

Infektiöse Hirn- und Hirnhauterkrankungen und deren Therapie

Von F. Aichner, F. Gerstenbrand, U. Mayr und W. Poewe*
Aus der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck

304

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die häufigsten in Zentraleuropa vorkommenden infektiösen Erkrankungen des ZNS, der nicht Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann. So werden Tetanus, Botulismus, Brucellosen, Ornithosen, Rickettsien und andere seltene Erkrankungen nicht besprochen. – Entscheidend bei der Meningo-Enzephalitis-Myelitis ist immer die rechtzeitige Diagnose und die spezifische Therapie, dies um so mehr, als der Großteil der Infektionen gut behandelbar ist. Bei vielen Infektionserkrankungen des ZNS ist eine spezifische Therapie möglich. Mit den zur Verfügung stehenden Impfmethode kann eine suffiziente Prophylaxe betrieben werden. Das Modellbeispiel stellt die Poliomyelitis dar, die in Europa ausgestorben ist. – In den letzten Jahren werden Krankheitsbilder beobachtet, bei denen durch eine Virusinfektion neue Krankheitsformen in Erscheinung treten, die einerseits im Sinne von zellständigen Virusinfektionen (Slow Virus), andererseits durch immunologische Prozesse ausgelöst und durch Entzündung und Autoimmunschädigung zur Zerstörung des ZNS führen. Für diese teilweise tödlich verlaufenden oder zu schwerem Siechtum führenden Krankheiten stehen derzeit noch keine spezifischen Behandlungsmethoden zur Verfügung. Eine ganz neue Form des Befalls des ZNS durch Erreger kommt dadurch aber in den Blickpunkt der wissenschaftlichen Forschung.

Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) befallen entweder die Hirnhäute (Meningitis), das Parenchym (Enzephalitis, Myelitis) oder beides zugleich (Meningoenzephalitis). Aber nicht nur das Nervengewebe selbst, sondern auch die Gefäße des Nervensystems können selektiv (isoliert) vom entzündlichen Prozeß betroffen sein (zerebrale Vaskulitis). Neben dieser Gliederung in Meningitis, Enzephalitis bzw. Meningoenzephalitis und zerebrale Vaskulitis, muß stets die Klärung der Ursache des Entzündungsprozesses angestrebt werden, wodurch die Therapie entscheidend mitbestimmt wird. Entzündliche Prozesse des ZNS werden nicht nur durch Erreger wie Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen und Parasiten hervorgerufen, sondern können auch im Rahmen eines allergischen Geschehens und bei Autoimmunerkrankungen auftreten. Im folgenden soll auf die infektiösen Erkrankungen des ZNS eingegangen werden.

Nur bei einem geringen Teil der infektiösen Erkrankungen des ZNS können allein auf Grund eines charakteristischen klinischen Bildes Rückschlüsse auf den Erreger gezogen werden. Immer aber sind mikrobiologische und immunologische Zusatzuntersuchungen Voraussetzung für eine exakte

Diagnostik, eine gezielte Behandlung und die epidemiologisch fundierte Prophylaxe. Für den Ablauf einer Infektion des ZNS ist nicht nur die Virulenz des Erregers, sondern auch die humorale und zelluläre Abwehr entscheidend. Manche dieser Erreger können sogar nur auf dem Boden einer geschwächten Immunität zustande kommen.

Bakterielle Infektionen des Zentralnervensystems

Bakterielle Infektionen des ZNS entstehen entweder durch hämatogene Aussaat der Erreger oder durch direkte Infektion im Rahmen einer Verletzung oder Mißbildung. Die weitere Ausbreitung erfolgt im allgemeinen über die Liquorräume (Meningitis) mit Übergreifen der Entzündung auf die oberflächlich gelegenen Hirnanteile (Meningoenzephalitis). Die hämatogene Aussaat kann aber auch direkt in das Gehirn gelangen und zur Ursache für einzelne oder multiple Hirnabszesse werden. Eine weitere Möglichkeit bakterieller Infektionen des ZNS ergibt sich aus dem Übergreifen von Entzündungen der Nasennebenhöhlen und des Mittelohrs.

Patienten mit verminderter humoraler Abwehr sind gegenüber allen bakteriellen Infektionen besonders gefährdet. Dies gilt vor allem für Patienten mit angeborenen oder erworbenen Antikörpermangelsyndromen, für maligne Erkrankungen (z. B. Leukämien) und für jene Patienten, die in der Kindheit splenektomiert werden mußten. In solchen Fällen sind rezidivierende Meningitiden keine Seltenheit. Bei rezidivierenden bakteriellen Meningitiden sollte aber auch immer an das Vorhandensein einer Liquorfistel nach frontobasaler oder otobasaler Schädelfraktur gedacht werden.

Unter den Erregern einer eitrigen Meningitis (Tab. 1) gibt es sowohl grampositive wie gramnegative, wobei die durch gramnegative Erreger hervorgerufenen Infektionen schwieriger zu behandeln sind und eine schlechtere Prognose haben. Die häufigsten Erreger in der Neugeborenenperiode sind Coli- und andere gramnegative Bakterien. In letzter Zeit wird immer wieder auf die grampositiven Streptokokken bei Neugeborenen hingewiesen. Im Säuglings-, Kleinkind- und Jugendalter ist die Infektion mit *Hämophilus influenzae* (gramnegativ) am häufigsten, gefolgt von der epidemischen Meningitis durch *Neisseria meningitidis* (gramnegativ) und der Pneumokokken-Meningitis (grampositiv). Die beiden letztgenannten Erreger sind im Erwachsenenalter am häufigsten, wobei eine Pneumoinfektion am ehesten durch Fortleitung aus dem Nasennebenhöhlenraum oder dem Mittelohrbereich vorkommt.

Pathologisch-anatomisch besteht im akuten Stadium einer bakteriellen Meningoenzephalitis eine Infiltration der Hirnhäute, wobei die Entzündung entlang der Gefäße in das Gehirn eindringt. Makroskopisch kann der gesamte Subarachnoidalraum mit Eiter erfüllt sein, bei manchen Erre-

* Vortrag auf einer wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltung der ÖAK in Bad Hofgastein. Nachdruck aus Österr. Apoth. Ztg. mit freundlicher Genehmigung der Schriftleitung.

Tab. 1: Erreger bakterieller Meningitiden bzw. Meningoenzephalitis

<u>Neonatalperiode</u>	
Escherichia coli	
Streptokokken	
Staphylococcus aureus	
Diplococcus pneumoniae	
<u>Säuglings-, Kindes- und Jugendalter</u>	
Haemophilus influenzae	
Neisseria meningitidis	
Diplococcus pneumoniae	
Gramnegative Enterobakterien	
Streptokokken	
<u>Erwachsene</u>	
Diplococcus pneumoniae	
Neisseria meningitidis	
Streptokokken	
Staphylococcus aureus	
Haemophilus influenzae	

gern ist die Konvexität, bei anderen mehr die Hirnbasis betroffen. Es finden sich Thrombosen der meningealen Venen, eine Ependymitis, sowie entzündliche Veränderungen des Plexus chorioideus und ein Hirnödem verschiedener Ausprägung. Durch den Entzündungsprozeß werden die Liquorwege beeinträchtigt oder blockiert, und zwar entweder im Bereich der Konvexität bzw. der basalen Zisternen (Tentoriumschlitz) oder im Bereich der Liquorwege im Inneren des Gehirns. Die Blockade der Liquorwege führt im akuten Stadium aber auch noch später zu einem Hydrozephalus (postmeningitischer Hydrozephalus). Das chronische Stadium einer bakteriellen Meningoenzephalitis ist durch eine meningeale Fibrose gekennzeichnet. Als Komplikation können sich zerebrale Lokal- und Diffussschäden entwickeln, die klinisch mit den Symptomen einer Großhirnfunktionsstörung in Form einer organischen Demenz oder als Herdausfälle verschiedener Ausprägung einhergehen. Außerdem kommt es nicht selten zu einer schweren Schädigung des Innenohres.

In der Symptomatologie bakterieller Meningoenzephalitiden lassen sich sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter drei Verlaufsformen unterscheiden. Bei der akuten Verlaufsform ist ein abrupter Beginn mit Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit charakteristisch. Schon ein bis zwei Tage nach Erkrankungsbeginn folgen Verwirrtheit, Bewußtseinsstörung, zerebrale Krampfanfälle und mitunter auch Hirnnervenausfälle. Bei unbehandelten Fällen kommt es im weiteren Verlauf zum Überwiegen der Auswirkungen des Hirnödems mit supratentorieller Volumenvermehrung, mit tentorieller und foramineller Einklemmung, die zum Mittelhirnsyndrom und Bulbärhirnsyndrom häufig mit tödlichem Ausgang führt.

Beim subakuten Verlauf einer bakteriellen Meningoenzephalitis entwickelt sich das Vollbild innerhalb von drei bis sieben Tagen, wobei es nicht immer zu einer Bewußtseinsstörung, aber zu meningealen und auch enzephalitischen Symptomen mit Herdausfällen kommt. Die perakute Verlaufsform zeigt wie die akute einen plötzlichen Beginn mit Fieber und Kopfschmerzen sowie akute meningeale Symptome. Das Wesentliche an der perakuten Verlaufsform ist die von Anfang an bestehende und zunehmende akute Schocksymptomatik mit Blässe, Hypotension und Tachykardie. Diese Verlaufsform ist besonders häufig durch eine Verbrauchskoagulopathie kompliziert. Durch die Verbrauchskoagulopathie kommt es zur disseminierten intravasculären Gerinnung mit Bildung von Mikrothromben, wobei Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verbraucht werden. Daraus ergibt sich eine erhöhte Blutungsneigung mit pete-

chialen Haut- und Schleimhautblutungen und Blutungen in die inneren Organe, auch in das Gehirn, die zu schwersten Hirnfunktionsstörungen mit den Symptomen eines Mittelhirnsyndroms (MHS) und Bulbärhirnsyndroms (BHS) führen. Neurologische Defektsymptome finden sich bei Überleben der Akutphase als Folge verschiedenster Herdläsionen des Großhirns und Hirnstammes. Bestimmte Bakterien führen zur Einschmelzung von Hirngewebe, was zu singulären oder multiplen Hirnabszessen führt.

Bei jedem Verdacht auf eine Infektion des ZNS müssen sofort zur Sicherung der Diagnose eine Reihe von Zusatzuntersuchungen, in erster Linie eine Lumbalpunktion, durchgeführt werden. Bei der Liquoruntersuchung zeigt sich, daß der Liquordruck im allgemeinen erhöht ist. Eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien einer bakteriellen Meningoenzephalitis stellt die Zellvermehrung, Pleozytose, dar. Eine Pleozytose von 5000 bis 35 000 Leukozyten pro Kubikmillimeter, ca. 95% polymorphkernig, ist charakteristisch. Bei einer perakuten Meningoenzephalitis kommt es vor, daß zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion noch keine Zellvermehrung im Liquor vorhanden ist, sondern nur massenhaft Bakterien gefunden werden (Status bacillosus). Im subakuten und chronischen Stadium kommt es zu einer Zunahme der Lymphozyten und mononukleärer Elemente. Die chemische Analyse des Liquors ergibt einen Zuckergehalt meist unter 40 mg/100 ml bzw. weniger als 40% des Blutzuckers. Das Liquoreiweiß ist über 100 mg/100 ml erhöht, in etwa 90% der Patienten etwa um 200 bis 500 mg pro 100 ml. Stets muß ein Ausstrich des Liquors zur Gram-Färbung bzw. Ziehl-Neelsen-Färbung angelegt und eine Liquorprobe zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden. An weiteren Befunden sind eine Röntgenuntersuchung von Schädel, Nasennebenhöhlen und Thorax sowie otorhinolaryngologische Untersuchung erforderlich.

Stets hat ein EEG durchgeführt zu werden, das ein normales Kurvenbild, eine diffuse Verlangsamung über beiden Hemisphären, in manchen Fällen eine fokale Deltaaktivität zeigen kann.

Mit der Schädelcomputertomographie (CT) ist eine Meningoenzephalitis am Beginn nicht nachweisbar. In schweren Fällen findet sich im CT eine diffuse Schwellung der Gehirnschubstanz mit Kompression der Liquorräume und Einklemmung des Hirnstammes. Herdenzephalitische Veränderungen stellen sich im CT durch eine hypodense Zone dar, deren Dichte nach Kontrastmittelgabe fleckförmig angehoben wird. Ein Hirnabszeß läßt sich computertomographisch durch die abgekapselte Entzündung innerhalb einer Abszeßmembran mit perifokalem Ödem gut erkennen. Dazu kommen meist die indirekten Zeichen einer Raumforderung. Nach Kontraststeigerung wird die Abszeßmembran in Form eines Ringes mit erhöhten Dichtewerten sichtbar. Spezifische Tuberkulome, Granulome und auch Gummen zeigen sich als Raumforderung bzw. als umschriebene Zonen veränderter Dichte.

Der Behandlungserfolg der bakteriellen Meningoenzephalitis ist vom möglichst raschen Therapiebeginn abhängig. Die ersten Maßnahmen haben sofort und unabhängig von der Ätiologie eingeleitet zu werden. Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse können erst nach Stunden bis Tagen fertiggestellt werden. Als erstes haben Maßnahmen zur Stabilisierung der vitalen Funktion (Schocktherapie, Ausgleich des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes und Überwachung der Atmung) zu erfolgen. Gleichzeitig muß mit einer Hirnödemtherapie begonnen werden. Neben der

medikamentöse Therapie des Hirnödems ist auf bilanzierte Infusionen, O₂-Sättigung, pH-Wert und Blutdruckkontrolle zu achten. Eine ausreichende kalorische Ernährung muß gewährleistet sein. Zerebrale Krampfanfälle, die nicht nur durch Meningoenzephalitis selbst, sondern auch durch Elektrolytentgleisungen entstehen können, müssen mit Diphenylhydantoin, Valium oder auch Barbituraten behandelt werden.

In allen Fällen, in denen der Erreger nicht oder noch nicht nachgewiesen ist, hat eine breite Antibiotikatherapie einzusetzen, die sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Erreger gerichtet sein soll. Bei der Auswahl des Antibiotikums ist auf gute Liquorgängigkeit zu achten. Sobald der Erregernachweis zur Verfügung steht, kann eine gezielte Weiterführung der antibiotischen Therapie erfolgen.

Bei bakteriellen Meningitiden unklarer Ätiologie ist Penicillin auf Grund der ausgezeichneten Liquorgängigkeit immer noch das Mittel der Wahl. Die Applikation des Penicillins soll sechsstündlich in einer Dosierung von mindestens 200 000 Einheiten/kg KG, pro 24 Stunden, intravenös erfolgen. Bei höheren Penicillindosen muß die epileptogene Nebenwirkung des Penicillins in Kauf genommen werden. Dies gilt auch für halbsynthetische Penicillinderivate. Bei gramnegativen Stäbchen, aber auch bei Fällen ohne Erregernachweis, empfiehlt sich Ampicillin in Kombination mit Gentamycin oder die schon lang bewährte Dreierkombination mit Sulfonamid, Chloramphenicol und Penicillin. Die Dauer der antibiotischen Behandlung der bakteriellen Meningoenzephalitis richtet sich nach dem Verlauf und soll erst nach Normalisierung des Liquorbefundes beendet werden. Die frühe Diagnose sowie die prompte und früh einsetzende gezielte Therapie sind unzweifelhaft die entscheidenden Faktoren für die Prognose einer akuten bakteriellen Meningoenzephalitis. Die Prognose ist aber auch von dem Schweregrad der Symptomatik zu Beginn der Erkrankung, insbesondere dem Auftreten einer Mittelhirn-Symptomatik, vom Alter des Patienten, vom Auftreten zerebraler Krampfanfälle sowie von begleitenden Komplikationen wie Pneumonie usw. abhängig.

Neben den häufigsten Erregern ist wegen der zunehmenden Bedeutung in der Pädiatrie das Krankheitsbild der Listeriose besonders zu erwähnen. Auf der ganzen Welt zeigt die *Listeria-monocytogenes*-Meningoenzephalitis bei Tieren vermehrte Verbreitung. Beim Menschen ist sie vorwiegend im Neugeborenenalter und im Senium zu finden. In den übrigen Lebensabschnitten tritt die Listeriose mit malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und bei Diabetes mellitus auf. Bei dem *Listeria-monocytogenes*-Bakterium handelt es sich um gramnegative kleine Stäbchen, die auf Blutagar eine β -Hämolyse zeigen. Es kommt zu einer eitrigen Meningitis mit meningealem Exsudat, das zu einer Obstruktion der Liquorwege und damit zu einem obstruktiven Hydrozephalus führt. Außerdem findet man multiple Infarkte in beiden Großhirnhemisphären, im Hirnstamm, aber auch im Cerebellum. Das Mittel der Wahl für die Therapie ist Ampicillin. Die Mortalitätsrate dieser Infektion ist sehr groß.

Die spezifischen Infektionen des Zentralnervensystems

Als sogenannte spezifische Entzündungen des ZNS sollen die tuberkulöse Meningoenzephalitis und die Neuroleues besprochen werden.

Die tuberkulöse Meningitis

85% aller tuberkulösen Erkrankungen betreffen die Lunge. Die große Bedeutung des Befalls anderer Organsysteme ergibt sich aus der Tatsache, daß diese Manifestationen im Rahmen der postprimären Stadien oft ein vital bedrohliches Ausmaß annehmen. Hier sind die Affektionen des zentralen Nervensystems um so mehr hervorzuheben, als ihre Symptome am Beginn oft uncharakteristisch sind und deshalb zu anfänglichen diagnostischen Irrtümern führen können. Primäre tuberkulöse Affektionen des Nervensystems können grundsätzlich in jedem Stadium einer Tuberkulose auftreten. Die Tuberkulose-Infektion gelangt auf hämatogenem Weg ins Gehirn.

Pathologisch-anatomisch finden sich kleine Granulome an der Hirnoberfläche, die unter Umständen jahrelang klinisch stumm bleiben können. Erst nach Reaktivierung dieser Herde kommt es zur Aussaat von Tuberkelbazillen in den Liquorraum und zur Entwicklung einer Meningitis bzw. Meningoenzephalitis tuberculosa. Pathomorphologisch findet man ein gelatineartiges komprimierendes Exsudat in den basalen Zysten, Gefäßveränderungen mit Gefäßverschlüssen und Infarkten, Ummauerung des Vertebralis-Basilaris-Gefäßsystems und der Hirnnerven. Des weiteren werden Liquorresorptionsstörung und Hydrozephalus beobachtet.

Die klinische Symptomatik der tuberkulösen Meningitis bzw. Meningoenzephalitis ist in der Regel durch einen subakuten Beginn mit Tage bis Wochen andauernden uncharakteristischen Beschwerden, wie Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit, gelegentlich auch nächtliches Schwitzen, und subfebrilen Temperaturen gekennzeichnet. Bei Kindern kommt es zur Lustlosigkeit und vermehrter Reizbarkeit. Die meningitischen Symptome setzen schleichend ein, beginnend mit einer Nackensteifigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Gelegentlich werden fokale oder generalisierte Krampfanfälle beobachtet. Die charakteristischen neurologischen Symptome zeigen sich neben der Bewußtseinsstrübung in Ausfällen der Hirnnerven, insbesondere der Augenmuskelnerven, aber auch der kaudalen Hirnnerven. Arachnoidische Veränderungen der Chiasmagegend können zur Erblindung führen, der gesteigerte Hirndruck zu Stauungspapillen, Hemiparesen und zerebellare Symptome entstehen auf Grund ischämischer Nekrosen im Gefolge der spezifischen Vaskulitis.

In Abhängigkeit von der Intensität der exsudativen Vorgänge im Bereich der basalen Zysten und der damit verbundenen Entwicklung eines Hirnödems wurde von Gerstenbrand et al. (1979) eine schwerste Verlaufsform der tuberkulösen Meningitis abgegrenzt. Bei dieser Form kommt es zu relativ rascher Entwicklung eines akuten Mittelhirn- und Bulbärhirnsyndroms. Ein apallisches Syndrom als Folge einer tuberkulösen Meningoenzephalitis kann auch bei ausgedehnten parenchymalen Destruktionen beider Großhirnhemisphären und durch einen Hydrozephalus mit entsprechender Desintegration der höchsten und höheren Hirnleistungen zur Ausbildung kommen.

Gerade für die schwerste Verlaufsform der tuberkulösen Meningitis ist die zu spät erstellte Diagnose und ein damit verspäteter Beginn der tuberkulostatischen Therapie von ursächlicher Bedeutung. Allgemein wird im Zeitalter der effektiven tuberkulostatischen Therapie die Mortalität an tuberkulöser Meningitis bzw. Meningoenzephalitis von verschiedenen Autoren mit 20 bis 40% angegeben. Hervorzuheben ist im Hinblick auf die immer noch unbefriedigende Prognose der tuberkulösen Meningitis, daß jede subakute

Meningitis mit erniedrigtem Liquorzucker und lymphozytärer Pleozytose so lange als tuberkulöse Meningitis angesehen und behandelt werden soll, bis eine andere Ätiologie nachgewiesen ist.

In typischen Fällen von tuberkulöser Meningitis findet man im Liquor einen Proteingehalt zwischen 80 und 400 mg%, dabei eine mäßige Zellvermehrung von etwa 50 bis 400 Lymphozyten/mm³, bei einem auffallend niederen Liquorzucker, meist mit Werten unter 30 mg%. Bei Verdachtsdiagnose soll immer eine Ziehl-Neelsen-Färbung, ein Tierversuch sowie eine Kultur zur Ermittlung der Resistenz durchgeführt werden.

Die tuberkulostatische Therapie hat bei klinischem Verdacht und suspektem Liquorbefund einzusetzen. Klinischer Verlauf und mehrmalige Liquorkontrollen sind für die Fortführung einer Tuberkulostatika-Therapie entscheidend. Eine tuberkulostatische Chemotherapie muß in Kombination von zwei oder von mehreren Substanzen zur Anwendung kommen. Die Kombinationsbehandlung dient im wesentlichen der Verhinderung resistenter Mutanten und weniger der additiven oder potenzierenden Wirkungssteigerung der Medikamente. Bewährte Dreierkombinationen sind als erste Gruppe das Ethambutol (oder Streptomycin), INH, Rifampicin. Eine zweite Kombination sind Streptomycin, INH, Ethambutol, eine dritte Streptomycin, INH, PAS.

Die erste angeführte Kombination gilt gegenwärtig als die wirksamste Tuberkulosetherapie. Streptomycin, ein Aminoglycosid, wirkt als Proteinsynthesehemmer im Tuberkelbazillus. Die Dosis beträgt 1 g pro Tag beim Erwachsenen, bei einer Gesamtmaximaldosis von 30 bis 60 g. Als bekannteste Nebenwirkung sind die Schädigung des Nervus statoacusticus, eine zerebelläre Ataxie sowie allergische Reaktionen anzuführen. Das Isoniazid (INH, Isozid[®], Neoteben[®]) greift in die DNS-Synthese und in den intermediären Metabolismus des Tuberkelbazillus ein. Die Dosis ist etwa 5 mg/kg KG täglich. Wichtig ist, darauf hinzuweisen, daß Isoniazid immer in Kombination mit Vitamin B6 gegeben werden muß, da eine Interferenz zwischen INH und Pyridoxin (Vitamin B6) im Metabolismus des peripheren Nervensystems besteht. Es kann sonst drei Wochen nach Beginn der INH-Therapie zu schweren Polyneuropathien kommen. Das Ethambutol (Myambutol[®]) hemmt die RNS-Synthese im Tuberkelbazillus. Die Dosis beträgt täglich 25 mg/kg KG. Eine Visusverminderung sowie eine Optikusneuritis sind die wichtigsten Nebenwirkungen des Ethambutols. Rifampicin (Rifa[®], Rimactan[®]) führt zu einer RNS-Polymerasehemmung. Es wird in einer Dosis von 10 mg/kg KG/Tag, also im Normalfall etwa 600 mg tgl., appliziert.

Bei allen mikrobiologisch gesicherten Fällen soll die Chemotherapie bis zu einem Jahr fortgesetzt werden. Die Anfangsbehandlung muß auf jeden Fall durch mehrere Monate unter stationären Bedingungen erfolgen, und danach ist die ambulante Behandlung möglich.

Bei 75 bis 90% der Patienten mit einer tuberkulösen Meningitis ist eine Heilung möglich, bei 10 bis 20% der Patienten muß aber mit einer Defektheilung, vor allem mit neurologischen Ausfallserscheinungen, gerechnet werden. Das „Medical Research Council of Treatment“ in Großbritannien klassifiziert die tuberkulöse Meningitis im Hinblick auf die Prognose in drei Gruppen. Die Gruppe eins zeigt eine komplette Remission: diese Patienten sind nicht bewußtseinsgestört, haben einen Meningismus, zeigen jedoch keine neurologischen Ausfälle und keinen Hydrozephalus. Die Gruppe zwei ist gekennzeichnet durch fokale Ausfälle und

Bewußtseinsstörungen, bei 80% der Patienten ist eine Remission zu erwarten. Die Gruppe drei hat eine Remissionsrate unter 50%. Es sind dies Patienten mit Stupor, Delirium, Paraplegie usw.

Neurosyphilis

Im Stadium 1 der Syphilis kommt es zu einer raschen Dissemination des Treponema pallidum im ganzen Körper einschließlich des ZNS, ohne daß damit Beschwerden verbunden sein müssen. Im Stadium 2 der Syphilis kann eine akute syphilitische Meningitis auftreten. Etwa 6,5% der unbehandelten Syphilisfälle im Stadium 1 und 2 gehen in eine Neurosyphilis über. Die Verteilung zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht ist 2:1. Etwa 4000 Menschen erkranken jährlich in den USA an einer Neurosyphilis. Das Erscheinungsbild der sekundären Syphilis äußert sich einerseits in einer chronischen basalen Meningitis, andererseits in einer meningo-vaskulären Syphilis.

Pathologisch-anatomisch besteht bei der meningo-vaskulären Syphilis die Kombination einer chronisch-basalen Meningitis mit einer syphilitischen Arteriitis. Man findet endotheliale Proliferationen mit Fibrosierung der Gefäßintima sowie granulomatöse Verdickungen der Meningen. In kleinen Gefäßen finden sich Thrombosen.

Die klinische Symptomatik der meningo-vaskulären Lues äußert sich in Hirninfarkten entweder im Bereich der Hemisphären oder in Symptomen, die im Hirnstamm lokalisiert sind. Die Diagnose wird in den meisten Fällen mit Hilfe der Luesserologie und der zerebralen Panangiographie gestellt.

Die zwei Erscheinungsformen der tertiären Lues, die Tabes dorsalis und progressive Paralyse, können sich aus den primären und sekundären Stadien entwickeln (Abb. 1). Der Patient kann aber auch im Sekundärstadium asymptomatisch bleiben.

Bei der Tabes dorsalis besteht eine Degeneration der Hinterstränge, und dementsprechend können eine Hinterstrangataxie mit Störungen oder Tiefensensibilität beobachtet werden. Die Pathogenese der Hinterstrangdegeneration ist nicht geklärt, die anerkannteste Theorie ist die von Obersteiner und Redlich, wonach die Degeneration durch die Kompression der hinteren Wurzeln als Folge von Verdickungen der Meningen verursacht wird.

Die progressive Paralyse stellt eine subakute Enzephalitis mit Verdickung der Meningen und Großhirnatrophie dar. Häufig finden sich granuläre Veränderungen des Ependyms. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine allmähliche oder abrupt auftretende Hirnabbau-Symptomatik mit den Zeichen einer Demenz, wobei manche Patienten euphorisch werden und Wahnbildungen im Sinne von Größenwahn auf-

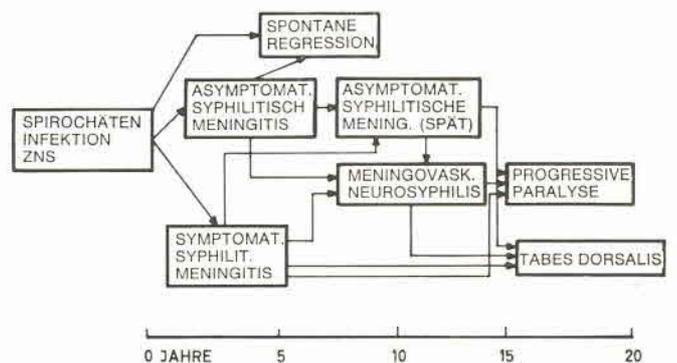


Abb. 1

weisen. Sowohl fokale als auch generalisierte zerebrale Krampfanfälle treten in mehr als der Hälfte der Fälle auf. Manche Patienten zeigen apoplektiforme Attacken mit völliger Rückbildung der Symptomatik in ein bis zwei Wochen. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Paresen auf, die mit Myoklonien kombiniert sind. Bei Willkür-Bewegungen kommt es zu einer Art Hyperkinesien, besonders in der Umgebung des Mundes („Wetterleuchten“). Ein weiteres charakteristisches Zeichen ist das Argyll-Robertson-Syndrom. Die Pupillen sind unterschiedlich weit und reagieren nicht auf Licht, wohl aber auf Konvergenz (reflektorische Pupillenstarre). Während bei der Tabes dorsalis die Sehnenreflexe fehlen und keine Pyramidenbahnzeichen vorhanden sind, besteht bei der progressiven Paralyse eine Hyperreflexie mit positiven Pyramidenbahnzeichen. Es gibt Fälle, wo die progressive Paralyse mit einer Tabes dorsalis kombiniert ist (Taboparalyse).

Die Lues 1 und 2 wird mit Benzathin-Penicillin 2,4 Mio I. E. behandelt, als Alternativpräparat kommt Erythromycin in Frage. Die latente Lues mit negativer Liquorserologie wird wie die Lues 1 und 2 behandelt. Handelt es sich aber um eine latente reaktive Lues, so soll die Therapie wie bei der Neurosyphilis erfolgen, nämlich mit 1,2 Mio Procain-Penicillin G täglich etwa zwei bis drei Wochen lang. Als Alternativpräparat steht Erythromycin in einer Dosierung von 2 g über 30 Tage zur Verfügung. Das Ansprechen der Therapie im Stadium 1 und 2 ist gut, während im Tertiär-Stadium geringere Erfolge zu erwarten sind. Die Beurteilung des Behandlungseffektes erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten und nach dem Liquorbefund. Hat ein Patient eine Neurolues, so muß er mindestens zwei Jahre hindurch in halbjährigen Abständen liquormäßig und klinisch kontrolliert werden. Dabei sind moderne serologische Untersuchungsmethoden von großer Wichtigkeit.

Virale Infektionen des Zentralnervensystems

Die viralen Infektionen des ZNS werden durch zwei klinische Krankheitsbilder charakterisiert, und zwar die aseptische bzw. seröse Meningitis und die Meningoenzephalitis. Erstmals war es 1933 gelungen, ein Virus, das Virus der Saint-Louis-Enzephalitis, aus einem menschlichen Gehirn zu isolieren und zu identifizieren. Seither sind mehr als 40 Virusarten bekannt geworden, die eine Infektion des ZNS bewirken können. Man bezeichnet diese Viren auch als neurotrope Viren, wobei im strengen Sinne nur das Tollwut-Virus (Lyssa, Rabies) spezifisch neurotrop ist, die anderen Virusinfektionen im Rahmen ihres allgemeinen Befalls des menschlichen Organismus auch zum Mitbefall des ZNS führen.

Virusinfektionen des ZNS kommen entweder über eine Virämie zustande, oder das Virus benützt Verletzungen an der Körperoberfläche, um in die peripheren Nerven einzudringen und von dort ins ZNS zu gelangen. Die Virämie entwickelt sich im allgemeinen nach einer primären Infektion im Bereich der Schleimhäute, und zwar des Gastrointestinal-, Respirations- und auch des Urogenitaltraktes. Viren können sich nur innerhalb lebender Zellen vermehren. Sie verändern die genetische Information der Zelle derart, daß die Zellen statt eigener Proteine und Nucleinsäuren Viruspartikel produzieren. Dies ist innerhalb des Körpers und bei intakter Immunabwehr nur kurze Zeit möglich, da zugleich mit der Virämie bereits zelluläre und humorale Abwehrmechanismen einsetzen. Der Verlauf einer

Tab. 2: Klassifikation der Viren, modifiziert nach „The international Committee on Nomenclature of Viruses (I. C. N. V.)“

1. Adenoviren	
2. Arboviren	
3. Arenaviren:	Lymphozytäre Choriomeningitis
4. Enteroviren:	Coxsackie A + B Echoviren Poliomyelitis Enzephalomyokarditis
5. Herpes-Viren:	Herpes simplex A + B Varizella-Zoster Eppstein-Barr-Virus Zytomegalie
6. Orthomyxoviren:	Influenza
7. Paramyxoviren:	Para-Influenza Mumps, Masern, Röteln
8. Pockenviren	
9. Rheoviren	
10. Rhabdoviren:	Rabies (Lyssa)

Virusinfektion ist daher im allgemeinen auf zwei bis drei Wochen beschränkt. Manche Virusarten, besonders die Herpes-Viren, haben die Eigenschaft, latent innerhalb infizierter Zellen zu verbleiben, bis sie nach Jahren oder Jahrzehnten aktiviert werden. Die von einem Virus befallene Zelle wird nicht nur durch diese selbst geschädigt, sondern kann auf Grund geänderter antigener Eigenschaften der eigenen zellulären Abwehr anheimfallen. Dieser Autoimmunmechanismus dürfte bei den sog. postinfektiösen Enzephalitiden (z. B. Impfenzephalitis) im Vordergrund stehen.

Pathologisch-anatomisch findet man bei den viralen Meningoenzephalitiden eine Destruktion von Neuronen, internukleäre Einschlusskörperchen, ein Hirnödem, perivaskuläre Infiltrationen durch polymorphkernige Leuko- und Lymphozyten, eine Angiitis der kleinen Gefäße mit Thrombosen sowie Proliferation von Astrozyten und Mikroglia.

Im Liquor zeigt sich bei der viralen Meningoenzephalitis eine Pleozytose zwischen 50 und 100, in seltenen Fällen bis 1000 polymorphkernige Zellen pro 1 mm³, und eine Erhöhung des Proteingehaltes auf 80 bis 100 mg/ml. Der Liquorzucker ist in der Regel erhöht, selten erniedrigt. Bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Virus-Meningitis oder Enzephalitis sollte bei Krankheitsbeginn Serum, Liquor, Rachenspülflüssigkeit und Stuhlprobe an das Viruslaboratorium eingesandt werden. Nach einer Woche und nach weiteren zwei Wochen haben serologische Kontrollen zu erfolgen. Nur so kann, neben dem Versuch der Virusisolierung, durch die Titerbewegung der Komplementbindungsreaktion und den neutralisierenden Antikörper die Diagnose gefestigt werden. In einem relativ hohen Prozentsatz bleibt eine ätiologische Sicherung der Diagnose aber offen.

Neuerdings sind die ersten antiviralen Substanzen bekannt geworden, bei den meisten handelt es sich um atypische Nucleoside, die in der Natur nicht vorkommen, von den Virus-produzierenden Zellen jedoch irrtümlicherweise in die Virus-DNS oder -RNS eingebaut werden. Die Virusproduktion selbst wird dabei nicht gehemmt, es entstehen aber defekte Viruspartikel, die nicht mehr infektiös sind.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Klassifikation der Viren. Im folgenden werden die für Mitteleuropa wichtigen Virusmeningoenzephalitiden im einzelnen besprochen.

Die Arthropod-borne-Viren (Arboviren)

Bei den Arboviren handelt es sich um etwa 200 Virusstämme, die hauptsächlich durch Arthropoden (Insekten) übertragen werden und daher den Namen Arthropod-borne-Virus haben (Tab. 3).

Tab. 3: Klassifikation der Arboviren

Gruppe A	Östliche Pferde-Enzephalitis Westliche Pferde-Enzephalitis Venezuelische Pferde-Enzephalitis	
Gruppe B	St. Louis-Enzephalitis Encephalitis Japonica B West Nil Encephalitis Ilheus Australian X Gelbfieber Dengue-Fever Semliki Forest Fever California Encephalitis	Überträger: Moskito
	Tick Borne Encephalitis Luopin ill Colorado Tick Fever FSME – Zeckenzephalitis Zentraleuropäische FSME Sibirische FSME	Überträger: Zecke

Von den vier Gruppen interessiert die Gruppe B, bei der die Zecken, insbesondere der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) als Überträger bekannt sind. Je nach dem geographischen Auftreten, der Übertragungsart und der jahreszeitlichen Häufung dieser Erkrankungen existieren für die Infektion mit dem Virus eine Reihe von Synonyma wie Zentraleuropäische Enzephalitis (CCE), Früh-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME), Europäische Zeckenzephalitis (EZE). In der UdSSR tritt die Russische oder Sibirische Früh-Sommer-Meningoenzephalitis auf.

Die europäische FSME hat eine umschriebene geographische Verteilung, die nach Westen von einer Linie, beginnend im südlichen Schweden, bis zur Adria reichend, begrenzt wird, im Osten sich über das gesamte europäische Rußland ausdehnt. In Österreich ist die FSME mit endemischen Gebieten um Wien und Wr. Neustadt und in der Steiermark verbreitet. Die Krankheit kommt zwischen April und Oktober vor, am häufigsten von Mai bis August mit einem besonderen Schwerpunkt im Juli. Die Übertragung ist auch durch Ziegenmilch und Schafkäse möglich.

Klinisch handelt es sich um eine Meningoenzephalitis bzw. Meningo-Enzephalo-Myelitis mit einem typisch biphasischen Verlauf. Auf eine Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen nach dem Zeckenbiß bis zum Auftreten der „Vorkrankheit“ mit leichtem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, folgt ein beschwerdefreies Intervall von einer Woche. Erst dann setzen hohe Temperaturen mit Kopf- und Rückenschmerzen, Meningismus und Erbrechen ein. Die neurologischen Symptome der zweiten Phase lassen sich in mehrere Verlaufsformen unterteilen, wobei der Häufigkeit nach die meningitische Form an erster Stelle steht (70%), gefolgt von der meningoenzephalitischen Form und der spinal paralytischen Form mit poliomyelitis-ähnlicher Symptomatik. Die bulbär paralytische Verlaufsform wird selten beobachtet. Sie hat eine hohe Mortalität. In der Behandlung steht die Impfprophylaxe mit einem inaktivierten Virus im Vordergrund. Die Impfung führt in 90 bis 95% zu einem ausreichenden Schutz.

Die Enterovirus-Meningoenzephalitis

Bis heute wurden mehr als 63 menschlich pathogene Enterovirustypen isoliert. Zu ihnen gehören die Coxsackieviren, die Echoviren, das Poliomyelitis-Virus sowie das Virus der Enzephalomyokarditis. Sie sind im Intestinaltrakt heimisch und werden durch die Faeces ausgeschieden.

Die Coxsackie-Virus-Erkrankungen treten in erster Linie bei Kindern auf. Nach dem pathologisch anatomischen Bild werden serologisch zwei Gruppen unterschieden, die beide zu einem Befall des ZNS führen können. Die Coxsackieinfektion führt vor allem bei Kindern zu einer aseptischen Meningitis mit völliger Ausheilung.

Ähnlich wie die Coxsackieviren führen die Echoviren zu einer aseptischen Meningitis. Sie kommen in der gemäßigten Zone hauptsächlich im Sommer und Herbst vor. Epidemische Ausbrüche fieberhafter Erkrankungen mit Exanthenen, Durchfällen und einer aseptischen Meningitis sind immer auf eine Echovirusinfektion verdächtig.

Das Echovirus scheint bevorzugt den Hirnstamm und das Kleinhirn zu befallen, was zu einem typischen neurologischen Krankheitsbild mit Ataxie führt. Die Erkrankung heilt meist in etwa 14 Tagen ohne Defekt ab.

Beim Poliomyelitisvirus können serologisch und immunologisch drei Virustypen unterschieden werden, wobei eine Immunität zu einem Typ nicht für die anderen Typen gilt. Zweiterkrankungen kommen gelegentlich vor. Der Poliomyelitisvirus befällt bevorzugt die graue Substanz des Hirnstammes und andere tiefe nukleäre Strukturen, genauso wie die ventralen Anteile des Rückenmarkes. Mikroskopisch findet man zelluläre Infiltrationen im Bereich der Vorderhörner und petechiale Blutungen in der grauen Substanz. Es kommt zu Zellveränderungen, Chromatolyse bis zur Zellzerstörung mit Neuronophagie und Nekrose. Das oral auf dem Luftweg aufgenommene Poliovirus dringt in die Schleimhaut des Oropharynx und des Darmes ein, wo es sich vermehrt. Von dort breitet sich das Virus in die regionalen Lymphdrüsen und über die Blutbahnen aus. Inwieweit der periphere Nerv als infektiöser Weg benutzt wird, ist nicht geklärt. Die Symptomatologie der Poliomyelitis ist vielseitig, der Großteil der Infektionen verläuft abortiv oder subklinisch.

Der Krankheitsablauf ist bei Kindern meist biphasisch. Nach unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopf- und Halsschmerzen kommt ein beschwerdefreies Intervall von wenigen Tagen. Danach kommt es neuerlich zu Fieber, Kopf- und Halsschmerzen, gefolgt von meningealen Symptomen, Muskelparesen mit lokaler oder diffuser Verteilung. Die Erkrankung hat nach 48 Stunden das Maximum erreicht. Die Vorderhornzellen des zervikalen und lumbalen Rückenmarkes sind besondere Prädilektionsstellen, obwohl das gesamte Rückenmark befallen sein kann (50% der Fälle). Die bulbäre Poliomyelitis, die den 9., 10. und 11. Hirnerven betrifft, kann mit oder ohne spinale Beteiligung vorkommen (10 bis 15% der Fälle). Eine Polioenzephalitis ist selten (1 bis 5%). Eine nicht paralytische Form der Poliomyelitis ist in 25 bis 28% der Fälle zu beobachten.

Durch die Einführung der Schutzimpfung mit inaktivierten Viren nach Salk und abgeschwächten Viren nach Sabin ist die Poliomyelitis in den Ländern, in denen die Impfung auf breiter Basis und regelmäßig durchgeführt wird, stark zurückgedrängt worden.

Herpes-simplex-Enzephalitis

Das Herpes-simplex-Virus ist beim Menschen in etwa 2 bis 19% der viralen Enzephalitiden bzw. in 20 bis 75% einer sporadisch nekrotisierenden Enzephalitis als Erreger nachgewiesen worden. Erstmals gelang es 1941, das Herpes-Virus (*Herpes Virus hominis*) zu isolieren und zu identifizieren. Die Herpes-Enzephalitis tritt nicht epidemisch auf und befällt alle Altersstufen.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der Herpes-simplex-Enzephalitis um eine hämorrhagisch nekrotisierende Enzephalitis, wobei vor allem die Hirnhemisphären und der pontine Abschnitt des Hirnstammes betroffen sind. Die Hirnanschwellung führt zu einer uncalen Herniation.

Im klinischen Erscheinungsbild und im Verlauf wird eine leichte Form, die wie eine beginnende aseptische Meningitis verläuft, von einer schweren Verlaufsform unterschieden. Herpetische Meningitiden sind selten. Man schätzt ihre Häufigkeit auf 1% aller aseptischen Meningitiden. Bei der schweren Verlaufsform tritt nach uncharakteristischen Symptomen eines fieberhaften Infektes am zweiten und dritten Krankheitstag eine Bewußtseinsstörung, Stupor und schließlich ein Coma auf. Häufig zeigen sich Myoklonien, fokale und generalisierte zerebrale Anfälle. Es entwickeln sich Hemi- und Quadroparesen, schließlich ein akutes Mittelhirn-Syndrom. 80% der Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis sterben innerhalb drei Wochen, die meisten der überlebenden Patienten behalten schwere Defekte.

Für die Diagnostik einer Herpes-simplex-Enzephalitis ist der Titeranstieg auf mehr als das Vierfache in der Komplement-Bindungsreaktion entscheidend. Im Liquor findet sich eine Pleozytose bis zu etwa 1000 mononukleären Zellen pro mm³, in manchen Fällen wird eine Xanthochromie mit einigen 1000 roten Blutkörperchen gefunden. Im Liquor können immunfluoreszierende Antikörper nachgewiesen werden. Während EEG und Schädelcomputertomographie wichtige Hilfsuntersuchungen für die Diagnostik einer Herpes-simplex-Enzephalitis sind, ist die Hirnbiopsie mit Immunfluoreszenz-Untersuchungen, Elektronenmikroskopie und Virusisolation für die exakte Diagnose von besonderer Wichtigkeit. Mit einer gezielten antiviralen Therapie kann nur nach Sicherung der Diagnose begonnen werden. In den letzten Jahren sind zahlreiche Versuche einer antiviralen Behandlung durchgeführt worden. Versuche, die Interferonsynthese zu induzieren, waren erfolglos. Mit der Applikation von antiviralen Substanzen, wie 5-Jodo-2-deoxyuridin und Amantadin, wurden erste therapeutische Effekte erzielt. Neuerdings sind Therapieerfolge bei der Herpes-simplex-Enzephalitis mit Zytosin-Arabinosid und zuletzt mit Adenin-Arabinosid mitgeteilt worden. Die Mortalität konnte damit von 80% auf 30% gesenkt werden. Allerdings wird in den Berichten nicht zwischen leichter und schwerer Verlaufsform der Herpes-simplex-Enzephalitis unterschieden. Nebenwirkungen vor allem auf das Blutbild und die Blutbildung wurden beobachtet. Die Bedeutung der Steroide in der Behandlung der Herpes-simplex-Enzephalitis ist bislang nicht geklärt, eine immunosuppressive Wirkung könnte eine Rolle spielen. Die Wirksamkeit der Chemotherapie oder chirurgischen Therapie bzw. eine kombinierte Therapie ist bei der Herpes-simplex-Enzephalitis infolge fehlender kontrollierter Studien derzeit noch nicht sicher zu beurteilen.

Die Lyssa-Meningoenzephalitis

Die Lyssa-Infektion kommt bis jetzt in Mitteleuropa fast nur beim Wild und bei Haustieren vor, gewinnt aber eine immer größere Bedeutung. In tropischen und subtropischen Ländern erkranken jährlich Tausende Menschen. Die Erkrankung ist stets tödlich, bisher hat sie nur ein einziger Mensch überlebt. Die Inkubationszeit der Lyssa beträgt 70 Tage. Wie beim Tier lassen sich auch beim Menschen verschiedene Stadien unterscheiden. Auf das Inkubations- und Prodromalstadium folgt das Reiz- oder Erregungsstadium, welches mit tonisch-klonischen Krämpfen, Tachykardie und Hyper-

salivation verbunden ist. Nach dem Reizstadium folgt ein Lähmungsstadium mit Hirnnervenausfällen sowie Para- oder Hemiparesen im Rahmen fokaler Läsionen.

Die einzige Möglichkeit, die Erkrankung abzuwenden, ist die rechtzeitige Tollwut-Schutzimpfung. Mit der neuen inaktivierten Tollwut-Vakzine, welche auf humanen Diploidzellen gezüchtet und konzentriert wird, steht ein Impfstoff zur Verfügung, bei dem bisher noch keine neurologischen Komplikationen beobachtet wurden.

Die Slow-Virus-Erkrankungen

Der Gedanke, daß eine virale Infektion zu einer chronischen Erkrankung des ZNS – einer sog. Slow-Virus-Erkrankung – führt, wurde schon vor 50 Jahren diskutiert und vermutet. Folgende Beobachtungen lassen sich dazu heranziehen, auf deren Details aber nicht eingegangen werden kann:

- die langsam progressive, nicht entzündliche Degeneration der Neurone in der Substantia nigra, lange Zeit nach einer Enzephalitis lethargica beim postenzephalitischen Parkinson-Syndrom;
- die chronische Erkrankung der weißen Substanz bei Schafen in Island und England;
- der Nachweis von Einschlusskörperchen in chronischen Fällen einer subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) sowie die elektronenmikroskopische Darstellung viraler Partikel bei der multifokalen Leukoencephalopathie;
- die Übertragung von Kuru und Jacob-Creutzfeldtscher Erkrankung auf Schimpansen, dazu auch menschliche Infektionsfälle;
- die späte Exazerbation der Erkrankung des zentral-motorischen Neurons nach abgelaufener Poliomyelitis (chronische Poliomyelitis mit dem Verlauf einer amyotrophen Lateralsklerose).

Die Slow-Virus-Erkrankungen wie Kuru, Jacob-Creutzfeldt, subakute sklerosierende Panenzephalitis und die progressive, multiple Leukoencephalopathie zeichnen sich durch eine äußerst lange Latenzzeit der Infektion (Monate bis Jahre) aus. Erst dann kommt es zur Erstmanifestation der Erkrankung mit Ausbruch der Symptome und zu deren Progredienz. Eine Therapie gibt es für diese Erkrankung bisher nicht.

Durch Pilze verursachte, entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems

Mit der Anwendung von Breitbandantibiotika, Steroiden, Zytostatika und Immunosuppressiva ist eine Zunahme der Organmykosen, speziell auch der Pilzkrankungen des ZNS, zu verzeichnen. Dies trifft vor allem dann zu, wenn diese Medikamente bei Grundleiden, wie lymphoretikulären Systemerkrankungen, eingesetzt werden. Trotzdem werden in Mitteleuropa Pilzinfektionen des ZNS relativ selten beschrieben, möglicherweise zu selten diagnostiziert.

Die zerebrale Aspergillose ist sehr selten. Sie kommt vor als diffuse-purulente Meningoenzephalitis, als chronisch granulomatöse Meningitis mit Infarkten durch Arteriitis oder Thrombose und als Hirnabszeß. Die Mortalität ist hoch, als Therapie wird Amphotericin B empfohlen. Ähnlich verläuft die Aktinomykose, die Therapie der Wahl ist Penicillin G bzw. eine chirurgische Drainage bei aufgetretenen Hirnabszessen. Die Candida albicans-Meningitis ist sehr selten, zur Therapie empfiehlt sich Amphotericin B. Die Histoplasmose hat in Europa kaum Bedeutung, in der Literatur sind nur wenige Fälle bekannt. Die Infektion des ZNS durch eine

Mucormykose verläuft als fulminante Meningoenzephalitis und führt rasch zum Tod.

Die **Cryptococcus neoformans-Meningoenzephalitis** (Torulose, Torulopsis, „europäische“ Blastomykose) ist in Mitteleuropa selten. Ihr Auftreten wird begünstigt durch maligne lymphoretikuläre Systemerkrankungen sowie durch langzeitige Behandlung mit Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika und Steroiden.

Als Eintrittspforte vermutet man den Respirationstrakt. Die Meningitis verläuft klinisch langsam progredient ähnlich einer tuberkulösen Meningitis, wobei im Liquor ein deutlich erniedrigter Zuckergehalt und eine extreme Vermehrung der IgG-Fraktion auffallen. Ohne Behandlung führt die Meningoenzephalitis durch **Cryptococcus neoformans** in jedem Fall zum Tod.

Die Kombinationstherapie von Amphotericin B und 5-Fluorcytosin (Ancotil®) soll in nahezu 80% zu einer rezidivfreien Heilung führen.

Durch Protozoen verursachte Erkrankungen des Zentralnervensystems

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind die Erreger der Malaria, Amöbiasis und der Toxoplasmose.

Die zerebrale Form der Malaria stellt eine bekannte Komplikation einer parasitären Infektion mit dem Plasmodium falciparum dar. Die Häufigkeit beträgt etwa ein bis zwei Prozent aller Falciparum-Malaria-Fälle. Die Prognose ist fatal, wenn Diagnose und Therapie zu spät erfolgen. Andererseits sind keine neurologischen Defektzustände zu erwarten, wenn eine rasche und adäquate Therapie durchgeführt wird. Der Parasit gelangt durch den Moskitobiß in die Blutbahn und befällt und zerstört die Erythrozyten. Es kommt zu einer schweren Anämie und durch die damit verbundene Hypoxie zur Hirnschädigung, außerdem neigen die zerstörten Erythrozyten zu „Sludge“-Bildung, wodurch diffuse perivaskuläre Blutungen entstehen.

Klinisch ist der Beginn der Malaria-Meningoenzephalitis dramatisch mit Fieber, epileptischen Anfällen, choreiformen Hyperkinesien, irregulären Myoklonien, Halluzinationen sowie mit Stupor und Koma. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese, dem klinischen Befund sowie dem Blutausschlag.

Als Therapie der zerebralen Malaria hat sich eine Kombination von Pyrimethamin sowie einem Langzeitsulfonamid und Quininsulfat bewährt. Daneben soll eine Hirnödemtherapie mit Dexamethason durchgeführt werden.

Der zerebrale Befall durch die **Amöbia histolytica** kann einerseits durch hämatogene Aussaat von Lungen- oder Leberaffektionen entstehen, andererseits gibt es eine primäre, amöboide Meningoenzephalitis. Der Erreger gelangt meist bei Kontakt mit kontaminiertem Wasser durch die Nase in den Subarachnoidalraum (Anamnese). Die primäre Form zeigt eine sehr hohe Mortalitätsrate. Eine befriedigende Therapie ist bisher nicht bekannt.

Die Toxoplasmose kann sich in vier verschiedenen Krankheitsbildern manifestieren, und zwar in der kongenitalen Toxoplasmose, der miliaren Toxoplasmose, der Chorioretinitis (lokale Toxoplasmose) und der **Toxoplasmosa-Meningoenzephalitis**. Als Therapie wird eine Kombination eines Langzeitsulfonamids mit Pyrimethamin empfohlen.

Literatur

- (1) Adair, C. V., R. L. Gault and J. E. Smadel: Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology; clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann. Intern. Med.* 39, 675 (1953).
- (2) Adams, R. D., and M. Victor: Principles of Neurology. McGraw-Hill Book Company. S 618 (1977).
- (3) Beerman, H., and I. L. Schamberg: Diagnosis and treatment of late syphilis. *Geriatrics*, 18, 64 (1973).
- (4) Bell, W. E., and D. L. Silber: Meningococcal meningitis: past and present concepts. *Mil. Med.* 136, 601 (1971).
- (5) Bell, W. E., and W. F. McCormick: Neurologic infections in children by W. B. Saunders Company, 1975.
- (6) Flügel, K. A.: Neurologische und psychiatrische Therapie, Verlag Dr. med. D. Straube, Erlangen 1978, 150-169.
- (7) Gajdusek, D. C.: Slow virus diseases of the central nervous system. *Am. J. Clin. Pathol.* 56, 320 (1971).
- (8) Geigy, J. R., Hrsg.: Infektionskrankheiten und ihre Erreger, Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. Supplementum II, 1967.
- (9) Gerstenbrand, F.: Demonstration eines Falles von Cysticercose. *Wien. Z. Nervenheilkd.* 9, 496 (1954).
- (10) Gerstenbrand, F.: Ein Fall eines spinalparalytischen Verlaufes einer FSME. *Wien. Z. Nervenheilkd.* 14, 280 (1957).
- (11) Gerstenbrand, F., und K. Weingarten: Torulose des ZNS. *Wien. klin. Wochenschr.* 69, 278 (1957).
- (12) Gerstenbrand, F., und H. Tschabitscher: Therapie der Meningoenzephalitiden. In: *Therap. Fortschritte in der Neurologie und Psychiatrie*. Hrsg. v. H. Hoff und F. Seitelberger. Urban & Schwarzenberg, Wien 1960, 32-48.
- (13) Gerstenbrand, F., E. Rumpl, W. Poewe und J. Rainer: Tollwutkrankung des Menschen und Symptomatologie der Impfwischenfälle. *Österr. Ärztsztz.* 33/17, 888-890, 1978.
- (14) Gilroy, J., and J. St. Meyer: Medical Neurology, Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1975, 365-454.
- (15) Hoff, H., F. Gerstenbrand, P. Prosenz und H. Tschabitscher: Die entzündlichen Erkrankungen des ZNS. *Wien. med. Wochenschr.* 115, 893 (1965).
- (16) Lechner, H., G. Ladurner, H. Pokan und D. Stünzner: Behandlungsmöglichkeiten der FSME. *Wien. klin. Wochenschr.* 86 (12), 348 (1974).
- (17) Seitelberger, F., K. Jellinger, F. Gerstenbrand und K. Pötsch: Encéphalite nécrisante aiguë à inclusions avec isolement du virus de l'herpès simplex dans le tissu cérébral. *Rev. neurol.* 108, 917 (1963).
- (18) Smitskamp, H., and F. H. Wolthus: New concepts in the treatment of malignant tertian malaria with cerebral involvement. *Br. Med. J.* 1, 714 (1971).
- (19) Sparling, P. F.: Diagnosis and treatment of syphilis. *N. Engl. J. Med.* 284, 642 (1971).
- (20) Whitley, R. J., and al.: Adenarabinosid therapy of biopsied herpes simplex Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 297, 289 (1977).

Anschritt: Prof. Dr. Franz Gerstenbrand, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

In Kürze erscheint:

Bundesrahmentarifvertrag für Apothekenmitarbeiter

in der Fassung vom 25. April 1981. Mit Gehaltstafeln und Leistungen der Gehaltsausgleichskassen nach dem Stande vom 1. Mai 1981.

36. Auflage. 1981. 15 Seiten. Geh. DM 4,20.

Es wird darauf hingewiesen, daß nach dem Tarifvertragsgesetz in jeder Apotheke der jeweils gültige Tarifvertrag zur Einsichtnahme durch die Mitarbeiter aushängen oder ausliegen muß.

Der Bundesrahmentarifvertrag kann auch zur laufenden Lieferung jeweils nach Erscheinen einer neuen Auflage bestellt werden.

Vorgemerkte Bestellungen und bereits zur Fortsetzung notierte Exemplare werden sofort nach Erscheinen ausgeliefert.

Es liegt bereits vor:

Bundesrahmentarifvertrag für Apothekenmitarbeiter – Kommentar

für die betriebliche Praxis. Von Rechtsanwalt U. Fichtel. 5., völlig Neubearb. und erw. Aufl. 1981. 120 Seiten. Kst. flex. DM 17,80

Die fünfte Auflage des bewährten Kommentars zum Bundesrahmentarifvertrag bietet dem Benutzer weit mehr als nur Erläuterungen der Tarifbestimmungen. In übersichtlicher Form und allgemeinverständlicher Darstellung werden alle für die arbeitsrechtliche Praxis in Apotheken bedeutsamen Rechtsfragen eingehend und objektiv erläutert.

Ihre Bestellung richten Sie bitte an:

DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG

Sortimentsabteilung – Postfach 40 – 7000 Stuttgart 1

Deutsche Apotheker Zeitung

vereinigt mit Süddeutsche Apotheker-Zeitung

Unabhängige pharmazeutische Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis

Deutsche Apotheker Zeitung

Herausgeber:

Prof. Dr. Harry Auterhoff, Tübingen

Redaktionsleiter:

Dr. Paul-Hermann Berges, Apotheker

Redaktion:

Peter Ditzel, Apotheker

Dagmar Lessmann

Dr. Brigitte Marschall, Apothekerin

Ingrid Veith

Auswärtiges Redaktionsmitglied:

Dr. Klaus G. Brauer, Apotheker, Essen

Regelmäßige Textbeilagen:

Pharmazie heute (Wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Frankfurt)

Pharmazeutische Verfahrenstechnik heute

(Herausgeber: Prof. Dr. Paul Heinz List, Marburg)

Beiträge zur Geschichte der Pharmazie

(Leitung: Dr. Paul-Hermann Berges, Stuttgart)

Krankenhauspharmazie

(Herausgeber: Ltd. Pharmaziedirektor Dr. Peter Frank, Mainz)

Neue Arzneimittel und Spezialitäten

PTA heute (Leitung: Dr. Horst Spegg, Stuttgart)

Die Apothekenhelferin

(Leitung: Ingeborg Meyer, Apothekerin, Reutlingen)

Apotheker und Kunst

(Leitung: Dr. Paul-Hermann Berges, Stuttgart)

Das Schaufenster

Verlag:

Deutscher Apotheker Verlag, Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co.,
Birkenwaldstraße 44, Postfach 40, 7000 Stuttgart 1

Die „Deutsche Apotheker Zeitung vereinigt mit Süddeutsche Apotheker-Zeitung“ erscheint wöchentlich. Bezugspreis jährlich DM 126,- (einschl. DM 7,69 MwSt.); Vorzugspreis für Studenten jährlich DM 100,80 (einschl. DM 6,15 MwSt.). Einzelheft DM 3,50 (einschl. DM -,21 MwSt.) – Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland und der Verlag entgegen. Kündigung des Abonnements ist nur zum Jahresende möglich und muß bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden.

Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wort, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind.

Mit Namen gezeichnete Artikel geben nicht unbedingt die Meinung der Schriftleitung wieder. Für unverlangte Manuskripte wird nicht gehaftet. Die der Schriftleitung angebotenen Beiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Zeitschriften veröffentlicht werden. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.



Verantwortlich für den Textteil: Dr. P.-H. Berges. Anzeigenleitung: Klaus Urbitsch, Anzeigenverwaltung: Margarete Petzold. – Sämtliche Stuttgart.

Konten: Landesgirokasse Stuttgart, Girokonto 2 149 079. Postscheckkonten: Stuttgart 174 63-709; Berlin West 1564-105. – Erfüllungsort Stuttgart.

Druck: Central-Druck Stuttgart, Reinsburgstraße 95-97, 7000 Stuttgart 1.

© 1981 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Printed in Germany.

Z. Zt. gültige Anzeigenpreisliste Nr. 29 vom 1. 1. 1981. Anzeigenannahme für Berlin: Joachim Kugler, Schützallee 45, 1000 Berlin 37 (Zehlendorf), Fernruf 8 01 80 59.



DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG
STUTT GART

SONDERDRUCK