erregerspektrum und
aktuelle Aspekte der Therapie bei bakterieller
Meningoenzephalitis des Erwachsenen

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jonna Maria Ivancic, geb. Juutinen
aus Espoo / Finnland

2004

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Stöhr
2. Berichterstatter:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
3. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Melms

*Gewidmet meinen Töchtern
Leena Maria und Liisa Sophie
sowie meinem Mann Robert*

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Infektionen des Zentralnervensystems.....	1
1.1.1 Virale Infektionen des ZNS.....	1
1.1.2 Pilzinfektionen des ZNS.....	3
1.1.3 Infektionen des ZNS mit Parasiten oder Würmern.....	3
1.2 Bakterielle Erkrankungen des Zentralnervensystems.....	3
1.3 Die bakterielle Meningoenzephalitis.....	6
1.3.1 Epidemiologie und Prognose.....	6
1.3.2 Pathophysiologie.....	7
1.3.3 Klinische Befunde und Diagnostik.....	9
1.3.4 Therapie.....	10
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	13

2. PATIENTENGUT UND METHODIK

2.1. Patientengut.....	14
2.2. Methodik.....	14
2.2.1 Alter und Geschlecht.....	15
2.2.2 Stationärer Aufenthalt.....	15
2.2.3 Infektionsweg.....	15
2.2.4 Infektion vor der Meningitis.....	16
2.2.5 Prädisponierende Faktoren.....	16
2.2.6 Neurologische Symptomatik und Körpertemperatur bei Aufnahme.....	17
2.2.7 Erregernachweis.....	17
2.2.8 Laborwerte.....	19
2.2.9 Antibiotika.....	19
2.2.10 Komplikationen.....	20
2.2.11 Outcome.....	21

3. ERGEBNISSE

3.1 Allgemeines.....	23
----------------------	----

3.1.1	Zum outcome.....	23
3.1.2	Zur Erregersituation	24
3.2	Alter und Geschlecht.....	27
3.2.1	Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das outcome.....	28
3.2.2	Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Erregerverteilung.....	29
3.3	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	31
3.3.1	Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und outcome.....	31
3.3.2	Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Erregersituation.....	32
3.4	Art der Infektion.....	32
3.4.1	Zusammenhang zwischen Art der Infektion und outcome.....	33
3.4.2	Zusammenhang zwischen Art der Infektion und Erregersituation.....	34
3.5	Infektionsweg.....	35
3.5.1	Einfluss des Infektionswegs auf das outcome.....	36
3.5.2	Zusammenhang zwischen Infektionsweg und Erregerverteilung.....	37
3.6	Prädisponierende Faktoren.....	37
3.6.1	Einfluss der prädisponierenden Faktoren auf das outcome.....	40
3.7	Neurologischer Status bei Aufnahme.....	41
3.7.1	Zusammenhang zwischen Alter und neurologischem Status bei Aufnahme.....	43
3.7.2	Zusammenhang zwischen prädisponierenden Faktoren und neurologischem Status bei Aufnahme.....	43
3.7.3	Zusammenhang zwischen outcome und neurologischem Status bei Aufnahme.....	44
3.8	Körpertemperatur bei Aufnahme.....	45
3.8.1	Zusammenhang zwischen Temperatur und neurologischem Status bei Aufnahme.....	45
3.8.2	Einfluss der Temperatur bei Aufnahme auf das outcome.....	46
3.8.3	Zusammenhang zwischen Temperatur bei Aufnahme und Erregerverteilung.....	46
3.9	Laborparameter.....	47

3.9.1	Liquorwerte.....	47
3.9.2	Zellzahl im Liquor.....	47
3.9.2.1	Einfluss der Zellzahl im Liquor auf das outcome.....	48
3.9.2.2	Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor und Erregerverteilung.....	49
3.9.3	Granulozytenzahl im Liquor.....	50
3.9.3.1	Zusammenhang zwischen Granulozytenzahl und outcome.....	50
3.9.4	Glucose in Liquor und Serum.....	51
3.9.4.1	Einfluss des Liquorglucosewertes auf die Prognose.....	52
3.9.5	Laktat im Liquor.....	53
3.9.5.1	Einfluss des Laktats im Liquor auf die Prognose.....	55
3.9.5.2	Zusammenhang zwischen Laktat im Liquor und Erregerverteilung.....	56
3.9.6	Proteingehalt des Liquors.....	56
3.9.6.1	Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und outcome.....	57
3.9.6.2	Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und Erreger.....	58
3.9.7	Serumwerte.....	58
3.9.8	Leukozyten.....	58
3.9.8.1	Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und outcome..	59
3.9.8.2	Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Erregerverteilung.....	59
3.9.9	C-reaktives Protein (CRP).....	59
3.9.9.1	Zusammenhang zwischen CRP und outcome.....	60
3.9.9.2	Zusammenhang zwischen CRP und Erregerverteilung.....	60
3.10	Komplikationen.....	61
3.10.1	Internistische Komplikationen.....	61
3.10.2	Neurologische Komplikationen.....	63
3.10.3	Krampfanfälle.....	64
3.10.3.1	Einfluss von Anfällen auf die Prognose.....	64
3.10.3.2	Zusammenhang zwischen Anfällen und Erreger.....	65

3.11	Therapie.....	66
3.11.1	Einfluss der Therapie auf die Prognose.....	68
3.11.2	Zusammenhang zwischen Therapie und Erregersituation.....	70
3.12	Zusammenhang zwischen outcome und Erregersituation.....	72
3.13	Zusammenhang zwischen Alter, Erreger, Komplikationen und outcome.....	74
4.	DISKUSSION	
4.1	Alter und Geschlecht.....	76
4.2	Erregerspektrum.....	76
4.3	Laborparameter.....	79
4.3.1	Zellzahl und Zelldifferenzierung.....	79
4.3.2	Laktatgehalt, Gesamtprotein und Glucosegehalt im Liquor.....	80
4.3.3	Leukozytenzahl und C-reaktives Protein (CRP) im Serum.....	81
4.4	Klinische Untersuchungsbefunde bei Aufnahme.....	81
4.5	Infektionsweg.....	83
4.6	Prädisponierende Faktoren.....	84
4.7	Komplikationen und Outcome.....	85
4.7.1	Koma.....	89
4.7.2	Zerebrale Krampfanfälle.....	90
4.7.3	Weitere neurologische Komplikationen.....	91
4.7.4	Outcome.....	93
4.7.4.1	Letalität.....	93
4.7.4.2	Persistierende neurologische Defizite.....	95
4.8	Therapie.....	96
4.8.1	Allgemeine unterstützende Maßnahmen.....	96
4.8.2	Allgemeine Aspekte der Antibiose.....	96
4.8.3	Empirische antibiotische Therapie vor Erregeridentifikation.....	98
4.8.4	Antibiotische Therapie in Abhängigkeit vom Erreger.....	100
4.8.5	Meropenem.....	105
4.8.6	Auswertung der Therapie.....	106
4.8.6.1	Resistenzlage.....	107
4.8.6.2	Gramfärbung.....	107
4.8.6.3	Wahl des Antibiotikums.....	108

4.9 Prognose.....	108
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	110
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	114

1. Einleitung

1.1 Infektionen des Zentralnervensystems

Infektionen des ZNS können durch verschiedene Erreger hervorgerufen werden, durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten. Seltener noch wenig geklärte Erkrankungen stellen sogenannte Slow-Virus-Infektionen dar. Zahlenmäßig überwiegen die bakteriellen und viralen Infektionserkrankungen. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Entzündung der Hirnhäute (Meningitis) mit oder ohne erkennbare Beteiligung des Gehirns (Enzephalitis) oder des Rückenmarkes (Myelitis). Da man bei einer Meningitis eine gleichzeitige Enzephalitis häufig nicht sicher ausschließen kann, spricht man korrekter von einer Meningoenzephalitis. Infektionen des ZNS können chronisch oder akut verlaufen. Die klinische Symptomatik kann z.B. von leichten Kopfschmerzen über Hirnnervenlähmungen bis zu Koma und Hirntod reichen. Besonders wichtig ist daher die schnelle Diagnosesicherung um eine adäquate Therapie so früh wie möglich beginnen zu können. Die Lumbalpunktion, die erstmals im Jahre 1891 von H. I. Quincke eingeführt wurde, stellt die wichtigste diagnostische Massnahme bei Infektionen des ZNS dar [46].

Laut §3 des Bundesseuchengesetzes sind Meningitiden/Meningoenzephalitiden meldepflichtig. In Deutschland hat es im Jahre 2000 insgesamt 4542 gemeldete Fälle von Meningoenzephalitiden gegeben, davon waren 2011 bakterieller und 1683 viraler Genese, 757 davon waren Meningokokken-Meningitiden [78].

1.1.1 Virale Infektionen des ZNS

Die häufigsten Erreger von viralen Infektionen des ZNS sind Enteroviren (insbesondere Coxsackie- und Echoviren). Sie sind für mehr als 50% der Virusmeningitiden verantwortlich zu machen [41]. Weitere Erreger sind Flavi- (FSME-Virus), Arbo-, Myxo-, Herpes- (Herpes simplex Virus Typ 1 und 2, Varizella-Zoster-Virus, Ebstein-Barr-Virus) und Adenoviren. Eine ZNS-Beteiligung kann

zudem als Komplikation z.B. einer Masern-, Mumps- oder Röteln-Infektion auftreten.

Das initiale Krankheitsbild ist durch ein typisches meningitisches Bild mit Kopfschmerzen, Meningismus, Lichtscheu, Übelkeit und Erbrechen gekennzeichnet [41], und unterscheidet sich somit nicht wesentlich vom Bild einer bakteriellen Meningitis. Differentialdiagnostisch wegweisend ist der Liquorbefund, der bei einer Virusmeningitis eine vorwiegend lymphozytäre Pleozytose mit meist weniger als 1000/3 Zellen/ μ l zeigt [41], im Gegensatz zu einer vorwiegend granulozytären Pleozytose mit sehr hohen Zellzahlen ($>3000/3$ Zellen/ μ l) bei einer bakteriellen Meningitis.

Die meisten Formen einer viralen Meningitis lassen sich symptomatisch durch Bettruhe, Analgesie und antipyretische Therapie behandeln. Im Gegensatz dazu erfordert die Herpes-simplex-Enzephalitis (selbst bei geringstem Verdacht) eine sofortige antivirale Therapie mit Aciclovir i.v., da der Spontanverlauf auf dem Boden einer hämorrhagisch-nekrotischen Enzephalitis in 70-100% tödlich endet [45,14].

Zudem sollte, solange eine bakterielle Meningitis nicht sicher ausgeschlossen ist (z.B. apurulente bakterielle Meningitis) eine antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME-Virus), welche durch Zecken übertragen wird, tritt in den Endemiegebieten in den Monaten April bis November auf. Das klinische Bild zeigt in ca. 50% eine Meningitis, in ca. 40% eine Meningoenzephalitis und in ca. 10% eine Meningoenzephalomyelitis [41]. In ca. 30-40% ist bei einer FSME mit persistierenden neurologischen Defiziten, insbesondere bei einer Meningoenzephalomyelitis, zu rechnen [41]. Bei Personen mit entsprechender Exposition wird eine Impfprophylaxe empfohlen, da es keine ursächliche Therapie der FSME gibt.

1.1.2 Pilzinfektionen des ZNS

Für Pilzinfektionen des ZNS sind vor allem *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* und *Cryptococcus neoformans* verantwortlich. Sie treten fast ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten auf und spielen somit vor allem in der AIDS-Therapie sowie in der Onkologie eine zunehmende Rolle.

1.1.3 Infektionen des ZNS mit Parasiten oder Würmern

Weitere Ursachen von ZNS-Infektionen stellen parasitäre und Wurmerkrankungen dar. Als Komplikation bei Aids-Kranken findet sich häufig eine zerebrale Toxoplasmose. Helminthen-Befall des ZNS, wie Zystizerkose, Echinokokkose oder Bilharziose ist in Mitteleuropa sehr selten.

1.2 Bakterielle Infektionen des Zentralnervensystems

Bakterielle Infektionen des ZNS können sich je nach Abwehrlage, Infektionsweg und Erreger auf verschiedene Arten manifestieren. Eine Infektion kann zu einer Meningitis, einem Hirnabszess, zerebralen Empyemen oder einer Herdenzephalitis führen. Natürlich können auch verschiedene Arten einer Infektion gleichzeitig vorhanden sein, z. B. kann ein Hirnabszess auch als Komplikation einer Meningitis auftreten. Auf die bakterielle Meningitis bzw. Meningoenzephalitis wird im Kapitel 1.3 eingegangen.

Herdenzephalitis

Bei der septischen Herdenzephalitis handelt es sich um eine Verschleppung von Erregern in das ZNS aus einem anderen primär bakteriell befallenem Organ. Es werden die septisch-embolische und die septisch-metastatische Herdenzephalitis unterschieden.

Als Ausgangspunkt einer septisch-embolischen Herdenzephalitis dient fast immer eine bakterielle Endokarditis des linken Herzens. Häufig sind prädispo-

nierende Vorerkrankungen vorhanden, die zu einer Immunabwehrschwäche führen. Solche können z.B. Diabetes mellitus, Alkoholismus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder immunsuppressive Therapie sein. Ungefähr die Hälfte der Patienten hat ein vorbestehendes Vitium, 10-30% der Patienten sind Träger von Herzklappenimplantaten.

Die bakteriellen Vegetationen auf den Herzklappen können mit dem Blutstrom abgeschwemmt und unter anderem in die Hirngefäße verschleppt werden. Dort führen sie zu einem embolischen Verschluss und somit meist zu einem Territorialinfarkt in der vorderen Hirnzirkulation. Bei den Erregern handelt es sich meistens um *Staphylococcus aureus*, koagulase negative Staphylokokken, Enterokokken, beta-hämolysierende Streptokokken und *Streptococcus agalactiae*. Diese führen lokal an Hirngefäßen und Hirnparenchym zu verschiedenen pathologischen Prozessen, was in der Computertomographie als ein Nebeneinander von hypodensen (Ischämie) und hyperdensen (Einblutungen) Arealen in Erscheinung tritt.

Klinisch zeigt sich meist als herdneurologisches Zeichen eine Hemiparese, häufig sind auch Störungen der Vigilanz sowie delirante Symptome. Diagnostisch entscheidend ist die transoesophageale Echokardiographie zum Nachweis von Klappendestruktionen und Vegetationen. Die Erkrankung geht mit einer hohen Letalität einher, bei Prange et al betrug sie 46% [47].

Bei der septisch-metastatischen Herdenzephalitis kann der Infektionsherd an einer beliebigen Stelle des Körpers liegen. Von dort aus gelangen die Erreger als kleine Bakterienagglomerate, die das Lungenfilter passieren können, in Gehirn und andere Organe und führen dort zu Mikroabszessen. Diese bilden sich im Gehirn vor allem an der Mark-Rinden-Grenze und in stark vaskularisierten Strukturen. Die Abszesse führen dort zu lokal inflammatorischen Reaktionen sind aber häufig so klein, dass sie in CT bzw. NMR nicht dargestellt werden können.

Auch bei der septisch-metastatischen Herdenzephalitis sind disponierende Faktoren häufig. Klinisch stehen Kopfschmerzen, neuropsychologische Einbußen, sowie Störungen der Vigilanz im Vordergrund. Herdsymptome wie Hemiparesen sind seltener und meist erst im fortgeschrittenem Stadium

vorhanden. Häufig handelt es sich um eine Mischinfektion, dominierende Erreger sind Staphylokokken und Streptokokken [47].

Hirnabszess

Hirnabszesse gehen in ca. 3/4 der Fälle von einem extrazerebralen Entzündungsherd aus, dieser liegt in über 50% in Mittelohr oder Nasennebenhöhlen. Eine Abszesslokalisation im Kleinhirn oder im Temporallappen spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Otitis media als Ausgangspunkt, frontale Abszesse dagegen sind fast immer Folge einer Sinusitis. Bei einer hämatogenen Verschleppung, z.B. bei Bronchiektasen oder Lungenabszessen, sind die Hirnabszesse meist im Bereich von Thalamus und Mark-Rinden-Grenze lokalisiert. Zerebrale Abszesse können sich auch posttraumatisch, nach offenen Schädel-Hirn-Traumata oder nach neurochirurgischen Eingriffen bilden. Häufigste Erreger sind Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Peptostreptokokken. Klinisch fallen unabhängig von der Lokalisation Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen auf. Interessanterweise entwickelt nur rund die Hälfte der Betroffenen Fieber. Häufig sind neurologische Herdsymptome, Vigilanzstörungen, zerebrale Krampfereignisse und psychopathologische Auffälligkeiten. Eine Epilepsie tritt nicht selten als Spätschaden auf. Die Letalität von Hirnabszessen wird mit 5-15% angegeben [47].

Sub-/ epidurales Empyem

Wesentlich seltener als die zerebralen Abszesse sind epi- und subdurale Empyeme. Epidurale Empyeme können sich nach offenen Schädel-Hirn-Traumata oder Kraniotomien entwickeln. Subduralempyeme sind meist Folge einer Otitis oder Sinusitis. Bei einer Meningitis kann es durch Erregerinvasion in den Subduralraum dort zu einem Empyem kommen. Sehr schnell kommt es zur Ausbildung von typischen Hirndruckzeichen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Herdneurologische Ausfälle können sich ebenfalls ausbilden. Im Verlauf entwickelt sich eine Vigilanzstörung bis hin zur Einklemmungssymptomatik. Das Erregerspektrum entspricht im Wesentlichen dem der Hirnabszesse.

Eine operative Sanierung muss in jedem Fall durchgeführt werden. Die Letalität der epiduralen Empyeme liegt bei ca. 20% [47].

1.3 Die bakterielle Meningoenzephalitis

1.3.1 Epidemiologie und Prognose

Nach Angaben der WHO treten jährlich weltweit schätzungsweise 1,2 Millionen Fälle einer bakteriellen Meningitis auf, 10-15% dieser Patienten versterben [79]. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz der Meningokokkenmeningitis bei ca. 0,9 pro 100.000 Einwohner, die der Pneumokokkenmeningitis bei 1-2 Fällen pro 100.000 Einwohner [79]. Nach Einführung der Schutzimpfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ B (HiB) im Kindesalter ist die Inzidenz der HiB-Meningitis, welche vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auftritt, deutlich zurückgegangen.

Im sogenannten Meningitisgürtel in Afrika (nördlich des Äquators und südlich der Sahara) liegt die geschätzte jährliche Inzidenz von bakteriellen Meningitiden bei 70 Fällen pro 100.000 Einwohner [41].

Die häufigsten Erreger einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen akuten bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen sind in Mitteleuropa Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) und Meningokokken (*Neisseria meningitidis*). Seltener Erreger sind Listerien (*Listeria monocytogenes*), Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*, *epidermidis* und spp.), *Haemophilus influenzae* und gram-negative Enterobakterien mit *Pseudomonas aeruginosa* [41].

Vor der Ära der Antibiotika, also vor 50-70 Jahren, gestaltete sich die Therapie einer bakteriellen Meningitis ziemlich hoffnungslos, dem Krankheitsverlauf sowie den Komplikationen wurde wenig Interesse entgegengebracht, da die bakterielle Meningitis von einer infausten Prognose begleitet war.

Die Letalität einer Pneumokokkenmeningitis betrug 95-100%, die einer *Haemophilus influenzae* Meningitis 92%. Lediglich die Meningokokkenmeningitis (epidemic cerebrospinal meningitis) hatte eine etwas bessere Prognose, an ihr

verstarben „nur“ 70-90%. Nach Einführung des Flexner Antiserums konnte die Letalität der Meningokokkenmeningitis auf 31% drastisch gesenkt werden [63]. Ein weiterer Fortschritt in der Meningitistherapie konnte durch die Möglichkeit der intensivmedizinischen Betreuung erlangt werden, zudem stehen uns seit den 70er Jahren die Computertomographie und in letzter Zeit die Kernspintomographie zur Verfügung mit der Möglichkeit der frühzeitigen Diagnostik von intrazerebralen Komplikationen [5].

Trotz all dieser Fortschritte im Bereich der Diagnostik und Therapie bleibt die bakterielle Meningitis eine bedrohliche Erkrankung mit weiterhin relativ hoher Letalität, die in den letzten Jahren kaum gesenkt werden konnte [5,39].

1.3.2 Pathophysiologie

Grundsätzlich verlaufen alle Infektion stereotyp nach folgendem Schema ab: der Erreger adhäriert an einer natürlichen Barriere zum Zielgewebe, durchdringt diese und wandert in das Zielgewebe ein, um dort eine Kolonisierung zu bewirken. Nachfolgend kommt es zur Infektion von Gewebe und Zellen mit anschließender Erkrankung.

Bestimmte Oberflächenstrukturen (z.B. Fimbrien bei *Haemophilus influenzae*, *E. coli* oder *Neisseria meningitidis*), Enzyme und Toxine (z.B. Lipopolysaccharid gramnegativer Bakterien) erleichtern den Erregern dieses Vorgehen und sind entscheidend für deren Pathogenität [12].

Um eine Infektion der Meningen auszulösen, muss der Erreger die anatomischen Barrieren des ZNS passieren. Der hämatogene Weg ist eine Möglichkeit der Infektionsausbreitung . Ausgehend von einem beliebigen Infektionsherd im Körper kommt es zur Bakteriämie. Die typischen Meningitiserreger sind alle kapseltragend. Durch Kapselbestandteile können sie die humoralen Abwehrmechanismen blockieren indem sie eine Lyse über den klassischen Komplementweg und eine Phagozytose durch neutrophile Granulozyten verhindern. Die entscheidende Rolle des Komplementsystems bei der Abwehr bakterieller Meningitiserreger wird deutlich, wenn man das erhöhte Meningitis-Risiko von

Menschen mit gestörtem Komplementsystem, wie z.B. bei Sichelzellanämie oder bei Zustand nach Splenektomie, betrachtet [57]. Um nun weiter in das ZNS zu gelangen muss der Erreger die Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquor-Schranke überwinden. Diese Schranke ist vor allem durch die anatomische Struktur (Tight junctions) der Endothelzellen und spezielle Enzymmuster charakterisiert. Wie bakterielle Erreger diese hochspezialisierte Struktur passieren können ist bisher noch weitestgehend ungeklärt.

Die Bakterien können auch direkt, per contiguitatem, aus einem infiziertem Nachbarorgan, z.B. der Nasennebenhöhenschleimhaut, in das ZNS gelangen, indem sie die dazwischen liegenden Schleimhäute und knöcherne Strukturen durchwandern (sogenannte Durchwanderungsmeningitis).

Ist die Penetration der Erreger in den Liquorraum erfolgt, kommt es zwar rasch über chemotaktische Faktoren zu einer gesteigerten Diapedese der Leukozyten in den Liquorraum und somit zu einer (granulozytären) Pleozytose, die Immunantwort bleibt allerdings unzureichend. Dies liegt daran, dass wegen einer zu geringen Konzentration an Antikörpern und Komplement die, für die Phagozytose entscheidende, Opsonierung nicht ausreichend möglich ist.

Die Entzündungsreaktion im Liquor wird durch Zellwandbestandteile der Bakterien ausgelöst, die zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen führt. Diese Stoffe, wie Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (G-CSF) potenzieren sich gegenseitig in ihrer Wirkung. Sie bewirken vor allem die Pleozytose und TNF- α führt daneben über eine Schädigung der Blut-Liquor-Schranke zur Ausbildung eines Hirnödems. Dieses Hirnödem wird noch verstärkt durch eine direkte Zytotoxizität sowohl bakterieller Bestandteile, als auch der körpereigenen Zytokine und durch eine lokale Vaskulitis. Zusätzlich wird die zerebrale Autoregulation der Hirngefäße gestört, so dass es zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes kommt. Häufig, v.a. bei Meningokokken und Pneumokokken kann es zur Störung der intravasalen Gerinnung kommen, was zu Hirninfarkten führen kann. Die bei bakteriellen Meningitiden hohen Liquorkonzentrationen von Laktat und exzitatorischen Aminosäuren, wie Glutamat und NMDA, weisen auf

eine zelluläre Übererregung sowie einen anaeroben Stress-Stoffwechsel hin. Eine neuronale Schädigung kann hieraus vermutet werden [57].

1.3.3 Klinische Befunde und Diagnostik

Aus den genannten pathophysiologischen Mechanismen kann man sich die klinischen Auswirkungen der Infektion ableiten. Durch Vaskulitiden, Vasospasmen oder intravasalen Thrombenbildungen kommt es zu lokalisierten Ischämien, die zu herdneurologischen Ausfällen führen. Zerebrale Krampfeignisse finden sich nicht selten. Gefürchtet ist die Entwicklung eines Hirnödems, welches mit zunehmender raumfordernder Wirkung zu mechanischen Schäden führt und bis zur Einklemmungssymptomatik, die meist letal endet, fortschreiten kann.

Des Weiteren können schwerwiegende extrakranielle Komplikationen auftreten. Die Bakteriämie kann zu einer Sepsis mit z.B. disseminierter intravasaler Gerinnung und /oder septischem Schock mit Multiorgandysfunktion bis hin zum Multiorganversagen führen. Meist bei einer Infektion mit Meningokokken kann es durch hämorrhagische Nekrosen der Nebenniere zur Nebenniereninsuffizienz, dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, kommen. Durch eine gestörte Sekretion von ADH, sowohl eine vermehrte (SIADH) als auch eine verminderte Sekretion ist möglich, können Elektrolytentgleisungen entstehen [13].

Pulmonale Komplikationen, wie Pneumonien oder ARDS, sind bei beatmeten, bzw. komatösen Patienten häufig.

In der Diagnostik der Meningitis sind vor allem das klinische Bild und die Befunde der Liquorpunktion von Bedeutung. Wegweisend sind zunächst Zeichen einer meningitischen Reizung mit Kopfschmerzen, Lichtscheu, Übelkeit und Meningismus, klinische Tests hierfür stellen das Lasegue-, Kernig- und Brudzinski-Zeichen dar. Zusätzlich bestehen nicht selten bereits sehr früh herdneurologische Ausfälle wie Hirnnervenausfälle, Aphasie oder Hemiparese. Ebenfalls relativ früh im Krankheitsverlauf kann es zu Vigilanzminderungen bis hin zum Koma kommen.

Bei dem Verdacht auf eine Meningitis sollte die Liquorpunktion unverzüglich durchgeführt werden, ggf. nach einem computertomographischen Ausschluss eines Hirnödems. Ein sichtbar eitriger Liquor liefert sofort den Beweis einer bakteriellen Meningitis. Neben der Bakteriologie (Erregeridentifizierung und Antibiotogramm) sollten im Liquor die Zellzahl mit Zelldifferenzierung sowie der Gehalt an Proteinen, Laktat und Glucose bestimmt werden.

Typische Liquorbefunde sind hohe Zellzahl ($>3000/3$ Zellen/ μl) mit hohem Granulozytenanteil (meist $>80\%$), erniedrigte Glukose ($<30\text{mg/dl}$), erhöhter Eiweißgehalt ($>0,12\text{g/dl}$) und erhöhtes Laktat ($>4,5\text{mmol/l}$) [41].

1.3.4 Therapie

Neben der symptomatischen Therapie und Behandlung eventueller Komplikationen steht die antibiotische Therapie ganz im Vordergrund. Grundsätzlich sollte zunächst eine möglichst breite Antibiose begonnen werden, um eine sofortige antimikrobielle Wirkung zu erzielen und eine Verzögerung der Therapie zu verhindern. Je nach Antibiotogramm erfolgt dann nach Möglichkeit die gezielte Umstellung auf ein anderes Antibiotikum. Auf die antibiotische Therapie wird im Diskussionsteil (Kap.4.8) genauer eingegangen.

Die weiteren therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem jeweiligen Krankheitsbild und den Komplikationen. Ein intensivmedizinisches Monitoring von Kreislaufparametern sowie regelmäßige neurologische Kontrollen sind heute Standard in der Meningitistherapie.

Zur Kreislaufbeobachtung gehören kontinuierlich arterielle oder intermittierend nicht invasive Blutdruckmessung, eine kontinuierliche EKG-Ableitung, sowie engmaschige Kontrollen von zentralvenösem Druck und Körperkerntemperatur. Die Atmung sollte mittels Pulsoxymetrie oder arterieller Blutgasanalysen bei beatmeten Patienten und Kapnometrie überwacht werden. In regelmäßigen Blutentnahmen sollten Blutbild, Elektrolyte, LDH, Transaminasen, Cholestaseparameter, Gerinnung, CRP und Urinstatus kontrolliert werden. An technischen Untersuchungen sollten die bildgebenden Verfahren mit kranialer Computer-

tomographie und Magnetresonanztomographie zur Verfügung stehen. Ein weiteres Monitoring kann mittels Dopplersonographie, evozierten Potentialen, EEG und intrakranieller Druckmessung durchgeführt werden [13].

Eine hämodynamische Instabilität und ein septischer Schock werden klassischerweise mit Sauerstoffgabe, Volumenexpansion und positiv inotropen Substanzen behandelt. Dies ist besonders wichtig, da es Berichte darüber gibt, dass bei einer experimentellen Meningitis die zerebrale Autoregulation gestört ist [67]. Bei Auftreten von zerebralen Krampfanfällen müssen diese adäquat antikonvulsiv behandelt werden [19]. Elektrolytentgleisungen, insbesondere Hyponatriämien sollten mit Aufmerksamkeit beobachtet werden. Eine Hyponatriämie ist häufig Folge einer inadäquaten ADH Sekretion (SIADH). Diese mag bei einer bakteriellen Meningitis durch die intrakranielle Entzündung hervorgerufen werden. In einem beträchtlichen Anteil soll allerdings ein SIADH iatrogen, durch Unterstützung einer Hypovolämie bedingt sein [44]. Restriktion der intravenösen Flüssigkeitszufuhr wird häufig bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck praktiziert als Versuch einem drohenden vasogenen Hirnödem entgegen zu wirken [24].

Bei jedem komatösen Patienten sollte eine tracheale Intubation und maschinelle Beatmung in Erwägung gezogen werden, außer Frage steht dies natürlich bei bestehender respiratorischen Insuffizienz. Schwieriger ist die Entscheidung über eine Intubation bei bewusstseinsgetrübten Patienten und solchen mit einer irregulären Atmung [49]. Im Falle einer Intubation und maschinellen Beatmung sind ausreichende Sedierung und Muskelrelaxation notwendig um eine zusätzliche Steigerung des intrakraniellen Druckes durch Husten oder Pressen zu verhindern. Es gibt Hypothesen, dass eine assistierte Beatmung hilfreich sein soll um eine milde Hyperventilation (PaCO_2 30mmHg) sicherzustellen [24].

Eine weitere nicht antibiotische, häufig diskutierte Therapieoption ist die adjuvante Kortikosteroidapplikation.

Die inflammatorische Reaktion im Subarachnoidalraum wird am Beginn der antibiotischen Therapie zunächst noch verstärkt. Durch die Freisetzung von Zellwandbestandteilen grampositiver Bakterien und Endotoxinen und Peptido-

glykanen von gramnegativen Bakterien werden die entzündlichen Veränderungen im Liquorraum potenziert [17,28]. Da die inflammatorische Reaktion im Rahmen einer bakteriellen Meningitis zur intrakraniellen Drucksteigerung und damit zum Hirnödem führen kann, wird sie für die Folgeschäden dieses Krankheitsbildes mitverantwortlich gemacht. Die Hörschädigung bei der bakteriellen Meningitis beruht in den meisten Fällen auf einer früh einsetzenden Labyrinthitis, wobei die Bakterien oder deren Produkte (Endotoxine) das Innenohr per continuitatem oder hämatogen erreichen. Seltener ist die postmeningitische Hörstörung auf eine toxische Schädigung des VIII. Hirnnervens oder auf kortikale Läsionen zurückzuführen [17].

In einer Fülle von Studien ist die Frage untersucht worden, ob eine zusätzliche Steroidtherapie die Prognose der Erkrankung verbessert [75]. 1997 wurden in einer Metaanalyse die Daten von 11 randomisierten, kontrollierten Studien zur Dexamethasontherapie bei bakterieller Meningitis bei Kindern ausgewertet [25]. Für die Haemophilus influenzae Meningitis zeigte sich in der Dexamethasongruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Reduktion schwerer Hörstörungen. Im Gegensatz dazu war bei der Pneumokokkenmeningitis ein günstiger Effekt von Dexamethason auf die Inzidenz schwerer Hörstörungen nur dann zu beobachten, wenn Dexamethason vor oder innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie verabreicht wurde. In der Literatur findet man daher einheitlich die Empfehlung bei Kindern mit Haemophilus influenzae-Meningitis (auch Verdacht) Dexamethason einzusetzen [75,25,17]. Manche Autoren empfehlen für Kinder grundsätzlich die adjuvante Gabe von Dexamethason [17]. Die meisten Autoren befürworteten ebenfalls die Cortisontherapie bei bewusstseinsgestörten Patienten und denen mit Hirnödem, unabhängig vom Alter [60,75,67,23]. Bei einer gleichzeitigen Endokarditis ist die Steroidtherapie nicht indiziert [42,35].

Bei der Pneumokokkenmeningitis sollte allerdings berücksichtigt werden, dass durch die Gabe von Kortikosteroiden die Liquorgängigkeit von Vancomycin erheblich beeinträchtigt wird. Daher sollte in Gegenden mit hoher Penicillinresistenz das Cephalosporin anstatt mit Vancomycin bevorzugt mit Rifampicin kombiniert werden, wenn gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wird.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Hauptziel dieser Untersuchung war es an einem unselektierten Patientengut eines Krankenhauses der Maximalversorgung die Prognose der bakteriellen community acquired Meningitis in Abhängigkeit von demographischen, klinischen und labordiagnostischen Befunden zu überprüfen. Weitere Untersuchungsziele waren die Überprüfung des aktuellen Erregerspektrums, des Einflusses neuer Antibiotika sowie der Effektivität des breiten Einsatzes der Intensivtherapie im Vergleich zu früheren Untersuchungen.

2. Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Es wurden die Daten von 160 Patienten, die in der Zeit von 1987 bis 1997 im Zentralklinikum Augsburg wegen einer bakteriellen Meningitis behandelt wurden, erfaßt. Als Untersuchungsmaterial dienten die Krankenakten aus dem Archiv des Zentralklinikum Augsburg. Es wurden keine Patienten aus der Kinderklinik eingeschlossen.

Folgende Einschlußkriterien wurden gestellt: Es mußte sich um eine akute Entzündung der Hirnhäute und evtl. zusätzlich des Hirnparenchyms handeln, nicht eingeschlossen wurden chronisch verlaufende Meningitiden, virale, parasitäre oder fungale Meningitiden, sowie Entzündungen der spinalen Hirnhäute (spinale Arachnoiditis). Es mußte die Diagnose bakterielle Meningitis durch eine positive Kultur gesichert sein. Oder, bei negativer Kultur, mußte eine eindeutige Klinik und/oder eine deutliche Pleozytose (vermehrter Zellgehalt des Liquors) mit typischer Konstellation der Protein-, Laktat- und Glucosewerte im Liquor vorhanden sein (siehe 1.3.3). Die Entzündung mußte außerhalb des Krankenhauses erworben sein. Ausnahmsweise wurden zwei Patienten mit einer nosokomial erworbenen Meningitis mit eingeschlossen, da diese mit Meropenem behandelt wurden.

2.2 Methodik

Es wurden für diese Arbeit insgesamt 26 verschiedene Parameter zu jedem Patienten erfaßt. Für die statistischen Berechnungen wurden Chi-Quadrat-Test, Student-t-Test (kurz T-Test), Fisher exact Test und Varianzanalysen an verbundenen Variablen verwandt.

2.2.1 Alter und Geschlecht

Die Patienten waren im Alter von 15 bis 87 Jahren. Es wurden zur Beurteilung und zur grafischen Darstellung folgende Altersgruppen zusammengestellt:

<20 J./ 20-29 J./ 30-39 J./ 40-49 J./ 50-59 J./ 60-69 J./ 70-79 Jahre

Bezüglich verschiedener Parameter wurde untersucht ob es Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern gab.

2.2.2 Stationärer Aufenthalt

Zu den Daten wurde übernommen ob die Patienten intensiv-medizinisch betreut wurden und wie lange im Fall des Überlebens der/die Patient/in im Krankenhaus stationär betreut werden mußte.

2.2.3 Infektionsweg

In den meisten Fällen konnte festgestellt werden auf welchem Weg die Erreger in das Zentralnervensystem gelangt waren. Es wurde eine primär von einer Sepsis ausgehende Infektion des ZNS von einem hämatogenen Weg ohne Sepsis unterschieden.

Der Infektionsweg wurde als einer der fünf folgenden dokumentiert:

- unbekannt,
- hämatogen (ohne Sepsis),
- oto- bzw. rhinogen,
- Sepsis,
- Sonstige

2.2.4 Infektion vor der Meningitis

Aus den anamnestischen Angaben in den Arztbriefen konnte in vielen Fällen erschlossen werden, daß vor der Meningitis bereits eine Infektion vorhanden war. Es handelte sich in den meisten Fällen um Infektionen der oberen und/oder unteren Luftwege.

Es wurde folgende Einteilung unternommen:

- keine Infektion,
- Husten oder ähnliches (z.B. Halsschmerzen, Heiserkeit),
- grippaler Infekt,
- Pneumonie,
- Sonstige

Des weiteren wurde vermerkt wie viele Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus die Infektion schon bestanden hatte.

2.2.5 Prädisponierende Faktoren

Prädisponierende Faktoren, d.h. Lebensgewohnheiten, Krankheiten, therapeutische Maßnahmen oder Verletzungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine bakterielle Infektion einhergehen wurden aus der Anamnese entnommen und in folgende Gruppen eingeteilt:

- keine prädisponierenden Faktoren bekannt,
- Alkoholabusus,
- Diabetes mellitus (ein erst im Rahmen der Liquor- und Serumdiagnostik festgestellter erhöhter Blutzucker wurde hier nicht dazugerechnet)
- Duradefekt,
- Sonstige

2.2.6 Neurologische Symptomatik und Körpertemperatur bei Aufnahme

Dem bei Aufnahme ins Krankenhaus erhobenen körperlichen Untersuchungsbefund wurde der neurologische Status, mit Beurteilung des Vigilanzgrades, Erfassung von eventuell vorhandenen fokal-neurologischen Ausfällen sowie der Prüfung des Meningismus durch passive Nackenbeugung, entnommen.

Die Temperatur war in den meisten Fällen rektal gemessen worden. Bei sehr niedrigen Werten, z.B. unter 36°C muß man davon ausgehen, daß die Temperatur axillär, inguinal oder oral gemessen wurde. Bei den verwendeten Temperaturwerten wurde hinsichtlich des Meßortes jedoch nicht unterschieden.

Neurologie bei Aufnahme:

- ohne Befund,
- Somnolenz (Patient schläfrig, aber gut erweckbar),
- Sopor (Patient nur kurzzeitig durch stärkere Schmerzreize erweckbar),
- Koma (Patient nicht erweckbar),
- Halbseitensymptomatik (in den Tabellen und Diagrammen als Hemi abgekürzt),
- infektbedingte hirnorganische Störung vorwiegend mit reversiblen Auffassungs-, Orientierungs- und/ oder Gedächtnisstörungen (in den Tabellen und Diagrammen als HOPS abgekürzt),
- Aphasie (zentrale Sprachstörungen mit meist überwiegender motorischer oder sensorischer Komponente).

Meningismusprüfung:

- Positiv
- Negativ

2.2.7 Erregernachweis

Es gab folgende Möglichkeiten den Erreger nachzuweisen:

Liquor- und/ oder Blutkultur, Bakterienschnelltest, Gramfärbung.

Die Ergebnisse aus der Liquor- und Blutkultur und dem Bakterienschnelltest wurden folgendermaßen festgehalten:

- kein Erreger nachweisbar (negativ),
- Meningokokken (*Neisseria meningitidis*),
- Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*),
- Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*),
- Listerien (*Listeria monocytogenes*),
- *Haemophilus influenzae*,
- Vergrünende Streptokokken (auch Viridans- oder orale Streptokokken genannt: *S. sanguis*, *S. intermedius*, *S. mutans* u.a.),
- Sonstige (A-Streptokokken = *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*)

Eine Gramfärbung dient dem Nachweis und der mikroskopischen Beurteilung von Bakterien. Das Grampräparat kann lediglich Anhalt darüber geben, ob die Bakterien grampositiv oder gramnegativ sind und wie sie zueinander angeordnet sind (z.B. ketten- oder haufenförmig).

Dokumentiert wurde:

- Kein Grampräparat erstellt bzw. Ergebnis der Färbung nicht bekannt
- Bakterien grampositiv
- Bakterien gramnegativ

Das tatsächliche Gramverhalten der Meningitiserreger:

Grampositiv: Staphylokokken, Listerien, sämtliche Streptokokken inkl. Pneumokokken

Gramnegativ: Meningokokken, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*

Der Bakterienschnelltest wurde bis zum Jahr 1995 mittels Gegenstromelektrophorese (GSE), ab 1996 mittels Latexagglutinationstest durchgeführt. Das mikrobiologische Labor des Zentralklinikum Augsburg ersetzte 1996 die GSE durch das Latexagglutinationsverfahren, da letzteres nach Angaben des Labors eine signifikant höhere Sensitivität und Spezifität aufgewiesen hätte.

2.2.8 Laborwerte

Aus dem bei Aufnahme per Lumbalpunktion gewonnenem Liquor und venös entnommenem Blut wurden folgende Laborwerte erfaßt (Die in Klammern angegebenen Werte geben die Richtwerte des Labors des Zentralklinikum Augsburg wieder):

- Zellzahl im Liquor in Drittel-Zellen (bis 10/3 Zellen),
- Liquor-Zelldifferenzierung in % Granulozyten,
- Liquor-Protein (bis 0,045 g/dl),
- Liquor-Laktat (bis 1,98 mmol/l),
- Glucose im Liquor (34-90 mg/dl, ca. 60% des Serum-Glucose-Wertes),
- Glucose im Serum (nüchtern: 70-100 mg/dl; postprandial: bis 140 mg/dl),
- Serum-CRP (<0,5 mg/dl),
- Leukozytenzahl (3.000-10.000/ μ l).

2.2.9 Antibiotika

In den meisten Fällen wurden die Bakterien mittels Antibiogramm auf Resistenzen gegenüber den gängigen Antibiotika getestet. Die Test-Antibiotika waren in der Regel Penicillin, Cefotaxim, Gentamicin, Netilmicin, Fosfomycin, Oxacillin, Meropenem.

Die Einteilung erfolgte anhand der minimalen Hemmkonzentration (MHK) in sensibel oder resistent auf das jeweilige Antibiotikum.

Eine Antibiose wurde in jedem Fall, nach Abnahme von Liquor und Blut für Kultur und Antibiotikatestung, kalkuliert begonnen (initiale Antibiose). Später wurde eventuell die Antibiose nach Keimidentifizierung und Antibiogramm oder wegen fehlender klinischer Besserung oder Unverträglichkeitsreaktionen (wie z.B. Allergie, Drug fever) umgestellt.

Die verwendeten Antibiotika waren:

- Penizilline (P): Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin, Oxacillin, Flucloxacillin (Ampicillin und Amoxicillin in den meisten Fällen in Kombination mit einem Beta-Lactamaseinhibitor)
- Cephalosporine (C): Ceftriaxon, Cefotaxim (beide Cephalosp. III. Generation), Cefotiam, Cefuroxim (beide Cephalosp. II. Generation)
- Aminoglycoside (AG): Gentamicin, Netilmicin
- Fosfomycin (FO)
- Carbapeneme: Meropenem (M)
- In Einzelfällen: Metronidazol, Erythromycin, Clindamycin

2.2.10 Komplikationen

Hierzu wurden während des stationären Aufenthaltes neu aufgetretene Symptome bzw. Syndrome festgehalten, die direkt oder indirekt auf die Meningitis zurückzuführen waren. Sie wurden in neurologische und internistische Komplikationen aufgetrennt. Bei tödlichem Verlauf wurde ebenfalls in internistische und neurologische Todesursache unterteilt. Bei jedem Patienten wurden maximal vier der folgenden Komplikationen festgehalten. Waren darüber hinaus weitere Komplikationen vorhanden, wurden die vier schwerwiegendsten in die Daten übernommen und die leichteren Komplikationen als für die Prognose weniger entscheidend angesehen und daher weggelassen.

Die Komplikationen wurden folgendermaßen eingeteilt:

Neurologische Komplikationen:

- Infektbedingte hirnorganische Störung vorwiegend mit reversiblen Auffassungs-, Orientierungs- und/ oder Gedächtnisstörungen (HOPS),
- Koma,
- zerebrale Krampfanfälle,
- Hörstörungen,
- Hirnnervenausfälle,
- zerebrale Abszesse,
- zerebrale Infarkte,

- Hirnblutungen,
- Myelitis,
- Begleitvasculitis mit reversiblen neurologischen Herdausfällen (TIA),
- Sonstige (Alkoholentzugsdelir, Tetraparese ohne Infarktzeichen, nicht näher bezeichnet)

Internistische Komplikationen:

- Sepsissyndrome (mit disseminierter intravasaler Gerinnung DIC, beginnendem bzw. manifestem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom WFS oder septischem Multiorgandysfunktionssyndrom MODS),
- Arzneimittelexanthem,
- Pneumonie,
- Rhabdomyolyse,
- Pankreatitis,
- Streßulcus mit Blutung,
- rezidivierende Lungenembolien bei tiefer Beinvenenthrombose

Tod: neurologische Ursache, internistische Ursache

Die zerebralen Krampfanfälle wurden weiter nach Art, Anzahl und Zeitpunkt des Auftretens untersucht.

2.2.11 Outcome

Der Zustand des Patienten am Tag der Entlassung bzw. das Ableben des Patienten wurde als outcome bezeichnet. Es wurde in folgende Kategorien unterteilt:

- Restitutio ad integrum (o.B.),
- leichtere Ausfälle (z.B. geringgradige Hirnnervenschädigungen oder bleibende Hörminderungen),
- Pflegeabhängigkeit,
- Koma und
- Tod.

Für die statistischen Berechnungen wurden diese Entitäten zusätzlich zu zwei Gruppen zusammengefaßt:

- Gruppe1: günstiges outcome mit o.B. und leichteren Ausfällen;
- Gruppe2: ungünstiges outcome mit Pflegeabhängigkeit, Koma und Tod.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines

Von den 160 Patienten wurden 107 (66,9%) zumindest vorübergehend auf einer Intensivstation überwacht. Bei 39 Patienten (24,4%) wurde eine intensivmedizinische Betreuung nicht in Anspruch genommen. Bei 14 Patienten konnte retrospektiv keine Information über einen eventuellen Aufenthalt auf einer Intensiveinheit erfasst werden.

Die Zahl der Meningitis-Erkrankungen lag zwischen 9 und 26 pro Jahr. Die meisten Erkrankungen gab es im Jahr 1992.

	Jahr										
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Erkrankungsfälle	9	12	9	7	20	26	16	11	12	19	19

Tab.1: Meningitisfälle 1987-1997

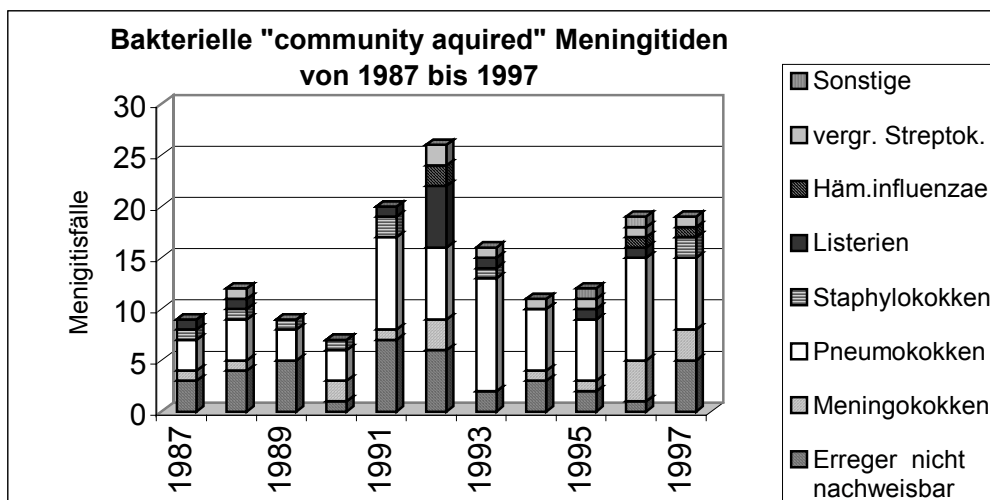


Diagramm 1 : Bakterielle "community aquired" Meningitiden von 1987 bis 1997

3.1.1. Zum outcome

Insgesamt haben 25 Patienten, das entspricht 15,6%, die Meningitis nicht überlebt. Über 60% erreichten eine komplette Restitution. 80% hatten ein günstiges, 20% ein ungünstiges outcome. Innerhalb des untersuchten Zeitraumes gab es keine wesentlichen Veränderungen im Hinblick auf die Prognose. Auffallend ist lediglich, dass im Jahr 1996 37% der Patienten verstorben sind.

outcome	Jahr										
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
günstig	89% (n=8)	92% (n=11)	78% (n=7)	100% (n=7)	75% (n=15)	81% (n=21)	75% (n=12)	82% (n=9)	83% (n=10)	63% (n=12)	84% (n=16)
ungünstig	11% (n=1)	8% (n=1)	22% (n=2)	n=0	25% (n=5)	19% (n=5)	25% (n=4)	18% (n=2)	17% (n=2)	37% (n=7)	16% (n=3)

Tab.2: Outcome im Jahresvergleich 1987-1997

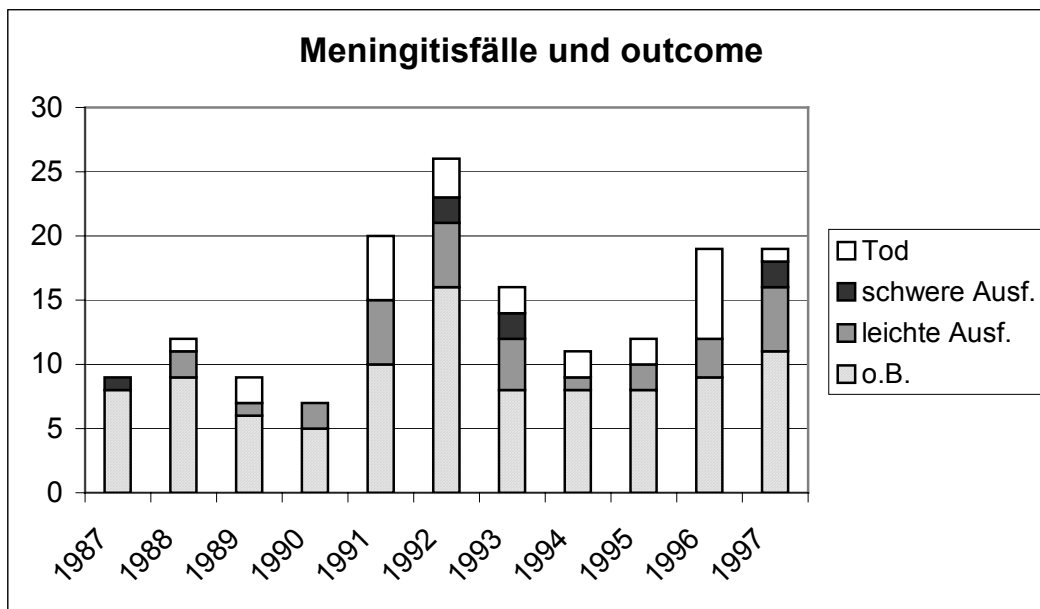


Diagramm 2: Meningitisfälle und outcome

3.1.2 Zur Erregersituation

Zur Erregeridentifizierung wurde ein Bakterienschnelltest aus dem Liquor (Gegenstromelektrophorese, GSE bzw. Latexagglutinationstest, siehe 2.2.7) durchgeführt sowie eine Liquor- und eine Blutkultur angelegt. Zum Teil wurde der Liquor nach Gramfärbung mikroskopisch beurteilt.

In dieser Untersuchung errechnete sich bei den Bakterienschnelltests für die GSE eine Sensitivität von 29,0% und eine Spezifität von 83,3%. Das Latexverfahren hatte eine Sensitivität von 40,6% und eine Spezifität von 100%. Somit lieferte der Schnelltest, ob GSE oder Latex, häufig falsch negative Befunde.

In 121 Fällen war der Erreger der Meningitis nachweisbar. Der Nachweis erfolgte 105 mal aus der Liquorkultur, 14 mal nur aus der Blutkultur und in 2 Fällen war der Erreger lediglich im Bakterienschnelltest nachweisbar. In 39 Fällen konnte weder aus Liquor noch aus Blut ein Erreger nachgewiesen werden (wobei nur eine geringe Zahl nachweislich vor der Liquor- bzw. Blutentnahme mit Antibiotika vorbehandelt war). In diesen Fällen wurde die Diagnose einer bakteriellen Meningitis anhand der eindeutigen Klinik und Laborkonstellation gestellt.

In 52 Fällen lagen uns Ergebnisse einer Gramfärbung vor. 15 mal waren gramnegative, 37 mal grampositive Bakterien beschrieben. In drei der Fälle (zweimal gramnegativ, einmal grampositiv) konnte in der Kultur kein Erreger nachgewiesen werden. Insgesamt wurden bei den 49 Fällen, bei denen eine Gramfärbung durchgeführt wurde und eine eindeutige Erregeridentifizierung mittels Kultur erfolgt war, 83% richtig als grampositiv und 75% richtig als gramnegativ erkannt.

Die Meningokokken wurden in 6 von 7 Fällen als gramnegativ, die Pneumokokken in 32 von 35 Fällen als grampositiv erkannt. Auffallend ist, dass bei allen drei Listerienerkrankungen, bei denen eine Gramfärbung dokumentiert ist, die Listerien fälschlicherweise als gramnegativ beschrieben waren.

Erreger aus Kultur	Gramfärbung	
	negativ	positiv
gramnegativ	6	2
grampositiv	7	34

Tab.3: Gramfärbung

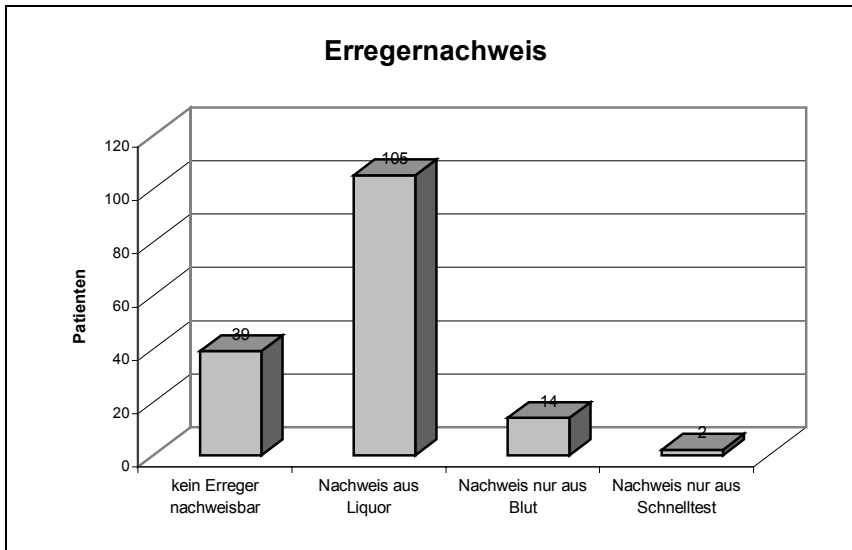


Diagramm 3 : Erregernachweis

Insgesamt war mit 57% *Streptococcus pneumoniae* mit Abstand der häufigste Erreger, gefolgt von *Neisseria meningitidis* mit 14% und *Listeria monocytogenes* mit 10%. Die vierthäufigsten Erreger waren Staphylokokken mit 7%, an fünfter Stelle kamen vergrünende Streptokokken (B-Streptokokken) mit 7%, *Haemophilus influenzae* war nur in 3% der Fälle Verursacher der Meningitis. Sonstige Erreger waren je einmal *Escherichia coli* und A-Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*).

Kein Erreger nachweisbar	Nachweis aus Liquorkultur	Nachweis nur aus Blutkultur	Nachweis nur aus Schnelltest
24,4% (n=39)	65,6% (n=105)	8,8% (n=14)	1,3% (n=2)

Tab. 4: Erregernachweis

Pneumokokken	Meningokokken	Staphylokokken	Listerien	Haem. influenzae	vergrün. Streptok.	Sonstige
57,0% (n=69)	14,0% (n=17)	7,4% (n=9)	9,9% (n=12)	3,3% (n=4)	6,6% (n=8)	1,7% (n=2)

Tab. 5: Erregerverteilung (n=121)

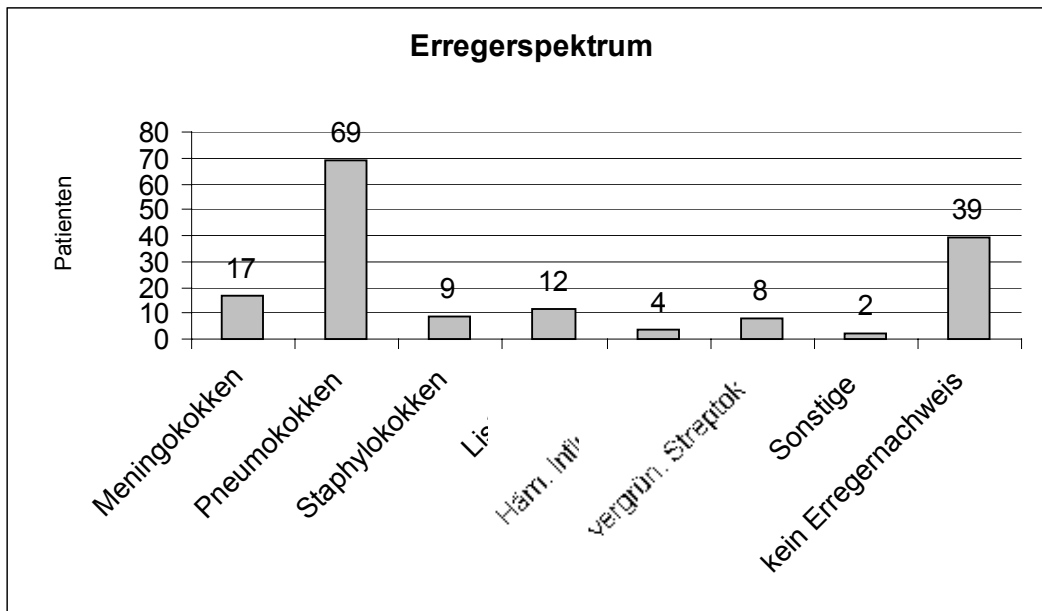


Diagramm 4 : Erregerspektrum

Es wurde auch verglichen ob sich das Erregerspektrum im Verlauf der Jahre verändert hat. Hier zeigte sich, dass in jedem Jahr die Pneumokokken häufigster Erreger waren. Auffallend war, dass es im Jahr 1992 sechs Fälle von Listerien-Meningitiden gab, im Vergleich zu je einem Fall in allen anderen Jahren.

3.2 Alter und Geschlecht

Die Patienten waren am Tag der Aufnahme ins Krankenhaus im Alter zwischen 15 und 87 Jahren (Mittelwert 52). 59,4% der Patienten waren älter als 49 Jahre. 50,6% aller Patienten waren zwischen 50 und 75 Jahren alt. 90 Patienten waren männlich, 70 waren weiblich. Die Frauen waren im Durchschnitt 4 Jahre jünger als die Männer (arithmetisches Mittel 50 Jahre bei Frauen und 54 Jahre bei Männern). Der Altersunterschied ist nicht signifikant (T-Test).

Frauen	Männer
43,8%(n=70)	56,3%(n=90)

Tab.6: Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Alter in Jahren							
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>79
Männer	4	4	10	16	16	24	12	4
Frauen	4	13	6	8	12	11	13	3
Gesamt	5,0% (n=8)	10,6% (n=17)	10,0% (n=16)	15,0% (n=24)	17,5% (n=28)	21,9% (n=35)	15,6% (n=25)	4,4% (n=7)

Tab. 7: Altersverteilung

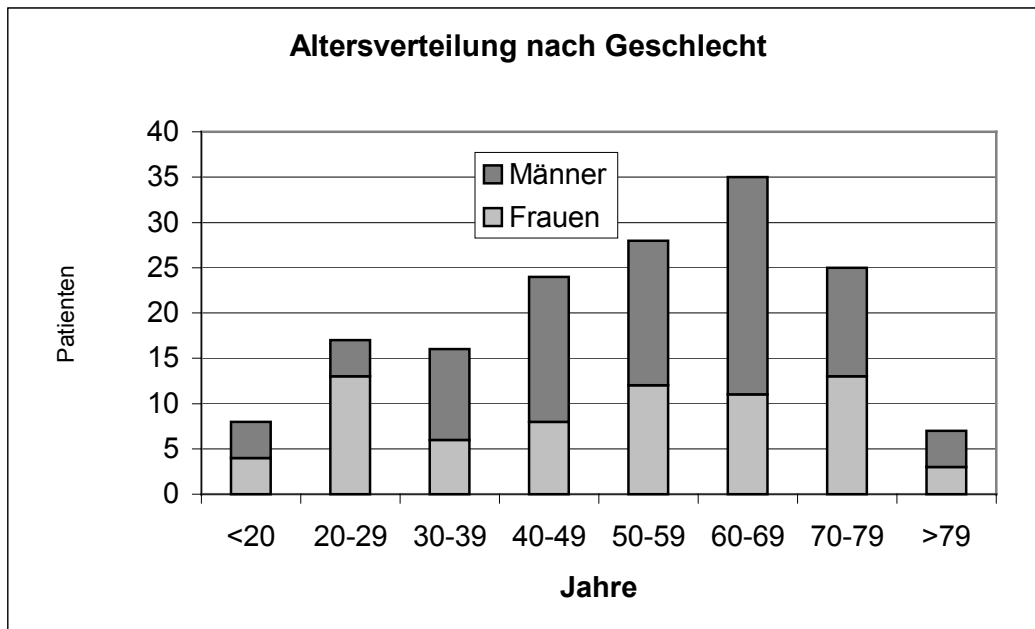


Diagramm 5: Altersverteilung nach Geschlecht

3.2.1 Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Prognose

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit günstigem outcome lag bei 48,6 Jahren. Bei ungünstigem outcome waren die Patienten im Mittel 67,0 Jahre alt. Damit waren die Patienten mit ungünstigem outcome wesentlich älter als die Patienten mit günstigem outcome. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist hoch signifikant ($p < 0,0001$, T-Test).

outcome	Alter in Jahren	
	Mittelwert	Standardabw.
günstig	48,6	17,59
ungünstig	66,9	12,09

Tab.8: Einfluss von Alter auf Prognose

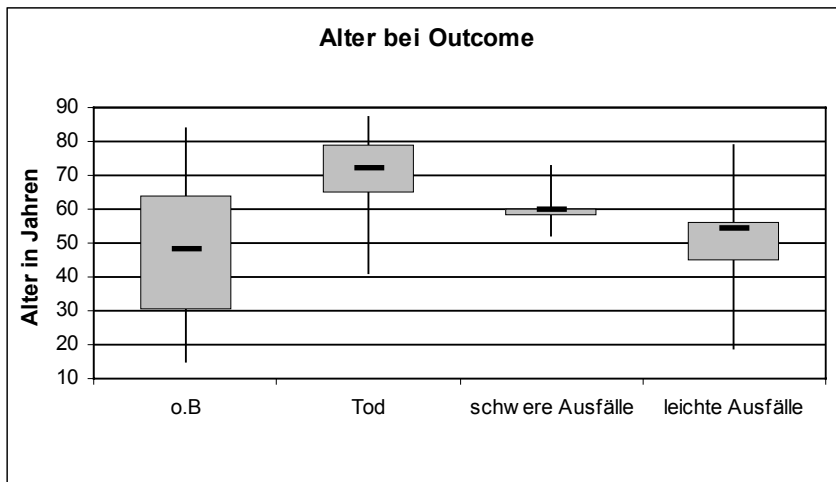


Diagramm 6 : Alter bei outcome

Die Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, hatten ausnahmslos ein günstiges outcome. Ab einem Alter von 40 Jahren kam es in ca. 25% zu einem ungünstigen outcome, jenseits von 70 Jahren kam es in ca. 50% zu einem schlechten outcome. Alle 10 Patienten, die unter 70 Jahren ein schlechtes outcome hatten, hatten eine Infektion mit Pneumokokken oder Staphylokokken.

69 Männer und 59 Frauen zeigten ein günstiges outcome. Im Gegensatz dazu hatten 21 Männer und 11 Frauen einen ungünstigen outcome. Damit liegt zwischen beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das outcome vor (Chi-Quadrat-Test)

outcome	Geschlecht	
	männlich	weiblich
günstig	69	59
ungünstig	21	11

Tab.9: Einfluss des Geschlechts auf die Prognose

3.2.2 Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Erregerverteilung

Patienten, die mit Meningokokken infiziert waren, waren mit einem Mittelwert von 36,2 Jahren signifikant die Jüngsten ($p=0,002$ T-Test).

Am ältesten waren die Patienten, die mit Staphylokokken (MW 63,3 Jahre) und Streptokokken (MW 59,0 Jahre) infiziert waren (nicht signifikant). Wobei statistisch berechnet, aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen, die Patienten

mit Pneumokokken (MW 56,2 Jahre) verglichen mit allen anderen Patienten signifikant älter waren ($p=0,017$ T-Test).

Bei den Patienten mit Listerien als Erreger (MW 57,3 Jahre) zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied im Vergleich mit den anderen Patienten ($p=0,08$ T-Test).

	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. influenzae	Strepto- kokken	Erreger nicht bek.
Alter	36,2	56,2	63,3	57,3	43,3	59,0	46,9

Tab.10: Alter in Jahren (Mittelwert) bei verschiedenen Erregern

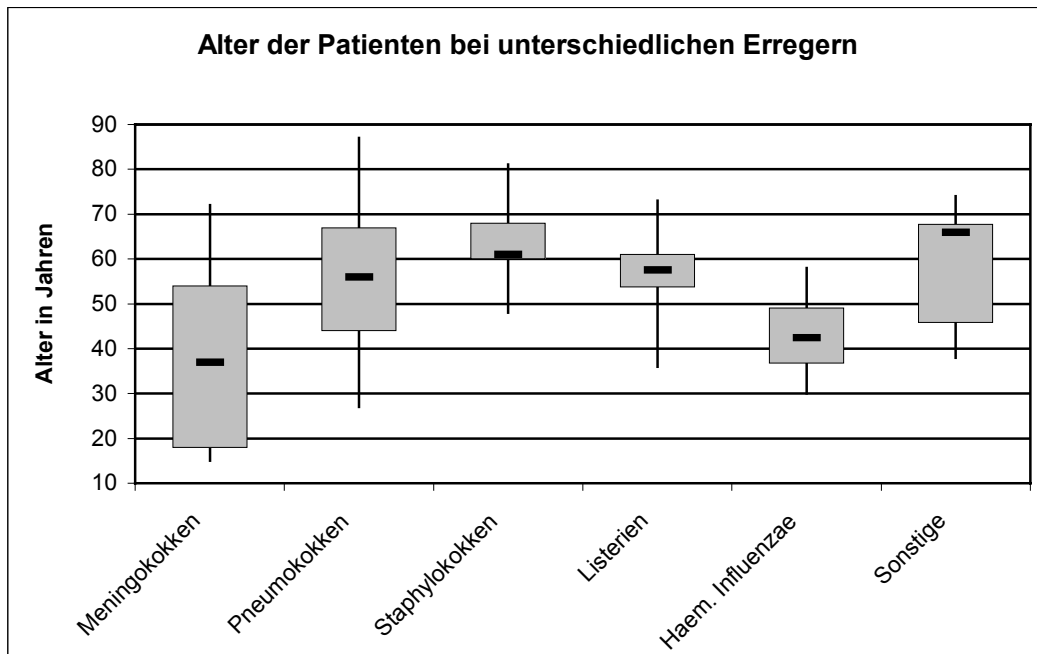


Diagramm 7 : Alter der Patienten bei unterschiedlichen Erregern

Bei Frauen waren Pneumokokken mit 23 Fällen die häufigsten Erreger, gefolgt von Meningokokken mit 9 Fällen und Listerien mit 4 Fällen. Staphylokokken, Haemophilus influenzae und vergrünende Streptokokken waren mit jeweils 3 Fällen vertreten.

Auch bei Männern waren Pneumokokken mit 46 Fällen die häufigsten Erreger, gefolgt von Meningokokken und Listerien mit jeweils 8 Fällen. Staphylokokken

waren mit 6 Fällen, Streptokokken mit 5 Fällen und Haemophilus influenzae mit einem Fall vertreten.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen den Geschlechtern ergaben sich nicht.

	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. influenzae	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Frauen	9	23	3	4	3	3	24
Männer	8	46	6	8	1	5	15

Tab.11: Zusammenhang zwischen Geschlecht und Erreger

3.3 Dauer des stationären Aufenthalts

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes war bei den Patienten, die die Meningitis überlebt haben, 23,8 Tage. Dabei waren 72,3% der Patienten mindestens 15 Tage und 32,3% länger als 28 Tage stationär. Bei 5 Patienten war die Liegedauer unbekannt.

	Stationärer Aufenthalt in Tagen				
	0-7	8-14	15-21	22-28	>28
Anzahl Patienten	14	22	32	20	42

Tab.12: Dauer des stationären Aufenthaltes

3.3.1 Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und outcome

Patienten mit günstigem outcome zeigten mit 23,4 Tagen eine signifikant längere Aufenthaltsdauer ($p=0,008$, T-Test) als Patienten mit ungünstigem outcome.

	Aufenthaltsdauer in Tagen		
outcome	Mittelwert	Median	Standardabw
günstig	23,4	21	14,01
ungünstig	14,9	7	21,82

Tab.13: Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und outcome

3.3.2 Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Erregersituation

Patienten, die mit Haemophilus influenzae infiziert waren, zeigten mit 6 Tagen die kürzeste Aufenthaltsdauer, Pneumokokkeninfektionen führten mit 23 Tagen zur längsten Aufenthaltsdauer.

Aufenthalts- dauer in Tagen	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. influenzae	Vergrün. Streptok.	Erreger unbek.
Mittelwert	20	23	21	31	6	20	20
Median	17	21	16	30	8	18	17
Standardabw.	12,81	18,38	14,66	13,49	4,93	16,35	14,13

Tab.14: Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Erreger

3.4 Art der Infektion

Bei 132 Patienten war vor der Meningitis eine Infektion, meist der oberen oder unteren Luftwege, vorhanden. 18 Patienten hatten keine Symptome einer Infektion gehabt. Bei 10 Patienten konnte aus den Unterlagen nicht entnommen werden, ob der Meningitis eine Infektion vorausgegangen war.

keine Infektion	Husten o.ä.	grippaler Infekt	Pneumonie	Sonstige	nicht bekannt
11,25%	28,13%	19,38%	20,0%	15,0%	6,25%
(n=18)	(n=45)	(n=31)	(n=32)	(n=24)	(n=10)

Tab.15: Infektion vor der Meningitis

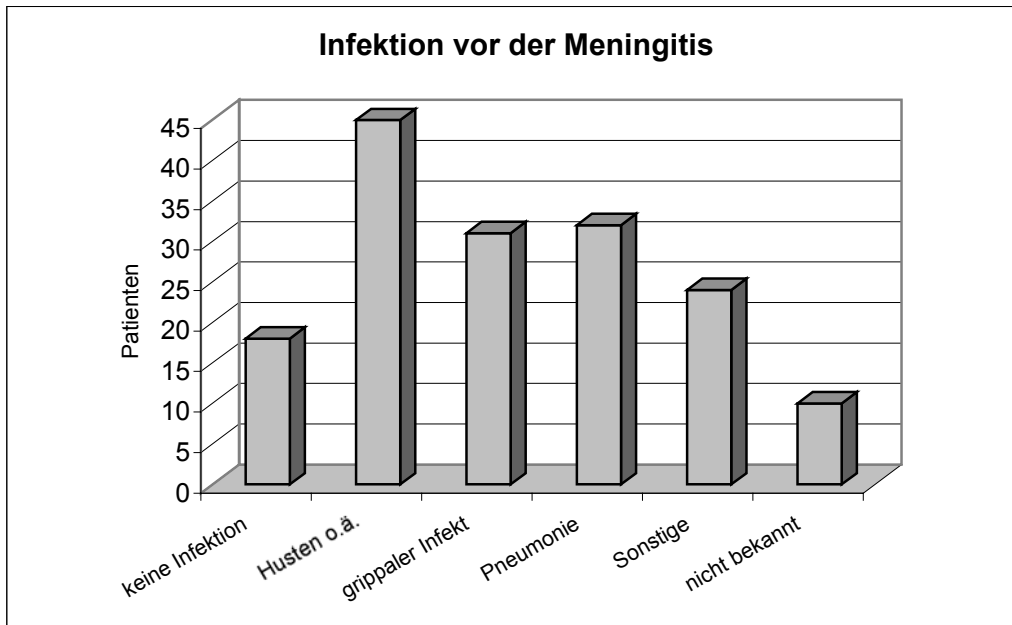


Diagramm 8: Infektion vor der Meningitis

Die Infektion hatte durchschnittlich 3 - 4 Tage (Mittelwert 3,88 Tage, Median 3 Tage) bestanden, bevor es bei den betreffenden Patienten wegen der Meningitis zur stationären Aufnahme gekommen war.

Bei 85,6% (n= 113) hatten die Beschwerden der Infektion maximal 7 Tage vor Aufnahme begonnen. Bei 6 Patienten war nicht bekannt wie lange sie schon an einer Infektion erkrankt waren.

	Dauer der Infektion in Tagen										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10
Anzahl Patienten	24	33	18	8	11	1	18	2	8	1	2

Tab.16: Dauer der Infektion bis zum Tag der Aufnahme

3.4.1 Zusammenhang zwischen Art der Infektion und outcome

Den günstigen outcome zeigten Patienten, bei denen der Meningitis ein Husten vorausgegangen war, den ungünstigsten Ausgang hatten Patienten mit einer Pneumonie im Vorfeld. Diese Unterschiede zeigen jedoch keine Signifikanz.

outcome	Art der Infektion			
	Keine Infektion	Husten	Grippaler Infekt	Pneumonie
günstig	79% (n=27)	89% (n=40)	81% (n=25)	75% (n=24)
ungünstig	21% (n=7)	11% (n=5)	19% (n=6)	25% (n=8)

Tab.17: Zusammenhang zwischen Art der Infektion und outcome

3.4.2 Zusammenhang zwischen Art der Infektion und Erregersituation

Bei Infektion mit Meningokokken war in der Mehrzahl (n=6) der Fälle keine Infektion feststellbar, gefolgt von Husten (n=5) im Vorfeld der Erkrankung. Pneumokokkeninfektionen gingen am häufigsten ein grippaler Infekt voraus (n=18), gefolgt von Husten (n=16).

Eine Pneumonie wurde ebenfalls am häufigsten im Vorfeld der Meningitis bei Staphylokokken- (n=5), Listerien- (n=6) und Haemophilus influenzae- Infektionen (n=2) gefunden.

Infektion	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. Infl.	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Keine Infektion	6	13	2	1	0	1	10
Husten	5	16	1	4	0	3	16
Grippaler Infekt	4	18	0	0	1	2	6
Pneumonie	1	13	5	6	2	0	5

Tab.18: Zusammenhang zwischen Art der Infektion und Erreger

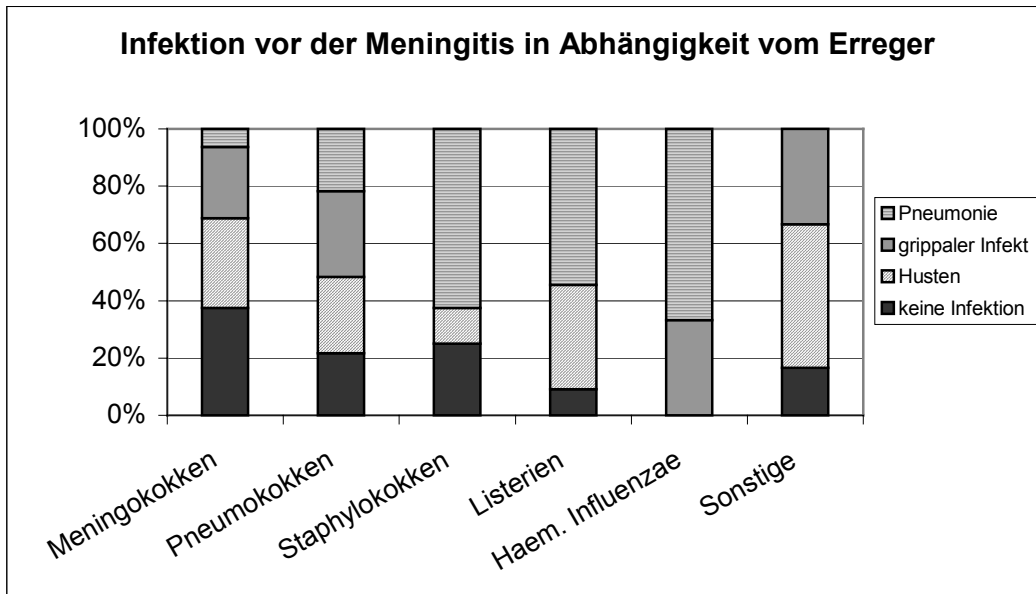


Diagramm 9: Infektion vor der Meningitis in Abhängigkeit vom Erreger

3.5 Infektionsweg

Der Infektionsweg blieb bei 26 Patienten unbekannt, bei 81 war ein hämatogener Weg (Sepsis ausgeschlossen) und bei 33 ein oto-bzw. rhinogener Weg auszumachen. Neun Meningitiden waren durch eine vorangegangene Sepsis verursacht. Bei den weiteren elf Patienten waren sonstige, nicht näher beschriebene Infektionswege vorhanden.

unbekannt	hämatogen	otogen	Sepsis	Sonstige
16,3%(n=26)	50,6%(n=81)	20,6%(n=33)	5,6%(n=9)	6,9%(n=11)

Tab.19: Infektionsweg

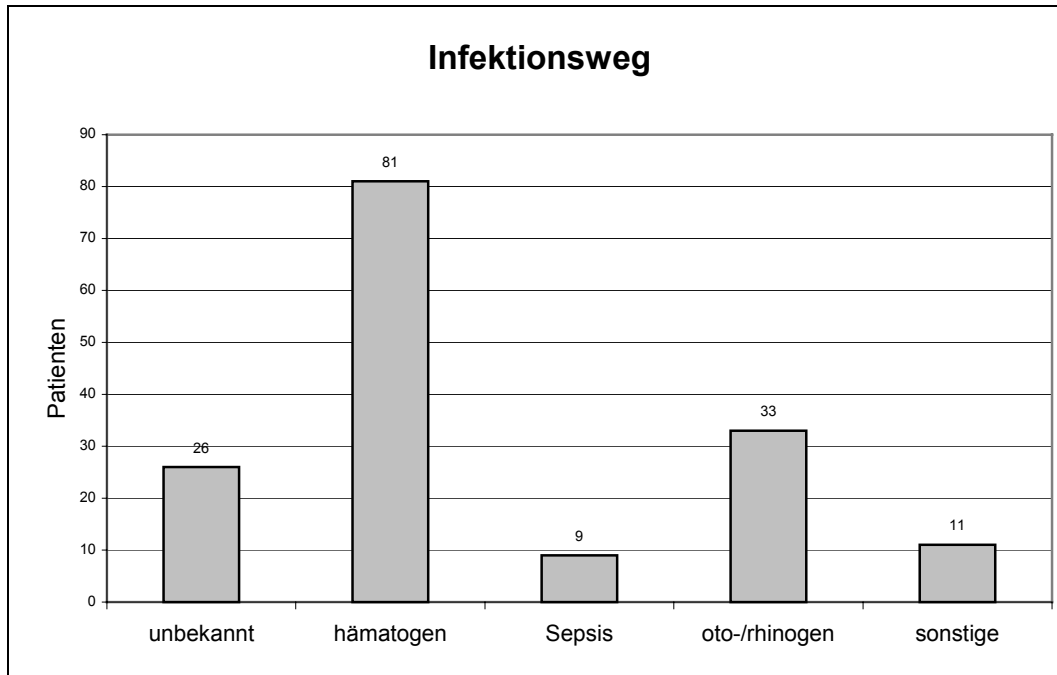


Diagramm 10 : Infektionsweg

Der Anteil des hämatogenen Infektionsweges war bei den Patienten mit einer der Meningitis vorausgehenden Infektion mit Husten am höchsten (71,1%), bei Patienten mit einer Pneumonie im Vorfeld konnte in 59,4% ein hämatogener Weg ausgemacht werden.

Art der Infektion	Infektionsweg				
	unbekannt	hämatogen	otogen	Sepsis	Sonstige
Husten o.ä.	2	32	3	5	3
grippaler Infekt	12	13	6	0	0
Pneumonie	0	19	6	2	5
Sonstige	8	3	11	1	1

Tab. 20: Zusammenhang zwischen Art der Infektion und Infektionsweg

3.5.1 Einfluss des Infektionswegs auf das outcome

Patienten mit oto- bzw. rhinogenem Infektionsweg zeigten mit einer deutlich höheren relativen Häufigkeit ein günstiges outcome als Patienten mit hämatogener Infektion oder Sepsis.

Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p=0,1$ Chi-Quadrat-Test).

outcome	Infektionsweg				
	Hämatogen	Otogen	Sepsis	Sonstige	unbekannt
günstig	77%(n=62)	94%(n=31)	78%(n=7)	91%(n=10)	69%(n=18)
ungünstig	23%(n=19)	6%(n=2)	22%(n=2)	9%(n=1)	31%(n=8)

Tab.21: Einfluss des Infektionswegs auf outcome

3.5.2 Zusammenhang zwischen Infektionsweg und Erregerverteilung

Abgesehen von Haemophilus influenzae zeigten sämtliche Erreger am häufigsten einen hämatogenen Infektionsweg, Meningokokken in 53%, Pneumokokken in 41%, Staphylokokken in 78% und Listerien in 75%. Haemophilus influenzae Bakterien führten am häufigsten (in 3 von 4 Fällen) über den otogenen Weg zur Meningitis.

Vergrünende Streptokokken führten in 3 Fällen über eine hämatogene Infektion und in 2 Fällen über eine otogene Infektion zur Meningitis.

Infektionsweg	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. influenzae	Strepto- kokken	Err. unbek. + Sonst.
Hämatogen	9	28	7	9	0	3	25
Otogen	2	23	0	0	3	2	3
Sepsis	1	3	1	0	0	0	4
Sonst.	0	7	0	0	0	1	3
Nicht bekannt	5	8	1	3	1	2	6

Tab.22: Zusammenhang zwischen Infektionsweg und Erreger

3.6 Prädisponierende Faktoren

Bei 53,7% der Patienten waren prädisponierende Faktoren für eine ZNS-Infektion bekannt. Zu diesen wurden folgende gezählt: chronischer Alkoholabsus, Diabetes mellitus, Duradefekte und Sonstige, wie Zustand nach Splenektomie, immunsuppressive Therapie, fortgeschrittene Tumorerkrankungen, dekompenzierte Leber- oder Niereninsuffizienz, floride Endokarditis oder Schädelverletzungen in der Anamnese. In acht Fällen waren mehrere dieser Faktoren gleichzeitig

vorhanden (daher ergeben die absoluten Zahlen zu den prädisponierenden Faktoren 168 anstatt 160 und die Prozentangaben über 100%).

Bei den Frauen waren in nur 39% (n= 27) prädisponierende Faktoren vorhanden, bei den Männern dagegen in 68% (n=59). Die Patienten mit prädisponierenden Faktoren waren in 70% männlich und in 30% weiblich. Somit waren bei Männern signifikant häufiger prädisponierende Faktoren vorhanden ($p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test).

Prädisponierende Faktoren		
Geschlecht	keine vorhanden	vorhanden
Frauen	61,4%(n=43)	38,6%(n=27)
Männer	34,4%(n=31)	65,6%(n=59)
Gesamt	46,3%(n=74)	53,7%(n=86)

Tab. 23: Prädisponierenden Faktoren bei Männern und Frauen

Prädisponierende Faktoren					
Geschlecht	keine bekannt	Alkoholabusus	Diabetes mell.	Sonstige	Duradefekt
Frauen	61,4%(n=43)	8,6%(n=6)	17,1%(n=12)	10,0%(n=7)	4,3%(n=3)
Männer	34,4%(n=31)	25,6%(n=23)	14,4%(n=13)	28,9%(n=26)	4,4%(n=4)
Gesamt	46,3%(n=74)	18,1%(n=29)	15,6%(n=25)	20,6%(n=33)	4,4%(n=7)

Tab. 24: Verteilung der prädisponierenden Faktoren bei Männern und Frauen

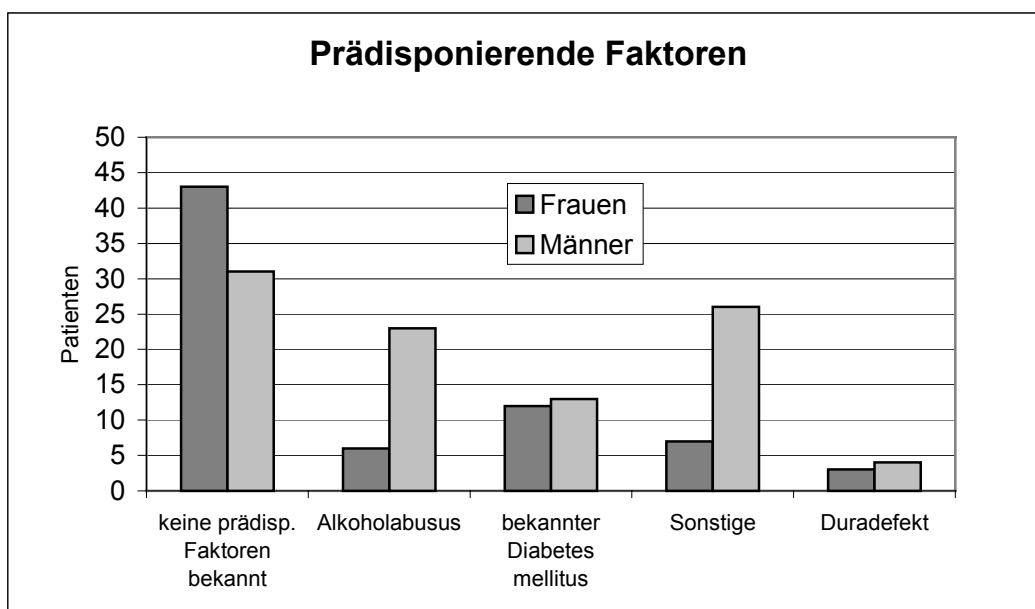


Diagramm 11: Prädisponierende Faktoren

Die Patienten ohne prädisponierende Faktoren waren im Mittel (Mittelwert) 46,8 Jahre, die Patienten mit prädisponierenden Faktoren 56,9 Jahre alt.

Am ältesten waren die Diabetiker unter den Patienten, sie waren durchschnittlich 65,9 Jahre alt.

Die Patienten mit einem Duradefekt waren durchschnittlich nur 38,6 Jahre alt.

Alter in Jahren	Prädisponierende Faktoren					
	Keine bekannt	Alkoholabusus	Diabetes mell.	Sonstige	Duradefekt	Alle zusammen
Mittelwert	46,8	54,3	65,9	54,8	38,6	56,9
Median	46	54	68	56	32	60
Standardabw.	20,54	11,36	11,05	15,55	16,14	14,44

Tab. 25: Altersunterschiede bei prädisponierenden Faktoren

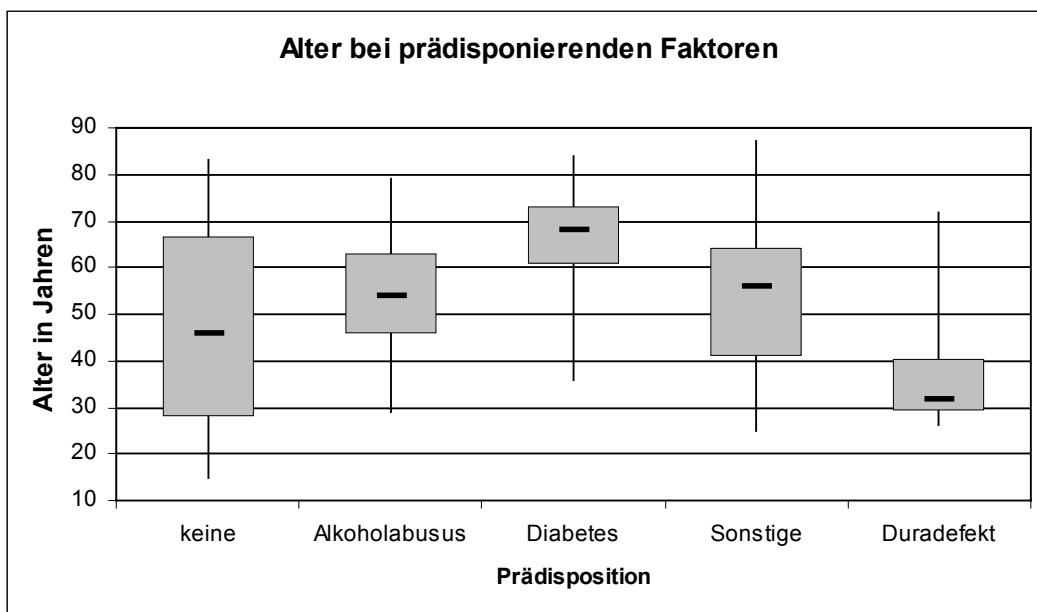


Diagramm 12 : Alter bei prädisponierenden Faktoren

3.6.1 Einfluss der prädisponierenden Faktoren auf das outcome

Patienten ohne prädisponierende Faktoren zeigten erwartungsgemäß überdurchschnittlich häufig ein günstiges outcome. Waren prädisponierende Faktoren vorhanden zeigte sich ein hoch signifikant schlechteres outcome ($p=0,0002$ Chi-Quadrat-Test).

Vergleichsweise ungünstig erwies sich der Alkoholabusus mit 19 mal günstigem und 9 mal ungünstigem outcome. Prognostisch am ungünstigsten stellte sich der Diabetes mellitus als prädisponierender Faktor heraus, der 14 mal zu günstigem und 13 mal zu ungünstigem outcome führte. Duradefekte führten in allen sieben Fällen zu einem günstigen outcome.

outcome	Prädisponierende Faktoren			
	keine bekannt	Alkoholabusus	Diabetes mell.	Duradefekt
günstig	67	19	14	7
ungünstig	7	9	13	0

Tab. 26: Einfluss der prädisponierenden Faktoren auf die Prognose

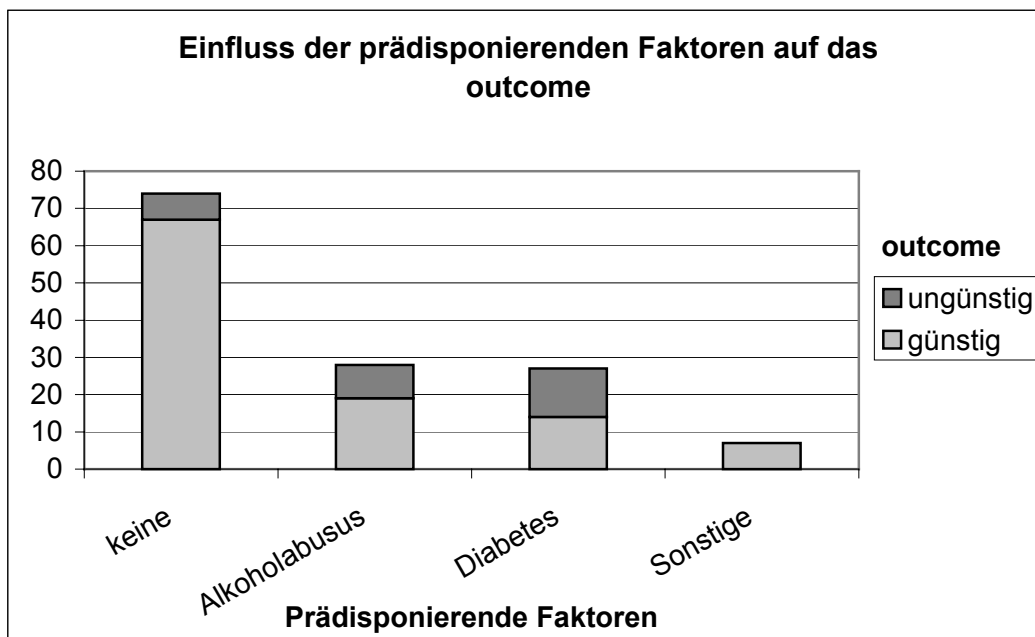


Diagramm 13 : Einfluss der prädisponierenden Faktoren auf das outcome

3.7 Neurologischer Status bei Aufnahme

Bei fast 80% der Patienten fiel die Meningismusprüfung als Zeichen der menigealen Reizung positiv aus.

negativ	positiv
20,6%(n=33)	79,4%(n=127)

Tab. 27: Meningismus bei Aufnahme

18,75% der Patienten zeigten bei der neurologischen Untersuchung bei Aufnahme keine Auffälligkeiten (außer eventuell einen Meningismus, der hier nicht dazugerechnet wurde).

34,36% waren somnolent, 10% soporös und 19,36% bereits komatös. Insgesamt hatten 63,72% eine Bewußtseinsstörung. 3,11% hatten fokalneurologische Ausfälle wie eine Halbseitensymptomatik (Hemi) oder eine Aphasie und 14,38% zeigten organisch bedingte psychische Störungen (HOPS).

o.B.	Somnolenz	Sopor	Koma	HOPS	Hemi	Aphasie
18,75%	34,36%	10,0%	19,36%	14,38%	1,25%	1,86%
(n=30)	(n=55)	(n=16)	(n=31)	(n=23)	(n=2)	(n=3)

Tab. 28: Neurologische Symptomatik bei Aufnahme

Bei Patienten ohne sonstige neurologische Auffälligkeiten war in 87% ein Meningismus nachzuweisen, bei komatösen Patienten in nur 65%. Die Patienten mit einer mittelgradigen Bewusstseinsstörung (Sopor) hatten in 93% einen positiven Meningismus.

Meningismus	Neurologischer Befund				
	o.B.	Somnolenz	Sopor	Koma	Hemi, HOPS, Aphasie
negativ	13% (n=4)	18% (n=10)	7% (n=1)	35% (n=11)	25% (n=7)
positiv	87% (n=26)	82% (n=45)	93% (n=15)	65% (n=20)	75% (n=21)

Tab. 29: Meningismus und Neurologischer Befund bei Aufnahme

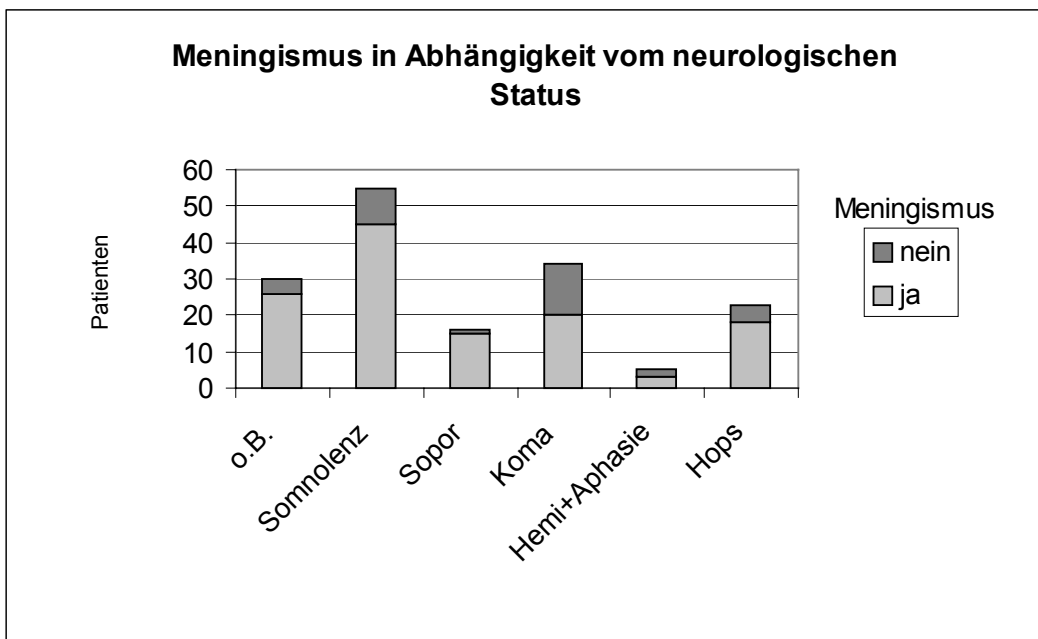


Diagramm 14: Meningismus in Abhängigkeit vom neurologischen Status

3.7.1 Zusammenhang zwischen Alter und neurologischem Status bei Aufnahme

Die Patienten mit unauffälligem neurologischen Aufnahmezustand waren im Durchschnitt 10,1 Jahre jünger (Mittelwert) als die anderen Patienten. Am ältesten waren mit durchschnittlich 61,84 Jahren (Mittelwert) die bei Aufnahme komatösen Patienten.

Neurologischer Status	Alter in Jahren		
	Median	Mittelwert	Standardabw.
Unauffällig	41	44,0	18,97
Auffällig	56	54,1	18,00
Gesamt	55	52,2	18,18

Tab. 30: Zusammenhang zwischen Alter und neurologischem Status

3.7.2 Zusammenhang zwischen prädisponierenden Faktoren und neurologischem Status bei Aufnahme

Beim Vergleich zwischen den Patienten mit unauffälligem und auffälligem neurologischem Status stellte sich heraus, dass bei den Patienten mit Neurologie in 61,6% prädisponierende Faktoren bekannt waren, bei den Patienten ohne Neurologie nur in 30%. Bei den Patienten mit Alkoholabusus in der Anamnese hatten bis auf einen alle einen auffälligen Neurostatus. Ähnlich bei den Diabetikern, hier waren nur zwei Patienten neurologisch unauffällig.

Neurostatus	Prädisponierende Faktoren				
	keine	Alkoholabusus	Diabetes	Duradefekt	Sonstige
Unauffällig	21	1	2	2	4
Auffällig	53	28	23	5	29

Tab. 31: Neurostatus bei den verschiedenen prädisponierenden Faktoren

3.7.3 Zusammenhang zwischen outcome und neurologischem Status bei Aufnahme

Der neurologische Status bei Aufnahme hatte einen signifikanten Einfluss auf die Prognose ($p=0,0113$ Chi-Quadrat-Test).

Von den 30 Patienten mit unauffälligem Status bei Aufnahme konnten 27 (entspricht 90%) in vollständiger Restitution wieder entlassen werden, die anderen 3 Patienten verstarben.

Alle 3 Patienten mit einer Aphasie heilten ohne Folgeschäden aus, bei den beiden Fällen mit einer Hemiparese bei Aufnahme blieben lediglich leichtere neurologische Ausfälle zurück. Die Patienten mit Somnolenz, Sopor und HOPS hatten in 83-88% ein günstiges outcome, wobei hier häufiger leichtere Ausfälle zurückblieben (bei Somnolenz in 30%, bei Sopor in 35%, bei HOPS in 16%).

Eine schlechte Prognose zeigte sich bei den Patienten, die bereits beim Zeitpunkt der Erstuntersuchung komatös waren, nur 17 dieser Patienten hatten ein günstiges outcome (11mal Restitution, 6mal leichtere Ausfälle), 11 Patienten verstarben und 3 Patienten blieben schwer pflegebedürftig.

Verglichen mit allen anderen Patienten ist dieser Unterschied hoch signifikant ($p=0,0001$ Chi-Quadrat-Test).

outcome	Neurologischer Status						
	unauffällig	Somnolenz	Sopor	Koma	Hemi	HOPS	Aphasie
Günstig	27	46	14	17	2	19	3
ungünstig	3	9	2	14	0	4	0

Tab. 32: Einfluss des neurologischen Status bei Aufnahme auf die Prognose

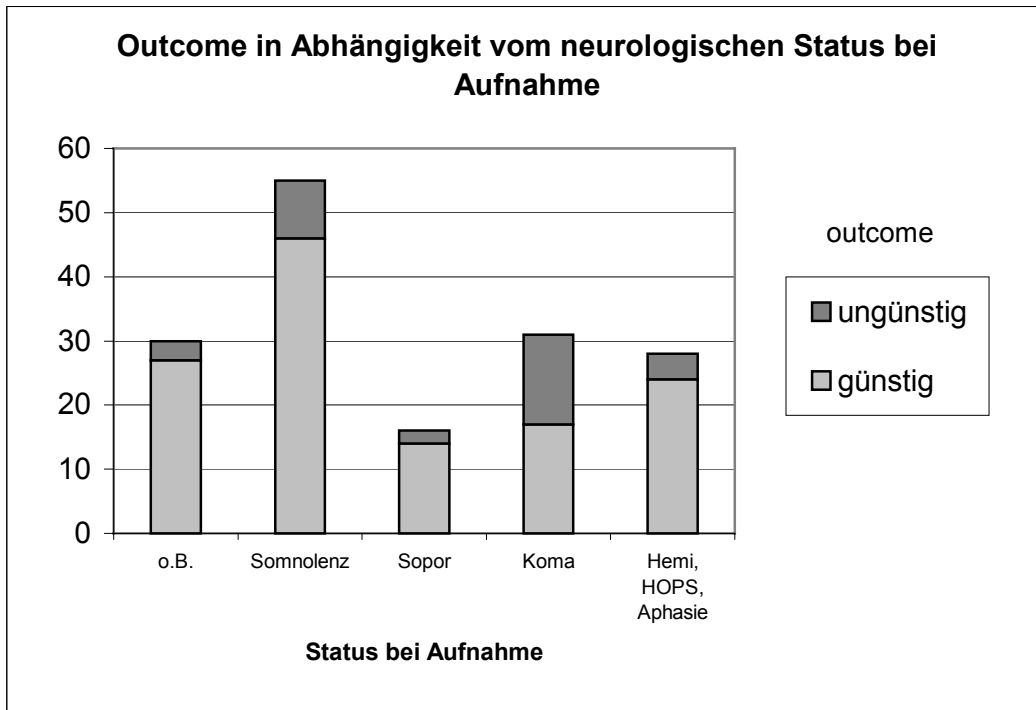


Diagramm 15: Outcome in Abhängigkeit vom neurologischen Status bei Aufnahme

3.8 Körpertemperatur bei Aufnahme

Die durchschnittliche Temperatur am Aufnahmetag lag bei 38,1°C (Mittelwert) bzw. 39,0°C (Median). In 81,4% wurde eine Temperatur von mindestens 38,0°C gemessen. 56,4% hatten eine Temperaturerhöhung auf 39,0 °C und mehr. Bei 20 Patienten war die Temperatur bei Aufnahme nicht bekannt.

<37,0	37,0-37,9	38,0-38,9	39,0-39,9	40,0-40,9
7,1%(n=10)	11,4%(n=16)	25,0%(n=35)	36,4%(n=51)	20,0%(n=28)

Tab. 33: Temperatur in °C bei Aufnahme

3.8.1 Zusammenhang zwischen Temperatur und neurologischem Status bei Aufnahme

Die mittlere Temperatur der Patienten mit Bewusstseinsstörung (Somnolenz, Sopor und Koma) lag mit 39,0°C (Mittelwert) um 0,4°C höher als die mittlere

Temperatur der übrigen Patienten (Mittelwert 38,6°C). Der Unterschied ist nicht signifikant.

Neurologischer Status	Temperatur in °C		
	Mittelwert	Median	Standardabw.
Mit Bewusstseinsstörung	39,0	39,2	1,04
Ohne Bewusstseinsstörung	38,6	38,9	1,10

Tab. 34: Temperatur (in °C) bei Patienten mit und ohne Bewusstseinsstörung bei der Aufnahme

3.8.2 Einfluss der Temperatur bei Aufnahme auf das outcome

Patienten mit günstigem outcome zeigten mit einer Durchschnittstemperatur von 38,9°C keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit ungünstigem outcome, die eine durchschnittliche Temperatur von 38,7°C hatten.

outcome	Temperatur in °C		
	Mittelwert	Median	Standardabw.
Günstig	38,9	38,9	1,04
ungünstig	38,7	38,7	1,19

Tab.35: Einfluss der Temperatur auf die Prognose

3.8.3 Zusammenhang zwischen Temperatur bei Aufnahme und Erregerverteilung

Die höchste Temperatur entwickelten Patienten, die mit Streptokokken infiziert waren (39,3°C), dicht gefolgt von Patienten mit Meningokokken- und Pneumokokkeninfektionen (jeweils 39,1°C). Die niedrigste Temperatur entwickelten Patienten, die mit Haemophilus influenzae infiziert waren (37,0°C).

Temperatur in °C	Erreger					
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Strepto- kokken
Mittelwert	39,1	39,1	38,1	38,8	37,0	39,3
Median	39,4	39,2	38,3	38,7	37,0	39,5

Tab.36: Zusammenhang zwischen Temperatur in °C und Erreger

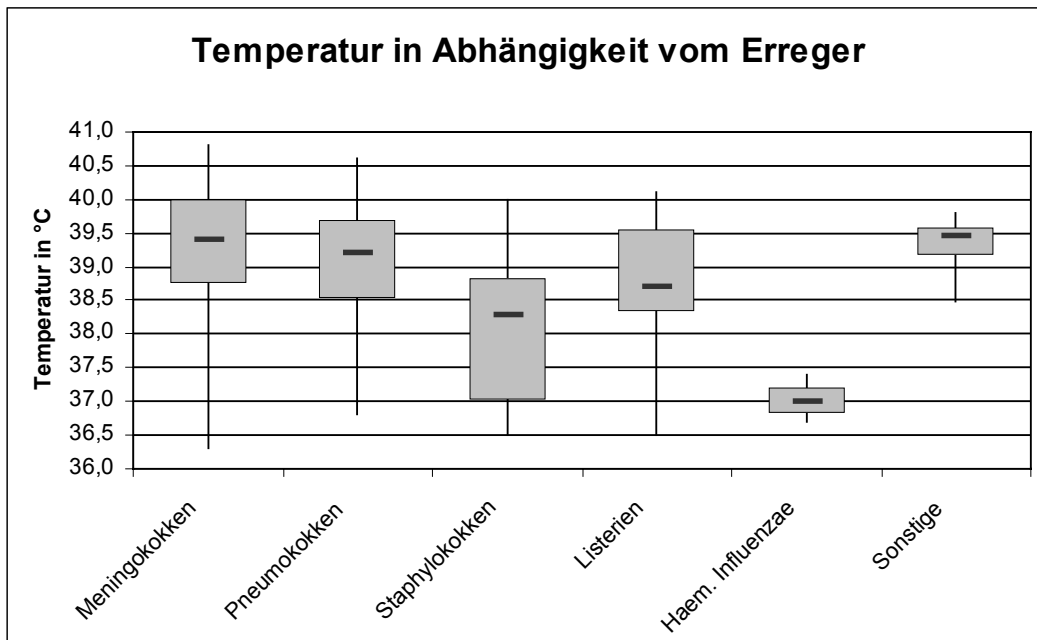


Diagramm 16: Temperatur in Abhängigkeit vom Erreger

3.9 Laborparameter

3.9.1 Liquorwerte

Aus dem Liquorpunktat wurden neben der Erregeridentifizierung (siehe 3.1.2) folgende Werte bestimmt:

Zellzahl in Drittelzellen und prozentualer Anteil an Granulozyten, Glucose mit Bestimmung des Quotienten aus Liquorglucose / Serumglucose, Laktat, Protein.

3.9.2 Zellzahl im Liquor

Die Zellzahl war in 8 Fällen retrospektiv nicht mehr eruierbar. Die übrigen Werte lagen im Bereich zwischen $3/3$ und $>100.000/3$ Zellen (bei Überschreiten von $100.000/3$ Zellen wurden vom Labor keine genaueren Angaben gemacht). Ab $10/3$ Zellen handelt es sich um einen pathologischen Wert. Bei einer Zellzahl unter $100/3$ Zellen wurde die Meningitis als apurulent bezeichnet, dies war bei 8 Patienten der Fall (5,3%). In 94,7% betrug die Zellzahl mindestens $100/3$, was

einem purulenten Liquor entspricht; in 73,7% lag die Zellzahl über 1.000/3 Zellen. Der Median betrug 3.168/3, der Mittelwert 9.652,9/3 Zellen.

<100	100 - 1.000	1.000-10.000	10.000-100.000	>100.000
5,3% (n=8)	21,1% (n=32)	48% (n=73)	25,0% (n=38)	0,7% (n=1)

Tab. 37: Zellzahlen im Liquor in Drittelzellen/mm³

Die mittlere Zellzahl im Liquor war bei den Patienten mit Meningismus (Mittelwert: 10.820 Zellen) erheblich höher als bei den Patienten ohne Meningismus (Mittelwert: 4.484 Zellen).

Meningismus	Zellzahl im Liquor		
	Median	Mittelwert	Standardabw.
Positiv	4.006	10.820	18.703
Negativ	1.903	4.484	7.667

Tab. 38: Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor in Drittelzellen und Meningismus

3.9.2.1 Einfluss der Zellzahl im Liquor auf das outcome

Die Zahl der Zellen im Liquor war bei den Patienten mit günstigem und ungünstigem outcome nahezu gleich. Es lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

8 Patienten hatten eine apurulente Meningitis (Zellzahl im Liquor <100/3 Zellen), 3 davon (37,5%) verstarben, die anderen 5 hatten ein günstiges outcome. Somit scheinen Patienten mit einer apurulenten Meningitis eine eher schlechtere Prognose zu haben, wobei der Unterschied auf Grund der geringen Fallzahl nicht signifikant ist (T-Test).

Outcome	Zellzahl		
	Median	Mittelwert	Standardabw.
Günstig	3.712	9.057	15.634
Ungünstig	2.050	9.076	16.333

Tab. 39: Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor in Drittelzellen und Prognose

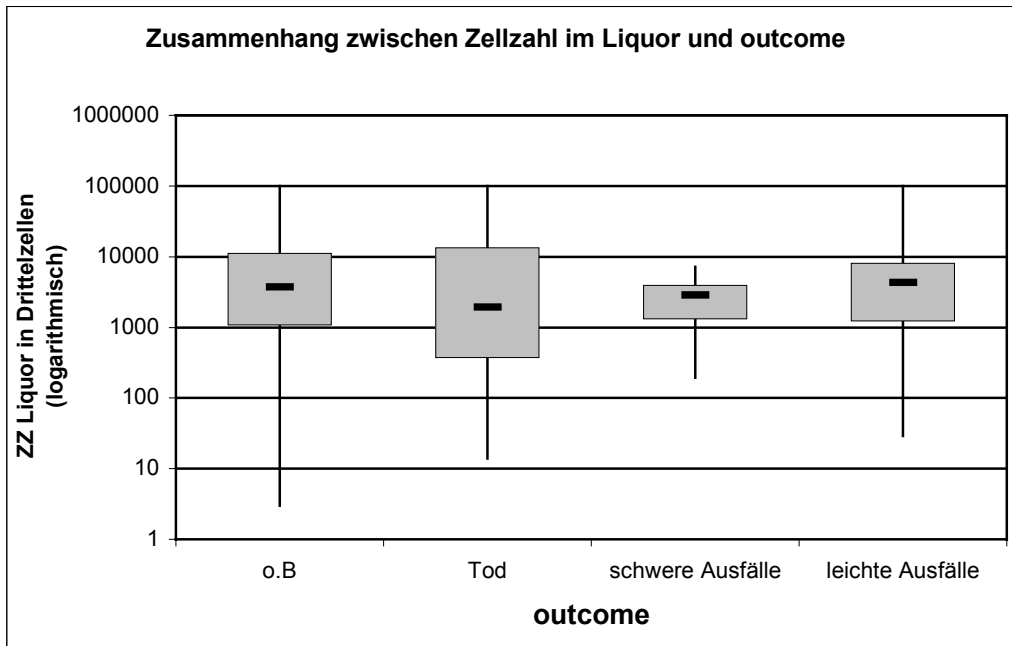


Diagramm 17: Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor und outcome

3.9.2.2 Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor und Erregerverteilung

Meningokokken zeigten die höchste mittlere Zellzahl im Liquor, gefolgt von Pneumokokken und Streptokokken. Die niedrigsten Werte zeigten Staphylokokken, Haemophilus influenzae und Listerien.

Zellzahl im Liquor	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Mittelwert	14.324	8.959	5.608	2.575	5.953	6.197	9.950
Median	12.300	4.131	728	1.465	7.500	1.459	2.068

Tab. 40: Zusammenhang zwischen Zellzahl im Liquor in Drittelzellen und Erreger

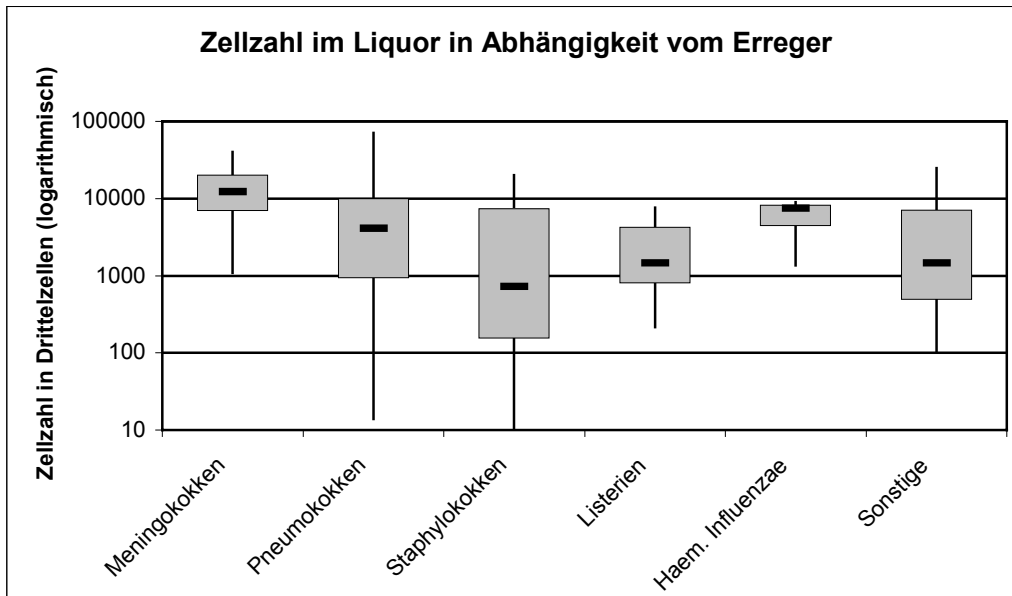


Diagramm 18: Zellzahl im Liquor in Abhängigkeit vom Erreger

3.9.3 Granulozytenzahl im Liquor

Der prozentuale Anteil der Granulozyten an der Zellzahl lag zwischen 10 und 100%. In 60,5% lag der Granulozytenanteil bei 90-100%, in 85,5% über 70% der Zellen.

<50%	50-70%	70-90%	90-100%
13	9	38	92

Tab. 41: Granulozyten in % der Zellen im Liquor

3.9.3.1 Zusammenhang zwischen Granulozytenzahl und outcome

Bei den Granulozyten gab es keine signifikanten Unterschiede in Relation zum outcome ($p=0,23$ T-Test). Im Mittel hatten Patienten mit günstigem outcome einen Granulozytenanteil von 83,3%, während der Granulozytenanteil bei Patienten mit ungünstigem outcome mit 88,0% geringfügig höher lag.

Granulozyten- anteil in %	outcome	
	Günstig	Ungünstig
Mittelwert	83,33	88,03
Median	90,00	94,50
Standardabw.	19,512	18,69

Tab. 42: Zusammenhang zwischen Granulozytenzahl und Prognose

3.9.4 Glucose in Liquor und Serum

Der absolute Wert der Liquor-Glucose lag zwischen 0 und 173 mg/dl. In 22 Fällen war der Wert nicht bekannt. Der Mittelwert lag bei 33,7 mg/dl. In 52,2% lag der Wert unter dem Referenzbereich (34 bis 90 mg/dl).

Liquorglucose in mg/dl				
< 10	10 - 33	34 - 60	61 - 90	> 90
48	24	46	14	6

Tab. 43: Liquor-Glucose-Werte

Die Blutzuckerwerte lagen im Bereich zwischen 70 und 733 mg/dl. In 21 Fällen war der Glucose-Wert nicht bekannt. 45,3% der Patienten hatten einen Blutzucker von > 160 mg/dl. 45 Patienten (32,4%) hatten einen Wert von über 180 mg/dl, was einem manifesten Diabetes mellitus entspricht, obwohl nur bei 15 dieser 45 Patienten ein Diabetes bekannt war.

Serumglucose in mg/dl					
Bis 120	121 - 140	141 - 160	161 - 180	181 - 200	> 200
44	18	14	18	12	33

Tab. 44: Serum-Glucose-Werte in mg/dl

Der Glucose-Wert des Liquors machte in 96% weniger als 60% des Glucose-Wertes im Serum aus, in 65% weniger als 30%, somit lag der Glucose-Quotient lediglich bei 4% der Fälle im Normbereich.

Liquorglucose / Serumglucose *100 %		
< 30%	30 - 60%	> 60%
88	44	6

Tab. 45: Prozentualer Anteil der Glucose im Liquor von der Glucose im Serum

3.9.4.1 Einfluss des Liquorglucosewertes auf die Prognose

Die Patienten mit einem günstigen outcome hatten in 37% einen im Referenzbereich (34 bis 60 mg/dl) liegenden Liquorglucosewert und in 48% einen erniedrigten Wert. Im Gegensatz dazu war bei den Patienten mit einem ungünstigen outcome der Glucosewert in 65% erniedrigt und nur in 23% normal.

outcome	Glucose i. Liquor		
	kleiner 34	34 bis 60	größer 60
Günstig	49% (n=55)	36% (n=41)	15% (n=17)
ungünstig	65% (n=17)	23% (n=6)	12% (n=3)

Tab. 46: Einfluss der Liquorglucose auf die Prognose

Da der Liquorglucosewert stark vom Glucosewert im Blut abhängt, im Normalfall sollte er ca. 60 Prozent des Blutglucosewertes betragen, wurde nun untersucht ob es zwischen diesem Quotienten und dem outcome einen Zusammenhang gibt.

Hier zeigte sich, dass bei ungünstigem outcome der Glucose-Quotient signifikant häufiger deutlich erniedrigt war als bei günstigem outcome ($p=0,04$ T-Test).

outcome	Liquorglucose / Serumglucose *100		
	< 30%	30 - 60%	> 60%
Günstig	62% (n=70)	33% (n=37)	5% (n=6)
ungünstig	72% (n=18)	28% (n=7)	n=0

Tab. 47: Einfluss des Glucosequotienten auf die Prognose

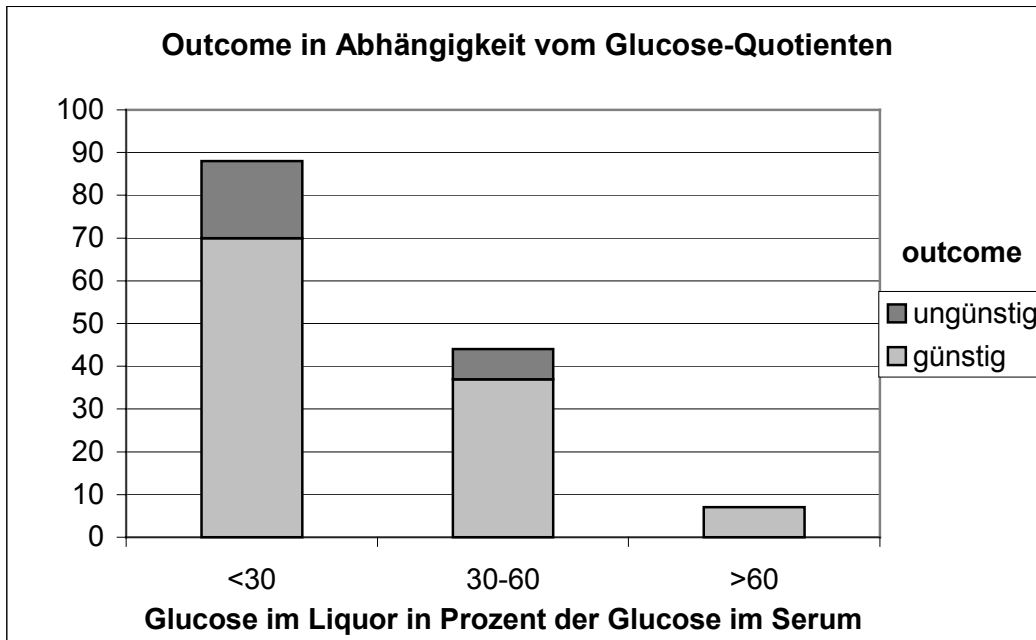


Diagramm 19 : Outcome in Abhängigkeit vom Glucose-Quotienten

3.9.5 Laktat im Liquor

Die Werte des Laktatgehalts im Liquor befanden sich zwischen 1,77 und 33,80mmol/l. Der Mittelwert lag bei 11,11mmol/l. In 30 Fällen war der Wert nicht bekannt. Lediglich ein Wert lag innerhalb des Referenzbereiches (1,14 bis 1,98mmol/l), alle anderen waren größer als 2,00mmol/l, 51,5% der Werte waren größer als 10,00mmol/l.

< 2,00	2,00-5,00	5,01-10,00	10,01-15,00	15,01-20,00	> 20,00
1	24	38	37	16	14

Tab. 48: Laktatgehalt des Liquors in mmol/l

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Laktatgehalt und der Zellzahl im Liquorpunktat.

Laktat in mmol/l	Zellzahl in Drittelzellen/mm ³	
	Median	Mittelwert
bis 5,00	1.200	5.604
5,01-10,00	4.250	7.574
10,01-15,00	6.460	11.691
15,01-20,00	12.800	14.507
> 20,00	4.234	16.177

Tab. 49: Zusammenhang zwischen Zellzahl und Laktatwert im Liquor

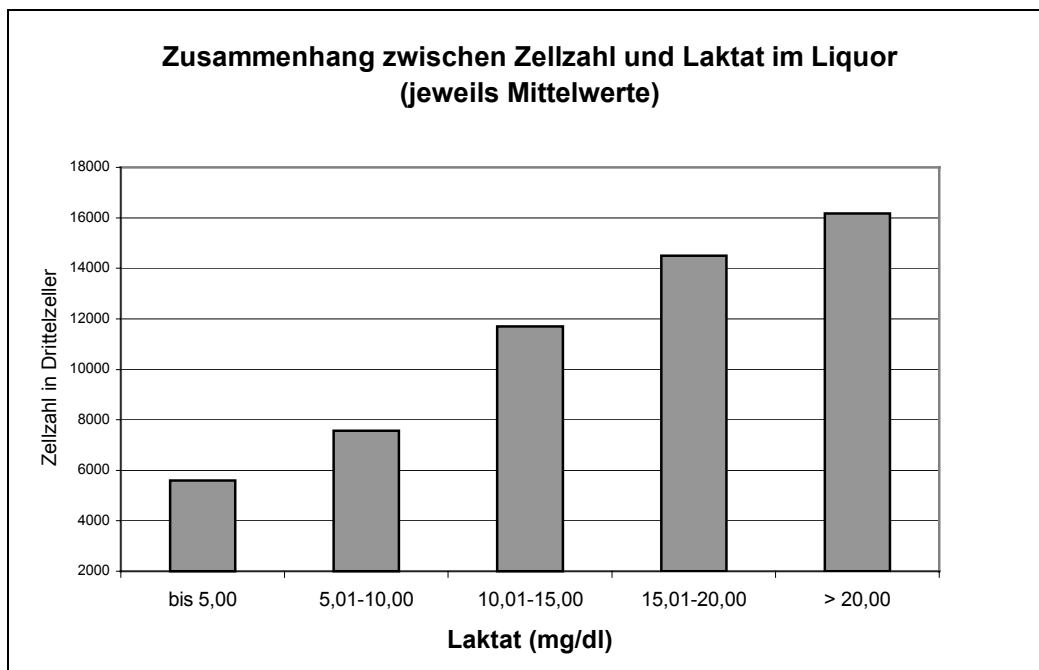


Diagramm 20 : Zusammenhang zwischen Zellzahl und Laktat im Liquor

Vergleicht man die Laktatwerte mit dem neurologischen Aufnahmebefund sieht man, dass der mittlere Laktatwert bei den komatösen Patienten (Mittelwert: 13,5 mmol/l, Median: 13,4 mmol/l) am höchsten war und am niedrigsten bei den Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten (Mittelwert: 7,43 mmol/l, Median: 5,98 mmol/l). Der Unterschied wird noch deutlicher wenn man die Laktatwerte der Patienten mit und ohne Bewusstseinsstörung vergleicht. Die Differenz ist hoch signifikant ($p < 0,0001$ T-Test).

Neurologie	Laktat im Liquor (mmol/l)		
	Median	Mittelwert	Standardabw.
o.B.	5,9	7,4	4,73
Somnolenz	12,1	13,1	6,74
Sopor	11,8	12,3	5,86
Koma	13,4	13,5	5,70
Fokalneurol.	10,7	10,9	7,78
HOPS	8,1	8,5	4,87

Tab. 50: Zusammenhang zwischen Laktatwert im Liquor und Neurologie

Neurologie	Laktat im Liquor (mmol/l)		
	Median	Mittelwert	Standardabw.
mit Bewusstseinsstörung	12,2	13,0	6,27
ohne Bewusstseinsstörung	7,3	8,2	5,02

Tab. 51: Zusammenhang zwischen Laktatwert im Liquor und Bewusstseinsstörung

3.9.5.1 Einfluss des Laktats im Liquor auf die Prognose

Patienten mit günstigem outcome wiesen deutlich niedrigere mittlere Laktatwerte im Liquor (10,4 mmol/l) auf als Patienten mit ungünstigem outcome (14,9 mmol/l). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$ T-Test).

Laktatwert im Liquor in mmol/l	outcome	
	Günstig	Ungünstig
Mittelwert	10,4	14,9
Median	9,5	13,7
Standardabw.	5,42	8,70

Tab.52: Einfluss des Laktats auf die Prognose

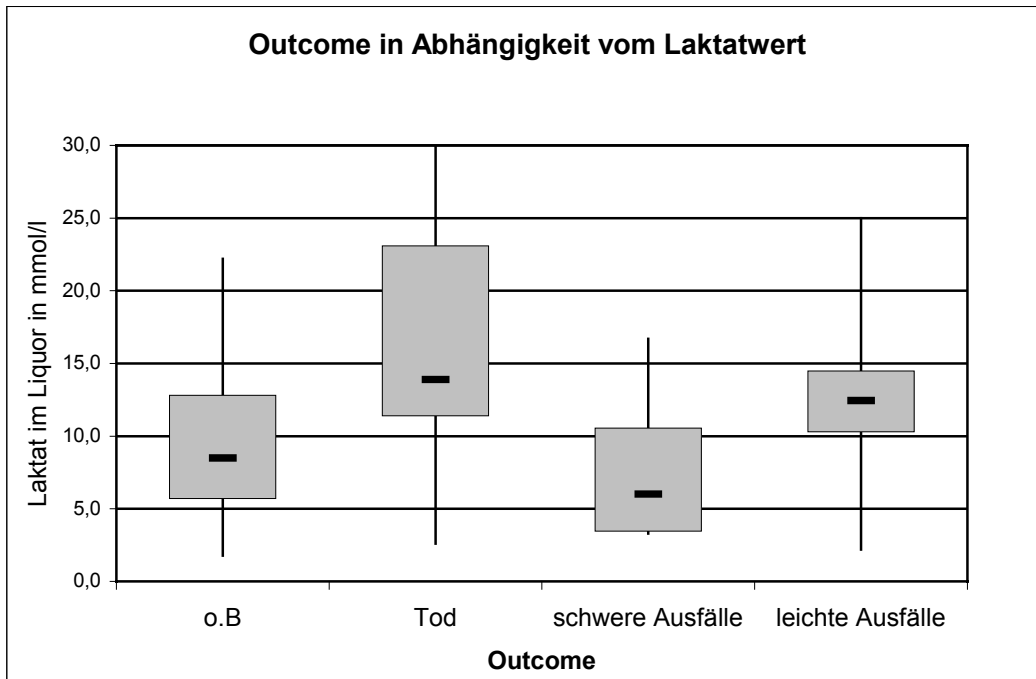


Diagramm 21 : Outcome in Abhängigkeit vom Laktatwert

3.9.5.2 Zusammenhang zwischen Laktat im Liquor und Erregerverteilung

Die höchsten Laktatkonzentrationen im Liquor waren bei Meningokokken und Pneumokokken (jeweils 13 mmol/l) feststellbar. Listerien und Haemophilus influenzae folgten mit jeweils 9 mmol/l. Die niedrigsten Konzentrationen waren bei Staphylokokken (6 mmol/l) und Streptokokken (7 mmol/l) zu finden.

Laktatwert im Liquor in mmol/l	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Mittelwert	12,5	13,5	7,8	8,6	9,2	7,3	7,6
Median	13,3	12,9	5,6	7,7	8,8	7,6	6,7
Standardabw	5,28	5,83	5,44	3,45	5,22	3,98	4,89

Tab.53: Zusammenhang zwischen Laktat und Erreger

3.9.6 Proteingehalt des Liquors

Der Proteingehalt des Liquors war in 132 Fällen bekannt, diese Werte lagen zwischen 0,02 und 2,54 g/dl, dabei waren nur 1,5% innerhalb des

Referenzbereiches (0,015 bis 0,045 g/dl). 98,5% der Werte lagen über dem Referenzbereich. Die meisten Werte (62,1%) befanden sich zwischen 0,11 und 0,5 g/dl. Der mittlere Proteingehalt betrug 0,39 g/dl.

< 0,05	0,05-0,10	0,11-0,50	0,51-1,00	> 1,00
1,5%	11,4%	62,1%	20,5%	4,5%
(n=2)	(n=15)	(n=82)	(n=27)	(n=6)

Tab. 54: Proteingehalt des Liquors in g/dl

3.9.6.1 Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und outcome

Patienten mit günstigem outcome wiesen einen mittleren Proteingehalt von 0,39mmol/l im Liquor auf. Patienten mit ungünstigem outcome zeigten mit 0,42mmol/l nur einen geringfügig höheren Proteingehalt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (T-Test).

Proteine (g/dl)	outcome	
	Günstig	Ungünstig
Mittelwert	0,39	0,42
Median	0,30	0,37
Standardabw.	0,36	0,30

Tab.55: Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und outcome

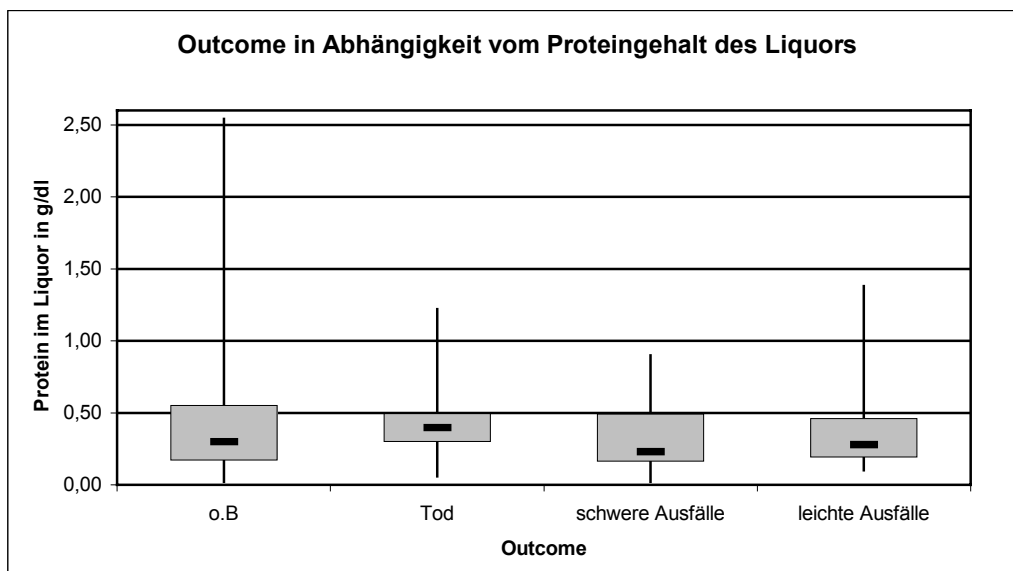


Diagramm 22: Outcome in Abhängigkeit vom Proteingehalt des Liquors

3.9.6.2 Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und Erreger

Staphylokokkeninfektionen führten mit 0,22mmol/l zu den geringsten Proteinkonzentrationen im Liquor, dicht gefolgt von den Streptokokken mit 0,24mmol/l. Meningokokkeninfektionen führten mit 0,51mmol/l zur höchsten Proteinkonzentration im Liquor.

Proteingehalt Liquor g/dl	Erreger						Erreger unbek.
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Häm. infl.	Strepto- kokken	
Mittelwert	0,51	0,42	0,22	0,44	0,44	0,24	0,30
Median	0,57	0,36	0,09	0,20	0,24	0,20	0,22
Standardabw.	0,18	0,37	0,28	0,53	0,39	0,11	0,25

Tab.56: Zusammenhang zwischen Proteingehalt im Liquor und Erreger

3.9.7 Serumwerte

Aus dem Serum wurden neben der Blutkultur (siehe 3.1.2) die Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein (CRP) als Entzündungsparameter, und zur Erstellung des Glucose-Quotienten die Serumglucose (siehe 3.9.4), ermittelt.

3.9.8 Leukozyten

Die Leukozytenzahlen (Richtwert: 3.000-10.000/ μ l) lagen zwischen 4.600 und 164.000/ μ l, wobei der Patient mit der Leukozytenzahl von 164.000/ μ l an einer Leukämie erkrankt war. In 18 Fällen war die Leukozytenzahl nicht eruiierbar. Von den erhobenen Werten waren 87,3% oberhalb des Referenzbereiches (>10.000 Leukozyten/ μ l). Der Mittelwert lag bei 20.560/ μ l, der Median bei 17.800/ μ l.

bis 10	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-25,0	25,1-30,0	30,1-35,0	>35,0
18	33	33	28	18	6	6

Tab. 57: Leukozytenzahlen in 1.000/ μ l

3.9.8.1 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und outcome

Patienten mit günstigem outcome wiesen eine mittlere Leukozytenzahl von 20.800/ μ l auf. Patienten mit ungünstigem outcome lagen geringfügig darunter (19.400/ μ l). Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (T-Test).

Leukozyten in 1000/ μ l	outcome	
	Günstig	Ungünstig
Mittelwert	20,8	19,4
Median	18,2	17,1
Standardabw.	18,1	8,6

Tab.58: Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und outcome

3.9.8.2 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Erregerverteilung

Die höchsten Leukozytenzahlen waren bei Infektionen mit Meningokokken- (22.600/ μ l)und Pneumokokkeninfektionen (22.300/ μ l) feststellbar. Bei Streptokokken (13.700/ μ l), Staphylokokken (14.100/ μ l) und Listerien (14.600/ μ l) waren deutlich niedrigere Leukozytenzahlen zu beobachten. Eine Zwischenstellung nahmen Haemophilus influenzae Bakterien mit 19.700 Leukozyten / μ l ein.

Leukozyten in 1000/ μ l	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Mittelwert	22,6	22,3	14,1	14,6	19,7	13,7	20,7
Median	21,8	19,8	14,2	14,0	19,6	14,1	15,5
Standardabw.	10,4	19,1	5,0	6,7	2,1	2,9	19,1

Tab.59: Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Erreger

3.9.9 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP war in 131 Fällen bekannt, nur ein Wert davon befand sich innerhalb (< 0,5 mg/dl), alle übrigen Werte außerhalb des Referenzbereiches. 69,5% hatten ein CRP von über 10,0 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 19,1 mg/dl, der Median bei 20,3 mg/dl, die Standardabweichung betrug 11,79.

< 0,5	0,5-5,0	5,1-10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	> 20,0
1	14	25	12	12	67

Tab. 60: CRP in mg/dl

3.9.9.1 Zusammenhang zwischen CRP und outcome

Patienten mit günstigem outcome zeigten mit einer mittleren CRP von 18,14mg/dl einen deutlich niedrigeren Wert als Patienten mit ungünstigem outcome (MW 23,29 mg/dl).

Dieser Unterschied ist grenzwertig signifikant ($p=0,049$;T-Test).

CRP (mg/dl)	outcome	
	Günstig	Ungünstig
Mittelwert	18,1	23,3
Median	19,7	24,6
Standardabw.	11,58	11,97

Tab.61: Zusammenhang zwischen CRP in mg/dl und outcome

3.9.9.2 Zusammenhang zwischen CRP und Erregerverteilung

Pneumokokken mit 22,0 mg/dl und Listerien mit 20,4 mg/dl führten zu den höchsten CRP-Werten im Serum. Die niedrigsten CRP-Werte waren im Mittel bei Haemophilus influenzae – Infektionen (10,7mg/dl) und Streptokokkeninfektionen (13,2 mg/dl) zu beobachten.

Staphylokokkeninfektionen führten zu einem durchschnittlichen CRP von 17,5 mg/dl.

CRP (mg/dl)	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Strepto- kokken	Erreger unbek.
Mittelwert	18,4	22,0	17,5	20,4	10,7	13,2	14,2
Median	16,7	23,6	18,5	21,0	9,1	9,2	11,9
Standardabw	9,80	11,67	13,55	14,66	9,89	9,86	9,64

Tab.62: Zusammenhang zwischen Serum-CRP und Erreger

3.10 Komplikationen

Bei insgesamt 116 Patienten traten während des stationären Aufenthaltes nennenswerte Komplikationen auf. 44 Patienten hatten einen komplikationslosen Verlauf. Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Auftreten von zerebralen Krampfanfällen gelenkt. Es wurden bei jedem Patienten maximal 4 Komplikationen berücksichtigt. Durch die Mehrfachnennung gab es insgesamt eine Zahl von 215 aufgetretenen Komplikationen.

25 Patienten verstarben an den direkten oder indirekten Folgen der Meningitis, bei der Todesursache wurde, soweit diese festgestellt werden konnte und dokumentiert wurde, zwischen internistischer und neurologischer Ursache unterschieden. 9 der Todesfälle wurden auf eine internistische und 16 auf eine neurologische Ursache zurückgeführt.

Die meisten Patienten hatten entweder keine Komplikationen (44) oder ein (47) bis zwei (43) Komplikationen. Nur 26 Patienten hatten mehr als zwei Komplikationen. Die Anzahl der Komplikationen zeigt eine eindeutige negative Korrelation zum outcome ($p=0,0058$ Chi-Quadrat-Test).

outcome	Zahl der Komplikationen				
	keine	1	2	3	4 und mehr
günstig	44	43	29	10	2
ungünstig	0	4	14	11	3
Gesamt	44	47	43	21	5

Tab.63: Zusammenhang zwischen Anzahl der Komplikationen und dem outcome

3.10.1 Internistische Komplikationen

Internistische Begleiterkrankungen traten bei 40 Patienten auf. Am häufigsten waren dabei Sepsissyndrome (27mal), bei welchen wir weiter in Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS, 13mal), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, 9mal) und septisches Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS, 5mal) unterteilten.

Weitere internistische Komplikationen, welche in den Tabellen als „Sonstige“ zusammen-gefasst wurden, waren Arzneimittelexantheme (4mal), Pneumonien (3mal), Pankreatitiden (2mal), Stressulcera mit Blutung (2mal), sowie je einmal Rhabdomyolyse und rezidivierende Lungenembolien (LE).

keine	Sepsissyndrome	Andere
75,0% (n=120)	16,9%(n=27)	8,1% (n=13)

Tab.64: Internistische Komplikationen

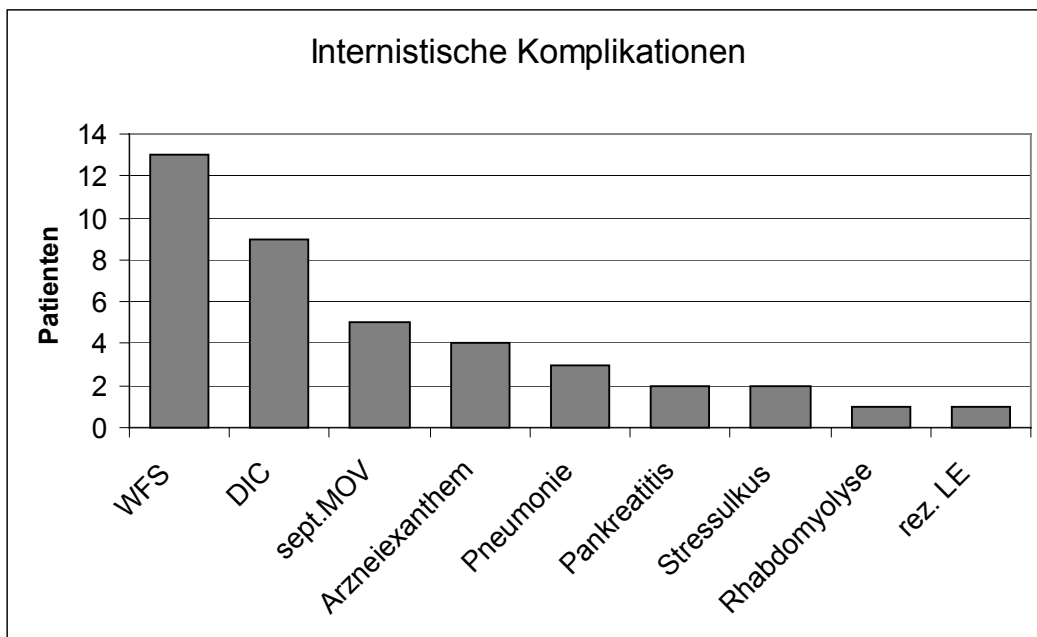


Diagramm 23 : Internistische Komplikationen

WFS	DIC	MODS
13	9	5

Tab.65: Aufteilung der Sepsissyndrome

Arzneiexanthem	Pneumonie	Pankreatitis	Stressulkus	Rhabdomyolyse	rez. LE
4	3	2	2	1	1

Tab.66: Aufteilung der sonstigen internistischen Komplikationen

Als Folge einer Sepsis führten ein Multiorgandysfunktionssyndrom sowie die disseminierte intravasale Gerinnung häufig zum Tode (in 8 von 14 Fällen, $p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test), wohingegen das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ausnahmslos mit einem guten outcome verbunden war.

Die anderen internistischen Begleiterkrankungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

3.10.2 Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen traten bei 104 Patienten auf. Am häufigsten waren Koma (37mal, davon waren 31 der Patienten bereits bei Aufnahme komatös) und Anfälle (33mal), gefolgt von Hörstörungen (15mal) und Hirnnervenausfällen (13mal). Daneben kam es in 8 Fällen zu zerebralen Abszessen, in je 7 Fällen zu zerebralen Infarkten und zu Hirnblutungen und jeweils 3mal komplizierten eine Myelitis bzw. ein hirnorganisches Psychosyndrom den Verlauf. In geringer Zahl traten noch sonstige Komplikationen, wie z. B. eine Begleitvaskulitis, eine kurzfristige Herdneurologie im Sinne einer TIA (transitorische ischämische Attacke) oder ein Alkoholentzugsdelir auf.

Die Patienten mit einem Koma hatten erwartungsgemäß ein signifikant schlechteres outcome verglichen mit denen ohne Koma ($p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test).

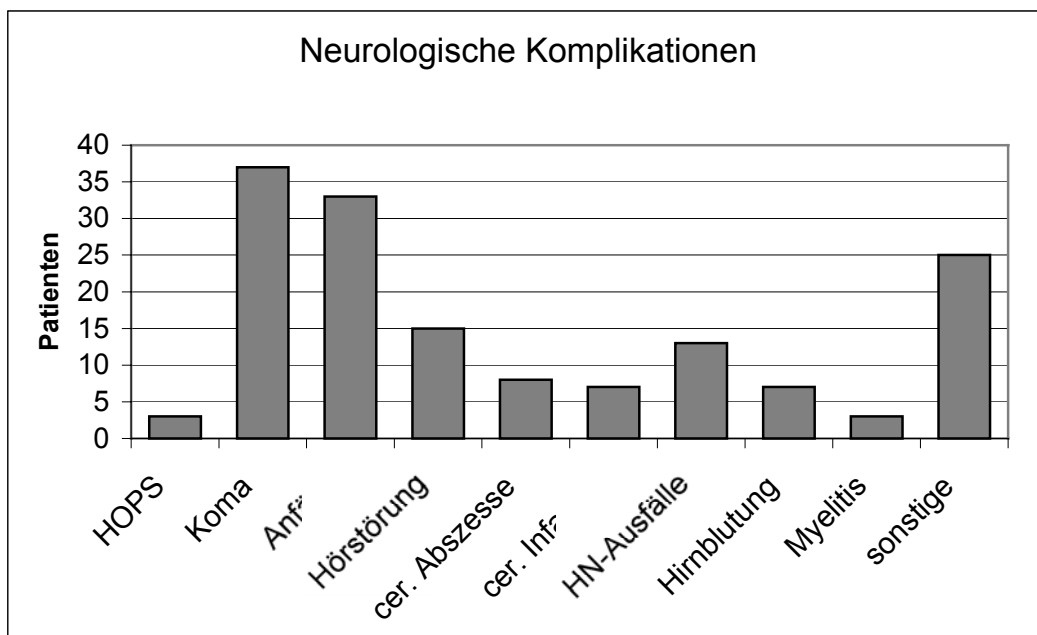


Diagramm 24 : Neurologische Komplikationen

3.10.3 Krampfanfälle

Bei 33 Patienten traten zerebrale Krampfanfälle auf, davon hatten 20 Grand mal und 2 fokale Anfälle. Die weiteren Anfälle waren nicht näher beschrieben. 6 Patienten erlitten einen epileptischen Status, 5 davon hatten einen Grand Mal Status und einer einen fokal motorischen Status. Von den 6 Patienten mit epileptischem Status hat lediglich einer überlebt. Die anderen Patienten hatten ein- bis viermal gekrampft, bei diesen zeigte sich untereinander kein Unterschied im outcome.

3.10.3.1 Einfluss von Anfällen auf die Prognose

Insgesamt hatten die Patienten, die einen Krampfanfall erlitten hatten ein signifikant schlechteres outcome (in 85% ungünstig) gegenüber denen ohne Krampfanfall (in 61% ungünstig) ($p=0,016$ Chi-Quadrat-Test).

Krampfanfälle	outcome	
	günstig	ungünstig
Ja	61% (n=20)	39% (n=13)
Nein	85% (n=108)	15% (n=19)

Tab.67: Einfluss von Anfällen auf die Prognose

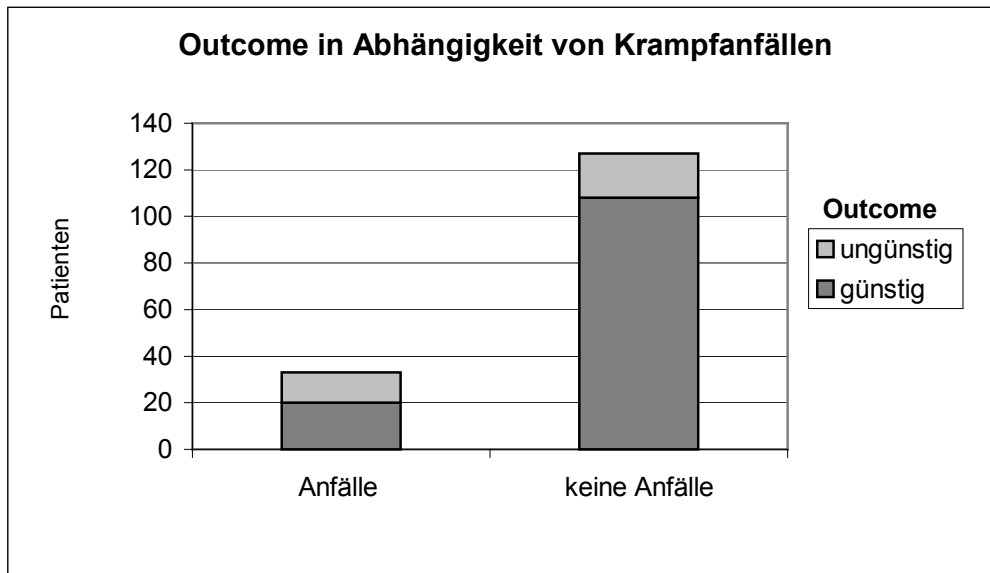


Diagramm 25: Outcome in Abhängigkeit von Krampfanfällen

Bei 22 Patienten war der Zeitpunkt des Auftretens der Krampfanfälle bekannt. Bei 13 von ihnen traten die Anfälle bereits am Aufnahmetag auf, bei drei Patienten traten sie am 1. Tag und bei jeweils zwei Patienten am 2., 3. oder 6.Tag auf. Bei denjenigen Patienten, die am 1., 2., 3. oder 6. Tag erstmalig krampften gab es untereinander bezüglich des outcomes keine wesentlichen Unterschiede, zusammengenommen hatten sie in lediglich 44% ein günstiges outcome, im Gegensatz zu denen, die bereits am Aufnahmetag initial gekrampft hatten. Diese hatten eine deutlich bessere Prognose (77% günstiges outcome), wobei man die geringe Fallzahl berücksichtigen muss.

outcome	Zeitpunkt des Auftretens der Anfälle				
	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 6
Günstig	77% (n=10)	n=0	50% (n=1)	50% (n=1)	100% (n=2)
Ungünstig	23% (n=3)	100% (n=3)	50% (n=1)	50% (n=1)	n=0

Tab.68: Einfluss vom Zeitpunkt des Auftretens der Anfälle auf die Prognose

3.10.3.2 Zusammenhang zwischen Anfällen und Erreger

Bei den 33 Patienten, bei denen Krampfanfälle aufgetreten waren, waren in 23 Fällen Pneumokokken die Erreger der Meningitis gewesen, dreimal waren es Meningokokken und einmal Staphylokokken gewesen. In den anderen sechs Fällen war der Erreger unbekannt geblieben. Somit führte eine Infektion mit Pneumokokken signifikant häufiger zu Anfällen ($p < 0,01$, Chi-Quadrat-Test) als eine Infektion mit anderen Erregern.

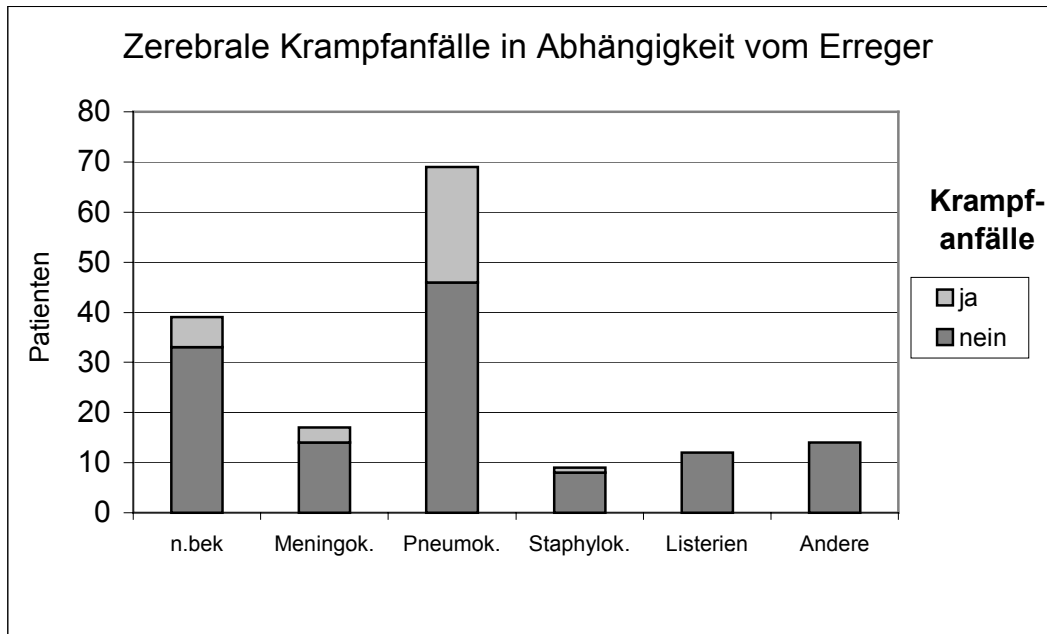


Diagramm 26: Zerebrale Krampfanfälle in Abhängigkeit vom Erreger

Erreger	Krampfanfälle	
	Ja	Nein
Pneumokokken	23	46
Andere	10	81
Gesamt	33	127

Tab.69: Zusammenhang zwischen Erreger und Anfällen

3.11 Therapie

In 10 Fällen war die Antibiose nicht bekannt. Die initiale Antibiose bestand in ca. 20% aus einer Monotherapie, in ca. 30% aus einer Zweifachtherapie und in 50% aus einer Dreierkombination.

In ca. 55% wurde die initiale Antibiose beibehalten, in ca. 45% wurde sie nach Erhalt des Antibiogrammes umgestellt, d.h. sie wurde um zusätzliche Antibiotika erweitert, auf eine Monotherapie reduziert oder komplett ausgetauscht. In drei Fällen musste die begonnene Antibiose wegen Allergie oder Drug-fever umgestellt werden.

In 52 Fällen war das Gramverhalten der Bakterien bekannt. 37mal fiel die Gramfärbung positiv, 15mal negativ aus.

Bei den grampositiven Keimen wurde in 26 Fällen (70%) eine Therapie mit Penicillin (bzw. einmal davon mit Oxacillin) begonnen, davon 7mal als Monotherapie und 19mal als Kombination mit einem Cephalosporin, Aminoglycosid, Fosfomycin und/ oder Meronem. Mit einem Aminoglycosid wurden 35% behandelt, 24% bekamen ein Cephalosporin und/ oder Fosfomycin. Jeweils zweimal erfolgte eine Monotherapie mit Meronem oder einem Cephalosporin. In den restlichen 7 Fällen wurde eine Zwei- oder Dreifachtherapie aus Cephalosporin, Aminoglycosid, Fosfomycin und Meronem gegeben.

Bei den gramnegativen Keimen wurden 66% mit Penicillin behandelt, davon 2 als Monotherapie, Aminoglykoside und Cephalosporine wurden in jeweils 47% gegeben, Fosfomycin in 33%. Bei den gramnegativen Erregern wurden Cephalosporine, Aminoglykoside und Fosfomycin prozentual häufiger verabreicht, dies liegt daran, dass hier wesentlich häufiger (in 60%) eine Kombination aus 3 verschiedenen Antibiotika gewählt wurde. Bei den grampositiven Erregern wurde dagegen nur in 32% mit einer Dreierkombination begonnen.

Gramfärbung	Antibiotikum in %				
	Penicillin	Cephalosporin	Aminoglycosid	Fosfomycin	Meronem
positiv	70	24	35	24	14
negativ	66	47	47	33	13

Tab. 70: Wahl des Antibiotikums in % als Mono- oder Kombinationstherapie in Abhängigkeit von der Gramfärbung

Gramfärbung	Anzahl der Antibiotika		
	1	2	3
Positiv	30	38	32
Negativ	27	13	60

Tab. 71: Anzahl der Antibiotika als initiale Therapie in Abhängigkeit von der Gramfärbung in %

1996 wurde Meropenem als neues Antibiotikum in die Therapie der Meningitis eingeführt. Mit Meropenem wurden insgesamt 15 Patienten behandelt, in 6 Fällen als Monotherapie 5mal in Kombination mit Penicillin, 1mal mit Aminoglycosid, 1mal mit Cephalosporin und Aminoglycosid und 2mal mit anderen Antibiotika. Meropenem wurde unabhängig vom Erreger eingesetzt

und es wurden keine Resistenzen beobachtet. Einmal musste es lediglich wegen Drug-fever abgesetzt werden.

3.11.1 Einfluss der Therapie auf die Prognose

Patienten, die initial mit Meropenem behandelt wurden, wiesen in 11 Fällen ein günstiges und in 3 Fällen ein ungünstiges outcome auf. Bei initialer Therapie mit Penicillin war in 82 Fällen ein günstiges und in 21 Fällen ein ungünstiges outcome zu beobachten. Der initialen Therapie mit Cephalosporinen folgte in 67 Fällen ein günstiges und in 14 Fällen ein ungünstiges outcome.

Aminoglykosiden folgte in 65 Fällen ein günstiges und in 14 Fällen ein ungünstiges outcome. Auf eine initiale Therapie mit Fosfomycin folgte in 43 Fällen ein günstiges und in 7 Fällen ein ungünstiges outcome.

Bei einer anfänglichen Therapie mit Penicillin und/oder Meropenem war das outcome insgesamt etwas ungünstiger (nicht signifikant) als bei Aminoglykosiden, Cephalosporinen und Fosfomycin. Vergleicht man nur die Patienten untereinander, die seit 1996, also seit Einführung von Meropenem, behandelt wurden (n=38), ergibt sich wiederum für Meropenem die beste Prognose mit 79% günstigem outcome, verglichen mit 75% bei Cephalosporinen und Aminoglykosiden und 60% bei Penicillinen. Allerdings muss man hier beachten, dass das outcome aller Patienten 1996 vergleichsweise schlecht gewesen ist (in lediglich 63% günstiges outcome versus 80% im Gesamtkollektiv).

Initiale Therapie	Outcome	
	günstig	ungünstig
Meropenem	79% (n=11)	21% (n=3)
Penicillin	79% (n=79)	21% (n=21)
Cephalosporin	83% (n=67)	17% (n=14)
Aminoglycosid	82% (n=65)	18% (n=14)
Fosfomycin	86% (n=43)	14% (n=7)

Tab.72: Einfluss der initialen Antibiose auf das outcome

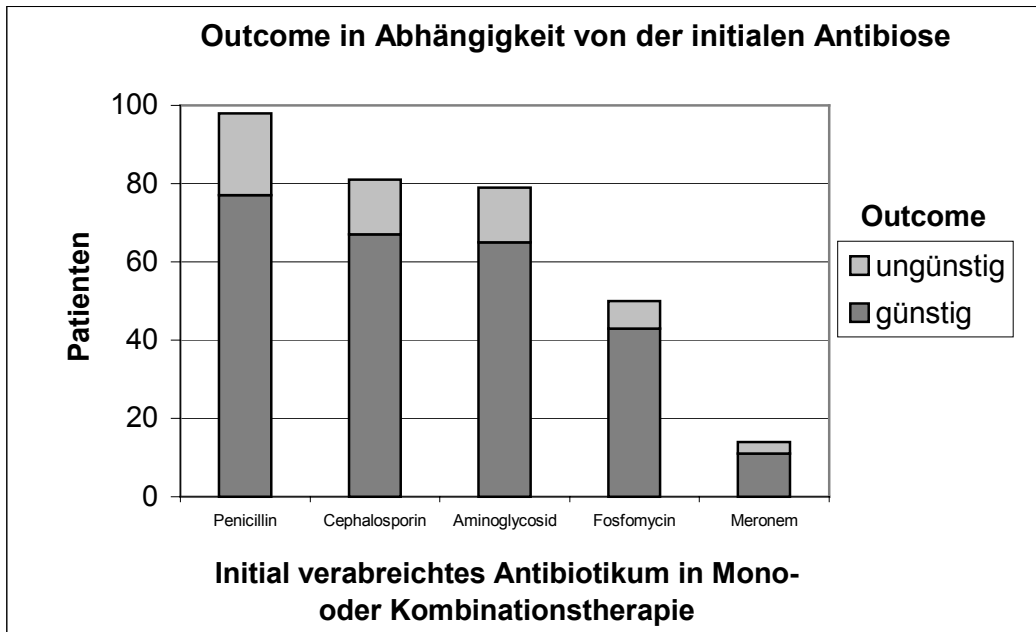


Diagramm 27 : Outcome in Abhängigkeit von der initialen Antibiose

Initiale Therapie	Outcome	
	günstig	ungünstig
Meropenem	79% (n=11)	21% (n=3)
Penicillin	60% (n=13)	40% (n=17)
Cephalosporin	75% (n=15)	25% (n=5)
Aminoglycosid	75% (n=9)	25% (n=3)

Tab.73: Einfluss der initialen Antibiose auf das outcome, Werte ab 1996

Begann die Therapie als Monobehandlung, war in 24 Fällen ein positives und in 7 Fällen ein negatives outcome die Folge. Bei initialer Zweifachtherapie folgte in 33 Fällen ein günstiges und in 11 Fällen ein ungünstiges outcome. Bei initialer Dreifachtherapie erfolgte in 64 Fällen ein günstiges und in 11 Fällen ein ungünstiges outcome. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p=0,43$ Chi-Quadrat-Test).

Initiale Therapie	Outcome	
	günstig	ungünstig
Einfach-	24	7
Zweifach-	33	11
Dreifachtherapie	64	11

Tab.74: Einfluss der initialen Anzahl an Antibiotika auf das outcome

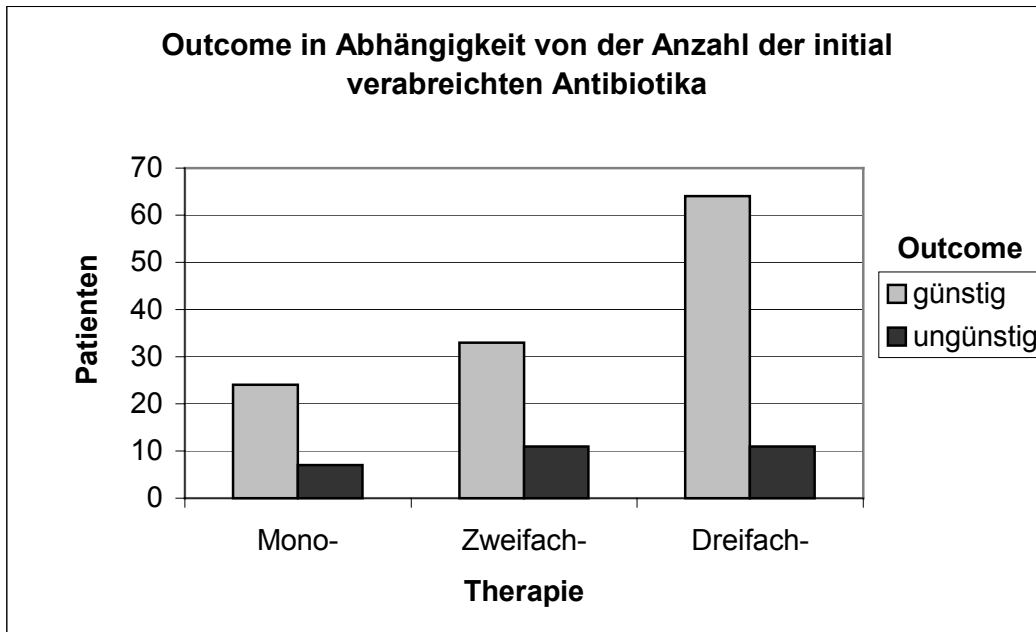


Diagramm 28: Outcome in Abhängigkeit von der Anzahl der initial verabreichten Antibiotika

Wenn die initiale Therapie belassen werden konnte, folgte in 62 Fällen ein günstiges und in 20 Fällen ein ungünstiges outcome. Wurde die initiale Therapie reduziert folgte in 25 Fällen ein günstiges und in 3 Fällen ein ungünstiges outcome. Musste die initiale Therapie umgestellt werden, war in der Folge das outcome in 34 Fällen günstig und in 6 Fällen ungünstig.

Initiale Therapie	Outcome	
	Günstig	Ungünstig
belassen	62	20
reduziert	25	3
umgestellt	34	6

Tab.75: Einfluss der weiteren Therapie auf das outcome

3.11.2 Zusammenhang zwischen Therapie und Erregersituation

Meningokokken wurden initial in 14 Fällen mit Penicillin, in 9 Fällen mit Aminoglycosiden, in 8 Fällen mit Cephalosporinen, in 4 Fällen mit Meronem und in 3 Fällen mit Fosfomycin behandelt.

Pneumokokken wurden in ähnlichen Häufigkeiten mit Penicillin (47 Fälle) , Cephalosporinen (36 Fällen), Fosfomycin (20 Fällen) und Aminoglycosiden (25

Fällen) initial behandelt. Deutlich seltener kam Meronem zur Anwendung (4 Fälle).

Staphylokokken wurden initial nur in einem Fall mit Meronem behandelt.

Penicillin und Aminoglykoside kamen in gleicher Häufigkeit (jeweils 5 Fälle) zum Einsatz. 3 mal wurde mit Cephalosporinen oder mit Fosfomycin behandelt.

Listerien wurden initial am häufigstem mit Aminoglykosiden (8mal) behandelt. 7 mal wurden Cephalosporine und je 4 mal Penicilline und Fosfomycin gegeben. Meropenem kam nicht zum Einsatz.

Haemophilus influenzae wurde initial je einmal mit Meropenem und einem Cephalosporin und je zwei mal mit Aminoglykosiden und Penicillinen behandelt. Fosfomycin kam hier nicht zum Einsatz.

Vergrünende Streptokokken wurden am häufigsten initial mit Penicillinen (5 mal) behandelt. Je drei mal wurden Aminoglykoside, Cephalosporine und Fosfomycin gegeben, einmal kam Meropenem zur Anwendung.

Initiale Therapie	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Vergrün. Streptok.	Erreger unbek.
Meropenem	4	5	1	0	1	1	2
Penicillin	14	47	5	4	2	5	25
Cephalosporin	8	36	3	7	1	3	20
Aminoglycosid	9	25	5	8	2	3	22
Fosfomycin	3	20	3	4	0	3	17

Tab.76: Initiale Therapie bei verschiedenen Erregern

Meningokokken wurden initial am häufigsten mit einer Dreifachtherapie behandelt (9mal). 5 mal wurde ein Einfachtherapie durchgeführt.

Zweifachtherapien kamen mit 3 Fällen relativ selten zur Anwendung.

Pneumokokken wurden initial 26 mal als Dreifach-, 23 mal als Zweifach- und 20 mal als Einfachtherapie behandelt.

Staphylokokken wurden initial 6 mal im Rahmen einer Dreifachtherapie, zweimal im Rahmen einer Einfachtherapie und nur einmal im Rahmen einer Zweifachtherapie behandelt. Listerien wurden initial 7 mal durch eine Dreifachtherapie behandelt. Zweimal kam eine Einfachtherapie zum Tragen und 3 mal kam eine Zweifachtherapie zum zug.

Haemophilus influenzae wurde initial je einmal im Rahmen einer Zweifach- und Dreifachtherapie behandelt. Zweimal wurde eine Einfachtherapie gewählt. Streptokokken wurden initial je dreimal mit Einfach- und Dreifachtherapie behandelt. Zweimal kam eine Zweifachtherapie zu Beginn der Behandlung zum Einsatz

Initiale Therapie	Erreger						Erreger unbek.
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Haem. infl.	Vergrün. Streptok.	
Einfach-	5	20	2	2	2	3	7
Zweifach-	3	23	1	3	1	2	10
Dreifachtherapie	9	26	6	7	1	3	23

Tab.77: Anzahl der Antibiotika als initiale Therapie bei verschiedenen Erregern

3.12 Zusammenhang zwischen outcome und Erregersituation

Der Erreger hatte deutlichen Einfluss auf das outcome ($p=0,0017$ Chi-Quadrat-Test). Patienten, die mit Meningokokken infiziert waren, hatten nur einmal einen ungünstigen outcome, während es 16 mal zu einem günstigen outcome kam.

Listerien hatten bei ebenfalls nur einem ungünstigen outcome 11 erfolgreiche Behandlungen. Bei den Streptokokken gab es ebenfalls nur ein ungünstiges Ergebnis bei 7 mal günstigem outcome.

Deutlich ungünstiger entwickelten sich Infektionen mit Staphylokokken, die bei 5 mal günstigem outcome auch zu 4 ungünstigen outcomes führten.

Pneumokokken führten in 49 Fällen zu günstigem outcome und in 20 Fällen zu ungünstigem outcome. Verglichen mit allen anderen Erregern war das outcome bei den Pneumokokken signifikant schlechter ($p=0,0134$ Chi-Quadrat-Test).

Im Vergleich zwischen Pneumokokken und anderen Streptokokken gab es bezüglich des outcomes keinen wesentlichen Unterschied.

Outcome	Erreger						
	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	Staphylo- kokken	Listerien	Häm. Infl.	Vergrün. Streptok.	Erreger unbek.
günstig	16	49	5	11	4	7	36
ungünstig	1	20	4	1	0	1	3

Tab.78: Einfluss des Erregers auf die Prognose

	Outcome	
	günstig	ungünstig
Pneumokokken	71%(n=49)	29%(n=20)
alle Streptokokken	72%(n=56)	28%(n=22)

Tab.79: Outcome Pneumokokken versus alle Streptokokken

	Outcome	
	günstig	ungünstig
Pneumokokken	71%(n=49)	29%(n=20)
alle Erreger	80%(n=128)	20%(n=32)

Tab.80: Outcome Pneumokokken versus alle Erreger

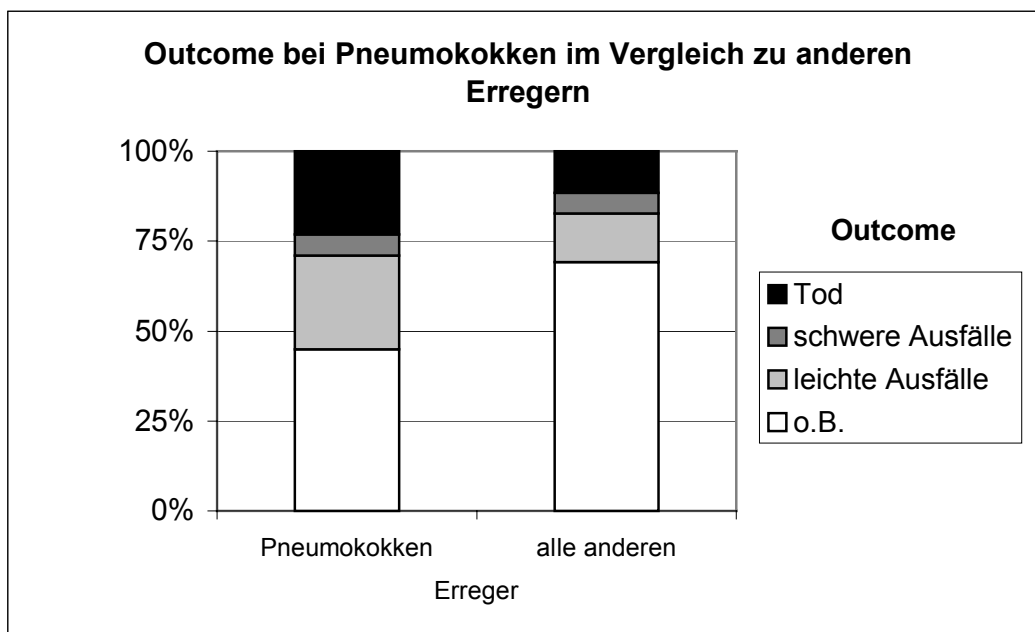


Diagramm 29 : Outcome bei Pneumokokken im Vergleich zu anderen Erregern

3.13 Zusammenhang zwischen Alter, Erreger, Komplikationen und outcome

Hier wurde untersucht welche Faktoren den größten Einfluss auf die Prognose hatten. Das Augenmerk wurde vor allem auf folgende in der Literatur als besonders ungünstig beschriebene Faktoren gerichtet: das Alter (>60 Jahre), die Infektion mit Pneumokokken, das Auftreten von Koma und zerebralen Krampfanfällen. In einer Varianzanalyse mit abhängigen Variablen errechnete sich als prognostisch ungünstigster Faktor das Alter >60 Jahre ($p=0,002$), gefolgt von Koma ($p=0,014$) und Krampfanfällen ($p=0,016$) und schließlich einer Infektion mit Pneumokokken ($p=0,2$).

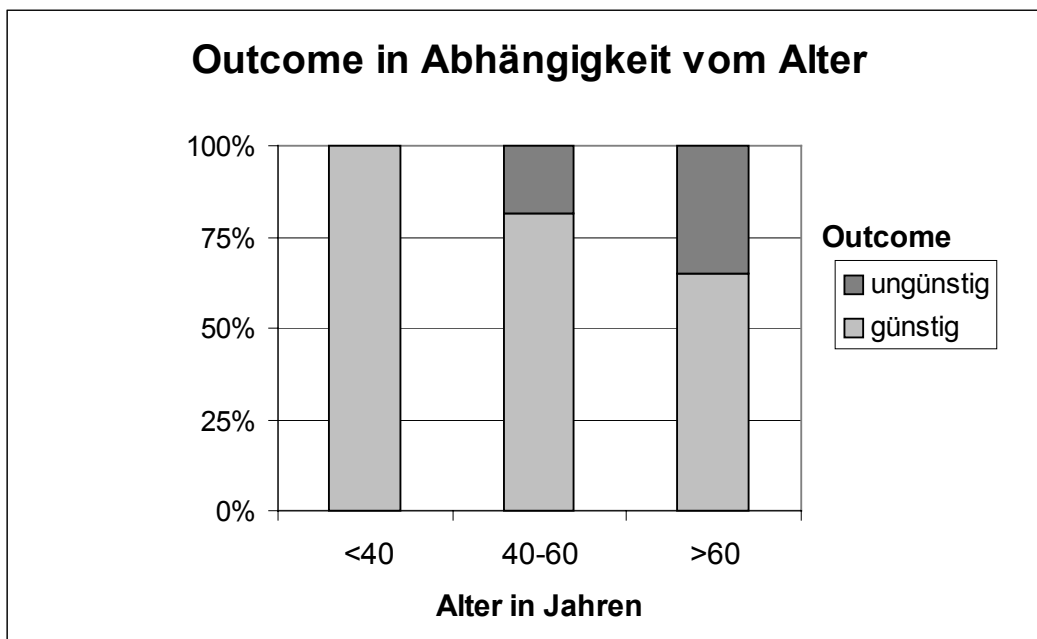


Diagramm 30 : Outcome in Abhängigkeit vom Alter

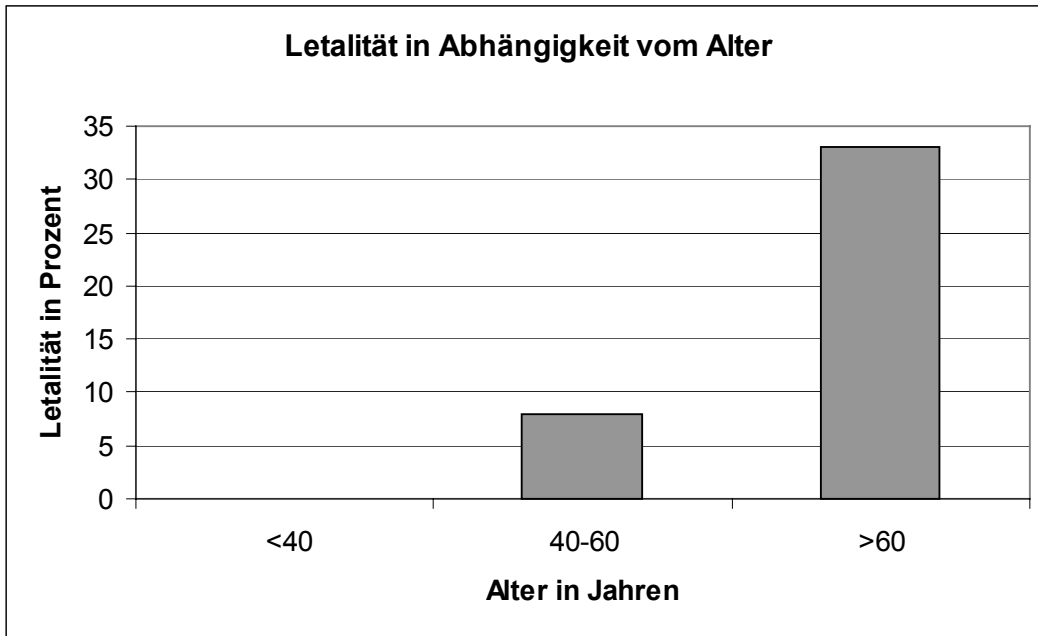


Diagramm 31 : Letalität in Abhängigkeit vom Alter

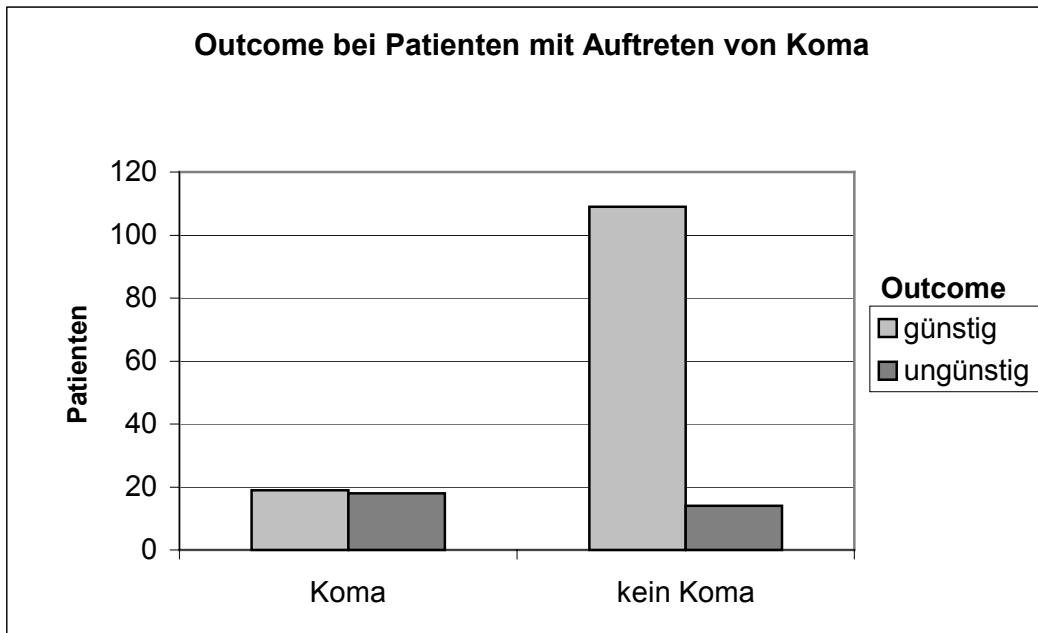


Diagramm 32 : Outcome bei Patienten mit Auftreten von Koma

4. Diskussion

4.1 **Alter und Geschlecht**

Die 160 Patienten waren zwischen 15 und 87 Jahren alt, der Mittelwert lag bei 52 Jahren. 42% der Patienten waren 60 Jahre oder älter. 90 der Patienten waren männlich, 70 weiblich, die Männer waren im Mittel um 2 Jahre älter als die Frauen, wobei zwischen den Geschlechtern bezüglich des outcomes erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied aufzuweisen war. In der Literatur wird das Lebensalter als einer der entscheidenden prognostischen Faktoren beschrieben [13,65,73,5,33]. Dies konnte auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden; so waren die Patienten mit günstigem outcome im Mittel 49 Jahre und jene mit ungünstigem outcome 67 Jahre alt, von den verstorbenen Patienten waren 80% mindestens 60 Jahre alt. Von den über 60 jährigen Patienten verstarben 30% im Gegensatz zu 5% bei den Jüngeren. Von den Patienten die jünger als 40 Jahre alt waren verstarb kein einziger, sie konnten alle ohne oder mit leichten Defiziten entlassen werden. Die älteren Patienten hatten somit eine signifikant schlechtere Prognose. Ähnliche Daten liefert die Studie von Durand et al [5] mit 37% Mortalitätsrate bei über 60jährigen gegenüber 17% bei unter 60jährigen.

4.2 **Erregerspektrum**

Die häufigsten drei Erreger einer bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter waren in dieser Arbeit Pneumokokken mit 43,1%, Meningokokken mit 10,6% und Listerien mit 7,5%. Weitere Erreger waren Staphylokokken mit 5,6%, B-Streptokokken mit 5% und Haemophilus influenzae Typ B mit 2,5%. In 21,1% konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Der Erregernachweis gelang in 67% aus dem Liquor, in 9% nur aus einer Blutkultur.

Tunkel et al [65] beschrieben als Meningitiserreger bei Patienten älter als 15 Jahren in 30-50% Pneumokokken, in 10-35% Meningokokken, in 5-15% Staphylokokken, in jeweils 5% Listerien und B-Streptokokken und in 1-3% Haemophilus influenzae.

Zahner et al [73] fanden bei 71 Patienten mit einer bakteriellen Meningoenzephalitis in 30% Pneumokokken, in 10% Staphylokokken, in jeweils ca. 4% Listerien und Meningokokken und in 3% Streptokokken. In ca. 40% blieb der Erreger unbekannt.

Mehrere anderen Studien zeigen im Vergleich dazu deutlich höhere Zahlen an *Haemophilus influenzae* [62,69,55], Meningokokken [55] und B-Streptokokken [62], wobei dieser Unterschied durch die kindlichen Meningitisfälle zu erklären ist, etwa 95% der *Haemophilus*-Meningitiden verlaufen im Kindesalter [64].

Pneumokokken sind erst jenseits des 20. bis 30. Lebensjahres die häufigsten Erreger [62]. In Deutschland hat die Einführung der Impfung 1990 im Kleinkindesalter gegen *Haemophilus influenzae* Typ b zu einem starken Rückgang der Erkrankungsfälle geführt [30,64]. In den Vereinigten Staaten hat es seit 1990, als auch dort die routinemäßige Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b eingeführt wurde, einen dramatischen Abfall der Meningitisfälle gegeben. Insgesamt sank in den USA die Zahl der bakteriellen Meningitiden von 1986 bis 1995 um 55%, die Zahl der *Haemophilus influenzae*-Meningitiden im Kleinkindesalter fiel um 87% [62].

Die schlechteste Prognose hatten Infektionen mit Staphylokokken mit 44% ungünstigem outcome (Letalität 22%) und Pneumokokken mit 29% ungünstigem outcome (Letalität 23%). Im Vergleich dazu hatten die Patienten mit *Haemophilus influenzae* (N= 4, Letalität 0%), Meningokokken (N=17, Letalität 6%) und Listerien (N=12, Letalität 0%) eine deutlich bessere Prognose; bei den *Haemophilus influenzae* Erkrankten heilten alle ohne Folgeschäden aus, bei der Meningokokkenmeningitis starb ein Patient, alle anderen konnten ohne Defizit entlassen werden, bei der Listeriose blieb ein Patient pflegebedürftig. Die Gesamtletalität lag bei 15,6%.

Salmaso et al [55] fanden bei einer Gesamtletalität von 9,6% eine ähnlich hohe Letalität für Pneumokokken (14,8%), Staphylokokken wurden hier nicht einzeln gewertet, sie hatten zusammen mit anderen Erregern (unter anderem *Pseudomonas* und *E.coli*) eine sehr schlechte Prognose mit einer Letalität von 21%. Eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare niedrige Letalität fanden sie für Meningokokken (5,2%) und *Haemophilus influenzae* (1,2%). Auffallend war jedoch eine erheblich höhere Letalität der Listerienmeningitiden (14,3%). In der

folgenden Tabelle werden unsere Daten mit den Ergebnissen von einigen Studien verglichen.

Erreger	Daten der vorlieg. Untersuchung		Durand et al [5]*		Salmaso et al [55]**		Suchat et al [62]***	
	n (%)	Letal. %	n (%)	Letal. %	n (%)	Letal. %	n (%)	Letal. %
Pneumokokken	69 (43,1)	23	120 (24,3)	28	108 (17,9)	14,8	117 (47)	21
Meningokokken	17 (10,6)	6	40 (8,1)	10	154 (25,5)	5,2	62 (25)	3
Staphylokokken	9 (5,6)	22	52 (10,5)	27	-	-	-	-
Haem. Infl.	4 (2,5)	0	19 (3,8)	11	86 (14,3)	1,2	18 (7)	6
Listerien	12 (7,5)	0	34 (6,9)	32	28 (4,6)	14,3	20 (8)	15
Streptokokken	9 (5,6)	22	36 (7,3)	25	25 (4,1)	12	31 (12)	7
ohne Nachweis	39 (24,4)	8	72 (14,6)	10	142 (23,5)	11,3	-	-
Andere Erreger	1 (0,6)	100	120 (24,3)	35	60(9,9)	16,7	-	-
Gesamt	160 (100)	15,6	493 (100)	25	603 (100)	9,6	248 (100)	13,3

Tab.81: Erregerspektrum und Letalität im Vergleich mit früheren Studien

* inkl. nosokomiale Meningitiden

**inkl. Kinder und tuberkulöse Meningitiden

***inkl. Kinder

Listeria monocytogenes

Während Listerien bisher als seltene Erreger einer Meningitis galten, mehren sich in den letzten Jahren Berichte über eine Zunahme der Erkrankungsfälle [58]. In einer US-amerikanischen Multicenterstudie von 1986 wurde die Häufigkeit mit 3,2% aller bakteriellen Meningitiden angegeben [70]. Pfister [40] nennt eine Häufigkeit von 2% aller bakteriellen Meningitiden.

In einer italienischen Untersuchung werden im Jahr 1994 von 603 Patienten mit einer bakteriellen Meningitis bei 4,6% Listerien als Erreger identifiziert [55]. In Südniedersachsen wird bei einem Patientenkollektiv von 1986 bis 1991 ein Anteil von 10% nachgewiesen [74]. Skogberg et al [61] finden in Finnland eine Verdoppelung der Listerieninfektionen von den 80er zu den 90er Jahren, ursächlich hierfür beschreiben sie zumindest zum Teil die deutliche Zunahme an durchgeführten Blutuntersuchungen und somit eine höhere Nachweisrate der Listerien.

Eine Listerien-Infektion kann mit oder ohne Beteiligung des ZNS (lediglich Sepsis) verlaufen. Die Meningitis/Meningoenzephalitis ist mit einem Anteil von 90% die häufigste Erscheinungsform der ZNS-Listeriose. Sie geht relativ häufig mit untypischen Liquorbefunden einher (siehe Kap.4.3), klinisch unterscheidet sie sich kaum von den anderen Meningitisformen, neurologische Herdsymptome seien häufiger als bei Meningokokken- oder Pneumokokkenmeningitiden zu beobachten [30].

Auffällig bei unseren Daten ist, dass im Jahresvergleich bei sonst einer Listerienmeningitis pro Jahr, 1992 sechs Fälle dokumentiert wurden. In der Literatur konnten nirgends sonst Berichte über einen derartigen Peak gefunden werden, für den keine eindeutige Erklärung gefunden werden konnte. Unklar bleibt somit auch, warum in den darauffolgenden Jahren wieder ein Abfall auf einen Fall pro Jahr stattgefunden hat.

4.3 Laborparameter

4.3.1 Zellzahl und Zelldifferenzierung

Die Zellzahlen im Liquor betrug im Mittel knapp 10.000 Drittelzellen, in ca.74% lag die Zellzahl über 1000 Drittelzellen. Dabei war der Granulozytenanteil in 86% größer als 70%. Szugs et al [64] sehen Zellzahlen von über 3000/3 Zellen als hochverdächtig für eine bakterielle Meningitis an, kennzeichnend sei zudem eine Granulozytose über 60%. Wobei nach Szugs in der akuten Phase einer bakteriellen Meningitis Granulozytenanteile zwischen 90 und 100% gefunden werden. Genauso beschreibt Pfister [35,37] als typischen Liquorbefund der bakteriellen Meningitis eine granulozytäre Pleozytose von über 3000/3 Zellen. Geringere Zellzahlen werden nach Pfister bei einer unbehandelten Meningitis, einem fulminanten Krankheitsverlauf (sogenannte apurulente bakterielle Meningitis mit hoher Bakteriendichte und geringer Liquorzellzahl [41]), in einem sehr frühen Erkrankungsstadium oder bei abwehrgeschwächten (z.B. leukopenischen) Patienten beobachtet.

Die niedrigsten Zellzahlen wurden in dieser Untersuchung bei den Listerienmeningitiden festgestellt. Dies deckt sich mit den Aussagen von Pfister [37], Roos [52] und Mylonakis [27].

Eine apurulente bakterielle Meningitis soll mit einer ungünstigen Prognose einhergehen [41]. In unserem Patientengut war in 8 Fällen ein apurulenter Liquor zu beobachten, zwar verstarben mit 37,5% relativ viele dieser Patienten, ein prognostischer Wert kann hier jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht aufgezeigt werden.

4.3.2 Laktatgehalt, Gesamtprotein und Glucosegehalt im Liquor

Von einem Wert abgesehen, war der Laktatgehalt im Liquor über den Referenzbereich von 1,98 mmol/l erhöht, in ca. 81% lag der Wert über 5mmol/l. Zudem zeigte sich, dass hohe Laktatwerte mit hohen Zellzahlen korrelierten.

Der Proteingehalt im Liquor war bei lediglich zwei Fällen nicht erhöht (kleiner 0,05g/dl). In 87% lag der Wert über 0,1g/dl, der Mittelwert betrug 0,39g/dl.

Die absoluten Liquorglucosewerte waren in 52% niedriger als 34mg/dl. Da bei 45% der Patienten Blutzuckerwerte von über 160mg/dl gemessen wurden, liefert der Liquor-Serum-Glucose-Quotient besser verwertbare Daten. Der Quotient lag in 65% der Fälle unter 0,3.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten anderer Untersuchungen. So beschreiben Tunkel et al [65] Laktatwerte von größer 35mg/dl, Proteinwerte von 0,1- 0,5g/dl und absolute Liquorglucosewerten von kleiner 40 mg/dl bei einem erniedrigten Liquor-Serum-Glucose-Quotienten von kleiner 0,31 in 70% der Fälle. Knockaert et al [19] gehen davon aus, dass es sich bei einem Liquorglucosewert von weniger als 40% des Serumwertes und von einem auf über 0,15g/dl erhöhten Proteingehalt um typische Befunde für eine bakterielle Meningitis handelt. Einen erhöhten Laktatgehalt beschreibt Knockaert als hilfreich für die Differentialdiagnose zwischen viraler und bakterieller Meningitis. Heine [13] und Nau [29] beschreiben beide als typische Liquorbefunde bei bakterieller

ZNS-Erkrankung unter anderem ein Gesamtprotein von größer 0,1g/dl und einen Laktatwert von mindestens 3,5mmol/l.

4.3.3 Leukozytenzahl und C-reaktives Protein (CRP) im Serum

Als unspezifische Zeichen einer Infektion war die Leukocytenzahl im Serum in 87% erhöht (>10.000/ μ l), das CRP war, von einer Ausnahme abgesehen, deutlich erhöht, in 70% lag der Wert über 10mg/dl. Diese Serumwerte sind vor allem entscheidend für die Differentialdiagnose zwischen bakterieller und viraler Genese [30]. Nach Angaben von Szugs [64] habe das CRP eine 98%ige Spezifität und eine Sensivität von 86% bei septischen Erkrankungen. Diese Ergebnisse wurden jedoch an einer pädiatrischen Klinik erhoben, mit Kindern mit einer purulenten Meningitis im Vergleich zu Kindern mit einer viralen Meningitis.

4.4 Klinische Untersuchungsbefunde bei Aufnahme

Die Kardinalsymptome einer bakteriellen Meningitis sind Fieber, Meningismus, Photophobie, Übelkeit/ Erbrechen und Zeichen einer zerebralen Dysfunktion, wie z.B. Verwirrtheit, delirante Zustände oder Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma [18,65]. Diese Symptome sind nach verschiedenen Angaben in 50-85% vorhanden [65,60]. Bei Kleinkindern und geriatrischen Patienten, aber auch bei antibiotisch anbehandelten Patienten fehlen diese typischen Symptome häufiger [53,54].

Des weiteren bestehen häufig fokalneurologische Ausfälle (Hemiparesen, Aphasie) und Hirnnervenläsionen. Sie werden in 10-20% gesehen [65].

Das Ausmaß der Erkrankung zum Aufnahmezeitpunkt soll eine entscheidende Rolle bei der Abschätzung der Prognose haben [60]. Viele Studien kommen zu dem Ergebnis, dass vor allem eine schwerwiegende Bewusstseinsstörung bereits bei Aufnahme mit einer deutlich erhöhten Letalität und schweren Defektsyndromen einhergehen [5,20].

In unserem Patientengut wurde bei knapp 80% ein Meningismus festgestellt, in 81% bestand eine Erhöhung der Körpertemperatur auf über 38°C. 14% hatten ein hirnorganisches Psychosyndrom, 64% eine Vigilanzminderung (34% Somnolenz, 10% Sopor, 19% Koma), eine Fokalneurologie im Sinne einer Hemi-

parese oder einer Aphasie bestand in 3%. Lediglich 19% waren neurologisch unauffällig (Meningismus nicht einberechnet). In 4% bestand weder Meningismus noch eine der aufgeführten neurologischen Einbußen. In einer vergleichbaren Studie fanden Zahner et al [73] bei 58% einen Meningismus, in ca. 15% Hemiparesen und bei ca. 38% Hirnnervenläsionen, neurologisch völlig unauffällig und ohne Meningismus waren 14%. Über Bewusstseinstörungen werden hier jedoch keine Angaben gemacht. Die Zahlen von Zahner et al beziehen sich allerdings nur auf Patienten mit eindeutigen Zeichen einer Enzephalitis, wodurch sich die im Gegensatz zu unseren Daten deutlich höheren Raten an fokalneurologischen Defiziten erklären. Zum anderen wurde bei uns nur das jeweils schwerwiegendere Merkmal dokumentiert.

Auffällig war, dass bei 62% der Patienten mit neurologischen Ausfällen (ohne Meningismus) prädisponierende Faktoren (Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Duradefekt und Sonstige) vorhanden waren, aber nur bei 30% der Patienten ohne neurologische Ausfälle. Betrachtet man nur die Patienten mit Alkoholabusus und Diabetes mellitus, dann hatten 94% dieser Patienten einen auffälligen Neurostatus bei Aufnahme, die anderen Patienten waren nur in 76% neurologisch auffällig.

Bei älteren Patienten, vor allem mit Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder kardiovaskulären Erkrankungen, sollen Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände das Bild beherrschen [65,10]. In unserer Untersuchung waren die bei Aufnahme komatösen Patienten im Durchschnitt deutlich älter (62 Jahre) als die mit unauffälligem neurologischen Status (44 Jahre), die Patienten mit einem hirnrorganischen Psychosyndrom waren im Mittel 52 Jahre alt.

Den prognostisch ungünstigen Wert einer schweren Bewusstseinsstörung zum Aufnahmezeitpunkt, den u.a. Durand et al [5] hervorheben, konnten wir bestätigen. Bei einer leichten bis mittelgradigen Bewußtseinsstörung (Somnolenz und Sopor) zeigte sich lediglich eine geringradig erhöhte Letalität (11-13% gegenüber 10% bei unauffälligem neurologischen Aufnahmezustand, nicht signifikant), von den Patienten die bei Aufnahme komatös waren verstarben jedoch 35%. Die Patienten mit fokalneurologischen Defiziten (Hemiparese, Aphasie) und hirnrorganischem Psychosyndrom hatten ein vergleichsweise gutes outcome (Letalität 0-9%).

4.5 Infektionsweg

Die Infektion war in 51% der Fälle über einen hämatogenen Weg ohne Zeichen einer Sepsis ins ZNS gelangt, in 6% bestand eine Sepsis. Ein oto- bzw. rhinogener Herd war in 21% Ursache der Infektion. In 16% blieb der Infektionsweg unklar. Zahner et al [73] kamen zu ähnlichen Ergebnissen, sie fanden in 27% keinen Erreger, in 11% Zeichen einer Sepsis und in 31% einen purulenten Prozess im HNO-Bereich. Eine hämatogene Ursache konnten sie jedoch wesentlich weniger häufig nachweisen (27%).

Wir fanden, dass Meningokokken, Staphylokokken und Listerien fast ausschließlich über den hämatogenen Weg zur Meningitis führten, bei Pneumokokken war der Infektionsweg in 41% hämatogen (Sepsis mit eingeschlossen) und in 31% oto- bzw. rhinogen. Bei den Haemophilus influenzae Erkrankungen dagegen bestand in drei von vier Fällen ein Herd im HNO-Bereich.

In der Literatur wird die Meningitis nach dem Hirnabszess als zweithäufigste intrazerebrale Komplikation einer Sinusitis beschrieben [9]. Ein Hirnabszess wird am häufigsten bei einer Sinusitis frontalis gesehen und ist dann meist im Frontallappen lokalisiert, weniger häufig sind Temporallappenabszesse, welche in der Regel auf eine Sinusitis maxillaris oder seltener sphenoidalis zurückgeführt werden können [2]. Der Ausgangspunkt einer Meningitis als intrakranielle Komplikation einer Sinusitis ist in den meisten Fällen eine Sinusitis sphenoidalis, seltener sollen einer Meningitis Entzündungen der Sinus maxillaris und frontalis vorangegangen sein [2].

4.6 Prädisponierende Faktoren

Über die Hälfte der untersuchten Fälle hatten Vorerkrankungen die prädisponierend für eine Infektionskrankheit sind. Am häufigsten waren ein langjähriger Alkoholabusus (18%) und ein vorbekannter Diabetes mellitus (16%).

Duradefekte bestanden lediglich bei 4%. Weitere prädisponierende Faktoren waren in Einzelfällen Status nach Splenektomie, immunsuppressive Therapie, ein fortgeschrittenes Tumorleiden, schwerwiegende Leber- oder

Niereninsuffizienz, eine floride Endokarditis oder Schädelverletzungen ohne Duradefekt in der Anamnese.

Die Patienten mit prädisponierenden Faktoren waren häufiger männlich (in 70%) und im Mittel signifikant älter (MW 57 Jahre) als die Patienten ohne Prädisposition (MW 47 Jahre). Der Geschlechtsunterschied zeigte sich vor allem beim Alkoholabusus, der bei 26% der Männer und bei 9% der Frauen bestand.

Vergleichbare Daten fanden Durand et al [5] mit 18% Alkoholikern und 10% Diabetikern. Kopfverletzungen bestanden bei 9%. In 25% gaben sie keine prädisponierenden Faktoren an. Dieser Wert liegt deutlich niedriger als bei unserer Untersuchung wobei Durand et al eine akute Infektion des Respirationstraktes (z.B. Otitis media oder Pneumonie) als Prädisposition werteten, welche wir lediglich als Infektionsherd dokumentierten.

Prädisponierende Faktoren waren in unserem Patientenkollektiv sehr häufig bei Staphylokokken (100%), Listerien (77%), Pneumokokken (68%) und Streptokokken (60%) vorhanden. Bei Infektionen mit Meningokokken (18%) und Haemophilus influenzae (25%) waren wesentlich seltener prädisponierende Faktoren vorbekannt.

Von den Patienten mit einer Listeriose hatten ein Drittel einen Alkoholabusus und ein Viertel einen Diabetes mellitus, die anderen Patienten im Vergleich dazu hatten nur in 16% einen Alkoholabusus und in 14% einen Diabetes mellitus.

Die Patienten ohne Prädiktoren hatten ein signifikant besseres outcome (67 günstig, 7 ungünstig), Patienten mit Alkoholabusus hatten in ca. 2/3 ein günstiges outcome (19 günstig, 9 ungünstig), die Diabetiker zeigten die schlechteste Prognose mit einem ungünstigem outcome in fast der Hälfte der Fälle (14 günstig, 13 ungünstig).

4.7 Komplikationen und Outcome

Im Verlauf einer bakteriellen Meningoenzephalitis können verschiedene intra- und extrakranielle Komplikationen auftreten. Die häufigsten intrakraniellen Komplikationen sind ein Hirnödem, welches mit der Gefahr der Einklemmung einhergeht, zerebrovaskuläre Störungen mit ischämischen oder seltener hämorrhagischen Insulten oder septische Sinusvenenthrombosen, eine Zerebritis, ein Hydrozephalus oder Hirnabszesse bzw. epi-/ oder subdurale Empyeme [34,37]. Aus diesen Komplikationen hervorgehende Symptome können eine Vigilanzeinschränkung bis hin zum Koma, fokalneurologische Ausfälle (Hemiparese, Tetraparese, Hirnnervenläsionen, Aphasie) und zerebrale Krampfanfälle sein.

Fokalneurologische Ausfälle sollen bevorzugt bei Listerien- und Pneumokokkeninfektionen vorkommen, bei letzteren seien zu-dem Krampfanfälle am häufigsten. Meningokokken dagegen führen häufiger als die übrigen Erreger zu septischen Krankheitsbildern [30].

Sekundärschäden infolge von zerebralen Durchblutungsstörungen führen bei nicht wenigen Patienten im Rahmen einer eitrigen Meningitis zu einem letalen Ausgang oder zu einer schweren bleibenden Behinderung [39]. Die zerebralen Gefäße scheinen ein Hauptangriffspunkt für die bakterielle Entzündung im Subarachnoidalraum zu sein.

Als Folge der Vaskulitis (Arteriitis und Thrombo-phlebitis) finden sich kortikale Infarkte mit fokalen neurologischen Ausfällen [39]. Größere zerebrale Infarkte können computertomographisch oder kernspin-tomographisch nachgewiesen werden [4]. Angiographisch kann eine Beteiligung der zerebralen Gefäße in Form von Gefäßengstellungen, Mikrozirkulationsstörungen, Sinusthrombosen und septisch embolischen Verschlüssen verifiziert werden [39].

Ein weiterer wesentlicher Faktor intrazerebraler Komplikationen bei der bakteriellen Meningitis ist der erhöhte intrakranielle Druck. Ursächlich für die Drucksteigerung kommen ein Hirnödem (vasogen durch endotheliale Schädigung

oder zytotoxisch bei Hirninfarkt), Liquorzirkulationsstörungen oder ein erhöhtes intrakranielles Blutvolumen als Folge z.B. einer Sinusvenenthrombose in Frage. Der zerebrale Perfusionsdruck, als Differenz zwischen systemischen mittleren Blutdruck und intrakraniellen Druck definiert, sinkt in der Folge ab. Der erhöhte intrakranielle Druck birgt zudem die Gefahr einer Herniation [36,39].

Sinusvenenthrombosen und Vaskulitiden sollen bei Pneumokokkenmeningitiden häufiger vorkommen als bei durch andere Erreger hervorgerufenen Meningitiden [30].

In Folge einer bakteriellen Meningitis kann es zur Ausbildung eines Hirnabszesses kommen. Hirnabszesse zählen zu den seltenen bakteriellen Entzündungen des ZNS. In der Literatur wird eine durchschnittliche jährliche Inzidenz von 0,3-1,3/100.000 Einwohner [56,1]. Mortalitätsraten werden zwischen 5 und 38% angegeben [52,1,26, 31]. In den meisten Fällen kommen Hirnabszesse ohne gleichzeitige Meningitis vor, sie können aber sowohl Ursache als auch Komplikation einer bakteriellen Meningitis sein.

Pathogenetisch kommt es in der Frühphase zur Zerebritis, anschließend entsteht um eine zentrale Nekrose herum, aufgrund einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, ein ausgeprägtes Ödem. Nach einigen Tagen beginnt im Randsaum der Nekrose eine vaskuläre Proliferation und die Ausbildung eines feinen Fibronectinnetzes. Schließlich kommt es zum Abszeß, der nach ungefähr 2 Wochen von einer festen fibrösen Kapsel, die eine weitere Ausbreitung der Infektion verhindert, umgeben ist [56,72]. Die klinische Symptomatik unterscheidet sich unwesentlich von der Symptomatik der Meningitis selber [56], sodass letztendlich nur die Computertomographie die Diagnose eines Hirnabszesses liefern kann. Typischerweise stellt sich ein zerebraler Abszess als zentral hypodense Läsion mit ringförmiger Kontrastmittelanreicherung und perifokalem Ödem dar. Die ringförmige Anreicherung ergibt sich jedoch nur dann, wenn es bereits zur Ausbildung einer Abszesskapsel gekommen ist [1]. In einer Studie von Berlitz et al [1] war lediglich bei 23 von 67 Fällen mit Hirnabszessen eine Abszesskapsel nachweisbar gewesen. Ein Hirnabszess kann in bis zu 20% computertomographisch nicht sicher von ZNS-Lymphomen, zerebralen Metastasen oder Glioblastomen

unterschieden werden [56]. Sind jedoch gleichzeitig eindeutige Zeichen einer bakteriellen Meningitis vorhanden sollten die differentialdiagnostischen Überlegungen doch keine allzu großen Schwierigkeiten bereiten. Spezielle Therapieverfahren neben der Antibiose stellen die Aspiration über ein Bohrloch, ggf. mit Einlage eines Katheters zur externen Drainage und Spülung, und die Kraniotomie mit Abszessresektion dar. Über die Wertigkeit der einzelnen Verfahren gibt bisher in der Literatur keine übereinstimmenden Angaben [56].

Unter den systemischen Komplikationen dominieren die Folgen einer Sepsis mit septischem Schock, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) bei septischer Verbrauchskoagulopathie sowie ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) oder eine septische Multiorganfunktionsstörung bis hin zum Multiorganversagen.

Bevorzugt bei einer Meningokokkensepsis (in ca. 10-15%) kann es zu einer Nekrose der Nebennierenrinde, dem sogenannten Waterhouse-Friderichsen-Syndrom kommen [30], dieses ist durch petechiale Blutungen der Haut und der Schleimhäute und konsekutiver Verbrauchskoagulopathie gekennzeichnet [42]. Es tritt vor allem bei Kindern, aber in geringeren Zahlen auch bei Erwachsenen auf. Unbehandelt führt das WFS regelhaft durch Kreislaufversagen zum Tod. Laborchemische Anzeichen einer Sepsis sind eine Verminderung der Thrombozytenzahl und des Fibrins, Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit, Abfall des Quick-Werts und Anstieg der Fibrinolyseprodukte im Serum [30].

Daneben können Arthritiden (septisch oder reaktiv) und Elektrolytentgleisungen z. B. Hyponatriämie im Rahmen eines SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) auftreten [34]. Zudem werden über Rhabdomyolyse, Pankreatitis, septische Panophthalmitis und spinale Vaskulitis als seltene Komplikationen berichtet [34].

Bei unserem Patientengut traten im Verlauf der Erkrankung bei 116 (73%) von 160 Patienten eine oder mehrere Komplikationen auf. Es kam zu 104 neurologischen und 40 internistischen Komplikationen. 69 Patienten hatten 2 oder mehr Komplikationen. Die 44 Patienten ohne Komplikationen hatten alle per

definitionem ein günstiges outcome mit vollständiger Restitution, die Prognose verschlechterte sich mit zunehmender Anzahl an Komplikationen, bei zwei oder mehr Komplikationen kam es in 41% zu einem schlechten outcome.

Eine schwerwiegende internistische Begleiterkrankung stellte die Sepsis dar, welche in 27 Fällen (17%, Letalität 30%) auftrat. Als Folge der Sepsis kam es fünfmal zu einem Multiorgandysfunktionssyndrom (3%, alle verstorben) und neunmal zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (6%, Letalität 33%). Ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS) wurde in 13 Fällen (8%) beobachtet, 7mal nachweislich durch Meningokokken hervorgerufen, einmal durch Staphylokokken, bei den restlichen 5 Fällen blieb der Erreger unbekannt.

Das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom führte allerdings stets zu einem guten outcome, wodurch sich hier die Frage stellt, ob die Diagnose eines WFS tatsächlich in allen Fällen richtig war. In mehreren Fällen war in der Krankenakte ein „beginnendes WFS“ dokumentiert worden. Bekanntlich geht das WFS mit einer relativ hohen Letalität einher.

Ein ARDS wurde keinmal explizit erwähnt, allerdings kann man davon ausgehen, dass es im Rahmen eines Multiorgandysfunktionssyndroms unter anderem zur Ausbildung einer Schocklunge gekommen ist.

Weitere in geringen Zahlen aufgetretene internistischen Erkrankungen waren Arzneimitteltoxikation (n=4, in den meisten Fällen unter Penicillintherapie), Pneumonien (n=3), Pankreatitiden (n=2), Rhabdomyolyse (n=1), Stressulcera (n=2) und rezidivierende Lungenembolien (n=1).

Die häufigsten neurologischen Komplikationen waren Koma (23,1%), zerebrale Krampfanfälle (20,6%), Hörstörungen (9%) und andere Hirnnervenläsionen (8%).

3.7.1 Koma

Von den 37 Patienten mit Koma waren 31 bereits bei Aufnahme komatös. Wie in der Literatur vorbeschrieben [5,60] konnten wir bestätigen, dass das Auftreten von komatösen Bewusstseinsstörungen die Prognose signifikant verschlechtert. Von den Patienten, die im Verlauf der Erkrankung komatös waren, unabhängig vom Zeitpunkt des Eintreten des Komats, verstarben 35%, 14% wurden mit schweren neurologischen Defekten entlassen. Nur 30% der Patienten mit Koma hatten kein bleibendes neurologisches Defizit. Da die meisten Patienten bereits bei Aufnahme komatös waren und daher die Fallzahl für ein später aufgetretenes Koma sehr klein war (n=6), konnten wir in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Komats keinen Unterschied in der Prognose finden. In der Literatur wird ein Koma bei Aufnahme als besonders ungünstiges Zeichen beschrieben [5,33]. Bei Durand et al [5] verstarben 49% der Patienten die bei Aufnahme keine Reaktion oder nur ungezielte Reaktionen auf Schmerzreize boten, Patienten ohne Bewußtseinsstörung oder mit Somnolenz verstarben dagegen in lediglich 16%.

4.7.2 Zerebrale Krampfanfälle

Bei 33 von 160 (20,6%) Patienten traten zerebrale Krampfanfälle auf. Bei den meisten Krampfanfällen handelte es sich um Grand maux (61%), davon hatten 5 Patienten einen Grand mal Status, daneben gab es zwei dokumentierte Fälle von fokalen Anfällen, einer davon ein einfach-fokal motorischer Status. In 33% war die Art des Anfalls nicht eruierbar.

In der Literatur wird im Vergleich dazu eine Häufigkeit von Krampfanfällen im Verlauf einer bakteriellen Meningitis von 20-30% angegeben [5,22,41]. Es wird allerdings eine etwas höhere Rate an fokalen Anfällen genannt [5,22].

Bei unseren Patienten traten die Anfälle in 40% erstmalig innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf, alle Anfälle traten innerhalb der ersten Woche auf. Bei Durand et al [5] traten 2/3 der Anfälle innerhalb der ersten 24 Stunden

auf. Pfister [41] beschreibt, dass ca. 95% der Anfälle innerhalb der ersten Behandlungswoche auftreten.

Das Auftreten eines Krampfanfalls war insgesamt mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet. Die Patienten ohne Krampfanfall hatten in 85% ein günstiges outcome, die Patienten mit Krampfanfall nur in 61%, 30% der Patienten mit Krampfanfall verstarben. Alle Patienten mit einem Grand mal Status verstarben.

Der Zeitpunkt des erstmaligen Krampfens hatte in unserer Untersuchung keinen prognostischen Wert: Die Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden gekrampft hatten, hatten in 37% ein schlechtes outcome, diejenigen die zu einem späterem Zeitpunkt erstmalig gekrampft in 33%; dieser geringgradige Unterschied ist nicht signifikant.

In zahlreichen Berichten werden Krampfanfälle, vor allem wenn sie innerhalb der ersten 24 Stunden auftreten, als prognostisch ungünstige Faktoren beschrieben [65,5]. Nach Feigin et al [6] und Pomeroy et al [43] seien vor allem die fokalen Anfälle prognostisch ungünstig.

Des weiteren konnten wir bestätigen, dass epileptische Anfälle überdurchschnittlich häufig (statistisch hoch signifikant) bei Pneumokokkeninfektionen auftraten. In unserem Kollektiv waren 70% der Anfälle auf Pneumokokken zurückzuführen, somit traten bei Pneumokokken in 33% Anfälle auf, im Gegensatz zu 11% bei allen anderen Erregern.

Szugs et al [64] beschreiben 18% Krampfanfälle bei Pneumokokkenmeningitiden, bei Durand et al [5] war bei Patienten mit Krampfanfällen in 58% Streptococcus pneumoniae der Erreger, gegenüber 30% bei Patienten ohne Anfällen.

4.7.3 Weitere neurologische Komplikationen

Knapp 10% der Patienten erlitten Hörstörungen, 8% andere Hirnnervenausfälle. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung können keine aussagefähigen Daten über das Ausmaß der Läsionen gemacht werden.

In der Literatur werden Hörstörungen als Folge einer bakteriellen Meningitis in ca. 10-15% angegeben, am häufigsten treten sie bei Pneumokokkeninfekten (in bis zu 30%) und bei Kindern (5-30%) auf [37,42,3]. Vor allem bei Kindern kann daraus häufig eine irreversible ein- oder beidseitige Taubheit resultieren.

In einer US-Amerikanischen Studie von Dodge et al [3] wurden in der Zeit von 1973-1977 191 Kinder mit bakterieller Meningitis auf Hörstörungen untersucht. 66 der Kinder hatten eine Otitis media. Die Inzidenz einer Hörstörung variierte stark in Abhängigkeit vom Erreger, sie lag bei Pneumokokken bei 31%, bei Meningokokken bei 10,5% und bei Haemophilus influenzae bei 6%. 16% der Patienten hatten eine reversible, 10% eine persistierende Störung des Gehörs. Insgesamt 10 Kinder blieben entweder taub oder hatten eine so schwerwiegende bleibende Hörstörung, dass sie trotz Hörhilfe eine Gehörlosenschule besuchen mussten.

Andere Hirnnervenläsionen entwickeln sich ebenfalls in ca. 12%, wobei am häufigsten der 3., 6. und 7. Hirnnerv betroffen ist. Im Gegensatz zu den Hörstörungen, also einer Läsion des 8. Hirnnerven, bilden sich die anderen Hirnnervenausfälle in den meisten Fällen wieder zurück [63].

In unserem Patientengut hatten insgesamt 22 Patienten Hörstörungen (15) und/oder andere Hirnnervenläsionen (13), 6 Patienten hatten beides. 50% dieser Patienten hatten auch zum Entlassungszeitpunkt noch leichte neurologische Ausfälle, bei 43% hatten sich die Ausfälle bis zum Entlasszeitpunkt vollständig zurückgebildet.

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem outcome bei Störungen des 8. Hirnnerven im Gegensatz zu den anderen Hirnnerven konnte nicht festgestellt werden. Von den Patienten mit Hirnnervenläsionen ausgenommen

Hörstörungen verstarb ein Patient und einer blieb koma-tös, sieht man von diesen beiden Fällen ab so hatten 55% einen persistieren-den Hirnnervendefekt, bei den Patienten mit Hörstörungen verblieb ein Defekt in 53%.

In acht Fällen (5%) entwickelte sich ein zerebraler Abszess. Durand et al [5] fanden im Vergleich dazu bei lediglich 2 Patienten (1%) einen Hirnabszess.

Jeweils 7 Patienten (4%) erlitten einen ischämischen zerebralen Insult oder eine Hirnblutung. Zerebrale Infarkte hatten bei Durand et al 5% der Patienten. In einer holländischen Studie von Weststrate 1996 [71] entwickelten 27% von 60 Patienten mit einer bakteriellen Meningitis im Verlauf der Erkrankung zerebrale Infarkte. Subkortikale Infarkte, welche im Versorgungsgebiet der lenticulostriatalen, tuberothalamischen oder der Thalamus Perforansarterien lokalisiert waren, waren hier wesentlich häufiger als kortikalen Infarkte.

In dem Patientengut von Weststrate waren allerdings Patienten mit einer tuberkulösen Meningitis ebenfalls mit eingeschlossen. Die tuberkulöse Meningitis hat eine höhere Rate an zerebralen Infarkten. Doch selbst nach Ausschluss dieser Patienten blieb die Zahl der zerebralen Infarkte mit 19% sehr hoch. Pfister et al [36] fanden 1992 bei 86 Patienten in ebenfalls 19% zerebrale Infarkte.

Eine Hirnblutung trat bei Pfister et al nur bei einem Patienten auf (1%). Von diesem einen Fall abgesehen wird in der Literatur sehr wenig über Hirnblutungen im Zusammenhang mit bakterieller Meningitis gefunden, warum unsere mit 4% doch relativ hoch lag ist unklar.

Weitere neurologische Komplikationen traten in Fallzahlen von maximal 4 auf, sodass hier eine weitere statistische Aufarbeitung nicht sinnvoll erscheint. Es handelte sich dabei um Myelitis (n=3), Hirnorganisches Psychosyndrom (n=3), zerebrale Vaskulitis (n=1), transitorische ischämische Attacke (n=2) und Alkoholentzugsdelir (n=4).

4.7.4 Outcome

4.7.4.1 Letalität

Insgesamt wird das Outcome einer bakteriellen Meningitis weiterhin mit einer Letalität von 10-30% angegeben [60,73,76,19,42,62,55,5].

Kinder haben im Vergleich zu Erwachsenen eine bessere Prognose mit einer Letalität zwischen 0 und 5% [60]. Dadurch findet man in Studien, in denen Kinder einen Großteil des Patientenguts ausmachen niedrigere Letalitäten von 5-10% [60,69]. Eine höhere Letalität dagegen besteht bei nosokomialen Meningitiden [5].

In unsere Untersuchung wurden nur Erwachsene (ab 15 Jahren) mit einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen (community aquired) akuten bakteriellen Meningitis eingeschlossen.

Die Letalität betrug bei allen Erregern zusammengenommen 15,6% (n=25). 16 Patienten verstarben an einer neurologischen Todesursache, hierbei handelte es sich entweder um ein zentrales Herz-Kreislauf-Versagen, Komplikationen eines Status epilepticus oder ein Hirnödem mit konsekutiver Einklemmung.

Neun Patienten verstarben aufgrund einer internistischen Komplikation. Diese waren Multiorganversagen, Herzkreislaufversagen, entweder durch Sepsis oder durch einen Myokardinfarkt hervorgerufen, oder respiratorische Insuffizienz.

Bezogen auf die einzelnen Erreger hatten Pneumokokken die schlechteste Prognose (23% Letalität), gefolgt von Staphylokokken und Streptokokken (außer Pneumokokken), beide mit einer Letalität von 22%.

Bei allen anderen Erregern lag die Letalität unter 10%; Meningokokken 6%, Listerien 0%, Haemophilus influenzae 0%. Die Fälle mit fehlendem Erregernachweis hatten eine Letalität von 8%.

Staphylokokken sind in vielen Studien wegen der geringen Fallzahlen nicht einzeln gewertet worden, häufig sind sie unter sonstige Erreger subsummiert.

Salmaso et al [55] hatten z.B. eine Gruppe, als „other agents“ benannt, mit insgesamt 28 Fällen. Davon waren 14 Staphylokokken (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. articularis*), 3 *E. coli* und 6 Pseudomonaden, die Letalität dieser Gruppe lag mit 21% weitaus höher als die aller anderen Erreger (1-15%) [55]. Jensen et al [18] untersuchten speziell *Staphylococcus aureus* Meningitiden und fanden eine extrem hohe Letalität von 56%.

Die Letalität der Pneumokokkenmeningitis wird in der Literatur mit 25-35% angegeben [5,19,42,55,60,62,70,76], dies konnten wir mit unseren Zahlen bestätigen.

Die gute Prognose einer Meningokokken- und *Haemophilus influenzae*-Meningitis deckt sich ebenfalls mit den Angaben in der Literatur: 3-10% Letalität von Meningokokken, 1-15% von *Haemophilus influenzae*.

Die Letalität der Streptokokkenmeningitis wird meist deutlich niedriger mit 5-15% angegeben [34,55,62,69]. Durand et al [5] dagegen kamen ebenfalls zu einer höheren Letalität bei Streptokokkeninfekten (25%).

Hier kann man spekulieren, ob dies vielleicht an der hohen Zahl an nosokomialen Infektionen (40%) in diesem Patientenkollektiv liegt, diese sind bekanntlich häufig von einer höheren Antibiotikaresistenz betroffen und haben insgesamt eine schlechtere Prognose.

Erstaunlich niedrig lag bei uns mit 0% die Letalität der Listerien Meningitis. In der Literatur werden hier deutlich höhere Zahlen (15-35%) angegeben [5,27,55,62], dies wurde in Kapitel 4.2 bereits ausführlich diskutiert.

4.7.4.2 Persistierende neurologische Defizite

Die Häufigkeit neurologischer und neuropsychologischer Residualsymptome bei den Überlebenden einer bakteriellen Meningitis liegt bei 10-35% [34,42,73]. Dabei handelt es sich insbesondere um Hörstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten, Hemiparese, epileptische Anfälle und seltener Ataxie, Hirnnervenparesen und Sehstörungen (Segreti, Pfister Neurolog Intensiv). Zahner et al fanden bei 71 Patienten mit einer bakteriellen Meningoenzephalitis als Entlassungsbefund in 27% ein leichtes und in 7% ein schweres Defektsyndrom, 44% waren bei Entlassung neurologisch unauffällig, 22% waren verstorben. Bei einer Nachuntersuchung hatte sich bei einem Teil das bei Entlassung noch bestandene neurologische Defizit vollständig zurückgebildet [73].

Vergleichbaren Zahlen fanden wir in unserem Patientenkollektiv. 135 der 160 Patienten (84%) haben die Meningitis überlebt. 98 Fälle (61%) heilten in vollständiger Restitution aus. 37 Patienten (23%) behielten ein neurologisches Defektsyndrom zurück, 30 davon (19%) hatten leichtere Ausfälle, die die Patienten nicht schwerwiegend beeinträchtigten.

Diese Ausfälle waren Hirnnervenparesen, Hörstörungen oder leicht- bis mittelgradig ausgeprägte Aphasien.

7 Patienten (4%) wurden mit einem schweren neurologischen Defizit aus der stationären Behandlung entlassen. Sie waren entweder in einem Zustand des Wachkomas (n=2) oder waren durch eine ausgeprägte Hemiparese oder ein schwerwiegendes neuropsychologisches Defizit bettlägerig und /oder pflegebedürftig (n=5).

Bei unseren Angaben handelt es sich jedoch ausschließlich um Befunde zum Entlassungszeitpunkt. Die Patienten wurden nicht nachuntersucht. Man kann darüber spekulieren ob z.B. einige der leichten Defizite sich nach Entlassung noch vollständig zurückgebildet haben, genauso ist es möglich, dass unter anderem die Patienten die komatös entlassen wurden noch innerhalb kurzer Zeit an den direkten Folgen der Meningitis verstorben sind.

4.8 Therapie

4.8.1 Allgemeine unterstützende Maßnahmen

Der Antibiotika-Therapie wird unanfechtbar die entscheidende therapeutische Rolle bei der Behandlung der bakteriellen Meningitis zugesprochen. Daneben sind aber auch allgemeine unterstützende Maßnahmen für eine optimale Therapie wichtig. Zunächst ist ein engmaschiges Monitoring der Kreislaufparameter, der Atmung, bestimmter Laborparameter und des neurologischen Status (Vigilanz, Okulo-und Pupillomotorik) notwendig um Verschlechterungen schnellstmöglichst zu erkennen und behandeln zu können [19] (siehe Kap.1.3.4). Über eine adjuvante Steroidtherapie gibt es viele, zum Teil kontroverse Diskussionen (siehe Kap. 1.3.4), in dieser Untersuchung wurde eine eventuelle Steroidtherapie nicht berücksichtigt.

4.8.2 Allgemeine Aspekte der Antibiose

Der Behandlungsbeginn und die Geschwindigkeit der Sterilisation des Liquors durch die antibiotische Therapie sind gut beeinflussbare Parameter die mit der Prognose einer bakteriellen Meningitis korrelieren. Durch ein optimales antibiotisches Regime kann daher die Letalität und das Ausmaß an Folgeschäden reduziert werden [30]. Da die frühzeitige antibiotische Therapie die Prognose verbessert, dies ist insbesondere für eine Meningokokkeninfektion belegt [30], ist ein Patient mit dem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis ein neurologischer Notfall. Die Diagnostik muss so rasch wie möglich abgeschlossen werden, um mit der antibiotischen Therapie zu beginnen. Nach Möglichkeit sollten vor Beginn der Antibiose Kulturen von Liquor und Serum entnommen werden, da die Erregeridentifikation nach Beginn der antibiotischen Therapie häufig nicht mehr gelingt [30,19,65]. Kann die Liquorpunktion nicht unverzüglich durchgeführt werden, sollte sofort mit einer kalkulierten Antibiose begonnen werden. Grund für die Verzögerung der Liquorpunktion kann der Verdacht auf eine Hirndrucksteigerung z.B. aufgrund einer Fokalneurologie, einer Bewusstseinstörung oder eines fundoskopisch festgestellten Papillenödems sein. Hirndruck-

zeichen müssen vorher computertomographisch ausgeschlossen werden, da sonst durch die Lumbalpunktion die Gefahr einer Herniation droht [65].

Bei der Auswahl des Antibiotikums sind folgende Faktoren von Bedeutung:

- Das Antibiotikum muss bakterizid wirken, da die körpereigene Abwehr im Liquor beeinträchtigt ist, insbesondere die Phagozytose und Abtötung der Erreger durch Makrophagen und Granulozyten ist gestört [30]. Der Einsatz von bakteriostatisch wirkenden Antibiotika hat eine hohe Letalität und einen hohen Prozentsatz an neurologischen Spätschäden. Dies ist für mit Chloramphenicol behandelten Meningitiden, welche durch gramnegative Erreger hervorgerufen waren, nachgewiesen worden, obwohl die Erreger in vitro sensibel auf das bakteriostatische Antibiotikum Chloramphenicol waren [30]. Es sollten auch keine bakteriziden Antibiotika mit bakteriostatischen kombiniert werden.
- Aus den selben Gründen, wie unter 1., muss das Antibiotikum hochdosiert verabreicht werden um eine ausreichende Konzentration im Liquor zu erreichen.
- Das Antibiotikum muss liquorgängig sein. Entscheidend für die Liquorgängigkeit eines Antibiotikums sind die Lipophilität, das Molekulargewicht und die Serumprotein-Bindung [28]. Die Penetration eines Antibiotikums ist zudem vom Zustand der Blut-Hirn-Schranke, welche das Hirn und den Liquorraum vom intravaskulären Kompartiment trennt, abhängig. Sind die Meningen entzündet, wie dies bei der Meningitis der Fall ist, werden sie für Antibiotika besser durchlässig [51].
- Von selbst versteht sich, dass die Erreger keine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum aufweisen dürfen. Daher sollte bei der Auswahl der initialen Antibiose, die in den meisten Fällen ohne Kenntnis des Erregers begonnen wird, die Resistenzlage der zu erwartenden Erreger berücksichtigt werden.
- Das gewählte Antibiotikum soll keine Neurotoxizität haben.

Die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber antibakteriell wirksamen Substanzen lässt sich in vitro durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) und die minimale bakterizide Konzentration (MBK) charakterisieren: Die MHK ist die

niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die das Wachstum des Erregers im Kulturmedium hemmt. Die MBK ist definiert als die geringste Konzentration des Antibiotikums, die zu einer Keimreduktion mindestens um den Faktor 10^3 binnen 24 Stunden führt. Allerdings gibt es Unterschiede in der in-vitro- und in-vivo- Aktivität eines Antibiotikums. Für verschiedene Klassen von Antibiotika wirken Liquorkonzentrationen im Bereich oder geringgradig über der MBK nur bakterio-statisch oder minimal bakterizid [30].

4.8.3 Empirische antibiotische Therapie vor Erregeridentifikation

Kann innerhalb kürzester Zeit keine Liquorpunktion durchgeführt werden oder erbringt weder die Gramfärbung noch der Bakterien-schnelltest einen Hinweis auf den Erreger muss bei bestehendem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis nach Beimpfen einer Blutkultur, und wenn möglich einer Liquorkultur, unverzüglich (innerhalb 30 min nach Eintreffen des Patienten im Krankenhaus) eine kalkulierte intravenöse Antibiose begonnen werden.

Die Wahl des Antibiotikums hängt in erster Linie vom Alter des Patienten, von eventuell vorhandenen speziellen Risikofaktoren sowie von der am Infektionsort bekannten Verteilung bakterieller Erreger und bekannter Resistenzen ab. Hat der Patient eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Meningitis, so wird in der Literatur einheitlich in Abhängigkeit vom Alter folgende initiale Antibiose empfohlen [19,23,37, 48,50,51,65,66,75]:

- Erwachsene ab 50 Jahren (ohne Immunschwäche oder neurochirurgischem Eingriff und/oder offenem Schädeltrauma in der Vorgeschichte): Cephalosporin der dritten Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon) plus Ampicillin. Die häufigsten Erreger in dieser Patientengruppe sind Pneumokokken, Meningokokken und Listerien. Das Cephalosporin deckt die ersten beiden ab, wegen der Listerienlücke der Cephalosporine muss Ampicillin dazugegeben werden.
- Erwachsene bis 50 Jahren (sonst gesund): Cephalosporin der dritten Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon). Da in dieser Altersgruppe kaum Listerien zu erwarten sind, kann, falls nicht aus irgendwelchen Gründen eine Listerio-

se vermutet wird, auf die zusätzliche Gabe des Ampicillins verzichtet werden. Erreger sind in der Regel Pneumo- und Meningokokken.

- Kinder und Jugendliche von 3 Monaten bis 18 Jahren (sonst gesund): Cephalosporin der dritten Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon). Auch hier ist ein Cephalosporin ausreichend. Die zu erwartenden Erreger sind Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus influenzae.
- Neugeborene bis 3 Monaten: Cephalosporin der dritten Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon) plus Ampicillin. Die häufigsten Erreger sind E.coli, B-Streptokokken und Listerien, wegen der Listerien muss wieder mit Ampicillin kombiniert werden.

Bei Patienten mit offenem Schädel-Hirn-Trauma oder neurochirurgischer Operation in der Vorgeschichte oder immunsupprimierten Patienten sind häufig andere Erreger zu erwarten, sodass hier ein anderes Regime angewandt werden sollte:

- Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgischer Operation oder Ventrikelshunt sollten zusätzlich zum Cephalosporin (Ceftazidim) Vancomycin bekommen, da hier vor allem mit Staphylokokken gerechnet werden muss.
- Immunkompromittierte Patienten (v.a. bei hämatologischen Malignomen oder Therapie mit Chemotherapeutika oder hochdosiert Kortikosteroiden): einheitlich wird hier mindestens eine Kombination aus Breitspektrum-Cephalosporin und Ampicillin empfohlen. Viele Autoren empfehlen zusätzlich ein Aminoglycosid (Gentamicin) oder Vancomycin, wegen der möglichen gramnegativen Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa.

Kann rasch nach Aufnahme des Patienten eine Gramfärbung durchgeführt werden und es können Bakterien angefärbt werden empfiehlt sich folgende Antibiose [75]:

- Grampositive Kokken (Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken): Breitspektrum-Cephalosporin, evtl. mit Vancomycin
- Gramnegative Kokken (Meningokokken): Penicillin G

- Grampositive Stäbchen (Listerien): Ampicillin plus Aminoglycosid
- Gramnegative Stäbchen (E.coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa): Breitspektrum-Cephalosporin plus Aminoglycosid

Vor allem bei fehlendem Ansprechen der Antibiose sollte beachtet werden, dass die Gramfärbung nicht selten falsche Ergebnisse liefern kann.

4.8.4 Antibiotische Therapie in Abhängigkeit vom Erreger

Nach Erhalt des Antibiogramms sollte die Antibiose je nach Sensibilität des Erregers auf ein möglichst schmales Antibiotikum reduziert werden.

Nachdem die häufigsten Erreger der außerhalb des Krankenhauses erworbenen bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen Pneumokokken, Meningokokken, Listerien, Haemophilus influenzae Typ b, Streptokokken und Staphylokokken sind (bei ca. 95% aller Fälle), wird an dieser Stelle auf die Resistenzlage und die empfohlene gezielte Antibiotikatherapie dieser Erreger eingegangen.

Streptococcus pneumoniae

Das klassische Antibiotikum in der Therapie grampositiver Kokken, zu denen die Pneumokokken zählen, ist das β -Lactam-Antibiotikum Penicillin G. Die empfohlene Dosierung liegt bei 6*5 Mega täglich [34]. In den letzten 10-15 Jahren ist allerdings immer häufiger über Pneumokokkenstämme mit stark reduzierter Empfindlichkeit auf Penicillin berichtet worden. Solche Stämme sind bis 1995 in Spanien (44%), Ungarn (59%), Türkei (bis 47%), Südafrika (45% bei Kindern) und in den Vereinigten Staaten (7%) aufgetreten [7,11]. 1994 wurden in Atlanta/ USA bei 25% der Pneumokokkenisolate Resistenzen gegen Penicillin gefunden [15]. In Deutschland haben bisher nur sehr wenige der Pneumokokkenisolate eine verminderte Empfindlichkeit auf Penicillin aufgewiesen (bis 1995 1,8%) [46], es sind allerdings schon wenige als Meningitiserreger in Deutschland isoliert worden [30]. Daher wird seit wenigen Jahren Penicillin oder auch Ampicillin nicht mehr als Therapie der 1. Wahl bei Pneumokokken empfohlen. Es wird den Cephalosporinen der 3. Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon) eindeutig der Vorzug gegeben. Dabei werden Tagesdosierungen von 3*2-4g Cefotaxim bzw. 1*2-4g Ceftriaxon empfohlen [34,30,19,28].

Zwischenzeitlich sind in einigen Ländern bereits Stämme von *Streptococcus pneumoniae* mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Drittgeneration-Cephalosporine aufgefunden worden [46]. In einer Untersuchung in den Vereinigten Staaten wurden in Atlanta 1994 bei invasiven Pneumokokkeninfektionen in 9% Resistenzen gegen Cefotaxim gefunden [15]. In derartigen Fällen ist nur noch die Therapie mit ultrahohen Cephalosporindosen und/oder Vancomycin möglich [46]. Seit den späten 80er Jahren stehen uns die Carbapeneme, β -Lactamantibiotika mit sehr breitem Spektrum, zusätzlich zur Verfügung, diese werden zu einem späterem Zeitpunkt ausführlich diskutiert. Bislang bleibt in Deutschland die empfohlene Therapie bei nachgewiesenen Pneumokokken ein Drittgenerations-Cephalosporin.

Neisseria meningitidis

Auch bei den Meningokokken kommen β -Lactam-Antibiotika in erster Linie zum Einsatz. Als Standardtherapie wird hier in der Literatur übereinstimmend Penicillin G empfohlen [75,28,30,13,19,48]. Die Dauer der Penicillintherapie soll 7-10 Tage bei einer Dosis von 3-6*5 Mega betragen. In Deutschland kommen praktisch keine penicillinresistente *Neisseria meningitidis* Stämme vor. Seit Anfang der 80er Jahre wurden in einzelnen Ländern Stämme isoliert, die gegenüber Penicillin vermindert empfindlich waren. Als Ursache für diese Entwicklung sind veränderte Penicillinbindungsproteine festgestellt worden. In Deutschland wurden auch von diesen weniger sensiblen Stämmen bisher nur wenige gefunden. Schlechtes klinisches Ansprechen kann auf eine solche Resistenzentwicklung hinweisen [13]. Bei fehlendem Ansprechen auf die Penicillintherapie oder nachgewiesener Resistenz sollte alternativ ein Drittgenerations-Cephalosporin gegeben werden [13,75,28,34].

Listeria monocytogenes

Cephalosporine sind nicht wirksam gegenüber Listerien. Daher wird empfohlen bei dem Verdacht auf eine Listerienmeningitis zum Cephalosporin Ampicillin dazuzugeben. Ist eine Listeriose nachgewiesen wird die zusätzliche Gabe eines Aminoglycosid (in der Regel Gentamicin) empfohlen, da in vitro ein synergistischer Effekt und in Tierversuchen in vivo ein schnelleres Abtöten der Listerien nachgewiesen ist [65,51,13,30,48]. Empfohlene Tagesdosen sind 3-6*2g

Ampicillin und 3*80mg Gentamicin, wobei wegen der Toxizität von Gentamicin die strenge Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden muss. Bei Versagen dieser Therapie kann das Aminoglycosid durch Rifampicin ersetzt werden, dieses ist tierexperimentell gut wirksam gegen Listerien [30]. Alternativ kann bei einer Penicillinallergie Cotrimoxazol gegeben werden, es zeigt in vitro eine gute Wirksamkeit gegenüber Listerien [48,60].

Chloramphenicol und Vancomycin sind zwar in vitro wirksam, haben aber in der Therapie der Listerienmeningitis versagt [65,48,51]. Für Meropenem ist in vitro und tierexperimentell eine gute Wirksamkeit gegen Listerien nachgewiesen, da es jedoch noch keine ausreichenden klinischen Studien dazu gibt wird es derzeit noch nicht generell empfohlen, könnte aber in der Zukunft eine gute Alternative darstellen [48,65,28]. Die antibiotische Therapie soll bei einer Listerieninfektion mindestens 2 Wochen dauern, die meisten Autoren empfehlen 3 Wochen, zumindest bei immungeschwächten Patienten wird einheitlich eine Therapiedauer von 3 Wochen angegeben [60,51,30,13].

Haemophilus influenzae

Die Haemophilus influenzae- Meningitis bestand vor Einführung der neuen Cephalosporine aus einer Kombination von Ampicillin und Chloramphenicol. Es haben sich jedoch seit Mitte der 70er Jahre steigende Zahlen an β -Lactamase produzierenden Haemophilus influenzae Stämmen gezeigt. Zudem sind auch zunehmende Resistenzen gegen Chloramphenicol aufgetreten. Die Bakterien sollen in bis zu 30% resistent gegenüber Ampicillin sein, Resistenzen gegenüber Chloramphenicol werden ebenfalls in bis zu 50% angegeben. Die resistenten Stämme wurden bisher vor allem in den USA (Ampicillin) und in Spanien (Chloramphenicol) isoliert [30,60,51].

Ein weiterer Nachteil des Chloramphenicols ist, dass es bakteriostatisch wirkt und daher, wie in experimentellen Studien bewiesen, Chloramphenicol und Penicillin G einen antagonistischen Effekt haben. Dieser Antagonismus erstreckt sich wahrscheinlich auch auf die Kombination Chloramphenicol und andere β -Lactam-Antibiotika [30]. In prospektiven Studien ist die Überlegenheit der Cephalosporine Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Chloramphenicol

nachgewiesen worden [32]. Aus diesen Gründen wird heute als Therapie der Wahl bei nachgewiesener *Haemophilus influenzae* Meningitis ein Cephalosporin der 3. Generation empfohlen, insbesondere Cefotaxim und Ceftriaxon [13,28,30,48,50,51,60,67,68,75]. Zweitgenerations-Cephalosporine wie Cefuroxim führen zu keinem Unterschied in der Letalität, allerdings wurde gegenüber Ceftriaxon und Cefotaxim eine langsamere Sterilisierung des Liquors und eine wahrscheinlich darauf zurückzuführende höhere Zahl an bleibenden Schäden, insbesondere persistierende Hörstörungen nachgewiesen. Daher werden sie nicht als Therapie der Wahl empfohlen [51,60,67,68].

Alternativtherapien sind häufig vor allem aus finanziellen Gründen notwendig, wie z.B. in den Entwicklungsländern, da die Drittgenerations-Cephalosporine deutlich teurer sind als eine Kombination aus Ampicillin und Chloramphenicol [51]. Manche Autoren empfehlen auch generell die Gabe von Ampicillin bei nachgewiesenen β -Lactamase negativen Stämmen und nur bei β -Lactamase positiven Stämmen ein Drittgenerations-Cephalosporin [19].

B-Streptokokken

Meningitiden durch B-Streptokokken sind im Erwachsenenalter sehr selten, sie treten vor allem im Neugeborenenalter auf, dann meist durch *Streptococcus agalactiae*. Selten können B-Streptokokken aber, vor allem bei immunsupprimierten Patienten, bei Erwachsenen eine Meningitis hervorrufen.

Nachdem Resistenzen gegen Penicillin G bereits beobachtet worden sind und ein synergistischer Effekt von Ampicillin und Gentamicin in vitro festgestellt worden ist, wird unabhängig vom Alter eine Kombinationstherapie aus Ampicillin und einem Aminoglycosid, in der Regel Gentamicin, empfohlen [13,48,51,67]. Manche Autoren empfehlen weiterhin wegen der geringen Zahl an Resistenzen Penicillin G [19,50,75]. Als Alternativtherapie wird die Gabe eines Drittgenerations-Cephalosporins oder Vancomycin empfohlen [19,48,50,51,67]. Die Therapiedauer soll 14-21 Tage betragen [48,51].

S. aureus und koagulase-negative Staphylokokken (S. epidermidis)

Ein großes therapeutisches Problem stellen wegen der häufigen Multiresistenzen die Staphylokokken dar. Sie spielen bei den außerhalb des Krankenhauses erworbenen Meningitiden zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle, zeichnen sich allerdings durch eine hohe Letalität aus. Staphylokokken finden sich vor allem bei Patienten mit einer Shuntinfektion (vor allem koagulase-negative S.), bei einer Spondylodiszitis, einem epiduralen spinalen Abszeß, nach neurochirurgischen Eingriffen und nach penetrierenden Hirnverletzungen [51,66,67].

Oxacillin-empfindliche S. aureus werden bevorzugt mit Flucloxacillin (z.B. 6*2g) behandelt. Bei multiresistenten S.aureus-Stämmen (MRSA) und koagulase-negativen Staphylokokken muss Vancomycin oder Teicoplanin eingesetzt werden. Das gleiche gilt bei einer Penicillinallergie. Je nach Therapieerfolg ist eine Kombination mit Rifampicin zu erwägen [13,19,28,66,67]. Handelt es sich um infiziertes Shuntmaterial ist dies natürlich auf jeden Fall zu entfernen. Im Rahmen des Eingriffes kann Vancomycin intrathekal appliziert werden [13].

Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa

Meningitiden durch Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa kommen vor allem nach neurochirurgischen Eingriffen und bei offenen Liquordrainagen aber auch nach knöchernen Verletzungen der Wirbelsäule und des Schädels vor. Für die Behandlung kommt in erster Linie ein Cephalosporin der dritten Generation in Verbindung mit einem Aminoglycosid (Gentamicin, Tobramycin) in Frage. Bei der Behandlung einer Pseudomonas-Infektion bietet sich Ceftazidim aufgrund seiner hohen Aktivität als Pseudomonas-Antibiotikum an. Von den Aminoglycosiden bevorzugt man Tobramycin.

Infektionen mit Enterokokken (Enterococcus faecalis, E. faecium) werden mit Ampicillin und Genta-micin behandelt, wobei die Kombination mit dem Aminoglycosid auf jeden Fall notwendig ist, da die bakterizide Wirkung von Ampicillin allein zu schwach ist. Auch eine Therapie mit Vancomycin oder Teicoplanin ist möglich, dabei ist aber die weltweite Zunahme von multiresistenten Enterokokken mit Resistenz gegen diese beiden Antibiotika zu berücksichtigen [13].

4.8.5 Meropenem

Meropenem, ein neueres Antibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme, ein β -Lactam-Antibiotikum, wurde in den letzten Jahren vermehrt auch in der Therapie der bakteriellen Meningitis eingesetzt. Meropenem ist antimicrobiell wirksam gegen gram-negative, gram-positive, aerobe und anaerobe Bakterien. In vitro Studien haben gezeigt, dass Meropenem gegen die meisten gramnegativen Keime wirksamer ist als andere Antibiotika (inklusive Imipenem). Gegen gram-positive Keime hingegen sei Imipenem geringfügig wirksamer.

Resistenzen gegen Meropenem sind selten [16]. Nicht wirksam sind weder Imipenem noch Meropenem gegen methicillin-resistente Staphylokokken [77]. Das Meropenem penetriert wie alle β -Lactam-Antibiotika relativ gut in das ZNS, die empfohlene Dosierung zur Behandlung einer bakteriellen Meningitis liegt bei 40mg /kg KG alle 8 Stunden, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 6g.

Das dem Meropenem verwandte Imipenem wird vor allem bei Intensivpatienten als Reserveantibiotikum mit sehr breitem Spektrum gerne eingesetzt. Es muss als Kombination mit einem Dehydropeptidase-Inhibitor, dem Cilastatin, verabreicht werden, da es sonst von der körpereigenen Dehydropeptidase abgebaut wird. Meropenem ist gegenüber der Dehydropeptidase stabiler und muss somit nicht mit Cilastatin kombiniert werden.

In der Therapie der bakteriellen Meningitis konnte sich das Imipenem/Cilastatin allerdings nicht durchsetzen, da es unter der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin gehäuft zu zerebralen Krampfanfällen kam, sodass Studien zur Wirksamkeit des Imipenems bei bakterieller Meningitis abgebrochen werden mussten [59]. Das Meropenem dagegen wird vom ZNS gut toleriert und führt auch in hohen Dosen (6g Tagesdosis) zu keinem gehäuften Auftreten von Krampfanfällen [16].

Studien, die die Wirksamkeit von Meropenem und Ceftriaxon oder Cefotaxim in der Behandlung der bakteriellen Meningitis verglichen haben, haben gezeigt,

dass sich Meropenem durch ein breiteres Spektrum auszeichnet, bei gleich guter Verträglichkeit [59]. Daher scheint es sich zur Monotherapie einer bakteriellen Meningitis sehr gut zu eignen, zumal es im Gegensatz zu den Cephalosporinen die häufiger werdenden Fälle einer Listerieninfektion mit abdecken kann. Von Nachteil sind bei der Therapie mit Meropenem lediglich die vergleichsweise hohen Tagestherapiekosten.

Meropenem wurde seit 1996 in der Therapie der bakteriellen Meningitis im Zentralklinikum Augsburg angewandt. Über ein Drittel der Patienten wurden seitdem mit Meropenem behandelt. Es wurde in 14 Fällen in der initialen Therapie verabreicht und einmal nach Umstellung der Therapie. Resistenzen gegen Meropenem wurden bei keinem Erreger beobachtet.

Die Patienten, bei denen eine Antibiose mit Meropenem begonnen wurde hatten bei Aufnahme ein schwereres Krankheitsbild, sie hatten in 80% eine Bewusstseinstörung, die mit anderen Antibiotika behandelten Patienten seit 1996 in nur 65%. Dies mag daran liegen, dass Meropenem mit seinem sehr breiten Spektrum als sogenanntes Reserveantibiotikum möglicherweise vorwiegend bei bewusstseinsgetrübten, schwer kranken Patienten verabreicht wurde.

4.8.6 Auswertung der Therapie

Auf Grund des retrospektiven Charakters dieser Untersuchung und der, bezogen auf die vielen Kombinationen der insgesamt 16 verschiedenen Antibiotika, doch geringen Fallzahl mit 160 Patienten, ergab die statistische Auswertung der Daten über die Therapie nur wenig verwertbare Ergebnisse.

Schwierigkeiten in der Auswertung traten dadurch auf, dass in vielen Fällen Ergebnisse von Liquorschnelltest, Gramfärbung und/ oder Antibiogramm nicht bekannt waren, oder dass es häufig mehrere Liquortestungen mit Veränderungen der Resistenzsituation gab. Aus diesem Grund wurde das Antibiotika-Regime häufig mehrmals umgestellt, sodass die Gründe für die Wahl der Antibiotika in vielen Fällen retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar waren.

4.8.6.1 Resistenzlage

Wie bereits oben beschrieben, stellen die Cephalosporine der 2. Generation nach internationalen Empfehlungen den Grundbaustein der antibiotischen Therapie einer bakteriellen Meningitis dar. Im Unterschied dazu wurde bei unserer Untersuchung wesentlich häufiger Penicillin als ein Cephalosporin eingesetzt. Dies liegt daran, dass bisher im süddeutschen Raum so gut wie keine Resistenzen von Meningokokken und Pneumokokken gegen Penicillin bekannt sind. In unserem Patientengut waren alle Meningo- und Pneumokokken, die mittels Antibiogramm getestet werden konnten, sensibel auf Penicillin.

Bei den Listerien gab es keine Resistenzen gegen Ampicillin.

Bei 7 von 9 Staphylokokkenmeningitiden war die Antibiotikatestung bekannt, alle waren mindestens auf Penicillin, Ampicillin oder Ceftriaxon sensibel, multi-resistente Staphylokokken gab es keine.

Von den 4 Haemophilus influenzae Stämmen waren 1 auf Penicillin und 2 auf Ampicillin sensibel, bei 1 Fall war die Testung nicht bekannt.

Von den 8 Streptokokken lag uns lediglich bei 2 Fällen das Antibiogramm vor, diese waren beide sensibel auf Penicillin.

4.8.6.2 Gramfärbung

Eine Gramfärbung wurde bei unserem Patientengut nachweislich in 52 Fällen durchgeführt, wobei lediglich das Gramverhalten (grampositiv oder gramnegativ) festgehalten wurde, nicht aber die Form und die Anordnung der Bakterien zueinander.

Bei Kenntnis des Gramverhaltens der Erreger zeigte sich, dass bei gramnegativen Keimen signifikant häufiger eine Kombination von drei verschiedenen Antibiotika verabreicht wurde.

Dadurch wurden bei den gramnegativen Erregern insgesamt häufiger Aminoglycoside, Cephalosporine und Fosfomycin gegeben, wobei Penicillin ungefähr gleich oft gegeben wurde (in 70% bei grampositiv versus 66% bei gramnegativ).

4.8.6.3 Wahl des Antibiotikums

Welches Antibiotikum initial als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht wurde schien keinen wesentlichen Einfluss auf das Outcome zu haben. Lediglich die Anzahl der gleichzeitig verabreichten Antibiotika zeigte einen Unterschied bezüglich der Prognose, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Die Patienten, die initial mit einer Dreifachkombination behandelt wurden, hatten in 85% ein günstiges outcome, die Patienten die nur mit einem oder zwei Antibiotika behandelt wurden hatten dagegen nur in 77% bzw. 75% ein günstiges outcome.

4.9 Prognose

Faktoren, die in dieser Untersuchung mit einer ungünstigen Prognose einhergingen waren:

- Alter ab 60 Jahren
- Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und Alkoholabusus
- Erhebliche Vigilanzstörungen, insb. Koma
- Erhöhter Laktatwert im Liquor
- Erniedrigter Liquor-Serum-Glucosequotient
- Infektion mit Pneumokokken oder Staphylokokken

Mit Abstand der gewichtigste Faktor zur Prognose war, wie bereits anfangs schon erwähnt, das Alter. Alle jungen Patienten (unter 40 Jahre) hatten ein gutes outcome, von den Patienten zwischen 40 und 70 Jahren hatten 25% ein schlechtes outcome, bei einem Alter über 70 Jahren kam es dagegen in ca. 50% der Fälle zu einem schlechten outcome. Die Letalität stieg von 0% bei den jungen Patienten bis knapp 30% bei den älteren.

Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Durand et al beschreiben eine Mortalität von 37% bei Patienten ab 60 Jahren gegenüber 17% bei unter 60-jährigen [5]. Zudem wurde bei Durand et al eine deutlich erhöhte Mortalität bei komatösen Patienten sowie bei Patienten mit zerebralen Krampfanfällen beschrieben [5].

Pfister beschreibt als Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf die apurulente Meningitis, eine erniedrigte Liquorglucose, Patientenalter >60 Jahre, schwere Begleiterkrankungen, bestimmte Erreger (gramnegative Enterobakterien und Pneumokokken), eine lange Krankheitsdauer vor Beginn der Antibiose, Komplikationen wie Sepsis, Bewusstseinsstörung und epileptische Anfälle [41].

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Krankenblätter von 160 Patienten des Zentralklinikum Augsburg, die wegen einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen akuten bakteriellen Meningitis behandelt wurden, retrospektiv analysiert und statistisch ausgewertet.

Die Patienten waren zwischen 15 und 87 Jahre alt, Kinder unter 15 Jahren wurden ausgeschlossen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, an einem unselektierten Patientengut eines Krankenhauses der Maximalversorgung die Prognose einer außerhalb der Klinik erworbenen bakteriellen Meningitis in Abhängigkeit von demographischen, klinischen und laborchemischen Faktoren zu untersuchen. Des weiteren sollte das aktuelle Erregerspektrum aufgezeigt, sowie der Einsatz neuer Antibiotika untersucht werden. Die Effektivität der intensivmedizinischen Versorgung im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurde überprüft.

Die Diagnose einer bakteriellen Meningitis wurde zunächst anhand des klinischen Befundes, eines purulenten Liquors und einer eindeutigen Laborkonstellation gestellt. Die Erregeridentifizierung gelang in ca. $\frac{1}{4}$ der Fälle nicht. Der Bakteriennachweis erfolgte meist in der Liquorkultur oder in wenigen Fällen lediglich in der Blutkultur.

Die häufigsten Erreger, die nachgewiesen werden konnten, waren Pneumokokken, Meningokokken und Listerien. Diese drei Erreger machten knapp zwei Drittel aller Meningitiden aus. Weitere Erreger waren Staphylokokken, B-Streptokokken und Haemophilus influenzae.

Die Erregerverteilung entsprach im wesentlichen den Ergebnissen von vergleichbaren Studien, in denen ebenfalls nur erwachsene Patienten untersucht wurden. Studien die auch Kinder eingeschlossen hatten, zeigten wesentlich höhere Zahlen an Haemophilus-influenzae-Meningitiden.

Die Erreger waren entweder über einen hämatogenen Weg in das ZNS gelangt, bei einigen davon bestand eine Sepsis, oder es konnte ein Fokus im HNO-Bereich als Infektherd identifiziert werden.

Typische klinische Befunde, die zur Diagnosestellung geführt hatten, waren Fieber, Meningismus, Bewusstseinstörung (von Somnolenz bis Koma) und fokalneurologische Ausfälle wie Hemiparese, Aphasie oder isolierte Hirnnervenparesen. Nur 4% der Patienten waren initial neurologisch unauffällig gewesen.

Entscheidende Laborparameter waren eine erhöhte Zellzahl im Liquor mit hohem Anteil an Granulozyten, erhöhte Werte von Laktat und Protein im Liquor sowie eine erniedrigte Liquorglukose. Unspezifische Zeichen einer bakteriellen Infektion waren ein Anstieg von Leukozyten und CRP im Serum.

Prädisponierende Faktoren waren, wie in der Literatur beschrieben, alle Erkrankungen, die mit einer verminderten Infektabwehr einhergehen. Die häufigsten waren ein Diabetes mellitus oder ein bestehender Alkoholkonsum. Vor allem bei den jungen Patienten waren in einigen Fällen Duradefekte bei Schädelhirntraumata in der Vorgeschichte nachzuweisen.

Die häufigsten Komplikationen im Verlauf der Meningitis waren Koma, zerebrale Krampfanfälle, Hörstörungen, sowie andere Hirnnervenläsionen. Zudem traten nicht selten schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen infolge einer Sepsis auf.

Zerebrale Krampfanfälle traten vorwiegend bei einer Pneumokokken-Meningitis auf, womit wir die Ergebnisse anderer Untersuchungen bestätigen konnten.

Die antibiotische Therapie beinhaltete Penicilline, Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Aminoglycoside, Fosfomycin und Meropenem.

Die meisten Patienten wurden initial mit einer Dreierkombination antibiotisch behandelt. Die häufigste Kombination war ein Penicillin, Cephalosporin und Aminoglycosid.

Meropenem als neues Breitbandantibiotikum wurde im Zentralklinikum Augsburg erstmals 1996 in der Therapie der bakteriellen Meningitis eingesetzt. Seitdem wurde über ein Drittel der Patienten mit Meropenem behandelt. Es wurde vorwiegend als Monotherapie verabreicht, aber auch in Kombination mit einem Penicillin oder Cephalosporin.

Anhand der Antibiogramme konnten keine penicillinresistenten Pneumokokken oder Meningokokken nachgewiesen werden. Bei den Listerien traten ebenfalls keine Resistenzen gegen Ampicillin auf. Es gab in der vorliegenden Untersuchung keine multiresistenten Staphylokokken. Resistenzen gegen Meropenem traten bei keinem der mit Meropenem behandelten Meningitiden auf.

Prognose

Das Outcome war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Über 60% der Patienten erreichten eine komplette Ausheilung der Meningitis ohne bleibende Folgeschäden, knapp $\frac{1}{4}$ behielt zumeist geringgradige neurologische Defekte zurück und 16% verstarben an direkten oder indirekten Folgen der Meningitis.

Bei ca. $\frac{2}{3}$ der Verstorbenen war die Todesursache ein zerebrales Geschehen, also ein zentrales Herz-Kreislaufversagen, eine hypoxische Hirnschädigung oder eine zerebrale Einklemmung in Folge eines Hirnödems. Die anderen Patienten verstarben an internistischen Komplikationen.

Einfluss auf die Prognose hatte in erster Linie das Alter. Alle Patienten unter 40 Jahren überlebten die Erkrankung, vor allem die Patienten über 60 Jahren hatten mit einer Letalität von 33% eine schlechte Prognose.

Die Patienten, die bereits bei Aufnahme komatös waren, oder aber im Verlauf der Erkrankung komatös wurden, hatten ebenfalls eine ungünstige Prognose.

Prognostisch ungünstig war zudem das Auftreten von zerebralen Krampfanfällen unabhängig davon zu welchem Zeitpunkt die Anfälle aufgetreten waren.

Patienten mit einer Pneumokokken oder Staphylokokken-Meningitis hatten ein schlechteres Outcome als die Patienten mit anderen Infektionen.

Laborwerte welche mit einem schlechten Outcome korrelierten waren sehr hohe Laktatwerte und ein deutlich erniedrigter Liquorglukosewert (als Quotient der Serumglukose).

Waren ein Diabetes mellitus oder Alkoholabusus als Prädisposition vorhanden, war die Prognose ebenfalls ungünstiger.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Erregerspektrum in den letzten Jahren im wesentlichen konstant geblieben ist, wobei jedoch eine langsam steigende Tendenz der Listerien-Meningitiden zu verzeichnen ist.

Die Letalität einer bakteriellen Meningitis hat sich seit Einführung der Antibiotika und Verbesserung der intensivmedizinischen Therapie nicht mehr wesentlich senken lassen. Mit 16% in unserer Untersuchung, 15-25% in anderen Untersuchungen, liegt sie weiterhin sehr hoch.

Meropenem als neues Breitspektrumantibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme zeigte in unserem Kollektiv eine gute Wirksamkeit gegen Erreger einer bakteriellen Meningitis, konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber anderen Antibiotika zeigen. Ob in Zukunft durch Weiterentwicklung der Antibiotika eine weitere Verbesserung der Prognose erreicht werden kann, werden weitere Studien zeigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Berlitz B., Ch. Fedel, K. Tornow, P. Schmiedek: Der bakterielle Hirnabszeß - Erfahrungen bei 67 Patienten. Fortschr Neurol Psychiat 64 (1996) 297-306
2. Clayman G.L., G.L. Adams, D.R. Paugh, C.F. Koopmann: Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. Laryngoscope 101 (1991)234-239
3. Dodge P.R., D. Hallowell, R.D. Feigin, S.J. Holmes, S.L. Kaplan, D.P. Jubelirer, B.W. Stechenberg, S.K. Hirsh: Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. N Engl J Med (1984) 311: 869-74
4. Dunn D.W., R.S. Daum, L. Weisberg, R. Vargas: Ischemic cerebrovascular complications of haemophilus influenzae meningitis. The value of computed tomography (1982). Arch Neurol 39:650-652
5. Durand M.L., S.B. Calderwood, D.J. Weber, S.I. Miller, F.S. Southwick, V.S. Caviness, M.N. Schwartz: Acute bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 1993; 328: 21-28
6. Feigin R.D., G.H. McCracken, J.O. Klein: Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J 11: 785, 1992
7. Friedland I.R., G.H. McCracken: Management of infections caused by antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 331 (1994); 377-382
8. Geisler P.J., K.E. Nelson, S. Levin et al: community-acquired purulent meningitis: A review of 1316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. Rev Infect Dis 2: 725, 1980
9. Giannoni C.M., M.G. Stewart, E.L. Alford: Intracranial complications of sinusitis. Laryngoscope 107 (1997): 863-867
10. Gorse G.J., L.D. Thrupp, K.L. Nudleman, et al: Bacterial meningitis in the elderly. Arch Intern Med 1989; 149:1603-1606
11. Gür D., F.Tunckanat, B. Sener et al: Penicillin resistance in streptococcus pneumoniae in turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13 (1994); 440-442
12. Hartung, H.-P.: Pathophysiologie entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems. Akt. Neurol.20 (1993) 71-76
13. Heine M., Therapie, Verlauf und Prognose bakterieller ZNS-Erkrankungen. Psycho 23 (1997), 555-562
14. Heudorf, U.: Virale Meningitiden bei Kindern in Frankfurt/ M. im Sommer 1997 - ein Diskussionsbeitrag zum Referentenentwurf des Infektionsschutzgesetzes. Gesundheitswesen 60 (1998) 307-310
15. Hofman J., M.S. Cetron, M.M. Farley et al: The prevalence of drug resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta. N Engl J Med 1995; 333: 481-6
16. Hurst M., H.H. Lamb: Meropenem. A review of its use in intensive care. Drugs 2000; 59 (3): 653-80
17. Isenberg H.: Corticoid-Therapie der bakteriellen Meningitis. Sozialpädiatrie 14. Jg. (1992) Nr.7: 534-537
18. Jensen A.G., F. Espersen, P. Skinhoy et al: Staphylococcus aureus meningitis. Arch Intern Med (1993) 153: 1902-1908

19. Knockaert D.: Bacterial meningitis: diagnostic and therapeutic considerations. *European journal of emergency medicine* (1994) 1, 92-103
20. Kornelisse R.F., C.M.L. Westerbeek, A.B. Spoor, et al: Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 21: 1390, 1995
21. Krüger H., E. Köhler: Katamnese und prognostische Kriterien bei 148 Patienten mit bakterieller Meningitis. In: *Prognostik in der Intensivtherapie des Zentralnervensystems*. Bogdahn U., H.G. Mertens (Hrsg.). Springer Verlag Berlin (1989) 185-194
22. Lancman M.E., H.H. Morris: Epilepsy after central nervous system infection: clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 25 (1996) 285-290
23. Leib S.L., M.G. Tauber: Acute bacterial meningitis. *Ther Umsch* 1999 Nov; 56 (11): 640-6
24. Lyons M.K. F.B. Meyer: Cerebrospinal fluid physiology and management of increased intracranial pressure. *Mayo Clinic Proceedings* (1990); 65: 684-707
25. McIntyre P.B., C.S. Berkey, S.M. King, U.B. Schaad, T. Kilpi, G.Y. Kanra, C.M. Perez: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomised clinical trials since 1988. *JAMA* 1997 Sep 17; 278 (11): 925-31
26. Miller E.S., P.S. Dias, D. Uttley: CT scanning in the management of intracranial abscess: a review of 100 cases. *Br J Neurosurg* (1988) 2: 439-446
27. Mylonakis E., Hohmann E., Calderwood S.: Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Medicine* 77 (1998): 313-36
28. Nau R., F. Sörgel, H.W. Prange: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* (1998); 35 (3): 223-246
29. Nau R., H.W. Prange: Labordiagnostik bei Infektionen des Zentralnervensystems. *Internist* (1995) 36:158-161
30. Nau R.: Eitrige Meningitis S.196-221. In: Prange, H.; Bitsch, A.: *Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001
31. Nicolosi A., W.A. Hauser, M. Musicco, L.T. Kurland: Incidence and prognosis of brain abscess in a defined population: Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. *Neuroepidemiology* (1991) 10: 122-131
32. Peltola J., M. Anttila, O.V. Renkonen, et al: Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989; 1: 1281-7
33. Padenhauer K., U. Stapf, J. Barnert, M. Wienbeck, E. Niculescu: Aktuelle Situation der bakteriellen Meningitis. *Münch. Med. Wschr.* 137 (1995) Nr. 37: 592-595
34. Pfister H.-W., *Bakterielle Meningitis, Hirnabszeß und spinale Abszesse*. In: *Neurologische Intensivmedizin* (435-445), Springer Verlag – Berlin Heidelberg New York; 1999, Hrsg: S. Schwab, D. Krieger, W. Müllges, G. Hamann, W. Hacke.
35. Pfister H.-W., *Bakterielle Meningitis*. In: *Aktuelle Neurologie Sonderband 1998*, deutsche Gesellschaft für Neurologie A1-1 - A1-8

36. Pfister H.-W., G.D. Borasio, U. Dirnagl, M. Bauer, K.M. Einhäupl: Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 1992; 42: 1497-1504
37. Pfister H.-W., Klinik, Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis. In: Aktuelle Neurologie Sonderband 2000, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hrsg.: J. Dichgans, H.-C. Diener, K. Felgenhauer, C.W. Wallesch, E. Busch (K1-1 - K1-5)
38. Pfister H.-W., U. Koedel, R. Paul: Acute meningitis. *Curr Infect Dis Rep* (1999) 1: 153-159
39. Pfister H.-W.: Die komplizierte eitrige Meningitis des Erwachsenen: weiterhin hohe Letalität durch Vaskulitis und Hirndruck. *Der Nervenarzt* 60 (1989): 249-254
40. Pfister H.-W.: Seltene bakterielle Infektionskrankheiten des ZNS. *Akt Neurologie* 23 (1996) 189-196
41. Pfister H.-W.: Meningitis: Klinik-Differentialdiagnose-Pathophysiologie-Therapie. Verlag W. Kohlhammer (2002), Hrsg: Th. Brandt, R. Cohen, H. Helmchen, L.R. Schmidt
42. Pfister H.-W.: Akut-entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Akt. Neurol.* 20 (1993): 83-88
43. Pomeroy S.L., S.J. Holmes, P.R. Dodge et al: Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 323: 1651,1990
44. Powell K.R., L.I. Sugarman, A.E. Eskenazi, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentration when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* (1990); 117: 515-522
45. Prange H.W., B. Kitzke: Die Herpes simplex Enzephalitis. *Deutsches Ärzteblatt* 91, Heft 47, November 1994
46. Prange H.W.: Akute bakterielle ZNS-Erkrankungen - Allgemeine und sozialmedizinische Gesichtspunkte. *Psycho* 23 (1997) Nr.9: 542-546
47. Prange, H.: Hirnabszeß, intrakranielle Empyeme, septische Enzephalopathie und septische Herdenzephalitiden. In: Aktuelle Neurologie Sonderband 1998, Deutsche Gesellschaft für Neurologie
48. Quagliarello V.J., W.M. Scheld: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* (1997) 336,10: 708-716
49. Rasmussen N., B. Hansen, V. Bohr et al: Artificial ventilation and prognostic factors in bacterial meningitis. *Infection* (1988) 16: 158-162.
50. Ring A., R. Novak, F.J. Schmitz, H.P. Heinz: Klassische und aktuelle Aspekte der Meningitis purulenta. *Nervenarzt* (1996); 67: 630-638
51. Rockowitz J., A.R. Tunkel: Bacterial meningitis: Practical guidelines for management. *Drugs* (1995); 50 (5): 838-853
52. Roos K.L.: Bacterial meningitis. *Central nervous infectious diseases and therapy*, 1998, 99-126
53. Roos K.L.: Meningitis as it presents in the elderly: diagnosis and care. *Geriatrics* 45 (1990), 63-75
54. Rothrock S.G., S.M. Green, J. Wrem, D. Letai, L. Daniel-Underwood, E. Pillar: Pediatric bacterial meningitis: is prior antibiotic therapy associated with an altered clinical presentation? *Ann Emergency Med* (1992) 21: 146-52

55. Salmaso S. P. Mastrantonio, G. Scuderi, M.E. Congiu, T. Stroffolini, M.G. Pompa, S. Squarcione: Pattern of bacterial meningitis in Italy, 1994. *European Journal of Epidemiology* 13: 317-321,1997
56. Schielke E.: Der bakterielle Hirnabszeß. *Nervenarzt* (1995) 66: 745-753
57. Schmidt, H.: Theoretische Aspekte der bakteriellen Meningitis. *Psycho* 23 (1997), 548-554
58. Schmidt-Wolf G., H.P.R. Seeliger, A. Schretten-Brunner: Menschliche Listeriose-Erkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland, 1969-1985. *Lbl Bakt Hyg A* (1987): 472-486
59. Schmutzhard E., K.J. Williams, G.Vukomirovits, V.Chmelik, B. Pfausler, A.Featherstone and the Meropenem Meningitis study group: A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1995) 36, Suppl A; 85-97
60. Segreti J., A.A. Harris: Acute bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North America*: 10,4 (1996), 797-809
61. Skogberg K., J. Syrjänen, M. Jahkola, O.V. Renkonen, J. Paavonen, J. Ahonen, S. Kontiainen, P. Ruutu, V. Valtonen: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14: 815-21
62. Suchat A.,K. Robinson, J.D. Wenger, L.H. Harrison, M. Farley, A.L. Reingold, L. Lefkowitz, B.A. Perkins: Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6
63. Swartz M.N.: Bacterial meningitis, more involved than just the meninges. *N Eng J Med* 1984; 311: 912-914
64. Szugs Ch., Noack R., Bakterielle Meningitis. In: H. Henkes, H.W. Kölmel: Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Handbuch und Atlas* 1993; II-2, 1-26
65. Tunkel A., Scheld W., Acute bacterial meningitis in adults. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 1994, 215-239
66. Tunkel A.R., B. Wispelwey, W.M. Scheld: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 112: 610-623
67. Tunkel A.R., Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Ann Rev Med* (1993); 44: 103-120
68. Tunkel A.R., Scheld W.M.: Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995; 346: 1675-80
69. Van Hoeck K.J., L.M. Mahieu, M.H. Vaerenberg, K.J. Van Acker: A retrospective epidemiological study of bacterial meningitis in an urban area in Belgium. *Eur J Pediatr* (1997) 156: 288-291
70. Wenger J.D., A.W. Hightower, R.R. Facklam, S. Gaventa, C.V. Broome: Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. The bacterial meningitis study group. *J Infect Dis* 162: 1316-23,1990
71. Weststrate W., A. Hijdra, J. de Gans: Brain infarcts in adults with bacterial meningitis. *The Lancet* 1996; 347: 399
72. Yildizhan A., A. Pasaoglu, B. Kandemir: Effect of dexamethasone on various stages of experimental brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 96: 141-148

73. Zahner B. et al: Die eitrige Meningoenzephalitis- Untersuchungen zum Verlauf und zur Prognose. Fortschritte Neurologie Psychiatrie 63 (1995) 220-226
74. Zysk G., R. Nau, H.W. Prange: Bakterielle ZNS-Infektionen bei Erwachsenen in Südniedersachsen. Nervenarzt 65 (1994) 527-535
75. Bakterielle Meningitis in Chemotherapie Mai/Juni 1997: 17-19
76. Bakterielle Meningitis / Meningoenzephalitis. In: Checkliste Neurologie. H. Grehl, F. Reinhardt (Hrsg) 2000, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
77. Meropenem-A new parenteral broad spektrum antibiotic. The Medical Letter. Vol 38 (Issue 984), 1996
78. Epidemiologisches Bulletin Nr.9/2001, Robert-Koch Institut
79. WHO(2000) Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical guidelines. 2nd edition. Internet WHO/EMC Web Site.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Karl Pfadenhauer für die engagierte, freundliche und geduldige Betreuung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

- Name: Ivancic, geb. Juutinen
- Vorname: Jonna Maria
- Anschrift: Badanger 21d
86157 Augsburg
- Geburtsdatum: 08.12.1972
- Geburtsort: Espoo/ Finnland
- Staatsangehörigkeit: deutsch, seit 1988
- Familienstand: verheiratet mit Dr. Robert Ivancic

Ausbildung

- Schulausbildung:
1979-1983 Grundschule Bergen/Oberbayern
1983-1988 Chiemgaugymnasium Traunstein
1988-1992 Ludwigsgymnasium Straubing
1992 Abitur (Allgemeine Hochschulreife)
- Studium:
WS 92/93: Pharmazie an der LMU München
SS 93 - WS 94/95: Medizin an der LMU München
SS 95 - WS 97/98: Medizin an der TU München
SS 98 – SS 99: Medizin (PJ) an der LMU München
- Praktisches Jahr:
Innere Medizin: Klinikum Augsburg
Neurologie: Städtisches Krankenhaus Harlaching / München
Chirurgie: Klinikum Augsburg
- Prüfungen:
Frühjahr 95: Physikum
Frühjahr 96: 1. Staatsexamen
Frühjahr 98: 2. Staatsexamen
Mai 99: 3. Staatsexamen (Gesamtnote: 2,5)

Berufliche Tätigkeit

- AIP:
01.07.99 - 30.09.2000 Krankenhaus Friedberg, Innere Medizin
01.10.- 31.12.2000 Krankenhaus Friedberg, Chirurgie
- Approbation 01.01.2001
- Assistenzärztin:
01.01.-31.05.2001 Krankenhaus Friedberg, Chirurgie
01.06.2001-30.04.2002 Krankenhaus Friedberg, Innere Medizin
seit 01.05.2002 Allgemeinarztpraxis Dr. Krug und Dr. Wember,
Stadtbergen
bei Augsburg
- Facharztprüfung Allgemeinmedizin 12.11.2003