

Diplomarbeit

**Meningokokkensepsis
Gefahr oder Routine?**

eingereicht von

Tjaša Vidačak

Mat.Nr.: 0433002

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-. Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Graz, März 2010

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Um den Text- und Lesefluss nicht zu beeinflussen, wurde in den Formulierungen auf das generische Maskulinum zurückgegriffen. Natürlich subsummiert dieser beiderlei Geschlechter.

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl für seine großartige und freundliche Unterstützung, Geduld und Hilfe bei Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Weiters gebührt OA Martin Edlinger Dank für die Bereitstellung der Patientendaten.

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie Marinka, Spomenko, Sara und Georg widmen-Danke für Eure liebevolle Unterstützung und Zuspruch in allen Lebenslagen!

Herzlichen Dank an all meine Freunde, die mich begleiten und bereichern.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Meningokokkensepsis ist eine Erkrankung, die sich durch ihre Variabilität in Bezug auf Erstsymptome, Verlauf und Vielzahl an Komplikationen von anderen bakteriellen Infektionen deutlich abhebt und das Höchstmaß an medizinischer Kompetenz hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen erfordert.

Ziel dieser Arbeit ist alle therapeutischen Möglichkeiten aufzuzeigen und prädiktive Faktoren des Verlaufes und Outcomes der Meningokokkeninfektion zu suchen und herauszufiltern.

Methoden:

Ein vom LKH Klagenfurt zur Verfügung gestelltes Patientenkollektiv der Jahre 2004-2009 wurde mittels retrospektiver Analyse in Form von deskriptiver Statistik auf prognostische Faktoren untersucht.

Darüber hinaus sollen 3 ausgewählte Patientenfälle die Variabilität bezüglich Symptomatik, Verlauf und Outcome der invasiven Meningokokkeninfektion veranschaulichen.

Ergebnisse:

Das Fehlen signifikanter prädiktiver Faktoren zeigt die mangelnde Vorhersehbarkeit und unterstreicht die Individualität, die mit dieser Erkrankung einhergeht.

Conclusio:

Nur eine schnelle Ersterkennung, sofortige Antibiose und adäquates, effizientes Management aller Akutkomplikationen in einem intensivmedizinischen Rahmen können das individuelle Outcome der Patienten beeinflussen.

Schlagwörter: Meningokokkensepsis, Prognose der Meningokokkeninfektion, Waterhouse- Friedrichsen- Syndrom

Abstract

Background:

The meningococcal disease with its variability in symptoms, progression and multiple complications differs from other bacterial infections and needs a high level of medical skills and therapy.

Aim of this scientific work is to show all therapeutical options and to find prognostic factors of progression and outcome in disease.

Methods:

Patients with invasive meningococcal infection of the paediatric intensive care unit of the general hospital Klagenfurt from 2004-2009 were collected and analyzed retrospectively to research significant prognostic factors.

In addition 3 case reports demonstrate the diversity in symptoms, complications and progress of this particular indisposition.

Results:

The lack of prognostic factors in meningococcal infection shows its loss of predictability and characterizes the individuality of this disease.

Conclusion:

Rapid recognition, early antibiotic therapy and adequate management of complications such as shock and prompt transfer to a paediatric intensive care unit provide the fundament of a successful treatment and decrease the risk of a life threatening outcome.

Keywords: *meningococcal disease, prognosis of meningococcal infection, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrome*

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Pathophysiologie der Meningokokkensepsis	3
1.1.1 Allgemeines	3
1.1.2 Sepsis und Schock.....	4
1.1.3 Das Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom	9
1.2 Management und Therapieoptionen	12
1.2.1 Erkennung und Leitsymptome	12
1.2.2 Therapeutische Maßnahmen	17
1.2.2.1 Antibiotika.....	19
1.2.2.2 Diagnosesicherung	21
1.2.2.3 Flüssigkeitssubstitution	22
1.2.2.4 Elektrolytausgleich.....	24
1.2.2.5 Azidoseausgleich	25
1.2.2.6 Atemwegsmanagement und Beatmung	26

1.2.2.7 Inotropika/Katecholamine.....	27
1.2.2.8 Hirndruck-Management	29
1.2.2.9 Therapie der Koagulopathie	30
1.2.2.10 Steroide	31
1.2.2.11 Chirurgisches Management	32
1.2.2.12 Prophylaxe einer Sekundärübertragung	33
1.2.2.13 Primärprävention.....	33
1.2.3 Komplikationen	35
2 Material und Methoden	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Deskriptive Statistik	41
3.2 Eine Erkrankung - 3 Verläufe.....	47
4 Diskussion	55
4.1 Schlussfolgerung	58
5 Literaturverzeichnis	59
Lebenslauf	64

Glossar und Abkürzungen

APC	aktiviertes Protein C
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
AT III	Antithrombin III
BP	Blutdruck
BUN	Blutharnstoff
CARS	compensatory inflammatory response syndrome
CRP	C reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
GMPS	Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score
IL	Interleukin
LP	Lumbalpunktion
LPS	Lipopolysaccharid
NO	Stickoxid
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SIPPV	assistiert, kontrollierte Beatmung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Verbrauchskoagulopathie [12]	10
Abbildung 2: Erstbeurteilung [23]	18
Abbildung 3.....	48
Abbildung 4.....	48
Abbildung 5: Blasenbildung	51
Abbildung 6: trockene Gangrän	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Antibiotika zur Behandlung und Chemoprophylaxe	20
Tabelle 2: Altersverteilung	39
Tabelle 3: Entzündungsparameter (Leukozytenwerte 10^3 / μ l, CRP in mg/dl)	40
Tabelle 4: Thrombozytenwerte 10^3 / μ l	40
Tabelle 5	42
Tabelle 6	42
Tabelle 7	43
Tabelle 8	44
Tabelle 9	45
Tabelle 10	46
Tabelle 11: GMPS	57

1 Einleitung

Laut Jahresbericht 2007 der nationalen Referenzzentrale für Meningokokken der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit des Institutes für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz resultiert für die invasive Meningokokkenerkrankung in Österreich eine Inzidenz von 0,83/ 100.000, eine Letalität von 5,8% und eine Mortalität von 0,05/ 100.000 Einwohner.

Die dominierende Serogruppe ist mit 60,7% die Gruppe B, gefolgt von Serogruppe C (34,4%) und Y (3,3%).

Mit ungefähr 80-100 gemeldeten Fällen pro Jahr bleibt die Meningokokkeninfektion eine große Herausforderung für die Kinder- und Jugendheilkunde und stellt für die Betroffenen oft eine große Gefahr dar.

Durch eine Vielzahl an Symptomen und damit Erschwernis der Ersterkennung und durch deren variablen, oft lebensbedrohlichen Verlauf und trotz zahlreicher therapeutischer Möglichkeiten, stellt sie alle Disziplinen der Medizin, sei es Allgemeinmediziner, Pädiater, Intensivmediziner, bis hin zu Orthopäden, plastischen Chirurgen und Physiotherapeuten auf eine harte Probe und erfordert großes Potenzial an interdisziplinärer Zusammenarbeit und raschem, adäquaten Management und ist somit keinesfalls Routine.

Diese wissenschaftliche Arbeit setzt sich mit der Thematik der Meningokokkeninfektion und deren Konsequenzen auseinander.

Der theoretische Kern umfasst eine weit reichende Zusammenfassung aller pathophysiologischen Mechanismen bezüglich Meningokokkeninfektion, Entwicklung eines septischen Zustandbildes bis hin zum Vollbild des Waterhouse-Friedrichsen- Syndroms und den damit einhergehenden Komplikationen.

Die Methodik bezieht sich auf ein ausgewähltes Kollektiv des LKH Klagenfurt und soll anhand der retrospektiven Analyse der vorliegenden Daten etwaige prädiktive Faktoren aufzeigen.

Zudem sollen ausgewählte Patientenfälle dazu dienen, die Variabilität der Meningokokkeninfektion bezüglich Symptomatik, Ausprägung und Verlauf einerseits und das individuelle Outcome andererseits zu veranschaulichen.

1.1 Pathophysiologie der Meningokokkensepsis

1.1.1 Allgemeines

Bei den *Neisseriae meningitidis*, besser bekannt als Meningokokken, handelt es sich um gramnegative Diplokokken, die mit einer Polysaccharidkapsel ausgestattet sind, die eine Unterteilung in 14 Serotypen erlaubt, davon die Häufigsten der Typ B, der in unseren Breiten in circa 90% für sporadische Fälle einer Meningokokkeninfektion verantwortlich ist, Typ A, Typ C, die als Haupterreger für epidemisches Auftreten der Infektion vor allem in 3. Welt Ländern wie Afrika, Brasilien, Indien und Nepal angesehen werden und die Untergruppen W135 und Y. [1]

Meningokokken gelten als Haupterreger der Meningitis epidemica (sog. geographischer Meningitisgürtel), sind aber auch verantwortlich für Sepsis und Pharyngitis.

40% der Hauptbetroffenen in Europa sind vor allem Säuglinge bis zum 1. Lebensjahr, Kleinkinder im Alter von 1-4 Jahren und Jugendliche. [2]

Die Gründe dafür liegen am Verlust der Leihimmunität durch mütterliche Antikörper oder durch Erstkontakt mit einem neuen infektiösen Serotyp, gegen welchen noch keine Immunität entwickelt werden konnte. [3]

Circa 5-10% der Bevölkerung gelten als asymptomatische Keimträger, deren nasopharyngeale Mukosa symptomlos besiedelt ist, wobei die Übertragung via Tröpfchen oder als Kontaktinfektion (Schmierinfektion) erfolgt.

Die Pathogenität der Keime lässt sich auf einige wichtige Faktoren zurückführen:

- *Adhäsine*, die eine Verbreitung über den intrazellulären Raum hinaus ermöglichen
- den *Rezeptor für humanes Transferrin*, welcher nach Eintritt in den menschlichen Kreislauf die Eisenversorgung gewährleistet
- das *Endotoxin*, der die Zytokinkaskade auslöst und somit Fieber, Gerinnungsstörungen bis hin zum Schock verursacht
- die *Polysaccharidkapsel*, die Schutz gegen Phagozytose und Komplementopsonierung bietet und somit die Immunabwehrmechanismen umgeht [1]

Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen kommt es zu einem plötzlich einsetzenden schweren Krankheitsgefühl mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Meningismus. Da es sich bei der Meningokokkeninfektion um eine Allgemeininfektion handelt, kann die Bakteriämie zu einer Infektion der Endothelzellen führen, was über eine Thrombosierung des kapillären Gefäßsystems zu einer Mikrozirkulationsstörung führt. Die Folge ist eine *Purpura fulminans* mit petechialen Blutungen oder Organnekrosen. Bei fulminantem Verlauf entwickelt sich aufgrund des Endotoxinschocks eine Verbrauchskoagulopathie mit hämorrhagischer Infarzierung der Nebennierenrinden- das Waterhouse-Friedrichsen Syndrom. [1]

Die Virulenzfaktoren und das Fehlen einer Schutzimpfung gegen die Serogruppe B tragen auch heute noch zu einer Mortalität von 10% in Industrieländern und bis zu 50% in Entwicklungsländern bei. [1,4]

1.1.2 Sepsis und Schock

Bereits in Zeiten des Hippokrates (460-375 v. Chr.) war „*die Fäulnis (gr. Sepsis)*“ innerer Organe und des Blutes bekannt. In der Neuzeit stammt eine der ersten Definitionen von Hugo Schottmüller (1914):

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [5]

Erst 1992 legte die ACCP/SCCM- Konsensus- Konferenz Kriterien fest, die das Definieren und die Diagnose der Begriffe Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock erleichtern und vereinheitlichen sollten:[6]

I Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II Systemic inflammatory response Syndrom (SIRS)

- Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder-vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $>90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $>20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$)
- Leukozytose ($>12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($<4.000/\text{mm}^3$) oder $>10\%$ unreife Neutrophile Granulozyten Differenzialblutbild

III Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- **Akute Enzephalopathie:** eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- **Relative oder absolute Thrombozytopenie:** Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $<100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- **Arterielle Hypoxaemie:** $\text{PaO}_2 <10\text{kPa}$ ($<75\text{mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $<32\text{kPa}$ ($<250\text{mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxaemie ausgeschlossen sein.
- **Renale Dysfunktion:** Eine Diurese von $<0,5\text{ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $>2\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- **Metabolische Azidose:** Base Excess $<5\text{mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $>1,5\text{x}$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Demnach lässt sich definieren:

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I,II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $<90\text{mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $<65\text{mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $>90\text{mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $>65\text{mmHg}$ zu halten.

Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

2005 verfassten Hans-Peter Schuster und Karl Werdan eine ergänzende Definition, die zusätzlich Bezug auf die zellulärere Ebene nimmt:[7]

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“ [8]

Zu Beginn einer proinflammatorischen Zytokinkaskade („**SIRS**“) erfolgt die Freisetzung von TNF- α , IL-1 und IL-6. Daran maßgeblich beteiligt sind Monozyten und Makrophagen, die an ihrer Oberfläche sogenannte Toll-like-Rezeptoren tragen, die eine entscheidende Rolle in der Erkennung und Bekämpfung eindringender Keime spielen. Die Aktivierung dieser Kaskade führt zur Auslösung weiterer systemischer Entzündungssysteme wie zum Beispiel Induktion von Fieber, Produktion von Akute-Phase-Proteinen (CRP) und Umstellung des Stoffwechsels auf katabole Prozesse. Dieser Reaktion folgt eine antiinflammatorische Zytokinfreisetzung („**CARS**“=„compensatory anti-inflammatory response syndrome“) von IL-8, Interferon γ sowie IL-10, die eine Eindämmung der Entzündung zum Ziel hat, die jedoch über Aktivierung des neuroendokrinen Systems das Immunsystem zusätzlich beeinträchtigt. Stehen diese beiden Vorgänge in Balance zueinander, hat der septische Patient die größten Überlebenschancen. Dominiert das SIRS, so stehen Multiorganversagen (MODS) und septischer Schock im Vordergrund. [7,9,10,12]

Das Organversagen im Rahmen der Sepsis kann sich manifestieren durch:

- **Akutes Lungenversagen/ARDS**
- **Akutes Nierenversagen bzw. Niereninsuffizienz:** entsteht im Rahmen des Kreislaufversagens und äußert sich in Oligurie bzw. Anurie
- **Akute Leberinsuffizienz bzw. Leberversagen:** zunächst Nachweis erhöhter Leberenzyme im Serum, später Gerinnungsstörungen, hepatische Enzephalopathie sowie cholestatischer Ikterus
- **Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)**
- **Akute ZNS- Schädigung** mit Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma

- **Gastrointestinale Stressblutung**, eventuell Pankreatitis

Bei einer Infektion mit gramnegativen Erregern (z.B.: Meningokokken), wird deren Endotoxin (Lipopolysaccharid, LPS) die entscheidende toxische Wirkung zugesprochen. Dieses bindet an den Endotoxinrezeptor auf Monozyten/Makrophagen und induziert somit die Freisetzung von Zytokinen. Außerdem exprimieren Monozyten den tissue factor und beteiligen sich damit an der Aktivierung des Gerinnungssystems und der Auslösung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Zusätzlich kommt es zur Aktivierung des Kontakt-Systems von Thrombozyten und Endothel und einer Störung der Produktion von natürlichen Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin, Protein C und dem tissue-factor pathway inhibitor.

Die Beeinträchtigung der Gerinnung wird beeinflusst vom Schweregrad der Sepsis und umfasst leichte Abweichungen der Gerinnungsparameter bis hin zur Verbrauchskoagulopathie und DIC.

Das Endothel selbst nimmt in der Pathophysiologie der Sepsis eine entscheidende Rolle ein, da es als immunologisch aktives Organ (Extravasation von Granulozyten und Monozyten), als gerinnungsaktives Organ (Aktivierung von Thrombozyten) und als kreislaufaktives Organ (NO-Produktion) maßgeblich am Fortschreiten und Aufrechterhalten septischer Vorgänge beteiligt ist. [7,9,10,12]

Zusammenfassend handelt es sich bei der Sepsis um komplexe Prozesse, die eine Hämostasestörung aller Kaskadensysteme und Regelkreise betrifft und über zahlreiche Mediatoren zur Aktivierung aller Immunzellen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen und Thrombozyten) führt. [9]

Der klinische Verlauf der Sepsis ist Ausdruck der Bildung, Freisetzung und Aktivierung zellulärer und humoraler Mediatoren und ist weitgehend erregereunabhängig:

- **Fieber und Schüttelfrost** bestehen fast immer, können aber bei älteren Patienten oder fulminantem Verlauf fehlen. Hypothermie stellt dabei eine schlechtere Prognose dar.

- **Respiratorische Alkalose** durch Hyperventilation
- **Hauterscheinungen** im Spätstadium als Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Petechien, Ekchymosen)
- **Eventuell Zeichen der kardiovaskulären Insuffizienz:** septischer Schock mit Hypotension und Tachykardie

Der Therapieerfolg einer Sepsis ist vor allem vom frühzeitigen Behandlungsbeginn abhängig und ist vorwiegend symptomatisch und stützt sich auf 4 Pfeiler:

- **Sanierung des Infektionsherdes und antimikrobielle Therapie:** Schon bei alleinigem Sepsisverdacht ist der Beginn der antibiotischen Therapie indiziert, möglichst nach einer vorangegangenen Blutkultur- Abnahme. In Unkenntnis des Erreges wird eine Breitbandantibiose eingeleitet. Eventuell sollte auch eine chirurgische Herdsanierung vorgenommen werden.
- **Intensivmedizinische Therapie:** Verbesserung der Gewebeoxygenierung durch Volumengabe, Sauerstoffzufuhr und kardiovaskuläre Unterstützung durch Gabe von Vasopressoren.
- **Modulation der immunologischen Wirtsantwort:** Ursprünglich wurde hierfür die Gabe von Glukokortikoiden bevorzugt, was sich als wirkungslos erwies. Mit der Zulassung von rekombinantem *aktiviertem Protein C* besteht für Erwachsene mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen eine wirksame immunmodulatorische Therapieoption. Dieser natürliche Bestandteil des Gerinnungssystems hemmt die auftretende Mikrothrombosierung, fördert die Fibrinolyse und hat antiinflammatorische Effekte. Die Therapie muss jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des ersten Organversagens eingeleitet werden. Zusätzlich muss aufgrund der fibrinolytischen Wirkung auf ein erhöhtes Blutungsrisiko geachtet werden.
- **Therapie der spezifischen Organkomplikation:** Hierfür sollte man auf engmaschige Laborkontrollen des Gerinnungsstatus, der korpuskulären Blutbestandteile, des Wasser- Elektrolyt- Haushaltes und der spezifischen Organleistungen achten.

[12]

1.1.3 Das Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom

Laut Definition handelt es sich beim Waterhouse-Friedrichsen Syndrom um ein fulminant verlaufendes Krankheitsbild mit akuter primärer Nebennierenrindeninsuffizienz infolge Sepsis und Endotoxinschock mit disseminierter intravasaler Gerinnung und hämorrhagischer Nekrose der Nebennieren. Das Syndrom tritt am häufigsten bei Kindern auf und ist mit einer hohen Letalität behaftet. [11]

In den meisten Fällen handelt es sich um eine Infektion mit *Neisseria meningitidis*, seltener können dem Syndrom jedoch auch Infektionen mit hoch virulenten Keimen wie *Pseudomonas*, *Pneumokokken*, *Haemophilus influenzae* oder *Staphylokokken* zugrunde liegen. [13]

Zentrales Leitsymptom der Purpura Fulminans bei Meningokokken-Sepsis (Waterhouse-Friedrichsen- Syndrom) ist die Verbrauchskoagulopathie (DIC), die eine komplexe, erworbene Gerinnungsstörung darstellt.

Hierbei wird die Blutgerinnung durch Freisetzung von Gewebsthromboplastin aktiviert: es entstehen zahlreiche Mikrothromben aus Fibrin und Thrombozytenaggregaten, die zu thrombotischen Verschlüssen kleiner Gefäße führen und die Organperfusion beeinträchtigen. Zusätzlich führt die Bildung dieser Mikrothromben zum Verbrauch der Blutgerinnungsfaktoren und Thrombozyten (daher die Bezeichnung Verbrauchskoagulopathie), wodurch eine generalisierte Blutungsneigung vorliegt, die als hämorrhagische Diathese bezeichnet wird.

Gleichzeitig findet die Aktivierung der Fibrinolyse statt, wobei Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte freigesetzt werden, welche die Blutgerinnung hemmen, was die Blutungsneigung zusätzlich verstärkt.

Daraus ergibt sich die Tatsache, dass bei der DIC zwei parallel geschaltete Vorgänge ablaufen: die **Hyperfibrinolyse** (Blutungsneigung) und die **Hyperkoaguabilität** (Blutgerinnung) [11,12]

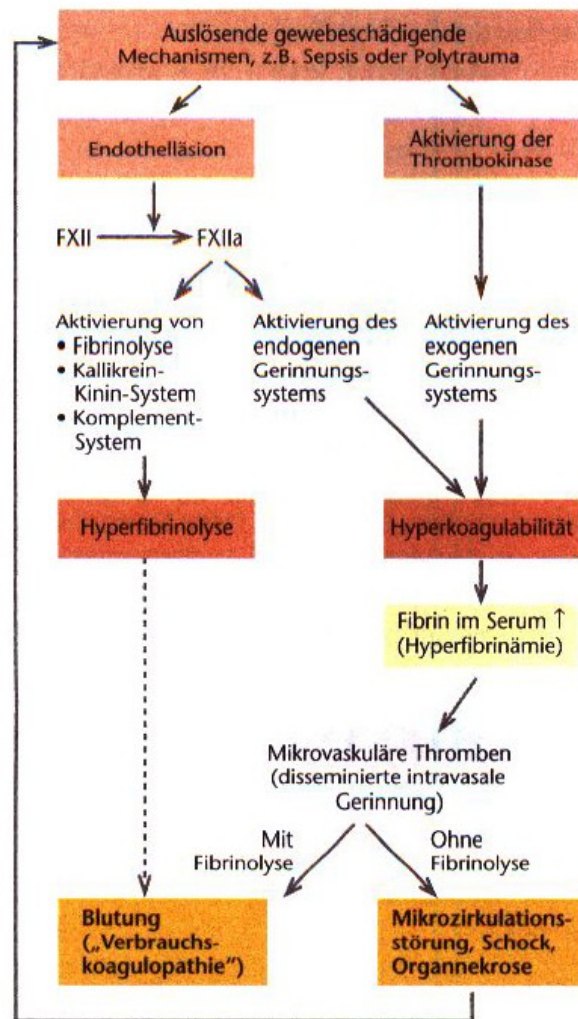


Abbildung 1: Pathogenese der Verbrauchskoagulopathie [12]

Die DIC lässt sich generell in 3 Stadien einteilen:

- Stadium I: **Aktivierungsphase** (klinisch keine Symptomatik)
- Stadium II: **frühe Verbrauchsphase** (klinisch: Blutungen, gestörte Organleistung)
- Stadium III: **späte Verbrauchsphase** und **reaktive Fibrinolyse** (klinisch: schwere Blutungen, schwere Organfunktionsstörungen)

Eine Verbrauchskoagulopathie ist in der Regel lebensbedrohlich und manifestiert sich mit Blutungen des thrombozytären (Petechien, Schleimhautblutungen, Blutung aus Stichkanälen) und des plasmatischen Typs (Ekchymosen, gefolgt von nekrotisierenden Hämorrhagien an Akren und Druckstellen). [12]

Die Therapie gestaltet sich äußerst schwierig, wobei das oberste Ziel die Bekämpfung der Ursache ist (z.B.: Sepsis). Wenn diese Maßnahme nicht zum gewünschten Erfolg führt und manifeste Blutungen vorliegen, liegt das Augenmerk in der Substitution von Plasmafaktoren (Fresh Frozen Plasma) und Thrombozyten. [12]

1.2 Management und Therapieoptionen

Trotz zahlreicher Therapieoptionen und Kenntnis über pathophysiologische Vorgänge septischer Prozesse, zählt die Meningokokkeninfektion aufgrund ihrer signifikanten Morbidität und Mortalität weiterhin zu den gefürchtetsten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Die variable Ausprägung des Schweregrades der Infektion und die zahlreichen Komplikationen erschweren das Management zusätzlich.

Somit stellt die Früherkennung und schnelle, aggressive Therapie den Grundpfeiler einer effizienten Behandlung dar.

Dieses Kapitel soll alle wichtigen Symptome und Therapieoptionen beziehungsweise Management und Präventionsmaßnahmen erörtern.

1.2.1 Erkennung und Leitsymptome

Der klassische Symptomkomplex einer Meningokokkeninfektion präsentiert sich mittels Fieber, Petechien und Meningitis- und/oder Septikämiezeichen.

Eine Studie aus dem Jahre 2006 [14] zeigt, dass sich die oben genannten, klassischen Symptome erst im weiteren Verlauf der Erkrankung manifestieren (Zeitraum des Einsetzens 13-22 Stunden nach Beginn der Erkrankung), wobei sich frühe, unspezifische Anzeichen der Sepsis wie schmerzhaftes Extremitäten, kalte Akren, abnorme Hautkolorierung bereits innerhalb der ersten 8 Stunden aufzeigen lassen.

Kinder mit dem höchsten Mortalitätsrisiko zeigen Symptome einer schnell progressiven Purpura, fehlenden Meningismuszeichen, Koma, Hypotension, Leukozytopenie im peripheren Blut, verringerte Thrombozytenzahl und junges Alter. [15]

Meningitis

Bei Patienten mit Meningokokkenmeningitis prädominieren Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Nausea und Emesis, Lichtscheu, Nackensteifigkeit, positives Kernig und Brudzinski Zeichen sowie Lethargie.

Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen schlechtes Essverhalten, Weinerlichkeit und eine hervortretende Fontanelle als Meningitiszeichen im Vordergrund.

Septikämie

Eine durch Meningokokken bedingte Septikämie kann sich durch Fieber, Ausschlag im Sinne von Petechien, Kopfschmerzen, grippeartigen Symptomen vor allem Myalgien, Erbrechen oder abdominalen Beschwerden präsentieren.

Zusätzliche Schocksymptomatik inklusive Tachykardie, Hypotension, verminderte periphere Perfusion, Tachypnoe, Oligurie und Verwirrtheit ist häufig.

In seltenen Fällen kann sich die Invasivität im Rahmen eines fokalen Geschehens wie Arthritis, Pneumonie, Conjunctivitis, Pericarditis und Endophthalmitis äußern.

[16]

Purpura

Die Ausprägung der typischen Hautblutungen in Verbindung mit einer Meningokokkeninfektion ist sehr variabel.

80% aller Patienten mit bakteriologisch bestätigter Infektion mit *N.meningitidis* entwickeln ein Exanthem im Verlauf ihrer Erkrankung, sei es charakteristische Purpura oder petechiale Hautblutungen. 15% jedoch präsentieren sich mit einem atypischen, bleichen, makulopapulösen Exanthem, das sich innerhalb von Minuten und Stunden in die typischere, hämorrhagische Form umwandeln kann. Bei einem kleinen Prozentsatz der Erkrankten (7%) treten keinerlei nachweisbare Hautveränderungen auf.

Das Ausmaß und Auftreten einer Hautbeteiligung korreliert nicht unmittelbar mit der Schwere der Infektion, da manche Kinder mit schwerer Erkrankung keinerlei oder aber nur vereinzelte Petechien aufweisen. [17]

Da viele andere Erreger wie Staphylokokken, Pneumokokken oder andere Gram-negative Bakterien sowie virale Infektionen mit Influenza, RSV, Parvovirus, Epstein Barr Virus, Cytomegalievirus und ferner seltenere Erkrankungen wie Purpura Schönlein Henoch, hämatologische Erkrankungen und Traumaanamnese mit Hautblutungen beziehungsweise Exanthemen einhergehen können und nur bei einem kleinen Anteil der Patienten nachweislich eine Meningokokkeninfektion

vorliegt (2-11%) [18], ist eine Erwägung derselben und daraus resultierende adäquate Erstversorgung mit empirischer Antibiose bis zur Diagnosesicherung unerlässlich.

Trotz zahlreicher Ursachen stellt das Auftreten von Hautblutungen ein Charakteristikum der Meningokokkensepsis dar und kennzeichnet die Koagulopathie, welche bei jeder Form von Sepsis, unabhängig vom Erreger, auftreten kann.

Der Grund dafür ist ein Mangel an Protein C und S in Kombination mit gestörten Vorgängen des endothelialen Systems und Inaktivierung wichtiger fibrinolytischer Prozesse und Reduktion des Antithrombin III, was aufgrund intravaskulärer Thrombenbildung zum Vollbild einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und Purpura fulminans, [21] welche sich durch Ischämie einzelner Hautareale bis hin zu ganzen Körperteilen, vor allem in Bereichen mit vaskulärer Stase und gleichzeitiger Thrombose, manifestiert.

Eine Meningokokkensepsis kann trotz ausreichender Therapie in ihrem Verlauf rapide fortschreiten, daher sollten alle hospitalisierten Kinder mit Verdacht auf Meningokokkeninfektion ausreichend monitorisiert und in Bezug auf Verschlechterung des Gesundheitszustandes genauestens beobachtet werden, da das Outcome dieser Kinder drastisch von zwei möglicherweise auftretenden Komplikationen abhängt: Schock und Hirndrucksteigerung, welchen schnellstmöglich entgegengewirkt werden sollte. [16]

Schock und Hirndrucksteigerung

Schock bei Meningokokkensepsis ist multifaktoriell und resultiert aus einer Kombination von Hypovolämie verursacht durch Kapillardurchlässigkeit, myocardiale Dysfunktion, gestörten Vasomotorentonus und beeinträchtigtem Zellmetabolismus. [22]

Die klinische Präsentation eines Schockbildes entsteht durch Zentralisation, bezeichnend für die Perfusion vitaler Organe, wie zum Beispiel Herz und Gehirn, auf Kosten der Durchblutung nonvitaler Organe wie Haut, Niere und Darm.

Dieser anfängliche Mechanismus dient der Kompensation der Hypovolämie und Aufrechterhaltung von Kreislauf und kardialem Auswurf.

Die bei Schock zusätzlich einsetzende Vasokonstriktion vermindert die Durchblutung der Haut, der Extremitäten und einiger Organe, vor allem der Niere, wodurch sich Kinder mit Meningokokken bedingter Septikämie oft mit kalten Extremitäten, verlängerter Rekapillarisationszeit und minderdurchbluteter Haut, sowie Oligurie, die sich in schweren Verläufen bis zum akuten Nierenversagen entwickeln kann, präsentieren.

Das Einsetzen der Hypotension kennzeichnet das Versagen kompensatorischer Mechanismen, wobei in der Pädiatrie bedacht werden sollte, dass die Diagnose eines Schocks bei Kindern nicht vom Vorhandensein eines arteriellen Hypotonus abhängt, da Kinder bis zu 40% ihres verlorenen Kreislaufvolumens kompensieren können, ohne dabei klinisch eine Hypotension zu zeigen und oft sogar in weit fortgeschrittenem Schockzustand einen ihrem Alter entsprechend normalen Blutdruck aufweisen. [23]

Da trotz schwerem Schock vor allem die Erhaltung der Gehirnperfusion im Vordergrund steht, erscheinen die Patienten bis zur Dekompensation alert und bleiben gut ansprechbar, was eine Unterschätzung des Kreislaufkollapses zur Folge hat und erst bei Bewusstseinseinschränkung die cerebrale Blutflussminderung und reduzierte Gehirndurchblutung augenscheinlich wird.

Ein Hirndruckanstieg ist bedingt durch die Entzündung der Meningen und erhöhter Kapillardurchlässigkeit [24], die zu einem Hirnödem führt.

Er äußert sich mittels Bewusstseinseintrübung, fokalen neurologischen Ausfällen inklusive ungleicher, weiter oder schwach reagierender Pupillen, relativer Hypertension und Bradycardie und als Spätsymptom dem Papillenödem.

Obwohl die Diagnose eines Schocks bei Kindern mit Meningokokkensepsis prädominiert, präsentiert sich ein kleiner Anteil der Patienten mit erhöhtem Hirndruck als klinische Hauptmanifestation ihrer Erkrankung.

In der Behandlung von Kindern mit Meningokokkensepsis und gleichzeitigem Hirndruckanstieg kann die primäre Beurteilung ein koexistentes Schockgeschehen aufzeigen. In diesem Fall liegt die Priorität in der Therapie des Schocks, wobei eine aggressive Flüssigkeitssubstitution vermieden werden sollte, um die Ausbildung eines Hirnödems zu unterbinden.

Entzündungsparameter

Im Vergleich zu anderen bakteriellen Erkrankungen sind die Ausprägung einer Leukozytose und Erhöhung des C-reaktiven Proteins mit Vorsicht zu genießen, da sie insbesondere im Rahmen einer Meningokokkenerkrankung mit einer Verspätung im Anstieg von 12-24 Stunden begriffen sind und somit dem Beginn der Invasivität „nachhinken“ und deshalb im Anfangsstadium der Progressivität und besonders in schweren oder rapide fortschreitenden Fällen oft irreführend sind. [19, 20]

Diese Vielzahl an Symptomen und unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung zeigt die Schwierigkeit der Früherkennung und Diagnose und sollte keinesfalls unterschätzt werden und ist und bleibt eine Herausforderung für alle behandelnden Ärzte, sei es Allgemeinmediziner oder Pädiater.

Nur eine ausreichende Kenntnis über die Variabilität der Symptome lässt an eine Meningokokkeninfektion denken und gewährleistet den Erkrankten eine schnelle und adäquate Therapie, um ihre Genesung beziehungsweise ihr Überleben zu sichern.

1.2.2 Therapeutische Maßnahmen

Bei jeglichem Verdacht auf eine schwerwiegende Erkrankung und insbesondere bei der Meningokokkensepsis ist die richtige, initiale Einschätzung des Schweregrades und der Transfer an spezialisierte Zentren wie pädiatrische Intensivstationen von größter Bedeutung. [16]

Eine Studie von Ninis et al. aus dem Jahre 2005 hat gezeigt, dass vor allem eine suboptimale Erstbehandlung bei Kindern mit Meningokokkensepsis die Mortalitätsrate signifikant erhöht und Kinder ohne pädiatrische Abklärung, inadäquate Behandlung mit Inotropika, verabsäumte Erkennung von Komplikationen und vor allem ungeschultes Pflege- und ärztliches Personal das höchste Risiko an ihrer Erkrankung zu versterben aufweisen. [25]

Die erste Beurteilung eines erkrankten Kindes folgt einfachen Algorithmen und beinhaltet die ABC-Regel aus der Notfallmedizin, die sich auf die Atemwege (airway), die Atmung (breathing) und den Kreislauf (circulation) bezieht.

Die folgende Abbildung [23] stellt eine einfache Möglichkeit dar, den Zustand eines Patienten schnell bewerten zu können sowie anhand der bestehenden Symptomatik die Notwendigkeit einer Überstellung auf eine Intensivstation aufzuzeigen.

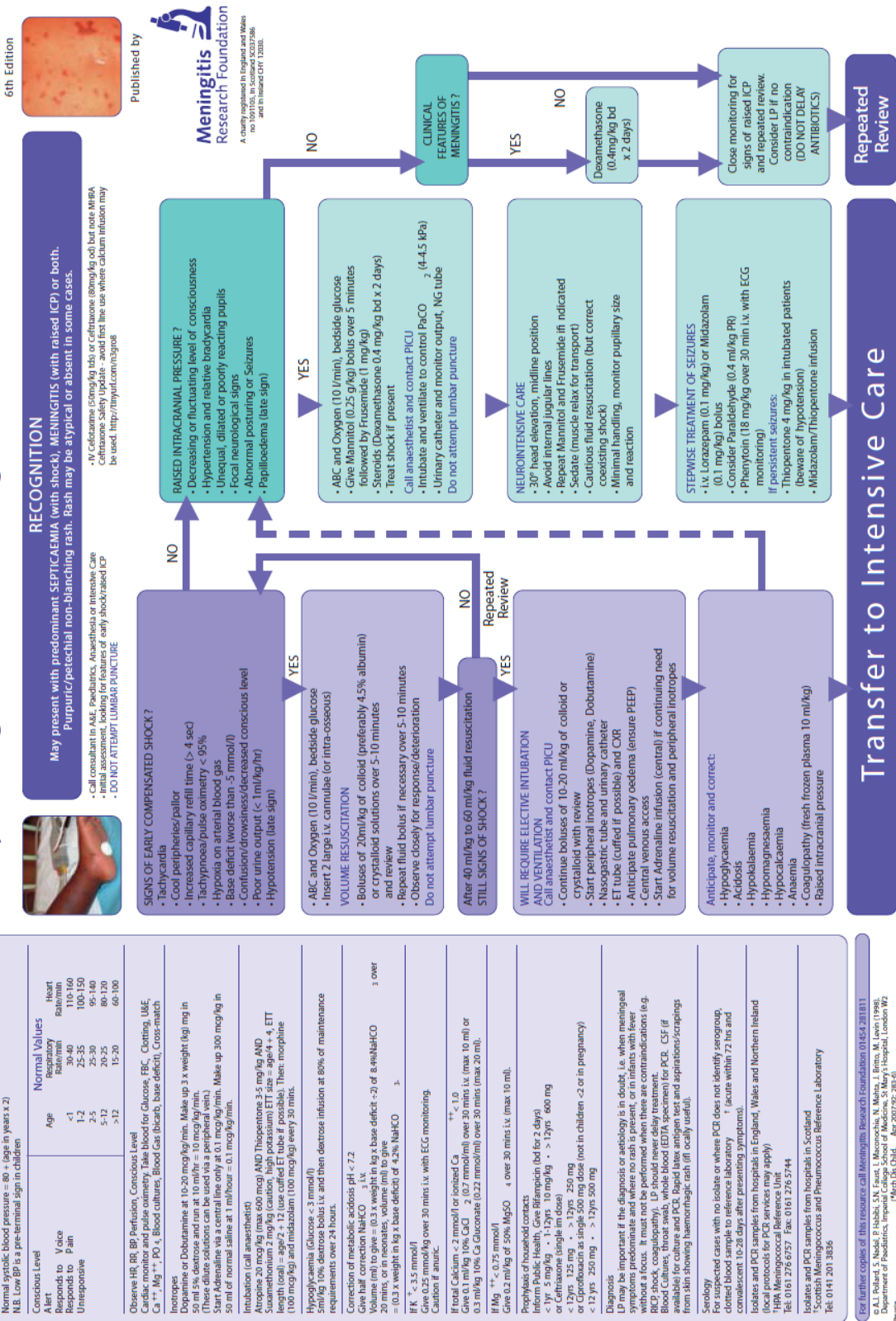


Abbildung 2: Erstbeurteilung [23]

Die meisten Patienten benötigen nicht sofort intensivmedizinische Betreuung, sie sollten daher umso sorgfältiger beobachtet werden, um eine etwaige Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Progression der Infektion rechtzeitig detektieren zu können.

Die Monitorisierung der Vitalparameter wie Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Atmung, Ausscheidung und Bewusstsein in den ersten 24 bis 48 Stunden spielt dabei die Hauptrolle. [16]

Kinder, deren Zustand oder Symptome eine Meningokokkeninfektion vermuten lassen oder die sich in ihrem Allgemeinzustand verschlechtern oder rapide verfallen, sollten ihre Therapie nicht aufgrund von wiederholter Beurteilung und zuwartendem Management zu spät erhalten, sondern schnellst möglich an spezialisierte Zentren mit entsprechender Intensivstation überwiesen werden, wo sie nach Möglichkeit von einem erfahrenen Kliniker neu evaluiert und behandelt werden. [26]

1.2.2.1 Antibiotika

Frühe parenterale Antibiose stellt das Fundament einer adäquaten Therapie dar. Obwohl Benzylpenicillin in der prähospitalen Phase eine gute Möglichkeit zur Bekämpfung der Meningokokkenmeningitis und Sepsis ist, können, wie schon vorher erwähnt, vielerlei Erreger ein ähnliches klinisches Bild hervorrufen.

Daher wird bis zur Diagnosesicherung mittels Blutkultur oder Lumbalpunktion eine Breitbandtherapie mit Cephalosporinen der dritten Generation wie Ceftriaxon (Rocephin®) und Cefotaxim (z.B. Claforan®) bei Sepsis im Kindes- und Jugendalter empfohlen. [27]

Bei der Gabe von Ceftriaxon ist zu beachten, dass es zu Interaktionen mit Calcium-haltigen Infusionen wie parenteraler Ernährung kommt und die Therapie bei schwer kranken Kindern komplizieren kann und daher auf die simultane Verabreichung der beiden Substanzen verzichtet werden sollte. [28]

Bei Kindern im Alter bis zu drei Monaten, ist das Mittel der Wahl Cefotaxim plus ein gegen Listerien wirksames Antibiotikum, beispielsweise Ampicillin oder Amoxicillin. [26]

Die Dauer der antibiotischen Therapie bei Meningokokkenmeningitis/sepsis beträgt je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen 5 und 7 Tagen.

Weiters hat sich eine tägliche Ceftriaxon-Gabe für 4 Tage bewährt und dessen Effizienz ist vermutlich seiner langen Halbwertszeit im Blut zu zuschreiben. [29]

Zur Chemoprophylaxe und Erleichterung der Elimination der Meningokokkenbesiedelung im Nasopharynx dient in erster Linie Ceftriaxon; bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, sind Rifampicin oder andere Antibiotika wie Ciprofloxacin Mittel der Wahl. [26]

ANTIBIOTIKA	MITTEL	DOSIS	BEMERKUNG
	Benzylpenicillin	Kinder >10a: 1,2g 1-9a: 600mg	KI: Penicillinallergie
	Cefotaxim i.v.	<1a: 300mg >1 Monat: 50mg/kg alle 6 Stunden	
	Ceftriaxon i.v/i.m.	80mg/kg bis zu 4g täglich	KI: Ikterus
PROPHYLAXE			
	Rifampicin	Kinder 1-12 a: 10mg/kg für 2 Tage Säuglinge: 5mg/kg für 2 Tage	
	Ciprofloxacin	Kinder 2-5a: 125mg 5-12a: 250mg >12a: 500mg	Indikation: Kinder über 2 Jahre

Tabelle 1: Übersicht der Antibiotika zur Behandlung und Chemoprophylaxe

1.2.2.2 Diagnosesicherung

Zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf Meningokokkensepsis sollte in erster Linie eine Blutabnahme zur Blutkulturbestimmung und PCR für Meningokokken dienen.

Diese Methode hat sich vor allem im englischsprachigen Raum als Goldstandard bewährt und sollte im Rahmen der Krankenhausaufnahme so rasch wie möglich abgenommen werden, ohne dabei die Therapieeinleitung zu behindern. [30]

Eine positives PCR Ergebnis kann bis zu 9 Tage nach Beginn der Antibiose positiv bleiben und hat die Diagnosequote aufgrund seiner hohen Sensitivität (88%) und Spezifität (100%) für Meningokokken-DNA auf 30-45% erhöht. [30,31]

Weiters besteht die Möglichkeit einer Lumbalpunktion zum schnellen Nachweis des Erregers der Meningitis und ermöglicht den Ausschluss anderer Gründe der meningealen Irritation.

Zu beachten bleibt jedoch, dass die LP den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern kann, vor allem wenn es sich um einen Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck oder Schock handelt, da sie eine cerebrale Herniation verursachen oder die kardiovaskuläre Funktion zusätzlich kompromittieren kann. [32]

Da sich molekulare Untersuchungen des Blutes in den letzten Jahren etabliert haben und durch den Einsatz von Breitbandantibiotika die Erregerspektren gut abgedeckt werden, was eine frühe mikrobiologische Diagnose relativiert, wird die Befürwortung oder Ablehnung der LP sowohl in der Klinik, als auch in der Literatur, diskutiert.

Kontraindikation für eine Lumbalpunktion sind: [16]

- Kardiorespiratorische Insuffizienz
- Erhöhter Hirndruck inklusive Hirndrucksymptomatik (Bewusstseinsstrübung, fokale neurologische Zeichen, weite oder schlecht reagierende Pupillen, relative Bradykardie und/oder Hypertension, Papillenödem)
- Koagulopathie mit Purpura oder Petechien.

Da im Rahmen der Erstversorgung die Lumbalpunktion nur wenig Zusatzinformation bietet und in der Primärversorgung keine direkte Hilfe leistet, sollte sie bei Kindern mit klinischen Symptomen, die eindeutig einer Meningokokkensepsis entsprechen, und in rapide und unvorhersehbar verlaufenden Fällen vermieden beziehungsweise später durchgeführt werden. [33]

Die Lumbalpunktion kann aber bei Patienten mit Meningitis, ohne für Meningokokken sprechende Symptomatik wie Purpura oder Septikämie, zu einer schnelleren Diagnose führen, den Erreger detektieren und eine adäquate Therapie gewährleisten und sollte durchgeführt werden, sofern keinerlei Kontraindikationen bestehen.

Nach erfolgter Punktion wird der Liquor mikroskopisch untersucht und eine Kultur und PCR angelegt.

[26]

1.2.2.3 Flüssigkeitssubstitution

Schwerer Schock ist assoziiert mit Hypovolämie und sollte aufgrund der daraus folgenden schlechteren Organperfusion, der Gefahr eines Kreislaufstillstandes und eines Multiorganversagens ausgeglichen werden.

Das primäre Ziel ist die Erhaltung eines ausreichenden Kreislaufvolumens. [27]

Zur Flüssigkeitssubstitution stehen kolloidale (Albumin 4,5%, Stärke, Dextrane) oder isotone kristalloide (0,9%-NaCl, Ringer-Laktat) Flüssigkeiten zur Verfügung. Viele Studien beschäftigten sich mit der Korrelation zwischen verabreichter Lösung und Outcome der Patienten, wobei keine eindeutige Signifikanz jeglicher Flüssigkeitsgruppe zugesprochen werden konnte. [7,27]

Theoretisch könnten Kolloide bei Sepsis bevorzugt werden, da sie länger im Kreislauf verbleiben und somit die Hypovolämie und die extravasale Flüssigkeitsansammlung reduzieren, sie sollten aber aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Anaphylaxie, Gerinnungsstörungen bis hin zum Nierenversagen mit Vorsicht eingesetzt werden. [7,27]

Weil es für Kinder keinerlei vergleichbare Studien gibt, ist die Evidenz zur Entscheidungsfindung der geeigneten Flüssigkeit und adäquaten Volumens beschränkt.

Die Meningococcal Research Foundation empfiehlt 4,5% Albumin als Mittel der Wahl zur Flüssigkeitstherapie in der Pädiatrie. Ist es nicht erhältlich, soll auf kristalloide Lösungen zurückgegriffen werden. [34]

Die Volumensubstitution sollte bei Patienten mit septischem Schock so schnell wie möglich erfolgen, um die Gewebshypoperfusion und damit einhergehende Gewebshypoxie, verantwortlich für das Multiorganversagen, auszugleichen. Dies sollte möglichst über einen zentralen Zugang geschehen.

Ein Mindestmaß an Substitution ist schwierig festzulegen und richtet sich nach dem klinischen Bild des jeweiligen Patienten.

Kriterien einer Gewebshypoperfusion: [7]

- Serumlaktat >4 mmol/l
- Systolischer arterieller Druck <90mmHg
- Mittlerer arterieller druck <65mmHg

Bei Schocksymptomatik wird im Allgemeinen eine Gabe von 60ml/kg isotoner kristalloider oder kolloidaler Lösung empfohlen, sowie 3 weitere Boluse von 20ml/kg alle 30 Minuten, nach deren Gabe der Patientenzustand jeweils reevaluiert werden sollte. [35]

Zeichen eines Kreislaufversagens und die Notwendigkeit von wiederholten Bolus-Gaben, sollten eine frühe Intensivmedizinische Betreuung mit Inotropika-Therapie und Beatmung nach sich ziehen. [26]

Ziel der Flüssigkeitstherapie ist ein mittlerer arterieller Druck >70mmHg, weitere Parameter, die für eine erfolgreiche Substitution sprechen sind:

- Herzfrequenz <110/min
- Zentraler Venendruck >8mmHg
- Steigerung der Harnausscheidung als Zeichen einer verbesserten Nierendurchblutung und –funktion
- verbesserte Hautdurchblutung

Nebenwirkung einer exzessiven Volumensubstitution ist die Hypervolämie gekoppelt mit Lungenödem und systemischen Ödemen.

Diesen kann durch eine rechtzeitige Beendigung entgegengewirkt werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion zu richten ist.

[7]

1.2.2.4 Elektrolytausgleich

Bei Kindern mit Meningokokkensepsis sind schwere Elektrolytentgleisungen häufig. Eine frühe Erkennung und Ausgleich derselben ist von größter Bedeutung.

Niedriges Serum-Kalium kann eine myokardiale Dysfunktion exazerbieren und Arrhythmien verursachen.

Eine Hypomagnesiämie kann eine Hypokaliämie Therapie-refraktär gestalten und dessen Substitution somit auch die Kalium- Kontrolle erleichtern.

Ein Hypokalzämie-Ausgleich kann die kardiale Funktion und den Blutdruck verbessern.

Phosphat wiederum wird für die Sauerstoffverwertung im Gewebe benötigt.

Der Ausgleich sollte so schnell wie möglich beginnen, bevorzugt über einen zentralen Zugang, kann aber im Rahmen der Erstversorgung über eine periphere Leitung erfolgen.

Viele Patienten können im Rahmen ihres Schockgeschehens eine Hypoglykämie aufweisen, die zu schon zu Beginn der Versorgung als Teil der ABC- Maßnahmen behandelt werden soll. [27]

Die Therapie erfolgt in Form von Glucose (5ml/kg einer 10% Dextrose-Lösung), die im Anschluss in Kombination mit zusätzlichen Flüssigkeiten zur Erhaltungstherapie infundiert werden sollte, um Hypoglykämien im weiteren Verlauf zu vermeiden.

Im Gegenzug dazu entwickeln anschließend viele Kinder, die auf pädiatrischen Intensivstationen behandelt werden, Hyperglykämien, wobei die Insulingabe umstritten bleibt. [27]

Van den Berghe veröffentlichte 2001 eine Studie, die bei chirurgischen Patienten mit erhaltener Insulintherapie eine geringere Mortalitätsrate zeigte. Eine zweite Studie 2006 zeigte jedoch keinen Benefit in Bezug auf Sterblichkeit bei Verabreichung von Insulin, sondern ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämie-Episoden. [36]

Ähnliche Studien für die Pädiatrie, die den Einsatz von Insulin bei schwer erkrankten Kindern mit Hyperglykämie beschreiben würden, gibt es einstweilen nicht und die Therapie beschränkt sich bis dato hauptsächlich auf eine Minderung der Glucosezufuhr per infusionem.

1.2.2.5 Azidoseausgleich

Eine metabolische Azidose sollte ab einem Base Excess (BE) von -10 beziehungsweise -6 durch Natriumbikarbonat ausgeglichen werden:

$$\text{BE x kg KG x 0,3} = \text{NaHCO}_3 \text{ 8,4\%}$$

Bei zusätzlicher Hybernatriämie von 150 mmol/l oder schwer therapierbarer Hyperkapnie sollte statt Natriumbikarbonat Tris 3-molar verabreicht werden.

$$[\text{BE x kg KG x 0,3}] / 3 = \text{ml Tris}$$

Zu beachten ist, dass Tris bei paravasaler Applikation schwere Gewebsnekrosen verursachen kann und daher über einen zentralen Katheter verabreicht werden sollte. [37]

1.2.2.6 Atemwegsmanagement und Beatmung

Eine ausreichende Oxygenierung und sicherer Atemweg gehören schon im Rahmen der Erstbeurteilung zu den wichtigsten therapeutischen Aufgaben.

Daher ist ein sorgfältiges Monitoring äußerst wichtig.

Da Kinder im Vergleich zu Erwachsenen ein geringeres Residualvolumen aufweisen, können vor allem Neugeborene oder septische Kinder eine frühe Intubation benötigen. [38]

Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung erfolgt anhand der klinischen Diagnose einer erhöhten Atemarbeit, Hypoventilation, Hypoxie, Ateminsuffizienz infolge eines fortschreitenden Lungenödems als Ausdruck eines ARDS, fortbestehende Schocksymptomatik mit Zustandsverschlechterung des Patienten, beeinträchtigtes Bewusstsein (Glasgow Coma Scale <8) und erhöhter Hirndruck.

Die Intubation per se sollte unter laufender Volumentherapie und unter Einsatz von Anästhetika, welche die kardiovaskuläre Stabilität aufrechterhalten, erfolgen. [26]

Bei der Ventilation kommt die assistierte Beatmung, die vor allem die Atemarbeit des Patienten erleichtert, zum Einsatz:

Dabei erkennt der Respirator spontane Atemzüge des Patienten und reguliert die maschinellen Atemzüge abhängig von der Spontanatmung. [37]

- **SIPPV** (assistiert, kontrollierte Beatmung): Jedes spontane Einatmen wird erkannt und mit einem maschinell eingestellten Atemzug beantwortet. Bleiben spontane Atemzüge aus, beatmet die Maschine mit festgelegter Frequenz.
Diese Beatmungsform findet bei Patienten im Schock und bei ARDS seine Verwendung.
- **SIMV** (synchronized intermittent mandatory ventilation): Beatmung erfolgt wie bei SIPPV beschrieben. Zusätzlich kann der Patient zwischen den festgelegten Atemzügen spontan atmen, ohne dass die Maschine den Atemzug unterstützt. [37]

Wenn die assistierte Beatmung nicht den gewünschten Erfolg bringt, kann eventuell die Hochfrequenz-Oszillation in Betracht gezogen werden.

Hierbei erfolgt die Ventilation mit Atemzugvolumina unter dem Volumen von Totraum des Tubus und der Atemwege des Patienten. Die Ventilation wird durch Diffusion und Konvektion des Atemgases gewährleistet und die Oxygenierung durch einen hohen mittleren arteriellen Druck und eine ausreichende inspiratorische Sauerstoffkonzentration erreicht. [26,37]

Ziele der Beatmung: [37]

- PaO_2 : 70-100 mmHg
- $\text{SaO}_2 > 95\%$
- paCO_2 : 35-45 mmHg
- geringes Barotrauma; es sollte auf eine Lungen-protective Beatmung mit geringen Beatmungsdruckmaxima geachtet werden
- geringes Volutrauma der Lunge; 4-8ml/kg KG Atemzugvolumen
- $\text{FiO}_2 < 0,4$, um die Toxizität des Sauerstoffs gegenüber den Alveolarzellen gering zu halten
- Geringe Beeinflussung von Herzzeitvolumen und Gehirnperfusion

1.2.2.7 Inotropika/Katecholamine

Inotropika sind Substanzen, welche die Kontraktilität des Myokards verbessern und somit den kardialen Auswurf erhöhen und einen ausreichenden Blutdruck aufrechterhalten.

Der Entzündungsprozess, der durch eine Meningokokkeninfektion getriggert wird, verursacht die Freisetzung von Faktoren, die Myokard-depressiv wirken, was in Kombination mit Hypoglykämie, Azidose und Elektroytentgleisung zu einer myokardialen Dysfunktion führen kann. [27]

Da bei pädiatrischen Patienten mit Sepsis die Vasokonstriktion und geringer kardialer Auswurf im Vordergrund stehen und blitzartig eine kardiale Dekompensation auftreten kann, ist es von größter Bedeutung einen kompensierten Schock rechtzeitig zu erkennen und die Therapie mit Inotropika einzuleiten. [27]

Vor allem beim so genannten „fluid-resistent Schock“, der nur in geringem Maße auf die Flüssigkeitssubstitution anspricht, ist sofortiges Handeln bedeutend.

Hierfür eignet sich vor allem die Gabe von Dopamin (10-20 µg/kg/min). Wenn der Blutdruck aufrecht bleibt und das Kind einen hohen Gefäßwiderstand aufweist, können additiv Vasodilatoren wie Nitroprussid zum Einsatz kommen. [26]

Bleibt der Blutdruck niedrig oder sinkt sogar ab, handelt es sich um einen Dopamin-refraktären Schock, dem mit Adrenalin (0,1 µg/kg/min) bei kaltem (Vasokonstriktion) und Noradrenalin (0,1 µg/kg/min) bei warmem Schock (Vasodilatation) entgegengewirkt werden kann. Da Noradrenalin eine periphere Vasokonstriktion nach sich zieht, ist in Bezug auf Gewebsischämie der Peripherie Vorsicht geboten. [26,27]

Bei fortbestehendem Hypotonus kann eine Gabe von Vasopressin oder Vasopressin-Analoga, wie in der Literatur beschrieben, in manchen Fällen den gewünschten Erfolg bringen. [40]

Bei eventuell auftretender Katecholamin-resistenter Hypotonie sollte eine absolute adrenale Insuffizienz im Rahmen eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms als Ursache in Betracht gezogen werden, vor allem wenn sich der Hypotonus in Kombination mit Hypoglykämie und Hyponatriämie präsentiert. In diesem Fall kann ein Versuch mit Hydrokortison (2 mg/kg und höher nach Bedarf) und Vasopressin gestartet werden, um den Kreislauf zu stabilisieren. [26,41]

1.2.2.8 Hirndruck-Management

Bei Kindern mit Meningokokken-Meningitis und Sepsis ist ein erhöhter Hirndruck häufig.

Vor Therapie-Beginn ist der Ausschluss eines koexistenten Schocks obligat, da das Management desselben Priorität hat.

Ist ein Schockgeschehen ausgeschlossen, kann mit vorsichtiger Flüssigkeitsrestriktion die Behandlung eines Hirndruckanstiegs eingeleitet werden.
[16]

Weitere Maßnahmen:

- Sedierung und tracheale Intubation, um Hirndruckanstieg wegen Agitation oder Husten zu vermeiden
- Monitoring über intraventrikulären Katheter
- Kopfhochlagerung mit 30°, Mittelstellung des Kopfes
- Normo- oder leichte Hypothermie
- Schonende Pflege; jegliche Manipulation kann lang anhaltende Hirndruckspitzen verursachen
- Infusion von Mannitol 0,5-1 g/kg KG bei Bedarf oder alle 6 Stunden intravenös
- Vorsichtige Beatmung, paCO_2 zwischen 32-35 mmHg; eine Hyperkapnie soll strengstens vermieden werden
- Tracheales Absaugen auf ein Minimum beschränken
- Wenn nötig, eine Dekompressionstrepanation erwägen

[16,37]

1.2.2.9 Therapie der Koagulopathie

Die Verbrauchskoagulopathie (DIC) im Rahmen einer Meningokokkensepsis und Purpura fulminans ist häufig und durch kennzeichnendes simultanes Auftreten von Blutungen und Thrombose gestaltet sich die Therapie äußerst schwierig.

Die Anforderung einer Blutungsvermeidung durch Substitution von Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und Fibrinogen müssen dem Risiko gleichzeitiger prothrombotischer Prozesse entgegengestellt und ausgeglichen werden. [27]

Sie manifestiert sich laborchemisch durch:

- Erhöhte Prothrombin-Zeit (PT)
- Erhöhte aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT)
- Erniedrigte Thromboplastinzeit (Quick)
- Verminderte Thrombozytenzahl
- Erniedrigtes Fibrinogen
- Erhöhte Fibrinspaltprodukte (D-Dimer)
- Erniedrigtes Antithrombin III (ATIII)

Die Therapie erfolgt generell durch die Gabe von: [37]

- **ATIII:** (1 IE/kg KG erhöht die Aktivität von ATIII um 1%) therapeutisch: 20 IE/kg KG intravenös
- **Low-dose Heparinisierung,** um gesteigerte Thrombinbildung zu unterbrechen; 100 IE/kg KG i.v. über 24 Stunden

Gerinnungsfördernde Substanzen:

- **Fresh Frozen Plasma (FFP):** indiziert bei klinisch bedeutsamen Blutungen; 10 ml/kg KG i.v.
- **Fibrinogen:** 100 mg/kg KG
- **Thrombozytenkonzentrate:** Die Gabe von TK kann den Verbrauch von Thrombozyten fördern und sollte erst bei persistierenden Blutungen nach FFP-Gabe oder bei stark ausgeprägter Thrombozytopenie (< 30.000) verabreicht werden.
- **Vitamin K**

Patienten mit Meningokokkensepsis weisen erniedrigte Spiegel von Protein C auf und zeigten eine Korrelation zwischen Protein C-Mangel und schlechterem Outcome. [42,43]

Daher liegt ein Benefit bezüglich Substitution nahe.

Aktiviertes Protein C (APC) verbessert das Outcome und Management schwerer Sepsis bei erwachsenen Patienten [44], was für die Pädiatrie keine Evidenz zeigte, im Gegenteil:

Die Substitution von APC bei Kindern zeigte sich mit erhöhter Inzidenz schwerwiegender Blutungen (30% bei pädiatrischen Patienten versus 6,9% bei Erwachsenen) vergesellschaftet. [45]

Aufgrund dieser Daten stellt die Therapie mit APC eine Option dar, sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden.

1.2.2.10 Steroide

Bei bakterieller Meningitis, sei es aufgrund einer Meningokokkeninfektion oder eines zum Diagnosezeitpunkt unbekannten Erregers sollte eine parenterale Dexamethason- Therapie (0,15 mg/kg KG alle 6 Stunden), in Kombination mit Antibiotika oder innerhalb der ersten 24 Stunden nach Antibiosebeginn eingeleitet und für weitere 4 Tage fortgesetzt werden. [26]

Kinder, die in diesem Fall früh Kortison erhalten, zeigen ein vermindertes Risiko einen bleibenden Gehörschaden oder andere neurologische Ausfälle davonzutragen. [46]

Keine Studie untersuchte jedoch das Outcome von Kindern mit Meningokokken-Septikämie, schwerer Sepsis und septischem Schock bei adjuvanter, niedrig dosierter, systemischer Corticosteroid- Gabe.

Da Arbeiten, die sich auf die Behandlung von Erwachsenen mit Cortison bei Sepsis beziehen, kontroverse Ergebnisse lieferten (vermehrtes Auftreten von Superinfektionen, Hyperglykämie und Hybernatriämie), und somit kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden konnte, wird die Gabe von Cortison bei septischen beziehungsweise schockierten Kindern generell nicht empfohlen [47], ausgenommen im Fall einer adrenalen Insuffizienz, die, wie schon oben beschrieben, mit Hydrokortison behandelt werden kann.

1.2.2.11 Chirurgisches Management

Im Verlauf der invasiven Meninkogokkeninfektion und Purpura kann eine schlechte Perfusion, Gewebsödem und Druckanstieg der ischämisch betroffenen Hautareale zu einem Kompartement-Syndrom führen.

In der Traumatologie wird ab einer Druckdifferenz zwischen diastolischem Blutdruck und gemessenem Kompartement- Druck unter 30 mmHg zu einer chirurgischen Fasziotomie zur Druckentlastung geraten. [48]

Obwohl es keine Untersuchungen für pädiatrische Patienten gibt, sollte auch hier der Druck der betroffenen Areale monitorisiert werden und bei Bedarf eine Faszien-spaltung erfolgen, um Amputationen von Extremitäten zu vermeiden.

Sofern es der Patientenzustand erlaubt, sollte bei sekundärer Wundinfektion betroffener Hautareale und Akren ein rechtzeitiges, sorgfältiges Debridement zur Schaffung blander Wundverhältnisse erfolgen. [26]

Zenz et al. [49] beschrieben den rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator) als alternative Therapiemethode bei Purpura fulminans, um das periphere Nekroserisiko zu minimieren und die Amputationsraten zu verringern.

Aufgrund signifikant erhöhter Inzidenzraten von schweren intracerebralen Blutungen bei Verabreichung, kann dessen Verwendung nur unter Ausschluss intrakranieller Hämorrhagien empfohlen werden.

1.2.2.12 Prophylaxe einer Sekundärübertragung

Eine Chemoprophylaxe sollte jedem empfohlen werden, der innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Erkrankung in engerem Kontakt mit dem betroffenen Kind stand.

Das betrifft vor allem die Eltern und Geschwister der Patienten, aber auch andere Personen, die zum jeweiligen Haushalt gezählt werden.

Darüber hinaus wird vor allem medizinischem Personal, das einer möglichen Tröpfcheninfektion in der Akutphase der Erkrankung innerhalb der ersten 24 Stunden ausgesetzt war, zu einer antibiotischen Abdeckung geraten. [26]

Eine systemische Analyse zeigte, dass eine ausreichende Prophylaxe für engere Kontakte das anschließende Auftreten einer manifesten Infektion ein bis dreißig Tage nach Erkrankung des Erstfalles um 89% reduzieren konnte und die benötigte number needed to treat auf 218 festlegte. [50]

Ohne Prophylaxe und bei engem Kontakt im selben Haushalt beträgt das absolute Risiko zu erkranken 1:300, im schulischen Rahmen 1:1.500 (Vorschule), 1:18.000 (Volksschule) und 1:33.000 (höhere Schule) [30], was eine Chemoprophylaxe relativiert und in vereinzelt Fällen, sofern kein engerer Kontakt in der Schulklasse bestand, nicht indiziert.

1.2.2.13 Primärprävention

Großbritannien war das erste europäische Land, das 1999 einen Polysaccharid-Protein konjugierten Impfstoff gegen die Meningokokken- Serogruppe C in das Impfprogramm aufgenommen hat.

In dessen ersten, unkonjugierten Form als einfacher Polysaccharid- Impfstoff konnte er erst ab einem Alter von 2 Jahren eingesetzt werden, da er T- Zell unabhängig war und nur reife B- Lymphozyten stimulierte, ohne dabei ein immunologisches Gedächtnis zu induzieren.

Nach Einführung desselben in Polysaccharid-Protein konjugierter Form, konnte auch das T- Zell System gezielt involviert werden, um das immunologische Gedächtnis zu prägen und im jüngeren Lebensalter sinnvoll einsetzbar zu machen. [51]

Diese Vakkzine hat sich über die Jahre als sehr wirksam erwiesen und konnte die bestätigten Fälle einer Meningokokken C- Infektion um 86,7% in der hauptsächlich betroffenen Altersgruppe von Kindern und Jugendlichen dramatisch senken. [27]

Zusätzlich bietet der Markt einen tetravalenten Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 an, der bei Kindern im Schulalter, Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden kann.

Nichtsdestotrotz oder gerade deswegen ist die Serogruppe B nun der vorherrschende Stamm in den Industriestaaten, der in der Hauptzahl der Fälle für eine invasive Infektion verantwortlich ist und für den noch keinerlei Impfstoff existiert.

Die Besonderheit dieses Stammes liegt in seiner Polysaccharidhülle, die sich von humanen Antigenen des Gehirns und fetalen Antigenen an sich, kaum unterscheidet.

Aus diesem Grund sind Meningokokken der Gruppe B wenig immunogen und könnten womöglich in Form eines Impfstoffes eine Autoimmunität induzieren [27], was die Forschung vehement an der Entwicklung einer Meningokokken B wirksamen Vakkzine arbeiten lässt und wohl noch einige Zeit in Anspruch nehmen wird.

1.2.3 Komplikationen

Dieses Kapitel beschäftigt sich weniger mit den Akutkomplikationen wie kardiale Dekompensation, kardiales Versagen, Multiorgandysfunktionssyndrom, Hirnödem mit neurologischen Ausfällen bis hin zu Koma, was auf Sepsis und Schock zurückzuführen ist, sondern soll auf Langzeitfolgen einer invasiven Meningokokkeninfektion hinweisen, welche sowohl Betroffene und Angehörige wie Eltern und ärztliches Personal fordert und eine enge Zusammenarbeit und Langzeitbetreuung aller Involvierten erfordert.

In dieser Kategorie gibt es eine Vielzahl an Langzeitschäden, die jedoch nicht jedes betroffene Kind aufzuweisen hat, was eine Vorhersage in Bezug auf Risiko erschwert.

Wichtig ist, dass bei jedem genesenen Patienten sorgfältige Nachuntersuchungen durchgeführt werden, um etwaige Morbiditäten rechtzeitig zu erkennen, die Betroffenen zu informieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Hypakusis

Der Hörverlust ist die am häufigsten auftretende Langzeitkomplikation bei Kindern mit Meningokokkenmeningitis und –sepsis.

Eine kanadische Studie weist auf eine Hörstörung in 23% aller Patienten hin, wobei nur 72% der Überlebenden getestet wurden und in Summe der gesamten Kohorte die Rate bei 17% liegt. [26,52]

Daher sollten alle Kinder nach erfolgter Genesung einer Audiometrie zugeführt werden, um den Hörverlust zu objektivieren und dementsprechend therapeutisch intervenieren zu können.

Orthopädische/ Chirurgische Komplikationen

Aufgrund der Gewebsischämie infolge einer invasiven Meningokokkeninfektion sind Amputationen von betroffenen Extremitäten wie Vorfüßen, Zehen, Finger häufig die ultima ratio der chirurgisch- orthopädischen Behandlung.

Die Nachhaltigkeit dieser Eingriffe erfordert eine anspruchsvolles Maß an zeitintensiven interdisziplinären Rehabilitationskonzepten wie Re-Operationen, Prothese- und Ortheseanpassungen, Physiotherapie und anderen Maßnahmen, die dazu dienen sollen, das Kind schnellst möglich zu mobilisieren und in sein gewohntes Umfeld zu reintegrieren.

Darüber hinaus sind postnekrotische Hautvernarbungen eine Herausforderung für die plastische Chirurgie, da teilweise sehr komplexe Hauttransplantationen, Spalthautimplantationen, Rekonstruktionen von Fingern, Operationen von entstandenen Kontrakturen und Stumpfrevisionen nötig sind, um ein annehmbares funktionelles und kosmetisches Ergebnis zu erzielen und den Kindern ein normales, so gering wie möglich stigmatisierendes Leben zu ermöglichen.

[26]

Psychiatrische, psychosoziale und verhaltensbezogene Entwicklung

Viele Kinder und Erwachsene berichten nach ihrer Meningokokkeninfektion von einer Einbuße ihrer Lebensqualität infolge von Energielosigkeit, Angstzuständen, vermindertem Antrieb in Bezug auf Freizeitaktivitäten und reduzierte Arbeitsfähigkeit; 15% dieser Überlebenden äußerten zusätzliche physische Spätschäden, die ihr Leben beeinträchtigten. [53]

Eine Studie, die sich auf das neurologische Outcome von Meningokokkenpatienten bezieht, veranschaulichte, dass die Betroffenen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechter in den Bereichen der motorischen Funktion, kognitiven Fähigkeiten und Verhalten abschnitten.

Sie zeigten vor allem Defizite im Bereich des visuell- motorischen Zusammenspiels, dem verbalen Ausdrücken und erzielten geringere IQ-Resultate. [54]

Eine weitere retrospektive Untersuchung an Kindern zwischen 4 und 17 Jahren im Rahmen von 12 Monaten nach ihrer Infektion zeigte die Präsenz psychiatrischer Auffälligkeiten in 23 von 40 Fällen ab einem Lebensalter von 6 Jahren.

Die Spannweite der Erkrankungen reichte von Depressio, Abwehrverhalten bis hin zu Angststörungen und posttraumatischem Stresssyndrom.

Im weiteren Follow-up lag die Rate bei 13 von 40 bei über 6-Jährigen. Schweregrad der Erkrankung, klinisch manifester Schock und vorausgegangene emotionale Belastung stellten sich dabei als unabhängige Prädiktoren einer psychischen Erkrankung heraus.

[55]

In Anbetracht der Tatsache, dass sich vor allem Eltern und Angehörige im Falle einer schweren Erkrankung ihres Kindes in einer Ausnahmesituation befinden und ein stationärer Aufenthalt auf der Intensivstation für Laien befremdlich oder gar bedrohend wahrgenommen werden kann, sollte auch hier akut Hilfe in Form von Gesprächen und, wenn nötig, psychologischer Betreuung angeboten werden, um ein akutes Stresssyndrom zu vermeiden und den dramatischen Einschnitt so bewältigbar wie möglich zu gestalten.

2 Material und Methoden

Der methodische Teil dieser Arbeit bezieht sich auf die retrospektive Analyse der an Meningokokkensepsis erkrankten Patienten der Jahre 2004-2009 der Kinderintensivstation des LKH Klagenfurt.

Die Krankenakten der insgesamt acht Patienten wurden sorgfältig studiert und die Daten und Parameter wie Alter bei Erkrankung, Geschlecht, Erstsymptomatik, Fieberwerte bei Aufnahme ins Krankenhaus, CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Meningokokkensubtyp, Auftreten von petechialen Hautblutungen, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Folgeschäden mittels Microsoft Excel tabellarisch dokumentiert.

Die erhobenen Werte wurden dabei mittels Microsoft Excel und dem Statistikprogramm SPSS 15.0 aufbereitet und ausgewertet.

Weiters wurden drei Patienten, die zur Veranschaulichung der Variabilität der Erkrankung geeignet waren, ausgewählt, um in Form von Patientenfällen mit genauer Anamnese, Verlauf, Therapie und Outcome die Thematik der Meningokokkensepsis zu unterstreichen und konkret darzustellen.

3 Ergebnisse

Bei den Betroffenen handelt es sich um 6 männliche und 2 weibliche Patienten (n=8) im Alter von 9 Monaten bis 18 Jahren. Der Altersmittelwert des Patientenkollektivs beträgt 7,6 Jahre (Median 4 Jahre).

Alter in Jahren	Anzahl (n)
0	1
1	1
3	1
4	2
16	2
18	1
Mittelwert:7,6	

Tabelle 2: Altersverteilung

Die Erstsymptomatik reichte von Verwirrtheit (n=1), Unruhe (n=1), Somnolenz (n=1) und Schock (n=2) bis hin zu gastrointestinalen Beschwerden wie Emesis (n=1) und Erbrechen in Kombination mit Diarrhoe (n=2).

Bei 7 von 8 Patienten konnte zudem das Auftreten von Petechien blickdiagnostisch und mittels Glasprobe beobachtet werden.

Die Fieberwerte bei Aufnahme bewegen sich zwischen 39° bis 40,5° Celsius (**Mittelwert 39,70°C; Median 39,75°C**) und sprechen somit eindeutig für einen entzündlichen Prozess beziehungsweise bakterielles Geschehen.

Die nachfolgende Tabelle soll weitere Entzündungsparameter wie CRP und Leukozyten zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung anhand von dokumentierten Laborwerten der Patienten verdeutlichen.

n=8	Mittelwert	Median	Range
Leukozyten zu Beginn	16.099	14.815	2.330-32.430
Leukozyten Maximum	33.239	32.525	14.220-51.410
Leukozyten bei Entlassung	10.280	9.680	4.630-11.200
CRP zu Beginn	12,7	11,6	0,8-28,33
CRP Maximum	24,9	25,4	18,5-30,14
CRP bei Entlassung	1,2	0,62	0,23-5

Tabelle 3: : Entzündungsparameter (Leukozytenwerte $10^3/\mu\text{l}$, CRP in mg/dl)

Die Thrombozytenwerte, die zur Risikoabschätzung bezüglich etwaiger Blutungen herangezogen werden, fielen wie folgt aus:

n=8	Mittelwert	Median	Range
Thrombozyten zu Beginn	173.500	190.500	80.000-401.000
Thrombozyten Minimum	99.750	104.000	22.000-186.000

Tabelle 4: Thrombozytenwerte $10^3/\mu\text{l}$

Nach erfolgter Meningokokken- Typisierung konnte aufgeschlüsselt werden, dass in 62,5% (n=5) die Serogruppe B, in 25% (n=2) die Gruppe C und in 12,5% (n=1) der Stamm D für die invasive Infektion des Patientenkollektivs verantwortlich war.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes auf der Intensivstation reichte zwischen 4 und 32 Tagen (**Mittelwert 15,2 Tage, Median 11 Tage**).

Trotz adäquater, intensiver Therapie konnten bei Betrachtung unseres Kollektivs nicht alle Patienten vor Langzeitschäden, die mit weiterführenden Behandlungen und Rehabilitation verbunden sind, bewahrt werden und das Krankenhaus vollkommen genesen verlassen.

Die Komplikationen in unseren Fällen sind Exitus letalis aufgrund kardialer Dekompensation (n=1), Hypakusis (n=2), Vorfußamputation (n=1), Hirnatrophie (n=1) und Enzephalopathie (n=1).

2 der betroffenen Kinder konnten ohne Pathologien und Langzeitfolgen infolge ihrer Erkrankung entlassen werden.

3.1 Deskriptive Statistik

Um vereinzelte Parameter in Beziehung setzen zu können, wurde das Statistikprogramm SPSS 15.0 herangezogen, um in Form von Chi- Quadraten (Kreuztabellen; $p < 0,05$) eventuelle signifikante prädiktive Faktoren der Meningokokkenerkrankung aufzuschlüsseln.

Geschlecht * CRP bei Beginn Crosstabulation

			CRP bei Beginn								Total
			,80	1,72	7,40	7,85	15,34	18,12	22,57	28,33	,80
Geschlecht	<i>männlich</i>	Count	1	1	1	1	0	1	1	0	6
		Expected Count	,8	,8	,8	,8	,8	,8	,8	,8	6,0
	<i>weiblich</i>	Count	0	0	0	0	1	0	0	1	2
		Expected Count	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	2,0
Total		Count	1	1	1	1	1	1	1	1	8
		Expected Count	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,000(a)	7	,333
Likelihood Ratio	8,997	7	,253
Linear-by-Linear Association	2,219	1	,136
N of Valid Cases	8		

Tabelle 5

Geschlecht * Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen Crosstabulation

			Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen							Total
			4	9	10	11	20	25	32	4
Geschlecht	<i>männlich</i>	Count	1	1	1	1	0	1	1	6
		Expected Count	,8	,8	,8	1,5	,8	,8	,8	6,0
	<i>weiblich</i>	Count	0	0	0	1	1	0	0	2
		Expected Count	,3	,3	,3	,5	,3	,3	,3	2,0
Total		Count	1	1	1	2	1	1	1	8
		Expected Count	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,333(a)	6	,502
Likelihood Ratio	6,225	6	,398
Linear-by-Linear Association	,002	1	,966
N of Valid Cases	8		

Tabelle 6

Alter bei Erkrankung * Leukozyten bei Beginn Crosstabulation

			Leukozyten bei Beginn								Total
			2330	3500	8400	14220	15410	20500	32000	32430	2330
Alter bei Erkrankung	0	Count	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	1,0
	1	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	1,0
	3	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	1,0
	4	Count	1	0	0	1	0	0	0	0	2
		Expected Count	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	2,0
	16	Count	0	0	0	0	1	0	1	0	2
		Expected Count	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	,3	2,0
	18	Count	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	1,0
Total		Count	1	1	1	1	1	1	1	1	8
		Expected Count	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	40,000(a)	35	,258
Likelihood Ratio	27,726	35	,804
Linear-by-Linear Association	3,609	1	,057
N of Valid Cases	8		

Tabelle 7

Thrombozyten zu Beginn * Petechien Crosstabulation

			Petechien		Total
			ja	nein	ja
Thrombozyten zu Beginn	20000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	80000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	103000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	183000	Count	0	1	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	198000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	200000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	203000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
	401000	Count	1	0	1
		Expected Count	,9	,1	1,0
Total		Count	7	1	8
		Expected Count	7,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,000(a)	7	,333
Likelihood Ratio	6,028	7	,536
Linear-by-Linear Association	,008	1	,929
N of Valid Cases	8		

Tabelle 8

CRP bei Beginn * Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen Crosstabulation

			Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen							Total
			4	9	10	11	20	25	32	4
CRP bei Beginn	,80	Count	0	0	0	0	0	0	1	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	1,72	Count	0	1	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	7,40	Count	0	0	1	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	7,85	Count	1	0	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	15,34	Count	0	0	0	0	1	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	18,12	Count	0	0	0	0	0	1	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	22,57	Count	0	0	0	1	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	28,33	Count	0	0	0	1	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
Total		Count	1	1	1	2	1	1	1	8
		Expected Count	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48,000(a)	42	,243
Likelihood Ratio	30,498	42	,906
Linear-by-Linear Association	,134	1	,714
N of Valid Cases	8		

Tabelle 9

Leukozyten bei Beginn * Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen Crosstabulation

			Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen							Total
			4	9	10	11	20	25	32	4
Leukozyten bei Beginn	2330	Count	0	1	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	3500	Count	0	0	0	0	0	0	1	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	8400	Count	0	0	0	0	0	1	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	14220	Count	0	0	1	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	15410	Count	0	0	0	0	1	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	20500	Count	0	0	0	1	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	32000	Count	1	0	0	0	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
	32430	Count	0	0	0	1	0	0	0	1
		Expected Count	,1	,1	,1	,3	,1	,1	,1	1,0
Total		Count	1	1	1	2	1	1	1	8
		Expected Count	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	8,0

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	48,000(a)	42	,243
Likelihood Ratio	30,498	42	,906
Linear-by-Linear Association	2,488	1	,115
N of Valid Cases	8		

Tabelle 10

3.2 Eine Erkrankung - 3 Verläufe

Patientenfall 1

Anamnese:

Einen Tag vor der Krankenhausaufnahme zeigte der 16-jährige Patient keinerlei Symptomatik. Morgens darauf begann der Junge zu fiebern und klagte über Muskel- und Gelenksschmerzen, später gesellte sich rezidivierendes Erbrechen hinzu und die Temperatur stieg auf 40°C. Da die Mutter eine zunehmende Verschlechterung beobachtete, kontaktierte sie den Arzt.

Bei Eintreffen fielen diesem multiple Hautblutungen am gesamten Körper auf, zusätzlich wurde der gemessene systolische Blutdruck von 60 mmHg dokumentiert.

Bei Aufnahme ins Krankenhaus präsentierte sich der Patient mit leichter meningealer Symptomatik, orientiert, gut ansprechbar, schweißig mit kühlen Akren und multiplen petechialen Blutungen im Bereich des gesamten Integuments und vereinzelt am Gaumen. Herz und Lunge waren zu diesem Zeitpunkt auskultatorisch unauffällig, die Herzfrequenz lag bei 110 pro Minute.

Labor:

Das Blutbild ergab eine Leukozytenzahl von 32.000/µl, Hämoglobin bei 9,7 g/dl, Hämatokrit 30, Thrombozyten 59.000, CRP 23,39 mg/dl. Die Gerinnung war mit einer PZ von 50%, einer PTT von 41 Sekunden, und einem Antithrombin III von 60% deutlich beeinträchtigt.

Die Abnahme einer Blutkultur und eine Liquorpunktion erfolgten und konnten einen Meningokokkennachweis stellen.

Therapie und Verlauf:

Da sich ein eindeutiges klinisches Bild eines Waterhouse- Friedrichsen- Syndroms bot, wurde der Patient sediert, intubiert und eine sofortige Volumen- (Isoton, Humanalbumin) und Katecholamintherapie (Dopamin, Adrenalin) eingeleitet. Zusätzlich erfolgten die Antibiose mit Ceftriaxon und die Verabreichung von Fortecortin.

Am darauf folgenden Tag zeichnete sich eine Gewebshypoperfusion der distalen Extremitäten und der Fingerkuppen ab, in weiterer Folge wurde der linke Fuß ischaemisch. Daraufhin wurde eine lokale Lysetherapie begonnen, was jedoch keinen Erfolg brachte.

Der Kreislauf blieb trotz immenser Katecholaminunterstützung nur grenzwertig normal und die Hautblutungen schritten weiter fort und der Patient wies Fieberzacken bis zu 42,2°C auf.

Ein angefordertes Lungenröntgen zeigte zudem intrapulmonale Hämorrhagien.



Abbildung 3



Abbildung 4

Das septische Geschehen und der Schock blieben trotz aller Bemühungen und unter Ausschöpfung aller intensivmedizinischer Maßnahmen therapierefraktär und der Jugendliche erlag nach insgesamt 4 Tagen seiner kardialen Dekompensation mit Herzkreislaufstillstand.

Patientenfall 2

Anamnese:

Der 3-jährige Bub hatte eine Woche vor Aufnahme Fieber bis 39°C, Husten und Schnupfen.

Da das Fieber weiterhin persistierte, starkes Schwitzen auftrat und er der Mutter vom Befinden verschlechtert erschien, wurde der Knabe in der Ambulanz des LKH vorstellig.

Die klinische Untersuchung zeigte das Kind in reduziertem Allgemeinzustand, mit bledem HNO- Status und unauffälligem Hautintegument.

Das erste Labor ergab ein CRP 0,8 mg/dl und eine erniedrigte Leukozytenzahl (3.500 / μ l).

Da zunächst kein Harn gewonnen werden konnte, wurde der Mutter ein Harnsäckchen mitgegeben und aufgetragen, sich mit dem Kind neuerlich vorzustellen.

Einige Stunden später wurde das Kind neuerlich vorstellig. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Kind bereits mehrere petechiale Hautblutungen am Stamm und an den Extremitäten.

Mit Verdacht auf Meningokokkensepsis wurde das Kind sofort auf die Kinderintensivstation transferiert.

Auf der Intensivstation war das Kind bereits im septischen Schock, zentralisiert, tachydyspnoisch mit einer Atemfrequenz von 70 pro Minute, weinerlich, hatte kühle Extremitäten, es war tachykard mit einer Herzfrequenz um 180 pro Minute, der Blutdruck war bei 109/34 mmHg.

Bereits während der Untersuchung zeigten sich innerhalb von Minuten zunehmende Hautblutungen.

Labor auf der Intensivstation:

Leukozyten 2.600/ μ l, Thrombozyten 20.000/ μ l, PTT geronnen nicht, PZ mit 33% vermindert, D-Dimere >6,5 mg/dl.

Transaminasen und Kreatinin (1,35 mg/dl), sowie BUN mit 32 mg/dl waren bereits bei Aufnahme erhöht.

Therapie und Verlauf:

Der Bub wurde unverzüglich intubiert und beatmet. Nach Anlage großer Venenzugänge und eines Zentralvenekatheters wurde massiv Flüssigkeit in adäquater Schockdosis appliziert, sowie eine Kreislaufunterstützung mit Dopamin, Dobutrex und Arterenol eingeleitet. Die Antibiose erfolgte mit Ceftriaxon, Tobramycin und wurde mit einer Dexamethasongabe gekoppelt.

Der Verlauf der ersten Stunden war fulminant. Nur die massive Flüssigkeitssubstitution und Höchstdosen von Katecholaminen konnten den Kreislauf stabil halten.

Da zusätzlich Blutungen aus dem Nasen- Rachen- Raum auftraten, wurde Fresh-Frozen- Plasma, ATIII und wegen weiter fallender Thrombozytenzahl, einmalig ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht.

Der Lokalbefund der Extremitäten, insbesondere des rechten und linken Fußes verschlechterte sich zunehmend, bis hin zur Pulslosigkeit, Kälte und Blaufärbung. Später ließen sich an den Beinen ab der Arteria tibialis posterior keine Pulse mehr tasten. Aus diesem Grund wurde eine Lokalthherapie mit Streptokinase und rekombinantem Gewebsplasminogen- Aktivator in Erwägung gezogen, was die Eltern jedoch entschieden ablehnten.

Während der nächsten Tage blieb der Patient kardiorespiratorisch grenzwertig stabil und benötigt weiterhin Katecholamine in höchsten Dosen.

Nach 11 Tagen konnte letztendlich die Extubation erfolgen und die Kreislaufunterstützung beendet und die Rehabilitation mit Ergo-, Physiotherapie und Logopädie eingeleitet werden.

Der Bub wurde im weiteren Verlauf wieder auffällig, da er mit den Augen nicht fixierte, wobei durch ein Augenkonsil eine Amaurosis ausgeschlossen werden konnte.

Darüber hinaus zeigte der Junge ataktische Bewegungen mit Dyssynergien in den Bewegungsabläufen der oberen Extremität, die in den nachfolgenden Wochen des Krankenhausaufenthaltes fortbestanden.

Ein durchgeführtes MR- Schädel zeigte eine mäßige Hirnatrophie mit erweiterten Liquorräumen und kleinfleckigen Läsionen mit Schleimhautschwellungen und kleinen Marklagerläsionen sowie Hämosiderinablagerungen.

Zudem war der lokale Gewebefund, vor allem des rechten Fußes verheerend, da die gesamte Planta pedis schwarz abtrocknete und die distalen Glieder der rechten Zehen mazeriert waren. Zusätzlich kam es zu einer Blasenbildung in diesem Bereich.

Seitens der Chirurgen wurde eine Demarkation der Nekroseareale abgewartet, um die folgenden Amputationsgrenzen so gering wie möglich halten zu können.

Abbildung 5: Blasenbildung



Abbildung 6: trockene Gangrän

Nach insgesamt 32 Tagen intensivmedizinischer Betreuung konnte der Patient auf die Normalstation transferiert werden, auf welcher die chirurgische Sanierung und Amputation erfolgte und seine Rehabilitation fortgeführt wurde.

Patientenfall 3

Anamnese:

Der Beginn der Erkrankung der 16-jährigen Patientin äußerte sich mit gastroenteritischen Beschwerden und zusätzlich vom Hausarzt bestätigtem grippalem Infekt.

Am darauf folgenden Tag wurde der Vater des Mädchens auf den zunehmenden körperlichen Verfall aufmerksam, woraufhin der Notarzt verständigt wurde.

Noch beim Transport ins Krankenhaus wurde die Patientin respiratorisch- und kreislaufinsuffizient und musste intubiert und beatmet werden.

Bereits im Schockraum wurde der Verdacht auf Meningokokkensepsis geäußert und eine frühzeitige Therapie mit Ceftriaxon und Dexamethason eingeleitet.

Bei der Übernahme an die Kinderintensivstation war das Mädchen komatös, zyanotisch, zentralisiert mit kalten Extremitäten und ohne palpable periphere Pulse.

Zudem reagierten die Pupillen nicht auf Licht, waren klein und es konnte kein Cornealreflex ausgelöst werden.

Die Patientin zeigte keine Spontanatmung, es konnte keine periphere Sättigung abgenommen werden, die Herzfrequenz war nach vorangegangener Adrenalingabe bei 120 pro Minute.

Weiters waren bereits an den unteren Extremitäten multiple konfluierende Hautblutungen erkennbar.

Labor bei der Aufnahme auf die Intensivstation:

Leukozyten 14.300 / μ l, Hämoglobin 9,5 mg/dl, CRP mit 21,15 sowie Transaminasen erhöht, PZ mit 18% vermindert, INR mit 3,32 deutlich erhöht, PTT 66 Sekunden, ATIII 32%, D-Dimere mit 1,38 mg/l erhöht, Laktat bei 8.

Therapie und Verlauf:

Da sich der Verdacht auf Meningokokkensepsis erhärtete, wurde unverzüglich eine aggressive Volumentherapie gestartet und die Antibiose um Standacillin und Tobrasix (Tobramycin) erweitert. Zusätzlich wurde eine hochdosierte Katecholamintherapie mit Dopamin, Arterenol und Suprarenin eingeleitet, um den Blutdruck und eine akzeptable Sättigung aufrechterhalten zu können.

Das Mädchen wies mehrere hyperglykämische Phasen auf, die mit Actrapid beherrschbar waren.

Am 2. Morgen auf der Intensivstation kam es während des endotrachealen Absaugmanövers zu einem Sättigungsabfall bis auf 20%, woraufhin nach Verabreichung von Suprarenin bei Bradykardie das Auftreten eines Kammerflimmerns beobachtet wurde, das nach zweimaliger Defibrillation erfolgreich korrigiert werden konnte.

Die Patientin wurde zudem physikalisch gekühlt und es kam zu weiteren Blutdruckabfällen bei vermuteter Endotoxinausschwemmung.

Der weitere Verlauf war geprägt von ausgeprägter Labilität und stark erhöhtem Katecholaminbedarf. Zwischenzeitlich kam es aufgrund der massiven Volumensubstitution zu einem Lungenödem, dem mit Lasix entgegengewirkt wurde.

In weiterer Folge kam es zu einer langsamen Stabilisierung des Zustandes.

Eine durchgeführte MR- Untersuchung zeigte beträchtliche Parenchymschäden im Bereich der Stammganglien, sowie kortikale Ödembildung. Weiters waren auch entlang der Pyramidenbahn deutliche Veränderungen erkennbar.

Insgesamt sprachen diese Schäden für eine hypoxische Enzephalopathie.

Über die weiteren Tage erholte sich das Mädchen mit Atemtraining, Physiotherapie, Ergo- und Logopädie sukzessive, wobei die grobe Kraft deutlich herabgesetzt war. Die Vigilanz wurde zunehmend besser und die Jugendliche zeigte kognitiv zunächst keine Beeinträchtigung, woraufhin sie nach 20 Tagen auf die Normalstation verlegt werden konnte.

Der Schwerpunkt des normalstationären Aufenthaltes lag in einer intensiven Rehabilitationstherapie in Form von neuropsychologischer Diagnostik, sowie weiterführender Physio- und Ergotherapie.

Das klinisch- neurologische Verlaufsbild verbesserte sich rasch, zuletzt zeigten sie nur noch leichte Gleichgewichts- und Koordinationsprobleme, vor allem rechts beinbetont.

Bei der neuropsychologischen Testung zeigten sich leichte Defizite, ansonsten blieb das Mädchen unauffällig und konnte ihre Therapie zur weiteren Verbesserung ihres Gesundheitszustandes fortführen.

4 Diskussion

Die Meningokokkensepsis als Krankheitsbild bleibt in Bezug auf Ersterkennung durch zahlreiche Erstsymptome, Variabilität in der Ausprägung, oft fulminanten, unbeherrschbaren Verlauf und den zahlreichen therapeutischen Überlegungen und Anforderungen eine Herausforderung in vielerlei Hinsicht.

Zwar hat die Etablierung pädiatrischer Intensivstationen dazu beigetragen, dass das Management effizienter und schneller erfolgen kann, die Problematik der Erkrankung bleibt jedoch, wie in meiner Arbeit erörtert, unverändert.

Im Vergleich zu anderen bakteriellen Infektionen sind die laborchemischen Entzündungsparameter nur bedingt aussagekräftig, da sie oft zu Beginn der Erkrankung nur teilweise pathologisch erscheinen und somit in Bezug auf Schwere der Ausprägung und Einfluss auf den Verlauf nur eine untergeordnete Rolle spielen. Daher bedarf es vor allem im Bereich der Ersterkennung und Versorgung viel Erfahrung und Fingerspitzengefühl, um eher anhand des klinischen Zustandsbildes des jeweiligen Patienten die richtigen therapeutischen Entscheidungen fällen zu können.

Die Komplikationen sowohl in der Akutphase, als auch auf längere Sicht stellen Pädiater vor die Erkenntnis, dass es sich hierbei keinesfalls um Routine handelt, sondern jeder Patient an sich ein eigenes Risiko trägt, an seiner Erkrankung Schaden zu nehmen, auf die aus medizinischer Hinsicht nur im Rahmen des Möglichen in Form von individuell abgestimmten Therapiemaßnahmen Einfluss genommen werden kann.

Aus diesem Grund wurden spezielle klinische Leitfäden erstellt und publiziert, um einerseits die Sensibilität des medizinischen Personals zu erhöhen und andererseits einen Rahmen für ein adäquates, normiertes Management zu schaffen.

Zudem kennzeichnet das Fehlen signifikanter prädiktiver Faktoren die fehlende Vorhersehbarkeit der invasiven Meningokokkeninfektion, was in weiterer Folge nicht nur uns, sondern viele Wissenschaftler und Ärzte zu wissenschaftlichen Untersuchungen dahingehend bewegte.

Lodder et al. publizierten im Jahre 1996 eine Studie [56], die sich auf prognostische Faktoren in Bezug auf das Outcome der Meningokokkenerkrankung bezog.

Hierfür wurden 562 Patienten herangezogen und Parameter wie Geschlecht, Alter, Rasse, Antibiose vor Krankenhausaufnahme, prädisponierende Faktoren, Dauer der Erkrankung, Koma, epileptische Anfälle, Petechien, Temperatur, mittlerer arterieller Druck, weiße Zellzahl und Thrombozyten mittels univariaten und multivariaten Analysen auf ihre Fatalität untersucht.

Zusammenfassend haben sich Alter, Geschlecht, Koma, Temperatur, mittlerer arterieller Druck, weiße Zellzahl und Thrombozyten als unabhängige prädiktive Faktoren herausgestellt, die alleinig zur Detektion von Hochrisikopatienten herangezogen werden können [56].

In diesem Zusammenhang kann auch der **Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (GMPS)**, der sich von der herkömmlichen Glasgow Coma Scale ableitet, vorgestellt werden, der dazu dienen soll, eine Hilfe bei der Einstufung in die Hochrisikogruppe zu ermöglichen und bei Bedarf die Transferierung auf eine Intensivstation zu beschleunigen.

Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score

	Points
BP <75 mmHg systolic, age <4a	3
BP <85 mmHg systolic, age >4a	
Skin/rectal temperature difference >3°C	3
Modified coma scale score <8 or 8a	3
Deterioration of ≥3 points in 1 hour	
Absence of meningism	2
Extending purpuric rash or widespread ecchymoses	1
Base deficit (capillary or arterial) >8	1
Maximum score	15
a Modified Coma Scale	
(i) Eyes open:	
Spontaneously	4
To speech	3
To pain	2
None	1
(ii) Best verbal response	
Orientated	6
Words	4
Vocal sounds	3
Cries	2
none	1
(iii) Best motor response:	
Obeys commands	6
Localises pain	4
Moves to pain	1
none	0

Add scores (i)+(ii)+(iii)

Score ≥8, or an escalating score is indicative of serious and rapidly progressing disease

Tabelle 11

4.1 Schlussfolgerung

Die Meningokokkensepsis bleibt eine sehr ernstzunehmende Erkrankung.

Durch das Fehlen prädiktiver Faktoren und den sehr individuellen Verlauf mit variablen Komplikationen ist sie sowohl für Betroffene als auch für behandelnde Ärzte eine große Belastungsprobe.

Richtige Schulung des medizinischen Personals, schnelle Ersterkennung und Antibiose sowie Management koexistenter Akutkomplikationen und rascher Transfer auf eigens eingerichtete pädiatrische Intensivstationen stellen das Fundament einer adäquaten und im besten Fall lebensrettenden Therapie dar.

5 Literaturverzeichnis

1. Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie 4. Auflage, Thieme Verlag
2. <http://de.wikipedia.org/wiki/Meningokokken>
3. Mims, Dockrell et al. Medizinische Mikrobiologie Infektiologie mit Virologie und Immunologie, 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag. p.348-350
4. de Moraes JC, Barata RB. Meningococcal disease in Sao Paulo, Brazil, in the 20th century: epidemiological characteristics. Cad Saude Publica. 2005; 21:1458-71.
5. Schottmüller H. Verhandl dt Kongress Inn Med 1914; 31:257-80
6. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20(6):864-74
7. Burgmann H, Georgopoulos A, Sepsis ganz easy!, Universimed Verlags- und Service GmbH, 2. Ausgabe 2008/2009
8. Schuster HP, Müller-Werdan U. Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen in Sepsis und MODS, Springer Berlin Heidelberg 2005
9. <http://www.luecke-kongresse.info/pdf/Essentials.pdf>
10. Fölsch, Kochsiek, Schmidt. Pathophysiologie, Springer Verlag 2000
11. Böcker, Denk, Heitz, Pathologie, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag
12. Renz-Polster H, Krautzig S, Basislehrbuch Innere Medizin, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag
13. Riede U, Werner M, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage, Thieme Verlag
14. Thompson MJ, Ninis N, Perera R et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367:397-403
15. Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA, Dankert J, Kuik DJ, Scholten RJ. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. J Med Microbiol 1996;45:16-20
16. Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. FEMS Microbiol Rev (2007) 31;71-83
17. Marzouk O, Thompson AP, Sills JA, Hart CA, Harris F. Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. Arch Dis Child 1991;66:485-487

18. Van Nguyen Q, Nguyen EA, Weiner LB. Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae. *Pediatrics* 1984;74:77-80
19. Pollard AJ, DeMunter C, Nadel S, Levin M. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 1997;350:811-812
20. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr* 1966;68:457-467
21. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-430
22. Nadel S, Levin M, Habibi P. Treatment of meningococcal disease in childhood. In: Cartwright K, editor. *Meningococcal Disease*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1995.p.207-243
23. Zaritsky AL, Nadkarni VM, Hickey RW et al, editors. *Pediatric Advanced Life Support Provider Manual*. Dallas: American Heart Association; 2002
24. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:118-136
25. Ninis N, Phillips C, Bailey L et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *Brit Med J* 2005;330:1475-1480
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of invasive meningococcal disease in children and young people. A national clinical guideline. Published May 2008, Edinburgh, UK www.sign.ac.uk
27. Cathie K, Levin M, Faust SN. Drug use in acute meningococcal disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:151-158
28. MHRA. Ceftriaxone: incompatibility with calcium containing solutions. *Drug Safety Update* 2007;1(4):5
29. Roine I, Ledermann W, Foncea LM, Banfi A, Cohen J, Peltola H. Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:219-222
30. Health Protection Agency Meningococcus Forum. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. London: Health Protection Agency; 2006

31. Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, et al. Prospective study of real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):2919-25
32. Rennick G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *BMJ* 1993;306:953-955
33. Nadel S. Lumbar puncture should not be performed in meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001;84:375
34. Meningitis Research Foundation. Early management of meningococcal disease in children. www.meningitis.org/assets/x/50150
35. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer of degraded Gelatin in saline) in pediatric shock. *Indian Pediatr* 2005;42(3):223-31
36. Vincent JL, Abraham E, Annane D, et al. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002;6(Suppl 3):S1-18
37. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, eds. *Checkliste Pädiatrie*. 3. Auflage, Thieme Verlag
38. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S591-4
39. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102(2):e19
40. Rodriguez-Nunez A, Fernandez-Sanmartin M, Martinon-Torres F, Gonzalez-Alonso N, Martinon-Sanchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2004;30(3):477-80
41. Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92(2):165-169
42. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, et al. Purpura fulminans in meningococcemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987;317(9):571-2
43. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992;18(4):202-5

44. Green C, Dinnes J, Takeda I, Shepherd J, Hartwell D, Cave C, et al. clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris ®) for the treatment of severe sepsis in adults: a systemic review and economic evaluation. *Health Technology Assess* 2005;9(11)
45. Goldstein B, Nadel S, Peters M, Barton R, Machado F, Levy H, et al. ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(3):200-11
46. van de Beek D, de gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. London: John Wiley & Sons
47. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24
48. McQueen MM, Court-Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(1):99-104
49. Zenz W, Zoehrer B, Levin M et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med* 2004;32:1770-1780
50. Purcell B, Samuelsson S, Hahne SJM, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I, et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: Systemic review. *Br Med J* 2004;328(7452):1339-42
51. Sanford R Kimmel. Prevention of Meningococcal Disease. *American Family Physician* 2005;72(10):2049-56
52. Tucci M, Lebel MH, Gauthier M, Farrell CA, Lacroix J. Admission to a pediatric intensive care unit for bacterial meningitis: Review of 168 cases. *J Intensive Care Med* 1995;10(5):253-60
53. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1159-64
54. Fellick JM, Sills JA, Marzouk O, Hart CA, Cooke RW, Thomson AP. Neurodevelopmental outcome in meningococcal disease: a case control study. *Arch Dis Child* 2001;85(1):6-11

55. Shears D, Nadel S, Gledhill J, Gordon F, Garralda ME. Psychiatric Adjustment in the Year After Meningococcal Disease in Childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(1):76-82
56. Lodder MC, Schildkamp RL, Bijmer HA, Dankert J, Kuik DJ, Scholten RJPM. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol* 1996;45:16-20

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Tjaša Vidačak
Geburtsdatum:	06.07.1985
Geburtsort:	Ljubljana
Staatsbürgerschaft:	Slowenien
Familienstand:	ledig

Ausbildung

seit 10/2004	Studium an der Medizinischen Universität Graz (Curriculum Humanmedizin o202) -07/2005 Abschluss des 1. Studienabschnittes -09/2009 Abschluss des 2. Studienabschnittes
1996-2004	BG/BRG Lerchenfeldstrasse in Klagenfurt/Kärnten, Matura 06/2004 mit ausgezeichnetem Erfolg
1992-1996	Volksschule in Klagenfurt

Famulaturen

04/2006	Unfallchirurgie, LKH Graz (2 Wochen)
02/2007	Neurochirurgie, LKH Graz (3 Wochen)
04/2007	Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Graz (2 Wochen)
02/2008	Orthopädie, LKH Graz (3 Wochen)
08/2008	Kinderklinik Graz, Pulmologie und Ambulanz (3 Wochen)
02/2009	Kinderklinik Graz, Allgemein (4 Wochen)

Praktisches Jahr

01.10.2009-06.11.2009	3. Fächergruppe: Kinderklinik Graz, Kinderonkologie
09.11.2009-11.12.2009	Allgemeinmedizinfamulatur: Graz/Andritz
14.12.2009-16.04.2010	1. Fächergruppe: Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Neuroanästhesie
19.04.2010-02.07.2010	2. Fächergruppe: Interne, Elisabethinen Graz