

Diplomarbeit

**Vaskulitis als schwere Komplikation erregerbedingter
Meningoenzephalitiden
Eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Julia Pointinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.rer.nat. Sonja Hochmeister

Dr. med. univ. Kujtim Bytyqi

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 04.03.2025

Julia Pointinger eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. univ. Dr.rer.nat. Sonja Hochmeister und Herrn Dr. med. univ. Kujtim Bytyqi. Ihre wertvolle Unterstützung, konstruktive Kritik und fachliche Expertise haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich meine Arbeit erfolgreich abschließen konnte. Die schnellen Rückmeldungen und die ständige Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten, haben mir geholfen, die Arbeit kontinuierlich zu verbessern und voranzutreiben.

Ein großer Dank geht an meine Familie und meine Freunde, die mich nicht nur bei meiner Diplomarbeit, sondern während meines gesamten Studiums unterstützt haben. Eure Geduld, euer Verständnis und eure unermüdliche Hilfe – sei es durch aufmunternde Worte oder praktische Unterstützung – haben mir in schwierigen Momenten den Rücken gestärkt und mir immer wieder neuen Mut gegeben. Ohne euch wäre diese Arbeit und mein Studium insgesamt nicht in der Form möglich gewesen.

Zusammenfassung

Die Meningoenzephalitis ist ein schweres Krankheitsbild, bei dem es zur Entzündung der Meningen und des Hirnparenchyms kommt. Meistens handelt es sich um eine Infektionserkrankung, ausgelöst durch Bakterien (Pneumokokken, Meningokokken, Listerien), Viren (HSV-1/2, VZV, FSME-Virus), Pilze oder Parasiten. Die beiden letzteren sind selten und betreffen primär immunkompromittierte Patient/innen. Als schwere, aber seltene Komplikation einer erregerbedingten Meningoenzephalitis kann eine zerebrale Vaskulitis auftreten, welche mit ischämischen Infarkten und schlechter Prognose assoziiert ist. In dieser Arbeit werden 5 Meningoenzephalitis-Fälle im Detail beschrieben, die alle zu einer schweren zerebralen Vaskulitis geführt haben. Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie werden mit der Literatur gegenübergestellt und diskutiert.

Im Zuge einer erregerbedingten Meningoenzephalitis kann es unabhängig vom Erreger zu einer zerebralen Vaskulitis kommen. An diese Komplikation sollte man bei immunsupprimierten Patient/innen, bei verzögerter Diagnose und somit verzögerter Therapie sowie bei klinischer Progredienz beziehungsweise fehlender Besserung unter Therapie denken.

Abstract

Meningoencephalitis is a severe disease characterized by inflammation of the meninges and the brain parenchyma. In most cases, it is an infectious disease caused by bacteria (e.g. pneumococci, meningococci, listeria), viruses (HSV-1/2, VZV, TBE virus), fungi or parasites. The latter two causes are rare and primarily affect immunocompromised individuals. A rare but severe complication of pathogen-induced or infectious meningoencephalitis is cerebral vasculitis, which is associated with ischemic infarcts and poor prognosis. This diploma thesis presents five cases of meningoencephalitis, all of which led to severe cerebral vasculitis. Risk factors, possible prophylaxis and treatment are discussed with the known scientific literature.

Our cases show that cerebral vasculitis can occur independently of the causative pathogen in the course of a pathogen-related meningoencephalitis. The possibility of this complication should be kept in mind when dealing with immunosuppressed patients, in cases of delayed diagnosis and thus delayed treatment and in cases of clinical progression or lack of improvement during treatment.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Meningoenzephalitis	1
1.1.1 Diagnostik	1
1.1.2 Therapie	3
1.1.3 Prognose	5
1.2 Vaskulitis des zerebralen Nervensystems	5
1.2.1 Differentialdiagnosen der zerebralen Vaskulitis	8
1.2.2 Diagnostik	9
1.2.3 Therapie	12
1.2.4 Prognose	13
1.3 Andere zerebrovaskuläre Komplikationen der Meningoenzephalitis	14
1.3.1 Sinusvenenthrombose	14
1.3.2 Aneurysmen	14
1.3.3 Moyamoya-Syndrom	14
2 Material und Methoden	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Fallberichte	18
3.1.1 A.F., männlich, 73 Jahre - Kryptokokken	18
3.1.2 K.Z., weiblich, 57 Jahre – Pneumokokken	22
3.1.3 M.P., weiblich, 58 Jahre – Borrelien	25
3.1.4 A.W., männlich, 67 Jahre - VZV	30
3.1.5 C.PH., männlich, 49 Jahre – HHV6	35
4 Diskussion	39
4.1 Risikofaktoren	39
4.2 Diskussion der Patientenfälle	39
4.2.1 A.F., männlich, 73 Jahre - Kryptokokken	39
4.2.2 K.Z., weiblich, 57 Jahre – Pneumokokken	40
4.2.3 M.P., weiblich, 58 Jahre – Borrelien	41
4.2.4 A.W., männlich, 67 Jahre - VZV	42
4.2.5 C.PH., männlich, 49 Jahre – HHV6	43
4.3 Prophylaxe	44
4.3.1 Prophylaxe einer Kryptokokken-Infektion bei Immunkompromittierten	44
4.3.2 Pneumokokken-Prophylaxe	44
4.3.3 Prävention Lyme-Borreliose	46
4.3.4 VZV-Impfung	46
4.3.5 HHV-6-Prophylaxe	47
4.4 Therapie	48
4.4.1 Kryptokokken	48
4.4.2 Pneumokokken	49

4.4.3	Borrelien	49
4.4.4	Varizella-Zoster-Virus	50
4.4.5	Humanes-Herpes-Virus-6	51
4.5	Limitationen	52
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	54

Abkürzungen

ANA	Anti-nukleäre-Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
ASS	Acetylsalicylsäure
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BWK	Brustwirbelkörper
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EEG	Elektroenzephalogramm
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
FSE	Fast spin echo
HHV-6	Humanes-Herpes-Virus-6
HSV	Herpes-simplex-Virus
IEF	Isoelektrische Fokussierung
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NMDAR	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PCV13	13-valenter-Konjugat-Impfstoff
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PPV23	23-valenter-Polysaccharid-Impfstoff
RCVS	Reversible cerebral vasoconstriction syndrome
SHT	Schädelhirntrauma
SWI	Susceptibility weighted imaging
TIA	Transiente ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor

TOF	Time-of-flight
VZV	Varizella-zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 A.F.: Bildgebung	21
Abbildung 2 K.Z.: Bildgebung.....	24
Abbildung 3 M.P.: Bildgebung	30
Abbildung 4 A.W.: Bildgebung	34
Abbildung 5 C.PH.: Bildgebung	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosekriterien Enzephalitis. Adaptiert aus (2).....	2
Tabelle 2 Häufigste Erreger der infektiösen ZNS-Vaskulitis. Adaptiert aus (8)	7
Tabelle 3 Aufschlüsselung der Fallzahlen nach Hauptdiagnose und Jahr.....	19
Tabelle 4 A.F.: Erste und zweite Liquorpunktion.....	19
Tabelle 5 M.P.: Liquorpunktion.....	27
Tabelle 6 A.W.: Erste und zweite Liquorpunktion	32

1 Einleitung

1.1 Meningoenzephalitis

Die Meningoenzephalitis ist ein schweres Krankheitsbild, bei dem es zu einer Entzündung der Meningen und des Hirnparenchyms kommt. Meistens handelt es sich um infektiöse Meningoenzephalitiden, ausgelöst durch Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten. Daneben gibt es aber auch nicht-infektiöse Ursachen für die Meningoenzephalitis, die etwa im Rahmen von Autoimmunkrankheiten auftreten. Die bakterielle Meningoenzephalitis ist mit 42% insgesamt am häufigsten, der häufigste Erreger hierbei ist *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken). (1) Unter anderem kommen auch Meningokokken und Listerien als bakterielle Erreger in Frage, wobei die Listeriose öfter mit schlechtem Outcome assoziiert ist. Bei den viralen Erregern kommen am häufigsten das Herpes-simplex-Virus (HSV) und das Varizella-zoster-Virus (VZV) vor, gefolgt von dem seltener auftretenden FSME-Virus (Frühsommermeningoenzephalitis), sowie den Arboviren. Immungeschwächte Patient/innen haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko an Infektionen mit Pilzen und Parasiten zu erkranken. Die Infektion mit dem Hefepilz *Cryptococcus neoformans* ist insgesamt selten, ist aber vor allem bei Immunsupprimierten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Toxoplasmose und Zystizerkose stellen mögliche parasitäre Ursachen für eine Meningoenzephalitis dar. Bei den Autoimmunerkrankungen, die zur Meningoenzephalitis führen können, ist allen voran die anti-NMDAR-Enzephalitis (anti-N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Enzephalitis) zu nennen. (1)

1.1.1 Diagnostik

Eine rasche Diagnostik einer Meningoenzephalitis ist für den frühen Therapiebeginn und ein gutes Outcome unerlässlich.

Um eine Enzephalitis festzustellen, gibt es Diagnosekriterien: ein Hauptkriterium, das vorliegen muss und mehrere Nebenkriterien, die vorliegen können. Diese Kriterien werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 1) genauer beschrieben. Die Enzephalitis ist möglich, wenn neben dem Hauptkriterium noch zwei weitere Nebenkriterien vorliegen und wahrscheinlich, wenn zusätzlich 3 Nebenkriterien auftreten. Um die Enzephalitis zu bestätigen, muss die Hirnentzündung pathologisch bewiesen, die akute Infektion mit einem Mikroorganismus pathologisch, mikrobiologisch oder serologisch festgestellt oder eine

Autoimmunerkrankung, die mit Enzephalitis assoziiert ist im Labor nachgewiesen werden.
(2)

Tabelle 1 Diagnosekriterien Enzephalitis. Adaptiert aus (2)

Hauptkriterium	Bewusstseinseintrübung, Lethargie oder Wesensveränderung über 24 Stunden, nicht durch andere Ursachen erklärbar
Nebenkriterien	Fieber >38°C innerhalb von 72 Stunden vor oder nach der klinischen Vorstellung
	Generalisierte oder partielle Anfälle, die nicht vollständig auf eine vorbestehende Anfallserkrankung zurückzuführen sind
	Neuaufreten von fokalen neurologischen Auffälligkeiten
	$\geq 5/\text{mm}^3$ Leukozyten im Liquor
	Veränderungen des Hirnparenchyms in der Bildgebung, die auf eine Enzephalitis hindeuten
	Veränderungen im EEG, die im Einklang mit Enzephalitis stehen

Bei Verdacht auf eine Entzündung der Meningen oder des Hirnparenchyms, der sich aus Anamnese und klinischer beziehungsweise neurologischer Untersuchung erschließt, wird ehestmöglich eine Lumbalpunktion mit anschließender Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (des Liquors) durchgeführt. Bei der Meningoenzephalitis liegt meist eine Pleozytose, also eine Vermehrung der Zellen im Liquor, vor. Vermehrt sind dabei die Leukozyten, davon meistens die Lymphozyten, aber auch Monozyten und Granulozyten. Öfters finden sich auch erhöhte Proteinspiegel und eine erniedrigte Glukosekonzentration, allen voran bei der bakteriellen Entzündung. (2) Zudem ist bei infektiösen ZNS-Erkrankungen (Zentrales Nervensystem) öfters das Laktat im Liquor erhöht und kann, je nach Höhe, in der Unterscheidung zwischen bakteriellen und nichtbakteriellen Erregern hilfreich sein. (3) Meningoenzephalitiden können sich jedoch in der Liquoranalyse auch weitgehend unauffällig zeigen. Es wurden schon Fälle von HSV-Enzephalitis beschrieben, bei denen keine Pleozytose festgestellt werden konnte. Dies betrifft vor allem immunsupprimierte Patienten. (1)

Zur Identifizierung von bakteriellen Erregern werden allen voran Bakterienkulturen und Gramfärbung verwendet (Goldstandard), aber auch die PCR (Polymerase-Chain-Reaction) wird verwendet. Da die Kultur aber mehrere Tage benötigt, verwendet man im Akutfall zur

Erregerdiagnostik eher die PCR, diese dauert nur wenige Stunden. (1) Im Gegensatz dazu werden Viren meist mittels PCR aus dem Liquor, aber auch mithilfe von serologischem Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern erkannt. (2)

Außerdem kann man FilmArray-Meningitis/Enzephalitis-Panels verwenden, welche den gleichzeitigen Nachweis von Bakterien, Viren und Hefen ermöglichen. (1)

Neben den mikrobiologischen Untersuchungen spielen auch das Schädel-MRT (Magnetresonanztomographie) und das EEG (Elektroenzephalogramm) eine wichtige Rolle in der Diagnostik von Meningoenzephalitiden.

Bei Verdacht auf Meningoenzephalitis ist das MRT die Bildgebung der Wahl. Mehrere MRT-Sequenzen werden aufgenommen, jeweils vor und nach der Gabe von Kontrastmittel. Um die Lokalisation und Anzahl der Läsionen des Hirnparenchyms darzustellen, werden FSE-T2- (Fast spin echo) und FLAIR-Sequenzen (Fluid Attenuated Inversion Recovery) durchgeführt. Um Hirnblutungen oder Verkalkungen zu erkennen werden SWI- (susceptibility-weighted imaging) oder T2-Sequenzen verwendet. 3D-TOF-Sequenzen (three-dimensional-time-of-flight) und diffusionsgewichtete Bildgebung werden verwendet, um die möglicherweise vorliegenden zerebrovaskulären Komplikationen wie Ischämie oder Gefäßstenosen zu erkennen. (2)

Im EEG zeigen sich bei der Meningoenzephalitis keine für die Krankheit spezifischen Veränderungen, gewisse Muster können aber Hinweise geben. Zum Beispiel sieht man bei der HSV-Enzephalitis öfters periodische Entladungen und fokale Verlangsamungen, welche betont temporal auftreten. Für das Outcome günstig ist ein normales EEG, demgegenüber sind beidseitige EEG-Veränderungen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. (2)

1.1.2 Therapie

Es ist bekannt, dass eine Meningoenzephalitis mit frühem Therapiebeginn eine bessere Prognose aufweist, als wenn erst verzögert mit der Therapie begonnen wird. Bei bakteriellen Erregern (Pneumokokken, Meningokokken) sollte sofort eine intravenöse Antibiose mit Cephalosporinen der dritten Generation begonnen werden. Handelt es sich um virale Erreger (HSV-1/2, VZV) wird Aciclovir verabreicht. Listerien sind zwar eine seltene Ursache der Meningoenzephalitis, sollten sie aber auftreten, ist es vor allem für Risikopopulationen (Schwangere, Alkoholiker, Immunsupprimierte) wichtig, eine

rechtzeitige Therapie mit Ampicillin (eventuell in Kombination mit Gentamicin) zu erhalten. (4)

Durch die Gabe von Antibiotika kommt es zur Lyse der Bakterien, dadurch setzen die Bakterien ihren Inhalt frei (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) was zu einer systemischen Entzündung mit u.a. Entzündung des Subarachnoidalraums führt. Diese Inflammation geht mit einer ungünstigen Prognose einher, weshalb man Dexamethason bei Verdacht auf bakterielle Meningoenzephalitis entweder vor oder zusammen mit der ersten Antibiotikagabe verabreichen sollte. (4)

Gehirnentzündungen jeglicher Form können zu epileptischen Anfällen führen. In solchen Fällen ist die Gabe von Antikonvulsiva empfohlen, die prophylaktische Gabe hat aber bisher keinen Nutzen gezeigt. (1)

Da es im Rahmen der Erkrankung auch zu einer Erhöhung des Hirndrucks kommen kann, welcher zu weiteren Komplikationen und zu einer schlechteren Prognose führen kann, ist es wichtig, diesen zu überwachen. Sei es anhand klinischer Zeichen (z.B. Vigilanz, Pupillenreaktionen), nicht-invasiven (CT/MRT, Ultraschall der Optikuskervenscheide, transkranieller Ultraschall) oder invasiven Methoden (Hirndrucksonde). (1) Für die Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks gibt es ein Schema, nach dem man vorgeht. Sobald der Verdacht auf einen erhöhten intrakraniellen Druck besteht, sollten allgemeine Maßnahmen getroffen werden, wie Intubation, Blutdruckmanagement, Oberkörperhochlagerung (30°), Kontrolle von Temperatur und Blutzucker und eine Anfallsprophylaxe. In schweren Fällen kann mittels externer Ventrikeldrainage eine sofortige Reduktion des intrakraniellen Drucks erreicht werden. Den Grundstein der medikamentösen Therapie bildet die hyperosmolare Therapie, hier werden vor allem Mannitol und hypertone Kochsalzlösungen eingesetzt. Passagere Hyperventilation und therapeutische Hypothermie kommen ebenfalls zum Einsatz. Bei Versagen der bereits genannten Therapien ist es empfohlen Barbiturate, wie Phenobarbital und Thiopental, zu verabreichen, um den Hirndruck zu kontrollieren. In sehr schweren Fällen findet die Dekompression mittels Kraniektomie Verwendung, dabei wird ein Teil des Schädelknochens entfernt, um dem Hirn mehr Platz zu schaffen. (5)

1.1.3 Prognose

Neben epileptischen Anfällen und erhöhtem Hirndruck dürfen die zerebrovaskulären Ereignisse als Komplikationen von infektiösen ZNS-Erkrankungen nicht vergessen werden. Verschiedene Mechanismen, wie multifokale Angiopathien, fokal infiltrative Gefäßentzündungen und -verengungen, sowie direkte Gefäßwandinvasion und Thrombenbildung, ausgelöst durch die Erreger können zu Schlaganfällen und fokal neurologischen Defiziten führen. Ein Schlaganfall im Rahmen einer Meningoenzephalitis muss aber nicht immer eine Vaskulitis als Ursache haben, er kann auch sekundär bedingt sein durch Hyperkoagulabilität. (6) Diese Krankheitszustände bedürfen einer raschen und gezielten Therapie, da sie vielfach mit schlechtem Outcome assoziiert sind. (7) Da es sich bei den zerebrovaskulären Komplikationen beziehungsweise bei der Vaskulitis um das Hauptthema dieser Arbeit handelt, werden diese in einem eigenen Kapitel besprochen.

Generell haben jene Patient/innen eine schlechte Prognose, die einen schweren Verlauf ihrer Krankheit zeigen und auf der Intensivstation behandelt werden müssen. Für das Outcome spielen auch das Alter (>60 Jahre), der Immunstatus (immunkompromittiert), neurologische Zeichen (Hemiparese/Hemiplegie), die Bildgebung sowie der Beginn der Therapie mit Antibiotika eine Rolle. Patient/innen mit Meningoenzephalitiden, die eine Betreuung auf der Intensivstation benötigen, haben eine Mortalitätsrate von 11-25% und Überlebende zeigen in 15-25% funktionelle Einschränkungen. (1)

1.2 Vaskulitis des zerebralen Nervensystems

Als Vaskulitis wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, bei der es zu einer Entzündung der Gefäßwand kommt. Es können Aorta, große, mittlere und kleine Arterien, Arteriolen, Venolen und Venen betroffen sein. Man unterscheidet prinzipiell zwischen primären und sekundären Vaskulitiden. In weiterer Folge können Vaskulitiden zu Verengungen, Verschlüssen und Nekrosen der Gefäße sowie zur Bildung von Aneurysmen führen. Wenn die Gefäße des Zentralnervensystems betroffen sind, kann es zu einem ischämischen Insult und zu intrakraniellen Blutungen kommen. Sind die Gefäße des peripheren Nervensystems betroffen so kann es zu Polyneuropathien in den betroffenen Bereichen kommen. (8)

Bei den primären Vaskulitiden handelt es sich um Gefäßentzündungen unklarer Ursache, sie werden abhängig von der Gefäßgröße mithilfe der Chapel-Hill-Kriterien eingeteilt. Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis (große Gefäße), Polyarteriitis nodosa (mittlere Gefäße), eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis (kleine Gefäße) sind einige Beispiele davon. (8)

Bei den sekundären Vaskulitiden handelt es sich um Gefäßentzündungen, die durch Infektionen, Medikamente, Toxine oder durch maligne Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen verursacht werden. (8)

Eine primäre ZNS-Angiitis ist eine seltene idiopathische Erkrankung, es sind vor allem die kleinen und mittleren Arterien der Leptomeningen und des Parenchyms betroffen. Die Gefäßentzündungen sind auf die zerebralen Gefäße beschränkt. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 50 Jahre und Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig betroffen. Patient/innen mit primärer ZNS-Angiitis leiden häufig unter subakuten bis chronischen Kopfschmerzen und unter kognitiver Beeinträchtigung, sie können aber je nach betroffenem Areal auch neurologische Ausfallerscheinungen zeigen. Bis zu 50% der Patient/innen erleiden einen Schlaganfall oder eine TIA (Transiente ischämische Attacke). Allgemeinsymptome, wie zum Beispiel Fieber, treten üblicherweise nicht auf. (6)

Bei der sekundären ZNS-Vaskulitis sind die Gefäßentzündungen nicht auf die zerebralen Gefäße beschränkt, es handelt sich um systemische Erkrankungen. Systemische idiopathische Vaskulitiden wie zum Beispiel die Granulomatose mit Polyangiitis, Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, Infektionen, maligne Erkrankungen sowie Drogenabusus können zu Vaskulitiden mit Beteiligung der Hirngefäße führen. (6)

Auch bei den Erkrankungen der Patient/innen, die später bei den Fallberichten besprochen werden handelt es sich um sekundäre Vaskulitiden des Zentralnervensystems ausgelöst durch Infektionen, daher sind Infektionen als Auslöser der Gefäßentzündungen hier von besonderem Interesse. Sowohl Bakterien, Viren und Pilze als auch Parasiten können zur Vaskulitis führen. In folgender Tabelle (Tabelle 2) werden die häufigsten Erreger der infektiösen zerebralen Vaskulitis angeführt.

Tabelle 2 Häufigste Erreger der infektiösen ZNS-Vaskulitis. Adaptiert aus (8)

Viren	HIV
	VZV, HSV, CMV
	Hepatitis-C-Virus
	Parvovirus-B19
Bakterien	Neisserien/Streptokokken/Hämophilus/Staphylokokken/Lysterien/etc. (akute bakterielle Meningitis)
	Mycobacterium tuberculosis
	Treponema pallidum
	Borrelia burgdorferi
	Leptospiren
	Brucellen
	Mycoplasma pneumoniae
	Rickettsien
	Bartonella henselae
Pilze	Aspergillus fumigatus
	Cryptococcus neoformans
	Histoplasma capsulatum
	Candida albicans
	Coccidioides immitis
	Mukormykose
Parasiten	Neurozystizerkose
	Zerebrale Schistosoma
	Zerebrale Malaria
	Amerikanische Trypanosomiasis

Viele Erreger dringen direkt in die Gefäßwand ein und führen somit zu einer Entzündung. Es kommt aber durch den Kontakt mit den Antigenen auch zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, welche selbst die Gefäßwand schädigen. Auch Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten können rekrutiert werden. Zusätzlich werden autoimmune T- und B-Zellreaktionen als Cofaktoren der Entstehung von Vaskulitiden durch Infektionen diskutiert. (8)

Bei den infektiösen ZNS-Vaskulitiden sind Arterien häufiger betroffen als Venen, vor allem große und mittlere Arterien. Durch die Invasion und Schädigung der Gefäßwand kommt es zu Stenosen und Gefäßwandverschlüssen. Diese Veränderungen können angiographisch gut dargestellt werden. (6)

Die neurologischen Symptome der sekundären ZNS-Vaskulitis sind jenen der primären sehr ähnlich. Neben Kopfschmerzen, kognitiven Störungen und neurologischen Defiziten kann es auch zu Anfällen, Enzephalopathie, kranialer Neuropathie, episodischen fokalen neurologischen Ausfällen sowie Bewegungsstörungen kommen. Grundsätzlich präsentiert sich die zerebrale Vaskulitis häufiger als ischämischer und seltener als hämorrhagischer Schlaganfall. Im Gegensatz zur primären ZNS-Angiitis können Patient/innen mit sekundären ZNS-Vaskulitiden auch extraneurologische Symptome, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, und Allgemeinsymptome aufzeigen. (6)

Betrifft die ZNS-Vaskulitis große Gefäße, so präsentieren sich die Patient/innen mit Schlaganfall-Symptomen. Sie zeigen fokale Ausfallserscheinungen, Kopfschmerzen, aber auch Bewegungsstörungen und kraniale Neuropathien. Ein klinisches Bild mit epileptischen Anfällen und Enzephalopathie inklusive Verhaltensveränderungen, Bewusstseinsstörungen und Stimmungsschwankungen bieten typischerweise Patient/innen mit ZNS-Vaskulitis der kleinen Gefäße. Diese Patient/innen zeigen globale Ausfallserscheinungen, fokale Defizite sind selten. Sind die kleinen Gefäße betroffen, so kann man dies nicht in der Angiographie darstellen. (9)

Die infektions-assoziierte ZNS-Vaskulitis kann klinisch der primären ZNS-Angiitis ähneln. Da die beiden Krankheitsbilder jeweils einer anderen Therapie bedürfen ist es wichtig eine genaue Untersuchung zu unternehmen, um die richtige Diagnose zu stellen. (6)

1.2.1 Differentialdiagnosen der zerebralen Vaskulitis

Neben der ZNS-Vaskulitis gibt es noch andere Erkrankungen der zerebralen Gefäße, die sich klinisch oft sehr ähnlich präsentieren wie die Vaskulitis. Im Unterschied zu den Vaskulitiden findet man bei diesen Erkrankungen in der Gefäßbiopsie keine Entzündung in der Gefäßwand. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), das Susac-Syndrom, die zerebrale autosomal-

dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL) und das Antiphospholipid-Syndrom.

Beim RCVS, welches die wichtigste und häufigste Differentialdiagnose darstellt, kommt es wie bei der ZNS-Vaskulitis zu Gefäßverengungen, jedoch sind diese reversibel. Mehrere Auslöser, wie vasoaktive Medikamente, Drogenmissbrauch, Schwangerschaft etc., konnten identifiziert werden. Das Krankheitsbild beginnt mit akut einsetzendem reversiblen Vernichtungskopfschmerz, neurologische Ausfallerscheinungen können auftreten. Das klinische Erscheinungsbild variiert, es kann auch zum ischämischen Insult, zu Hirnblutungen oder Krampfanfällen kommen. Die Diagnose wird vorrangig bei eindeutigen Symptomen klinisch gestellt, eine Liquoranalyse ist meist unauffällig, in der Biopsie zeigen sich keine entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände. Die Therapie erfolgt konservativ ua. mit Calciumkanalblockern und Magnesiumsulfat. (6)

Beim Susac-Syndrom handelt es sich um eine seltene, vermutlich autoimmun bedingte Erkrankung der Endothelien. Neben den zerebralen Gefäßen sind auch Gefäße in Retina und Innenohr betroffen, es kommt zu mikroangiopathischen Verschlüssen der Arteriolen. Das führt zu der typischen klinischen Trias: Enzephalopathie, retinaler Arterienastverschluss und Hörstörung. Das Susac-Syndrom betrifft vor allem junge Frauen.

Eine weitere Differentialdiagnose, CADASIL, ist eine durch Genmutation (Notch3-Gen) ausgelöste seltene Erkrankung, welche sich mit Migräne, TIAs, Insulten sowie psychischen und kognitiven Störungen präsentiert.

Beim Antiphospholipid-Syndrom kommt es zur Bildung von Antiphospholipid-Antikörper, welche zu erhöhter Thromboseneigung führen. Angiographisch zeigen sich bei diesem Syndrom gleichartige Veränderung wie bei der Vaskulitis, jedoch sind diese Veränderung durch Thrombosen verursacht und nicht durch Gefäßwandentzündung und -schädigung. Die Patient/innen können Anfälle, neuropsychiatrische und kognitive Störungen zeigen. (6)

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnose der ZNS-Vaskulitis stellt eine Schwierigkeit dar. Sie kann nur mittels Biopsie gesichert werden, diese hat jedoch eine niedrige Sensitivität und zeigt falsch-negative Ergebnisse in bis zu 25%. Gründe dafür können unter anderem Stichprobenfehler, Unzugänglichkeit zum betroffenen Areal und die Gefahr der Schädigung des Gewebes

sein. Wichtig ist die Hirnbiopsie auch um andere Ursachen wie maligne Erkrankungen auszuschließen. (6)

1.2.2.1 Laboruntersuchungen

Unabdingbar für die Diagnose sind eine genaue Anamnese inklusive Krankheitsverlauf und eine sorgfältige klinische Untersuchung. In weiterer Folge sind Laboruntersuchungen, mit Blutbild, Stoffwechselfeld, Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit) und Harnanalyse notwendig. Die Entzündungsparameter können Hinweise geben, ob es sich um eine primäre ZNS-Angiitis oder um eine sekundäre ZNS-Vaskulitis handelt, da sie bei letzterer erhöht sind und bei der primären ZNS-Angiitis meist normal sind. Bei Verdacht auf systemische Vaskulitis oder sonstige Autoimmunerkrankung kann man das Blut auf Autoantikörper, wie zum Beispiel ANA (Anti-nukleäre-Antikörper) und ANCA (Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper) untersuchen. Bei der infektiösen ZNS-Vaskulitis ist es essenziell zu wissen um welche Erreger es sich handelt, um mit einer passenden Therapie zu starten. Dazu werden Blutkulturen und Liquorkulturen abgenommen.

Wenn das Vorliegen einer ZNS-Vaskulitis vermutet wird, sollte immer eine Liquorpunktion durchgeführt werden. Vorher müssen ein erhöhter Hirndruck und andere Kontraindikationen für die Lumbalpunktion ausgeschlossen werden. Nicht nur bei den sekundären ZNS-Vaskulitiden kommt es zu Auffälligkeiten in der Liquoranalyse, auch die primäre ZNS-Angiitis zeigt eine Erhöhung von Leukozyten und Proteinen. Aber auch mit der Liquoruntersuchung kann eine Vaskulitis nicht bewiesen werden, sie zeigt wie auch die anderen Laboruntersuchungen nur unspezifische Zeichen einer Inflammation. (6)

1.2.2.2 Bildgebung

In der Bildgebung des ZNS werden vor allem CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) verwendet. Aufgrund der höheren Sensitivität wird jedoch das MRT bevorzugt. Man muss jedoch wissen, dass auch die Auffälligkeiten in der Bildgebung nicht spezifisch für die ZNS-Vaskulitis sind, auch andere Erkrankungen können ähnliche Veränderungen zeigen. (6)

Bei der ZNS-Vaskulitis kann man zum Teil multiple ischämische Infarkte im Kortex, subkortikal und in der weißen und grauen Substanz finden. Hirnblutungen zeigen sich seltener, sie treten meist in Kombination mit ischämischen Schlaganfällen auf. Um intrakranielle Blutungen festzustellen, wird häufig das CT verwendet. Im MRT sieht man

in der weißen Substanz mehrere nichtspezifische Areale mit Hyperintensitäten. Gibt man zusätzlich Kontrastmittel, kann man Informationen über die Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke und über die Inflammation der zerebralen Gefäße erhalten. Außerdem können Patient/innen mit Vaskulitis des ZNS im MRT verstärkte Kontrastmittelaufnahme der Leptomeningen und parenchymale Läsionen aufweisen. Ebenfalls kann es zur Verdickung und Kontrastverstärkung der Gefäßwand kommen, wobei die Kontrastverstärkung bei der ZNS-Vaskulitis häufiger vorkommt als bei anderen Gefäßerkrankungen und für eine Entzündung der Gefäßwand spricht. Bei den Folgeuntersuchungen im Rahmen der Genesung sollte die Kontrastmittelaufnahme wieder abnehmen. (6)

Um die Gefäße gut darstellen zu können werden MR- und CT-Angiographie verwendet. Bei der ZNS-Vaskulitis stellen sich die Gefäße durch abwechselnd Stenosen und darauffolgende Dilatationen als Perlenketten dar. Aber auch andere Vaskulopathien, wie Atherosklerose und Vasospasmen, können sich in der Angiographie als aneinandergereihte Gefäßperlen darstellen. Auch der transkranielle Dopplerultraschall kann bei der Diagnose helfen, da er bei den oben erwähnten Gefäßverengungen eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit darstellen kann. (6,10)

Wenn sowohl das MRT als auch die Liquoranalyse normal sind, ist eine ZNS-Vaskulitis unwahrscheinlich (hoher negativer prädiktiver Wert). (6)

1.2.2.3 Hirnbiopsie

Die Hirnbiopsie mit darauffolgender histopathologischer Beurteilung des entnommenen Gewebes bleibt weiterhin der Goldstandard in der Diagnostik der ZNS-Vaskulitis. Die Proben werden normalerweise aus den in der Bildgebung festgestellten Läsionsorten entnommen. Sollte dies nicht möglich sein kann man alternativ Proben vom Temporallappen der nicht dominanten Seite, sowie von den Leptomeningen und des Kortex entnehmen. Eine Biopsie sollte im Fall einer chronischen Meningitis und bei Verdacht auf Infektion oder Malignität als Auslöser der Gefäßveränderungen durchgeführt werden. Wenn die Laboruntersuchungen und die Bildgebung nicht schlüssig sind, sollte ebenfalls eine Hirnbiopsie erwogen werden. Aber wie bereits weiter oben erwähnt hat auch die Hirnbiopsie eine niedrige Sensitivität und liefert in 25% der Fälle falsch negative Ergebnisse. (6)

1.2.3 Therapie

Für die Therapie der ZNS-Vaskulitis gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien. Daher erfolgt die Therapie meist aufgrund von retrospektiven Beobachtungen und Expertenmeinung. Die Therapie unterscheidet sich auch zwischen primären und sekundären ZNS-Vaskulitiden.

Patient/innen mit primärer ZNS-Angiitis erhalten initial eine Hochdosis-Kortisontherapie intravenös oder oral und je nach Schweregrad zusätzlich Cyclophosphamid, ebenfalls intravenös oder oral. Cyclophosphamid wird dann für drei bis sechs Monate weitergegeben, bis es zur Remission kommt. Zur Erhaltung der Remission wird dann Azathioprin oder Mycophenolat mofetil verabreicht. Wichtig ist es auch während der Therapie regelmäßig die Krankheitsaktivität zu beurteilen. Sollten die Patient/innen nicht auf die oben genannte Therapie ansprechen, müssen andere Ätiologien in Betracht gezogen werden. Um die Krankheitsaktivität einschätzen zu können, müssen die klinischen Symptome regelmäßig evaluiert und vier bis sechs Wochen nach Beginn der Therapie und dann alle drei bis vier Monate ein MRT durchgeführt werden. Eventuell kann man auch Liquorpunktionen zur Beurteilung der Inflammation heranziehen. Neben der oben genannten Therapie gibt es einige wenige Berichte darüber, dass Patient/innen mit primärer ZNS-Angiitis, die nicht auf Glukokortikoide und Cyclophosphamid angesprochen haben, erfolgreich mit TNF- α -(Tumornekrosefaktor) Inhibitoren und Rituximab behandelt wurden.

Da es sich bei den genannten Wirkstoffen um Immunsuppressiva handelt, ist eine Infektionsprophylaxe essenziell. Bei längerer Kortisontherapie muss auch an eine Osteoporoseprophylaxe sowie einen Magenschutz gedacht werden, um den entsprechenden Nebenwirkungen entgegenzuwirken. (6)

Im Fall einer ZNS-Vaskulitis ausgelöst durch systemische Vaskulitis oder sonstige autoimmune Genese erfolgt die Therapie je nach Grundkrankheit. Es werden ebenfalls Hochdosis-Glukokortikoide und Immunsuppressiva verabreicht. (6)

Liegt der ZNS-Vaskulitis eine Infektion zugrunde, sei es durch Bakterien, Viren, Parasiten, oder Pilze, so steht die spezifische antimikrobielle Therapie an erster Stelle. Bei viralen Infektionen werden Virostatika verabreicht, wie zum Beispiel Aciclovir bei HSV oder VZV. Gegen bakterielle Erreger werden Antibiotika gegeben, wie etwa Ceftriaxon oder

Doxycyclin bei Neuroborreliose. Pilzinfektionen werden mit Antimykotika, wie Flucytosin, Azolen und Amphotericin B behandelt, Parasiten werden mit Praziquantel und Albendazol bekämpft. (10)

Die Therapie der infektiösen zerebralen Vaskulitis mit Kortikosteroiden ist umstritten. Es gibt keine klinischen Studien, die einen positiven Effekt von Steroiden in Kombination mit Aciclovir bei VZV nachweisen, dennoch wird die zusätzliche Gabe von Methylprednisolon von einigen Experten bei einer VZV-Vaskulitis empfohlen. Einige Daten zeigen, dass bei bakterieller ZNS-Vaskulitis die Gabe von Dexamethason möglicherweise das Outcome verbessert. Jedoch kann es bei der Behandlung mit Kortikosteroiden zu verzögerten zerebrovaskulären Komplikationen kommen. Für die Neurozystizerkose gibt es Berichte, die einen Benefit der Behandlung mit Steroiden zeigt, das Risiko für Schlaganfälle soll dadurch vermindert werden. (10)

Die Behandlung von bereits stattgehabten Schlaganfällen erfolgt mit Thrombozytenaggregationshemmern, akut werden Thrombolyse sowie eventuell endovaskuläre und chirurgische Eingriffe eingesetzt. (10)

1.2.4 Prognose

Die primäre ZNS-Angiitis ist mit schlechtem Outcome durch schwere neurologische Defizite und wiederholte Schlaganfälle, die letzten Endes zum Tod führen, assoziiert. Durch die Therapie mit Glukokortikoiden allein oder in Kombination mit Cyclophosphamid konnte man jedoch retrospektiv eine Verbesserung der Prognose feststellen. Die Patient/innen zeigen eine hohe Ansprechrage, in einigen Fällen kann es zu Rezidiven kommen, jedoch haben diese Patient/innen bei längerer Gabe der Therapie ein ähnliches Outcome wie jene Patient/innen ohne Rezidive. Die Patienten-Kohorten, welche retrospektiv analysiert wurden, zeigten unterschiedliche Rezidivraten, meist jedoch unter 35%. Je nach untersuchter Kohorte liegt die Mortalität zwischen 6-23%. (6) Eine frühzeitige Diagnose und sofortige Therapie der primären ZNS-Angiitis scheinen mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein. (6)

Für die schlechte Prognose der infektiösen Meningoenzephalitiden sind die zerebrovaskulären Komplikationen verantwortlich. Die Einnahme von Immunsuppressiva, Diabetes mellitus, Asplenie, Alkoholmissbrauch und eine Infektion mit HIV stellen Risikofaktoren für die Infektion des ZNS dar, während höheres Alter, eine Infektion mit Pneumokokken, lokale Infektionen wie Sinusitis und Otitis als Infektionsherd und

Immunkompromittierung das Risiko für einen Schlaganfall aufgrund der Meningitis erhöhen. (10) Studien haben gezeigt, dass bei 25% der Patient/innen mit bakterieller Meningitis ein Schlaganfall auftritt, was zu einer hohen Mortalitätsrate von 32% führt. (11)

1.3 Andere zerebrovaskuläre Komplikationen der Meningoenzephalitis

1.3.1 Sinusvenenthrombose

Die zerebralen Hirnvenen und duralen Sinus weisen keine Venenklappen auf, dadurch kann das Blut abhängig vom Druckgradienten in beide Richtungen strömen, was diese Gefäße anfällig für eine Thrombose macht. Außerdem kann es durch die Meningoenzephalitis zur Entzündung der Gefäßwand kommen, was zu einer Gefäßverengung führt und ebenfalls eine Thrombose begünstigt. (12)

1.3.2 Aneurysmen

Durch lokale Infektionen, wie eine Meningitis, kann es in seltenen Fällen zur Bildung von intrakraniellen infektiösen Aneurysmen kommen. Das Risiko, dass diese Aneurysmen rupturieren ist niedrig, aber die Ruptur geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität von bis zu 80% einher. Die Prädilektionsstelle für die intrakraniellen infektiösen Aneurysmen befindet sich an der Arteria cerebri media und ihren Ästen. Die Patient/innen präsentieren sich anfangs meist mit Fieber und zeigen später neurologische Defizite oder Symptome einer Subarachnoidalblutung. Wichtig ist eine frühzeitige Diagnose mittels Angiographie, damit man eine Ruptur und deren Folgen verhindern kann. Therapeutisch kommen Medikamente, chirurgische oder endovaskuläre Eingriffe zum Einsatz. (13)

1.3.3 Moyamoya-Syndrom

Die Moyamoya-Erkrankung ist eine seltene idiopathische zerebrale Angiopathie, bei der es zu progressiven Stenosen der intrakraniellen Arterien kommt. Betroffen ist vor allem der vordere Kreislauf mit A. carotis interna, A. cerebri media und A. cerebri anterior. Zur Kompensation der verminderten Blutversorgung des Hirngewebes in diesem Bereich, werden neue Gefäße beziehungsweise Gefäßkollateralen gebildet. (14) Moyamoya kommt aus dem Japanischen und bedeutet so viel wie „wolkig, wie eine Rauchwolke“, und da die neugebildeten Gefäße in der Angiographie nebelig beziehungsweise wolkig erscheinen, wurde dieser Name für dieses Krankheitsbild gewählt. (15)

Auch nach einer bakteriellen Meningitis kann das Moyamoya-Syndrom auftreten, jedoch treten die Symptome dieses Syndroms im Vergleich zu anderen zerebrovaskulären Komplikationen der Meningitis erst verspätet nach Wochen bis Jahren auf. Es kann zu Hirnblutungen, TIA, Schlaganfall, epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen und Bewegungsstörungen kommen. Die Pathogenese des postinfektiösen Moyamoya-Syndroms ist unbekannt, eventuell kommt es durch die Infektion zu einer Autoimmunreaktion, die in weiterer Folge zu den Stenosen führt. Da es sich um eine seltene Komplikation handelt, gibt es keine Richtlinien für die Therapie, bisher wurden Methylprednisolon und Cyclophosphamid, sowie Aspirin und Thrombozytenaggregationshemmer angewendet. Das postinfektiöse Moyamoya-Syndrom ist oft mit schlechtem Outcome mit frühem Tod assoziiert. (14)

2 Material und Methoden

Die zerebrale Vaskulitis stellt eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation von erregerbedingten Meningoenzephalitiden dar. Die Seltenheit dieser spezifischen Komplikation macht übliche Kohortenstudien und statistische Auswertungen unmöglich, es bleiben nur Analysen von Einzelfällen. Im Rahmen der Diplomarbeit wurden ausgewählte klinische Fälle, die zwischen 2017 und 2023 auf der neurologischen Intensivstation des Universitätsklinikums für Neurologie in Graz behandelt wurden, genauer betrachtet und in anonymisierter Form aufgearbeitet. Insgesamt gab es in dieser Zeit (1. Jänner 2017 bis 31. Dezember 2023) 1509 Aufnahmen und 746 Verlegungen auf die Intensivstation der Universitätsklinik für Neurologie in Graz. Von den insgesamt 2255 Aufnahmen und Verlegungen wiesen lediglich 108 Patienten (4,79% aller Patient/innen) eine Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis als Diagnose auf. Hierbei ist zu beachten, dass Enzephalitis und Myelitis in der Statistik unter den gleichen Diagnosecode fallen und somit zwischen den beiden Entitäten nicht unterschieden werden kann.

Nur sehr wenige Patient/innen hatten zusätzlich eine zerebrale Vaskulitis. Die genaue Anzahl ist nicht näher bekannt, da eine Vaskulitis bei den intensivmedizinischen Patient/innen im ausgewählten Zeitraum nie als Hauptdiagnose erfasst wurde und somit nicht in der Statistik als „Vaskulitis“ aufscheint.

Tabelle 3: Aufschlüsselung der Fallzahlen nach Hauptdiagnose und Jahr

	Meningitis	Encephalitis/Myelitis	Gesamt
2017	4	3	7
2018	10	7	17
2019	6	14	20
2020	2	11	13
2021	6	7	13
2022	5	10	15
2023	10	13	23
Gesamt:	43	65	108

Die 5 Fälle, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, wurden aufgrund von klinisch relevanten Komplikationen durch zerebrale Vaskulitiden selektiert. Der Krankheitsverlauf, etwaige Risikofaktoren, mögliche Prophylaxe und spezifische Therapien wurden mit der Literatur gegenübergestellt und diskutiert.

Im Rahmen der Arbeit habe ich mich zusätzlich intensiv mit der Literaturrecherche zur zerebralen Vaskulitis als Komplikation einer Meningoenzephalitis auseinandergesetzt. Die Literatursuche erfolgte mit der Datenbank PubMed. Da es sich um eine seltene Komplikation handelt, gestaltete es sich zunächst schwierig, geeignete Literatur zu finden. Bei den meisten Quellen handelt es sich um Case Reports.

Die behandelten Fälle wurden mittels Ethikvotum (Antragsnummer EK 36-272 ex 23/24) vom 22.05.2024 für die Bearbeitung und Präsentation im Rahmen dieser Diplomarbeit freigegeben. Auch auf Anamnese, klinische Verläufe und Labor- sowie MRT-Befunde, welche im Rahmen der Diplomarbeit dargestellt werden, wurde im Ethikvotum Bezug genommen.

3 Ergebnisse

3.1 Fallberichte

3.1.1 A.F., männlich, 73 Jahre - Kryptokokken

Aufgrund einer Abducensparese links und wiederkehrenden Schwindelzuständen sowie subfebrilen bis febrilen Körpertemperaturen wurde Herr A.F. im August 2017 im LKH Feldbach vorstellig. Zur weiteren Abklärung wurde er stationär aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt litt der Patient schon seit 3 Jahren an Morbus Waldenström und wurde diesbezüglich auf der Onkologie in der Steiermark behandelt. Die Chemotherapie setzte sich aus 6-Zyklen mit 5-Fluoruracil, Adriamycin und Cyclophosphamid zusammen. Arterielle Hypertension, ein sekundärer Antikörpermangel, rezidivierende Episoden von transfusionsbedürftiger Anämie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ II, Sigmadivertikulose, Nephrolithiasis und Prostatahyperplasie zählten zu den weiteren Diagnosen des Patienten.

Es wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon einmal täglich und Piperacillin/Tazobactam dreimal täglich eingeleitet. Jedoch trat ein Zustand der zunehmenden Desorientierung auf. Im CT und MRT des Hirns konnte man Zeichen einer chronischen Mikroangiopathie feststellen, zusätzlich zeigte ein MRT der Wirbelsäule leichte noduläre Verdickungen der Meningen.

Bei Verdacht auf Meningeosis lymphomatosa im Rahmen der Grunderkrankung wurde eine Liquorpunktion durchgeführt, der anfängliche Verdacht konnte aber nicht bestätigt werden. Jedoch wurde in der Liquorkultur eine Infektion mit *Cryptococcus neoformans* nachgewiesen. Der Liquorbefund wird überblicksmäßig in folgender Tabelle (Tabelle 4) dargestellt.

Tabelle 4

	1. Liquorpunktion	2. Liquorpunktion
Zellzahl	6/ μ l	10/ μ l
Laktat	10,8 mmol/l	7,9 mmol/l
Glukose	30 mg/dl	61 mg/dl
Gesamteiweiß	166 mg/dl	101 mg/dl
Kryptokokken	positiv	positiv

Tabelle 3 A.F.: Erste Liquorpunktion (Beurteilung): Nach Korrektur der Blutbeimengung normale Zellzahl, gemischtes Zellbild, dazwischen auffällige Zellformationen, Laktat hochpathologisch, Glukose deutlich erniedrigt, Gesamteiweiß erhöht. Zweite Liquorpunktion (Beurteilung): Nach Korrektur der Blutbeimengung normale Zellzahl, gemischtes Zellbild, dazwischen auffällige Zellformationen.

Trotz adäquater antiinfektiver Therapie der Kryptokokken-Meningoenzephalitis mit Voriconazol (Antimykotikum) und Dexamethason kam es zur klinischen Verschlechterung, der Patient war in somnolenten Zustand und wurde auf die Intensivstation verlegt. Dort kam es zu zunehmender Vigilanzminderung und respiratorischer Insuffizienz, weshalb A.F. intubiert werden musste.

Ein MRT des Gehirnschädels, welches noch in Feldbach durchgeführt wurde, zeigte multiple ischämische Infarkte in sämtlichen Stromgebieten, welche in erster Linie auf eine Begleitvaskulitis zurückzuführen waren. Zudem zeigte dieses MRT eine Erweiterung der Ventrikel als Ausdruck einer Liquorabflußstörung bei sehr hohem Eiweißgehalt des Liquors.

Aufgrund seines Zustandes wurde der Patient nach Graz an die Universitätsklinik für Neurologie verlegt. Dort wurde nach infektiologischem Konsil die antimykotische Therapie auf Amphotericin B in Kombination mit Fluconazol umgestellt. Aufgrund von Zeichen der Liquorabflusstörung wurde sofort eine extraventrikuläre Ventrikeldrainage angelegt, diese förderte aber nur sehr wenig Liquor.

Im Verlauf des weiteren Aufenthalts trat eine Panzytopenie auf, zusätzlich stiegen die Entzündungswerte und es kam zu Fieber, was auf eine beatmungs-assoziierte Pneumonie zurückzuführen war, weshalb Cefepim, ein weiteres Antibiotikum, eingeleitet wurde. Auch

nach Absetzen der Sedierung war Herr A.F. weiterhin komatös, jedoch zeigte er im ASB-Modus der Beatmung (Assistierte Spontanatmung) eine suffiziente Spontanatmung. Laut Angehörigen wollte der Patient nie ein Pflegefall werden, daher wurde zusammen mit diesen und der Ethik-Komitee beschlossen, auf weitere intensivmedizinische Maßnahmen zu verzichten. Die Antibiose wurde beendet, es wurden keine weiteren Katecholamine verabreicht und es erfolgte eine Umstellung auf eine rein palliative Analgosedierung. Anfang September 2017, 21 Tage nach Symptombeginn, verstarb der Patient an seiner Erkrankung.

Abbildung 1 A.F.: Bildgebung

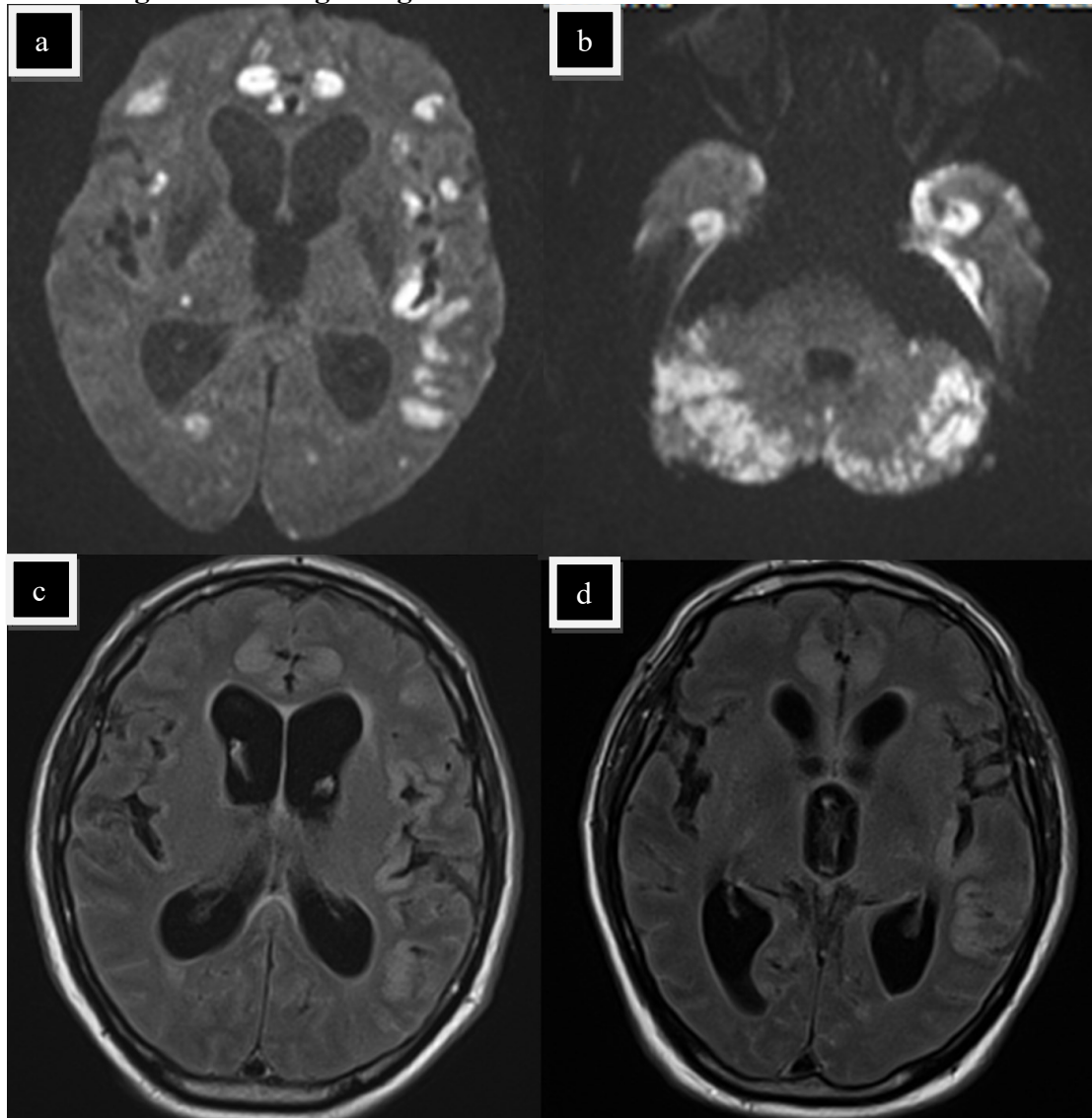


Abb. 1a-b: In der DWI-Sequenz zeigen sich multiple disseminierte und teilweise konfluierende Läsionen in nahezu allen Bereichen des Hirns

Abb. 1c-d: Erweiterung des dritten und beider Seitenventrikel mit typischer Ballonierung der Hinterhörner, was auf einen akuten Hydrocephalus hinweist

3.1.2 K.Z., weiblich, 57 Jahre – Pneumokokken

Im Jänner 2021 wurde die Patientin aufgrund von vor drei Tagen plötzlich aufgetretenen Kopfschmerzen im LKH Hartberg vorstellig. Außerdem klagte die Patientin über Erbrechen, Fieber, einmaligen Durchfall und zunehmendes Schwächegefühl. Frau K.Z. suchte aufgrund der zu dieser Zeit stattfindenden Covid-19 Krise nicht direkt medizinische Hilfe, sondern erst nach drei Tagen, innerhalb dieser sich ihr Zustand immens verschlechtert hatte, im Labor zeigten sich Hinweise auf eine systemische Infektion, bzw. einer Sepsis (Leukozyten 18.5 G/l, CRP 441.4mg/dl, PCT 4.60 ng/ml, Il-6 750 pg/ml). Es wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt und dabei eine bakterielle Meningoenzephalitis mit Nachweis von Pneumokokken festgestellt. Als relevante Vorerkrankung ist die 1992 erfolgte Splenektomie nach einem Autounfall zu erwähnen, leider war die Patientin nachfolgend nicht gegen Pneumokokken geimpft worden. Die Splenektomie machte die Patientin anfällig für Infektionen mit bekapselten Bakterien, wie zum Beispiel eben die Pneumokokken.

16)

Trotz entsprechender Behandlung mit den Antibiotika Ampicillin und Cefotaxim, sowie mit Dexamethason kam es zur Verschlechterung der Vigilanz, was in weiterer Folge zu einem Sturz aus dem Bett führte. Bedingt durch den Sturz wurde ein CT des Schädels durchgeführt, darin zeigte sich eine neue aufgetretene 5mm große Hyperdensität mit dezent hypodensem Rand in der frontoparietalen Region, was zu dieser Zeit von den Radiologen als traumatische Läsion anlässlich des Sturzes interpretiert wurde. Da sich der Zustand auch anschließend nicht besserte und die Patientin mittlerweile komatös war, war eine Intubation erforderlich. Folgende MRT-Bilder des Hirns wiesen FLAIR- und T2-hyperintense Läsionen mit Diffusionsrestriktion in der subkortikalen weißen Substanz auf, zusätzlich konnte man Hämosiderin-Ablagerungen vorfinden. Die größte dieser Läsionen war rechts frontal zu sehen und wurde von einem angrenzenden Ödem begleitet, in diesem Bereich fand sich außerdem eine kleine kortikale Blutung. Dies wurde nun von den Radiologen als mögliches Zeichen einer frühen Hirnentzündung der rechten frontalen Region, ohne Abszessbildung, gedeutet. Weder in der Nase noch in den Ohren konnte ein Entzündungsherd ausfindig gemacht werden, jedoch konnte man im Lungenröntgen ein entzündliches Infiltrat im rechten Lungenflügel feststellen.

Für die weitere Therapie wurde Frau K.Z. nach Graz an die Universitätsklinik für Neurologie verlegt. Aufgrund eines CRP-Anstiegs wurde von Cefotaxim auf Meropenem gewechselt und zusätzlich Vancomycin verabreicht. Aufgrund weiter steigender Entzündungsparameter wurde die antibiotische Therapie nochmals umgestellt auf Cefepim und Levofloxacin. Im Rahmen eines Aufwachversuches wurde die Patientin aufgrund suffizienter Atmung wieder extubiert, da sie aber weiterhin in einem komatösen Zustand ohne ausreichende Schutzreflexe verblieb, wurde sie wieder re-intubiert.

Im Folgenden wurde ein weiteres Schädel-CT durchgeführt, dieses zeigte nun eine zirka 1,3 cm haltende Parenchymlutung fronto-basal links sowie beidseits ausgedehnte Marklager-Hypodensitäten. In der angeschlossenen CT-Angiographie zeigte sich die Arteria cerebri media beidseits sehr kaliberschwach. Passend dazu konnte man in der Neurosonographie eine hochgradige Strömungsbeschleunigung in der Arteria cerebri media beidseits feststellen. In Zusammenschau mit der Klinik wurde dies in erster Linie durch eine Vaskulitis im Rahmen der Pneumokokkenmeningoenzephalitis interpretiert. Um die Prognose besser abschätzen zu können wurde ein MRT des Gehirnschädels veranlasst, in welchem man ausgedehnte diffusions-positive Areale in beiden Großhirnhemisphären finden konnte. Diese waren primär den multiplen Infarkten im Rahmen der Vaskulitis zuzuordnen.

Nach Erhebung des mutmaßlichen Patientenwillens mit der Familie und Einholung eines Ethikkonsils wurde aufgrund der sehr ausgedehnten Befunde beschlossen, mit einer rein palliativen Therapie fortzufahren. Die Patientin wurde extubiert und verstarb Mitte Februar 2021, 30 Tage nach Symptombeginn.

Abbildung 2 K.Z.: Bildgebung

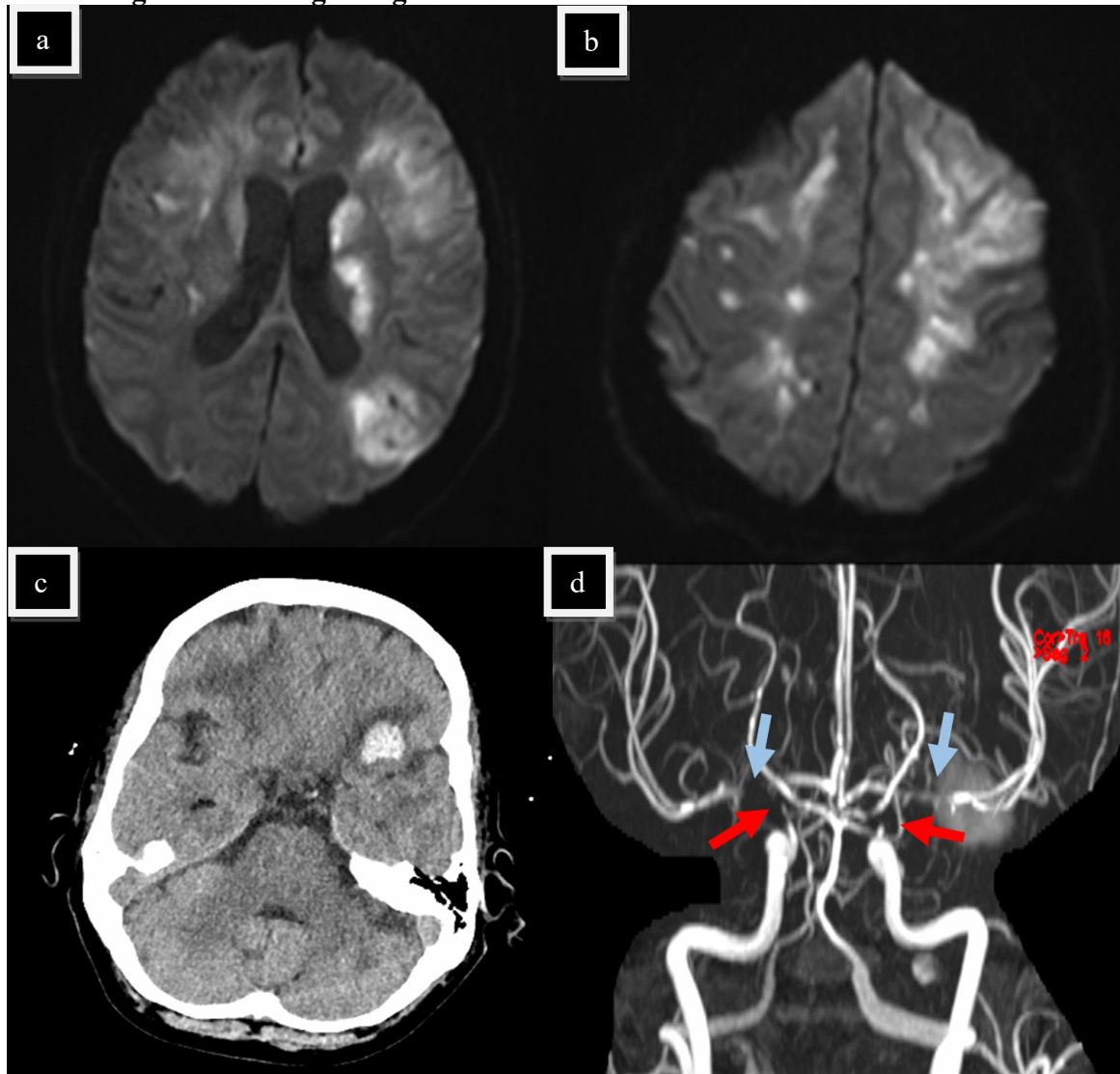


Abb. 2a-b: Extensive bi-hemisphärische Signalalteration in der DWI-Sequenz, deutet auf eine akute Ischämie aufgrund einer diffusen zerebralen Vaskulitis

Abb. 2c: Intrakranielle Blutung im Frontallappen in einem CT-Scan

Abb. 2d: Diffuse Kaliberirregularitäten in mehreren zerebralen Gefäßen, auch beidseits an der A. carotis interna distal (rote Pfeile) und an beiden mittleren Zerebralarterien (blauer Pfeil).

3.1.3 M.P., weiblich, 58 Jahre – Borrelien

Die Patientin wurde im Februar 2021 im LKH Graz II/Süd aufgrund eines Ponsinfarkts links mit verwaschener Sprache und Ataxie der rechten oberen Extremität zur stationären Behandlung aufgenommen. Es wurde eine systemische Lyse durchgeführt, wodurch es zu einer vollständigen Rückbildung der Beschwerden kam. Zur Sekundärprophylaxe wurde Thrombo-ASS (Acetylsalicylsäure) eingeleitet und zusätzlich ein Statin und Amlodipin verabreicht, da die Patientin an Hypercholesterinämie und arterieller Hypertension litt. Die Patientin konnte daraufhin entlassen werden.

Bereits zwei Tage später wurde die Patientin aufgrund einer neu aufgetretenen Sprechstörung begleitet von Gangunsicherheit, Ataxie und Kopfschmerzen im Bereich des Hinterkopfs erneut im LKH Graz II vorstellig. Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurde ein Schädel-MRT durchgeführt, in welchem sich symmetrische, beidseitige Diffusionsrestriktionen im lateralen Aspekt der Pons zeigten. Daher wurde die Sekundärprophylaxe von Thrombo-ASS auf Plavix umgestellt. Zehn Tage nach dem Neuauftreten der Symptome kam es zu einer neuerlichen Verschlechterung mit einer Halbseitensymptomatik links begleitet von einer schweren Dysarthrie, einer linksseitigen Facialis-Parese und Blickrichtungsnystagmus. In einem erneut durchgeführten MRT wurde eine weitere Diffusionsrestriktion im Pons paramedian rechts festgestellt, während sich die vom ersten MRT bekannte Diffusionsrestriktion bereits rückläufig zeigte. In der Neurosonographie konnte man außerdem eine deutliche Strömungsbeschleunigung im P2-Segment der Arteria cerebri posterior sehen, was auf einen möglichen Vasospasmus hinweist. Da der Verdacht einer Vaskulitis bestand wurde die Patientin für weitere Untersuchungen an das Universitätsklinikum für Neurologie am LKH Graz verlegt.

Aus der Langzeitanamnese war bekannt, dass sich M.P. bereits zwei Monate vor dem stationären Aufenthalt krank fühlte und intermittierend febrile Temperaturen auftraten. Sie konnte Pusteln im Bereich des Bauches, vor allem linksseitig bis zum Rücken verlaufend, beobachten, welche sich mit der Zeit zurückbildeten. In dieser Zeit vernahm die Patientin außerdem einen ungewollten Gewichtsverlust von drei Kilogramm. Während des ersten stationären Aufenthalts am LKH Graz II waren das CRP und die serologischen Vaskulitisparameter negativ.

Im Rahmen des Neurostatus konnte ein Meningismus festgestellt werden. Beim Überprüfen der Hirnnerven konnte man ein Mundastdefizit im Bereich des Nervus facialis links erfassen, außerdem konnte M.P. die Zunge nur eingeschränkt vorstrecken (Nervus hypoglossus). Beim Arm-Halte-Versuch konnte die Patientin den linken Arm nicht von der Unterlage abheben. Bei der rechten oberen Extremität wurde die Sensibilität für Berührung als gering reduziert angegeben. Beim Finger-Nase-Versuch rechts war die Patientin zielsicher, links konnte sie diesen Versuch nicht durchführen. Die Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten konnten rechts mittellebhaft und links untermittellebhaft ausgelöst werden. Der Knie-Hacke-Versuch erfolgte rechts zielsicher und links unsicher. Die Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten konnten beidseits untermittellebhaft ausgelöst werden. Zudem zeigte die Patientin Sprechstörungen im Sinne einer Dysarthrie. Ansonsten war der Neurostatus unauffällig. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt bewusstseinsklar und in allen Qualitäten orientiert. Zusammengefasst zeigte die Patientin eine Hemiparese links, eine zentrale Fazialisparese links und Dysarthrie. Die Therapie mit Plavix wurde weitergeführt, zusätzlich erhielt die Patientin niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe. Ergänzend wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, es konnte eine Zellzahlerhöhung festgestellt werden. Folgende Tabelle (Tabelle 5) gibt einen Überblick über den Liquorbefund.

Zellzahl	73/ μ l
Glukose	37 mg/dl (Glukose im Blut 127 mg/dl)
Laktat	2,6 mmol/l
Albumin	45,6 mg/dl
	Lymphomonozytäre Pleozytose mit Plasmazellen
	Mittelgradige Schrankenfunktionsstörung
	IgG- und IgM-Index pathologisch erhöht
	Oligoklonale Banden nachweisbar
Borrelie-spezifischer-IgG-Antikörper-Index	45,38 (hochpositiv, Normwert 0,6-1,4)
CXCL13-Liquor-ELISA	>500 pg/ml (hochpositiv)

Tabelle 4 M.P.: Beurteilung der Liquorpunktion: Lymphomonozytäre Pleozytose mit Plasmazellen, Laktat normal, Gesamteiweiß pathologisch, mittelgradige Schrankenfunktionsstörung, IgG- und IgM-Index pathologisch erhöht, in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar.

Aufgrund der erhöhten Zellzahl wurde die antibiotische Therapie mit Ceftriaxon begonnen, zusätzlich wurde Aciclovir gegeben. Im Rahmen der weiteren Abklärung konnten Borrelien im Liquor nachgewiesen werden, daher wurde nur die Therapie mit Ceftriaxon fortgeführt. Zudem wurde eine immunmodulierende Therapie mit Prednisolon eingeleitet.

Angeichts einer Zunahme der neurologischen Ausfälle (rechte obere Extremität plegisch, zunehmende Beinparese rechts) wurde die Patientin auf die neurologische Intensivstation verlegt. In weiterer Folge wurde eine Nasogastralsonde gelegt und es erfolgte ein schrittweiser Nahrungsaufbau. Aufgrund von herabgesetzten Hirnstammreflexen wurde die Patientin intubiert. Anschließend wurde wieder ein Schädel-MRT zur Kontrolle durchgeführt, dieses zeigte eine Progredienz der Ponsinfarkte. In der MR-Angiographie konnte man im Bereich der Arteria cerebri posterior Kaliberirregularitäten feststellen, die in erster Linie im Rahmen einer sekundären Vaskulitis auftraten.

Im weiteren Verlauf wurden regelmäßig Liquorpunktionen und neurosonographische Kontrollen durchgeführt, die Therapie wurde ansonsten fortgeführt wie eingeleitet. Mitte März 2021 erfolgte dann eine Tracheotomie und Ende März wurde eine PEG-Sonde (Perkutane endoskopische Gastrostomie) angelegt. Bei einem erneut durchgeführten MRT konnte man eine neue Läsion im Bereich des posterolateralen Thalamus links beziehungsweise im Bereich des hinteren Schenkels der Capsula interna linksseitig feststellen. Zudem zeigten sich diffusionspositive Veränderungen im Pons in unterschiedlichen Stadien von subakut bis chronisch.

Klinisch präsentierte sich die Patientin dann mit einer linksbetonten spastischen Tetraparese, einem Locked-In-Syndrom entsprechend. Da die Patientin eine vertikale Blickfolge nach oben und unten durchführen konnte war die Kommunikation über Blinzelcode möglich. Bei Blick nach rechts zeigte die Patientin einen dissoziierten Nystagmus. Aufgrund der neu aufgetreten Infarkte im MRT und der klinischen Verschlechterung wurde eine Therapie mit Cyclophosphamid eingeleitet. Die Patientin tolerierte die Atmung an feuchter Nase (Verschluss der Trachealkanüle mit einem Filter, damit keine Fremdkörper eingeatmet werden und die Luft angefeuchtet wird), nach zwischenzeitlicher Rücknahme der Analgosedierung, sehr gut.

Anfang April 2021 wurde M.P. auf die Frührehabilitationsstation verlegt. Dort wurde mit ihr intensive Physio- und Ergotherapie betrieben, auch logopädisch wurde sie betreut. Dadurch konnte sie für eine kurze Zeit in den Hochlehner mobilisiert werden und durch Sprechkanülen war eine äußerst reduzierte Sprachproduktion von einzelnen Worten möglich. Zur Prophylaxe eines Spitzfußes aufgrund der spastischen Tetraplegie wurden durch die Orthopädie Schienen angeordnet.

Im weiteren Verlauf wurde noch weitere zwei Mal Cyclophosphamid verabreicht. Bei einer Liquorkontrolle Ende April 2021 konnte eine Zellzahl von 36/ μ l festgestellt werden, der borrelienspezifische-Antikörper-Index war weiterhin positiv, es konnte aber kein direkter Erreger mehr nachgewiesen werden. Aufgrund der vorhergehenden und dieser Liquorpunktion wurde die Diagnose einer Borrelien-assoziierten-Vaskulitis gestellt. In einem neuen MRT zeigte sich eine weitere neu aufgetretene kleinfleckige Diffusionsrestriktion im ventralen Aspekt der Pons linksseitig. Auch die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit in der Arteria cerebri posterior rechts blieb bestehen, jedoch kam es zu keiner klinischen Änderung, daher wurde von einer weiteren Cyclophosphamid-Gabe abgesehen.

Gegen Ende Mai 2021 wurde Frau M.P. zur weiteren Versorgung auf die Wachkomastation einer Sonderkrankenanstalt in Graz verlegt. Zirka ein Jahr später, Ende April 2022, kam die Patientin wieder zur Kontrolle an die Universitätsklinik für Neurologie. Im Vergleich zum Entlassungsstatus von Mai 2021 hatte sich die Patientin klinisch deutlich verbessert. Sie war wach und konnte mit gezieltem Nicken und Kopfschütteln gut kommunizieren. Auf Aufforderung öffnete die Patientin auch den Mund. Der Patientin war es möglich einzelne Worte zu sprechen, sie wies zwar nach wie vor eine Dysarthrie auf, aber man konnte sie gut verstehen. Weiters wies die Patientin einen Blickrichtungsnystagmus beidseits auf. Obere Extremität rechts: Die Patientin konnte den Faustschluss mit Kraftgrad 2 durchführen, der Tonus war unauffällig bis leicht vermindert. Obere Extremität links: Der Faustschluss erfolgte mit Kraftgrad 3-4, die Patientin konnte den Arm kurz heben und auch halten, der Tonus war normal. Untere Extremität rechts: Die Hüftbeugung konnte mit einem Kraftgrad von 2-3 durchgeführt werden, distal war keine Bewegung möglich, die Patientin wies eine Spitzfußstellung auf und es kam zu einem Klonus beim Heben der Fußschaufel. Untere Extremität links: Hier konnte die Hüftbeugung ebenfalls mit einem Kraftgrad von 2-3 erfolgen, der Tonus war unauffällig. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich mittellebhaft, die Sensibilität war grob unauffällig. In der Neurosonographie konnte man ebenfalls eine Befundbesserung zeigen. Die Therapie mit Aprednisolon wurde vorerst weitergeführt.

Abbildung 3 M.P.: Bildgebung

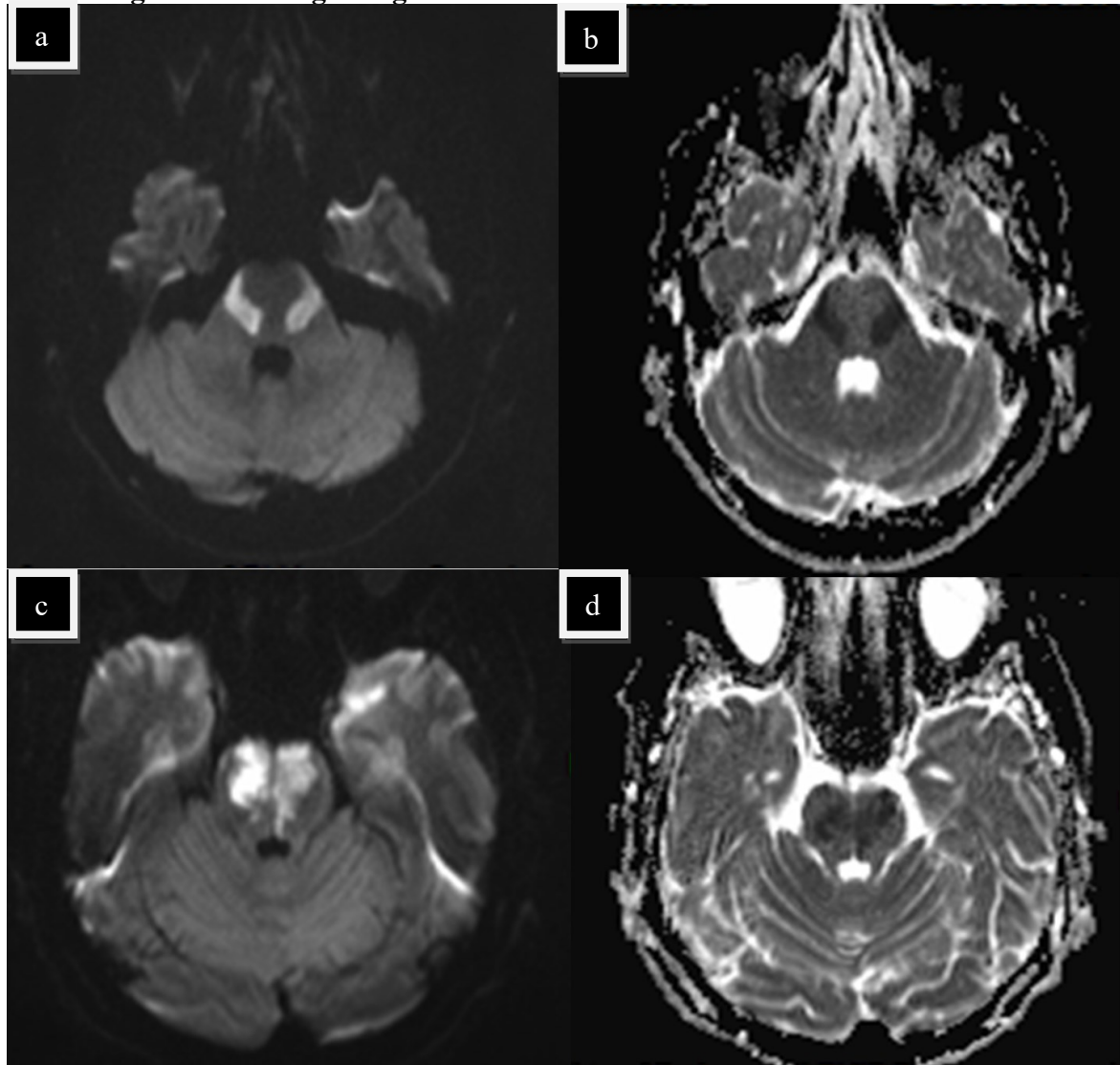


Abb. 3a-b: Symmetrische Signalalteration in der DWI-Sequenz und Diffusionsrestriktion in der entsprechenden ADC-Sequenz (Apparent Diffusion Coefficient) im lateralen Pons, was auf einen akuten ischämischen Infarkt aufgrund einer sekundären zerebralen Vaskulitis deutet

Abb. 3c-d: MRT ca. ein Monat nach Auftritt der ersten Symptome zeigt progressive Signalalterationen innerhalb des Pons, was auf eine anhaltende Vaskulitis deutet

3.1.4 A.W., männlich, 67 Jahre - VZV

Herr A.W. wurde Mitte November 2023 aufgrund eines generalisierten Krampfanfalls bei bekannter Epilepsie nach einem Schädelhirntrauma (SHT) 2008 mit dem Notarzt ans LKH

Graz transportiert. Der Notarzt hatte bereits Dormicum und Levetiracetam verabreicht. Der Patient hatte auch aspiriert, das führte in weiterer Folge zur respiratorischen Insuffizienz, deshalb wurde er noch im Schockraum intubiert. Daraufhin wurde der Patient auf die medizinische Intensivstation aufgenommen. Aufgrund der Aspirationspneumonie entwickelte A.W. eine Sepsis und eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam wurde eingeleitet.

Neben der vorbekannten Epilepsie nach einem SHT 2008 bei einem Motorradunfall war auch noch bekannt, dass der Patient an einem Prostatakarzinom litt, aufgrund dessen er eine Strahlentherapie unterlief, weiters war der Patient an einer schweren COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung), wofür er eine Langzeit-Sauerstofftherapie erhielt, sowie an einer Hypothyreose, die substituiert wurde, erkrankt. Außerdem war Herr A.W. Raucher mit 60 pack years.

In einem anfangs durchgeführten Schädel-CT konnte man keine rezenten Pathologien feststellen. Jedoch konnte man Substanzdefekte frontal beidseits und temporopolar rechts zeigen, die durch das SHT 2008 verursacht wurden. Zusätzlich konnte man eine verwaschene Rinden-Mark-Differenzierung temporopolar links feststellen, bei der er sich in erster Linie um ein Glioseareal handelt. Weiters zeigten sich zarte Hyperdensitäten frontobasal und temporopolar beidseits, bei denen es sich wahrscheinlich um Verkalkungen oder vaskuläre Veränderungen handelte, es könnten aber auch zarte Blutungen nach erneutem Trauma gewesen sein.

Nach Behandlung der Sepsis waren CRP und PCT (Procalcitonin) im Labor rückläufig, daher entschied man sich einen Aufwachversuch durchzuführen. Der Patient zeigte im Weaning, also bei der Entwöhnung vom Beatmungsgerät, kein ausreichende Spontanatmung und war weiterhin komatös trotz Pausieren der Analgosedierung. Zusätzlich entwickelte der Patient einen Diabetes insipidus. Daraufhin entschloss man sich ein MRT durchzuführen. Darin zeigten sich T2-signalhyperintense und diffusionspositive Veränderungen zerebellär rechtsbetont, sowie beidseits im Pons, im Mittelhirn, temporal und frontal. Dafür kamen mehrere Differentialdiagnosen in Frage: eine fortgeschrittene virale Enzephalitis, eine zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation, ein atypisches posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom oder eine infektassoziierte Vaskulitis, da sich die zerebellären Veränderungen im Gefäßterritorium

der Arteria cerebelli superior rechts befinden und diese Veränderungen möglicherweise postischämisch sind. In den T2-signalhyperintensiven Arealen und an diese angrenzend konnte man zusätzlich Mikroblutungen finden, die teils konfluierend waren. Daraufhin wurde eine Liquorpunktion durchgeführt bei der man eine Zellzahlerhöhung feststellte, die folgende Tabelle (Tabelle 6) gibt einen Überblick über die Liquorbefunde.

	1. Liquorpunktion	2. Liquorpunktion
Zellzahl	174/ μ l	347/ μ l
Glukose	101 mg/dl	108 mg/dl
Laktat	4,3 mmol/l	2,3 mmol/l
Albumin	888 mg/dl	
Gesamteiweiß	790 mg/dl	663 mg/dl
Erythrozyten	207/ μ l	7680/ μ l
Makroskopisch	Eitrig, xanthochrom	Blutig, xanthochrom
	Hochgradige Schrankenfunktionsstörung	
Multiplex-PCR	VZV positiv	VZV positiv
FACS-Analyse		78% CD3+/DR+ aktivierte T-Zellen mit massiv erniedrigten T4/8 Ratio von 0,15, Liquorpleozytose möglicherweise viral verursacht

Tabelle 5 A.W.: Erste Liquorpunktion (Beurteilung): Pleozytose mit vielen unreifen Formen (DD Blasten DD Zellatypien), Laktat erhöht, Liquorglukose normal. Massive Eiweißerhöhung mit Xanthochromie. Zweite Liquorpunktion (Beurteilung): Lymphomonozytäre Pleozytose mit zum Teil Blasten (evtl. VZV-transformierte Lymphozyten) Laktat normal, Eiweiß pathologisch.

Da der Liquor positiv auf das Varizella-Zoster-Virus getestet wurde, wurde sofort eine Therapie mit Aciclovir (10mg/kg Körpergewicht, 3-mal-täglich, für 10-14 Tage) gestartet. Zusätzlich wurden Glukokortikoide verabreicht. Der Patient wurde auf die neurologische

Intensivstation verlegt und drei Tage nach Beginn der Therapie wurde erneut eine Lumbalpunktion durchgeführt. Diese zeigte eine noch höhere Zellzahl.

Nach zirka einer Woche wurde die Analgosedierung vorsichtig reduziert und der Patient anschließend extubiert. Der Patient zeigte sich aber nach der Extubation anhaltend soporös und die Entzündungsparameter stiegen auch wieder an. Aufgrund der vorbestehenden schweren COPD und der VZV-Enzephalitis mit zu erwartendem großen neurologischen Defizit wurde zusammen mit den Angehörigen beschlossen eine neuerliche Intensivierung der Therapie zu unterlassen. Gegen Ende November 2023 verstirbt Herr A.W. an den Folgen der VZV-Enzephalitis.

Abbildung 4 A.W.: Bildgebung

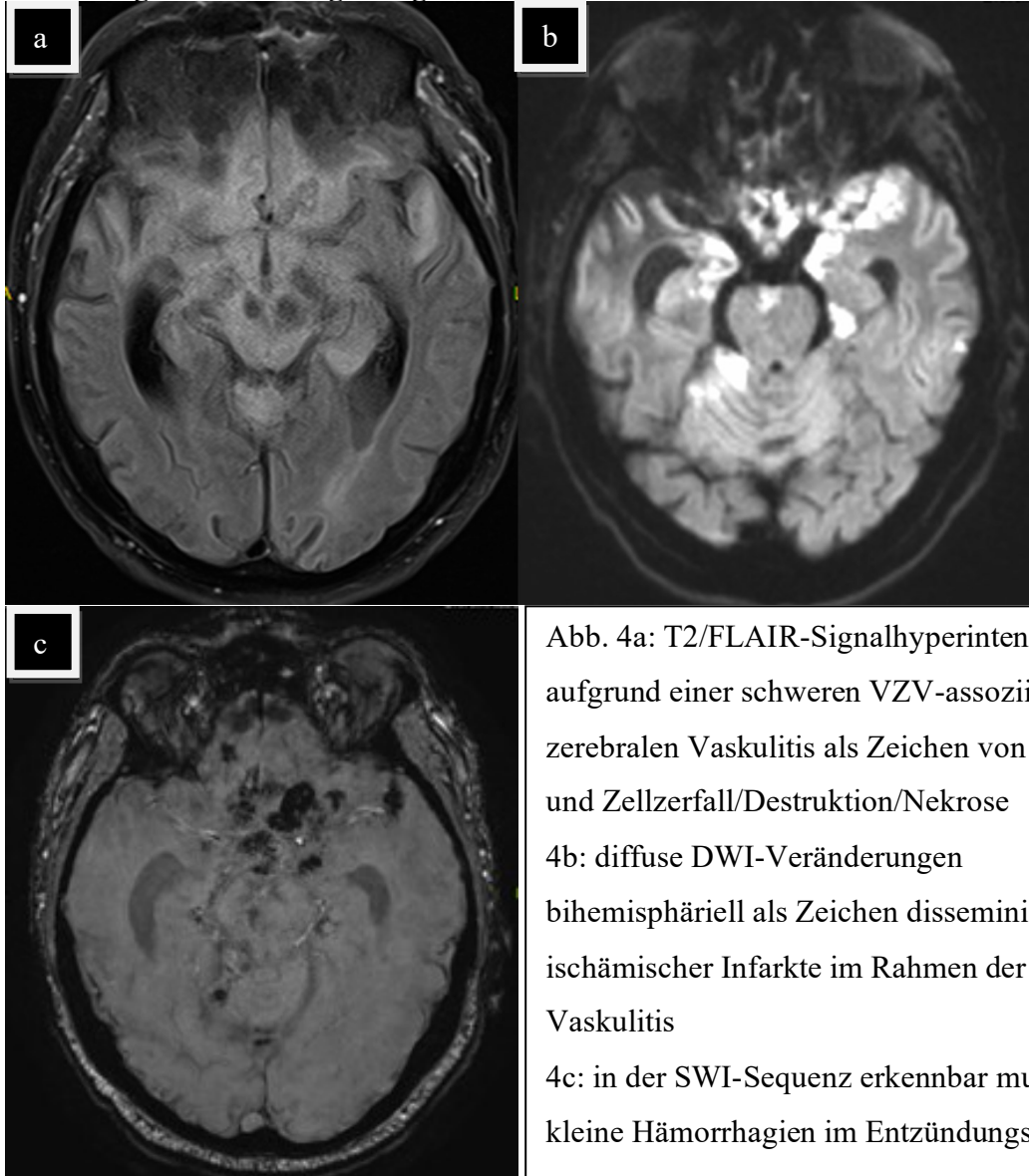


Abb. 4a: T2/FLAIR-Signalhyperintensitäten aufgrund einer schweren VZV-assoziierten zerebralen Vaskulitis als Zeichen von Ödem und Zellzerfall/Destruktion/Nekrose

4b: diffuse DWI-Veränderungen bihemisphäriell als Zeichen disseminierter ischämischer Infarkte im Rahmen der Vaskulitis

4c: in der SWI-Sequenz erkennbar multiple kleine Hämorrhagien im Entzündungsareal

3.1.5 C.PH., männlich, 49 Jahre – HHV6

Herr C. PH. wurde Anfang Dezember 2022 im LKH Oberwart, aufgrund einer passageren motorischen Sprechstörung, vorstellig. Es bestand der Verdacht auf ein komplex-fokales Krampfgeschehen im Rahmen einer Meningoenzephalitis. Deshalb wurden ein MRT und eine Liquorpunktion durchgeführt. Der Liquor wurde positiv auf Humanes-Herpes-Virus-6 (HHV-6) getestet. Jedoch wurde die Signifikanz dieses Ergebnisses zu diesem Zeitpunkt in Frage gestellt und auch das serologische Screening für Vaskulitis und Thrombophilie war negativ. Veranlasst durch diese Befunde wurde sofort eine virostatistische Therapie mit Aciclovir begonnen, zusätzlich wurde das Antikonvulsivum Levetiracetam verabreicht, da sich in wiederholten EEGs eine generalisierte Verlangsamung mit vereinzelt Spikes zeigte.

Das MRT zeigte teils Kontrastmittel-aufnehmende supratentoriell gelegene Glialäsionen, bei welchen es sich möglicherweise um demyelinisierende MS-Läsionen (Multiple Sklerose) oder um infektiöse Läsionen handelt. In einem MRT der Halswirbelsäule konnte man zudem eine Hyperintensität auf Höhe des zweiten Brustwirbelkörpers (BWK 2) feststellen, was eventuell eine Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung implizieren könnte.

Aus einer erweiterten Anamnese ging hervor, dass beim Patienten drei Jahre zuvor Alopecia areata diagnostiziert wurde, diese wurde seit drei Jahren mit Methylprednisolon behandelt. Zudem durchlief der Patient ein Monat vor der Erstvorstellung eine Sigmaresektion aufgrund einer perforierten Divertikulitis, seit ca. der gleichen Zeit litt der Patient zusätzlich an einer nicht näher spezifizierten Dermatitis an Stamm und Extremitäten. Des Weiteren litt der Patient Herr C.PH. auch an einem Folsäuremangel sowie an arterieller Hypertonie. Von der Gattin des Patienten war bekannt, dass seine 17-jährige Tochter an einer chronischen EBV-Infektion (Epstein-Barr-Virus) litt, sie hatte immer wieder Fieber und bildet laut Mutter keine Antikörper.

Unter der Aciclovir-Therapie verbesserte sich der Zustand des Patienten, jedoch beklagte er weiterhin Kopfschmerzen und eine Verlangsamung des Denkens, dieses wurde auch mit neuropsychologischen Tests bestätigt. Zudem wurde in einer Routine-Echokardiographie eine leicht bis mäßig reduzierte linksventrikuläre Funktion sowie ein leichter

Perikarderguss festgestellt. Aufgrund dieser Befunde und eines erhöhten BNPs (Brain-Natriuretic-Peptide, kardialer Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz) wurde ein MRT des Herzens angefertigt, in diesem konnte man allerdings keine weiteren Auffälligkeiten feststellen. Angesichts eines wiederholt aufgetretenen Harnverhalts wurde eine urologische Untersuchung veranlasst, jedoch konnte man auch hier keine Abnormalitäten entdecken. Da sich der Allgemeinzustand des Patienten nach sieben Tagen Aciclovir-Therapie zunehmend verbesserte, wurde er kurz vor Weihnachten 2022 nach Hause entlassen. Da der behandelnde Arzt die Diagnose einer HHV-6-Enzephalitis in Frage stellte und sich aber der Nebenwirkungen der Behandlung bewusst war, wurde keine weiterführende Therapie mit Ganciclovir eingeleitet.

Doch schon neun Tage später wurde Herr C.PH. wieder ins LKH Oberwart aufgenommen, da er in somnolentem Zustand gewesen war und tagelang kaum gegessen und getrunken hatte. Zudem wirkte er zunehmend verloren und desorientiert. Außerdem war aufgefallen, dass der Patient immer wieder Schluckauf hatte, welcher laut Patienten seit der Kolonresektion vor zirka zwei Monaten bestand. Daneben wurde ein erhöhter Muskeltonus sowie herabgesetzte Sehnenreflexe in den oberen Extremitäten bemerkt.

Zur Abklärung seiner Zustandsverschlechterung wurde erneut ein MRT von Cerebrum und Halswirbelsäule durchgeführt, in diesem zeigten sich die vorbekannten Läsionen progredient. Aufgrund von diesem Befund wurde sofort eine Kurzinfusion mit einem Glukokortikoid gestartet. Da auch eine Liquorkontrolle durchgeführt wurde und diese weiterhin positiv auf HHV-6 war erhielt der Patient eine Therapie mit Ganciclovir gemeinsam mit Methylprednisolon.

Aufgrund der klinischen Verschlechterung wurde der Patient Anfang Jänner 2023 nach Graz an die Universitätsklinik für Neurologie transferiert. Ebenda bei der Anamnese gab der Patient an, dass er sich kaum an den letzten Monat (Dezember 2022) und an seine beiden stationären Aufenthalte im LKH Oberwart erinnern konnte. Herr C.PH. litt bei seiner Aufnahme in Graz an leichten Kopfschmerzen, an leichtem Zittern, an einer Wortfindungsstörung, sowie an leichtem Schwindel. Weiters wies er ein unsicheres Gangbild auf, Gehen war nur mit Unterstützung und Rollmobil möglich.

Im neurologischen Status wies der Patient einen feinschlägigen Tremor beider Hände auf, beim Bein-Vorhalte-Versuch kam es beidseits zu einem raschen Absinken innerhalb von

10 Sekunden. Der Finger-Nase-Versuch war rechts zielsicher, aber verlangsamt, links war dieser Versuch dysmetrisch, der Patient berührte sein linkes Brillenglas. Der Knie-Hacke-Versuch war beidseits zielsicher, aber ebenfalls verlangsamt. An der linken unteren Extremität konnte man eine Hypästhesie feststellen.

Die Therapie mit den Glukokortikoiden und Ganciclovir wurde weitergeführt, für insgesamt 10 (Glukokortikoid) beziehungsweise 12 (Ganciclovir) Tage. Trotz dieser Therapie kam es zur weiteren klinischen Verschlechterung. Eine erneute Liquorpunktion gegen Mitte Jänner 2023 ergab eine geringe lymphomonozytäre Pleozytose mit pathologisch erhöhtem Laktat und Gesamteiweiß, sowie eine mittelgradige Schrankenfunktionsstörung. Die PCR bezüglich des HHV-6 war weiterhin positiv, das weitere Infektionsscreening war negativ. Bei Verdacht auf eine Antikörper-mediierte Autoimmunenzephalitis wurde auf verschiedene Antikörper (Antineuronale Antikörper, Anti-MOG und Anti-Aquaporin-4 Antikörper) untersucht, diese Untersuchungen waren aber negativ. Im Labor fiel außerdem ein erhöhtes NT-pro-BNP (Brain natriuretic Peptide) auf, woraufhin eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt wurde, die eine verminderte Ejektions-Fraktion von 34% ergab. Da dies auf eine Herzinsuffizienz hinweist wurde nach kardiologischem Konsil eine kardiosupportive Medikation eingeleitet.

In einer MRT-Kontrolle zeigte sich eine Progredienz der Signalalterationen im ZNS, weshalb eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen für fünf Tage gestartet wurde. Doch auch die Immunglobuline zeigten keine ausreichende Effektivität, deshalb wurde der Patient auf die Intensivstation zur Durchführung einer 5-tägigen Plasmapherese verlegt. Herr C.PH. wurde Ende Jänner 2023 akut respiratorisch insuffizient, das machte eine Analgosedierung mit darauffolgender Intubation erforderlich. In einem daraufhin durchgeführten MRT des Gehirns und der Halswirbelsäule konnte man eine massive Progredienz der pathologischen Veränderungen mit Kontrastmittel-Enhancement und Zeichen eines diffusen Hirnödems feststellen. Dieser Befund war vereinbar mit einer fulminanten ZNS-Vaskulitis.

Nach Beratung mit der Familie wurde aufgrund der Multimorbidität und der infausten Prognose, die mit der Diagnose des Patienten verbunden war, die Entscheidung zur palliativen Extubation getroffen. Herr C.PH. wurde wieder auf die Normalstation zurückverlegt und verstarb dort Anfang Februar 2023.

In einer anschließend durchgeführten Obduktion wurde eine virale Meningoenzephalitis mit ausgeprägter Begleitvaskulitis diagnostiziert. Das Humane-Herpes-Virus-6 konnte mittels PCR im Hirngewebe nachgewiesen werden.

Abbildung 5 C.PH.: Bildgebung

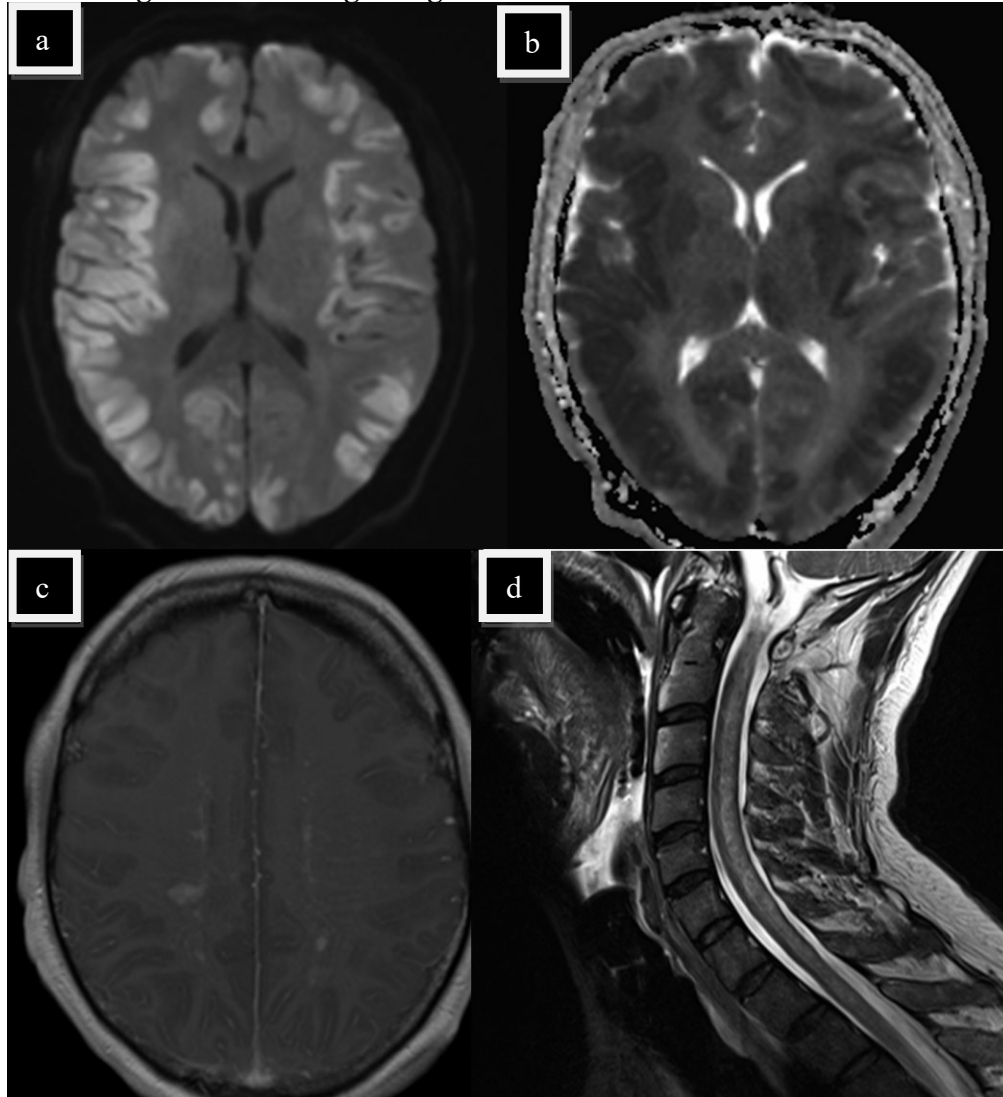


Abb. 5a-b: Extensive, primär kortikal akzentuierte Läsionen in der DWI-Sequenz (5a) und entsprechende Absenkung in der ADC-Sequenz (5b)

Abb. 5c: Fleckige Läsionen mit Kontrastmittelenhancement in der subkortikalen weißen Substanz in der T1-Sequenz

Abb. 5d: Extensive longitudinale Läsionen im zervikalen Rückenmark in der T2-gewichteten Bildgebung

4 Diskussion

Im Zuge einer erregerbedingten Meningoenzephalitis kann es relativ unabhängig vom verursachenden Erreger zu einer zerebralen Vaskulitis kommen. An diese Komplikation sollte man bei immunsupprimierten Patient/innen, bei verzögerter Diagnose und somit verzögerter Therapie sowie bei klinischer Progredienz beziehungsweise ausbleibender Besserung unter Therapie denken.

In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass von den Patient/innen auf der neurologischen Intensivstation 25 an einer nicht-atherosklerotischen Vaskulopathie litten (17). Bei 8 von den 25 Patient/innen (32%) konnte man eine infektiöse Ursache ermitteln, darunter Bakterien, VZV und Borrelien. In nur 0,5% aller Schlaganfälle konnte man eine zerebrale Infektion als Ursache ausfindig machen. (17)

Insgesamt hat die zerebrale Vaskulitis eine schlechte Prognose: Meningoenzephalitis-Patient/innen, die eine Behandlung auf der Intensivstation benötigen, haben eine Sterberate von 11-25% und die Überlebenden zeigen in 15-25% funktionelle Einschränkungen. (1)

Wenn dann bei einer bakteriellen Meningitis zusätzlich noch ein Schlaganfall im Rahmen einer zerebralen Vaskulitis auftritt, steigt die Mortalitätsrate auf 32%. (11)

4.1 Risikofaktoren

Die Einnahme von Immunsuppressiva, Diabetes mellitus, Asplenie, Alkoholmissbrauch und eine Infektion mit HIV stellen Risikofaktoren für Infektion des ZNS dar, während höheres Alter, Pneumokokken, lokale Infektionen wie Sinusitis und Otitis und Immunkompromittierung das Risiko für einen Schlaganfall aufgrund der Meningitis erhöhen. (10)

4.2 Diskussion der Patientenfälle

4.2.1 A.F., männlich, 73 Jahre - Kryptokokken

Der Patient A.F. erlitt eine Pilzinfektion des ZNS, was sehr selten ist. Pilzinfektionen des ZNS treten vor allem bei immunsupprimierten Patient/innen wie Patient/innen mit HIV-Infektion, nach einer Organtransplantation, mit Hochdosis-Steroid-Gebrauch, aber auch Patient/innen mit malignen hämatologischen Erkrankungen auf. (18) Unser Patient litt an einer hämatologischen Grunderkrankung, Morbus Waldenström, und wurde diesbezüglich

mit Chemotherapeutika behandelt. Er war daher aufgrund der Immunsuppression sehr anfällig für eine Pilzinfektion und so kam es zu einer Infektion mit *Cryptococcus neoformans*. Dieser Pilz im speziellen kann allerdings nicht nur bei Immunsupprimierten zu einer Infektion führen, sondern auch bei Immunkompetenten. (18) Eine Pilzinfektion des ZNS präsentiert sich zu Beginn meist mit Kopfschmerzen und mit Zeichen einer Enzephalopathie. Zu einer ZNS-Infektion mit Pilzen kommt es typischerweise durch hämatogene Streuung von der Lunge, der Haut oder von einer mykotischen Endokarditis. In weiterer Folge kann das zur mykotischen Abszessbildung und mykotischen Aneurysmen führen, die dann wiederum zu subarachnoidalen Blutungen führen. Aber es kann auch zu ischämischen Schlaganfällen aufgrund einer mykotischen Vaskulopathie kommen. (19) Auch Herr A.F. erlitt multiple ischämische Infarkte, zudem kam es, vermutlich durch den hohen Eiweißgehalt im Liquor, zur einer Liquorabflusstörung, weshalb eine extraventrikuläre Drainage indiziert war. Aufgrund seiner hämatologischen Grunderkrankung kam es unter der Behandlung zur Panzytopenie und Sepsis, was die weitere Therapie verkomplizierte. Aufgrund seiner schweren Grunderkrankung bleibt es fraglich ob bei Herr A.F. eine frühere Therapie den fatalen Verlauf verhindern hätte können.

4.2.2 K.Z., weiblich, 57 Jahre – Pneumokokken

Aufgrund der vor mehreren Jahren durchgeführten Splenektomie hatte Frau K.Z. ein hohes Risiko für eine Infektion mit Pneumokokken, welches sich zusätzlich durch die fehlende Impfung erhöhte.

Ein höheres Risiko für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung weisen Kleinkinder (unter 5 Jahren), Ältere (über 65 Jahren), sowie Personen mit gewissen Begleiterkrankungen und solche mit Substanzgebrauch auf. Ein besonders hohes Risiko haben Patient/innen mit funktioneller oder anatomischer Asplenie, die Mortalitätsrate aufgrund invasiver Pneumokokken-Infektionen dieser Patient/innen liegt über 50%. (20) Auch K.Z. wies eine Asplenie aufgrund einer Splenektomie auf und hatte somit ein sehr hohes Risiko für eine Pneumokokken-Infektion, sowie dahingehend ein sehr hohes damit verbundenes Risiko, auch daran zu versterben. Daneben zeigen Patient/innen, die aufgrund einer malignen Erkrankung behandelt werden, ebenfalls erhöhte Raten von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen. Chronische Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma,

Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus stellen ebenso Risikofaktoren für invasive Pneumokokken-Infektionen dar. Auch Rauchen, Alkohol- und intravenöser Drogenkonsum erhöhen das Risiko. Ein erhöhtes Risiko für eine Pneumokokken-Infektion besteht außerdem bei chronischer Gabe von Kortikosteroiden, welche zum Beispiel zur Therapie von COPD notwendig sind. (20)

Das fatale Outcome bei K.Z. wurde außerdem durch die verzögerte Behandlung der Patientin begünstigt, die aufgrund der Covid-19-Krise erst nach drei Tagen medizinische Hilfe suchte. Zum Zeitpunkt des Eintreffens im Krankenhaus war die Patientin schon in einem septischen Zustand und musste intensivmedizinisch betreut werden. Der Entzündungsherd wurde in der Lunge vermutet, da ein Lungenröntgen ein entzündliches Infiltrat in der rechten Lunge zeigte und zudem keine Inflammation im Bereich von Ohren und Nase festgestellt werden konnte.

Beim Fall von Frau K.Z. wird die Wichtigkeit der präventiven Pneumokokken-Impfung klar, besonders für Risikopatient/innen. Außerdem zeigt dieser Fall, dass eine schnelle Diagnose und Behandlung von Bedeutung sind. Möglicherweise hätte man den fatalen Verlauf durch eine frühzeitige Behandlung mit Antibiotika und Kortikosteroiden verhindern können.

4.2.3 M.P., weiblich, 58 Jahre – Borrelien

Eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* kann zur zerebralen Vaskulitis führen, die in weiterer Folge zu Schlaganfällen führt. So auch bei Frau M.P.. Jedoch denkt man bei einem Schlaganfall bei Patient/innen im Alter von unserer Patientin (58 Jahre) nicht sofort an eine Infektion mit Borrelien, sondern geht eher von altersbedingten vaskulären Risikofaktoren aus, die zum Infarkt geführt haben. Bei Frau M.P. wurden Hypercholesterinämie und arterielle Hypertension als vaskuläre Risikofaktoren diagnostiziert und diese in Folge auch therapiert, an Neuroborreliose wurde hier noch nicht gedacht. Bei Kindern mit Schlaganfällen denkt man auch an seltenere Ursachen und es wird eine gründlichere Untersuchung durchgeführt und daher findet man hier auch häufiger zerebrale Vaskulitiden im Rahmen einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* als Ursache für den Schlaganfall. Daher geht man davon aus, dass auch bei Erwachsenen Neuroborreliose häufiger für Schlaganfälle verantwortlich ist, jedoch nicht immer gründlich genug untersucht wird. (21)

Bei einem Schlaganfall unklarer Genese ist es daher wichtig nach einem Zeckenbiss beziehungsweise nach einem Erythema migrans zu fragen, um Hinweise auf eine Neuroborreliose zu bekommen. Jedoch können sich nur zirka 50% der Neuroborreliose-Patient/innen an einen Zeckenbiss erinnern und häufig ist kein Erythema migrans aufgefallen. (22) An einen Zeckenbiss konnte sich die Patientin nicht erinnern, jedoch war aus der Langzeitanamnese bekannt, dass sie zwei Monate zuvor einen Ausschlag im Bauchbereich wahrgenommen hatte, bei welchem es sich möglicherweise um ein Erythema migrans handelte.

Retrospektive betrachtet, hätte der Verlauf der Krankheit von Frau M.P. eventuell durch eine frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Behandlung mit Antibiotika und Cyclophosphamid verändert werden können. Das ausschließliche, rezidivierende Auftreten der Insulte im Bereich des Hirnstamms war allerdings per se ein prognostisch besonders ungünstiger Umstand.

4.2.4 A.W., männlich, 67 Jahre - VZV

Nach einer VZV-Infektion in der Kindheit verbleibt das Virus in den Spinalganglien und im Ganglion trigeminale. Es kann im höheren Alter oder bei Immunkompromittierten zu einer Reaktivierung des Virus kommen, das führt in weiterer Folge zu Herpes-Zoster. In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass vor allem ältere Personen mit einer Herpes-Zoster-Infektion ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall innerhalb von einem Jahr haben, insbesondere auch wenn sie zusätzlich mit Aciclovir behandelt wurden. (23,24)

Weitere Studien zeigen, dass eine Infektion der zerebralen Gefäße mit VZV zu einem Gefäßumbau mit Verdickung der Intima führt, das führt in weiterer Folge zu einem Gefäßverschluss und somit zum ischämischen Schlaganfall. Außerdem kommt es durch den Gefäßumbau zu einer Unterbrechung der Media was die Bildung von Aneurysmen, die zu Blutungen führen können, begünstigt. (25)

Der Patient A.W. war zum Zeitpunkt der Diagnose 67 Jahre alt und aufgrund seiner schweren COPD-Erkrankung und des Prostatakarzinoms in einem multimorbiden Zustand. Aufgrund dieser Gegebenheiten war der Patient höchstanfällig für eine VZV-Reaktivierung. Angesichts der schweren Komorbiditäten des Patienten hätte man den Verlauf seiner Erkrankung wahrscheinlich auch durch eine frühere Diagnose und Behandlung nicht wesentlich verändern können. Dieser Fall zeigt aber, dass es wichtig ist,

bei immunkompromittierten Patient/innen auch an eine mögliche Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus und somit an eine VZV-Meningoenzephalitis zu denken.

4.2.5 C.PH., männlich, 49 Jahre – HHV6

Das Humane-Herpes-Virus-6 ist dafür bekannt, dass es bei einer Infektion von Kleinkindern zu einem Ausschlag, dem sogenannten Exanthema subitum führt, diese Infektion ist harmlos und selbstlimitierend. Nicht harmlos ist eine Infektion mit dem HHV-6-Virus, wenn dieses, nachdem es nach einer Infektion in der Kindheit latent im Wirt verblieben war, bei geschwächtem Immunsystem reaktiviert wurde. Es kann dann zu mitunter lebensbedrohlichen Infektionen wie Pneumonitis, Enzephalitis, Myelitis, Hepatitis und gastrointestinalen Erkrankungen kommen. Bei den aus der Literatur bekannten Patient/innen mit solchen Infektionen handelt es sich meist um Patient/innen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Knochenmarkstransplantation oder Transplantation von Nabelschnurblut. (26) Die HHV-6-Enzephalitis kann aber nicht nur unter Transplantation auftreten, sondern auch unter immunsuppressiver Therapie. So zum Beispiel, wenn man rheumatoide Arthritis mit Leflunomid und Methotrexat (26) oder Dermatomyositis mit Riuximab, Azathioprin und Prednisolon (27) behandelt. Unter Natalizumab kann es zu ähnlichen Effekten bei MS-Patient/innen kommen (28). Der Patient Herr C.PH. hat keine der genannten Therapien erhalten und trotzdem eine HHV-6-Enzephalitis entwickelt. Als Auslöser der HHV-6-Reaktivierung bei Herr C.PH. wird die Therapie der Alopecia areata mit dem immunsuppressiven Methylprednisolon vermutet.

Bei C.PH. wurden vor dem Beginn der HHV-6-Enzephalitis mehrere Diagnosen gestellt: Dermatitis an Stamm und Extremitäten, Sigmateilresektion aufgrund perforierter Divertikulitis und wiederkehrende Episoden von Harnverhalt. Im Nachhinein waren das klare Zeichen einer sich entwickelnden Myelitis, die jedoch zu dieser Zeit nicht richtig zugeordnet werden konnten. Hätte man diese Zeichen früher erkannt, hätte man früher mit der richtigen Therapie beginnen und möglicherweise den fatalen Verlauf verhindern können. Dieser Fall zeigt, dass HHV-6 mitunter auch zu einer Myelitis führen kann und dass man bei oben genannten Symptomen an eine solchen denken sollte, vor allem wenn diese Umstände nicht durch andere Ursachen erklärt werden können.

4.3 Prophylaxe

4.3.1 Prophylaxe einer Kryptokokken-Infektion bei Immunkompromittierten

Ein besonders hohes Risiko für invasive Pilzinfektionen haben immunkompromittierte Patient/innen, vor allem solche mit malignen hämatologischen Erkrankungen, so auch Herr A.F. mit seinem Non-Hodgkin-Lymphom.

Cryptococcus neoformans wird vor allem über die Lunge durch Inhalation von Hefen und Sporen des Pilzes aufgenommen. Da Kryptokokken im Boden allgegenwärtig sind lässt sich die Inhalation kaum vermeiden. Da jedoch Vogelkot zum Teil mit Kryptokokken aus dem Boden kontaminiert sein kann, sollten Risikopersonen den Kontakt zu Vögeln meiden.

Auch eine medikamentöse Prophylaxe ist möglich, dazu gibt es mehrere Studien, die einen positiven Effekt von Fluconazol als Primärprophylaxe zeigen konnten. Man kann damit eine Kryptokokken-Meningitis vorbeugen, aber auch die Gesamtzahl an Erkrankungen drastisch reduzieren. Zudem kann Fluconazol auch nach einer Kryptokokken-Infektion als Sekundärprophylaxe eingesetzt werden, um die Rückfallrate zu reduzieren. Im Fall von einer Fluconazol-Intoleranz kann man Amphotericin B oder Itraconazol als Alternativen verwenden, diese zeigten beide jedoch nicht dieselbe Wirksamkeit wie Fluconazol.

Allerdings ist die prophylaktische Therapie sehr teuer. Außerdem besteht die Gefahr einer Resistenzentwicklung gegen bestimmte Pilzstämme, weshalb die prophylaktische Therapie nicht routinemäßig durchgeführt wird. (29,30)

4.3.2 Pneumokokken-Prophylaxe

Den besten Schutz gegen Pneumokokken-Infektionen liefern zurzeit die Impfungen. Zurzeit kommen zwei Pneumokokken-Impfstoffe zum Einsatz, der 23-valente Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) und der 13-valente-Konjugat-Impfstoff (PCV13). Der Konjugat-Impfstoff hinterlässt dabei ein immunologisches Gedächtnis, der Polysaccharid-Impfstoff deckt dafür mehr Serotypen ab. Durch die Impfungen konnte die Rate von invasiven Pneumokokken-Infektionen zwar wirksam vermindert werden, jedoch wurde die Rate an invasiven Erkrankungen durch *Streptococcus pneumoniae*-Stämme, welche nicht durch die Impfungen abgedeckt werden, erhöht, dieses Phänomen wird Serotypen-Replacement genannt. (31)

Ob eine Impfung für einen Patienten/eine Patientin empfohlen wird, hängt vom Alter, vom Impfstatus und vom individuellen Risiko der Person ab. Grundsätzlich sollten Kinder im Alter von 2 bis 59 Monaten mit vier Dosen von PCV13 und über 65-jährige mit einer Dosis PCV13 und nach 6 bis 12 Monaten mit einer Dosis PPV23 geimpft werden. Für Patient/innen mit erhöhtem Risiko für eine Pneumokokken-Infektion aufgrund von Komorbiditäten (kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD, Asthma, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) wird eine einmalige Impfung mit PPV23 empfohlen. Patient/innen mit immunkompromittiertem Status, dazu gehören auch Patient/innen mit Asplenie, wie Frau K.Z., sollten initial mit PCV13 und acht Wochen später mit PPV23 geimpft werden, zusätzlich sollte nach 5 Jahren eine Auffrischung mit PPV23 erfolgen. (20)

Nach einer Splenektomie kann es durch bekapselte Bakterien wie Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae, aber auch durch andere Erreger zu schweren Infektionen bis hin zu einer Sepsis oder zum Tod kommen. Daher ist es für splenektomierte Patient/innen besonders wichtig, sich vor Infektionen zu schützen. Die Betroffenen sollten für ein bis drei Jahre nach Milzentfernung eine antibiotische Prophylaxe erhalten, bei vorhergehender Sepsis oder geplanter Immunkompromittierung wird eine lebenslange Antibiose empfohlen. Die wohl wichtigste präventive Maßnahme ist die Impfung, die Patient/innen sollten neben den im Impfplan empfohlenen Impfungen zusätzlich gegen Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae und Influenza geimpft werden. Die Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung sollte zudem regelmäßig aufgefrischt werden, um einen lebenslangen Schutz zu haben.

Daneben ist es von besonderer Bedeutung die Patient/innen und auch deren Angehörige über die Folgen der Asplenie aufzuklären und ihnen die Wichtigkeit von der Prophylaxe von Infektionen, insbesondere der Impfungen, zu vermitteln. Die Betroffenen sollten möglichst gut auf das Auftreten von Krankheitssymptomen achten, auch wenn diese nur mild sind und dann möglichst rasch medizinische Hilfe suchen. Eine ansonsten einfache Infektion kann bei diesen Patient/innen schnell zu einer Sepsis fortschreiten und zum Tod führen. (32)

4.3.3 Prävention Lyme-Borreliose

Um sich vor einer Infektion mit Borrelien zu schützen, sollte man Gegenden mit hohen Zeckenaufkommen vermeiden. Sollte sich ein Aufenthalt dort nicht verhindern lassen, sollten die Personen lange Schutzkleidung tragen und Zecken-Abwehrmittel beziehungsweise Akarizide verwenden. Wichtig ist auch immer die Kontrolle, am besten mithilfe von anderen Personen, ob Zecken am Körper aufzufinden sind. Sollte dies der Fall sein müssen die Zecken möglichst schnell entfernt werden, dann sind im Normalfall auch keine weiteren Behandlungen nötig. Da in den USA eine höhere Rate an Zecken mit Borrelien infiziert sind als in Europa, wird dort die einmalige Gabe von Doxycyclin innerhalb von 72 Stunden nach einem Zeckenbiss empfohlen. Damit kann man die Entwicklung einer Lyme-Neuroborreliose meist verhindern. (33)

Es gab auch schon mehrere Versuche eine Impfung gegen Borrelien zu entwickeln, jedoch sind derzeit keine Impfungen für Menschen am Markt. Ein neuer Impfstoff, VLA15, konnte bei Studien an Mäusen seine Wirksamkeit zeigen, jedoch ist auch dieser noch nicht für Menschen zugelassen. (34)

4.3.4 VZV-Impfung

Vor über 50 Jahren wurde der erste Varizellen-Impfstoff entwickelt, mittlerweile gehört die Varizellen-Impfung von Kindern in vielen Ländern (allerdings nicht in Österreich) zum fixen Impfprogramm. Durch die Impfung konnte man nicht nur einen Abfall der Inzidenz von Varizella feststellen, sondern auch die Notwendigkeit der Behandlung im Krankenhaus und man konnte eine Senkung in der Mortalitätsrate verzeichnen. Zu Beginn wurde nur eine Dosis verabreicht, da es aber immer noch in 15% zu Durchbruchserkrankungen kam, wurde ab 2007 die Einführung einer zweiten Impfdosis empfohlen. Die Impfung selbst wird als sicher angesehen, schwere Nebenwirkungen sind selten und kommen eher bei Patient/innen vor, die eine zuvor unbekannte Immunschwäche aufwiesen. Auch ZNS-Komplikationen durch die VZV-Infektion wurden durch die Impfung seltener.

Weiters gibt es auch eine Impfung zur Vorbeugung der Reaktivierung des Virus in Form von Herpes Zoster. Die Herpes-Zoster-Impfung ist vor allem bei älteren Patient/innen zwischen 60 und 69 Jahren wirksam. Ein Subunit-Impfstoff zeigt eine Wirksamkeit von über 97% zur Verhinderung von Herpes Zoster. (35)

4.3.5 HHV-6-Prophylaxe

Da bekannt ist, dass es häufiger nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, aber auch durch andere Formen der Immunsuppression zur Reaktivierung von HHV-6 und folglich zum Befall vom zentralen Nervensystem kommt, kam es zu der Überlegung die antivirale Therapie präventiv zu verabreichen.

Da es einerseits aber durch die Virostatika zu nephrotoxischen Nebenwirkungen (Foscarnet) und zur Myelosuppression (Ganciclovir) kommen kann und andererseits die prophylaktische Gabe von Virostatika zu keiner signifikanten Reduktion der HHV-6-Enzephalitis geführt hat, wird der präventive Einsatz der antiviralen Therapie nicht empfohlen. (36)

Eine andere Studie konnte jedoch einen positiven Effekt von Foscarnet als präventive Therapie zeigen. Die elf Patient/innen, die an der Studie beteiligt waren, erhielten nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation für eine Woche lang einmal täglich Foscarnet zur Prophylaxe einer HHV-Reaktivierung. Nach der einwöchigen Therapie konnte man bei keinem der elf Patient/innen HHV-6 nachweisen. Es kam weder zu einer HHV-6-Enzephalitis, noch zu einer Pneumonitis oder zum Transplantatversagen. Außerdem sind keine Nebenwirkungen durch das Foscarnet aufgetreten, was laut Studie daran liegen dürfte, dass Foscarnet nur für eine kurze Dauer und in einer niedrigen Dosierung verabreicht wurde. Nebenwirkungen treten laut dieser Studie vor allem bei dem Langzeitgebrauch und bei höherer Dosierung auf. Da dies jedoch eine kleine Studie war, von der man nicht auf die Grundgesamtheit zurückschließen kann und mehrere andere Studien die Effektivität der präventiven Therapie nicht zeigen konnten, wird diese weiterhin nicht empfohlen. (37)

Wichtig ist es aber stets an die Möglichkeit einer HHV-6-Enzephalitis zu denken, vor allem bei immunsupprimierten Patient/innen, die sich mit typischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen wie antegrade Amnesie, Verwirrung, und Krampfanfällen zeigen, damit man rasch mit der antiviralen Therapie beginnen kann. (26)

4.4 Therapie

4.4.1 Kryptokokken

In der Literatur wird zur Therapie der Kryptokokkenmeningoenzephalitis folgendes Schema vorgeschlagen: 2 Wochen Induktionstherapie mit Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin, dann Erhaltungstherapie mit Fluconazol für 8 Wochen und Fluconazol in einer niedrigeren Dosierung für weitere 12 Monate zur Sekundärprophylaxe. Zusätzlich wird bei zerebraler Vaskulitis durch Kryptokokken die Gabe von Steroiden empfohlen, wobei die Wirksamkeit hier noch nicht ausreichend erforscht ist. In Diskussion stehen auch Thrombozytenaggregationshemmer zur prophylaktischen Einnahme, um weitere ischämische Events zu verhindern, doch auch hierzu gibt es noch nicht ausreichend Daten. Eine Richtlinie für die Therapie der zerebralen Vaskulitis als Komplikation einer Kryptokokkenmeningoenzephalitis gibt es aber nach wie vor nicht, die Therapieempfehlungen basieren auf Expertenmeinungen und retrospektiven Daten. (38)

Herr A.F. erhielt zu Beginn eine Therapie mit Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam und Voriconazol. Bei Überstellung an die Universitätsklinik für Neurologie in Graz wurde die bisherige antiinfektive Therapie abgesetzt und Amphotericin B in Kombination mit Fluconazol eingeführt. Es bestand kurzzeitig die Überlegung zusätzlich Flucytosin zu geben, da dieses aber eine myelosuppressive Wirkung haben kann und der Patient an einer hämatologischen Grunderkrankung litt, stellte dies eine Kontraindikation dar. Die Therapie mit Amphotericin B und Fluconazol wurde fortgeführt, nach Auftreten einer Panzytopenie mit erhöhten Entzündungswerten wurde zusätzlich Cefepim eingeleitet. Nach einem Ethik-Konsil wurde beschlossen auf weitere intensivmedizinische Maßnahmen zu verzichten und die Antibiotika wurden abgesetzt.

An diesem Fall kann man erkennen, dass die Theorie nicht immer in der Praxis umgesetzt werden kann. Alle Patient/innen sind individuell und auf das muss auch in der Therapie eingegangen werden. Man könnte sich auch fragen, wie der Fall verlaufen wäre, wenn Herr A.F. gleich zu Beginn Amphotericin B bekommen hätte statt Voriconazol. Voriconazol kann man zwar auch bei Kryptokokken einsetzen, aber in erster Linie wird Amphotericin B empfohlen. (39)

4.4.2 Pneumokokken

Auch die Pneumokokken-Meningitis kann zu zerebrovaskulären Komplikationen wie der zerebralen Vaskulitis führen, welche mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Eine Richtlinie für die Therapie gibt es nicht, allerdings haben retrospektive Studien gezeigt, dass der frühzeitige Einsatz von Ceftriaxon oder Cefotaxim in ausreichender Dosierung, sowie die zusätzliche Gabe von Hoch-Dosis-Steroiden zu einem besseren Outcome führen und möglicherweise sogar die bestehenden neurologischen Schäden beheben können. Die Steroide sollten vor oder gemeinsam mit der ersten Antibiotikagabe verabreicht werden, da es durch die Antibiotika zur Autolyse der Bakterien kommt und die dadurch freigesetzten Zyto- und Chemokine zur Entzündung der Gefäße führen. Zu niedrig dosierte Antibiotika und erst spät verabreichtes Dexamethason scheinen zerebrovaskuläre Komplikationen wie die zerebrale Vaskulitis zu begünstigen. (40)

Da die Pneumokokken aber auch resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation sein können, sollte man vor allem in Ländern, in denen die Inzidenz der Ceftriaxon-Resistenz hoch ist, zusätzlich Vancomycin geben. (41)

Auch Frau K.Z. erhielt Cefotaxim, dieses wurde aber nach Anstieg von Entzündungszeichen auf Meropenem umgestellt und zusätzlich wurde Vancomycin gegeben. Ebenfalls erhielt die Patientin Dexamethason, dennoch kam es zur Befundverschlechterung, weshalb man sich für ein palliatives Vorgehen entschied. Bei Frau K.Z. war der Infektionsfokus mutmaßlich pulmonal gelegen, im relativ häufigen Fall einer otogenen oder rhinogenen Infektion (Mastoiditis oder Sinusitis) ist eine zeitnahe chirurgische Sanierung des Herdes indiziert.

4.4.3 Borrelien

In der Literatur wird bei einer Borrelien-Meningoenzephalitis beziehungsweise bei der daraus möglicherweise folgenden zerebralen Vaskulitis die intravenöse Gabe von Ceftriaxon in Kombination mit Kortison und Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. (42)

Diese Therapie erhielt auch Frau M.P., jedoch verzögert. Zu Beginn wurde sie nur hinsichtlich des Schlaganfalls behandelt, erst bei Befundprogression wurde an eine zerebrale Vaskulitis gedacht und folgend eine Liquorpunktion mit Nachweis von Borrelien durchgeführt.

Laut Literatur sprechen die meisten Patient/innen gut auf die antibiotische Therapie in Kombination mit den Glukokortikoiden an, jedoch gibt es vereinzelt Fälle, bei denen es, wie bei Frau M.P., trotz dieser Therapie zur Befundprogression kommt. Dann wird dazu geraten möglichst schnell Cyclophosphamid zu verabreichen, um eine Krankheitsstabilisierung und möglicherweise sogar eine Verbesserung zu erreichen. (42)

Auch bei M.P. wurde Cyclophosphamid eingesetzt, jedoch erst nach weiterer klinischer Verschlechterung und mehr als ein Monat nach der ersten Antibiotikagabe. Nach mehrmaliger Cyclophosphamidgabe zeigte die Patientin immer noch keine klinische Verbesserung und wurde auf die Wachkomastation einer Sonderanstalt verlegt, die Cyclophosphamid-Therapie wurde abgebrochen. Aber bei einer Kontrolle nach einem Jahr zeigte sich Frau M.P. klinisch deutlich gebessert.

4.4.4 Varizella-Zoster-Virus

Für die VZV-Vaskulopathie gibt es ebenso keine Therapierichtlinien. Obwohl es kaum Studien zu dem Therapieablauf einer VZV-Vaskulitis gibt, gibt es aufgrund von den wenigen Studien, die durchgeführt wurden, Empfehlungen zur Behandlung.

Immunkompromittierte Patient/innen mit VZV-Vaskulopathie sollten initial eine antivirale Therapie mit Aciclovir erhalten. Zusätzlich sollte man die Gabe von Kortikosteroiden in Betracht ziehen, vor allem dann, wenn die antivirale Therapie allein zu keiner Besserung führt. In der Literatur wird beschrieben, dass diese Therapie in bis zu 80% zur Krankheitsstabilisierung oder sogar zur klinischen Besserung führt. Eine Verzögerung der Entwicklung einer VZV-Vaskulitis kann man möglicherweise erreichen, wenn man andere Immunsuppressiva (nicht Kortikosteroide), die zur Behandlung der VZV-Infektion verwendet werden, reduziert. (43)

Neben Aciclovir spricht das Varizella-Zoster-Virus auch noch auf andere Virostatika an, jedoch ist Aciclovir das Mittel der Wahl, da es eine gute antivirale Wirkung und eine geringe Nebenwirkungsrate zeigt. Dennoch kann es bei älteren Patient/innen, die höhere Dosen von Aciclovir bekommen, zu Nierenfunktionsstörungen kommen. Diese Nierenfunktionsstörungen können in weiterer Folge dazu führen, dass es zur Ansammlung von Abbaustoffen des Medikaments im ZNS kommt, was wiederum zu neuropsychiatrischen Störungen führen kann. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir bei

oralen Gabe ist niedriger als bei intravenöser Verabreichung, weshalb bei VZV-Infektionen des ZNS die intravenöse Gabe bevorzugt werden sollte. Eine höhere orale Bioverfügbarkeit hat Valaciclovir, eine inaktive Vorstufe von Aciclovir. Jedoch kann man mit Valaciclovir nicht so hohe Plasmakonzentrationen erreichen wie mit Aciclovir, daher sollte es bei schwerer VZV-Vaskulopathie nicht gegeben werden. Daneben gibt es in seltenen Fällen auch noch Aciclovir-resistente-Formen von VZV. (35)

Der Patient A.W. wurde genau wie empfohlen mit Aciclovir und Glukokortikoiden behandelt, trotzdem kam es zu keiner Besserung seines Zustandes. Da der Patient bereits zuvor schwer krank war und ein großes neurologisches Defizit durch die VZV-Vaskulitis zu erwarten war, wurde von einer Intensivierung der Therapie abgesehen und der Patient verstarb wenig später.

4.4.5 Humanes-Herpes-Virus-6

In der Literatur ist man sich einig, dass man eine HHV-6-Enzephalitis mit Virostatika wie Ganciclovir oder Foscarnet behandeln sollte. Die Therapie sollte für drei Wochen gegeben werden oder zumindest bis man HHV-6 im Blut und im Liquor nicht mehr nachweisen kann. Da es häufig durch Immunsuppression zur Reaktivierung von HHV-6 kommt, muss überlegt werden, ob man dann im Fall einer HHV-6-Enzephalitis weiterhin Immunsuppressiva verabreicht oder diese absetzt, beziehungsweise die Dosis reduziert. In der Literatur gibt es sowohl Case-Reports, bei denen die Immuntherapie weitergegeben wurde, als auch solche, wo diese Therapie abgesetzt wurde. Das Outcome bleibt ähnlich, wichtig ist es, die HHV-6-Enzephalitis schnell zu erkennen und rasch mit der antiviralen Therapie zu beginnen, um ein gutes Outcome für die Patient/innen zu erzielen. Wenn bei immunkompromittierten Patient/innen der Verdacht auf eine Enzephalitis besteht, sollte immer an eine HHV-6-Infektion gedacht werden. (26,44)

Herr C.P.H. wurde direkt nach dem Nachweis von HHV-6 im Liquor mit Aciclovir behandelt. Aciclovir zeigt zwar in-vitro bei hoher Konzentration Wirksamkeit gegen HHV-6, aber in-vivo können ausreichend hohe Konzentrationen kaum erreicht werden. Aciclovir wird daher bei Herpes-simplex-Viren und bei VZV eingesetzt. (45)

Trotzdem verbesserte sich der klinische Zustand des Patienten C.PH. unter dieser Therapie und er wurde wieder nach Hause entlassen. Nur wenige Tage später wurde der Patient aufgrund einer Verschlechterung seines Zustandes und der Progredienz der vorbekannten Läsionen wiederaufgenommen. Er erhielt eine Kurzinfusion mit Glukokortikoiden und die antivirale Therapie mit Ganaciclovir wurde gestartet. (46)

Auch unter dieser Therapie kam es zu weiterer klinischer Verschlechterung. Daher erhielt der Patient in weiterer Folge intravenöse Immunglobuline und danach eine 5-tägige Plasmapherese, doch auch diese Behandlungen konnten zu keiner Verbesserung führen. In der Literatur sind aber Fälle bekannt, bei denen es sowohl unter Steroid-Therapie als auch unter intravenösen Immunglobulinen und/oder durch Plasmapherese zumindest zur teilweisen Verbesserung des klinischen Zustands kam. (47)

4.5 Limitationen

Wie bereits erwähnt wies keiner der Patient/innen im Zeitraum von 2017-2023 eine Vaskulitis als Hauptdiagnose auf. Die genaue Anzahl der auf der neurologischen Intensivstation behandelten Patient/innen mit Vaskulitis ist unklar, da die Statistik dahingehend nicht weiter aufgeschlüsselt ist. Bekannt ist nur, dass im ausgewählten Zeitraum von insgesamt 2255 Aufnahmen und Verlegungen auf die Intensivstation 108 Patienten mit einer Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis diagnostiziert wurden und davon nur sehr wenige eine Vaskulitis als klinisch relevante Komplikation aufwiesen. Die Seltenheit dieser Krankheit stellt eine wichtige Limitation der Arbeit dar. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine genaue Datenanalyse sowohl im Rahmen dieser Diplomarbeit als auch in der Zukunft nach aktuellem Stand nicht sinnvoll möglich.

Eine weitere Limitation der Arbeit besteht darin, dass keine genauere Aufschlüsselung der Diagnosen möglich ist, was für Forschungszwecke jedoch sinnvoll wäre. Auch die Nebendiagnosen werden in der uns vorliegenden Fallstatistik nicht erfasst.

Zudem kann eine gewisse Dunkelziffer an sekundären Vaskulitiden nicht ausgeschlossen werden. Patient/innen, die aufgrund einer infektiösen ZNS-Erkrankung behandelt wurden und sich gut erholen, benötigen in der Regel keine regelmäßigen Kontrollen und keine weitere Bildgebung, sodass kleine und insbesondere klinisch unauffällige Kollateralschäden im Sinne kleiner Infarkte, eventuell im Rahmen einer Vaskulitis, nicht erkannt werden. Außerdem wird typischerweise bei Patient/innen, bei denen ein Hirninfarkt diagnostiziert wurde, der durch gleichzeitig vorliegende vaskuläre Risikofaktoren ausreichend plausibel erklärt werden kann, nicht näher nachgeforscht, so

anfangs auch bei Patientin M.P. (Fall 3). Es ist also nicht auszuschließen, dass bei einigen Patienten, die nach einer stattgehabten ZNS-Infektion einen Hirninfarkt erleiden, eine sekundär ausgelöste Vaskulitis die Infarkursache darstellt.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen von infektiösen Meningoenzephalitiden, egal ob bakteriell, viral oder durch Pilze verursacht, muss an die Möglichkeit der seltenen, aber schweren Komplikation einer Vaskulitis gedacht werden. Insbesondere Patient/innen mit Schwächung des Immunsystems sind besonders gefährdet. Tückisch ist jedoch, dass nicht jede Immunschwäche vorbekannt und diagnostiziert ist. Daher sollte man bei jedem Patienten/jeder Patientin mit kompliziertem oder verzögertem Heilungsverlauf im Rahmen einer ZNS-Infektion an die Möglichkeit einer sekundären Vaskulitis denken, um sie gegebenenfalls rasch behandeln zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Thy M, de Montmollin E, Bouadma L, Timsit JF, Sonnevile R. Severe meningoencephalitis: epidemiology and outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Oct 1;29(5):415-22.
2. Schibler M, Eperon G, Kenfak A, Lascano A, Vargas MI, Stahl JP. Diagnostic tools to tackle infectious causes of encephalitis and meningoencephalitis in immunocompetent adults in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Apr;25(4):408-14.
3. Yadav D, Singh O, Juneja D, Goel A, Kataria S, Beniwal A. Role of cerebrospinal fluid lactate in diagnosing meningitis in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2023 Jan 9;12(1):1-9.
4. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1549-56.
5. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth*. 2020 Oct;34(5):741-57.
6. John S, Hajj-Ali RA. CNS vasculitis. *Semin Neurol*. 2014 Sep;34(4):405-12.
7. Shulman JG, Cervantes-Arslanian AM. Infectious Etiologies of Stroke. *Semin Neurol*. 2019 Aug;39(4):482-94.
8. Jacobi C, Lenhard T, Meyding-Lamadé U. Vaskulitis des Nervensystems bei Infektionserkrankungen [Vasculitis of the nervous system in infectious diseases]. *Nervenarzt*. 2010 Feb;81(2):172-80.
9. Nocton JJ. Usual and Unusual Manifestations of Systemic and Central Nervous System Vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Feb;64(1):185-204.
10. Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(2):205-21.
11. Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, Vergouwen MD, van der Ende A, van de Beek D. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. *Neurocrit Care*. 2012 Jun;16(3):421-7.
12. Tang C, Patel NK, Miller R, Beale T, Hyare H. Spectrum of neurovascular complications from central nervous system infections (viral, bacterial and fungal). *BJR Open*. 2019 Mar 8;1(1):1-6.

13. Zhao PC, Li J, He M, You C. Infectious intracranial aneurysm: endovascular treatment with onyx case report and review of the literature. *Neurol India*. 2010 Jan-Feb;58(1):131-4.
14. Pinardi F, Stracciari A, Spinardi L, Guarino M. Postpneumococcal Moyamoya syndrome case report and review of the postinfective cases. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 6;2013:1-5.
15. Steiger HJ, Hänggi D, Assmann B, Turowski B. Cerebral angiopathies as a cause of ischemic stroke in children: differential diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Dec;107(48):851-6.
16. Theilacker C, Kern WV. Sepsisprävention nach Splenektomie [Prevention of sepsis after splenectomy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Aug;138(34-35):1729-33.
17. Katchanov J, Siebert E, Klingebiel R, Endres M. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):369-74.
18. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):869-80.
19. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol*. 2014 Sep;24(3):217-30.
20. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jun;13(6):933-44.
21. Kurian M, Pereira VM, Vargas MI, Fluss J. Stroke-like Phenomena Revealing Multifocal Cerebral Vasculitis in Pediatric Lyme Neuroborreliosis. *J Child Neurol*. 2015 Aug;30(9):1226-9.
22. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jul;24(7):1671-8.
23. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology*. 2014 Jan 21;82(3):206-12.
24. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfahrt J, Pasternak B, Munch TN, Nielsen LP et al. The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster - a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2013 Jul 17;8(7):1-5.

25. Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Apr;15(4):16.
26. Abu Sitta E, Khazan A, Luttmann K, Hanrahan J. HHV-6: an unusual cause of cerebellar ataxia. *BMJ Case Rep.* 2020 Mar 17;13(3):1-3.
27. Baumer T, Fry C, Luppe S, Gunawardena H, Sieradzan K. Human herpes virus-6 encephalitis causing severe anterograde amnesia associated with rituximab, azathioprine and prednisolone combination therapy for dermatomyositis. *J Neurovirol.* 2017 Jun;23(3):508-510.
28. Yao K, Gagnon S, Akhyani N, Williams E, Fotheringham J, Frohman E et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2008 Apr 30;3(4):1-8.
29. Lortholary O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jul;10(3):477-504.
30. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018 Feb;97(2):197-207.)
31. Briles DE, Paton JC, Mukerji R, Swiatlo E, Crain MJ. Pneumococcal Vaccines. *Microbiol Spectr.* 2019 Nov;7(6):1-20.
32. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):328-35.
33. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 15;2:1-19.
34. Comstedt P, Schöler W, Meinke A, Lundberg U. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. *PLoS One.* 2017 Sep 1;12(9):1-13.
35. Grahm A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015 Sep;71(3):281-93.)
36. Li N, Zhang R, Wang J, Zhu X, Meng F, Cao Y et al. Case report: Acute HHV6B encephalitis/myelitis post CAR-T cell therapy in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma. *Front Neurol.* 2024 Feb 29;15:1-8.

37. Vittayawacharin P, E'Leimat G, Lee BJ, Griffin S, Doh J, Nam H et al. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jun;29(6):397.
38. Mathurin M, Devatine S, Kopp-Derouet A, Guillonnet A, Alanio A, Lourenco N et al. Cryptococcal meningitis and cerebral vasculitis in a patient with primary intestinal lymphangiectasia: a case report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023 Oct;42(10):1263-7.
39. Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018 Aug;46(4):443-59.
40. Khedher A, Sma N, Slama D, Fraj N, Hachfi W, Boussarsar M. Cerebral Vasculitis Complicating Pneumococcal Meningitis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018 May 25;5(5):1-3.
41. Mizrahi A, Marvaud JC, Pilmis B, Nguyen Van JC, Couzigou C, Bruel C et al. Emergence of Ceftriaxone Resistance during a Case of Pneumococcal Meningitis with Fatal Evolution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21;64(3):1-4.
42. Bajons D, Fröhlich R, Grandits W, Krstic M, Rauschka H, Katzenschlager R. Lyme neuroborreliosis: Progressive cerebral vasculitis responsive to cyclophosphamide. A case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023 Aug;32(8):1-6.
43. Shah J, Poonawala H, Keay SK, Serulle Y, Steven A, Gandhi D et al. Varicella-Zoster Virus Vasculopathy: A Case Report Demonstrating Vasculitis using Black-Blood MRI. *J Neurol Neurophysiol.* 2015 Dec;6(6):1-15.
44. Dougherty A, DeRon N Jr, Hunter L. HHV-6 Infection in a 19-Year-Old Liver Transplant Recipient - Much More Than Roseola! *IDCases.* 2023 Jul 26;33:1-5.)
45. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35.
46. Noviello M, Lorentino F, Xue E, Racca S, Furnari G, Valtolina V et al. Human herpesvirus 6-specific T-cell immunity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Adv.* 2023 Sep 26;7(18):5446-5457.
47. Jumah M, Rahman F, Figgie M, Prasad A, Zampino A, Fadhil A et al. COVID-19, HHV6 and MOG antibody: A perfect storm. *J Neuroimmunol.* 2021 Apr 15;353:1-5.