

Mitteilungen

Jahrgang 2, 2/2002



Vorstand:

W. Grisold
(Präsident)

B. Mamoli
(Präsident past)

W. Poewe
(Präsident elect)

E. Auff
(Kassier)

G. Ladurner
(Kassier-Stellvertreter)

F. Aichner
(Sekretär)

E. Ott
(Sekretär-Stellvertreter)

W. Soukop
(Bundesfachgruppenobmann)

M. Ackerl
(Bundesfachgruppenobmann-
Stellvertreter)

Redaktion:

F. Aichner

H.-P. Haring

LNK Wagner-Jauregg

Abteilung Neurologie

Wagner-Jauregg-Weg 15

4021 Linz

Tel.: 0732/6921-2131

Fax: 0732/6921-204

E-mail:

Franz.Aichner@wj.lkh.ooe.gv.at

HansPeter.Haring@wj.lkh.ooe.gv.at

Verlag: Krause &

Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Druckerei Bösmüller

Obere Augartenstraße 32

1020 Wien

E. Schmutzhard

State of the art:

Aktuelle Aspekte der Therapie von akuten ZNS-Infektionen

Mitt Österr Ges Neurol 2002; 2 (2) 2–8

Homepage:

**www.kup.at/
MitteilungenOEGN**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

State of the art: Aktuelle Aspekte der Therapie von akuten ZNS-Infektionen

E. Schmutzhard



E. Schmutzhard

Verlauf und Prognose

Mittels antimikrobieller Chemotherapie behandlungsbedürftige und behandelbare Infektionen des zentralen Nervensystems (d. h. bakterielle Meningitis, Herpes simplex-Enzephalitis, Neuroborreliose) sind in Mitteleuropa mit einer Inzidenz von 10–30 Personen/100.000/Jahr eher seltene Erkrankungen, bedürfen jedoch aufgrund der in der Akutphase dramatischen Symptomatik mit sich rasch entwickelnder neurologischer Herdsymptomatik und einem potentiell lebensbedrohlichen intrakraniellen Druck mit entsprechender Morbidität und Mortalität raschestmöglichster, gezielter therapeutischer Intervention. Neben der antimikrobiellen Chemotherapie sind die schnellstmögliche intensivmedizinische Betreuung, das Erkennen und die appropriate Therapie von Komplikationen essentiell. Insbesondere bei bestimmten viralen Infekten (z. B. FSME) ist die vorbeugende, präventive, aktive Immunisierung unverzichtbar.

Während in der Vorantibiotikaära Mortalitäten von 70–100 % bei der bakteriellen Meningitis beschrieben wurden, hängen heute die Mortalitätsraten vor allem vom Erreger und vom Alter des Patienten sowie vom klinisch-neurologischen Zustand zu Therapiebeginn ab: Bei Säuglingen bestehen erregerunabhängig Sterblichkeitsraten von 10–25 %, bei Kleinkindern und Kindern von 3–7 % und bei Erwachsenen von 10–25 %. Erregerabhängig finden sich Mortalitätsraten bei Pneumokokkenmeningitis von bis zu 20 %, bei Meningokokkenmeningitis von 5–10 %, bei überwiegender Meningokokkensepsis bis zu 25 % und bei der *H. influenzae* Typ B-Meningitis von bis zu 3 %.

Die Prognose einer Herpes-Enzephalitis hängt ebenfalls vom Lebensalter und vom neurologischen Zustand zum Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie ab, im Durchschnitt beträgt sie 20 %.

Antimikrobielle Therapie der akuten bakteriellen Meningitis

Die Tabellen 1–4 listen die empirische bzw. fokussierte antibiotische Therapie und ihre Dosis auf. Abbildung 1 stellt den empfohlenen Managementalgorithmus dar.

Behandlungsdauer:

- Meningokokken: 7–10 Tage
- Pneumokokken: 10–14 Tage
- HiB: 7–14 Tage
- Listerien: 3–6 Wochen
- Gruppe B-Streptokokken, Staphylokokken, gramnegative Stäbchen: bis zu 3 Wochen

Eine Lumbalpunktion 24–48 Stunden nach Antibiotikabeginn ist zu empfehlen, vor allem um die Sterilisierung des Liquors feststellen zu können. Zu diesem Zeitpunkt ist die Zellzahl im Liquor nicht selten noch weiter angestiegen, und die Gramfärbung kann noch positiv sein, wenn gleich die Kultur negativ bleibt, da die in der Gramfärbung gesehenen Erreger nicht mehr vermehrungsfähig sind.

Die nach Beendigung der Antibiotikatherapie durchgeführte abschließende Lumbalpunktion unterstützt den klinischen Eindruck, die Afebrilität und die Normalisierung der Entzündungsparameter im Serum (Leukozytenzahl, CRP). Ein persistierendes Fieber über 10 Tage ist praktisch

nie durch die Meningitis selbst bedingt, sondern muß Anlaß geben, nach anderen Ursachen zu suchen, wie z. B. subdurales Empyem, extrazerebrale infektiöse Foci, medikamenteninduziertes Fieber etc.

Ein guter Therapieerfolg ist gegeben, wenn der Liquor innerhalb von 24 Stunden steril wird, die Liquorglukose nach 3 Tagen 40 mg/dl erreicht und das Liquoreiweiß nach 5–7 Tagen wieder im Normbereich ist, Fieberfreiheit besteht und die Zellzahl im Liquor unter 30/mm³ liegt. Zur Entlassung aus dem Krankenhaus muß eine komplette Normalisierung der Laborwerte nicht abgewartet werden, entscheidend ist neben den o. a. Laborparametern der klinische Verlauf und Zustand.

Adjuvante Therapie

Bakteriolytisch wirkende Antibiotika setzen bakterielle Zellwandbestandteile in überwältigender Menge frei, diese führen zu einer akuten Stimulation der inflammatorischen Kaskade mit Freisetzung von Zytokinen (TNF alpha, Interleukin 1 u. a.) und Prostaglandinen. Aus diesem Grunde könnte es möglich sein, daß eine Reduktion der Entzündungsantwort im Subarachnoidalraum mittels antiinflammatorischer Agenzien gemeinsam mit der Antibiotikatherapie den Verlauf und das Langzeitergebnis bei einem Patienten mit einer community-akquirierten bakteriellen Meningitis günstig beeinflusst. Unter dieser Vorstellung wurde in bisher 9 randomisierten, doppelblinden Studien Dexamethason verabreicht. Bei Säuglingen und Kindern ist

Dexamethason imstande, die postmeningitische Hörminderung/Taubheit (sensorineurale) signifikant zu reduzieren.

Eine tägliche Dosis von 10 bis 12 mg/m² Körperoberfläche (= 0,6 mg/kg Körpergewicht), auf 4 Tagesdosen aufgeteilt, wird für die Dauer von 3 bis 4 Tagen empfohlen. Wenn Kortikosteroide verabreicht werden, sollen sie unmittelbar vor oder zumindest gleichzeitig mit der ersten intravenösen Dosis des Antibiotikums verabreicht werden. Eine eben erst beendete Studie (European Meningitis Trial) zeigte, daß erwachsene Patienten, die Dexamethason erhielten, eine niedrigere Morbidität und Mortalität bei Pneumokokkenmeningitis aufwiesen (persönliche Mitteilung). Die Publikation der Ergebnisse muß abgewartet werden, bevor eine definitive Empfehlung zum Gebrauch von Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit einer community-akquirierten Meningitis gegeben werden kann.

Neben den Kortikosteroiden wurden nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, Prostaglandinhibitoren, antiendotoxinbindende Substanzen, monoklonale Antikörper gegen Endotoxin, Adhäsionsmoleküle, Zytokine etc., Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Antagonist (Pentoxifyllin), Thalidomid (welches imstande ist, die TNF-alpha-

Tabelle 1: Empirische antibiotische Therapie der bakteriellen Meningitis, Alter als Hinweis auf Erreger

Alter	Antibiotische Therapie	Erreger
0–4 Wochen	Ampicillin + Cefotaxim oder Ampicillin + Aminoglykosid	Gruppe B-Streptokokken, E. coli, Listerien
4 Wochen – 3 Monate	Ampicillin + Cefotaxim/Ceftriaxon	Gruppe B-Streptokokken, E. coli, Listerien, H. influenzae
3 Monate – 18 Jahre	Penicillin G oder Cefotaxim/Ceftriaxon	Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, H. influenzae
> 18 Jahre	Penicillin G oder Cefotaxim/Ceftriaxon	Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae
> 50 Jahre	Ampicillin + Cefotaxim/Ceftriaxon	Streptococcus pneumoniae, Listerien, Neisseria meningitidis, gramnegative Stäbchen

Tabelle 2: Semiempirische Therapie der community-akquirierten Meningitis (nach Gramfärbung)

Gramfärbung	Antibiotische Therapie
Grampositive Kokken	Drittgenerations-Cephalosporin, evtl. Penicillin; USA: Vancomycin + Drittgenerations-Cephalosporin
Gramnegative Kokken	Penicillin G
Grampositive Stäbchen	Ampicillin
Gramnegative Stäbchen	Breitspektrum-Cephalosporin (+ evtl. Aminoglykosid) oder Carbapenem

Tabelle 3: Erregerorientierte antibiotische Therapie

Erreger	Therapie der 1. Wahl	Alternativtherapie
Bacteroides fragilis	Metronidazol	Chloramphenicol
Enterobacteriaceae	Cephalosporin der 3. Generation plus Aminoglykosid	Carbapenem
Enterokokken	Ampicillin plus Aminoglykosid	Vancomycin
H. influenzae Typ B Beta-Lactamase-negativ	Ampicillin	Cephalosporin der 3. Generation
Beta-Lactamase-positiv	Cephalosporin der 3. Generation	
Listeria monocytogenes	Ampicillin	Penicillin G
Neisseria meningitidis	Penicillin	Ampicillin oder Cephalosporin der 3. Generation
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim plus Aminoglykosid	Piperacillin plus Aminoglykosid oder Ciprofloxacin (oder Carbapenem)
Staphylococcus aureus, epidermidis	Oxacillin, plus ev. Rifampicin oder Fosfomycin	Fosfomycin plus Rifampicin (oder Vancomycin plus Rifampicin)
Koagulasenegative Staphylokokken	Vancomycin	
Streptococcus pneumoniae penicillinempfindlich	Penicillin G	Cephalosporin der 3. Generation
S. pneumoniae teilresistent gegenüber Penicillin	Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol
S. pneumoniae penicillinresistent	Vancomycin plus Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol
Gruppe B-Streptokokken	Penicillin G	Ampicillin oder Cephalosporin der 3. Generation

Freisetzung zu blockieren) sowie Antioxidantien verabreicht, ohne jedoch das Ergebnis zu beeinflussen. Die maximal mögliche Flüssigkeitsrestriktion bei Kindern führt eher zu einer Verschlechterung des Verlaufs und der Langzeitergebnisse einer kindlichen bakteriellen Meningitis. Letztlich ist darauf hinzuweisen, daß bei bakterieller Meningitis durch multiresistente Pneumokokken durch eine Reduktion der meningealen Inflammation und damit Reduktion der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (z. B. durch Steroide) es nicht möglich ist, ausreichende Liquor-Vancomycinspiegel zu erreichen.

Interdisziplinäre Therapie

Ein Patient mit einer bakteriellen Meningitis und einem begleitenden Sepsissyndrom bedarf aggressiver und invasiver intensivmedizinischer Maßnahmen, wie z. B. zentralvenöser Katheter, eventuell sogar Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter), frühzeitige Intubation und kontrollierte Beatmung, ausreichendes und kontrolliertes Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, ausreichende Analgosedierung und frühzeitige parenterale, so rasch wie möglich jedoch auf enteral umgestellte Ernährung.

Therapie der Komplikationen

Erhöhter Hirndruck

Wenngleich nur ca. 5 % der Patienten mit einer akuten bakteriellen Meningitis massiv erhöhte Hirndruckwerte (bis zu 50 mmHg) aufweisen, besteht eine leichte bis mäßiggradige Hirndruckerhöhung beim Großteil dieser Patienten.

Tabelle 4: Dosierung der antibiotischen Therapie

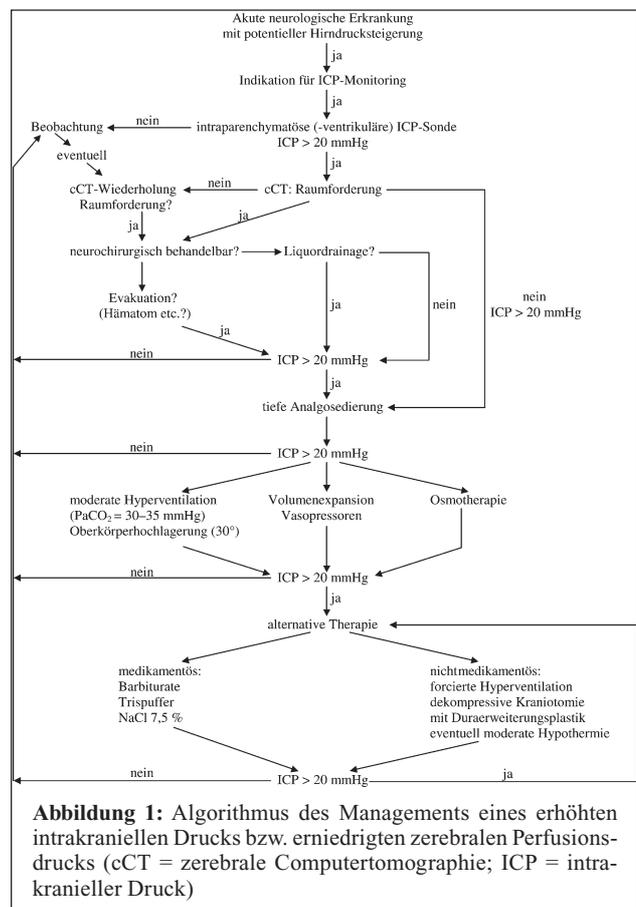
	Erwachsene (Tagesdosis und Dosierungsintervall)	Kinder (Tagesdosis in mg/kg KG und Dosierungsintervall)
Ampicillin	6–20 g (4 Std.)	300–400 (4 Std.)
Azlozillin	15–20 g (6–8 Std.)	–
Cefotaxim	6–12 g (8 Std.)	200 (6 Std.)
Ceftazidim	6–12 g (8 Std.)	200 (8 Std.)
Ceftriaxon	2–4 g (24 Std.)	80–100 (24 Std.)
Chloramphenicol	3–4 g (6 Std.)	100 (6 Std.)
Ciprofloxacin	800–1200 mg (8–12 Std.)	–
Cotrimoxazol	960 mg (12 Std.)	–
Flucloxacillin	10–20 g (4 Std.)	–
Fosfomycin	12–24 g (8 Std.)	200–300 (8 Std.)
Gentamycin, Tobramycin	240–360 mg (8 Std.)	5 (8 Std.)
Meropenem	6 g	–
Metronidazol	2000 mg	15 über 1 Std., dann 30 (6 Std.)
Mezlozillin	15–20 g	–
Penicillin G	20–40 Mio E (4 Std.)	250.000 E (4 Std.)
Piperacillin	12–20 g (8 Std.)	200–300 (8 Std.)
Rifampicin	600 mg (1mal) (10 mg/kg KG)	–
Teicoplanin	400 mg (8 Std.)	–
TMP-SMZ	480 mg + 2400 mg (8 Std.)	10 / 50 (8 Std.)
Vancomycin	2–3 g (6 Std.)	40 (6 Std.)

TMP-SMZ: Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Rechtzeitiges Erkennen und ebenso rechtzeitige Therapie sind essentiell.

Ein erhöhter Hirndruck kündigt sich mit Bewußtseinsstörung und vegetativen Symptomen (Erbrechen) an, bei Fortschreiten wird der Patient komatös, eine Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion der Pupillen, Dekortikations- und Dezerebrationschablonen sowie Sistieren der Hirnstammreflexe sind die entsprechenden klinisch-neurologischen Korrelate des weiteren Fortschreitens des intrakraniellen Druckes. Da die Hirndruckentwicklung sehr rasch vor sich geht, ist eine Stauungspapille (Papillenödem) nur sehr selten (< 1 %) zu sehen. Bei erhöhtem intrakraniellen Druck führt eine Lumbalpunktion zur Beschleunigung der transtentoriellen und letztlich transforaminellen Herniation. Neben dem für eine bakterielle Meningitis typischen diffusen Hirnödem kann ein Hydrozephalus (Pyozephalus) für eine Hirndruckerhöhung hauptverantwortlich sein. Dieser erfordert schnellstmöglich eine externe Ventrikeldrainage zur Hirndruckreduzierung.

Bei einer akuten bakteriellen Meningitis ist ein diffuses Hirnödem meist eine Kombination eines vasogenen, eines zytotoxischen und eines interstitiellen Ödems. Ein zusätzliches Sepsissyndrom aggraviert die vasogene, ein Hydrozephalus die interstitielle Komponente. Sowohl ein Sepsissyndrom als auch eine beginnende Hirndruckerhöhung sind absolute Indikationen für ein frühzeitiges intensivme-



dizinisches Management, insbesondere rasche Intubation und mechanische Ventilation. Obwohl eine aggressive Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$) zu einer vorübergehenden weiteren Hirndrucksenkung beitragen kann, ist großer Wert darauf zu legen, daß PaCO_2 -Werte $< 30 \text{ mmHg}$ nicht erreicht werden, da im Rahmen der Entzündungskaskade die zusätzliche, durch die Hyperventilation erreichte Vasokonstriktion den Vasospasmus aggravieren und zur fokalen oder diffusen Hirnparenchymischämie führen könnte. Eine Osmotherapie mit Mannit (oder Glycerol oder Sorbit) darf nur als Bolustherapie, unter Aufrechterhaltung einer Serumosmolarität um 320 mOsm/l durchgeführt werden. Eine mehr als 48 Stunden lange Mannittherapie führt durch Einwanderung der osmotisch wirksamen Mannitmoleküle in den intrazellulären Raum zum Reboundphänomen und möglicherweise zur Verschlechterung des Hirnödems in der Spätphase. Eine Barbiturattherapie (Pentobarbital, Thiopental) wird nur unter engmaschigster EEG-Kontrolle – bis zum Erreichen eines „Burst suppression-Musters“ – durchgeführt. Größter Wert ist auf die Hautpflege zur Vermeidung von „Barbituratblasen“ zu legen. Wenngleich Steroide (Dexamethason) imstande sind – zumindest unter den experimentellen Bedingungen des Tierversuches –, das vasogene und das interstitielle Ödem günstig zu beeinflussen, ist der Einsatz von Dexamethason zur Hirnödemtherapie bei schwerster bakterieller Meningitis derzeit (noch) nicht gerechtfertigt (siehe oben). Die Permeabilität zerebraler Kapillarendothelien (Blut-Hirn-Schranke) wird durch Dexamethason gesenkt und damit das vasogene Hirnödem reduziert. Möglicherweise führt dieser Mechanismus jedoch zu einer Verschlechterung der Penetration der Antibiotika durch die Blut-Hirn-Schranke. Da bei deutlich gesteigertem intrakraniellen Druck der Perfusionsdruck nur schwer aufrechterhalten werden kann, vor allem bei Patienten, die im Rahmen eines begleitenden Sepsissyndroms eine arterielle Hypotonieneigung zeigen und auch auf hohe Dosen von Katecholaminen nicht mehr ausreichend ansprechen, kommt es zur Minderperfusion des Gehirns und damit zu einer doppelt bedingten Reduktion des Antibiotikaangebotes im intrakraniellen Raum.

Eine bilaterale Kraniotomie mit Duraerweiterungsplastik ist im Einzelfall als *ultima ratio* zu diskutieren.

Hydrozephalus (Pyozephalus)

Ein Hydrocephalus aresorptivus bzw. ein Hydrocephalus occlusus (Pyocephalus) führen zu rasch steigendem, lebensbedrohlichem intrakraniellen Druck. Eine raschestmögliche externe Ventrikeldrainage, die bei Pyozephalus eventuell bilateral angelegt werden muß (bei Okklusion des 3. Ventrikels), führt zur prompten Hirndrucksenkung.

Zerebrale Krampfanfälle

Bei bis zu 30 % der Patienten (besonders Kinder und Erwachsene mit Pneumokokkenmeningitis) kommt es in den ersten Tagen ihrer Erkrankung zu meist generalisierten

tonisch-klonischen Anfällen. Schwere bzw. langdauernde Anfälle, insbesondere ein generalisierter tonisch-klonischer Status epilepticus, sind *per se* lebensbedrohliche Krankheitsbilder und verschlechtern die Prognose. Eine raschestmögliche Applikation von Diazepam $10\text{--}20 \text{ mg i.v.}$ bei Bereithaltung des Intubationsinstrumentariums unterbricht den tonisch-klonischen Anfall. Sollten die tonisch-klonischen Aktivitäten nach 20 mg Diazepam (oder Lorazepam) nicht sistieren, wird Diphenylhydantoin in der Dosis von 250 mg intravenös gegeben. Diese Dosis kann bis zur Gesamtdosis von 1000 mg wiederholt werden. Wenn das Anfallsgeschehen auch mit dieser sequentiellen Therapie nicht unterbrochen werden kann, bedarf es einer Barbituratnarkose. Spätestens zu diesem Zeitpunkt ist der Patient intubationspflichtig.

Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement

Eine Flüssigkeitsrestriktion ist unter keinen Umständen indiziert, sie führt zur Verschlechterung der Prognose. Andererseits führt ein SIADH (bei Kindern nicht selten beobachtet) zur Hyponatriämie, deren Ausmaß und Dauer mit dem Auftreten neurologischer Langzeitschäden korreliert. Aus diesem Grunde ist eine (nur auf Intensivstationen durchzuführende) ausgewogene Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes essentiell. Engmaschigste Elektrolytkonzentrationsmessungen im Serum und im Harn sind unabdingbar notwendig. Bei Hyponatriämien von $< 130 \text{ mEq/l}$ ist die Natriumzufuhr vorsichtig, aber kontinuierlich notwendig, $1\text{--}2$ stündliche Elektrolytkontrollen verhindern ein zu rasches Anheben des Serumnatriumspiegels und damit die Gefahr einer pontinen Myelinolyse.

Subdurale Ergüsse

In seltenen Fällen kompliziert ein raumfordernd wirksamer subduraler Erguß eine bakterielle Meningitis. Dieser, oder wenn Hinweise auf ein subdurales Empyem (siehe dort) bestehen, erfordert nur bei raumfordernder Wirkung eine neurochirurgische Intervention (externe Ableitung).

Therapie der Vaskulitis (Arteritis)

Neben dem diffusen Hirnödem führt eine Lumeneinengung im Rahmen vaskulitischer Prozesse zu einer zusätzlichen Reduktion der zerebralen Perfusion und damit zur Ischämiegefahr. Bevor das Fortschreiten des intrakraniellen Drucks zu einem Zusammenbrechen der zerebralen Autoregulation führt, kann eine vaskulitis-(vasospasmus-) bedingte Lumeneinengung der Gefäße eventuell mit einer Triple-H-Therapie (Hypertonie, Hypervolämie, Hämodilution) – in Anlehnung an die Vasospasmustherapie der Subarachnoidalblutung – behandelt werden. Kardiopulmonales Monitoring (evtl. mit Swan-Ganz-Katheter) ist bei der Triple-H-Therapie unerlässlich. Katecholamine (Dopamin, Dobutrex, Arterenol, Neosynephrine), Flüssigkeitsmengen (Ringerlaktat, NaCl etc.) bis zu $10 (15) \text{ Liter pro Tag}$ sowie Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke stellen das intensiv-

medizinische Grundgerüst der Triple-H-Therapie dar. Neben dem kardiopulmonalen Monitoring ist ein engstes Monitoring der Flüssigkeitsbilanz und der Elektrolyte unbedingt notwendig.

Septische Hirn-/Sinusvenenthrombose

Obwohl keine etablierten Studien über die Wirksamkeit der bei blander Sinusthrombose akzeptierten Vollheparinisierung bestehen, wird diese empfohlen, da bei alleiniger antibiotischer Therapie die Mortalität einer septischen Sinusvenenthrombose bei über 50 % liegt.

Prophylaxe

Meningokokken

Chemoprophylaxe

Die Meningokokkenübertragung erfolgt meist bei engem Kontakt, Kinder unter 3 Jahren sind jedoch kaum Keimträger. Das Risiko einer Übertragung von Meningokokken im engen familiären/häuslichen Bereich ist 500- bis 800fach erhöht, wobei der räumliche Abstand zur erkrankten Person direkt mit dem Infektionsrisiko korreliert. Grundsätzlich gilt, wie bei HiB, daß nur Patienten mit einem „Kissing mouth“-Kontakt eine Chemoprophylaxe verabreicht bekommen sollen. Ein „Kissing mouth“-Kontakt bedeutet, daß eine Person mit dem Indexfall mindestens vier Stunden pro Tag kontinuierlich im selben Raum verbracht hat. In Schulen, Kindergärten, Heimen und Kasernen ist eine Prophylaxe nur bei einer Häufung von Meningokokkenerkrankungen bzw. Epidemien indiziert. Rifampicin, 2 × 600 mg durch 2 Tage hindurch, hat eine Keimträgereradikationsrate von mehr als 90 %. Eine Kombination mit Doxizylin (2 × 100 mg bei Erwachsenen) erreicht eine Eradikationsrate von über 99 %. Als Alternativen kommen Ciprofloxacin (2 × 400 mg täglich durch 4 Tage) oral oder Ceftriaxon (bei Schwangerschaft) in Frage. Da durch die konventionelle Meningitistherapie (z. B. Penicillin G intravenös) die Meningokokken nicht zuverlässig aus dem nasopharyngealen Raum eliminiert werden, wird vor der Entlassung aus dem Krankenhaus eine Rifampicinprophylaxe beim Patienten selbst empfohlen (Dosis siehe oben). Krankenhauspersonal und Notfallmedizinische Erstsorger sollen nur bei engstem Kontakt mit dem Patienten (z. B. Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation) einer Chemoprophylaxe zugeführt werden.

Immunprophylaxe

Ein tetravalenter Impfstoff gegen die Gruppen A, C, Y und W 135 steht zur Verfügung. Nur exponierte Personen sollen geimpft werden, z. B. Reisende in Epidemiegebiete oder Hochendemiegebiete Afrikas, Südasiens und eventuell Südamerikas sowie engste Kontaktpersonen eines an einem dieser vier Serotypen Erkrankten.

Pneumokokken

Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe ist nur bei Kindern mit Mukoviszidose, bei Splenektomierten, bei Patienten mit nephroti-

ischem Syndrom, Sichelzellanämie und anderen immunsuppressiven Erkrankungen bzw. Zuständen indiziert. Für Patienten mit Liquorfistel zeigt eine Chemoprophylaxe keine Wirksamkeit. Es wird Penicillin oral mit einer Dosis von 60.000 Einheiten/kg KG/Tag (aufgeteilt auf 3 Einzeldosen) für die Dauer von 1 Woche verabreicht. Im Nasopharyngealraum kommt es nur bei ca. 60 % zu einer Kolonisierungsverhinderung.

Immunprophylaxe

Der 23valente Impfstoff deckt die wesentlichen Serotypen (der insgesamt 84) ab, alle eine Meningitis verursachenden Serotypen sind inkludiert. Bei unter 2jährigen ist der Antikörperanstieg unzuverlässig. Der Impferfolg bei Erwachsenen beträgt 90–95 %, der Impfschutz beträgt 5–8 Jahre. Die Immunisierung wird bei älteren Menschen, immunsupprimierten Menschen (z. B. Diabetes mellitus), vor allem aber bei Patienten mit angeborener Asplenie oder Zustand nach Splenektomie bzw. bei funktioneller Hypo- oder Asplenie (z. B. bei Sichelzellanämie oder Thalassämie) empfohlen. Der Impferfolg wurde bisher an der Reduktion von pulmonalen Pneumokokkeninfekten gemessen, eine Reduktion der Pneumokokkenmeningitis war nie Gegenstand einer wissenschaftlichen Untersuchung. Eine operative Sanierung von Liquorfisteln, Knochen- oder Duralücken ist essentiell.

Management der Herpes simplex I-Enzephalitis

Antimikrobielle Therapie (HSV I-Enzephalitis)

Das therapeutische Management eines Patienten mit einer Symptomatik, die auf eine HSV I-Enzephalitis hinweist, muß parallel zur diagnostischen Aufarbeitung die unverzügliche Einleitung der spezifischen antiviralen Therapie vorrangigst beinhalten. Die neurologische Symptomatik, insbesondere die Bewußtseinslage zum Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie, sowie das Alter des Patienten sind die entscheidenden prognostischen Faktoren im Hinblick auf Langzeitmortalität und -morbidity. Dies bedeutet, daß zum Zeitpunkt der ersten differentialdiagnostischen Überlegung in Richtung HSV I-Enzephalitis unverzüglich mit der antiviralen Therapie mit Azyclovir 10 (bis 20) mg/kg KG alle 8 (6) Stunden intravenös begonnen werden muß. Dies ist umso leichter zu verantworten, da die Nebenwirkungsrate von Azyclovir sich auf eine geringe Nephrotoxizität (reversibel) und die sehr selten beobachtete Entwicklung von psychiatrischen Auffälligkeiten (transient) beschränkt. In Einzelfällen wurden eine diskrete Thrombozytopenie sowie eine minimale Erhöhung der Transaminasen beobachtet. Die Azyclovirtherapie kann bei Eintreffen einer negativen PCR aus dem Liquor cerebrospinalis gestoppt werden, in den meisten Fällen wird zwischenzeitlich die diagnostische Eingrenzung mittels Zusatzuntersuchung bereits weitere Klarheit verschafft haben. Eine Hirnbiopsie scheint nur in den wenigen Fällen, in denen von der Klinik her (evtl. Bildgebung, EEG) der dringende Verdacht auf eine Herpes simplex I-Enzephalitis besteht und bei denen die PCR im

Liquor negativ ist, indiziert zu sein. Sie sollte unter allen Umständen MR-tomographisch gesteuert (Stereotaxie bzw. Neuronavigation) durchgeführt werden.

Adjuvante Therapie

Jeder Patient mit dem Verdacht, unter allen Umständen aber jeder Patient mit gesicherter Herpes simplex I-Enzephalitis muß auf einer Intensivstation zu Monitoringzwecken, vor allem aber für die adjuvanten therapeutischen Maßnahmen aufgenommen werden. Frühzeitiges Erkennen einer Hirndruckentwicklung erfordert rechtzeitige Intubation, vorsichtige Hyperventilation, Oberkörperhochlagerung sowie in Einzelfällen auch eine Osmotherapie (Mannit 20 %, 100–250 ml). Eine Steroidtherapie wurde bisher beim Menschen als adjuvante Therapie noch nicht erfolgreich eingesetzt, wenngleich in Einzelfallberichten – ebenso wie über Interferongabe – darüber berichtet wurde. Im Tierversuch scheint allerdings eine frühzeitige Steroidgabe die mittelfristige Überlebensqualität günstig zu beeinflussen. Ebenfalls nur in Einzelfällen wurde ein erfolgreiches Management eines fokal akzentuierten diffus erhöhten Hirndrucks durch eine großzügige osteoklastische Kraniotomie mit Duraerweiterungsplastik durchgeführt.

Patienten, die beatmungspflichtig sind, werden am besten mit einem Sedativum, das *per se* auch antikonvulsiv wirkt, sediert. Midazolam oder Propofol eignen sich dafür bestens. Bei einem singulären, meist initialen, generalisierten tonisch-klonischen Anfall (evtl. fokal eingeleitet) kann in den ersten Tagen, sofern keine Intensivpflichtigkeit die Analgosedierung und Intubation erforderlich macht, eine Benzodiazepintherapie (z. B. 30 mg Diazepam/24 Stunden) gegeben werden. Entsprechendes klinisches und elektroenzephalographisches Monitoring ist angezeigt. Nur selten ist eine Dyphenylhydantointherapie nötig, bei sehr später Diagnose können Anfälle auch in einen potentiell lebensbedrohlichen generalisierten Status epilepticus übergehen. Gehäufte Anfälle sind immer eine Indikation zur notfallmäßigen Aufnahme auf eine Intensivstation, ein symptomatischer Status epilepticus bedarf unter allen Umständen des gesamten Registers der neurologischen Intensivmedizin, inklusive Beatmung und evtl. Barbituratnarkose (bis hin zum Burst suppression-Muster im EEG). Frühestmögliche enterale Ernährung, wenn notwendig über eine nasal gelegte Magensonde, Thromboseprophylaxe, Streß-Ulkus-Prophylaxe und Verhinderung von Dekubitalulzera durch entsprechend frühzeitige pflegerische und auch rehabilitative Maßnahmen sind wesentliche Bestandteile des intensivmedizinischen Managements eines HSV I-Enzephalitispatienten.

Therapie der Neuroborreliose

Antibiotische Therapie

Ziele der antibiotischen Therapie der Lyme-Borreliose sind,

- die frühe Dissemination mit ihren assoziierten Symptomen zu stoppen,

- die Organmanifestationen oder die Progression von bereits eingetretenen Organmanifestationen zu verhindern und
- bereits vorhandene Symptome zu bessern.

In Tabelle 5 ist die derzeit akzeptierte antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose aufgelistet, gegliedert nach Stadium bzw. Akuität der Erkrankung und Lebensalter.

Adjuvante Therapie

Die radikulitischen Schmerzen einer frühen Neuroborreliose benötigen eine aggressive analgetische Therapie, zumindest in den ersten wenigen Tagen. Eine Kortikosteroidtherapie erscheint nicht angezeigt, eine prospektive kontrollierte Studie bewies, daß die Schmerzreduktion durch Steroide nicht beeinflußt wird. Da bei einzelnen Patienten mit chronischer Neuroborreliose ein Versagen der antibiotischen Therapie mit einer vorausgehenden Steroidtherapie in Zusammenhang gebracht wurde, kann diese auch bei einer späten Neuroborreliose nicht empfohlen werden. Grundsätzlich haben also Steroide im Management einer Neuroborreliose keinen Platz.

Tabelle 5: Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose

Manifestation/Stadium	Therapie (Tagesdosis)	Therapiedauer
Erythema migrans		
Erwachsene	Doxyzyklin 2 × 100 mg p.o.	2–4 Wochen
	Alternativen: Amoxicillin 3 × 500 mg i.v. oder p.o.	2–4 Wochen
Kinder (< 8 Jahre)	Cefuroxim 2 × 500 mg p.o.	2–4 Wochen
	Amoxicillin 25–50 mg/kg KG i.v. oder p.o.	2–4 Wochen
	Cefuroxim 2 × 250 mg p.o. Erythromycin 30 mg/kg KG p.o.	2–4 Wochen
Frühe Neuroborreliose		
Erwachsene	Ceftriaxon 2 g i.v.	2–4 Wochen
	Doxyzyklin 2 × 100 mg p.o.	3–4 Wochen
	Cefotaxim 3 × 2 g i.v.	2–4 Wochen
Kinder	Penicillin G 20–30 Mio E/Tag i.v.	2 Wochen
	Ceftriaxon 75–100 mg/kg KG i.v. (max. 2 g)	2–4 Wochen
	Penicillin G 300.000 E/kg i.v.	2 Wochen
Späte Neuroborreliose		
Erwachsene	Ceftriaxon, Cefotaxim, oder Penicillin G (Dosis s.o.)	4 Wochen
	Doxyzyklin 2 × 100–2 × 200 mg p.o.	4 Wochen
Kinder	Ceftriaxon i.v. oder Penicillin G i.v. (s. o.)	4 Wochen

Evtl. antibiotische Therapie in derselben Dosis und Dauer wiederholen

Interdisziplinäre Therapie

Ein kardiologisches Monitoring, eine antiarrhythmische Therapie sowie die eventuelle Implantation eines Schrittmachers sind bei einer kardialen Manifestation einer Lyme-Borreliose zu diskutieren.

Die Ruhigstellung eines akut arthritischen Gelenkes hilft – wie nichtsteroidale Antirheumatika –, die Schmerzen zu reduzieren. Ophthalmologische Manifestationen (Uveitis) sind mit unspezifischen Methoden (lokales Atropin, Steroide etc.) wie ophthalmologische Erkrankungen anderer Ätiologie zu therapieren.

Therapie der Komplikationen

Die wesentlichste Komplikation ist die eines kardioembolisch bedingten zerebralen ischämischen Infarktes, eine Situation, die eine schnellstmögliche Vollheparinisierung notwendig macht.

Prognose

Grundsätzlich ist die frühe Neuroborreliose eine selbstlimitierte Erkrankung. Eine antibiotische Therapie kürzt jedoch dramatisch die akuten radikulitischen Schmerzen sowie die Erholung eventueller radikuloneuritischer bzw. hirnnervenneuritischer Ausfälle. Bis zu 5 % der Patienten mit einer peripheren N. facialis-Parese als Teilsymptom der frühen Neuroborreliose müssen mit einer Persistenz bzw. einem Residuum rechnen. Periphere motorische Paresen bessern sich in den meisten Fällen innerhalb von Wochen/Monaten nach Therapiebeginn, wenngleich auch in Einzelfällen Residuen bestehenbleiben können. Bei der späten Neuroborreliose ist eine Besserung der Symptomatik erst meist Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten, insbesondere psychiatrische Komponenten der Symptomatik können persistieren. In Einzelfällen entwickelt der Patient nach erfolgreicher Therapie der initialen Symptomatik einer späten Neuroborreliose eine depressive Verstimmung bis zur eindeutigen Depression, inklusive unspezifische Schmerzen, die letztlich einer Fibromyalgie ähnlich sind. Ob tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen der späten Neuroborreliose bzw. der antibiotischen Therapie und diesen Symptomen besteht, ist nicht eindeutig geklärt.

Patienten mit einer Myokarditis können maligne Herzrhythmusstörungen inkl. AV-Block dritten Grades mit auch letal verlaufenden Adam-Stroke-Anfällen bzw. Synkopen zeigen.

Prophylaxe

Chemoprohylaxe

Eine präsumptive antibiotische Therapie nach Zeckenstich ist unnötig, da < 5 % der Zeckenstiche zu einer symptomatischen Infektion führen und da die Lyme-Borreliose meist verhindert werden kann, wenn die Zecken so rasch wie

möglich entfernt werden. Die Zecken sollten also schnellstmöglich, am besten mit einer dafür geeigneten Pinzette, durch zarten und stetigen Zug entfernt werden. Unter allen Umständen ist die Applikation von Klebstoff, Öl etc. zu vermeiden, da dieses Abtöten *in situ* eine präterminale Regurgitation von Vormageninhalt (und damit der dort befindlichen Borrelien) in die Stichstelle provozieren kann. Die Zeckenstichstelle sollte mit Alkohol desinfiziert und für die nächsten Tage (Wochen) regelmäßig auf die Entwicklung eines *E. migrans* hin beobachtet werden.

Persönlicher Schutz

Die Menschen, die in einem Endemiegebiet leben, müssen über die wesentlichen Lebensbedingungen und Verhaltensmuster der Zecken aufgeklärt werden; dies inkludiert, daß bis zu 70 % der Zeckenstiche im eigenen Garten akquiriert werden und daß das Halten von Haustieren (insbesondere von Hunden) das Zeckenstichrisiko erhöht. Das Tragen protektiver Kleidung kann im Einzelfall angeraten werden. Ein wesentlicher Aspekt ist der Ratschlag, sich unmittelbar nach jeder potentiellen Zeckenexposition zu duschen und eine Inspektion des eigenen Körpers durchzuführen.

Zeckenkontrollmaßnahmen

Verschiedene Zeckenkontrollmaßnahmen, wie das Abschneiden bzw. Abbrennen von Gebüsch, die Applikation von Akariziden bzw. das Ausbringen von permethrin-getränkten Baumwollbällchen, haben zu einer – jedoch immer nur vorübergehenden – Reduktion der Zeckenpopulation geführt. Dies trifft auch auf aggressive Maßnahmen, wie die weitgehende Elimination der Hauptreservoirtiere (z. B. Rotwild oder Schafe), zu.

Immunprophylaxe

Im Tierversuch wurden erfolgreich Impfstoffe aus lebenden bzw. abgetöteten Spirochäten sowie rekombinanten oder gereinigten nativen Antigenen erfolgreich eingesetzt. Preliminäre Impfversuche beim Menschen mit rekombinanten ospA-Vakzinen wurden erfolgreich durchgeführt, der Impfstoff erscheint sicher und ausreichend immunogen zu sein.

Derzeit steht in Europa jedoch noch kein Impfstoff zur Verfügung, die Menschen in einem Endemiegebiet müssen über die Lebensumstände der Zecken, die Infektionswege und Infektionsrisiken aufgeklärt sowie über die bestmöglichen Verhütungsmaßnahmen sowie die korrekte Zeckenentfernung informiert werden.

Literatur

Schmutzhard E. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Thieme Verlag, Stuttgart, 2000; 648 S.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)