

Akute Komplikationen der Pneumokokken-Meningoenzephalitis

E. SCHMUTZHARD, F. AICHNER, K. BEREK, M. KOFLER, H. LEHNER, B. PFAUSLER
und F. GERSTENBRAND

Universitätsklinik für Neurologie (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand), Innsbruck

Akute Komplikationen der Pneumokokken-Meningoenzephalitis. In einem retrospektiven 5-Jahres-Überblick werden die intrakraniellen Komplikationen von 27 Patienten mit einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis, die an der Universitätsklinik für Neurologie stationär aufgenommen waren, dargestellt und in Beziehung zu vorausbestehenden Erkrankungen bzw. Risikofaktoren gesetzt. In fast 50% der Patienten wurden solche Komplikationen beobachtet. Zerebrale Krampfanfälle, vaskulär ischämische zerebrale Läsionen, Sinusthrombosen und Entwicklung eines Hirnabszesses waren, in abnehmender Reihenfolge, die wichtigsten Komplikationen. Die Letalität betrug 18,5% mit einer altersspezifischen Letalität bei den über 40jährigen von 31% und bei den unter 40jährigen von 7%. Ein Schädelhirntrauma mit Liquorrhoe stellte die häufigste vorbestehende Erkrankung dar. Dies erklärt auch den hohen Anteil an jungen bzw. jugendlichen Patienten mit einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis. Bei diesen Patienten wurde als einzige, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation die Entwicklung einer Sinusthrombose beobachtet. Als zweitwichtigste vorbestehende Erkrankung sind parameningeale bakterielle Infektionen zu berichten. Bei 6/16 der Patienten, die über 50 Jahre alt waren, wurde ein Hirninfarkt im Sinne einer Begleitvaskulitis beobachtet, so daß die Empfehlung daraus abgeleitet wird, bei solchen Patienten unverzüglich nach Diagnosestellung eine Voll-Heparinisierung einzuleiten.

Schlüsselwörter: Pneumokokken-Meningoenzephalitis – vorbestehende Erkrankungen: Schädelhirntraumen, parameningeale Infektionen, immunmodulierende Erkrankungen – Komplikationen: zerebrale Anfälle, vaskulär ischämische zerebrale Läsionen, Sinusthrombosen, Hirnabszeß.

Acute complications of pneumococcal meningoenzephalitis. The intracranial complications observed in 27 patients suffering from pneumococcal meningoenzephalitis are described and put into relation to preexisting diseases and risk factors respectively. Almost 50% of these patients showed such complications. Cerebral seizures, cerebral vascular lesions, sinus thrombosis and brain abscess were the most important complications. Case fatality rate was 18.5%, the age specific fatality was 31% in patients aged forty years or more and 7% in those with less than forty years of age. A cerebral trauma with liquorrhoea was the most frequently observed preexisting disease. This fact also is the reason for the high percentage of young patients in our group with pneumococcal meningoenzephalitis. In these patients no intracranial complication was observed but, in two cases, the development of sinus thrombosis. In 6 out of 16 patients, aged more than 40 years, a concomitant vasculitis leading to cerebral infarction was observed; we conclude from this observation that in all such patients a full-dose heparinisation has to

be initiated immediately after establishing the diagnosis of pneumococcal meningoenzephalitis.

Key words: Pneumococcal meningoenzephalitis – preexisting diseases – complications.

Einleitung

Die Inzidenz der Pneumokokken-Meningoenzephalitiden wird zwischen 1,2 und 2,8 Fälle pro 100000 Menschen der Bevölkerung pro Jahr geschätzt. Die Letalitätsrate wird von Roberts mit 32% angegeben [10]. Das Auftreten von Komplikationen verschlechtert die Prognose weiter, Letalitätsraten bis zu über 40% werden berichtet [1, 2, 9, 13]. Mehrere Autoren beschreiben die Komplikationen, die mit einer besonders erhöhten Letalität verknüpft sind [2, 9, 11, 13]. Bohr und Mitarbeiter [2] evaluieren aus ihrer retrospektiven Studie der Langzeitschäden von 94 Patienten mit Pneumokokken-Meningoenzephalitis prognostische Faktoren; sie gehen jedoch kaum auf vorausbestehende Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren ein. Das Ziel dieser Studie ist es, Risikofaktoren bzw. konkomittierende Erkrankungen den beobachteten Komplikationen gegenüberzustellen und daraus prognostische Überlegungen und möglicherweise therapeutische Konsequenzen abzuleiten.

Patienten und Methoden

Die im 5-Jahres-Zeitraum Januar 1984 bis Dezember 1988 an der Universitätsklinik für Neurologie stationär aufgenommenen Patienten mit einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis wurden in diese retrospektive Studie inkludiert. Die anamnestischen Daten [1, 7, 8, 13], insbesondere vorausgehende Traumen, Operationen, begleitende Erkrankungen wie Entzündungen der Nasennebenhöhlen und Otitis media, immunkompromittierende Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Malignome [8], pulmonale Erkrankungen sowie Alkoholkonsum waren anamne-

stisch angegeben bzw. im Rahmen der Durchuntersuchung in den ersten Tagen des stationären Aufenthaltes diagnostiziert worden.

Die Diagnose einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis wurde durch den mikroskopischen bzw. kulturellen Nachweis von *Streptococcus pneumoniae* im Liquor cerebrospinalis gestellt. Bei allen Patienten wurden mindestens 2 Lumbalpunktionen durchgeführt, mehrfache Blutkulturen abgenommen, ein Thoraxröntgen gemacht sowie die Routine-Laborparameter erhoben. Bei allen Patienten wurde ebenfalls ein zerebrales Computertomogramm sowie ein EEG durchgeführt. Bei Patienten mit entsprechender Anamnese wurden eine Isotopenzisternographie sowie ein Hochauflösungs-Computertomogramm der Schädelbasis zum Nachweis einer Liquorfistel im Anschluß an die akute Erkrankung durchgeführt. Alle Patienten hatten sich neben einer internistischen Untersuchung auch einer HNO-fachärztlichen Untersuchung unterzogen. Die verstorbenen Patienten wurden autoptisch untersucht.

Ergebnisse

In die retrospektive Studie waren 27 Patienten einzubeziehen. 16 männlichen Patienten standen 11 weibliche Patienten gegenüber. Das mediane Alter betrug 42 Jahre (Bereich 16–84 Jahre). Auffällig ist ein deutliches Überwiegen von jungen Patienten beim männlichen Geschlecht, medianes Alter 31 Jahre (Bereich 17–75 Jahre), während die weiblichen Patienten ein medianes Alter von 59 Jahren mit einem Bereich von 16–84 Jahren hatten.

Die zu Beginn der Pneumokokken-Meningoenzephalitis bestehenden Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgelistet. Auffällig ist die ungleiche Verteilung dieser »Risikofaktoren« zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Das deutliche Überwiegen der Schädelhirntraumen beim männlichen Geschlecht korreliert mit dem deutlich jüngeren medianen Alter des männlichen Geschlechtes. Nur bei 5 Patienten (18,5%) konnten keine begünstigenden Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren gefunden werden.

In Tabelle 2 sind die intrakraniellen Komplikationen aufgelistet. Nur knapp mehr als die Hälfte der Patienten (14 von 27) hatten keine Komplikation.

In den Tabellen 3 und 4 sind die einzelnen Patienten entsprechend ihrem Alter aufgelistet und die »begünstigenden Faktoren« den jeweiligen Komplikationen und Folgen gegenübergestellt. Es ist auffällig, daß bei den weiblichen Patienten die vaskulär-ischämischen Komplikationen überwiegen, dies korreliert mit dem entsprechend höheren medianen Alter.

Auf der anderen Seite sind bei den männlichen Patienten übermäßig häufig Schädelhirntraumen als

Tab. 1 Risikofaktoren bei Patienten mit Pneumokokken-Meningoenzephalitis (n = 27; Mehrfachnennungen möglich).

	weiblich	männlich	gesamt
akutes SHT	1	4	5
Zustand nach SHT + Liquorrhoe	2	5	7
Sinusitis	1	3	4
Otitis media	1	1	2
Bronchiektasien/ Emphysebronchitis	2	1	3
Operation eines Hypophysen- adenoms	1	0	1
Diabetes mellitus	1	0	1
Alkoholabusus	1	0	1
Plasmozytom	1	0	1
keine Risikofaktoren	2	3	5

SHT = Schädelhirntrauma

Tab. 2 Intrakranielle Komplikationen bei Patienten mit Pneumokokken-Meningoenzephalitis.

	weiblich (n = 11)	männlich (n = 16)	gesamt (n = 27)
Hirninfarkte	4	2	6
Sinusthrombose	1	2	3
Abszedierung	1 (+1)	0	1 (+1)
Hydrozephalus	0	1	1
DIC	2	0	2
keine Komplikationen	3	11	14
tonisch-klonisch generalisierte Anfälle	5	2	7

DIC = disseminierte Koagulopathie

vorbekommene Erkrankungen bzw. Risikofaktoren aufzulisten, und bei dieser Gruppe von jungen männlichen Patienten wurden zweimal Sinusthrombosen beobachtet, während bei den übrigen jugendlichen Patienten keine Langzeitfolgen bzw. unmittelbare Komplikationen beobachtet werden konnten.

Die Letalität betrug 18,5%; 4 der 5 verstorbenen Patienten hatten multiple Hirninfarkte als Komplikation, 3 davon waren in der Gruppe der über 50jährigen zu finden. Nur 1 Patient, unter 50 Jahre alt, ist an einem fulminanten Hirndruckgeschehen wenige Stunden nach Aufnahme an der Klinik verstorben. Die autoptische Untersuchung bestätigte die massive diffuse eitrige Meningitis mit Hirndruck. Eine Patientin ist im Alter von 37 Jahren verstorben, diese hatte neben multiplen Hirninfarkten, die letztlich zum Exitus führten, die sehr seltene Komplikation eines Hypophysenabszesses [9] mit Osteomyelitis im Bereich der Sella turcica; die Symptomatik dieser Patientin wurde bereits anderweitig beschrieben [11].

Eine weitere »Komplikation« war das Auftreten

Tab. 3 »Risikofaktoren« bei männlichen Patienten mit Pneumokokken-Meningoenzephalitis, den Komplikationen gegenübergestellt (n = 16; * gestorben).

Risikofaktoren, begünstigende Faktoren, vorbestehende Erkrankungen	Altersgruppe	Komplikationen, Folgen
0 Otitis media + SHT	bis 20 Jahre	0 Thrombose des Sinus sigmoideus + Confluens sinuum, Hypakusis
zerebrales Anfallsleiden	bis 30 Jahre	0
Zustand nach SHT – Rhinoliquirrhoe + Sinusitis maxillaris + ethmoidalis		0
Zustand nach SHT-Rhinoliquirrhoe		0
SHT mit Rhinoliquirrhoe (akut) + akute Milzexstirpation		0
SHT mit Rhinoliquirrhoe (akut)		Sinus cavernosus/-Thrombose + Hydrozephalus
Zustand nach SHT mit Rhinoliquirrhoe		0
SHT (akut) mit Rhinoliquirrhoe und Otoliquirrhoe		0
0	bis 40 Jahre	multiple Hirninfarkte
Zustand nach SHT, Liquorfistel – Zustand nach Duraplastik		0
Emphysebronchitis	bis 50 Jahre	0
rezidivierende Sinusitiden (maxillaris, frontalis)		(Hirndruck)*
Sinusitis maxillaris		0
Zustand nach SHT, Rhinoliquirrhoe	> 60 Jahre	0
0		multiple Hirninfarkte*

Tab. 4 »Risikofaktoren« bei weiblichen Patienten mit Pneumokokken-Meningoenzephalitis, den Komplikationen gegenübergestellt (n = 11; * gestorben).

Risikofaktoren, begünstigende Faktoren, vorbestehende Erkrankungen	Altersgruppe	Komplikationen, Folgen
Zustand nach SHT – Rhinoliquirrhoe	bis 20 Jahre	Sinus cavernosus/-Thrombose, beginnende Abszedierung
SHT – akut + Sinusitis	bis 30 Jahre	Hypakusis
Zustand nach transspheoidaler Operation eines Hypophysenadenoms	bis 40 Jahre	Hypophysenabszeß + multiple Hirninfarkte*
Emphysebronchitis	bis 60 Jahre	Hypakusis
0		0
0		0
Zustand nach SHT – Rhinoliquirrhoe (Kieferhöhlenendoskopie)		DIC + multiple Hirninfarkte*
Otitis media	> 60 Jahre	0
Diabetes mellitus		multiple Hirninfarkte*
Alkohol + Bronchiektasien		A. cerebri media-Infarkt
Plasmozytom		DIC

von tonisch-klonischen zerebralen Krampfanfällen; diese wurden bei 7 Patienten (25,9%) beobachtet. Vier dieser 7 Patienten sind verstorben. Das mediane Alter dieser Patienten lag mit 62 Jahren deutlich über dem

Gesamtdurchschnitt. Bei 4 Patienten mit einem tonisch-klonischen zerebralen Krampfanfall kam es gleichzeitig zur Ausbildung eines Hirninfarktes. Drei dieser 4 Patienten verstarben akut.

Diskussion

In einem 5-Jahres-Zeitraum wurden an der Universitätsklinik für Neurologie 27 Patienten mit einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis stationär aufgenommen und betreut. Abgesehen von der großen Gruppe der männlichen Patienten, die ein Schädelhirntrauma in der Anamnese hatten, zum Großteil mit Liquorfistel, entspricht das Durchschnittsalter den international angegebenen Werten. Diese jungen Patienten, bei denen ein Schädelhirntrauma vorausgegangen war, zeichneten sich durch eine sehr geringe Komplikationsrate aus, nur zweimal wurde eine Sinusthrombose beobachtet. Da es sich bei beiden Patienten um ein akutes Schädelhirntrauma handelte, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, ob die Sinusthrombose Ausdruck einer Komplikation der Pneumokokken-Meningoenzephalitis oder im Rahmen des Schädelhirntraumas zu sehen ist, wenngleich das Auftreten erst nach der klinischen Symptomatisierung der Pneumokokken-Meningoenzephalitis doch auf einen Zusammenhang mit dieser Erkrankung hinweist. Bei den übrigen jungen Patienten konnte keine sonstige Komplikation beobachtet werden. Die anderweitig berichtete Patientin [11], bei der 7 Jahre zuvor ein Hypophysenadenom transspheoidal operiert wurde und die als Komplikation der Pneumokokken-Meningoenzephalitis einen Hypophysenabszeß sowie multiple Hirninfarkte entwickelte – diese wurden autopsisch als Arteriitis der großen Gefäße ursächlich identifiziert – stellt in dieser Zusammenstellung eine klare Ausnahme dar. Bei den Patienten mit einem höheren Alter fällt auf, daß das Vorhandensein von »Risikofaktoren« bzw. begünstigenden oder vorbestehenden Erkrankungen zum Teil das Auftreten von Komplikationen zu begünstigen scheint, wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch relevante Aussage getroffen werden kann.

Bei 6 Patienten wurde eine vaskulär-ischämische Komplikation [6, 7] beobachtet. Aus dieser Beobachtung (22,2%) scheint es erlaubt zu sein, abzuleiten, daß ab einem gewissen Alter (50 Jahre?) eine Vollheparinisierung zumindest in den ersten 8–10 Tagen gerechtfertigt bzw. sinnvoll erscheint. Das Auftreten von zerebralen Krampfanfällen scheint die Prognose dramatisch zu verschlechtern und ist einerseits mit einer malignen Hirndruckentwicklung, andererseits mit der Entwicklung von zerebro-vaskulären ischämischen Problemen vergesellschaftet.

Nur 5 der 27 Patienten (18,5%) waren ohne identifizierbaren prädisponierenden Faktor.

Die Sterblichkeitsrate in unserem Patientenkollektiv war mit 18,5% im international üblichen Rahmen [5, 10]. Bei Aufschlüsselung in verschiedene Altersgruppen zeigt sich, daß unter 40 Jahren lediglich eine Patientin (7%) verstorben ist, während über 40

Jahren 4 von 13 Patienten verstorben sind, das entspricht 31%.

Roberts hat in seiner großen amerikanischen Übersichtsarbeit eine Letalität von 32% bei Pneumokokken-Meningoenzephalitis beschrieben [10]. Aufgrund dieser hohen Letalität und des enormen intensivmedizinischen Aufwandes, der nur mehr eine marginale Verbesserung dieser Letalitätsrate erwarten läßt [5], wird für Risikopatienten ab einem gewissen Lebensalter eine spezifische Impfung empfohlen [12].

Wie bereits oben erwähnt [11], wurde bei einer Patientin mit einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis eine Abszedierung beobachtet, allerdings in einen »locus minoris resistentiae« hinein; die Patientin war 7 Jahre vor Auftreten der Meningoenzephalitis an einem Hypophysenadenom operiert worden.

Bis jetzt wurden keine Penizillin-Resistenzen beobachtet, die an unserer Klinik verwendete Therapie bestand in hochdosiertem Penizillin; üblicherweise, um akut eine auftretende Exazerbation eines Hirndrucks zu vermeiden, langsam einschleichend (alle 4 Stunden 5 Mio. Einheiten für die ersten 12 Stunden) dann mit einer Gesamttagesdosis von 30 Mio. Einheiten weiterfahrend. Eine antikonvulsive Prophylaxe wurde bei keinem der Patienten durchgeführt, wenngleich Diazepam bzw. Diphenylhydantoin bei entsprechender klinischer Notwendigkeit jederzeit verabreicht wurden. Die Entwicklung eines malignen Hirndrucks konnte mit konservativen Maßnahmen bei einem 46jährigen Patienten nicht verhindert werden; es ist jedoch bemerkenswert, daß dieser Patient eine Anamnese von mehreren Tagen bot und in bereits sehr schlechtem Allgemeinzustand, am ehesten einem Mittelhirnsyndrom der Phase II entsprechend, zur stationären Aufnahme kam.

Aufgrund der vorgelegten Daten fordern wir als therapeutische Konsequenz, daß zumindest die über 40/50jährigen Patienten bei der Diagnosestellung einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis vollheparinisiert werden sollen, insbesondere, da das zusätzliche Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung [4] die Prognose weiter verschlechtert und dieselbe Therapie erforderlich macht [3]. Das engmaschige Monitoring, insbesondere in bezug auf Auftreten von fokalen neurologischen Ausfällen bzw. Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen, erscheint uns unumgänglich, um auch diesen prognostisch ungünstigen Aspekt rechtzeitig in den Griff zu bekommen. Ein zerebraler Krampfanfall scheint uns jedoch meist schon Ausdruck eines sehr progredienten fulminanten Verlaufes zu sein, so daß uns eine a priori antikonvulsive Therapie trotzdem nicht gerechtfertigt erscheint.

Es ist vorgesehen, nun in einer prospektiven Studie den Effekt der Vollheparinisierung mit den hier vorgelegten Patientendaten zu vergleichen.

LITERATUR

- [1] Alexander J.D., H.F. Flippin, G.M. Eisenberg: Prognostic factors in pneumococcal meningitis: Study of 102 cases. *Arch. Intern. Med.* 91, 440-447 (1953).
- [2] Bobr V., O.B. Paulson, N. Rasmussen: Pneumococcal meningitis. Late neurologic sequelae and features of prognostic impact. *Arch. Neurol.* 41, 1045-1049 (1984).
- [3] Feinstein D.J.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: The role of heparin therapy. *Blood* 60, 284-287 (1982).
- [4] Hautekeerde M.L., Z.N. Berneman, R. Bieger, W.J. Stevens, C. Bylts, N. Buysens, M.F. Peetermans: Purpura fulminans in pneumococcal sepsis. *Arch. Intern. Med.* 146, 497-499 (1986).
- [5] Hook E.W., C.A. Horton, D.R. Schaberg: Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 249, 1055-1057 (1983).
- [6] Igarashi M., R.C. Gilmartin, B. Gerald, F. Wilbur, J.T. Jabbour: Cerebral arteritis and bacterial meningitis. *Arch. Neurol.* 41, 531-534 (1984).
- [7] Krüger H., E. Köbler: Katamnese und prognostische Kriterien bei 148 Patienten mit bakterieller Meningitis. In: Bogdahn H., H.G. Mertens: *Prognostik in der Intensivtherapie des Zentralnervensystems*. Springer, Berlin 1989, 185-194.
- [8] Myers B.R., S.Z. Hirschmann, J.A. Axelrod: Current patterns of infection in multiple myeloma. *Am. J. Med.* 52, 87-91 (1972).
- [9] Nielsen H., C. Gyldensted, A. Harmoen: Cerebral abscess: aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment. *Acta. Neurol. Scand.* 65, 609-622 (1982).
- [10] Roberts R.: *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell G.L., R.G. Douglas, J.E. Bennett: *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill-Livingstone, New York 1985, 1142-1152.
- [11] Schmutzhard E., J. Willeit, J. Laingmayr, E. Rumpl, M. Prugger, F. Gerstenbrand: Hypophysenabszess und zerebrale Arteriitis bei tödlich verlaufender Pneumokokkenmeningitis. *Nervenarzt* 59, 176-179 (1988).
- [12] Sisk J.E., R.K. Riegelman: Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia: an update. *Ann. Intern. Med.* 104, 79-86 (1986).
- [13] Weiss W., W. Figueroa, W.H. Shapiro: Prognostic factors in pneumococcal meningitis. *Arch. Intern. Med.* 120, 517-524 (1967).

Univ.-Doz. Dr. med. E. Schmutzhard
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck