

Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann



Akute erregerbedingte Meningoenzephalitiden am
Universitätsklinikum Würzburg von 2006-2015

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anna-Lena Rost

aus Königsfeld

Würzburg, Dezember 2020

Referenten: Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges, Prof. Dr. med. Guido Stoll

Korreferent: Prof. Dr. med. Ulrich Vogel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Grundlagen	2
1.2.1 Definition.....	2
1.2.2 Pathogenese.....	2
1.2.3 Einteilung.....	3
1.3 Symptome und Befunde	4
1.3.1 Symptome.....	4
1.3.2 Diagnostik	5
1.3.3 Therapie der Meningoenzephalitiden	6
1.3.4 Komplikationen einer bakteriellen Meningoenzephalitis und ihre Therapie....	7
1.3.5 Komplikationen einer viralen Meningoenzephalitis	9
1.4 Erreger einer Meningoenzephalitis	10
1.4.1 typische bakterielle Erreger.....	10
1.4.2 typische virale Erreger	12
1.4.3 sonstige Erreger.....	13
1.5 Prävention und Prophylaxe	14
2 Zielsetzung der Arbeit	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Patientenkollektiv	16
3.2 Arztbriefrecherche	19
3.3 Subgruppenzuordnung	20
3.4 Statistik	21
3.5 Literaturrecherche	21
4 Ergebnisse	22
4.1 Gesamtkohorte	22
4.1.1 Charakteristik der Studienpopulation.....	22
4.1.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung	23
4.1.3 Einteilung in Subgruppen	26
4.1.4 Liquorbefunde.....	27
4.1.5 Symptome bei Aufnahme.....	29
4.1.6 Therapie	30
4.1.7 Komplikationen	31

4.1.8 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung	33
4.1.9 Herkunft der Patienten	35
4.2 eitrige Meningoenzephalitiden	37
4.2.1 Soziodemographische Merkmale der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	37
4.2.2 Erregerspektrum der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	37
4.2.3 Häufigkeit und zeitliche Verteilung der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	39
4.2.4 Liquorbefunde der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden.....	40
4.2.5 Symptome der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	41
4.2.6 Therapie der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	42
4.2.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden	43
4.3 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden.....	45
4.3.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	45
4.3.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden.....	45
4.3.3 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	46
4.3.4 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	47
4.3.5 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	48
4.3.6 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	49
4.4 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis.....	51
4.4.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis	51
4.4.2 Erregerspektrum nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis.....	51
4.4.3 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis	53
4.4.4 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis.....	54
4.4.5 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis	55
4.4.6 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis	56
4.4.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis.....	57
4.5 nicht-eitrige bakterielle Meningoenzephalitiden	59

4.5.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	59
4.5.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	59
4.5.3 Erregerspektrum nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	60
4.5.4 Liquorbefunde nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	61
4.5.5 Symptome nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	61
4.5.6 Therapie nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	62
4.5.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden	63
4.6 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	64
4.6.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	64
4.6.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	64
4.6.3 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	65
4.6.4 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	66
4.6.5 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	67
4.6.6 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	68
4.7 Meningitiden durch Parasiten und Pilze	70
4.7.1 Fallbeschreibung: zerebrale Aspergillose	70
4.7.2 Fallbeschreibung: rhinenzepale Mukormykose	71
4.7.3 Fallbeschreibung: Neurozystizerkose	71
5 Diskussion	73
5.1 Diskussion der Methoden	73
5. Diskussion der Ergebnisse	76
5.2.1 Gesamtkohorte	76
5.2.2 Eitrige vs. nicht-eitrige Meningoenzephalitis	78
5.2.3 Eitrige Meningoenzephalitiden	80
5.2.4 Virale Meningoenzephalitiden	84
5.2.5 Nicht-eitrige Meningoenzephalitiden ohne Erregersicherung	86
5.2.6 Nicht-eitrige bakterielle Meningoenzephalitiden	87
5.2.7 Meningoenzephalitiden durch Parasiten und Pilze	88
6 Zusammenfassung	89
7 Anhang	91

7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	91
7.2 Tabellenverzeichnis.....	92
7.3 Abbildungsverzeichnis.....	93
Literatur.....	94

1 Einleitung

1.1 Einführung

Bereits in der Antike beschrieb Hippokrates von Kos in seinem Werk „De morbis“ das Krankheitsbild der Meningitis: „Wenn das Hirn unter dem Druck der Entzündung an Volumen zunimmt, gibt es Kopfschmerzen. (...) Fieber und Schauer tun sich kund, (...). Diese Krankheit ist verhängnisvoll. Man kann nicht beurteilen, an welchem Tag der Tod eintritt.“ [64]. Über 2000 Jahre nach Hippokrates Aufzeichnungen ist die Meningitis noch immer eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt stets und trotz moderner Medizin öfters letal oder mit bleibenden Schäden verläuft [74]. An einer Pneumokokken-Meningitis versterben zum Beispiel immer noch 15-20% der Patienten [48].

Eine Infektion des zentralen Nervensystems kann durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten erfolgen. Dabei kommt es zu einer Entzündung sowohl der Hirnhäute als auch des Hirnparenchyms, was zu Komplikationen wie einem Hirnödem, zerebralen Krampfanfällen und neuronalem Zelluntergang führen kann. Solche Infektionen können sowohl ambulant als auch nosokomial erworben werden und einen akuten oder chronischen Verlauf haben.

Diese Arbeit betrachtet ausschließlich ambulant erworbene akute erregerbedingte Meningoenzephalitiden.

Die häufigsten bakteriellen Erreger einer ambulant erworbenen Meningoenzephalitis sind bei Erwachsenen *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseriae meningitidis* [46]. Bei Kindern sind die häufigsten Erreger Pneumokokken und Meningokokken in umgekehrter Reihenfolge, im Neugeborenenalter überwiegt die Gruppe der B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) sowie *Listeria monocytogenes* [48].

Die mit 85-95% häufigsten viralen Erreger stellen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echo-Viren) dar [60]. Bei Erwachsenen sind, nach Enteroviren, auch häufiger Herpesviren für eine virale Meningoenzephalitis verantwortlich [39]. In Europa, und vor allem Süddeutschland, nimmt das durch Zecken übertragene FSME-

Virus eine besondere Stellung ein. Im Jahr 2015 traten von bundesweit 223 an das Robert Koch-Institut gemeldeten FSME-Fällen 190 in Bayern und Baden-Württemberg auf [55].

Diese Arbeit setzt sich anhand des Krankenguts des Universitätsklinikums Würzburg 2006-2015 mit dem Erregerspektrum, der Häufigkeit dieser Erkrankung und ihrem Verlauf im Vergleich mit der Literatur auseinander.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Definition

Eine erregerbedingte Meningitis ist definiert durch eine Entzündung der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute Arachnoidea und Pia mater mit entzündlichem Infiltrat im Subarachnoidalraum. Greift die Entzündung auf das anliegende Hirnparenchym über, was regelhaft der Fall ist, spricht man von einer Meningoenzephalitis.

1.2.2 Pathogenese

Eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen kann die Infektion über Verschleppung von Keimen über die arterielle Blutbahn in das ZNS gelangen (hämatogen), wobei *Neisseria meningitidis* und *Listeria monocytogenes* hierfür typische Erreger darstellen. Zum anderen können Erreger von einem Infektfokus, wie beispielsweise einer Otitis oder Sinusitis, ausgehend entlang anatomisch verbindender Strukturen wie Venen (per continuitatem) einwandern. Ein typischer Erreger hierfür ist *Streptococcus pneumoniae*. Mithilfe verschiedener Virulenzfaktoren ist es den Erregern möglich, zunächst die Schleimhäute zu kolonisieren und dann über das Gefäßsystem mit nachfolgender Überwindung der Blut-Hirn-Schranke oder durch direkte Fortleitung in den Subarachnoidalraum einzudringen und eine manifeste Infektion auszulösen. Eine weitere Invasionsmöglichkeit ist die direkte Einbringung des Erregers in diesen Raum, beispielsweise im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen. Da der Liquor cerebrospinalis normalerweise nur eine geringe Konzentration von Immunglobulinen, Komplementfaktoren und

phagozytierenden Leukozyten enthält, ist eine Erkrankung nach Eintritt der Erreger in diesen Raum relativ wahrscheinlich [52]. Die Vermehrung der Erreger und die damit einhergehende Freisetzung von Bakterienbestandteilen führen rasch zur entzündlichen Reaktion des befallenen Organs. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und weiterer entzündlicher Mediatoren führt zur Rekrutierung von Makrophagen und neutrophiler Granulozyten im Liquor und zur Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke [34]. Hierdurch kommen die Veränderungen des Liquors bei bakterieller Meningitis zustande.

Viren können das ZNS zusätzlich über einen neuronalen/axonalen Transport erreichen. Dabei ist das im Nerven befindliche Virus vor einer Immunreaktion des Organismus geschützt. Erst nach Expression viraler Hüllproteine in der Zellmembran der Wirtszelle kann diese vom Immunsystem erkannt und mithilfe einer Entzündungsreaktion zerstört werden [34].

1.2.3 Einteilung

Meningoenzephalitiden werden primär nach ihrer Ätiologie eingeteilt. Demnach unterscheidet man bakterielle von viralen und von Meningitiden durch andere Erreger, wie beispielsweise Protozoen oder Pilze. Bei einer bakteriellen Meningitis durch eiterbildende Bakterien wie Pneumokokken, Meningokokken oder *Haemophilus influenzae* spricht man von einer eitrigen oder purulenten Meningitis, die häufig die Konvexität der Hirnhäute betrifft und auch als „Haubenmeningitis“ bezeichnet wird [37]. Eine besondere Manifestationsform stellt die tuberkulöse Meningoenzephalitis dar, die sich dominant in den basalen Zisternen manifestiert und deshalb auch „basale Meningitis“ genannt wird. Zeigt sich im Liquor cerebrospinalis dagegen kein überwiegend granulozytäres Zellbild und kann keiner dieser eiterbildenden Erreger im Liquor identifiziert werden, spricht man von einer nicht-eitrigen Meningoenzephalitis. 60-70% dieser nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden werden durch Viren verursacht [62], der Rest durch nicht-eiterbildende Bakterien, wie beispielsweise Borrelien.

1.3 Symptome und Befunde

Die Symptome einer Meningoenzephalitis können, aber müssen nicht zur klinischen Diagnose führen. Erst Zusatzdiagnostik erlaubt eine ätiologische Diagnose (bakteriell – nichtbakteriell), die behandlungsrelevant ist.

1.3.1 Symptome

Die typischen Symptome einer Meningitis: Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteife, werden häufig von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Reizüberempfindlichkeit oder von fokalen neurologischen Ausfällen begleitet.

Eine ausgeprägte Vigilanzstörung und/oder neurologische Herdsymptome wie Paresen, Aphasie und fokale oder generalisierte epileptische Anfälle sprechen für eine zerebrale Beteiligung und somit für das Vorliegen einer Meningoenzephalitis. Die klassische Trias der bakteriellen Meningoenzephalitis bestehend aus Fieber, Meningismus und Bewusstseinsstörung, tritt allerdings nur bei der knappen Hälfte (44%) der Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis auf [71]. Man kann eine Meningitis also nicht klinisch dadurch ausschließen, dass die typischen Symptome nicht vorliegen, und – andersherum – auch bei nur verdächtigen und möglichen Symptomen muss man eine Meningitis als Differentialdiagnose in Betracht ziehen und gegebenenfalls mittels einer Liquordiagnostik nachgehen [6, 72].

Die klinische Präsentation der viralen Meningoenzephalitis beinhaltet die gleichen Symptome wie die bakterielle Variante, aber entsprechend der Neurotropie der Viren mehr Symptome einer Beteiligung des Hirnparenchyms und meist eine geringer ausgeprägte Nackensteifigkeit, welche durch die meningeale Entzündung bedingt ist. Einer akuten viralen Meningoenzephalitis gehen fast immer die Zeichen einer allgemeinen Virusmalaise voraus.

Eine der zerstörerischsten viralen zentralnervösen Infektionen ist die HSV-Enzephalitis. Nach ersten unspezifischen Symptomen, wie bei einem fieberhaften Infekt, treten in der zweiten Phase regelmäßig neuropsychologische Symptome auf. Aufgrund des bevorzugten Befalls des Temporallappens kommt

es häufig zu einer Aphasie und Apraxie, zudem kann es zu einer Verhaltensänderung und psychotischen Episoden kommen. Neben hohem Fieber kommt es fast regelhaft zu Krampfanfällen und stetiger Bewusstseinstörung bis hin zum Koma [52].

Die Abgrenzung einer bakteriellen von einer viralen Meningoenzephalitis anhand des klinischen Bildes ist außerhalb solcher Extrem-Verläufe aufgrund von Mischbildern und individuell unterschiedlicher Ausprägung der Symptomatik nicht möglich. Zur Unterscheidung muss eine weiterführende Diagnostik herangezogen werden.

1.3.2 Diagnostik

Ergibt sich aus Anamnese und klinischer Untersuchung der Verdacht auf eine erregerbedingte Meningoenzephalitis, stellt der Erregernachweis im Liquor den Goldstandard der Diagnostik dar [48]. Dies erfolgt durch Liquorentnahme mittels Lumbalpunktion. Zudem ist eine Blutentnahme zur Abklärung der Entzündungswerte und das Anlegen von Blutkulturen indiziert, um bei negativem Liquorbefund hämatogen streuende Erreger sichern zu können. Wurde bei der klinischen Untersuchung eine Bewusstseinsstörung und/oder ein fokales neurologisches Defizit festgestellt, muss zunächst mittels kranialer Computertomographie eine massive Hirnschwellung mit erhöhtem intrakraniellen Druck ausgeschlossen werden, bevor eine Lumbalpunktion sicher vorgenommen werden kann. Die Liquorbefundung erfolgt sowohl anhand makroskopischer (klar/trüb) als auch mikroskopischer (Zelltyp) und laboranalytischer Merkmale (u. a. Zellzahl, Eiweißgehalt, Glukose, Laktat). Die Liquorzusammensetzung gibt Anhaltspunkte zur Ätiologie der Meningitis. Des Weiteren können neben dem direkten mikroskopischen Erregernachweis durch Anlegen einer Liquorkultur oder Polymerasekettenreaktion (PCR) und indirekten Methoden mittels Antikörper- oder Antigennachweis, typische Veränderungen beobachtet werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: typische Liquorbefunde bei Meningoenzephalitis nach Ätiologie; modifiziert nach [48]

Parameter im Liquor	bakteriell	viral	tuberkulös
makroskopische Beurteilung	trüb	klar	klar, ggf. Spinnwebgerinnsel
Zellzahl /μl	>1000	<1000	<1000
Zellbild	granulozytär	lymphozytär	gemischt
Liquor-Serum-Glucose-Quotient	erniedrigt	normal	erniedrigt
Gesamtweiß (mg/dl)	>100	<100	>100
Laktat (mmol/l)	>3,5	<3,5	>3,5

1.3.3 Therapie der Meningoenzephalitiden

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird bereits bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Meningoenzephalitis eine kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet (Tabelle 2). Da das Outcome mit frühzeitiger Antibiotikatherapie bei bakterieller Meningitis signifikant verbessert wird, soll die Therapie unter keinen Umständen, beispielsweise aufgrund von Diagnostik, verzögert werden [6, 21]

Tabelle 2: initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis ohne Erregernachweis modifiziert nach [48]

Klinische Konstellation	empfohlenes Antibiotikaregime
gesund, keine Abwehrschwäche, ambulant erworben	Cephalosporin Gruppe 3a plus Ampicillin
nosokomial (z.B. nach neurochirurgischer Operation oder Schädel-Hirn-Trauma)	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute)
Abwehrgeschwächte, ältere Patienten	Cephalosporine Gruppe 3a plus Ampicillin
Shunt-Infektion	Vancomycin plus Meropenem <i>oder</i> Vancomycin plus Ceftazidim

Die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden führte nach einigen Studien bei Patienten mit *Streptococcus pneumoniae* zur signifikanten Reduktion der

Mortalität, nicht jedoch bei *Neisseriae meningitidis* oder *Haemophilus influenzae*. Ebenso konnte eine signifikante Verminderung von Hörschäden und neurologischen Folgeschäden gezeigt werden [13].

Die virale Meningoenzephalitis bedarf in der Regel keiner spezifischen Therapie und heilt meist folgenlos aus. Eine entscheidend wichtige Ausnahme stellen Meningoenzephalitiden durch Viren der Herpesgruppe, wie HSV und VZV, dar. Aufgrund der hohen Mortalität dieser speziellen Erkrankung sollte bereits beim geringsten klinischen Verdacht auf jedwede virale Enzephalitis eine virustatische Therapie mit Aciclovir eingeleitet und bis zum Ausschluss von HSV oder VZV fortgeführt werden [39].

Meningoenzephalitiden durch Pilze und Helminthen sind erregergerecht zu behandeln. Bei einer Mukormycose steht die radikale chirurgische Exzision an erster Stelle. Auch zu nennen ist die Behandlung mit Amphotericin B oder Flucytosin, welche bei einer zerebralen Aspergillose die Therapie der Wahl darstellt [52]. Eine häufige parasitäre ZNS-Infektion stellt die Neurozystizerkose dar, die mit Praziquantel und Albendazol behandelt wird [52]. Diese Liste lässt sich bei der Vielzahl bekannter (insgesamt aber seltener) Erreger entsprechend fast beliebig verlängern. Hierzu wird auf Standardwerke und Übersichten, wie beispielsweise von Schmutzhard [62], verwiesen.

1.3.4 Komplikationen einer bakteriellen Meningoenzephalitis und ihre Therapie

Bei jeder bakteriellen Infektion besteht bei Eindringen der Erreger in das Gefäßsystem die Gefahr einer Sepsis inklusive aller damit einhergehenden Komplikationen wie Schock, disseminierte intravasale Koagulopathie oder Multiorganversagen. Beim Krankheitsbild der akuten erregerbedingten Meningoenzephalitis müssen zudem besonders neurologische Komplikationen beachtet werden. Aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke durch Entzündungsmediatoren kommt es zum vasogenen Hirnödem. Neuronaler Zellerfall bedingt zusätzlich ein zytotoxisches Ödem und eine eventuelle

Liquorabfluss- oder -resorptionsstörung im Sinne eines Hydrocephalus obstructivus oder Hydrocephalus aresorptivus, was die Situation zusätzlich verschärft [62]. Dies kann zu erhöhtem Hirndruck mit der Gefahr der Einklemmung bis hin zum irreversiblen vollständigen Hirnfunktionsausfall führen [9]. Gegebenenfalls müssen deshalb hirndrucksenkende Maßnahmen z.B. durch Oberkörperhochlagerung, Osmotherapie, Anlage einer Liquorableitung oder kontrollierte Hyperventilation durchgeführt werden [48].

Besonders bei Pneumokokkenmeningitiden kommt es zu vaskulär bedingten Perfusionsstörungen durch eine Begleit-Arteriitis oder einen Vasospasmus, was in bis zu einem Drittel der Fälle zu Hirninfarkten führt [62]. Bei einem septischen Schock einer bakteriellen Meningitis kommt es rasch zur Störung der Autoregulation, was zur zerebralen Minderperfusion führen kann, die durch eine intrakranielle Druckerhöhung gegebenenfalls noch verstärkt wird. Dem muss intensivmedizinisch entgegengewirkt werden, weshalb auf stabile Blutdruckwerte sowie eine Euvolämie zu achten ist [62].

Für epileptische Anfälle in der Frühphase der Erkrankung wird, neben der strukturellen Gewebeerregung, die Freisetzung von Bakterienwandbestandteilen wie Lipoteichonsäure verantwortlich gemacht, welche wiederum zur Freisetzung von freien Radikalen und exzitatorischen Aminosäuren führt. Es kann sowohl zu fokalen als auch zu sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommen. Bei Anfällen, die erst nach einigen Tagen auftreten, müssen ein subdurales Empyem oder eine septische Sinusvenenthrombose als auslösender Kofaktor in Betracht gezogen werden [62]. Tabelle 3 zeigt Komplikationen einer akuten bakteriellen Meningitis und dafür typische Erreger.

Tabelle 3: Komplikationen mit typischen Erregern der akuten bakteriellen Meningitis nach [62]

Komplikationen	typische Erreger
Hörverlust/Taubheit	<i>Hib</i> , Meningokokken
Anfälle	Pneumokokken, <i>Hib</i> , Gruppe-B-Streptokokken
neurologische Herdsymptomatik (vaskulär/ischämisch)	Pneumokokken
Hydrozephalus	<i>Hib</i> , Gruppe-B-Streptokokken, Pneumokokken
Hirnstammsymptome	Meningokokken, Listerien
subduraler Erguss	<i>Hib</i> , Pneumokokken
Schocksyndrom	Meningokokken, gramnegative Bakterien

1.3.5 Komplikationen einer viralen Meningoenzephalitis

Die virale Meningoenzephalitis verläuft meist als Kopfschmerzkrankheit mit erhöhtem Schlafbedürfnis selbstlimitierend und ohne nennenswerte Komplikationen. Es kann jedoch auch zur virusspezifischen Manifestation von Komplikationen kommen.

Bei einer Meningoenzephalitis durch das Varizella-Zoster-Virus kann, insbesondere bei initalem Zoster ophthalmicus oder Zoster oticus, eine Vaskulitis mit nachfolgender zerebrovaskulärer Ischämie auftreten. Neben neurologischen Ausfällen kann es zu erhöhtem Hirndruck, epileptischen Anfällen und bei Beteiligung des Hirnstammes zum Ausfall des Atemzentrums kommen. Außerdem können unter Umständen lebensbedrohliche systemische Komplikationen, wie schwere Elektrolyt- oder Gerinnungsstörungen auftreten [62].

Eine Enzephalitis durch Herpes-Simplex-Viren verläuft unbehandelt akut nekrotisierend und heilt dann nur mit Defekten ab [9]. So wird die Mortalität der unbehandelten HSV-Enzephalitis mit >80% angegeben [26]. Bei frühzeitiger, leitliniengerechter Therapie kann die Mortalität auf unter 20% gesenkt werden.

Bis zu zwei Drittel der Patienten behalten motorische und psychische Defekte oder leiden im Verlauf an epileptischen Anfällen [52].

1.4 Erreger einer Meningoenzephalitis

Neben Bakterien und Viren können Pilze, Protozoen und Helminthen eine Entzündung der Hirnhäute und des Gehirns auslösen.

1.4.1 typische bakterielle Erreger

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae ist der häufigste Erreger der eitrigen Meningitis beim Erwachsenen [8, 8, 12, 18, 25, 46]. Es handelt sich um grampositive α -hämolyisierende Diplokokken mit oder ohne Bekapselung [68]. Oft findet sich ein Infektionsfokus im HNO-Bereich, wie beispielsweise eine Otitis media, eine Mastoiditis oder eine Sinusitis, welcher durch Ausbreitung Anschluss zum ZNS erhält und so zur Meningitis/Meningoenzephalitis führt. Gelegentlich wird auch eine hämatogene Erregerstreuung bei einer Pneumokokkenpneumonie beobachtet [52]. Ein hohes Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen haben ältere Patienten sowie Patienten mit (funktioneller) Asplenie [1].

Neisseriae meningitidis

Neisseriae meningitidis sind gramnegative, bekapselte Diplokokken, deren einziges Reservoir der Mensch darstellt. Bei circa 15% der Bevölkerung ist der Nasopharynx zeitweise mit Meningokokken besiedelt, die Übertragung geschieht per Tröpfcheninfektion. Bei der Altersgruppe der jungen Erwachsenen geht man sogar von 40% mit Trägerstatus aus [62]. *Neisseriae meningitidis* wird entsprechend seiner kapsulären Polysaccharidstruktur in 12 verschiedene Serogruppen eingeteilt, wobei A, B, C, W-135 sowie Y die epidemiologisch relevantesten Serogruppen darstellen [61]. Die höchste Erkrankungsrate wird bei Kindern <1 Jahr und Heranwachsenden bzw. jungen Erwachsenen zwischen 15 und 25 Jahren beobachtet [20]. In Deutschland dominiert mit circa 65-70% der Erkrankungsfälle die Serogruppe B [54]. Die mit circa zwei Dritteln häufigste Manifestation der invasiven Meningokokkenerkrankung ist die Meningitis, ein weiteres Drittel verläuft unter dem klinischen Bild einer Sepsis. Eine besonders

schwerwiegende Form mit perakutem und häufig fulminantem Verlauf ist das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, welches mit Nekrosen der Nebennierenrinden, septischem Schock und Verbrauchskoagulopathie einhergeht und innerhalb von Stunden aus völliger Gesundheit zum Exitus letalis führen kann [54]. Bei Kontaktpersonen von Patienten mit invasiver Meningokokkenerkrankung wird eine Chemoprophylaxe durchgeführt, um die Besiedelung mit invasiven Meningokokkenstämmen und daraus resultierende weitere Erkrankungsfälle zu verhindern. Der Verdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Meningokokkenmeningitis und –sepsis sind nach §6 IfSG namentlich meldepflichtig.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes ist ein grampositives Stäbchenbakterium, welches meist hämatogen ins zentrale Nervensystem eintritt und unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen kann. Bei circa 90% der symptomatischen Patienten präsentiert sich die Infektion durch eine Meningitis oder Meningoenzephalitis [43]. Der Erreger wird meist über kontaminierte Nahrung aufgenommen. Weitere Möglichkeiten stellen die transplazentare, perinatale und postnatale Listerieninfektion dar. Bei immungeschwächten Personen kann es zur Ausbildung einer systemischen Listeriose mit Manifestation einer Sepsis und nachrangig einer Meningoenzephalitis kommen [68].

Gramnegative Bakterien

Meningitiden durch gramnegative Bakterien, wie beispielsweise *Escherichia coli*, treten hauptsächlich bei Neugeborenen oder älteren Patienten auf, wahrscheinlich am häufigsten als Komplikation einer Urosepsis [52, 68].

Mycobacterium tuberculosis

Es handelt sich um ein obligat aerobes säurefestes Stäbchenbakterium, welches einen Erreger der Tuberkulose darstellt. Meist resultiert die ZNS-Infektion aus einer hämatogenen Streuung eines Primärkomplexes [68]. Mit etwa 1/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr ist der tuberkulöse ZNS-Befall hierzulande relativ

selten, muss aber besonders bei immunsupprimierten Patienten als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden [52], sowie bei Einreisenden aus hygienisch prekären Verhältnissen.

Tabelle 4 zeigt die altersspezifische Häufigkeit der vorgestellten Erreger.

Tabelle 4: altersspezifische Häufigkeit der Erreger einer akuten bakteriellen Meningitis nach [62]

Erreger	<1 Monat (%)	1 Monat bis 15 Jahre (%)	>15 Jahre (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-3	50	1-3
Meningokokken	0-1	30	25
Pneumokokken	0-5	15	40
Gramnegative Bakterien	50	1-2	1-10
Streptokokken	30	2-4	5
Staphylokokken	5	1-2	1-15
Listerien	1-10	1-2	5

1.4.2 typische virale Erreger

Es sind über 100 verschiedene Viren bekannt, die eine akute ZNS-Infektion auslösen können [28, 62]. Sehr häufig wird eine meningeale Beteiligung/Reizung bei viralen Allgemeininfekten beobachtet, die sich hämatogen auf die Meningen ausbreiten. Einige neurotrope Viren rufen primär eine Enzephalitis hervor [62].

Enteroviren

Zu den Enterovirus-Spezies A-D gehören über 100 Typen, unter anderem Coxsackie- und Echoviren. Viele Erreger dieser Spezies präsentieren sich als Erzeuger des banalen Schnupfens oder einer „Sommergrippe“ [68]. Enteroviren sind jedoch auch der häufigste Erreger der viralen Meningoenzephalitis. Enteroviren sind ubiquitär vorhanden, die Übertragung erfolgt fäkal-oral oder durch Tröpfcheninfektion. Gefürchtet sind Enteroviren als nosokomiale

Infektionserreger auf Neugeborenen- und Säuglingsstationen, bei denen Enteroviren eine Myokarditis auslösen können, welche mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet ist [68].

Herpesviren

Aus der Gruppe der Herpesviren spielen besonders HSV-1, HSV-2 und VZV eine Rolle bei zentralnervösen Infektionen. Allen Herpesviren ist gemein, dass sie lebenslang in Nervenganglien des Wirtsorganismus persistieren. Die Durchseuchung der Erwachsenen mit HSV-1 erreicht weltweit >90% [68]. Die Herpes-simplex-Enzephalitis wird meist durch HSV-1 ausgelöst und macht circa 50% der schwer verlaufenden Enzephalitiden aus [52]. Die neonatale HSV-Enzephalitis wird meist durch HSV-2 verursacht. Hier erfolgt die Infektion während des Geburtsvorgangs. Die Inzidenz wird mit 1-5 pro 10 000 Schwangerschaften angegeben [52]. VZV kann sowohl bei der Primärinfektion als auch bei einer Reaktivierung eine Meningitis oder Meningoenzephalitis auslösen. Dies betrifft sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Personen [67].

FSME-Virus

Das Virus der Frühsommer-Meningoenzephalitis gehört zur Familie der Flaviviren und wird über den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen. Die FSME präsentiert sich typischerweise biphasisch. In der ersten Phase treten hochfieberhaft grippeähnliche Symptome auf. Nach einem nahezu beschwerdefreien Intervall äußern sich gegebenenfalls Symptome der ZNS-Infektion, in ca. 60% der Fälle als Meningitis und ca. 40% als Enzephalitis [68]. Ein Großteil der Infektionen, 60-75%, verläuft jedoch asymptomatisch oder die zweite Krankheitsphase bleibt aus. Schwere Verläufe sind aber möglich und die Letalität bei Patienten mit ZNS-Beteiligung wird mit etwa 1% angegeben [56].

1.4.3 sonstige Erreger

Deutlich seltener, aber nicht weniger gefährlich sind Infektionen des zentralen Nervensystems mit Pilzen, Protozoen oder Helminthen. Besonders bei Patienten mit Immunsuppression muss an diese seltenen Erreger gedacht werden.

Pilze

Ein Pilzbefall des ZNS kommt vor allem bei immungeschwächten Personen vor. Neben *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* befällt, insbesondere bei HIV-positiven Patienten, *Cryptococcus neoformans* das zentrale Nervensystem [37]. Selten, aber bei systemischer und rhinoenzephaler Form häufig letal verlaufend, ist die Mucormykose [52]. Hierbei handelt es sich um primäre Pilzinfektionen im Mittelgesicht oder den Nasennebenhöhlen, die in Gefäße einbrechen und ins zentrale Nervensystem fortgeleitet werden [9].

Helminthen

Die Neurozystizerkose ist die weltweit häufigste parasitäre Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die Larven des Schweinbandwurms (*Taenia solium*) werden meist über ungenügend gekochtes Fleisch aufgenommen. In Endemiegebieten wird die Prävalenz mit bis zu 10% angegeben, in Deutschland ist die Prävalenz aufgrund des Fleischbeschaus, bei dem mit Finnen infiziertes Fleisch aussortiert wird, gering. Aufgenommene Larven durchwandern die Darmwand und gelangen hämatogen ins ZNS, wo sie Entzündungsreaktionen hervorrufen. Bei frühzeitiger und adäquater Therapie ist die Prognose gut [52].

1.5 Prävention und Prophylaxe

Gegen einige Erreger der Meningoenzephalitis besteht die Möglichkeit einer aktiven Impfung. Im Rahmen der Impfpfempfehlung der ständigen Impfkommision (STIKO) werden Impfungen gegen *H. influenzae b*, Pneumokokken, Meningokokken C, Masern, Mumps und Varizellen empfohlen. Bei Erwachsenen mit bestimmten Indikationen kann zusätzlich eine Impfung gegen FSME und Meningokokken A, B, W und Y erwogen werden. Gegen FSME sollten sich vor allem Personen impfen lassen, die gegenüber Zecken exponiert sind, wie Forstarbeiter oder Arbeitende in der Landwirtschaft oder bei Aufenthalt in Endemiegebieten. Eine Impfung gegen Meningokokken A, B, W und Y ist besonders für Reisende in Endemiegebiete sowie Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt empfohlen [57]. Eine dreimalige Impfung gegen

H. influenzae b bietet einen bis zu 100%igen Schutz. Die Einführung der Impfung konnte die Inzidenzrate der *Hib*-Meningitiden um mehr als 80% senken [62]. Der Impferfolg gegen Pneumokokken bei Erwachsenen liegt bei 90-95%. Der 23-valente Impfstoff deckt alle Serotypen ab, die eine Meningitis verursachen können. Da der Impfschutz 5-8 Jahre beträgt, wird eine Wiederholungsimpfung im Mindestabstand von 6 Jahren als sinnvoll erachtet [57, 62]. Die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C wird seit 2006 von der STIKO für Kinder im 2. Lebensjahr empfohlen. Die Impfquote bei Schulanfängern stieg seit der Aussprache der Impfeempfehlung bis auf 88,6% (Stand 2014) an. Seitdem konnte ein Rückgang der Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe C in den geimpften Altersgruppen beobachtet werden [58].

2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit soll die lokale Epidemiologie der akuten erregerbedingten Meningoenzephalitiden für das Einzugsgebiet der Universitätsklinik in Würzburg erfassen. Dabei werden für den Zeitraum von 2006 bis 2015 behandelte Patienten identifiziert und dazu soziodemographische Daten wie auch Laborparameter und Eckdaten der Behandlung und der Prognose aufgearbeitet.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden retrospektiv epidemiologische Daten von Patienten des Universitätsklinikums Würzburg erfasst, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2015 die Diagnose einer ambulant erworbenen akuten erregerbedingten Meningoenzephalitis gestellt wurde.

Die erste Identifikation der Patienten erfolgte über die zentrale Liquordatenbank der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg. Die Liquorproben sind bei -19°C eingelagert und die Ergebnisse der jeweiligen laboranalytischen Untersuchungen in einer digitalen Datenbank gespeichert. Mit Hilfe der Software SWISSLAB Statistik 15.7.0 wurden Suchanfragen an diese Datenbank generiert, die zutreffende Liquordaten in Exceltabellen exportiert. Auf diese Weise wurden alle Patienten der neurologischen, neurochirurgischen, psychiatrischen und Kinderklinik ermittelt, bei denen im Zeitraum von 2006 bis 2015 eine Liquoruntersuchung durchgeführt wurde, falls deren Befund die folgenden Kriterien erfüllten:

- Zellzahl von ≥ 5 / μl
- Eiweißgehalt von ≥ 40 mg/dl
- Liquor makroskopisch „nach Zentrifugation: klar“

Eine isolierte Liquoreiweißerhöhung wurde als „Sperrliquor“ klassifiziert und exkludiert. Zudem wurden durch das Kriterium „nach Zentrifugation: klar“ blutige Liquores ausgeschlossen werden, da sonst auch alle Patienten mit einer Subarachnoidal- oder intrazerebralen Blutung erfasst worden wären.

Die beschriebenen Liquorkriterien erfüllten insgesamt 4420 Liquorproben, wobei 2495 von der Neurologie, 1475 von der Neurochirurgie, 394 von der Kinderklinik und 56 von der psychiatrischen Klinik eingeschendet wurden.

Anhand der zugehörigen digitalen Krankenblätter wurde als zweite Identifizierungsmethode ermittelt, ob eine der ICD-Diagnosen einer akuten erregerbedingten Meningoenzephalitis gestellt wurde. Patienten, deren entzündliches Liquorsyndrom durch andere Erkrankungen hervorgerufen wurde

(z.B. Multiple Sklerose), wurden nicht in die Statistik aufgenommen. Nosokomial erworbene sowie Ventrikeldrainage-assoziierte Meningoenzephalitiden sollten aufgrund des bekannt andersartigen Erregerspektrums nicht erfasst werden und wurden deshalb trotz gegebenenfalls zutreffender Liquorkriterien exkludiert. Patienten mit der Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis wurden der Datenerhebung einer anderen Dissertationsarbeit [14] zugeführt.

Von den zutreffenden Patienten wurden weitere klinische Informationen sowie Laborwerte aus den Krankenakten entnommen und ebenfalls in einer elektronischen Datenbank (Microsoft Excel) gesammelt. Anhand der vergebenen Diagnosen im Rahmen der ICD-Codierung wurde kontrolliert, ob alle Patienten der neurologischen Klinik, welche die Diagnose Meningitis/Meningoenzephalitis/Enzephalitis erhalten hatten, durch die Suchanfrage erfasst wurden. Fehlende Patienten (24 Fälle) wurden aufgenommen und ihre Liquor-Daten nachgetragen. In 30 Fällen wurden die Liquorkriterien erfüllt, aufgrund nicht auffindbarer Akten konnten diese Fälle jedoch nicht in die Statistik aufgenommen werden. Diese müssen für eine epidemiologische Betrachtung hinzugenommen werden.

Insgesamt konnten 447 Fälle einer akuten eitrigen oder nicht-eitrigen Meningoenzephalitis für den Zeitraum von 2006 bis 2015 in die Statistik eingeschlossen werden. Davon wurden 317 Fälle in der Neurologie, 6 in der Neurochirurgie, 122 in der Kinderklinik und 2 in der psychiatrischen Klinik behandelt. Abbildung 1: Fallselektion zeigt einen Überblick über die vorgenommene Selektion der Fälle.

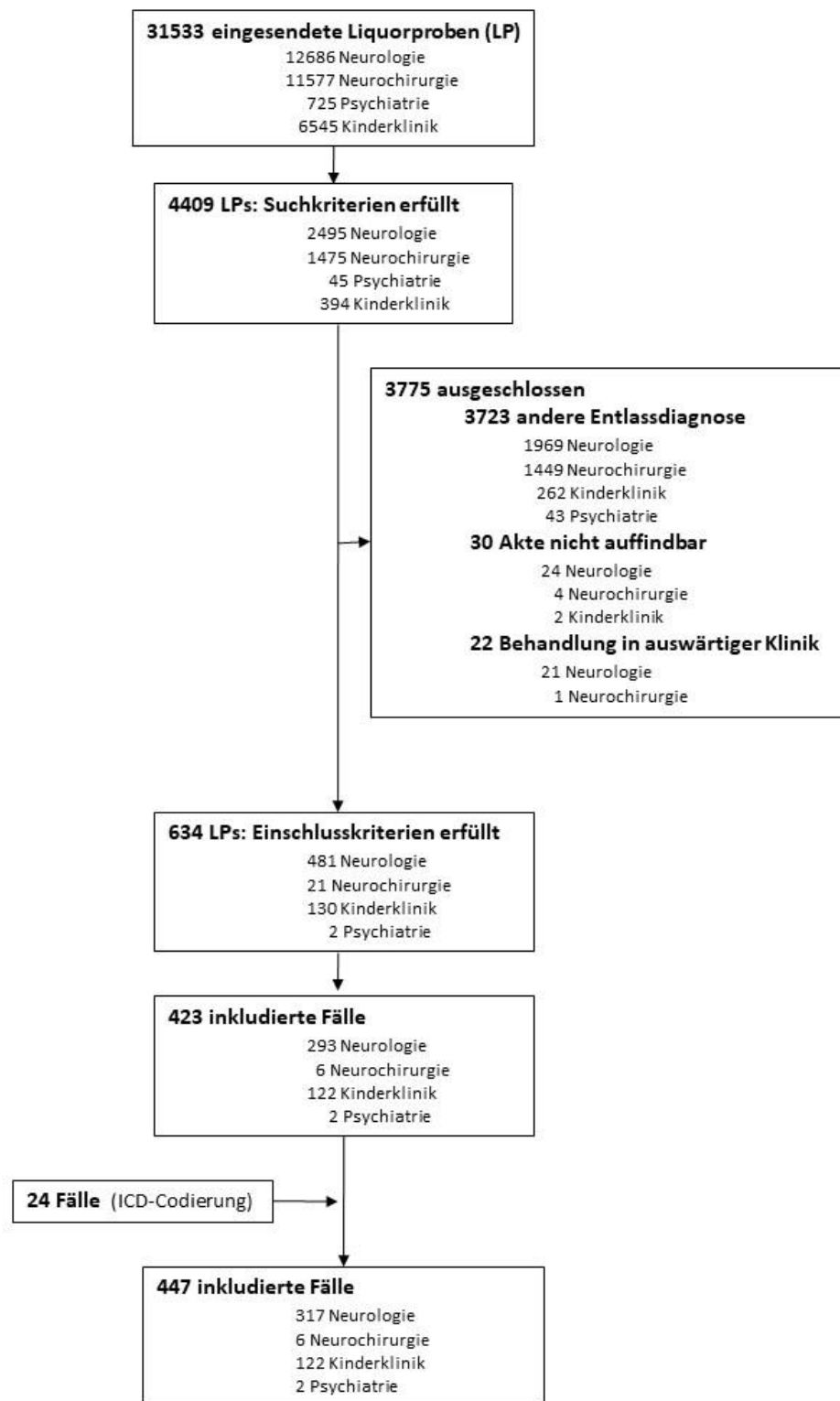


Abbildung 1: Fallselektion

3.2 Arztbriefrecherche

Über das elektronische Krankenaktensystem des Universitätsklinikums Würzburg (SAP) wurden die weiteren unten aufgeführten Daten aus den jeweiligen Patientenakten entnommen und in einer elektronischen Datenbank (Microsoft Excel 2007) gesammelt. Gegebenenfalls wurden einzelne Daten durch analoge Aktenrecherche komplettiert.

Folgende Daten und Parameter wurden dabei erhoben:

- Zum Patienten: Monat und Jahr des Aufnahmedatums, Geschlecht, Alter, Postleitzahl des Wohnortes, bekannte Risikofaktoren, Immunsuppression (Einnahme immunsupprimierender Medikamente, Zustand nach Splenektomie/funktionelle Asplenie, Diabetes mellitus, Alkoholismus, HIV-Infektion), genaue Diagnose, Rezidiv im Verlauf der Datenerhebung (ja/nein)
- Zum Liquor: absolute Zellzahl pro μl zum Zeitpunkt der Aufnahme, maximale absolute Zellzahl pro μl , Gesamtliquoreiweiß in mg/dl, Liquorlaktat in mmol/dl, Liquor-Serum-Glukose-Quotient, Zellbild
- Zur Symptomatik: Symptome bei Aufnahme (maximal 6 erhoben)
- Zum Erreger: gesicherter Erreger, Nachweismethode
- Zur Therapie: initiales Antibiotikaregime, initiales Virustatikum, definitives Antibiotikaregime, Dauer der Therapie, Glukokortikoidgabe
- Zum Verlauf: Krankenhausverweildauer in Tagen, Verweildauer auf Intensivstation in Tagen, Beatmung (ja/nein), Beatmungsdauer in Tagen, nach Aufnahme neu aufgetretene Symptome, Komplikationen
- Zur Entlassung: Symptome bei Entlassung (deutlich gebessert, beschwerdefrei, Symptom X), Entlassmodus (nach Hause, Rehabilitationseinrichtung, Pflegeheim, anderes Krankenhaus, andere Station)

3.3 Subgruppenzuordnung

Die eingeschlossenen Fälle wurden den in Abbildung 2 ausgewiesenen Subgruppen zugeordnet. Zunächst erfolgte eine Einteilung in „eitrig“ und „nicht-eitrig“ Meningoenzephalitiden anhand der Zellzahl im Liquor. In Anlehnung an die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie [48] wurde dabei als Kriterium eine Zellzahl von 1000/ μl als Grenze festgelegt. Im Falle einer Erregersicherung wurde dieser Cut-off-Wert gegengecheckt und führte in einigen Fällen zu einer anderen Fall-Eingruppierung. Dadurch wurden 6 Fälle mit gesichertem viralem Erreger sowie ein Fall einer Borrelienmeningitis der Gruppe der „nicht-eitrigen“ Fälle zugeordnet, 25 Fälle mit typischen Erregern der purulenten Meningitis wurden der Gruppe der „eitrig“en Fälle zugeordnet. Die weitere Einteilung erfolgte anhand des Kriteriums, ob ein Erreger gesichert werden konnte oder nicht. Diese Erregersicherung konnte in direkter Form durch Blut- oder Liquorkultur, PCR oder Direktmikroskopie oder in indirekter Form über einen Antikörpernachweis erfolgen. In der Subgruppe „fungal/parasitär“ wurden zwei Fälle mit gesicherter Pilz-ZNS-Infektion, sowie ein Fall mit laut Arztbrief hochgradigem Verdacht auf eine parasitäre ZNS-Infektion aufgenommen.

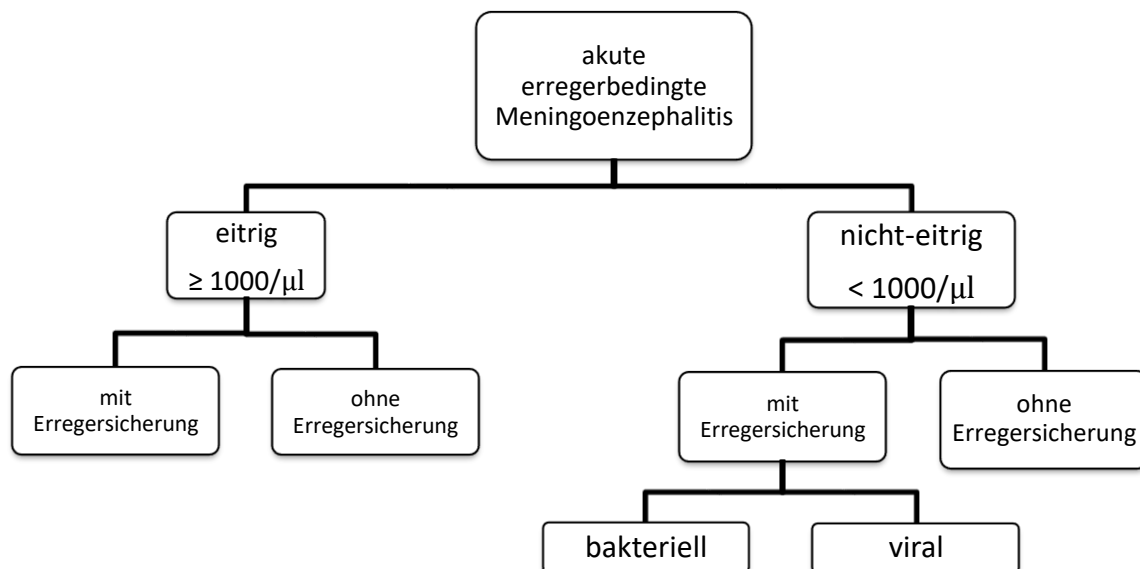


Abbildung 2: Übersicht: Subgruppenzuordnung

3.4 Statistik

Die so erfassten und klassifizierten Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel 2007) für die vorliegende Arbeit deskriptiv ausgewertet. Die Daten sind als Absolutwert, Prozent, Mittelwert und/oder Median angegeben. Außerdem wurden Standardabweichungen berechnet, die Spannweite der Werte und ggf. Quartilen angegeben.

3.5 Literaturrecherche

Die erste Sichtung der Literatur erfolgte über die medizinische Datenbank PubMed über die Schlagworte „acute meningitis“ / „meningoencephalitis“ / „encephalitis“ / „bacterial“ / „viral“. Nachfolgende Literaturrecherchen erfolgten über verschiedene Reviews zur Thematik.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkohorte

Die 447 ermittelten Fälle betrafen 441 Patienten, da 6 Patienten im beobachteten Zeitraum mindestens zweimal an einer akuten Meningoenzephalitis erkrankten.

Über zwei Drittel der Fälle wurden in der neurologischen Klinik der Universität Würzburg behandelt, fast ein Drittel in der Kinderklinik. Einzelne Patienten wurden in der Neurochirurgischen oder in der Psychiatrischen Klinik behandelt. Die Zahlen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: einsendende Klinik

Einsendende Klinik	absolute Anzahl n (%)
Neurologie	317 (70,9)
Neurochirurgie	6 (1,3)
Kinderklinik	122 (27,3)
Psychiatrie	2 (0,4)

4.1.1 Charakteristik der Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus 260 Fällen (59%) von männlichen Patienten und 187 Fällen (42%) von weiblichen Patienten zusammen. Das untere Quartil der Altersverteilung $Q_{0,25}$ betrug 16 Jahre, der Median $Q_{0,5}$ 36 Jahre und das obere Quartil $Q_{0,75}$ 59 Jahre. Die Spannweite des Patientenalters reichte von wenigen Tagen bis zu 89 Jahren. Die Altersverteilung der Studienpopulation ist in Abbildung 3 dargestellt. Bei 14 Fällen (3%) war mindestens eine Meningitis in der Vorgeschichte bekannt. Diese 14 Fälle verteilten sich auf sechs Patienten, davon hatten vier Patienten ein Rezidiv, ein Patient zwei Rezidive und eine Patientin insgesamt neun Episoden einer Meningitis. Bei 61 Patienten (14%) war ein supprimierter Immunstatus bekannt, davon waren fünf Patienten HIV-positiv. Tabelle 6 zeigt dies in tabellarischer Form.

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

Merkmalsname	Wert
Alter – Jahre (Q0,25,Q0,5,Q0,75)	16,36,59
Spannweite	{0-89}
männliches Geschlecht – n (%)	260 (58,5)
weibliches Geschlecht – n (%)	187 (41,5)
Meningitis in der Vorgeschichte* – n (%)	14 (3,1)
Immunsuppression – n (%)	61 (13,6)
HIV-positiv**	5

* bei n wurde die Anzahl der Fälle angegeben, bei denen eine Meningitis in der Vorgeschichte bekannt war.

** Anzahl der insgesamt HIV getesteten Personen ist unbekannt

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung der Studienpopulation, sowie das Geschlechterverhältnis.

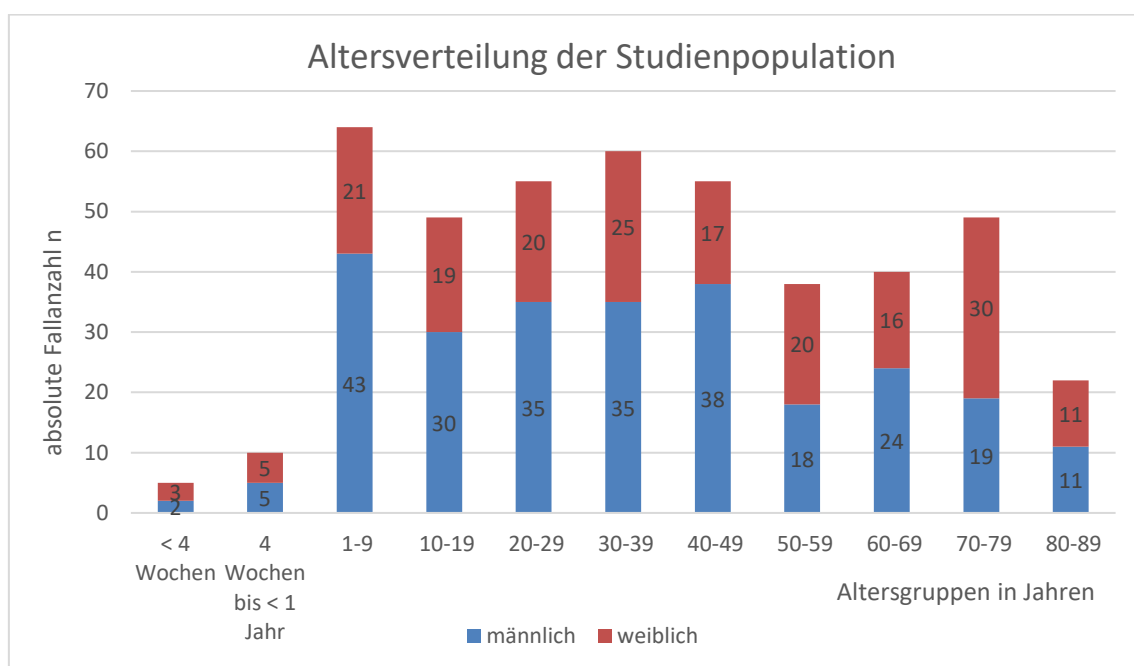


Abbildung 3: Altersverteilung der Studienpopulation

4.1.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung

Die Fallzahlen der Meningoenzephalitiden schwankten zwischen 38 im Jahr 2009 und 54 im Jahr 2007. Die insgesamt 447 Fälle sind nach Jahren aufgeteilt in

Abbildung 4 dargestellt. Eine Entwicklungstendenz über den Beobachtungszeitraum lässt sich nicht erkennen.

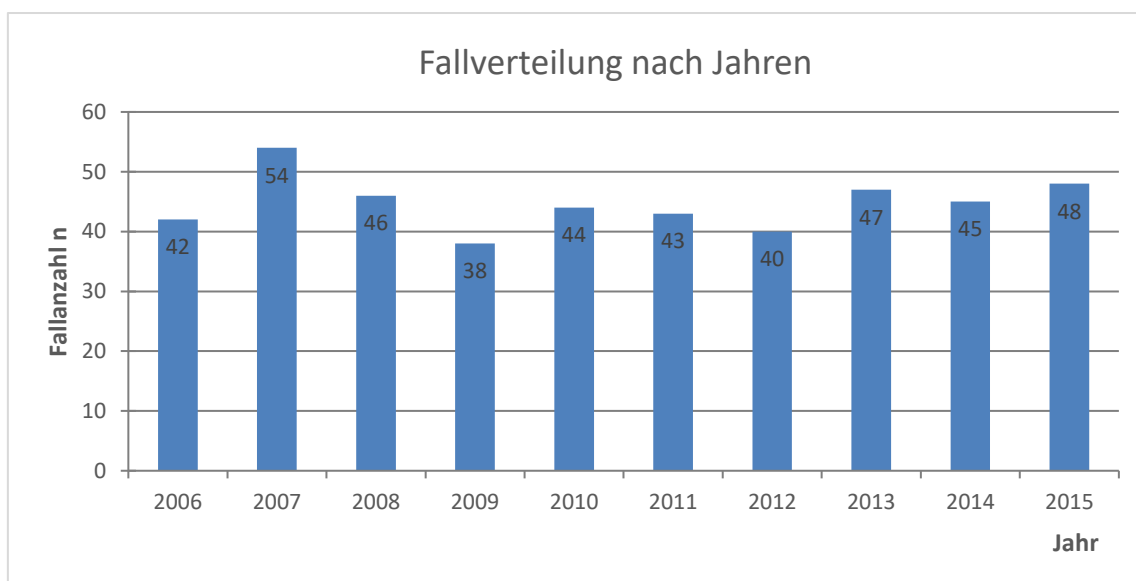


Abbildung 4: absolute Fallanzahl von 2006-2015

Die jahreszeitliche Verteilung über den Gesamtzeitraum von 10 Jahren zeigt Abbildung 5. Sowohl bei Betrachtung der jeweiligen Jahre als auch im gesamten Beobachtungszeitraum zeigt sich eine Häufung von Meningoenzephalitisfällen in den Monaten Juli und August. In den Monaten September bis Juni traten über die 10 Jahre des Beobachtungszeitraums durchschnittlich 31 Fälle auf. Im Juli waren es 68 und im August 67 Fälle.

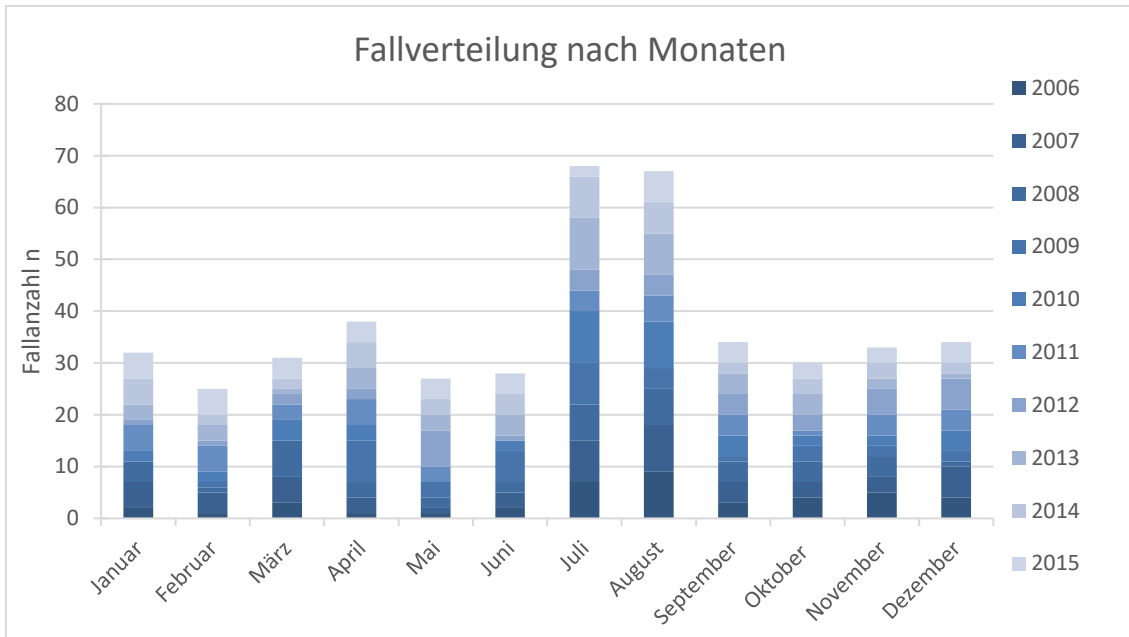


Abbildung 5: jahreszeitliche Verteilung der Fälle von 2006-2015

Betrachtet man innerhalb dieser Fallverteilung nun das Verhältnis der eitrigen zu den nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden, wie in Abbildung 6 gezeigt, fällt auf, dass eitrig e Meningoenzephalitiden insgesamt seltener vorkommen als nicht-eitrig e und dass die Zunahme der Fälle in den Sommermonaten Juli und August durch den dann sehr hohen Anteil nicht-eitriger Meningoenzephalitiden bedingt ist.

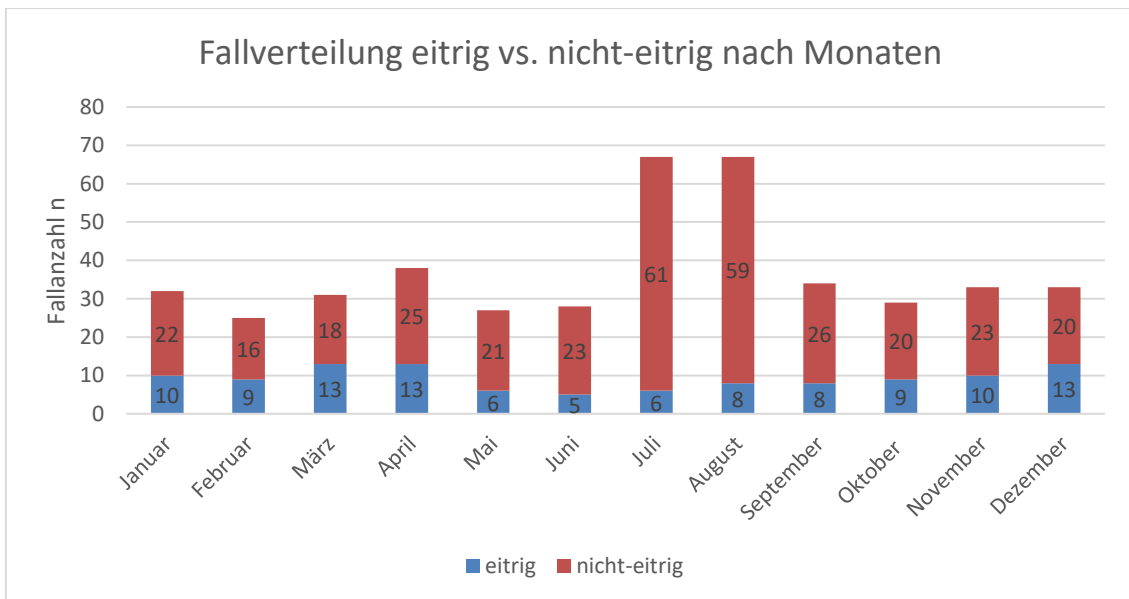


Abbildung 6: Fallverteilung nach Monaten eitrig vs. nicht-eitrig

4.1.3 Einteilung in Subgruppen

Von den 447 Fällen, die in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, wurden 110 Fälle als „eitrig“ und 334 als „nicht-eitrig“ klassifiziert. In der Subgruppe der eitrigen Meningoenzephalitiden konnte in 88 Fällen (80%) ein Erreger gesichert werden, in 22 Fällen gelang dies nicht. In der Subgruppe der nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden wurde in 185 Fällen (55%) ein Erreger nachgewiesen, davon waren 165 Fälle (89%) durch Viren und 20 Fälle (11%) durch Bakterien verursacht. In 149 Fällen der Subgruppe „nicht-eitrig“ (45%) gelang keine Erregersicherung. Drei Fälle wurden durch Parasiten oder Pilze verursacht. Tabelle 7 zeigt die Einteilung in die verschiedenen Subgruppen, aufgeteilt nach den einsendenden Kliniken sowie im Gesamten.

Tabelle 7: Aufschlüsselung der Subgruppen nach einsendender Klinik

Einsendende Klinik	eitrig mit Erreger-nachweis	eitrig ohne Erreger-nachweis	nicht-eitrig bakteriell	nicht-eitrig viral	nicht-eitrig ohne Erreger-nachweis	parasitär/fungal
Neurologie	60	19	12	109	114	3
Neurochirurgie	2	1	0	1	2	0
Kinderklinik	26	2	7	55	32	0
Psychiatrie	0	0	1	0	1	0
Gesamt	88	22	20	165	149	3

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der einzelnen Subgruppen auf die beobachteten Jahre und gibt deren absolute Fallanzahl an.

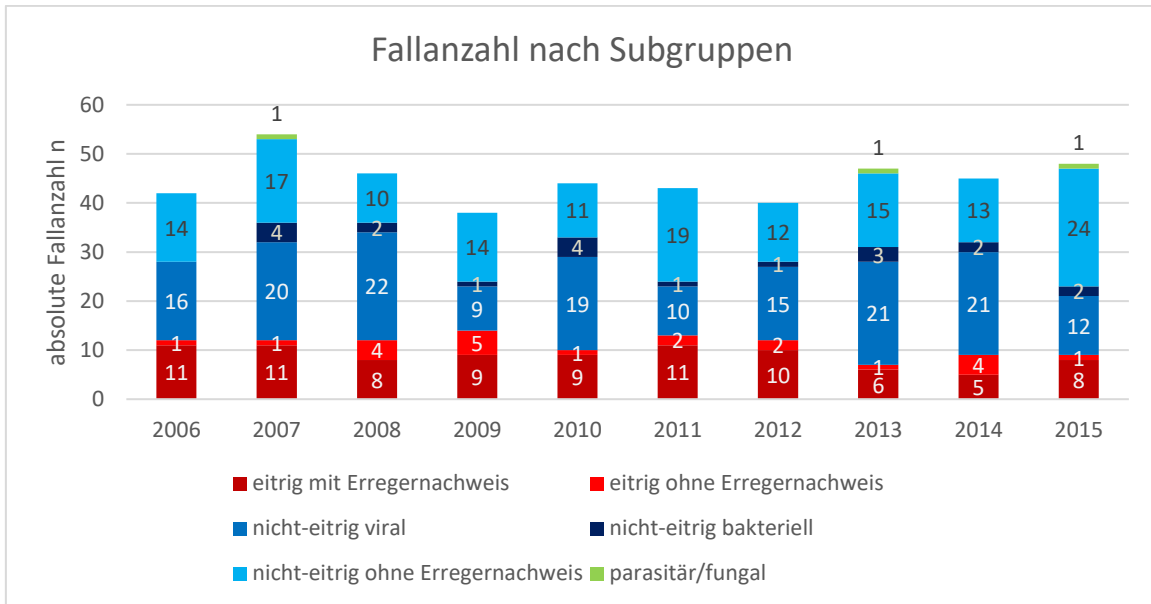


Abbildung 7: absolute Fallanzahl pro Jahr nach Subgruppen

4.1.4 Liquorbefunde

Bei 319 Fällen war eine Aussage zum Zellbild bei der 1. Liquorprobe vermerkt. Davon wurden 55% als überwiegend lymphozytär, 30% als granulozytär und 14% als gemischt bezeichnet. Bei 128 Fällen (29% der insgesamt 447 Fälle) konnte keine Aussage zum Zellbild erfasst werden. Die Zellzahl pro Mikroliter konnte in 445 Fällen ausgewertet werden. Im Mittel hatten die Patienten 1413 ± 6569 Zellen/ μl , der Median betrug 156 Zellen/ μl . Das Gesamtprotein im Liquor konnte bei 444 Patienten erfasst werden. Im Mittel wurden hier $131,8 \pm 194,7$ mg/dl gemessen, der Median betrug 70,4 mg/dl. Der Liquorlaktatwert wurde bei 393 Patienten bestimmt und betrug im Mittel $4,2 \pm 4,4$ mmol/l, der Median lag bei 2,6 mmol/l. Bei 337 Patienten wurde der Liquor-Serum-Glukose-Quotient erfasst. Dieser betrug im Durchschnitt $0,49 \pm 0,27$, der Median lag bei 0,53. Tabelle 8 zeigt diese Werte in tabellarischer Form.

Tabelle 8: Liquorbefunde

	Parameter vorliegend*	Meningoenzephalitis	Norm
Zellbild (1.LP)	319	granulozytär: 30,4% lymphozytär: 54,6% gemischt: 14,1%	-
Zellzahl/ μl **	445	1413 \pm 6569 (156)	≤ 5
Liquoreiweiß, mg/dl	444	131,8 \pm 194,7 (70,4)	20-45
Laktat mmol/l	393	4,2 \pm 4,4 (2,6)	1,2-2,1
Liquor-Serum- Glukose-Quotient	337	0,49 \pm 0,27 (0,53)	

*Anzahl der Fälle, von welchen der jeweilige Parameter vorliegt

** Angabe der Werte: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)

Übereinstimmung der primären Eingruppierung anhand des Cut-Off-Wertes und der finalen Eingruppierung

Zur primären Eingruppierung anhand der Zellzahl im Liquor wurde für die Gruppe der „eitrigten Meningoenzephalitiden“ als Cut-Off-Wert 1000/ μl festgelegt. In 92 Fällen wurde dieser Wert in der Liquorpunktion (bei Aufnahme ins UKW oder in der initialen Lumbalpunktion im zuweisenden Krankenhaus) überschritten. In 85 Fällen (92%) stimmte die primäre Eingruppierung anhand des Cut-Off-Wertes mit der finalen Eingruppierung überein. In 6 Fällen (7%) betrug die Zellzahl $>1000/\mu\text{l}$ im Liquor, im Cross-Check zeigten sich jedoch bestätigte virale Erreger. In 3 Fällen handelte es sich um VZV, in 2 Fällen um Enteroviren und in einem Fall um HSV-2. Die Zellzahl dieser Fälle lag zwischen 1060 und 2100/ μl . Ein Fall (1%) zeigte 1005 Zellen/ μl im Liquor. Bei gesicherter Borrelienmeningitis mit lymphozytärem Zellbild wurde dieser Fall nach Cross-Check der Gruppe der „nicht-eitrigten, bakteriellen Fälle“ zugeordnet.

25 Fälle zeigten im Liquor <1000 Zellen/ μl , es wurden jedoch typische eiterbildende Bakterien als Erreger gesichert, sodass die finale Eingruppierung

in die Gruppe der „eitrigen Meningoenzephalitiden“ erfolgte. Dies entspricht 23% in dieser Gruppe. In 8 Fällen (32%) handelt es sich um Pneumokokken, in 6 Fällen (24%) um Listerien, in 3 Fällen (12%) um nicht näher bezeichnete Streptokokken, in je 2 Fällen (je 8%) um Meningokokken, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* und in jeweils einem Fall (je 4%) um nicht näher bezeichnete Staphylokokken bzw. grampositive Kokken.

4.1.5 Symptome bei Aufnahme

Tabelle 9 stellt die Symptome der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme dar. Dies wird sowohl im Gesamten als auch unterteilt nach eitrigen und nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden dargestellt. Neben den absoluten Fallzahlen ist auch der prozentuale Anteil bezogen auf die jeweilige Subgruppe angegeben. Die klassische Trias einer eitrigem Meningitis bestehend aus Fieber, Meningismus und Bewusstseinsveränderung, wurde in der Subgruppe der eitrigem Meningitiden mit 12% beobachtet. Eine in Deutschland gebräuchliche Abwandlung dieser Trias, bei der statt dem Symptom Bewusstseinsstörung Kopfschmerzen mit eingehen, wiesen 16% der Patienten mit eitrigem Meningoenzephalitis auf. Mindestens 2 der 4 Symptome Kopfschmerz, Meningismus, Fieber und Bewusstseinsveränderung zeigten 71% mit einer eitrigem Meningoenzephalitis. In der Gruppe der nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden zeigten 46% der Patienten mindestens 2 dieser 4 Symptome.

Tabelle 9: Symptome bei Aufnahme

klinisches Merkmal	gesamt	eitrig	nicht-eitrig
	n=444 (%)	n=110 (%)	n=334 (%)
Fieber	169 (38)	55 (50)	114 (34)
Kopfschmerz	265 (60)	57 (52)	208 (62)
Meningismus	159 (35)	64 (58)	95 (28)
Bewusstseins- veränderung	83 (19)	47 (43)	36 (11)
klassische Trias D	47 (11)	18 (16)	29 (9)
Klassische Trias Int.	16 (4)	13 (12)	3 (14)
Übelkeit/Erbrechen	155 (35)	37 (34)	118 (35)
epileptischer Anfall	30 (7)	4 (4)	26 (8)
mind. 2 aus 4*	233 (53)	78 (71)	155 (46)

*mind. 2 der 4 Symptome Kopfschmerz, Meningismus, Fieber, Bewusstseinsstrübung

4.1.6 Therapie

Das initiale Therapieregime war bei 441 von 447 (99%) Patienten im Arztbrief dokumentiert. Bei 233 Patienten (53%) wurde aufgrund der Befunde der Liquoranalyse und der klinischen Symptomatik gezielt entweder mit Antibiotika oder mit einem Virustatikum behandelt. Bei 197 Patienten (45%) konnte in Zusammenschau der Befunde zunächst kein konkreter Verdacht zum Erreger festgelegt werden, und diese Patienten wurden deshalb initial sowohl mit einem Antibiotikum als auch einem Virustatikum behandelt. 8 Patienten (2%) wurden rein symptomatisch behandelt. Bei den 50 Patienten, die direkt eine Monotherapie mit Aciclovir erhielten, konnte bei 46 ein viraler Erreger gesichert werden (90%). Bei 4 Patienten war dies nicht der Fall, jedoch lag die maximal gemessene Zellzahl im Liquor unter diesen 4 Patienten bei 28/ μ l, sodass aufgrund der niedrigen Zellzahl der Entschluss zur antiviralen Therapie gefasst wurde. Die differenzierte Aufschlüsselung der angewendeten Therapieregime sowie im Verlauf gegebenenfalls notwendig gewordene Umstellungen zeigt Tabelle 10. Eine initial begonnene Therapie mit Aciclovir, die bei negativem PCR-

Befund für HSV1/2 beendet wurde, ist nicht als Umstellung verstanden worden und somit nicht in diese Berechnung eingegangen.

Tabelle 10: initiales und angepasstes Therapieregime akuter erregerbedingter Meningoenzephalitis (n=447).

initiales Therapieregime	n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
Penicillin ggf. plus β -Lactamaseinhibitor	6 (1)	2 (33)
3. Generation Cephalosporin	68 (15)	4 (6)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	55 (12)	15 (27)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	73 (16)	7 (10)
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	99 (22)	6 (6)
Aciclovir	50 (11)	1 (2)
andere*	82 (18)	14 (17)
unbekannt aber Therapie erhalten	4 (1)	-
rein symptomatisch	8 (2)	-
keine Angabe	2 (0,4)	-

* unter anderem Vancomycin, Rifampicin, Meropenem oder Gentamicin

4.1.7 Komplikationen

Bei insgesamt 89 der 447 Patienten (20%) kam es im Verlauf des stationären Aufenthaltes zu nachfolgend aufgeführten Komplikationen.

- Krampfanfall (19%)
- Sepsis (15%)
- erhöhter Hirndruck (14%)
- Anlage einer Liquorableitung (14%)

- Exitus (10%)
- Pneumonie (10%)
- Abszess/Empyem (10%)
- Parese (9%)

Abbildung 8 zeigt diese aufgetretenen Komplikationen mit der jeweiligen prozentualen Häufigkeit unter Angabe der Subgruppenzugehörigkeit. Eine zeitliche Angabe wann die Komplikationen auftraten, wurde nur für den Tag des Exitus erfasst. Weitere Komplikationen, die nicht in Abbildung 8 gezeigt sind, werden im jeweiligen Kapitel der Subgruppe *Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung* aufgeführt. Bei einem Fall einer gesicherten viralen Enzephalitis kam es aufgrund einer zeitgleich aufgetretenen Subarachnoidalblutung mit der Notwendigkeit einer EVD im Verlauf zu einer Ventrikulitis (Ventrikelempyem).

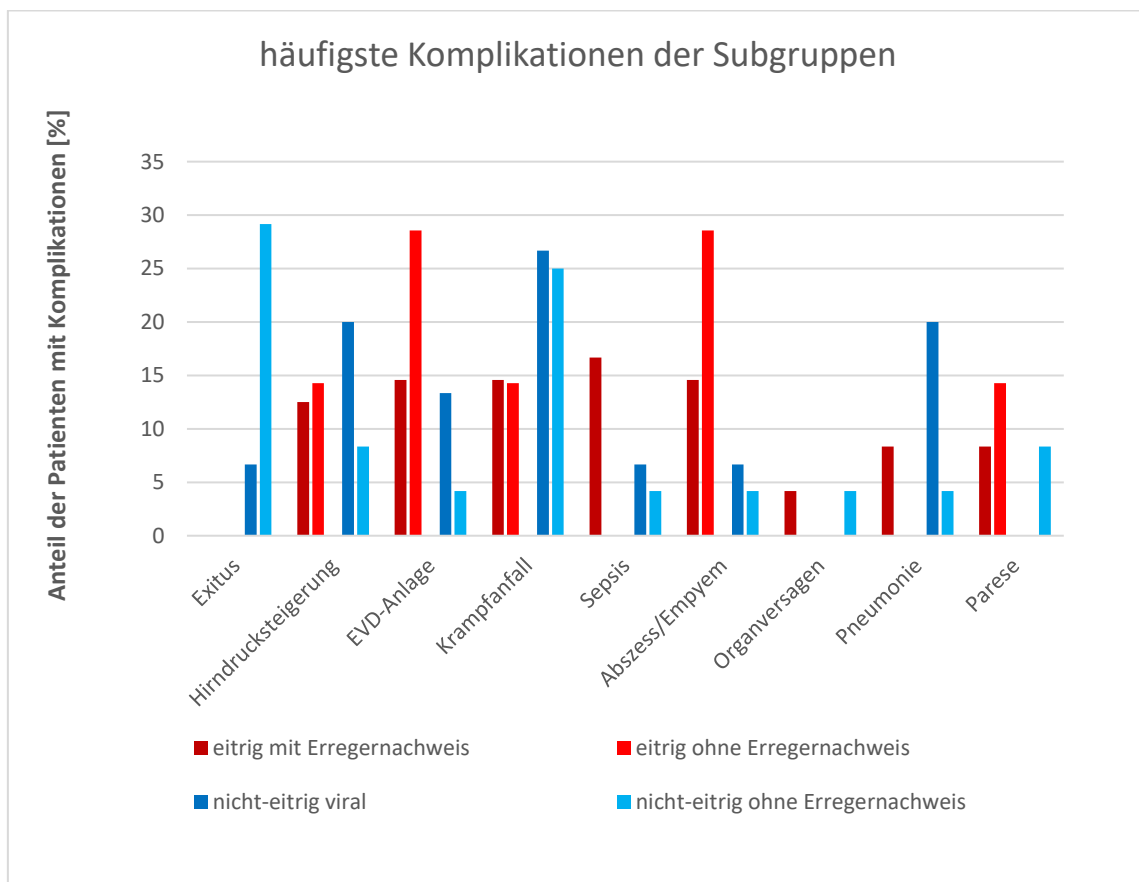


Abbildung 8: häufigste Komplikationen der Subgruppen im Vergleich

4.1.8 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung

Die Krankenhausbehandlung dauerte zwischen 1 und 97 Tagen. Im Durchschnitt verbrachten die Patienten 14 Tage mit einer Standardabweichung von 10 Tagen in der Klinik. Der Median betrug 12 Tage (Abbildung 9). Die eitrigen Meningoenzephalitisfälle waren im Vergleich zu den nicht-eitrigen Fällen länger in stationärer Behandlung. So waren nach 10 Tagen 52% (173/334) der nicht-eitrigen Meningoenzephalitispatienten entlassen worden, jedoch nur 14% der eitrigen Meningoenzephalitispatienten. Erst nach 17 Tagen waren 53% (58/110) dieser Subgruppe entlassen worden.

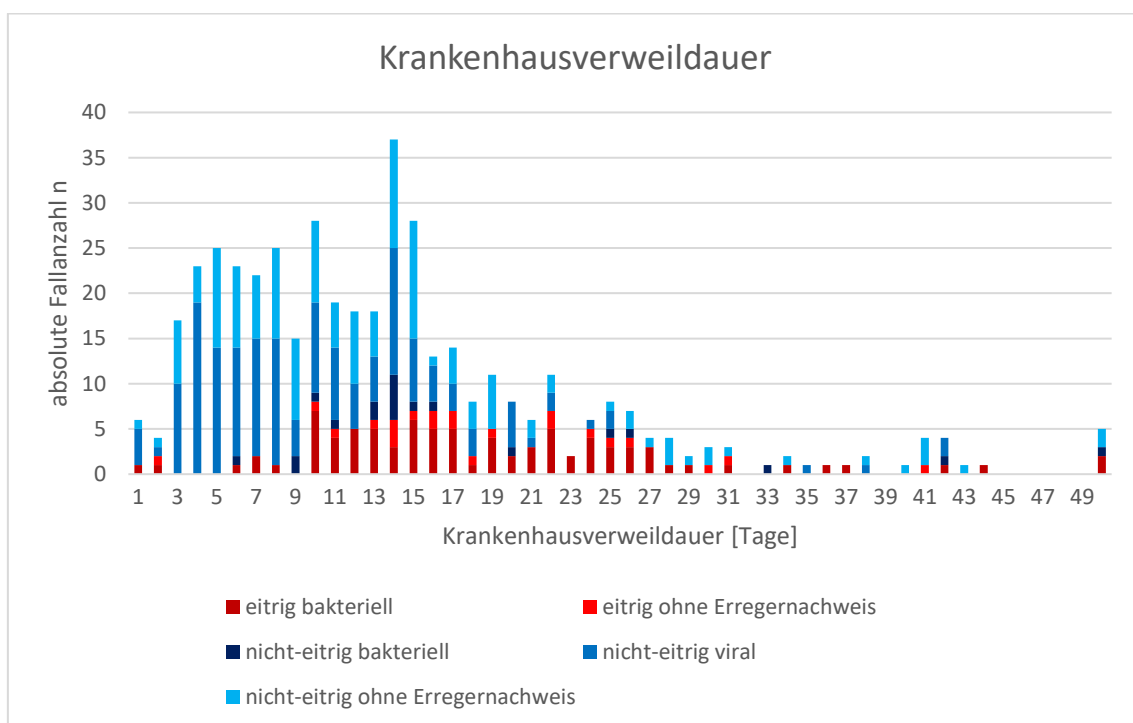


Abbildung 9: Krankenhausverweildauer

Im Verlauf mussten 140 Patienten (31%) im Durchschnitt für 8,7 Tage intensivmedizinisch betreut werden. Der Median betrug 6 Tage, die Standardabweichung $\pm 9,3$ Tage (Abbildung 10). Über 75% der Patienten konnten nach 10 Tagen auf Normalstation verlegt werden.

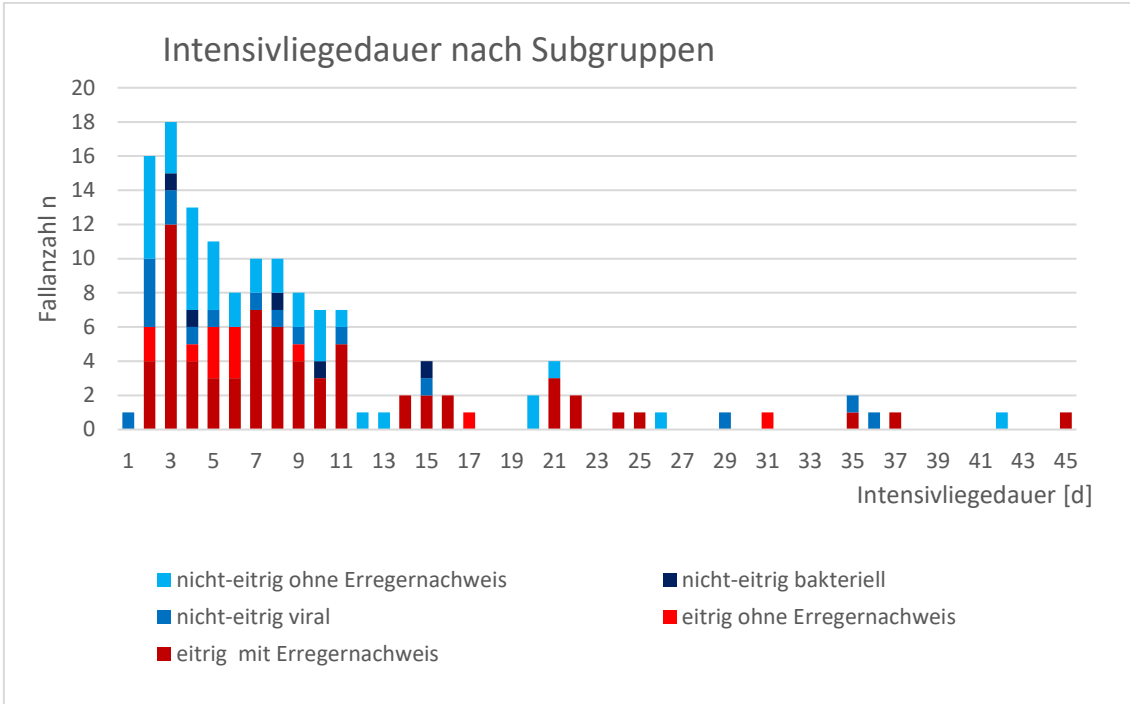


Abbildung 10: Intensivliegedauer

51 Patienten, entsprechend 11% der Gesamtgruppe und 36% der intensivmedizinisch betreuten Patienten, wurden zeitweise beatmet. Im Durchschnitt waren hier 9,7 Tage notwendig. Der Median betrug 7 Tage, die Standardabweichung $\pm 9,7$ Tage (Abbildung 11).

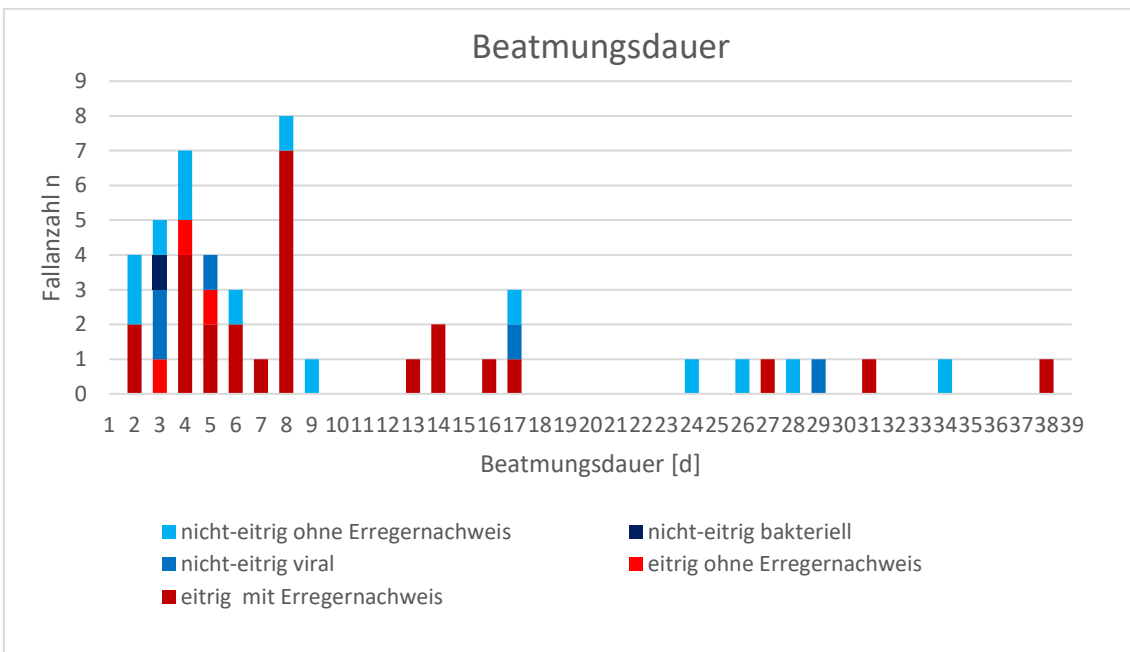


Abbildung 11: Beatmungsdauer

4.1.9 Herkunft der Patienten

Anhand der Postleitzahl der Patienten wurde eine Grafik zur Patientenherkunft erstellt (Abbildung 12). Unmittelbar aus der Stadt Würzburg (PLZ 97070 bis 97084) kam circa ein Fünftel (22%) der Patienten. Aus der Region mit der Postleitzahl 97XXX, welche neben dem Würzburger Umland ebenso Stadt und Landkreise von Schweinfurt, Wertheim und Bad Kissingen umfasst, kamen weitere 61% der Patienten. Weitere 13% der Patienten kamen aus Postleitzahlbezirken, welche an die Postleitzahlregion 97XXX angrenzen (36XXX, 63XXX, 74XXX, 91XXX, 96XXX, 98XXX). Sieben Patienten gaben ihren Wohnort zum Zeitpunkt der Behandlung im Ausland an (2%), davon jeweils einmal USA, Großbritannien, Kanada, Polen, Portugal, Rumänien und Ukraine. Diese Patienten hielten sich entweder im Rahmen eines Urlaubs in Deutschland auf oder waren Gastarbeiter. Acht Patienten kamen, wie in Abbildung 12 zu sehen, aus Gebieten, die dem Bezirk Würzburg nicht direkt angrenzen (2%). Drei dieser Patienten befanden sich auf der Durchreise, drei weitere Patienten arbeiteten in der Region und ein Patient wurde über verschiedene Krankenhäuser schließlich in die Universitätsklinik nach Würzburg verlegt. Bei einem Patienten blieben die genauen Hintergründe unklar.

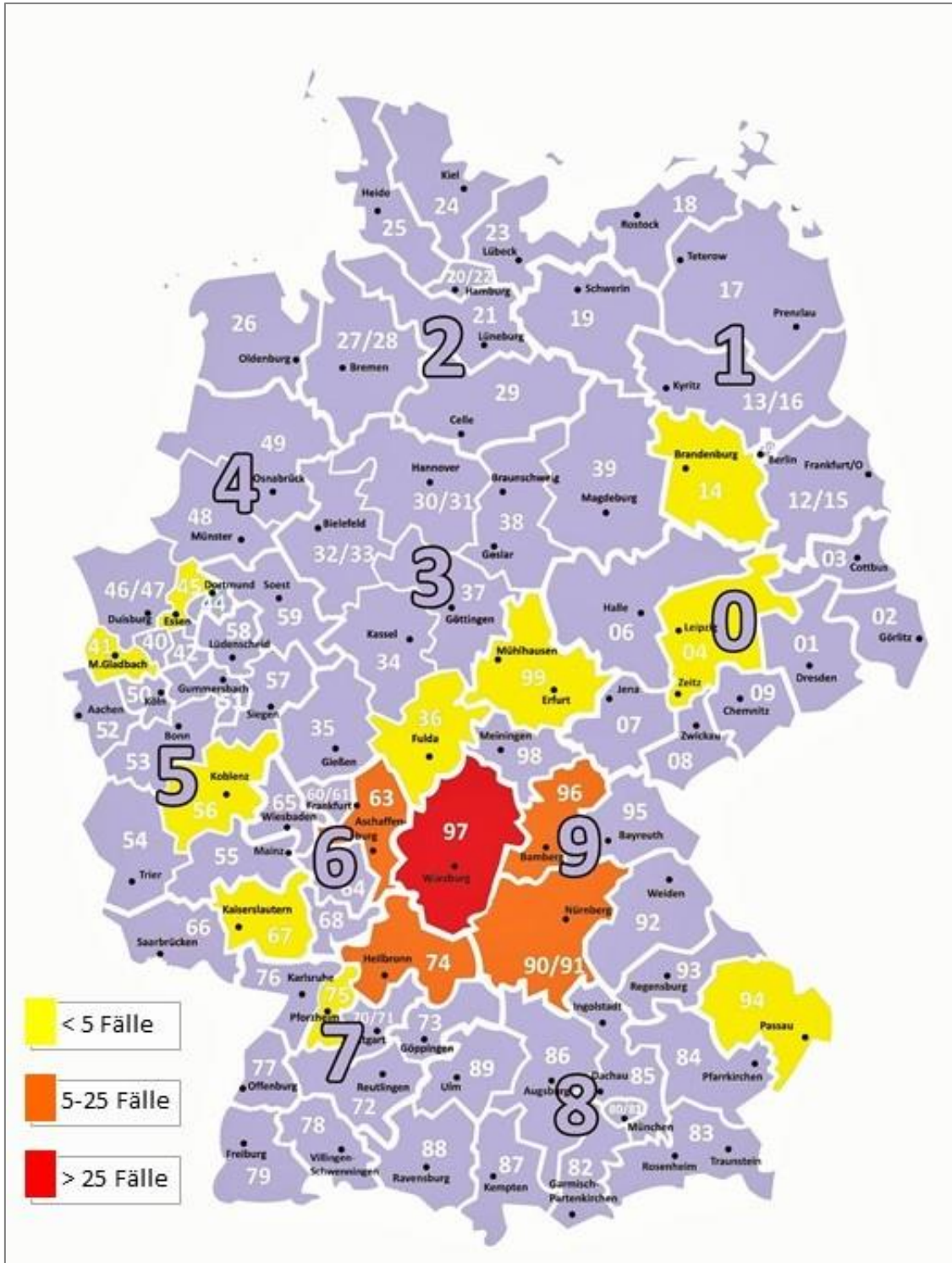


Abbildung 12: Patientenherkunft (eigene Überarbeitung, Download der grundlegenden Grafik von www.venue.de am 09.11.2020 um 9:18Uhr)

4.2 eitrige Meningoenzephalitiden

Ausgewertet wurden hier die 110 Patienten, die der Subgruppe „eitrig“ zugeordnet wurden, sowohl mit als auch ohne Erregernachweis.

4.2.1 Soziodemographische Merkmale der Subgruppe eitrigere Meningoenzephalitiden

Der Altersmedian der Patienten mit eitrigere Meningoenzephalitis lag bei 50 Jahren, das untere bzw. obere Quartil bei 16 bzw. 62 Jahren. Die Spannweite betrug 0 bis 85 Jahre. 11% (n=12) befanden sich in der Adoleszenz, waren also zwischen 16 und 25 Jahre alt. 33% (n=36) der Patienten waren über 60 Jahre alt. 46% (n=51) waren weiblich und 54% (n=59) waren männlich.

4.2.2 Erregerspektrum der Subgruppe eitrigere Meningoenzephalitiden

Bei 80% (n=88) der Fälle konnte ein Erregernachweis werden, bei 20% (n=22) gelang dies nicht. Tabelle 11 zeigt die Methoden der Erregersicherung in absoluten Zahlen, sowie als relative Werte (%).

Tabelle 11: Nachweismethode der eitrigere Meningoenzephalitiden mit gesichertem Erreger

Nachweismethode	n absolut (%)
Liquorkultur	32 (36)
Blutkultur	26 (30)
Direktmikroskopie	24 (27)
PCR	8 (9)
Methode nicht genannt	16 (18)

Anmerkung: bei einigen Patienten konnte der Erreger durch mehrere Methoden gesichert werden, jeder Nachweis wurde in die Tabelle aufgenommen, weshalb die Summe der relativen Werte >100% beträgt

Der häufigste Erreger der eitrigere Meningoenzephalitis war mit 47 Fällen (53%) *Streptococcus pneumoniae*. Sonstige Streptokokkenspezies konnten in 10 Fällen (11%) und *Neisseriae meningitidis* in 9 Fällen (10%) als Erreger gesichert werden. *Escherichia coli* und *Listeria monocytogenes* waren in je 7 Fällen (8%) Erreger der eitrigere Meningoenzephalitis. Weitere Erreger waren *Staphylococcus aureus* in 3 Fällen (3%), sonstige Staphylokokkenspezies in 2 Fällen (2%), *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* und andere grampositive

Bakterien in jeweils 1 Fall (1%). Das Erregerspektrum wird in Abbildung 13: Erregerspektrum bakteriellen Fälle mit Erregernachweis veranschaulicht.

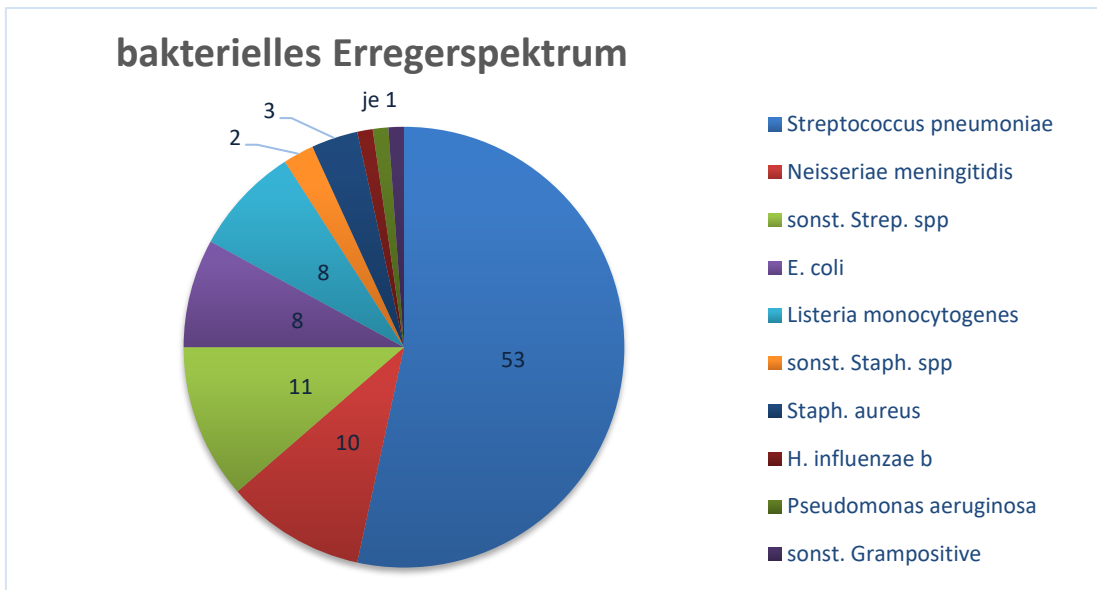


Abbildung 13: Erregerspektrum bakteriellen Fälle mit Erregernachweis [%]

Abbildung 14 zeigt die Altersverteilung der Fälle, die durch Pneumokokken oder Meningokokken ausgelöst wurden.

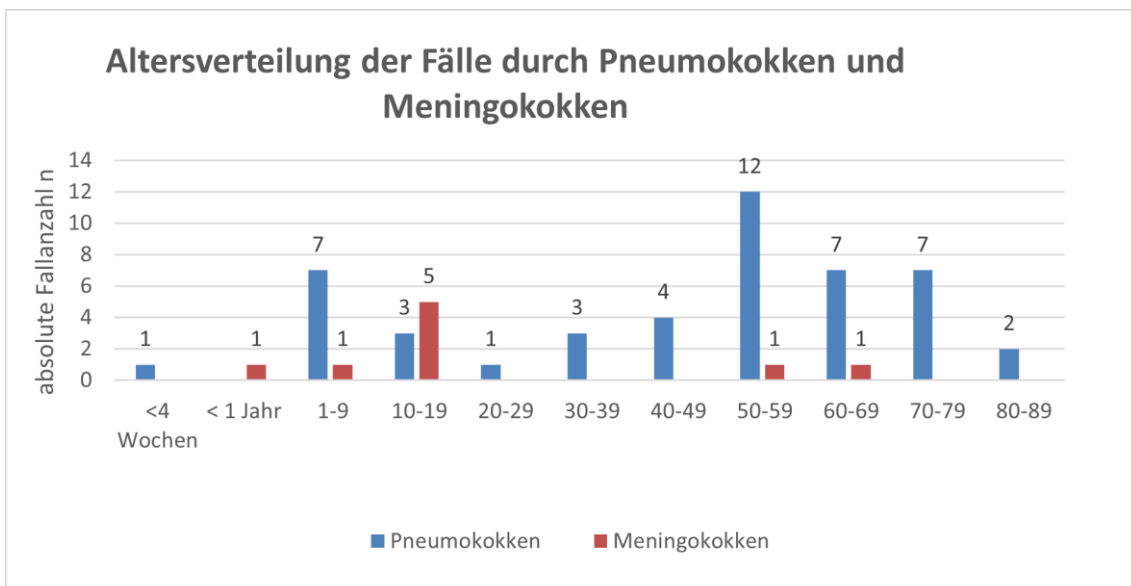


Abbildung 14: Altersverteilung der Fälle durch Pneumokokken und Meningokokken

4.2.3 Häufigkeit und zeitliche Verteilung der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden

In Abbildung 15 ist die absolute Fallanzahl eitriger Meningoenzephalitiden pro Jahr angegeben. Eine eindeutige Veränderung der Behandlungsfälle über den Beobachtungszeitraum kann nicht festgestellt werden.

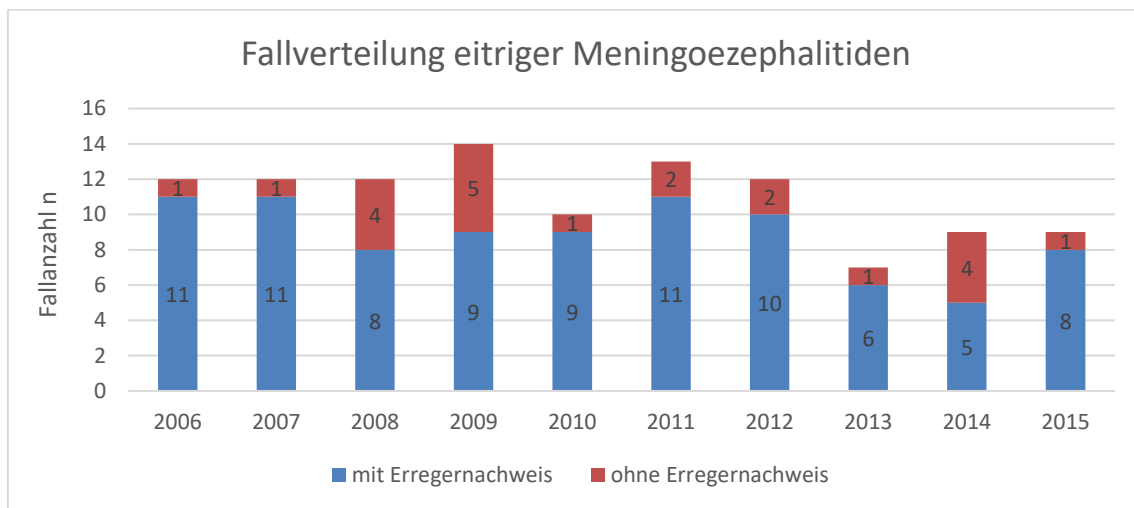


Abbildung 15: Fallverteilung eitrige Meningoenzephalitis

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der bakteriellen Meningitiden des Beobachtungszeitraums 2006-2015 auf die einzelnen Monate. In den Sommermonaten scheint es eine niedrigere Inzidenz zu geben als in den Wintermonaten.

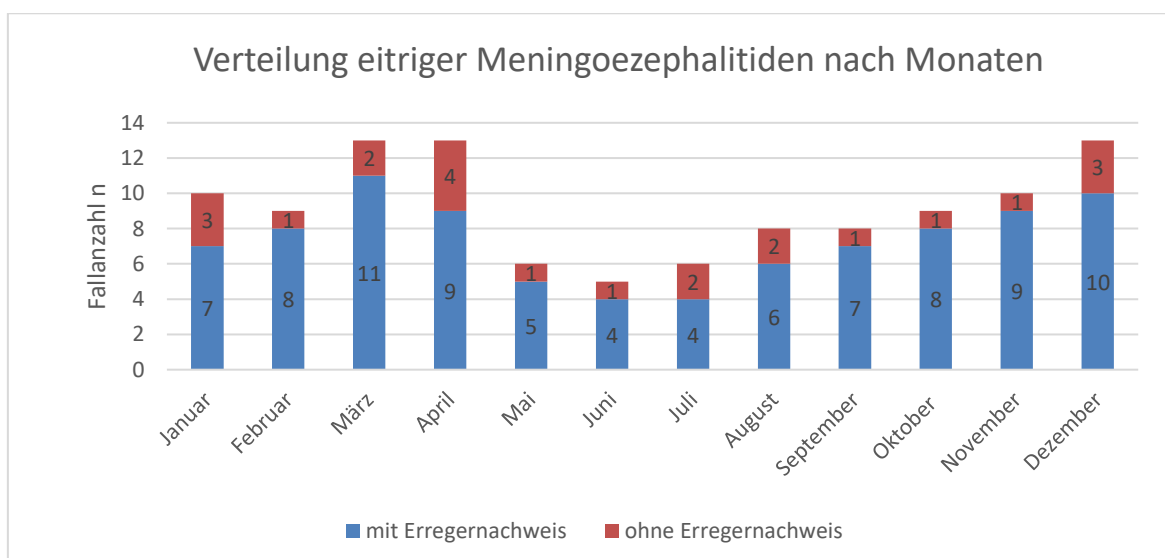


Abbildung 16: Anzahl eitriger Fälle (2006-2015) nach Monaten

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der Fälle durch Pneumokokken und Meningokokken nach Monaten.

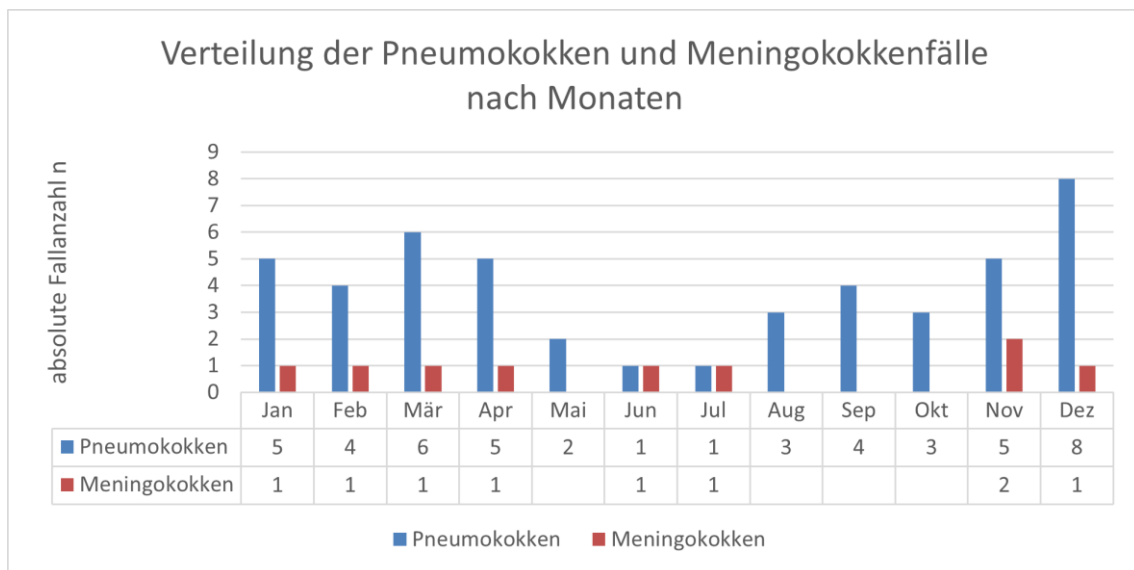


Abbildung 17: Jahreszeitliche Verteilung der Fälle durch Pneumokokken und Meningokokken

4.2.4 Liquorbefunde der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden

In 78% (n=86) der Fälle dieser Subgruppe wurde eine Aussage zum Zellbild der initialen Liquoruntersuchung dokumentiert. Davon wurden 73% (n=63) als granulozytär, 20% (n=17) als überwiegend lymphozytär und 7% (n=6) als gemischtzellig beschrieben. Die Zellzahl im Liquor pro μl bei Aufnahme betrug im Mittel 5065 ± 12570 , der Median betrug 1445. Die Spannweite reichte von $1/\mu\text{l}$ bis $113\,000/\mu\text{l}$. Der Patient, der bei der Liquoruntersuchung am Aufnahmetag nur 1 Zelle/ μl im Liquor bot, wurde aufgrund einer deutlichen Allgemeinzustandsverschlechterung am Folgetag erneut punktiert und zeigte eine Liquorzellzahl von $>1000/\mu\text{l}$, weshalb er in diese Gruppe aufgenommen wurde. Der Liquoreiweißgehalt lag im Mittel $296 \pm 309\text{mg/dl}$. Die Spannweite betrug hier $21,8\text{mg/dl}$ bis 2213mg/dl . Das Liquorlaktat lag im Mittel bei $9,2 \pm 7,0\text{mmol/l}$ mit einem Median von $7,4\text{mmol/l}$ und der Liquor-Serum-Glukose-Quotient betrug im Durchschnitt $0,31 \pm 0,25$, der zugehörige Median $0,33$.

Tabelle 12: Liquorbefunde bei eitriger Meningoenzephalitis (n=110)

	Parameter erhoben*	Eitrige Meningoenzephalitis	Norm
Zellbild	86	73,2% granulozytär	-
Zellzahl/ μ l	110	5065 \pm 12570 (1445)	\leq 5
Liquoreiwei β , mg/dl	110	296,8 \pm 309,0 (196,5)	20-45
Laktat mmol/l	95	9,2 \pm 7,0 (7,4)	1,2-2,1
Liquor-Serum- Glukose-Quotient	87	0,31 \pm 0,25 (0,33)	>0,5

*Anzahl der Patienten, bei denen dieser Parameter vorliegt. Die Werte wurden angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)

4.2.5 Symptome der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden

Tabelle 13 gibt die Symptome zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik als absolute Anzahl und als prozentualen Anteil an. Die häufigsten Symptome waren Meningismus (58%, n=64), Kopfschmerz (52%, n=57) und Fieber (50%, n=55). Die klassische Trias aus Fieber, Meningismus plus Bewusstseinsstörung wurde in bei 12% der Patienten (n=13) dokumentiert. Mindestens zwei der 4 Symptome (Fieber, Kopfschmerz, Meningismus, Bewusstseinsstörung) zeigten 71% (n=78).

Tabelle 13: Symptome bei Aufnahme (n gesamt =110)

Symptom	n (%)
Fieber	55 (50)
Kopfschmerz	57 (52)
Meningismus	64 (58)
Bewusstseinsstörung	47 (43)
davon Koma	5 (5)
klassische Trias	13 (12)
mind. 2 aus 4	78 (71)
Übelkeit/Erbrechen	37 (34)
epileptischer Anfall	4 (4)

4.2.6 Therapie der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden

Das initiale Therapieregime war bei allen Patienten dieser Subgruppe im Arztbrief dokumentiert und alle Patienten (n=110) erhielten als initiale Therapie ein Antibiotikum. Bei 92% (n=101) enthielt das initiale Therapieregime ein Cephalosporin der dritten Generation, bei 60% (n=66) ein Penicillin und bei 34% (n=37) ein anderes Antibiotikum. 16% (n=18) erhielten zusätzlich zur antibiotischen Therapie initial Aciclovir. Die Therapiekombinationen sowie die gegebenenfalls notwendige Umstellung der Therapie zeigt Tabelle 14. „Andere“ Therapieregime enthielten unter anderem Vancomycin, Rifampicin, Meropenem oder Gentamicin. Eine initial begonnene zusätzliche Therapie mit Aciclovir, die bei negativem PCR-Befund für HSV1/2 beendet wurde, ist nicht als Umstellung verstanden worden und somit nicht in diese Berechnung eingegangen.

Tabelle 14: initiales Therapieregime eitriger Meningoenzephalitiden

initiales Therapieregime	n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
Penicillin ggf. plus β -Lactamaseinhibitor	3 (3)	2 (67)
3. Generation Cephalosporin	13 (12)	1 (8)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	42 (38)	10 (24)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	11 (10)	3 (27)
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	4 (4)	1 (25)
andere*	37 (33,6)	6 (16,2)

4.2.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung der Subgruppe eitriger Meningoenzephalitiden

Die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit eitriger Meningitis betrug 20 Tage. 72% (n=79) wurden zeitweise auf der Intensivstation behandelt. Im Median betrug die Intensivverweildauer 7 Tage. Im Verlauf kam es bei 44% (n=48) zu Komplikationen, 26% (n=29) waren zeitweise beatmungspflichtig, der Median betrug 7 Tage. 8 (7%) Patienten entwickelten im Verlauf eine manifeste, kreislaufwirksamen Sepsis, bei 9 (8%) Patienten kam es zur Abszessbildung oder einem subduralen Empyem. 8 (7%) Patienten erlitten im Verlauf einen Krampfanfall. 7 (6%) Patienten entwickelten behandlungsbedürftig erhöhten Hirndruck, bei 9 (8%) Patienten war die Anlage einer Liquorableitung notwendig. 2 (2%) entwickelten ein Organversagen und 4 Patienten (7%) eine Pneumonie. Bei 5 (9%) Patienten fiel eine Parese auf.

Weitere Komplikationen waren:

- Hörminderung (n=2, 2%)
- Herpes labialis (n=3, 3%)
- Infektion im HNO-Bereich (n=2, 2%)
- Tachyarrhythmia absoluta (n=1, 1%)
- Hirninfarkt (n=1, 1%)
- Ataxie (n=1, 1%)
- apallisches Syndrom (n=1, 1%)
- Endophthalmitis (n=1, 1%)
- Konzentrationsschwierigkeiten (n=1, 1%)
- Hirnphlegmone (n=1, 1%),
- Sinusvenenthrombose (n=1, 1%)
- Ekzema herpeticatum (n=1, 1%)

93 (85%) der Patienten mit eitriger Meningoenzephalitis konnten in deutlich gebessertem Zustand oder völlig symptomfrei entlassen werden, bei zwei Patienten bestanden bei Entlassung noch Paresen, bei einem weiteren Patienten eine Hirnnervenparese. In der Subgruppe der eitrigen Meningoenzephalitiden ist

im Beobachtungszeitraum kein Patient verstorben. 49 Patienten (45%) konnten nach Hause entlassen werden, 46 (42%) gingen in eine Rehabilitationseinrichtung und 11 (10%) wurden auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bei 4 Patienten (4%) war zur Entlassung keine Aussage dokumentiert.

4.3 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden

Ausgewertet werden hier die 334 Fälle einer Meningoenzephalitis, bei welchen die Zellzahl im Liquor $<1000/\mu\text{l}$ betrug, zuzüglich der 7 Fälle, deren Zellzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ betrug, die jedoch nachweislich durch Viren oder Borrelien verursacht wurden. In 165 Fällen (49%) wurden virale Erreger nachgewiesen, in 20 Fällen (6%) konnte ein bakterieller Erreger gesichert werden und in 149 Fällen (45%) konnte der auslösende Erreger nicht bestimmt werden.

4.3.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

In dieser Subgruppe waren 60% (n=200) männliche und 40% (n=134) weibliche Personen betroffen. Der Altersmedian der Patienten dieser Subgruppe betrug 33 Jahre, das untere bzw. obere Quartil lag bei 14 bzw. 52 Jahren. Die Spannweite reichte von 4 Tagen bis 89 Jahre.

4.3.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

Abbildung 18 zeigt die Häufigkeit und Verteilung der nicht-eitrigen Meningoenzephalitisfälle im Beobachtungszeitraum.

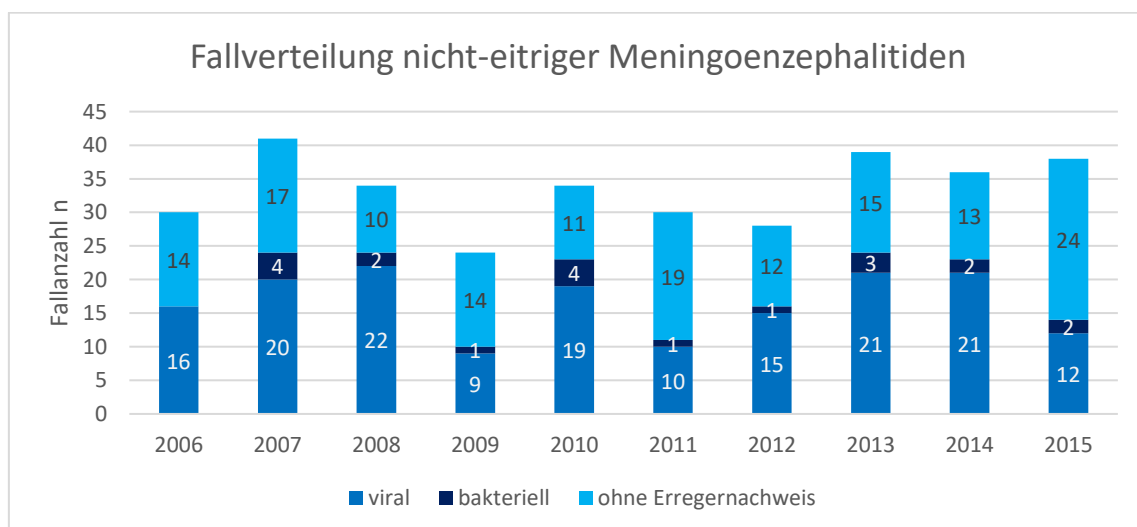


Abbildung 18: Häufigkeit und Verteilung von nicht-eitrigen Meningitiden nach Jahren

In Abbildung 19 ist die absolute Anzahl nicht-eitriger Meningoenzephalitisfälle im Beobachtungszeitraum nach Erkrankungsmonat gezeigt. Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen in den Monaten Juli und August, welcher hauptsächlich durch die Zunahme viraler Fälle bedingt ist.

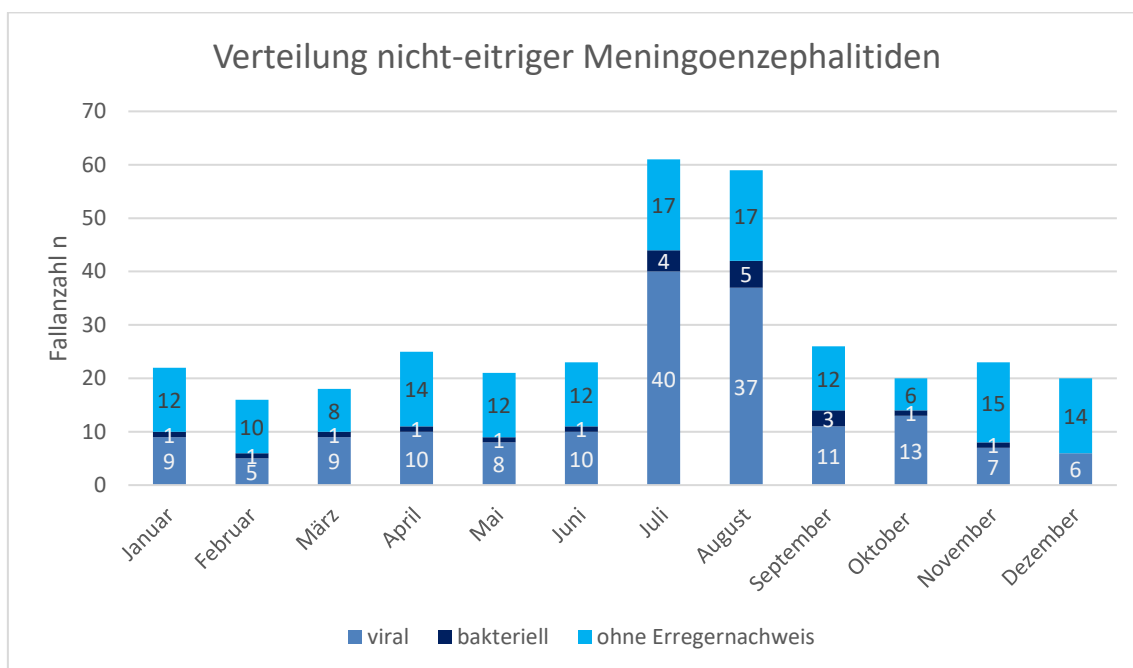


Abbildung 19: Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden im Beobachtungszeitraum (2006-2015) nach Monaten

4.3.3 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

In 69% (n=229) wurde eine Aussage zum Zellbild dokumentiert. Von diesen Proben wurde in 69% (n=157) das Zellbild als lymphozytär, in 17% (n=39) als gemischt und in 14% (n=33) als granulozytär bezeichnet. Die absolute Zellzahl pro μl lag im Durchschnitt bei 214 ± 282 , der Median betrug 108. Das Liquoreiweiß betrug im Mittel $77,7 \pm 85,5 \text{ mg/dl}$, der Median $60,5 \text{ mg/dl}$. Das Liquorlaktat betrug durchschnittlich $2,7 \pm 1,6 \text{ mmol/l}$, der Median lag bei $2,3 \text{ mmol/l}$. Der Liquor-Serum-Glukose-Quotient ergab im Durchschnitt $0,56 \pm 0,27$ und der Median lag bei 0,56. Tabelle 15 listet die genannten Liquorbefunde auf.

Tabelle 15: Liquorbefunde bei Patienten mit nicht-eitriger Meningoenzephalitis

	Parameter erhoben*	Nicht-eitrige ME	Norm
Zellbild	229	69% lymphozytär 17% gemischt 14% granulozytär	-
Zellzahl/μl	332	214 \pm 282 (108)	\leq 5
Liquoreiweiβ, mg/dl	331	77,7 \pm 85,5 (60,5)	20-45
Laktat mmol/l	295	2,7 \pm 1,6 (2,3)	1,2-2,1
Liquor-Serum- Glukose-Quotient*	249	0,56 \pm 0,27 (0,56)	>0,5

*Anzahl der Fälle, von denen der jeweilige Parameter vorliegt. Es sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung (Median) angegeben

4.3.4 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

Über die Hälfte der Patienten (n=208, 62%) mit nicht-eitriger Meningoenzephalitis stellte sich mit Kopfschmerzen in der Klinik vor. Fieber hatten 34% (n=114) und 28% (n=95) zeigten einen Meningismus. Mindestens zwei der 4 Symptome Kopfschmerz, Meningismus, Fieber und Bewusstseinseintrübung zeigten 46% (n=155) der Patienten. Über Übelkeit und Erbrechen klagten 35% (n=118). Tabelle 16 zeigt einen Überblick über die Symptome bei Aufnahme der nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden sowohl im Gesamten als auch aufgeteilt nach viralem oder bakteriellem Erreger beziehungsweise bei den Fällen, in denen kein Erreger nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 16: Symptome bei Aufnahme nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

Symptom	Gesamt n = 334	Viraler Erreger n = 165	Bakterieller Erreger n = 20	Ohne Erregernachweis n = 149
Fieber	114 (34)	64 (39)	2 (10)	48 (32)
Kopfschmerz	208 (62)	110 (67)	14 (70)	84 (56)
Meningismus	95 (28)	61 (37)	4 (20)	30 (20)
Bewusstseinsstörung	36 (11)	11 (7)	2 (10)	23 (15)
davon Koma	6 (2)	0 (0)	0 (0)	6 (4)
mind. 2 aus 4	155 (46)	94 (57)	6 (30)	55 (37)
Übelkeit/Erbrechen	118 (35)	61 (37)	9 (45)	48 (32)
epileptischer Anfall	26 (8)	5 (3)	2 (10)	19 (13)

Angabe als absolute Anzahl n, sowie in Prozent (%)

4.3.5 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

In 328 Fällen dieser Subgruppe (98%) war im Arztbrief das initiale Therapieregime dokumentiert. 82% (n=270) erhielten initial ein Antibiotikum, davon erhielten 48% (n=157) zusätzlich Aciclovir. 15% (n=50) erhielten initial eine Monotherapie mit Aciclovir und 2% (n=8) wurden rein symptomatisch behandelt. Eine antibiotische Therapie wurde initial bei 93% (n=250) mit einem Cephalosporin der dritten Generation durchgeführt. 3 Patienten (1%) erhielten initial nur eine Penicillinart. In diesen 3 Fällen handelte es sich um Penicillin G, hier wurde die Meningoenzephalitis durch *Treponema pallidum* ausgelöst. In 50 Fällen wurde Aciclovir als Monotherapie angewendet. Von diesen 50 Fällen konnte in 46 Fällen ein viraler Erreger gesichert werden, in 4 Fällen gelang dies nicht, jedoch waren in diesen 4 Fällen die maximale Zellzahl im Liquor $\leq 28/\mu\text{l}$. Tabelle 17 zeigt das therapeutische Vorgehen genauer auf, inklusive gegebenenfalls notwendiger Therapieumstellungen.

Tabelle 17: initiales Therapieregime (Subgruppe: nicht-eitrig n=334)

initiales Therapieregime	Gesamt n (%)	Viraler Erreger n (%)	Bakterieller Erreger n (%)	ohne Erregernachweis n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
Penicillin ggf. plus β- Lactamaseinhibitor	3 (1)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
3. Generation Cephalosporin	55 (17)	30 (18)	7 (35)	18 (12)	3 (6)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	13 (4)	4 (2)	0 (0)	9 (6)	5 (39)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	62 (19)	23 (14)	1 (5)	38 (26)	4 (7)
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	95 (28)	46 (28)	4 (20)	45 (30)	5 (5)
Aciclovir	50 (15)	46 (28)	0 (0)	4 (3)	1 (2)
andere*	42 (13)	10 (6)	4 (20)	28 (19)	8 (19)
unbekannt, aber vorhanden	4 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)

4.3.6 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden

Die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden betrug 10 Tage. 18% (n=60) der Patienten mussten im Verlauf intensivmedizinisch betreut werden. Der Median betrug 5 Tage. Zudem waren 20 Patienten (6%) im Median für 5 Tage beatmungspflichtig. Im Verlauf kam es bei 12% (n=40) Patienten zu Komplikationen, 8 Patienten verstarben (2%). In 5 Fällen (2%) kam es zu behandlungsbedürftigem Hirndruck, in 3 Fällen (1%) wurde im Verlauf eine EVD notwendig. In 10 (3%) Fällen trat ein epileptischer Anfall in der Klinik auf und in weiteren 2 Fällen (1%) entwickelte sich

ein Abszess/Empyem. 2 (1%) Patienten entwickelten eine Sepsis. Weitere Komplikationen dieser Subgruppe waren:

- Herpes labialis (n=4)
- Psychose (n=3)
- Sehstörung (n=2)
- Ataxie (n=1)
- Glottisödem nach Intubation (n=1)
- Panzytopenie (n=1)
- Lungenarterienembolie unter therapeutischer Heparinisierung (n=1)
- Sinusvenenthrombose (n=1)
- Hörminderung (n=1)
- Tachyarrhythmia absoluta (n=1)
- SIADH (n=1)
- Neuralgiforme Schmerzen bei Zoster ophthalmicus (n=1)

93% (n=310) der Patienten konnten in deutlich gebesserem Zustand oder völlig symptomfrei entlassen werden. 79% (n=265) konnten nach Hause entlassen werden, 13% (n=42) gingen in eine Rehabilitationseinrichtung, 5% (n=15) wurden auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. 1% der Patienten (n=4) wurden in ein Pflegeheim verlegt, wobei 2 dieser Patienten bereits vor der Erkrankung in einem Pflegeheim untergebracht waren, und bei einem Patienten die Unterbringung im Pflegeheim auf Wunsch der Angehörigen organisiert wurde. Bei einem Patienten konnte aus dem Arztbrief leider keine genaue Aussage zur Entlassung erfasst werden.

4.4 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Hier werden die 165 Fälle nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis näher betrachtet.

4.4.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Bei den Patienten mit viraler Meningoenzephalitis waren 56% (n=92) männlichen und 44% (n=73) weiblichen Geschlechts. Der Median lag bei 31 Jahren, das untere Quartil bei 12 und das obere Quartil bei 47. Die Spannweite reichte von wenigen Tagen bis 88 Jahre. Betrachtet man die jeweiligen Gruppen der Meningoenzephalitiden gesondert nach den auslösenden Erregern, so divergiert das Durchschnittsalter zwischen 17,2 Jahren mit Enteroviren und 53,1 Jahren mit VZV als Auslöser.

4.4.2 Erregerspektrum nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Mit 46% (n=76) wurde fast die Hälfte der erregergesicherten Erkrankungen durch Enteroviren verursacht. Als zweithäufigster Erreger konnte VZV mit 38% (n=63) gefunden werden. Durch FSME und HSV1/2 wurden jeweils 7% (n=11) der Erkrankungen verursacht. EBV konnte bei 2% (n=3) und JCV bei 1% (n=1) nachgewiesen werden.

Betrachtet man nur Patienten, welche älter als 18 Jahre sind, so ist VZV mit 61 Fällen der häufigste gesicherte Erreger und Enteroviren mit 27 Fällen an zweiter Stelle.

Abbildung 20 zeigt das Erregerspektrum der viralen Meningitiden, Meningoenzephalitiden und Enzephalitiden.

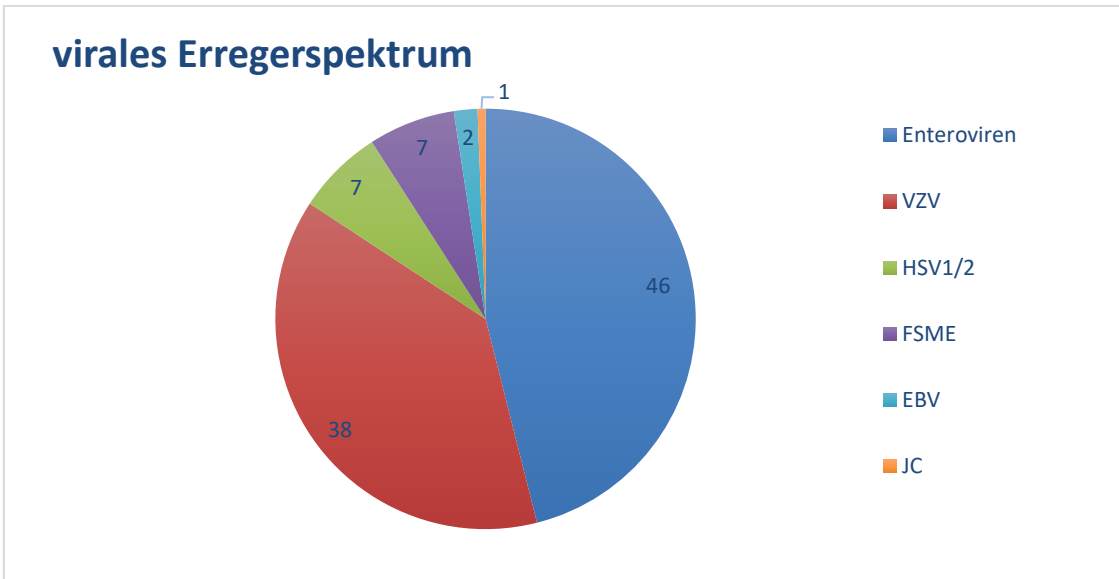


Abbildung 20: Erregerspektrum viraler Meningitiden, Meningoenzephalitiden, Enzephalitiden [%]

Tabelle 18 betrachtet die häufigsten Erreger Enteroviren, VZV, HSV und FSME nach ihrem klinischen Erscheinungsbild.

Tabelle 18: klinisches Erscheinungsbild viral bedingter Fälle

Erreger	Gesamt*	Meningitis**	Meningoenzephalitis**	Enzephalitis**
Enteroviren	76 (46)	73 (96)	3 (4)	0 (0)
VZV	63 (38)	33 (52)	17 (27)	13 (21)
HSV 1+2	11 (7)	7 (64)	2 (18)	2 (18)
FSME	11 (7)	1 (9)	9 (82)	1 (9)

* absolute Anzahl n (Anteil in % der viralen Fälle)

** absolute Anzahl n (Anteil in % der Fälle des jeweiligen Erregers)

In 11 Fällen wurden Herpes-Simplex-Viren als Auslöser einer Meningitis oder Enzephalitis gesichert. In 6 Fällen (55%) handelte es sich um HSV-1, in 5 Fällen (45%) um HSV-2, wobei bei allen HSV-2 Patienten eine Meningitis diagnostiziert wurde. Bei Nachweis von HSV-1 wurde in 4 von 6 Fällen (67%) eine Meningoenzephalitis/Enzephalitis diagnostiziert. Eine Patientin mit HSV-2-Nachweis im Liquor erlitt innerhalb eines Jahres 3 Episoden einer HSV-2-Meningitis. Alle Patienten mit HSV-1 oder HSV-2-Meningoenzephalitis konnten

in deutlich gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden und soweit bekannt leidet kein Patient unter bleibenden neurologischen Folgen.

4.4.3 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Abbildung 21 zeigt die absolute Fallanzahl sowie den prozentualen Anteil der behandelnden Klinik aufgeteilt nach den Jahren 2006 bis 2015. Bis auf eine Ausnahme wurden alle Patienten dieser Subgruppe in der Neurologie oder der Kinderklinik behandelt.

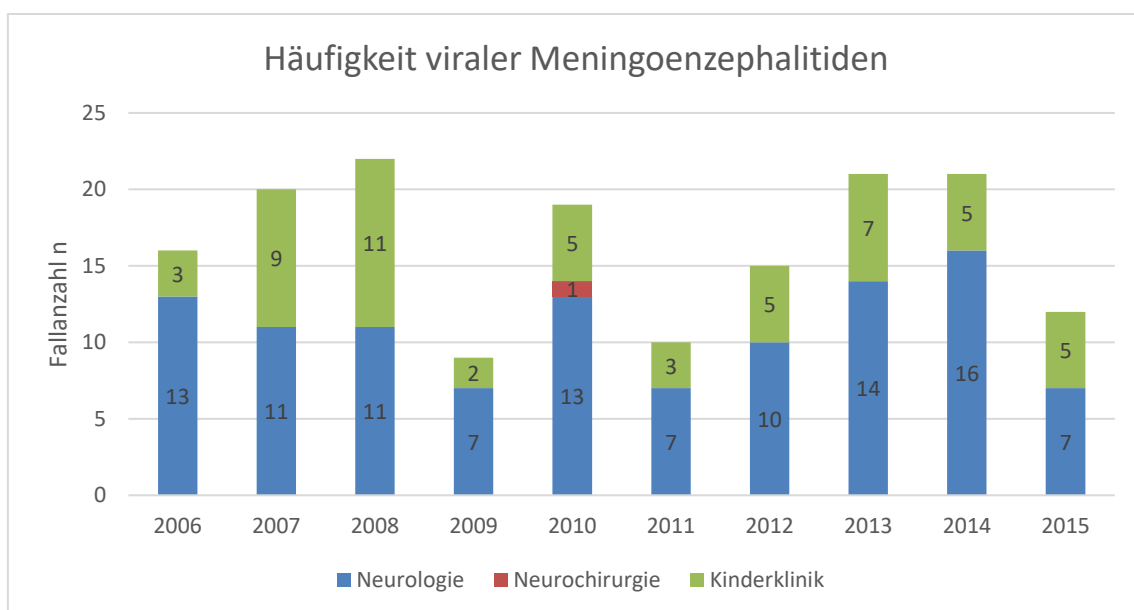


Abbildung 21: Häufigkeit und Verteilung viraler Meningoenzephalitiden

Abbildung 22 zeigt die absolute Anzahl viraler Fälle für den gesamten Beobachtungszeitraum (2006-2015) aufgeteilt nach Erkrankungsmonat. Auffällig ist eine eklatante Häufung der Erkrankungsfälle in den Sommermonaten Juli und August.

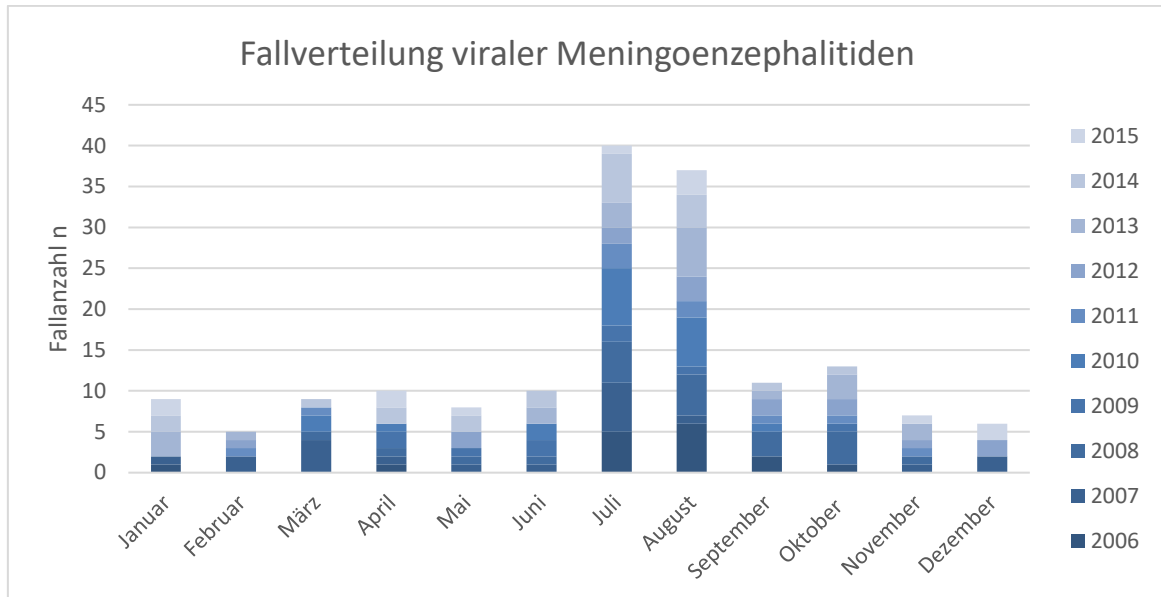


Abbildung 22: Anzahl viraler Fälle (2006-2015) nach Monaten

4.4.4 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Tabelle 19 zeigt die Liquorbefunde der Subgruppe mit gesichert viraler Ätiologie. Eine Aussage zum Zellbild bei der initialen Liquorpunktion war bei 109 Fällen (66%) dokumentiert. In 69% (n=75) wurde das Zellbild als lymphozytär bezeichnet, 19% (n=21) als gemischtzellig und 12% (n=13) als granulozytär. Die Zellzahl betrug um Mittel 242 ± 334 pro μl , der Median betrug 122. Das durchschnittliche Liquoreiweiß liegt bei $63,5 \pm 43,7$ mg/dl mit einem Median von 51,6 mg/dl. Der Durchschnitt des Liquorlaktatwertes liegt mit $2,5 \pm 1,2$ mmol/l und einem Median von 2,3 mmol/l nur knapp oberhalb der Normalwertgrenze. Der Liquor-Serum-Glukose-Quotient liegt mit durchschnittlich $0,55 \pm 0,27$ im normalen Bereich, der Median lag bei 0,54.

Tabelle 19: Liquorbefunde bei viraler Meningoenzephalitis

	Viraler Erreger	Norm
Zellbild	69% lymphozytär	-
Zellzahl/μl	242 \pm 334 (122)	\leq 5
Liquoreiweiß, mg/dl	63,5 \pm 43,7 (51,6)	20-45
Laktat mmol/l	2,5 \pm 1,2 (2,3)	1,2-2,1
Liquor-Serum-Glukose-Quotient	0,55 \pm 0,27 (0,54)	>0,5

Werteangabe: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)

4.4.5 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Bei den viral bedingten Fällen war das häufigste Symptom bei Aufnahme Kopfschmerz mit 67% (n=110), gefolgt von Fieber (n=64; 39%) und Meningismus (n=61; 37%). Die klassische Symptomtrias zeigten 2 Patienten (1%) mit viraler Genese. Jedoch zeigten 94 Patienten, entsprechend 57% mindestens zwei der 4 Symptome Kopfschmerz, Meningismus, Fieber und Bewusstseinsstörung. 61 Patienten (37%) gaben Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese an (Tabelle 20).

Tabelle 20: Symptome bei Aufnahme (viral)

Symptom	n (%)
Fieber	64 (39)
Kopfschmerz	110 (67)
Meningismus	61 (37)
Bewusstseinsstörung	11 (7)
mind. 2 aus 4	94 (57)
Übelkeit/Erbrechen	61 (37)
epileptischer Anfall	5 (3)

4.4.6 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Bei 99% der Patienten (n=164) lagen Angaben zur Therapie vor. Mit 74% (n=122) erhielt der Großteil initial Aciclovir, davon 38% (n=46) als Monotherapie, der Rest in Kombination mit einem Antibiotikum. 66% (n=109) bekamen initial ein Cephalosporin der 3. Generation, 17% (n=28) ein Penicillin, wobei dies in 27 Fällen Ampicillin und in einem Fall Piperacillin war. 6% (n=10) bekamen ein anderes Antibiotikum. Die genauen Therapiekombinationen, sowie nötige Therapieumstellungen zeigt Tabelle 21. Auch hier gilt ein Absetzen der Aciclovirtherapie nach Erhalt der negativen HSV-Diagnostik nicht als Umstellung der Therapie. Andere Therapieregime enthielten unter anderem Vancomycin, Clarithromycin und Meropenem. Insgesamt wurde die Therapie viral bedingter Meningoenzephalitiden in nur 2 Fällen umgestellt. In einem Fall wurde von Aciclovir auf Brivudin, in einem weiteren Fall von Aciclovir auf Valaciclovir umgestellt.

Tabelle 21: initiales Therapieregime viraler Fälle (n=165)

initiales Therapieregime	n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
3. Generation Cephalosporin	30 (18)	-
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	4 (2)	-
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	23 (14)	-
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	46 (28)	1 (2)
Aciclovir	46 (28)	1 (2)
andere*	10 (6)	-
unbekannt aber Therapie erhalten	1 (1)	
symptomatisch	5 (3)	-

4.4.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden mit viralem Erregernachweis

Die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit viraler Meningoenzephalitis betrug acht Tage, die Spannweite reichte von 1 bis 42 Tage. Im Verlauf kam es bei 15 Patienten (9%) zu Komplikationen, ein Patient verstarb (1%). Vier Patienten erlitten einen epileptischen Anfall, in drei Fällen kam es zu erhöhtem Hirndruck. Bei zwei Patienten musste eine EVD angelegt werden, wobei einer dieser Patienten im Verlauf eine Ventrikulitis bei liegender EVD entwickelte. Drei Patienten erlitten eine Pneumonie, von denen ein Patient beatmet war. Ein Patient entwickelte im Verlauf eine Sepsis. Jeweils einmal traten die Komplikationen Hörminderung, Sehstörung, Psychose, Tachyarrhythmia absoluta und Herpes labialis auf.

96% (n=159) der Patienten konnten in deutlich gebesserem Zustand oder völlig symptomfrei entlassen werden. 5 Patienten hatten noch verschiedene Symptome wie eine Hirnnervenparese, eine Psychose, eine lichtstarre Pupille, persistierende leichte Kopfschmerzen, sowie einen reduzierten Allgemeinzustand. Von den 164 Patienten, die die Erkrankung überlebten, konnten 87% (n=143) nach Hause entlassen werden. 8% (n=13) gingen in eine Rehabilitationseinrichtung und 4% (n=6) wurden auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. 1% (n=2) wurden ins Pflegeheim entlassen, wobei dies bei einem Patienten auf Wunsch der Angehörigen organisiert wurde.

4.5 nicht-eitrige bakterielle Meningoenzephalitiden

In dieser Subgruppe werden die 20 Fälle nicht-eitriger Meningoenzephalitiden aufgeführt, bei welchen ein bakterieller Erreger gesichert werden konnte.

4.5.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

In dieser Subgruppe waren 65% (n=13) der Patienten männlich und 35% (n=7) der Patienten weiblich. Der Altersmedian dieser Subgruppe lag bei 26 Jahren, das untere bzw. obere Quartil bei 12 bzw. 46 Jahren. Die Spannweite reichte von 3 bis 64 Jahre.

4.5.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeit und Verteilung der nicht-eitrigen bakteriellen Meningoenzephalitiden aufgeteilt nach den Jahren und der einsendenden Klinik.

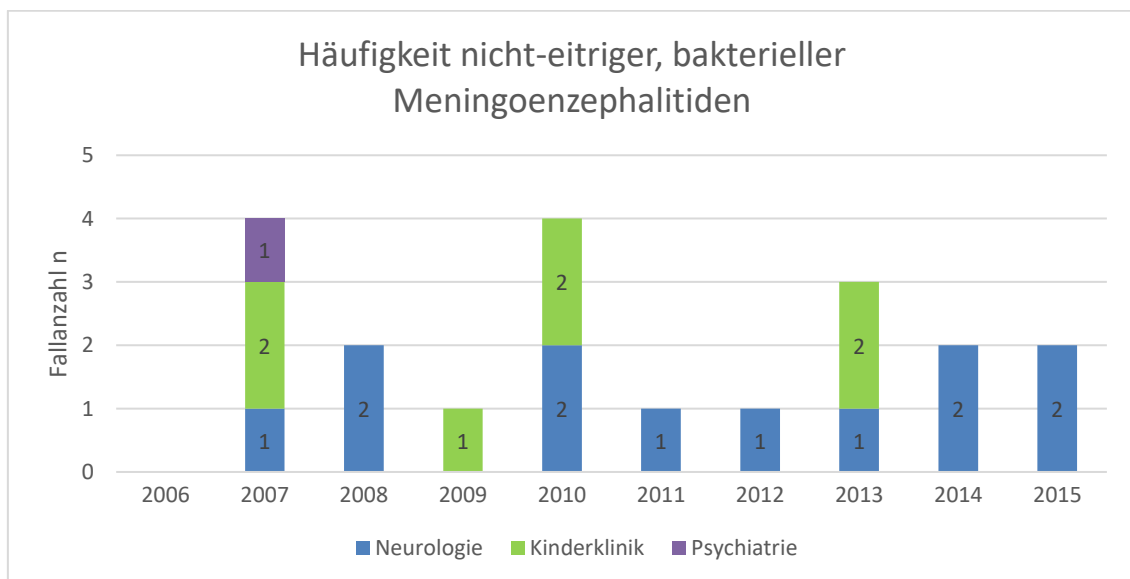


Abbildung 23: Häufigkeit und Verteilung von nicht-eitrigen, bakteriellen Meningoenzephalitiden nach Jahren und einsendender Klinik

In Abbildung 24 ist die absolute Anzahl nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitisfälle im Zeitraum von 2006 bis 2015 nach Erkrankungsmonat gezeigt. Es zeigt sich eine Häufung der Fälle in den Monaten Juli bis September.

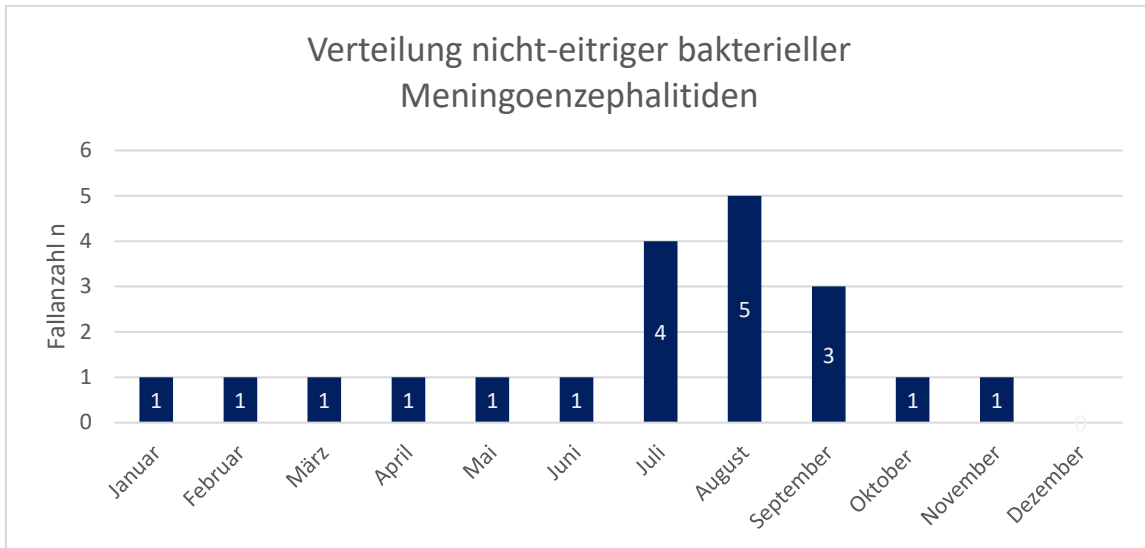


Abbildung 24: Anzahl nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden (2006-2015) nach Monaten

4.5.3 Erregerspektrum nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

Häufigste bakterielle Erreger einer nicht-eitrigen Meningoenzephalitis waren Borrelien mit 50% (n=10). Mykobakterien waren in 25% (n=5) der Auslöser. In 20% der Fälle (n=4) konnte eine syphilitische Meningoenzephalitis mit *Treponema pallidum* als Erreger diagnostiziert werden. Ein Fall (5%) wurde durch Mycoplasmen verursacht (Abbildung 25).

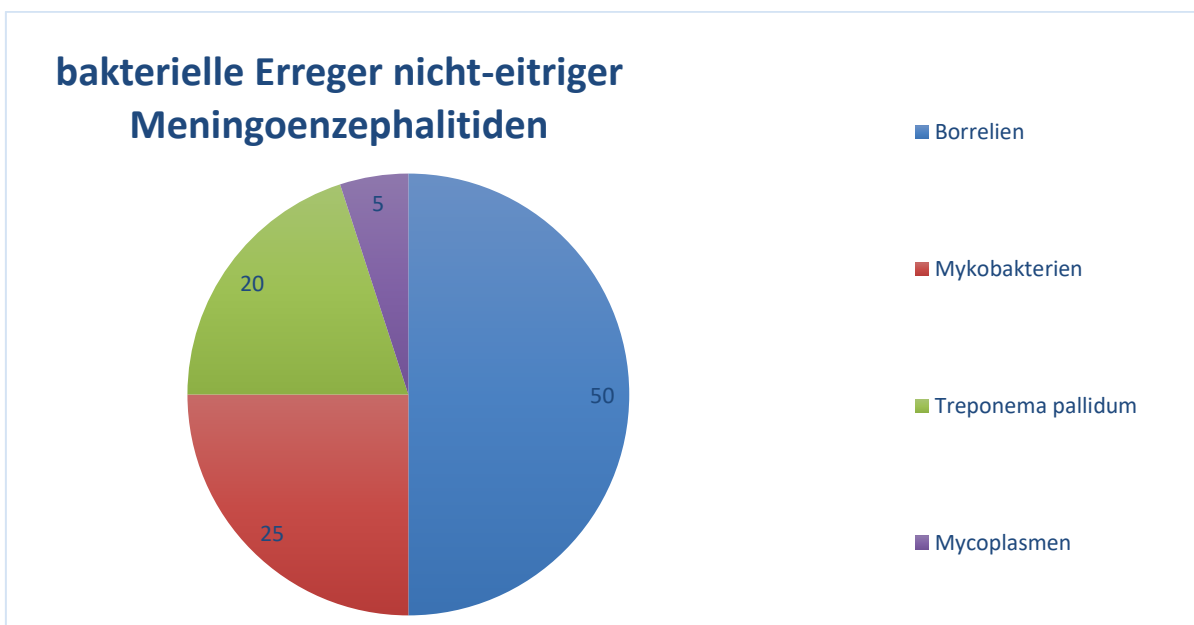


Abbildung 25: bakterielle Erreger nicht-eitriger Meningoenzephalitiden (n=20) [%]

4.5.4 Liquorbefunde nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

Die Liquorbefunde wurden für die nicht-eitrigen bakteriellen Meningoenzephalitiden gesondert betrachtet. In 65% der Fälle (n=13) konnte eine Angabe zum Zellbild der initialen Liquorprobe erfasst werden, bei 35% (n=7) lag keine Angabe zum Zellbild vor. In 85% (n= 11) wurde das Zellbild als lymphozytär, in je 8% (n=1) als granulozytär bzw. als gemischt bezeichnet. Die absolute Zellzahl pro μl lag im Durchschnitt bei 328 ± 281 mit einem Median von 320. Das Liquoreiweiß betrug im Mittel $85,9\pm 67,0\text{mg/dl}$, der Median betrug hierbei $64,6\text{ mg/dl}$. Das Liquorlaktat betrug durchschnittlich $2,6\pm 1,5\text{mmol/l}$, der Median war $2,1\text{ mmol/l}$. Der Liquor-Serum-Glukose-Quotient ergab im Durchschnitt $0,54\pm 0,27$, der Median betrug $0,59$. Tabelle 22 listet die genannten Liquorbefunde auf.

Tabelle 22: Liquorbefunde bei nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitis (n=20)

	bakterieller	Norm
Zellbild	85% lymphozytär 8% granulozytär 8% gemischt	-
Zellzahl/μl	328 ± 281 (320)	≤ 5
Liquoreiweiß, mg/dl	$85,9\pm 67,0$ (64,6)	20-45
Laktat mmol/l	$2,6\pm 1,5$ (2,1)	1,2-2,1
Liquor-Serum-Glukose-Quotient*	$0,54\pm 0,27$ (0,59)	$> 0,5$

Werteangabe: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)

4.5.5 Symptome nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

70% der Patienten (n=14) mit nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitis stellte sich mit Kopfschmerzen in der Klinik vor. 20% (n=4) zeigten einen Meningismus, jeweils 10% (n=2) hatten Fieber und/oder eine Bewusstseinsveränderung. Mindestens zwei der 4 Symptome Kopfschmerz,

Meningismus, Fieber und Bewusstseinsstörung zeigten 30% der Patienten (n=6). Über Übelkeit und Erbrechen klagten 45% (n=9) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Symptome bei Aufnahme (Subgruppe: nicht-eitrige bakteriell, n gesamt=20)

Symptom	n (%)
Fieber	2 (10)
Kopfschmerz	14 (70)
Meningismus	4 (20)
Bewusstseinsstörung	2 (10)
Koma	0 (0)
mind. 2 aus 4	6 (30)
Übelkeit/Erbrechen	9 (45)
epileptischer Anfall	2 (10)

4.5.6 Therapie nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

Bei 19 der 20 Patienten in dieser Subgruppe (95%) war eine Aussage zur initialen Therapie dokumentiert. Alle Patienten erhielten initial ein Antibiotikum, in 70% der Fälle (n=14) erhielten die Patienten ein Cephalosporin der dritten Generation, in 20% (n=4) ein Penicillin. Davon erhielten 3 Patienten eine Monotherapie mit Penicillin G. Diese 3 Fälle wurden durch *Treponema pallidum* ausgelöst. 20% (n=4) erhielten eine andere Antibiose und 35% (n=7) bekamen initial zusätzlich zur Antibiose Aciclovir. Tabelle 24 zeigt das therapeutische Vorgehen genauer auf, sowie die prozentuale Häufigkeit notwendiger Therapieumstellungen.

Tabelle 24: initiales Therapieregime (Subgruppe: nicht-eitrig bakteriell)

initiales Therapieregime	n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
Penicillin ggf. plus β -Lactamaseinhibitor	3 (15)	0 (0)
3. Generation Cephalosporin	7 (35)	2 (29)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	0 (0)	0 (0)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	1 (5)	1 (100)
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	4 (20)	0 (0)
andere*	4 (20)	1 (25)
Keine Angabe	1 (5)	-

4.5.7 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitiden

Die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit nicht-eitrigen bakteriellen Meningoenzephalitiden betrug 14 Tage. 20% (n=4) der Patienten mussten im Verlauf intensivmedizinisch betreut werden. Der Median betrug 8 Tage. Zudem war ein Patient für zwei Tage beatmungspflichtig. Im Verlauf erlitt ein Patient eine tiefe Beinvenenthrombose und eine Lungenembolie.

95% (n=19) der Patienten konnten in deutlich gebessertem Zustand oder völlig symptomfrei entlassen werden. 85% (n=18) konnten nach Hause entlassen werden, zwei Patienten (10%) wurden in andere Fachabteilungen zur Therapie nicht-neurologischer Diagnosen verlegt und ein Patient (5%) ging in eine Rehabilitationseinrichtung. Bei einem Patienten war keine Aussage zur Entlassung im Arztbrief dokumentiert.

4.6 nicht-eitrige Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

In dieser Subgruppe werden alle 149 Fälle nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne gesicherten Erreger aufgeführt.

4.6.1 Soziodemographische Merkmale nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

In dieser Subgruppe waren 64% (n=95) der Patienten männlich und 36% (n=54) der Patienten weiblich. Der Altersmedian dieser Subgruppe lag bei 37 Jahren, das untere bzw. obere Quartil bei 21 bzw. 64 Jahren. Die Spannweite reichte von wenigen Tagen bis 89 Jahre.

4.6.2 Häufigkeit und zeitliche Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

Abbildung 26 zeigt die Häufigkeit und Verteilung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne gesicherten Erregernachweis aufgezeigt nach Jahren und behandelnder Klinik.

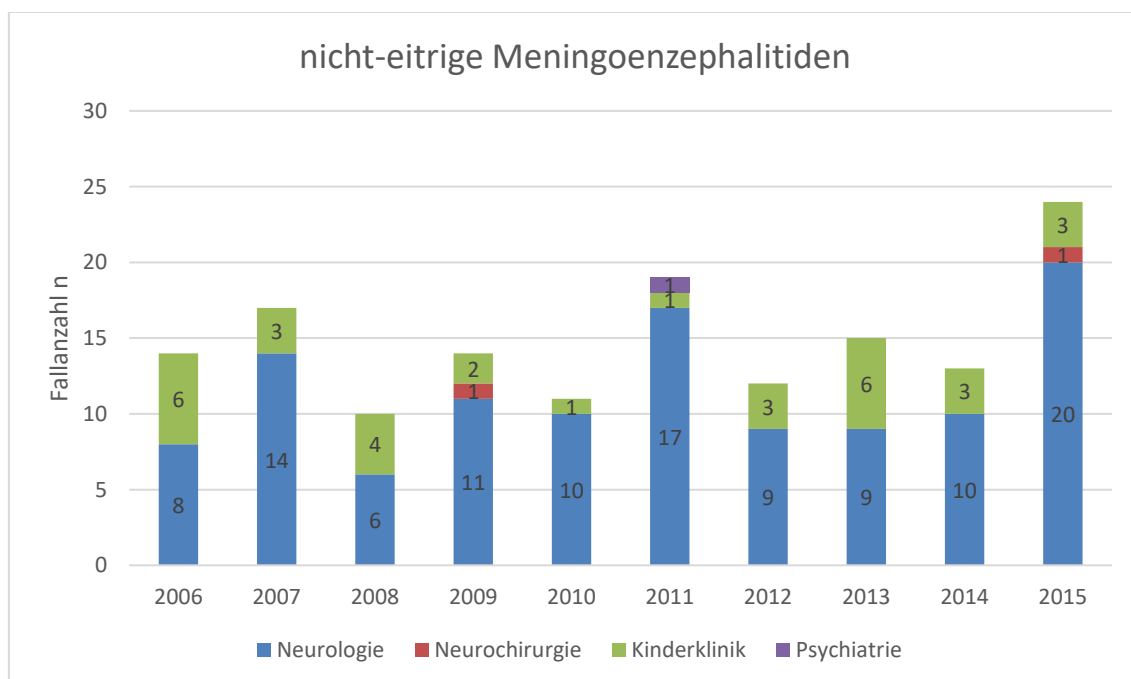


Abbildung 26: Fallanzahl nicht-eitrige Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

In Abbildung 27 ist die absolute Anzahl an unklaren Fällen im Zeitraum von 2006 bis 2015 nach Erkrankungsmonat gezeigt.

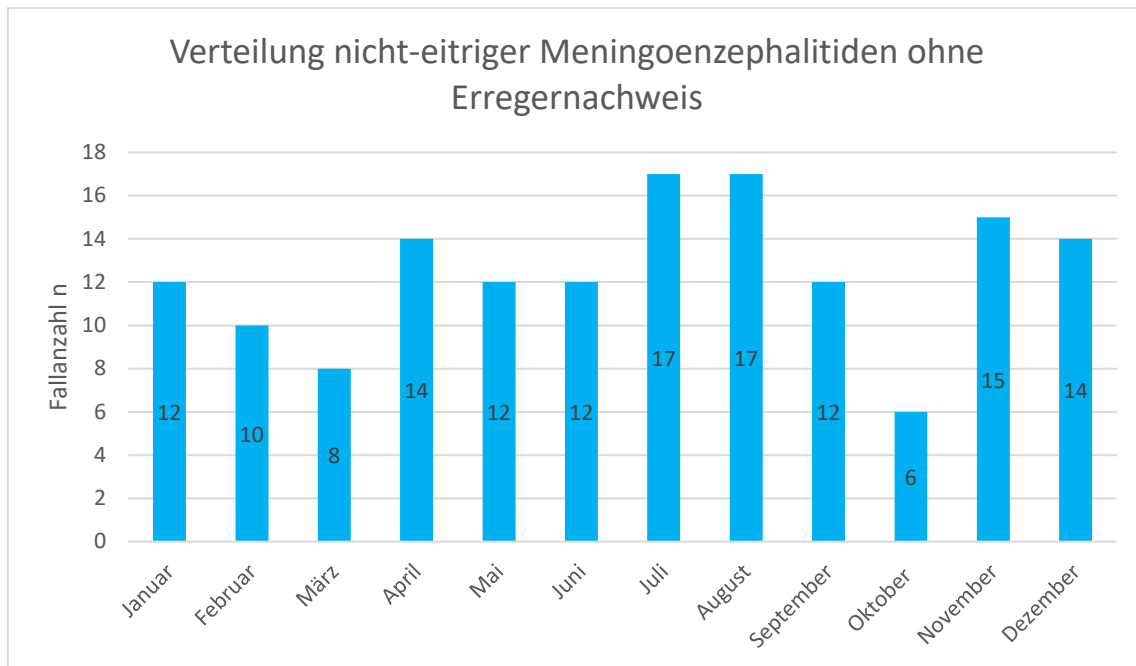


Abbildung 27: Anzahl nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis (2006-2015) nach Monaten

4.6.3 Liquorbefunde nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

In 72% (n=107) der Fälle wurde eine Aussage zum Zellbild der initialen Liquorpunktion erfasst. In 66% (n=71) wurde das Zellbild als lymphozytär, in 18% (n=19) als granulozytär und in 16% (n=17) als gemischt bezeichnet. Die absolute Zellzahl pro μl lag im Durchschnitt bei 169 ± 201 , der Median lag bei 91. Das Liquoreiweiß betrug im Mittel $92,5 \pm 115,7 \text{ mg/dl}$ mit einem Median von $65,6 \text{ mg/dl}$. Das Liquorlaktat betrug durchschnittlich $2,8 \pm 1,9 \text{ mmol/l}$ und einem Median von $2,25 \text{ mmol/l}$. Der Liquor-Serum-Glukose-Quotient ergab im Durchschnitt $0,57 \pm 0,26$, der Median lag bei 0,57. Tabelle 25 listet die genannten Liquorbefunde auf.

Tabelle 25: Liquorbefunde bei nicht-eitriger Meningoenzephalitis

	Ohne Erregernachweis	Norm
Zellbild	66% lymphozytär 18% granulozytär 16% gemischt	-
Zellzahl/μl	169 \pm 201 (91)	\leq 5
Liquoreiweiß, mg/dl	92,5 \pm 115,7 (65,6)	20-45
Laktat mmol/l	2,8 \pm 1,9 (2,3)	1,2-2,1
Liquor-Serum-Glukose-Quotient*	0,57 \pm 0,26 (0,57)	>0,5

Werteangabe: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median)

4.6.4 Symptome nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

Die Hälfte der Patienten (56%, n=84) mit nicht-eitriger Meningoenzephalitis ohne gesicherten Erreger stellte sich mit Kopfschmerzen in der Klinik vor. Fieber hatten 32% (n=48) und 20% (n=30) zeigten einen Meningismus. Die klassische Symptomtrias zeigte ein Patient (1%). Mindestens zwei der 4 Symptome Kopfschmerz, Meningismus, Fieber und Bewusstseinsstörung zeigten 37% (n=55) der Patienten. Über Übelkeit und Erbrechen klagten 32% (n=48) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Symptome bei Aufnahme (Subgruppe: nicht-eitrig ohne Erregernachweis)

Symptom	n (%)
Fieber	48 (32)
Kopfschmerz	84 (56)
Meningismus	30 (21)
Bewusstseinsstörung	23 (15)
Koma	6 (4)
mind. 2 aus 4	55 (37)
Übelkeit/Erbrechen	48 (32)
epileptischer Anfall	19 (12,8)

4.6.5 Therapie nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

Bei 148 der 149 Patienten in dieser Subgruppe (99%) war die initiale Therapie im Arztbrief dokumentiert. In 93% (n=138) der Fälle wurden die Patienten initial mit einem Antibiotikum behandelt. In 85% der Fälle war dies ein Cephalosporin der dritten Generation, in 35% (n=52) wurde ein Penicillin zusätzlich verabreicht. Dabei handelte es sich in 48 Fällen um Ampicillin, in 2 Fällen um Flucloxacillin und in jeweils einem Fall um Piperacillin bzw. Penicillin G. 19% (n=28) erhielten eine andere Antibiose und 66% (n=99) bekamen initial Aciclovir. In 95 Fällen war dies zusätzlich zum verabreichten Antibiotikum, in 4 Fällen als Monotherapie. Tabelle 27 zeigt das therapeutische Vorgehen genauer auf sowie die prozentuale Häufigkeit notwendiger Therapieumstellungen.

Tabelle 27: initiales Therapieregime nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

initiales Therapieregime	n (%)	im Verlauf Umstellung der Therapie n (%)
3. Generation Cephalosporin	18 (12)	1 (6)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin	9 (6)	5 (56)
Penicillin plus 3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	38 (26)	3 (8)
3. Gen. Cephalosporin plus Aciclovir	45 (30)	4 (9)
Aciclovir	4 (3)	0 (0)
andere*	28 (19)	7 (25)
unbekannt, aber vorhanden	3 (2)	0 (0)
symptomatisch	3 (2)	0 (0)
keine Angabe	1 (1)	0 (0)

4.6.6 Krankenhausverweildauer, Verlauf und Entlassung nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis

Die mediane Krankenhausverweildauer bei Patienten mit nicht-eitriger Meningoenzephalitis betrug 12 Tage. 26% (n=39) der Patienten mussten im Verlauf intensivmedizinisch betreut werden. Der Median betrug 5 Tage. Zudem waren zwölf Patienten im Median für 6 Tage beatmungspflichtig. Im Verlauf kam es bei 16% (n=24) Patienten zu Komplikationen, 7 Patienten (5%) verstarben, einer davon nach Verlegung auf eine internistische Station an einem akuten Vorderwandinfarkt. Folgende Komplikationen traten in dieser Subgruppe auf:

- erhöhter Hirndruck (n=2)
- EVD-Anlage (n=1)
- epileptischer Anfall (n=6)
- Hirnabszess/Empyem (n=1)
- Pneumonie (n=1); (beatmeter Patient)
- Sepsis (n=1)
- Organversagen (n=1)
- Parese (n=2)
- Glottisödem nach Intubation (n=1)
- Herpes labialis (n=1)
- Psychose (n=2)
- Sehstörung (n=2)
- Ataxie (n=1)
- Panzytopenie (n=1)
- Myokardinfarkt (n=1)
- Sinusvenenthrombose (n=1)
- Hörminderung (n=1)
- SIADH (n=1)
- Neuralgiforme Schmerzen bei Zoster ophthalmicus (n=1)

94% (n=140) der Patienten konnten in deutlich gebessertem Zustand oder völlig symptomfrei entlassen werden. 1% (n=2) hatten bei Verlegung in ein anderes

Krankenhaus bzw. Pflegeheim noch behandlungsbedürftige Symptome. Ein Patient wurde bei vorbekannter schwerer Demenz nicht kontaktfähig zurück ins Pflegeheim verlegt, ein weiterer Patient litt bei Verlegung in ein anderes Krankenhaus an einer Psychose. 71% (n=105) der Patienten konnten nach Hause entlassen werden, 19% (n=28) gingen in eine Rehabilitationseinrichtung, 5% (n=8) wurden auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt, 1% (n=2) wurden zurück ins Pflegeheim verlegt.

4.7 Meningitiden durch Parasiten und Pilze

Es konnten 3 Fälle dieser Subgruppe zugeordnet werden. Zwei Fälle wurden durch Pilze verursacht. Eine zerebrale Aspergillose bei einem männlichen Patienten und eine rhinenzepitale Mucormykose bei einer weiblichen Patientin. Beim dritten Fall handelt es sich um eine Neurozystizerkose bei einer weiblichen Patientin.

4.7.1 Fallbeschreibung: zerebrale Aspergillose

Es handelt sich um einen 38-jährigen Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus. Circa 3 Wochen vor Aufnahme in die neurologische Universitätsklinik, wurde der Patient mit akuter Vigilanzminderung bei Ketoazidose als Folge einer schweren Sepsis auf dem Boden einer Staphylokokkeninfektion in einem anderen Krankenhaus aufgenommen. Der Patient wurde auf eine internistische Station im Universitätsklinikum Würzburg verlegt und war zeitweise beatmungs- und katecholaminpflichtig. Bei verzögertem Weaning wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, die als unauffällig befundet wurde. Der Verdacht auf eine abszedierte Infektion konnte jedoch im CT bestätigt werden. Es wurde die Diagnose einer pulmonalen und zerebralen Aspergillose inklusive einer Ventrikulitis gestellt und der Patient in die neurologische Klinik weiterverlegt. Bei Aufnahme dort litt der Patient unter einer Hemiparese rechts und einer Plegie links, was als Critical-Illness-Neuropathie bei langandauernder Beatmung eingestuft wurde. Die erneute Liquordiagnostik ergab 310 Zellen/ μ l, das Gesamtprotein betrug 75,4mg/dl. Das Laktat lag bei 4,7mmol/l bei granulozytärem Zellbild. Außerdem erfolgte der Nachweis von Aspergillus-Antigen im Liquor. Die zerebrale Aspergillose wurde mit Voriconazol behandelt und die Pneumonie/Sepsis antibiotisch abgedeckt. Voriconazol sollte insgesamt für sechs Monate eingenommen werden. Dies wurde zunächst i.v. verabreicht und im Verlauf auf orale Gabe umgestellt. Der Patient konnte nach 20 Tagen in deutlich gebessertem Zustand in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen werden. Weitere Untersuchungen zum Ausschluss einer Immunschwäche erbrachten keine positiven Befunde, sodass als Ursache der Diabetes mellitus

mit konsekutiver Furunkulose zu sehen ist und nachfolgend eine Superinfektion mit Aspergillen stattgefunden hat.

4.7.2 Fallbeschreibung: rhinenzepale Mukormykose

Es handelte sich um eine 19-jährige Patientin mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1. Die Patientin unterzog sich 10 Tage vor Aufnahme auf die neurologische Intensivstation einer Zahnextraktion. Die Patientin wurde intubiert und beatmet im ketoazidotischem Koma bei entgleistem Diabetes mellitus und Temporallappeninfarkt aus einem externen Krankenhaus nach Würzburg verlegt. Bei Aufnahme fielen zudem eine Sinusitis maxillaris und eine Orbitaphlegmone auf. Der bereits ex domo geäußerte Verdacht der rhinencephalen Mukormykose konnte pathologisch und mikrobiologisch bestätigt werden. Bereits am Aufnahmetag erfolgte die operative Revision der Nasennebenhöhlen und der Orbita. Bei der LP fielen entzündliche Liquorveränderungen auf, weshalb von einer destruktiven Durchwanderung der Schädelbasis ausgegangen werden musste. Im Verlauf kam es zu mehreren mikroembolischen Infarkten im rechten Karotis- und Vertebralisstromgebiet. Die Patientin wurde mit Amphotericin B, Metronidazol und Ceftriaxon behandelt. Trotz aller Maßnahmen verschlechterte sich der Zustand der Patientin zusehends. Nach interdisziplinärer Konferenz vertrat man den Konsens, dass ohne Entfernung des Mittelgesichts und des Auges kein Heilerfolg möglich sei. Nach Rücksprache mit den Angehörigen entschied man sich für ein palliatives Vorgehen, und die Patientin verstarb 4 Tage nach Aufnahme im Multiorganversagen.

4.7.3 Fallbeschreibung: Neurozystizerkose

Es handelte sich um eine 45-jährige Patientin, die aufgrund eines Grand-Mal-Anfalles in die Universitätsklinik in Würzburg eingeliefert wurde. Seit 3-4 Wochen litt sie zudem unter einer Reduzierung des Allgemeinzustandes und seit 1 Woche an zunehmenden Kopfschmerzen und Photophobie. Die Liquordiagnostik ergab eine leicht erhöhte Zellzahl von $9/\mu\text{l}$, das Gesamtprotein sowie das Laktat waren

im Normbereich. Es konnte kein endgültiger Nachweis der Neurozystizerkose erbracht werden, in den Arztbriefen ist jedoch bildmorphologisch vom hochgradigen Verdacht die Rede. Die Patientin wurde für 4-6 Wochen mit Albendazol behandelt. Nach 14 Tagen konnte die Patientin bei ambulanter Fortführung der Therapie nach Hause entlassen werden.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Um einen Überblick über die Epidemiologie der akuten erregerbedingten Meningitiden und Enzephalitiden an der neurologischen Universitätsklinik zu bekommen, wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Es wurde ein Suchalgorithmus für die Liquordatenbank des Universitätsklinikums erstellt. Durch Abgleich mit den Krankenblättern, hinsichtlich der endgültig gestellten Diagnose, wurden durch den Suchalgorithmus ausgewählte Fälle mit der Diagnose einer akuten, ambulant erworbenen, erregerbedingten Meningoenzephalitis in die Datenerhebung eingeschlossen. Andere Diagnosen, wie beispielsweise nosokomiale oder chronische ZNS-Infektionen, sowie andere entzündliche Erkrankungen des Nervensystems wurden nicht in die Datenerhebung aufgenommen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, welche die Liquor-Einschlusskriterien eigentlich erfüllten, durch den formulierten Suchalgorithmus fälschlicherweise nicht erfasst wurden. Aufgrund der gewählten Methodik konnten Patienten, die primär in auswärtigen Häusern aufgenommen, lumbalpunktiert und erst im Anschluss in die Universitätsklinik verlegt wurden, eventuell nicht in der Liquordatenbank gefunden werden, wenn keine Repunktion erfolgte oder die Liquorprobe der Repunktion die Suchkriterien nach der begonnenen Behandlung im externen Haus nicht mehr erfüllten. In der Literatur wird sogar von Liquorkultur-positiven bzw. PCR-positiven, meist bakteriellen, Meningitiden berichtet, bei denen in der initialen Liquoruntersuchung keine Pleozytose vorlag. Bei einer erneuten Liquoruntersuchung wiesen die meisten Patienten aber eine verspätete Pleozytose auf [70]. Eine Meningitis ohne Pleozytose ist selten, weshalb am primären Suchkriterium Liquorzellzahl $>5/\mu\text{l}$ dieser Datenerhebung festgehalten wurde.

Um den Fehler fälschlicherweise nicht erfasster Fälle möglichst gering zu halten, wurden die Ergebnisse des Suchalgorithmus anhand der vergebenen ICD-Codierungen (A80-A89: Virusinfektionen des Zentralnervensystems, B00-B09: Virusinfektionen, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet sind, G00-G09: entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems) kontrolliert. 24

Patienten (entsprechend 5% der gesamten Studienpopulation) wurden durch diesen Cross-Check nachträglich hinzugefügt, weil sie eine Meningoenzephalitis als Diagnose aufwiesen aber die typischen Liquor-Kriterien bei Erstpunktion nicht vorlagen. Zudem waren 30 Akten (entsprechend 0,7% der initialen Treffer des Suchalgorithmus) bei der Datenerhebung nicht auffindbar, sodass diese Patienten der epidemiologischen Betrachtung entgehen, obwohl sie den Suchkriterien entsprachen. Ob diese Patienten tatsächlich eine Diagnose erhielten, die zum Einschluss in die Studie geführt hätte, ist nicht zu eruieren. Eine genaue Fehlerquote kann somit nicht ermittelt werden, durch den Cross-Check mit den ICD-Codierungen wurde jedoch versucht diese so gering wie möglich zu halten.

Die Einteilung in Subgruppen nach der Ätiologie der Meningoenzephalitis wurde im ersten Schritt anhand der gemessenen Zellzahl im Liquor vorgenommen. Für die Gruppe der „eitrigen Meningoenzephalitiden“ wurde als Cut-Off-Wert 1000/ μ l in Anlehnung an die geltende Leitlinie für ambulant erworbene eitrige Meningoenzephalitiden [48] festgelegt. Beim Großteil der Fälle (85/92, 92%) stimmte diese primäre Eingruppierung anhand des Cut-Off-Wertes mit der finalen Eingruppierung überein. Durch einen Cross-Check fanden sich jedoch sowohl Fälle, die >1000 Zellen/ μ l im Liquor aufwiesen aber als endgültige Diagnose eine „nicht-eitrige“ Meningoenzephalitis gestellt wurde, als auch Fälle, in denen typische eiterbildende Bakterien als Erreger gesichert werden konnten, die aber in der Liquoruntersuchung nicht >1000 Zellen/ μ l aufwiesen. In 6 Fällen (7%) betrug die Zellzahl >1000/ μ l im Liquor, im Cross-Check zeigten sich jedoch virale Erreger (VZV, EV, HSV). Die Zellzahl dieser Fälle lag zwischen 1060 und 2100/ μ l und damit in einer ähnlichen Range wie bei aseptischen Meningitiden und Enzephalitiden einer finnischen Studie, bei denen die maximale Zellzahl mit 2590/ μ l angegeben war [36]. Ein Fall (1%) zeigte 1005 Zellen/ μ l im Liquor. Bei gesicherter Borrelienmeningitis mit lymphozytärem Zellbild wurde dieser Fall nach Cross-Check der Gruppe der „Nicht-eitrigen, bakteriellen Fälle“ zugeordnet.

Die Datenerhebung wurde nicht primär über die DRG-Codierung realisiert, da hier ggf. Patienten nach anderen finanziell bedeutsameren Krankheitsgruppen,

wie beispielsweise „Beatmung“, eingruppiert wurden und die Grunderkrankung Meningoenzephalitis als Nebendiagnose eventuell gar nicht erst in diesem System dokumentiert wurde. Zudem könnten Patienten, die bei Aufnahme beispielsweise aufgrund von erhöhtem Hirndruck nicht punktiert werden konnten und in einer späteren Punktion unter laufender Therapie normale Liquorzellzahlen zeigten, fehlen. Man muss daher davon ausgehen, dass einzelne solcher Fälle der vorgelegten Arbeit entgangen sind und die Gesamtzahl tatsächlich wegen Meningoenzephalitis Behandelter etwas höher liegt.

Allein aufgrund des retrospektiven Designs hat diese Studie Limitationen. Zum einen waren nicht in allen Krankenakten alle betrachteten Daten enthalten, zum anderen sind besonders die Daten zur Entlassung oft nur cursorisch (z.B. „Zustand deutlich gebessert“) enthalten. Da keine systematischen Nachuntersuchungen der Patienten im späteren Verlauf stattgefunden haben, konnten nur Fakten wie Versterben beziehungsweise Überleben der Erkrankung erfasst werden. Krankheitsfolgen wie beispielsweise eine persistierende Hörminderung oder Pflegebedürftigkeit konnten daher nicht zuverlässig erfasst werden. Lediglich ob die Entlassung nach Hause, in ein Pflegeheim oder in eine Rehabilitationseinrichtung erfolgte, erlaubt eine tendenzielle Aussage hinsichtlich der Rekonvaleszenz abzuleiten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Gesamtkohorte

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung akuter häuslich erworbener Meningoenzephalitiden. Über den Beobachtungszeitraum von 2006-2014 wurden zwischen 38 Fälle im Jahr 2009 und 54 Fälle im Jahr 2007 erfasst. Eine Veränderungstendenz der jährlichen Fallzahlen zeigte sich nicht.

Hinsichtlich der Studienpopulation zeigte sich eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechts mit 59% bei n=447. Dies zeigte sich ebenfalls in Publikationen aus Finnland [51] und den USA auf [69] wo der Anteil des männlichen Geschlechtes bei 57% (n=1361) bzw. 55% (n=3188) lag. Inwiefern dies tatsächlich, wie von Polkowska [51] diskutiert, an der höheren Prävalenz von Alkoholismus oder anderen begünstigenden Begleiterkrankungen beim männlichen Geschlecht liegt, ist unklar. Studien aus den Niederlanden [8], Schweden [21] und eine weitere Studie aus den USA zeigen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (n=1412) bzw. sogar eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechts mit 52% (n=712) bzw. 53% (n=26426). Einen kompromittierten Immunstatus wiesen 61 Patienten, entsprechend 14% der Gesamtkohorte auf, wobei 37 Patienten (61%) männlich und 24 Patienten (39%) weiblich waren. 5 dieser 61 Patienten (8%) waren HIV-positiv getestet. Wären Patienten der Medizinischen Klinik (Infektiologie, Hämatonkologie) in die Datenerhebung eingeschlossen worden, wäre der Anteil immunkompromittierter Patienten naturgemäß höher gewesen und das Erregerspektrum hätte sich zugunsten opportunistischer Erreger erweitert.

Die Herkunft der Patienten wurde anhand ihrer Postleitzahl erfasst. Der Großteil der Patienten kam aus der Stadt bzw. dem Landkreis Würzburg beziehungsweise angrenzenden Landkreisen. Lediglich einzelne Personen, welche auf der Durchreise oder im Urlaub waren oder sich aus arbeitstechnischen Gründen im Würzburger Einzugsgebiet aufhielten, gaben weiter entfernte Wohnorte an. Meningoenzephalitiden werden also primär lokal-regional behandelt, um einen Zeitverzug bei der Behandlung zu vermeiden. Bei Notwendigkeit der Behandlung

in einem Maximalversorgerhaus erfolgte die Zuverlegung der Patienten aus den umliegenden Kliniken ins Universitätsklinikum Würzburg.

71% der Patienten in dieser Studie wurden in der neurologischen Klinik der Universität Würzburg behandelt. Mit 27% behandelte die Kinderklinik den zweitgrößten Anteil der Patienten. Ein kleiner Anteil wurde in der Neurochirurgie bzw. Psychiatrie behandelt, wobei, wie in der Methodik erwähnt, nosokomiale sowie Ventrikeldrainage-assoziierte Meningoenzephalitiden aufgrund des abweichenden Erregerspektrums ausgeschlossen wurden.

Die jährliche Inzidenz eitriger Meningoenzephalitiden lag im Erhebungszeitraum zwischen 0,5/100.000 im Jahr 2013 und 0,9/100.000 im Jahr 2011, ausgehend von Unterfranken als Einzugsgebiet des UKW mit 1,3 Millionen Einwohnern. Die Inzidenz bakterieller Meningitiden ist länderabhängig und wird für Deutschland mit 0,5/100.000 angegeben [27]. Somit ist davon auszugehen, dass nahezu alle der erwarteten bakteriellen/eitrigen Meningoenzephalitiden im Großraum Unterfranken am UKW behandelt wurden. Die Inzidenz nicht-eitriger Meningoenzephalitiden (viral, bakteriell und unklarer Erreger) lag zwischen 1,7/100.000 im Jahr 2009 und 2,9/100.000 im Jahr 2007. In der Literatur wird die Inzidenz viraler Meningitiden mit 5-15/100.000 bzw. 10-20/100.000 deutlich höher angegeben [15, 60]. Studien aus Dänemark [10] und Finnland [36] nennen niedrigere Inzidenzen (3,6/100.000 bzw. 7,2/100.000), bei beiden Studien wurden jedoch nur Patienten über 15 bzw. 16 Jahren eingeschlossen. Da in unserer Datenerhebung Kinder, die im Vergleich zu Erwachsenen häufiger an einer Enterovirenmeningitis erkranken, eingeschlossen wurden, präsentiert sich die Inzidenz nicht-eitriger (besonders viraler) Meningoenzephalitiden in unserer Studie auffallend niedrig. Es ist also davon auszugehen, dass nicht-eitrige Meningoenzephalitiden auch in den Krankenhäusern der Region und nicht ausschließlich am Universitätsklinikum Würzburg als Maximalversorger behandelt werden.

5.2.2. Eitrige vs. nicht-eitrige Meningoenzephalitis

Beim Großteil der Meningoenzephalitiden mit Erregersicherung (165/276, 60%), wurden Viren als Auslöser nachgewiesen. Studien aus den USA [25], Dänemark [10] und China [73] unterstützen die zahlenmäßige Dominanz viraler Meningoenzephalitiden mit einem Anteil von 61%, 62% bzw. 81%. In China ist das Japanische-Enzephalitis-Virus (JE-Virus) endemisch und ein beträchtlicher Teil der inkludierten viralen Meningoenzephalitiden wurde dort durch das JE-Virus ausgelöst. In unserer Datenerhebung wurde kein Fall einer Meningoenzephalitis durch das JE-Virus gesichert. Zieht man die durch das JE-Virus bedingten Fälle in der Erhebung von Xie et al. von den viralen Meningoenzephalitiden ab, so sind andere Viren in 58% der Fälle als Erreger gesichert worden, was sich wiederum mit unseren Ergebnissen deckt.

Vergleicht man die Krankenhausverweildauer der eitrigen Meningoenzephalitiden mit den nicht-eitrigen Fällen, so fällt auf, dass der stationäre Aufenthalt der eitrigen Meningoenzephalitiden meist länger dauerte als bei den nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden (im Median 20 Tage bei den „eitrig“ versus 10 Tagen bei den „nicht-eitrig“). Der Anteil an komplikativen Verläufen, intensivmedizinischer Behandlung sowie gegebenenfalls zeitweiser Notwendigkeit einer invasiven Beatmung unterschied sich in den Subgruppen „eitrig“ und „nicht-eitrig“ stark. Laut deutscher Leitlinie der ambulant erworbenen eitrigen Meningoenzephalitis entwickelt circa die Hälfte der erwachsenen Patienten Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades [48]. In unserer Datenerhebung traten bei 44% der eitrigen Fälle ein komplikativer Verlauf auf. In der „nicht-eitrig“ Subgruppe traten bei 12% Komplikationen auf. Da die erste Woche der eitrigen Meningoenzephalitis als kritische Zeit angesehen wird, empfiehlt die Leitlinie initial eine intensivmedizinische Behandlung [48]. Dies war bei 72% der „eitrig“ Subgruppe der Fall. In der „nicht-eitrig“ Subgruppe wurden 18% intensivmedizinisch behandelt. Eine invasive Beatmung war in 26% der Subgruppe „eitrig“ verglichen mit 6% in der Subgruppe „nicht-eitrig“ notwendig. Die befürchtete hohe Mortalität einer eitrigen Meningoenzephalitis, die je nach Erreger zwischen 3-30% (Meningokokken 3-10%, Pneumokokken 15-20%, Listerien 20-30%) angegeben wird [48], wurde in unserer Datenerhebung

erfreulicherweise nicht bestätigt. Kein Patient in der Subgruppe der eitrigen Meningoenzephalitiden verstarb. Bei einer viralen Meningoenzephalitis, die mit 49% den Großteil in der Subgruppe „nicht-eitrig“ in unserer Datenerhebung bildet, wird häufig ein weitestgehend benigner Krankheitsverlauf angenommen. Dies mag für die Enterovirenmeningitis zumeist zutreffen [2, 22, 29], bei der HSV- und VZV-Meningoenzephalitis sind komplikative und unter Umständen letale Verläufe jedoch keine Seltenheit. Unbehandelt wird bei der HSV-Enzephalitis eine Letalität von mindestens 70% angegeben [39]. Von den 20 Patienten der nicht-eitrigen Subgruppe, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, waren 7 Fälle durch EBV, VZV, HSV oder das FSME-Virus ausgelöst, bei 12 Patienten konnte kein Erreger gesichert werden. Ein Fall einer Borrelienmeningoenzephalitis musste intensivmedizinisch betreut werden, da eine Schutzintubation durch den Notarzt bei zweimaligem Krampfanfall erfolgt ist.

Eine initiale empirische antibiotische Therapie erhielten initial 86% der Patienten in unserer Kohorte (n=385), wenngleich in lediglich 24% der Fälle (n=108) Bakterien als Erreger später auch gesichert werden konnten. Ähnliche Zahlenverhältnisse zeigten sich bei Hasbun et al. in den USA. wo 86% eine empirische Antibiotikatherapie erhielten, und dann nur bei 14% eine bakterielle Genese gesichert werden konnte. Dies liegt vor allem daran, dass die Sicherung des Erregers mittels Liquorkultur bis zu 3 Tage in Anspruch nimmt, die Patienten mit bakterieller Meningitis für eine möglichst gute Prognose, wegen der unbehandelt hohen Mortalität, jedoch schnellstmöglich antibiotisch therapiert werden sollen [53]. Um auf unnötige antibiotische Therapien verzichten zu können, wurden klinische Modelle zur Identifizierung von Patienten entwickelt, die kein Risiko für eine bakterielle Meningoenzephalitis haben [24]. Ein Modell beschreibt die klassische Symptomtrias aus Fieber, Meningismus und Bewusstseinsstörung bei bakterieller Meningoenzephalitis. Da sich in einer großen prospektiven Erhebung in den Niederlanden jedoch zeigte, dass über die Hälfte der Patienten mit gesicherter bakterieller Meningoenzephalitis diese klassische Symptomtrias nicht zeigten [71], und Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis bei Anwendung dieses klinischen Modells somit einer

antibiotischen Therapie entgehen würden, wurde dieses Modell nicht angewendet.

49% der Patienten der Gesamtkohorte wurden initial antiviral behandelt, bei lediglich 17% (n=74) der Fälle konnte HSV oder VZV als Erreger gesichert werden. Da es initial unmöglich ist, sich anhand der klinischen Symptomatik auf ein bestimmtes auslösendes Virus festzulegen und auch bei viral bedingten Erkrankungsfällen ein verzögerter Therapiebeginn negativ mit dem Outcome korreliert [5, 50], wird eine empirische Therapie bei Verdacht auf eine virale Meningoenzephalitis empfohlen [39].

5.2.3 eitrige Meningoenzephalitiden

Erreger

Mit 80% konnte in den meisten Erkrankungsfällen in unserer Erhebung das auslösende Bakterium einer eitrigen Meningoenzephalitis gesichert werden. Eine Sicherung des Erregers bei eitrigen Meningoenzephalitiden wurde in Spanien durch [19] in 75% erbracht, eine Studie aus Schweden sicherte den Erreger in 88%. In der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie spricht [48] von 70-90%, in denen ein Erreger im Liquor mittels Gramfärbung oder bakteriologischer Kultur gesichert werden kann. In unserer Erhebung wurde der Erreger in 64 der 77 Fälle, bei denen die Art der Erregersicherung bekannt war, durch eine Liquorkultur, eine Direktmikroskopie oder eine PCR gesichert. Beim Rest erfolgte der Erregernachweis aus einer Blutkultur.

Gerade bei Patienten mit negativem mikroskopischem Befund oder Patienten mit Antibiotika-Vorbehandlung kann der Nachweis bakterieller Antigene den Erreger sichern [48]. In einer schwedischen Studie [21] wurde ein Antigennachweis als Methode der Erregersicherung erwähnt, jedoch ohne Angabe, wie häufig dies die einzige erfolgreiche Nachweismethode war. Inwiefern dies den höheren Prozentsatz der Erregersicherung von 88% vs. 80% in unserer Studie erklärt, ist nicht zu beantworten. Insgesamt liegt die Qualität der Erregeridentifizierung am UKW quantitativ also im Bereich des Publizierten.

Streptococcus pneumoniae war mit 53% der häufigste Erreger der eitrigen bakteriellen Meningoenzephalitis am Universitätsklinikum Würzburg. Dies deckt sich mit anderen Studien, beispielsweise aus den Niederlanden 72%, 51% [8] [71], Schweden 51% [21], Dänemark 47% [10] und den USA 58% [69, 72] zum bakteriellen Erregerspektrum von ambulant erworbenen Meningitisfällen. Die Prozentzahlen rangieren in den genannten Studien zwischen 47% bei [10] in Dänemark und 72% bei [8] in den Niederlanden. Bei [73] in China war ebenfalls *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger, jedoch mit einem Anteil von nur 21%. Wodurch der niedrige Anteil an Pneumokokken in der chinesischen Studie bedingt ist, lässt sich nicht klären. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten betrachtet, die auf internistischen und infektiologischen Stationen behandelt wurden. Dies könnte für den Unterschied im Erregerspektrum mit verantwortlich sein. Zudem liegen keine genaueren Angaben zur Studienpopulation bezüglich Durchschnittsalter vor. Da die Inzidenz der Pneumokokkenmeningitiden bei Erwachsenen mit dem Alter ansteigt [69], könnte eine eher jüngere Studienpopulation ebenfalls zum niedrigen Anteil der Pneumokokken in der chinesischen Studie beigetragen haben. Eine Übersichtsarbeit für Deutschland liegt nicht vor. In einem deutschen Nachschlagewerk [27] ist die Rede von einem Anteil der Pneumokokken von 50% der bakteriellen Meningitiden, was mit unserem Ergebnis (53%) etwa übereinstimmt.

Neisseriae meningitidis war in unserer Datenerhebung mit 10% der zweithäufigste Erreger der eitrigen Meningoenzephalitis. In Studien aus den USA aus dem Jahr (1998-2007) [69], Schweden aus dem Jahr (2005-2012) [21] und Niederlande (2006-2014) [8] wurde *Neisseriae meningitidis* mit 14%, 12% bzw. 11% in ähnlicher Häufigkeit als auslösender Erreger detektiert. Eine andere Erhebung aus den Niederlanden von [71], gab den Anteil an Meningokokken-Meningitiden mit 37% an. Diese Arbeit von van de Beek erstreckte sich über den Zeitraum 1998-2002, also den Zeitraum vor Einführung der routinemäßigen Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C in den Niederlanden im Jahr 2002 [8]. In Deutschland wurde die Impfung gegen Meningokokken C im Jahr 2006 in die Empfehlungen der STIKO aufgenommen, was wiederum den hier

etwas niedrigeren Prozentsatz vgl. mit den USA erklären könnte, bei denen die Meningokokken-C-Impfung ab dem Jahr 2005 empfohlen wurde und sich somit nur auf einen kleinen Zeitraum der Studie auswirkt.

Invasive Meningokokkenerkrankungen sind nach §6 IfSG meldepflichtig. Bei den invasiven Meningokokkenerkrankungen zeigt sich laut RKI für den Zeitraum 2009-2016 eine leicht rückläufige Tendenz der jährlichen Inzidenz von 0,51 auf 0,40 Fälle/100.000 Einwohner [58]. Bei diesen Inzidenzen ist, im Unterschied zu unserer Datenerhebung, von invasiven Meningokokkenerkrankungen die Rede, die neben der Meningitis auch eine Sepsis oder ein Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom sowie eine Purpura fulminans beinhalten. Laut den Daten des RKI wurde für den oben genannten Zeitraum, soweit Daten zum klinischen Erscheinungsbild vorlagen, in 60% (629/1047) der Fälle, eine alleinige Meningitis oder eine Meningitis plus Sepsis gemeldet. Die errechnete jährliche Inzidenz für Meningokokkenmeningitiden in unserer Erhebung beträgt 0,05 Fälle 100.000 Einwohner. Bedenkt man, dass noch weitere Kliniken im Landkreis Würzburg Meningoenzephalitiden behandeln, so erscheint die Inzidenz der Meningokokkenmeningitiden dennoch überraschend gering. Das gilt sogar, wenn man annähme, dass alle hier diagnostizierten eitrigen Meningitiden ohne Erregernachweis durch Meningokokken erzeugt gewesen wären. Eventuell präsentiert sich das Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg als meningokokkenarme oder als stark durchgeimpfte Region.

Während *Haemophilus influenzae b* vor Einführung der Impfung in den 1990er Jahren für den Großteil der bakteriellen Meningitiden bei Kindern verantwortlich war [49], wurde in unserem Beobachtungszeitraum von 2006-2015 nur ein Fall einer *Hib*-Meningitis am Universitätsklinikum in Würzburg bei einer 73-jährigen Patientin gesichert. In den USA konnte 5 Jahre nach Einführung der Massenimpfung gegen *Haemophilus influenzae b* ein Rückgang der Meningitiden durch *H. influenzae b* um 94% verzeichnet werden [65], weltweit wurde eine Reduktion um 49% ermittelt [74]. Dass im Beobachtungszeitraum nur ein Fall einer *Hib*-Meningitis im Universitätsklinikum aufgetreten ist, ist daher durch die durchgehend hohen Impfquoten im Beobachtungszeitraum erklärt. Die

dokumentierte bundesweite Impfquote gegen *Haemophilus influenzae b* bei der Schuleinganguntersuchung wurde als sehr gut eingestuft und lag bei über 92% [59]. Ob die betroffene Patientin in unserer Erhebung gegen *H. influenzae b* geimpft war, ist unklar.

Initialsymptome

Die klassische Trias aus Fieber, Meningismus und Nackenschmerzen, wie sie bei [71] in bis zu 44% der Fälle zu finden war, wurde hier nicht in ähnlicher Häufigkeit detektiert. Lediglich bei 12% der Patienten mit eitriger Meningoenzephalitis wurde diese Trias im Arztbrief dokumentiert. Eine Studie aus Baltimore [72], fand diese „Classic Triad“ auch nur bei 21% der bakteriell bedingten Fälle. Ähnlich zu unserer Datenerhebung handelte es sich hierbei um ein retrospektives Studiendesign. Durch das retrospektive Studiendesign und weil die Daten aus den Arztbriefen und nicht anhand eines standardisierten Fragebogens bei Aufnahme erfasst wurden, ist das Risiko für eine inkomplette Dokumentation erhöht, so dass dies ein Grund für den niedrigen Prozentsatz sein kann. Bei van de Beek et al. 2004 hatten 95% der Patienten zwei der 4 Symptome Fieber, Kopfschmerz, Meningismus und Bewusstseinsveränderung, während dies in 71% unserer eitrigen Meningoenzephalitisfälle auftrat. Vor allem bei älteren Patienten können die typischen meningitischen Symptome geringer ausgeprägt sein oder gänzlich fehlen [16, 17], wobei unsere Patienten aber auch nicht signifikant älter waren als andernorts. Fieber als Kardinalsymptom einer Infektion fehlt laut Literatur bei älteren Patienten in 20-30% der Fälle [44].

Therapie

Bleibt die zügige Diagnose aus, verzögert sich auch die Therapie. Alle Studien, die dies genauer untersuchten, belegen den Zusammenhang von schlechterer Prognose und späterem Therapiebeginn [21, 53, 71]. Da die Latenz zwischen Erstsymptomen und Behandlungsbeginn nicht sicher dokumentiert wurde, konnte in unserer Datenerhebung hierzu keine Aussage gemacht werden. Alle Fälle einer eitrigen Meningoenzephalitis wurden nach Vorstellung im UKW sofort und leitliniengerecht behandelt.

71% unserer Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt und 26% waren zeitweise beatmungspflichtig. Ähnliche Daten zeigen sich bei [19], der die klinische Präsentation ambulant erworbener bakterieller Meningoenzephalitiden auf 2 Intensivstationen eines Universitätsklinikums in Spanien beschreibt. Dort wurden 59% der Patienten auf einer Intensivstation behandelt und 25% waren zeitweise beatmungspflichtig.

Prognose

In der Gruppe der eitrigen Meningoenzephalitisfälle ist kein Patient verstorben, obwohl bakterielle Meningoenzephalitiden mit einer hohen Mortalität einhergehen [8, 23]. Dies spricht für eine initial sehr gute Versorgung der Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis am Universitätsklinikum Würzburg. Eine Unterschätzung der Mortalität bakterieller Meningoenzephalitiden könnte jedoch durch fehlenden Nachweis der bakteriellen Erreger bedingt sein. So ist nicht auszuschließen, dass unter den 7 letalen Ausgängen der Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis auch unentdeckte bakterielle Meningoenzephalitiden sind. Mögliche Gründe könnten beispielsweise eine antibiotische Vorbehandlung oder verspätete Durchführung einer Liquorpunktion aufgrund vorliegender Kontraindikationen sein, sodass der Nachweis eines bakteriellen Erregers nicht mehr möglich gewesen ist. Selbst wenn man bei allen 7 letalen Ausgängen der Fälle ohne Erregernachweis eine bakterielle Ursache annähme, läge die Mortalität der bakteriellen Meningoenzephalitis in unserer Datenerhebung mit 6% unter den angegebenen Werten ähnlicher Studien aus den USA (8%), Finnland (10%) und den Niederlanden (21%).

5.2.4 Virale Meningoenzephalitiden

Erreger

Mit 76/165 (46%) waren Enteroviren der häufigste Erreger für virale Meningitiden an der Universitätsklinik in Würzburg. Studien aus Finnland, Frankreich, den USA, dem United Kingdom und Spanien geben ebenfalls Enteroviren als häufigsten Erreger der viralen Meningitis mit einem Anteil von 40%, 43%, 52%,

55% bzw. 77% an [25, 32, 36, 38, 47]. In einer dänischen Studie [10] waren Enteroviren mit 31% der viralen Meningitiden jedoch zweithäufigster Erreger nach VZV mit einem Anteil von 37%. Da VZV im Vergleich zu den Enteroviren bei durchschnittlich älteren Patienten auftritt [29], könnte eine anders zusammengesetzte Studienpopulation den geringeren Anteil von Enteroviren erklären. Eine Enterovirenmeningitis tritt vor allem bei Kindern unter 12 Jahren auf [3, 40]. In einer Studie in Frankreich zu Enterovirenmeningitiden waren 77% der Patienten unter 18 Jahre alt [4]. Der Großteil der Fälle am Universitätsklinikum in Würzburg, 50/76 (66%), wurde daher, wie erwartet, in der Kinderklinik behandelt und das Durchschnittsalter der bestätigten EV-Meningoenzephalitisfälle betrug 17 Jahre. Das Durchschnittsalter der VZV-Fälle lag bei 53 Jahren. Betrachtet man nun die Studienpopulationen, so fällt auf, dass sich alle oben genannten Studien (Finnland, Frankreich, USA, Dänemark, UK) auf Erwachsene (Alter ≥ 15 Jahre) beziehen, Ausnahmen sind unsere eigene Erhebung und die Studie aus Spanien. Folglich kann der Erklärungsversuch, dass der Enterovirenanteil aufgrund einer älteren Studienpopulation geringer ist, nicht gehalten werden. Eine vielleicht ebenso zutreffende Erklärung könnte sein, dass die Enterovirenmeningoenzephalitis eher einen milden klinischen Verlauf nimmt [2, 22, 29]. Wenn bei milder Symptomatik die Schwelle zur Krankenhausaufnahme und diagnostischen Liquorentnahme höher liegt als am UKW, dann wird sich auch der Anteil von Enterovirennachweis im Liquor reduzieren.

Auffallend ist eine Häufung der viralen Fälle in den Sommermonaten Juli und August, wie in Abbildung 19 deutlich zu erkennen ist. 55 der insgesamt 77 Fälle (71%) die in den Monaten Juli und August registriert wurden, wurden durch Enteroviren ausgelöst. Dies deckt sich mit den Angaben zur Epidemiologie der Enteroviren, nachdem die höchste Inzidenz in den gemäßigten Breiten in den Sommer- und Herbstmonaten auftritt [15]. Mehrere Studien bestätigen die Häufung von Enterovirenmeningitiden in den Sommermonaten in Deutschland [2, 15, 22, 29, 33].

Durch Herpes-Simplex-Viren wurden 11 Fälle einer Meningitis/Meningoenzephalitis/Enzephalitis ausgelöst. In Tabelle 18 wurde das klinische Erscheinungsbild den viralen Erregern zugeordnet. Es zeigt sich, dass HSV-2 in unserer Studie in allen Fällen eine aseptische Meningitis ausgelöst hat, wohingegen HSV-1 in 4 von 6 Fällen das Hirnparenchym involviert hat. Diese Unterschiede in der klinischen Manifestation der HSV-Infektionen ist bereits durch mehrere vergleichende Studien bekannt [36, 42, 67]. Unbehandelt wird die Letalität einer Herpes-Simplex-Enzephalitis mit mindestens 70% angegeben [39]. Erfreulicherweise ist im UKW im Beobachtungszeitraum kein Patient an einer HSV-Enzephalitis verstorben oder hat langfristige Schäden davongetragen. Eine junge Patientin erlitt innerhalb eines Jahres 3 Episoden einer aseptischen Meningitis durch HSV-2. In der Literatur sind rezidivierende Verläufe der HSV-2-Meningitis gut bekannt [41, 45]. Wie in unserem Fall, handelt es sich gehäuft um Frauen im gebärfähigen Alter.

Virale Meningoenzephalitiden gehen häufig mit einem lymphozytären Zellbild einher [37, 62, 63]. In 44% der gesichert viralen Meningoenzephalitiden ist in unserer Studie von einem lymphozytären Zellbild die Rede. Eine Erklärung der relativ niedrigen Rate an rein oder weit überwiegend lymphozytären Zellbildern bei gesichert viral verursachten Erkrankungen ist, dass die Liquorentnahme innerhalb der frühen, gemischtzelligen Phase erfolgte. Das Zellbild wird in den ersten 4 bis 48 Stunden der Erkrankung oft als gemischtzellig beschrieben und geht erst im Verlauf in ein vorwiegend lymphozytäres Zellbild über [39]. Das spricht dafür, dass die Patienten mit Virusenzephalitis sich am UKW frühzeitig im Verlauf vorstellen und diagnostiziert und behandelt werden.

5.2.5 Nicht-eitrige Meningoenzephalitiden ohne Erregersicherung

Bei 149 der 358 nicht-eitrigen Meningoenzephalitiden (42%) blieb die Erregerdiagnostik negativ, obwohl die Erregersicherung durch verschiedene Methoden wie Liquorkulturen, Blutkulturen, PCR und indirekten Erregernachweis angestrebt wurde. Studien aus Finnland, UK und Spanien gaben den Anteil an Meningitiden mit nicht-identifiziertem Erregertypus zwischen 31-43% an [7, 36,

38, 47]. Eine deutsche Studie [33] gab an, bei über 60% der Fälle einen Erreger zu identifizieren, entsprechend blieben unter 40% unklarer Ätiologie. Bei einer großen Studie in den USA (n=26 429) [25] betrug die Gruppe unklarer Ätiologie 21%.

Auch bei viralen ZNS-Infektionen bleibt eine Erregersicherung unter Umständen aus. Bei enzephalitischen Verläufen einer akuten viralen ZNS-Infektion geht man davon aus, dass bei maximal zwei Drittel der Fälle ein Erreger identifiziert werden kann [62]. Das scheint bei Vergleich mit anderen Literaturangaben sehr hoch angesetzt. Bei [36] in Finnland konnte in 64% der Enzephalitisfälle kein Erreger gesichert werden, in Spanien bei [47] blieb in 59% der Meningoenzephalitiden und in 72% der Enzephalitiden eine Erregersicherung aus. Bei der Vielzahl denkbarer Viren erscheint es plausibel, dass die Identifizierung eines konkreten Erregers aufwändiger ist, und ob sich dieser Aufwand jenseits epidemiologischer Fragestellungen „lohnt“, ist wegen der fehlenden spezifischen Behandlungsmöglichkeiten nicht absehbar.

5.2.6 Nicht-eitrige bakterielle Meningoenzephalitiden

Eine akute Meningoenzephalitis ist eine seltene Manifestation der Neuroborreliose. Erhebungen aus Dänemark und Deutschland gaben einen Anteil von 9-10% an [35, 66]. In unserer Datenerhebung wurden nur akute Meningoenzephalitiden durch Borrelien aufgenommen, die Häufigkeit anderer Manifestationen der Neuroborreliose wurde nicht erfasst. Die Häufigkeit der Meningoenzephalitiden als Manifestation der Neuroborreliose kann deshalb nicht berechnet werden. Mit 9 Fällen über 10 Jahre Beobachtungszeitraum und einer hohen angegebenen Inzidenz der Lyme-Borreliose für den Raum Würzburg von 111/100 000 Einwohner in einer Erhebung aus den Jahren 1996/1997 [30], kann auch bei uns davon ausgegangen werden, dass die akute Meningoenzephalitis eine seltene Manifestationsform ist.

80% der hiesigen Fälle einer akuten Meningoenzephalitis durch Borrelien traten in den Monaten Juli bis September auf. Studien aus Dänemark, Deutschland und

Schweden berichten ebenfalls von einer Häufung der Fälle in den Sommermonaten entsprechend des Infektionswegs [11, 35, 66].

In 4 Fällen wurde *Treponema pallidum* als Erreger einer akuten Meningoenzephalitis in der Frühphase der Erkrankung gesichert (Luetische Frühmeningitis) [31]. Die Inzidenz der Syphilis lag in Bayern laut Robert-Koch-Institut im Beobachtungszeitraum zwischen 2,6/100.000 im Jahr 2006 und 7,6/100.000 im Jahr 2015 [55]. Für Unterfranken als Einzugsgebiet des UKW kann so, grob vereinfacht, von 33,8 – 98,8 Fällen pro Jahr im Beobachtungszeitraum ausgegangen werden. Eine akute Meningoenzephalitis als Manifestationsform der frühen Erkrankungsphase einer *Treponema pallidum* Infektion ist mit 4 Fällen über 10 Jahre in unserer Datenerhebung also nur selten aufgetreten.

5.2.7 Meningoenzephalitiden durch Parasiten und Pilze

Infektionen des zentralen Nervensystems durch Parasiten und Pilze sind in Europa selten, und betroffene Patienten weisen häufig einen kompromittierten Immunstatus auf [63]. Die niedrige Anzahl an Patienten in dieser Subgruppe (n=3) hängt mit der Patientenselektion zusammen. Es wurden nur Patienten der Neurologie, Neurochirurgie, Kinderklinik und Psychiatrie betrachtet. Patienten der Inneren Medizin, inklusive der Patienten der Hämatonkologie sowie der Stammzelltransplantation wurden nicht in die Arbeit aufgenommen. Gerade solche Patienten weisen jedoch häufig einen kompromittierten Immunstatus und somit auch häufiger Infektionen mit opportunistischen Erregern wie Pilzen auf.

Es handelt sich grundsätzlich um seltene Einzelfälle, die eines hohen diagnostischen Aufwands zum Erregernachweis bedürfen und meist auch kasuistisch berichtenswert sind (wie in der vorgelegten Arbeit geschehen). In eine Übersichtsbetrachtung der Meningoenzephalitiden können sie nicht eingehen, weisen aber darauf hin, wie aufmerksam der Krankheitsverlauf von Meningoenzephalitiden gerade bei fehlendem Nachweis häufiger Erreger verfolgt werden muss.

6 Zusammenfassung

Erfasst wurden in der vorgelegten Arbeit 447 Fälle einer akuten, ambulant erworbenen Meningitis, Meningoenzephalitis oder Enzephalitis bei Kindern und Erwachsenen, die in den Jahren 2006-2015 am Universitätsklinikum Würzburg in den Fachabteilungen Neurologie, Kinderklinik, Neurochirurgie oder Psychiatrie behandelt wurden.

Die Anzahl an eitrigen Meningoenzephalitiden entsprach, auf das Versorgungsgebiet Unterfranken bezogen, den Erwartungen. Die Anzahl nicht-eitriger (vor allem viral bedingter) Meningoenzephalitiden liegt deutlich unter der erwarteten Fallzahl. Nicht-eitrige Meningoenzephalitiden werden dem Anschein nach zu einem nicht geringen Anteil auch in den regionalen Krankenhäusern und nicht am Universitätsklinikum behandelt.

Die Studienpopulation hinsichtlich Ihrer Zusammensetzung in Alters- und Geschlechterverteilung der Erkrankten zeigt sich repräsentativ.

Ebenso zeigt sich das Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Würzburg, als Großraum Unterfranken, den Erwartungen entsprechend.

Der häufigste Erreger einer bakteriellen Meningoenzephalitis war *Streptococcus pneumoniae*, der zweithäufigste wie von der Literatur zu erwarten *Neisseriae meningitidis*. Die absolute Anzahl an Meningokokkenmeningitiden war jedoch weit niedriger als erwartet. Entweder liegt in Unterfranken eine besonders hohe Durchimpfungsrate vor oder Unterfranken präsentiert sich als meningokokkenarme Region in Deutschland.

Häufigster Erreger der nicht-eitrigen, viralen Meningoenzephalitis waren mit 46% Enteroviren. Bei Einschluss von Kindern in die Studienpopulation war dies zu erwarten. Herpesviridae wie VZV und HSV folgen mit 38% und 7%. Die typische Häufung der aseptischen Meningoenzephalitiden durch Enteroviren in den Sommermonaten konnte in unserer Studie gezeigt werden.

Zentralnervöse Infektionen durch andere Pathogene als Bakterien und Viren sind diagnostisch herausfordernde Einzelfälle, können jedoch, je nach tatsächlichem Erreger, schwerwiegend verlaufen.

53% der Patienten wurden aufgrund der Liquoranalyse und der klinischen Präsentation gezielt entweder mit einem Antibiotikum oder mit einem Virustatikum behandelt. Bei 45% konnte in Zusammenschau der Befunde zunächst kein konkreter Verdacht zum Erreger festgelegt werden, sodass bei diesen Patienten zunächst eine Kombinationstherapie aus Antibiotikum und Virustatikum verabreicht wurde.

Die Therapie bakterieller ZNS-Infektionen wurde rasch eingeleitet, in keinem einzigen Fall wurde eine frühzeitige leitliniengerechte antibiotische Therapie versäumt.

Die Prognose der behandelten Patienten ist mit einer Gesamtmortalität von 2% in der Gesamtkohorte, verglichen mit einer großen Studie (n=26429) zu Meningoenzephalitiden in den USA, die eine Gesamtmortalität von 3% angibt, nicht erhöht. Insbesondere in der Gruppe der eitrigen Meningoenzephalitiden ist im Beobachtungszeitraum bemerkenswerterweise kein Patient verstorben, obwohl die berichtete Mortalität in vergleichbaren Studien mit 8-21% angegeben wird [25, 71]. Dies zeigt eine hohe Behandlungsqualität in der Universitätsklinik Würzburg.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

µl: Mikroliter

dl: Deziliter

FSME: Frühsommermeningoenzephalitis

HSV: Herpes-Simplex-Virus

i.v.: intravenös

l: Liter

mg: Milligramm

mmol: Millimol

MW: Mittelwert

PCR: Polymerase-Ketten-Reaktion

Q0,25: 0,25-Quantil

Q0,5: 0,5-Quantil (Median)

Q0,75: 0,75 Quantil

STIKO: Ständige Impfkommission

SAP: Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung

SD: Standardabweichung

SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

VZV: Varizella-Zoster-Virus

z.B.: zum Beispiel

ZNS: Zentralnervensystem

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: typische Liquorbefunde bei Meningoenzephalitis nach Ätiologie; modifiziert nach (Pfister H.-W. et al 2015).....	6
Tabelle 2: initiale Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis ohne Erregernachweis modifiziert nach (Pfister H.-W. et al 2015)	6
Tabelle 3: Komplikationen mit typischen Erregern der akuten bakteriellen Meningitis nach (Schmutzhard 2000, S. 22).....	9
Tabelle 4: altersspezifische Häufigkeit der Erreger einer akuten bakteriellen Meningitis nach (Schmutzhard 2000, S.10).....	12
Tabelle 5: einsendende Klinik.....	22
Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation	23
Tabelle 7: Aufschlüsselung der Subgruppen nach einsendender Klinik	26
Tabelle 8: Liquorbefunde.....	28
Tabelle 9: Symptome bei Aufnahme	30
Tabelle 10: initiales und angepasstes Therapieregime akuter erregerbedingter Meningoenzephalitis (n=447).	31
Tabelle 11: Nachweismethode der eitrigen Meningoenzephalitiden mit gesichertem Erreger.....	37
Tabelle 12: Liquorbefunde bei eitriger Meningoenzephalitis	41
Tabelle 13: Symptome bei Aufnahme	41
Tabelle 14: initiales Therapieregime eitriger Meningoenzephalitiden	42
Tabelle 15: Liquorbefunde bei Patienten mit nicht-eitriger Meningoenzephalitis	47
Tabelle 16: Symptome bei Aufnahme nicht-eitriger Meningoenzephalitiden	48
Tabelle 17: initiales Therapieregime (Subgruppe: nicht-eitrig n=334)	49
Tabelle 18: klinisches Erscheinungsbild viral bedingter Fälle.....	52
Tabelle 19: Liquorbefunde bei viraler Meningoenzephalitis.....	55
Tabelle 20: Symptome bei Aufnahme (viral)	55
Tabelle 21: initiales Therapieregime viraler Fälle (n=165).....	57
Tabelle 22: Liquorbefunde bei nicht-eitriger bakterieller Meningoenzephalitis .	61
Tabelle 23: Symptome bei Aufnahme (Subgruppe: nicht-eitrig bakteriell)	62
Tabelle 24: initiales Therapieregime (Subgruppe: nicht-eitrig bakteriell)	63
Tabelle 25: Liquorbefunde bei nicht-eitriger Meningoenzephalitis.....	66
Tabelle 26: Symptome bei Aufnahme (Subgruppe: nicht-eitrig ohne Erregernachweis)	66
Tabelle 27: initiales Therapieregime nicht-eitriger Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	67

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fallselektion.....	18
Abbildung 2: Übersicht: Subgruppenzuordnung	20
Abbildung 3: Altersverteilung der Studienpopulation	23
Abbildung 4: absolute Fallanzahl von 2006-2015.....	24
Abbildung 5: jahreszeitliche Verteilung der Fälle von 2006-2015	25
Abbildung 6: Fallverteilung nach Monaten eitrig vs. nicht-eitrig.....	25
Abbildung 7: absolute Fallanzahl pro Jahr nach Subgruppen	27
Abbildung 8: häufigste Komplikationen der Subgruppen im Vergleich	32
Abbildung 9: Krankenhausverweildauer	33
Abbildung 10: Intensivliegedauer	34
Abbildung 11: Beatmungsdauer	34
Abbildung 12: Patientenherkunft	36
Abbildung 13: Erregerspektrum bakteriellen Fälle mit Erregernachweis	38
Abbildung 14: Altersverteilung der Fälle durch Pneumokokken und Meningokokken	38
Abbildung 15: Fallverteilung eitriges Meningoenzephalitis	39
Abbildung 16: Anzahl eitriger Fälle (2006-2015) nach Monaten.....	39
Abbildung 17: Jahreszeitliche Verteilung der Fälle durch Pneumokokken und Meningokokken	40
Abbildung 18: Häufigkeit und Verteilung von nicht-eitrigem Meningitiden nach Jahren	45
Abbildung 19: Verteilung nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden im Beobachtungszeitraum (2006-2015) nach Monaten.....	46
Abbildung 20: Erregerspektrum viraler Meningitiden/Meningoenzephalitiden/Enzephalitiden.....	52
Abbildung 21: Häufigkeit und Verteilung viraler Meningoenzephalitiden	53
Abbildung 22: Anzahl viraler Fälle (2006-2015) nach Monaten	54
Abbildung 23: Häufigkeit und Verteilung von nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden nach Jahren und einsendender Klinik.....	59
Abbildung 24: Anzahl nicht-eitrigem bakterieller Meningoenzephalitiden (2006- 2015) nach Monaten	60
Abbildung 25: bakterielle Erreger nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden (n=20)	60
Abbildung 26: Fallanzahl nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis	64
Abbildung 27: Anzahl nicht-eitrigem Meningoenzephalitiden ohne Erregernachweis (2006-2015) nach Monaten	65

Literatur

1. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D (2013) Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic states. *Mayo Clin Proc* 88(6):571–578. doi:10.1016/j.mayocp.2013.02.009
2. Ahlbrecht J, Hillebrand LK, Schwenkenbecher P, Ganzenmueller T, Heim A, Wurster U, Stangel M, Sühs K-W, Skripuletz T (2018) Cerebrospinal fluid features in adults with enteroviral nervous system infection. *Int J Infect Dis* 68:94–101. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.022
3. Antona D, Lévêque N, Chomel JJ, Dubrou S, Lévy-Bruhl D, Lina B (2007) Surveillance of enteroviruses in France, 2000-2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(6):403–412. doi:10.1007/s10096-007-0306-4
4. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Beytout J, Clavelou P, Labbé A, Philippe P, Schmidt J, Regagnon C, Traore O, Peigue-Lafeuille H (2009) Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol* 81(1):42–48. doi:10.1002/jmv.21330
5. Arruti M, Piñeiro LD, Salicio Y, Cilla G, Goenaga MA, López de Munain A (2017) Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007-2014). *J Neurovirol* 23(3):451–459. doi:10.1007/s13365-017-0519-y.
6. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard J-D, Timsit J-F (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 34(11):2758–2765. doi:10.1097/01.CCM.0000239434.26669.65
7. Bharucha T, Nashef L, Moran N, Watkins S, Brown D, Zuckerman M (2020) A 9-month retrospective evaluation of the aetiology and management of patients presenting with encephalitis/meningoencephalitis at a South London hospital. *Epidemiol Infect* 148:e23. doi:10.1017/S0950268820000047
8. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D (2016) Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14. A prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 16(3):339–347. doi:10.1016/S1473-3099(15)00430-2
9. Böcker W, Heitz PU, Aguzzi A, Böcker-Denk-Heitz-Moch (Hrsg) (2008) *Pathologie. Mit über 200 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch; www.studentconsult.de], 4. Aufl.* Elsevier Urban & Fischer, München
10. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, Wiese L, Helweg-Larsen J, Lebech A-M, Brandt C, Østergaard C, Nielsen H (2018) Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect*. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.016
11. Bremell D, Hagberg L (2011) Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial

- palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis* 11:215. doi:10.1186/1471-2334-11-215
12. Brouwer MC, van de Beek D (2018) Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 31(1):78–84. doi:10.1097/QCO.0000000000000417
 13. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D (2015) Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD004405. doi:10.1002/14651858.CD004405.pub5.
 14. Buchwald Sina (2020) Autoimmune Enzephalitiden am Universitätsklinikum Würzburg von 2006-2016. Dissertationsarbeit, Julius-Maximilian-Universität Würzburg
 15. Chadwick DR (2005) Viral meningitis. *Br Med Bull* 75-76:1–14. doi:10.1093/bmb/ldh057
 16. Choi C (2001) Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 33(8):1380–1385. doi:10.1086/322688
 17. Domingo P, Pomar V, Benito N de, Coll P (2013) The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis* 13:108. doi:10.1186/1471-2334-13-108
 18. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, JR, Swartz MN (1993) Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328(1):21–28. doi:10.1056/NEJM199301073280104
 19. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, Murillo-Cabezas F (2003) Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 29(11):1967–1973. doi:10.1007/s00134-003-1935-4
 20. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P (2015) Epidemiology of Neisseria meningitidis infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg* 56(3):E116-20
 21. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J (2015) Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 60(8):1162–1169. doi:10.1093/cid/civ011.
 22. Graf J, Hartmann CJ, Lehmann HC, Otto C, Adams O, Karenfort M, Schneider C, Ruprecht K, Bosse HM, Diedrich S, Böttcher S, Schnitzler A, Hartung H-P, Aktas O, Albrecht P (2019) Meningitis gone viral: description of the echovirus wave 2013 in Germany. *BMC Infect Dis* 19(1):1010. doi:10.1186/s12879-019-4635-6
 23. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MPT, Irani SR, Vincent A, Brown DWG, Crowcroft NS (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England. A multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases* 10(12):835–844. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X
 24. Hasbun R, Bijlsma M, Brouwer MC, Khoury N, Hadi CM, van der Ende A, Wootton SH, Salazar L, Hossain MM, Beilke M, van de Beek D (2013) Risk score for identifying adults with CSF pleocytosis and negative CSF Gram stain at low risk for an urgent treatable cause. *J Infect* 67(2):102–110. doi:10.1016/j.jinf.2013.04.002

25. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, Zimmer L, Ginocchio CC (2017) Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis* 65(3):359–363. doi:10.1093/cid/cix319.
26. Herold G (2015) Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl., Köln
27. Herold G (2020) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis
28. Hinson VK, Tyor WR (2001) Update on viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 14(3):369–374
29. Hong H-L, Lee EM, Sung H, Kang JK, Lee S-A, Choi S-H (2014) Clinical features, outcomes, and cerebrospinal fluid findings in adult patients with central nervous system (CNS) infections caused by varicella-zoster virus: comparison with enterovirus CNS infections. *J Med Virol* 86(12):2049–2054. doi:10.1002/jmv.23902
30. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(10):697–703. doi:10.1007/s100960050381
31. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, French P, Patel R (2014) 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(12):1581–1593. doi:10.1111/jdv.12734
32. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, Champion K, Simoneau G, Green A, Mouly S, Bergmann J-F, Lloret-Linares C (2016) Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. *Medicine (Baltimore)* 95(2):e2372. doi:10.1097/MD.0000000000002372
33. Kaminski M, Grummel V, Hoffmann D, Berthele A, Hemmer B (2017) The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany - demographic, clinical and laboratory findings. *Eur J Neurol* 24(8):1062–1070. doi:10.1111/ene.13335
34. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Paulus W, Schröder JM (2012) Pathologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
35. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphéðinsson S (2017) Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis* 65(9):1489–1495. doi:10.1093/cid/cix568
36. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P (2006) Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 66(1):75–80. doi:10.1212/01.wnl.0000191407.81333.00
37. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) Duale Reihe Neurologie, 7. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
38. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ et al (2018) Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults. A multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 18(9):992–1003. doi:10.1016/S1473-3099(18)30245-7
39. Meyding-Lamadé U (2015) S1-Leitlinie Viralen Meningoenzephalitis. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. <http://www.dgn.org/leitlinien/3062-II-40-II-virale-meningoenzephalitis>. Zugegriffen: 06. März 2017

40. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M (2007) Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE* 2(7):e674. doi:10.1371/journal.pone.0000674
41. Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ (2013) Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 19(2):166–171. doi:10.1007/s13365-013-0158-x
42. Moon SM, Kim T, Lee EM, Kang JK, Lee S-A, Choi S-H (2014) Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults. *J Med Virol* 86(10):1766–1771. doi:10.1002/jmv.23999
43. Nau R, Schuchardt V, Prange HW (1990) Zur Listeriose des Zentralnervensystems. *Fortschr Neurol Psychiatr* 58(11):408–422. doi:10.1055/s-2007-1001204
44. Norman DC (2000) Fever in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases* 31(1):148–151. doi:10.1086/313896
45. Omland LH, Vestergaard BF, Wandall JH (2008) Herpes simplex virus type 2 infections of the central nervous system: A retrospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis* 40(1):59–62. doi:10.1080/00365540701509881
46. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH (2018) Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 13(6):e0198772. doi:10.1371/journal.pone.0198772
47. Ory F de, Avellón A, Echevarría JE et al (2013) Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol* 85(3):554–562. doi:10.1002/jmv.23470
48. Pfister H.-W. et al (2015) S2k-Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. <http://www.dgn.org/leitlinien/3230-030-089-ambulant-erworbene-bakterielle-eitrige-meningoenzephalitis-im-erwachsenenalter-2015>. Zugegriffen: 02. März 2017
49. Pleger N, Vitzthum K, Quarcoo D, Spallek M, Uibel S, Groneberg DA (2010) Akute Bakterielle Meningitis — Epidemiologie, Charakteristika, Klinik und Therapie. *Zbl Arbeitsmed* 60(1):18–31. doi:10.1007/BF03344254
50. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, Rozenberg F, Raschilas F, Blas M, Georges H, Chaffaut C, Yazdanpanah Y (2009) Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 15(6):560–564. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02735.x
51. Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, Lyytikäinen O, Nuorti JP (2017) Bacterial meningitis in Finland, 1995-2014: a population-based observational study. *BMJ Open* 7(5):e015080. doi:10.1136/bmjopen-2016-015080
52. Prange H, Beuche W, Prange-Bitsch (Hrsg) (2001) Infektionserkrankungen des Zentralnervensystems. Pathogenese, Diagnose und Therapie, 2. Aufl. Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart
53. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S (2005) Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 98(4):291–298. doi:10.1093/qjmed/hci047

54. RKI (2016) Meningokokken-Erkrankungen. RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html. Zugegriffen: 12. März 2017
55. RKI (2016) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Jahresstatistik meldepflichtiger Krankheiten nach Bundesland. Robert Koch Institut.
<http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuecher/2015.html?nn=2374622>. Zugegriffen: 07. März 2017
56. Robert Koch Institut (2015) Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html;jsessionid=038169FA1E583D45B5DAEC0E50762034.2_cid298. Zugegriffen: 13. März 2017
57. Robert Koch-Institut (2016) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Stand: August 2016. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
58. Robert Koch-Institut (2016) "Invasive Meningokokken- Erkrankungen 2012 – 2015". RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
59. Robert-Koch-Institut (1995-[2016) Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Robert-Koch-Institut, Berlin
60. Rotbart HA (2000) Viral meningitis. *Semin Neurol* 20(3):277–292. doi:10.1055/s-2000-9427
61. Roupael NG, Stephens DS (2012) *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol* 799:1–20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
62. Schmutzhard E (2000) Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Thieme, Stuttgart
63. Schrader A, Stammler A, Stickl H (1988) Infektiös-entzündliche Erkrankungen des ZNS. *Praktische Neurologie*, Bd 6. VCH, Weinheim
64. Schreiber W, Mathys F.K. (1986) *Infectio. Ansteckende Krankheiten in der Geschichte der Medizin*. Roche, Basel
65. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA (1997) Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 337(14):970–976. doi:10.1056/NEJM199710023371404
66. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, Sühs K-W, Sedlacek L, Stangel M, Trebst C, Skripuletz T (2017) Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis* 17(1):90. doi:10.1186/s12879-016-2112-z
67. Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR (2007) The neurotropic herpes viruses. Herpes simplex and varicella-zoster. *The Lancet Neurology* 6(11):1015–1028. doi:10.1016/S1474-4422(07)70267-3
68. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (2012) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 7. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin
69. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, Harrison LH, Farley MM, Reingold A, Bennett NM, Craig AS, Schaffner W, Thomas A, Lewis MM, Scallan E, Schuchat A (2011) Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 364(21):2016–2025. doi:10.1056/NEJMoa1005384

70. Troendle M, Pettigrew A (2019) A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture. *BMC Infect Dis* 19(1):692. doi:10.1186/s12879-019-4204-z
71. van de Beek D, Gans J de, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351(18):1849–1859. doi:10.1056/NEJMoa040845
72. Wiberg K, Birnbaum A, Gradon J (2008) Causes and presentation of meningitis in a Baltimore community hospital 1997-2006. *South Med J* 101(10):1012–1016. doi:10.1097/SMJ.0b013e31817e3544.
73. Xie Y, Tan Y, Chongsuvivatwong V, Wu X, Bi F, Hadler SC, Jiraphongsa C, Sornsrivichai V, Lin M, Quan Y (2015) A Population-Based Acute Meningitis and Encephalitis Syndromes Surveillance in Guangxi, China, May 2007-June 2012. *PLoS ONE* 10(12):e0144366. doi:10.1371/journal.pone.0144366
74. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N et al (2018) Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 17(12):1061–1082. doi:10.1016/S1474-4422(18)30387-9

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Müllges bedanken. Er war mir während der Erstellung dieser Arbeit ein hilfsbereiter und geduldiger Doktorvater. Dank seiner mehrmaligen Korrekturen und aufmunternden Gespräche lenkte er diese Arbeit in die richtige Richtung. Leider kann mich Herr Prof. Müllges auf den letzten Metern dieses doch langen Weges nun nicht mehr begleiten. Ich hätte mir sehr gewünscht die Arbeit mit ihm gemeinsam abschließen zu können. Vielen Dank Herr Prof. Müllges für Ihr stets offenes Ohr, Ihre geradezu endlose Geduld bei den Doktorarbeitsgesprächen und Ihre motivierende Art. Ich werde mich immer gern an die Zeit mit Ihnen zurückerinnern.

Ich danke Herrn Professor Dr. Stoll für die kurzfristige und unkomplizierte Übernahme des Referats.

Bei Herrn Professor Dr. Vogel bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Ein besonderes Dankeschön geht an Sina Buchwald, mit der ich während unserer gemeinsamen Datenerhebung Stunden bei der Arztbriefrecherche verbracht habe und die auch noch nach Abschluss ihrer eigenen Dissertation jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Vielen Dank.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern des Liquorlabors danken, die uns durch den Zugang zur Liquordatenbank die Datenerhebung in dieser Art und Weise überhaupt erst ermöglicht haben.

Ich danke meinen Freunden, die mir auch in schwierigen Phasen immer wieder Mut zugesprochen und mich unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit sowie auch in der gesamten Studienzeit jederzeit bedingungslos zur Seite stand. So eine Familie kann man jedem nur wünschen und ich bin glücklich eine Solche zu haben.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die diesen Quellen und Hilfsmitteln wörtlich oder sinngemäß entnommenen Ausführungen als solche kenntlich gemacht habe. Die Arbeit wurde keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Würzburg, den

Anna-Lena Rost