

# **Diplomarbeit**

## **Invasive Meningokokkenerkrankungen - Klinische Präsentation, Laborparameter, Krankheitsverlauf und Outcome**

eingereicht von

**Iris – Elisabeth Brachmaier**

Mat.Nr.: 0433527

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**LKH Leoben - Eisenerz**

**Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Prim. Univ. Prof. Dr. med. univ. Reinhold Kerbl...**

Graz, am .....

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

*Graz, am .....*

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern Otmar und Elfriede Brachmaier bedanken, dass sie mich unterstützt haben, denn ohne sie hätte ich das Studium nicht bewältigen können. Sie sind mir immer zur Seite gestanden und haben an mich geglaubt.

Ich möchte auch Herrn Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl für seine Hilfe bei der Erstellung der Diplomarbeit danken. Er hat sich immer Zeit für mich genommen und hat meine Fragen auf schnellem Wege beantwortet. Es gab kein Problem, dass nicht gelöst werden konnte.

## Zusammenfassung

### **Hintergrund und Zielsetzung**

Aufgrund der oft anfänglich uncharakteristischen klinischen Präsentation der invasiven Meningokokkeninfektionen wird diese Erkrankung oftmals viel zu spät diagnostiziert. Bei der Meningokokkenerkrankung gibt es mehrere Serotypen, wobei der Serotyp B, gefolgt vom Serotyp C, in Österreich am häufigsten vorkommt. Die klinische Symptomatik ist weit gefächert und reicht von geringen Symptomen bis hin zu schwerer und oftmals noch immer letaler Sepsis. Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurden die in den letzten Jahren an der Kinderabteilung des LKH Leoben beobachteten invasiven Meningokokken - Erkrankungen bzgl. Alter bei Erkrankung, Laborparameter, klinischer Symptomatik, Krankheitsverlauf und Outcome analysiert. Weiters erhoben wurde wie sich der Verlauf bei bestimmten Serotypen, in bestimmten Altersgruppen, und je nach Jahreszeit unterscheidet. Anschließend wurden die Resultate mit publizierten Ergebnissen verglichen.

### **Methoden**

Meine Arbeit ist eine retrospektive single center Analyse von 1. Jänner 2004 bis 31. Jänner 2010 am LKH Leoben – Eisenerz mit insgesamt 20 Patienten. Dabei wurden die klinischen Daten aller Patienten erhoben und ausgewertet. Im 3. Teil wurden die Daten von nationaler und internationaler Literatur gesammelt und mit meinen Ergebnissen verglichen.

### **Ergebnisse**

Die Meningokokken – Infektion zeigt ein buntes Bild an klinischen Symptomen, viele Erkrankungen haben keine typischen Symptome, und können deswegen falsch eingeschätzt werden. Geschlechtsspezifisch gibt es keinen Unterschied, jedoch ist die Erkrankung jahreszeitlich abhängig. So kommen die Infektionen vor allem in den Wintermonaten vor. Im jugendlichen Alter kam es zu einer Häufung von Erkrankungen, im Kleinkindesalter kam die Infektion nur vereinzelt vor. 80% der Patienten hatten präklinisch keine Antibiotikatherapie erhalten, obwohl bei 50% die richtige Verdachtsdiagnose gestellt worden war. Das Outcome war bei 90% sehr gut, während 10% an der Erkrankung verstarben. Dies entspricht dem internationalen Durchschnitt. Die Aufteilung der Serotypen war folgendermaßen:

50% erkrankten durch den Serotyp B, 35% durch den Serotyp C und bei 15% konnte kein Serotyp nachgewiesen werden.

### **Diskussion**

Der Vergleich internationaler Daten ergab folgendes: In den europäischen Ländern, in Australien und Neuseeland ist der Serotyp B hauptverantwortlich für invasive Meningokokken - Erkrankungen. In England und Irland war vor dem Jahre 1999 Typ C am häufigsten vertreten, aber nach Einführung der Men C Impfung ist es nun auch dort der Typ B.

Im Meningitisgürtel Afrikas ist der Serotyp A und W<sub>135</sub> vorherrschend. In Russland sind es sowohl der Serotyp A als auch B. In den USA konnte bei mehr als der Hälfte kein Serotyp nachgewiesen werden. Die Inzidenz der Meningokokken - Erkrankung, hat in den letzten Jahren in allen Ländern abgenommen.

Die in den nächsten Jahren zu erwartende Impfung gegen Serotyp B wird Inzidenz, Mortalität und Verteilungsprofil der Serotypen mit großer Wahrscheinlichkeit entscheidend verändern.

## Abstract

### **Background and Objectives**

Due to the often initially uncharacteristic clinical presentation of invasive meningococcal infections, the disease is frequently diagnosed too late. In meningococcal disease, multiple serotypes occur the most frequent in Austria are serotype B, followed by serotype C. The clinical presentation is broad and symptoms range from minor to severe and can even lead to lethal sepsis. During the course of my recent graduate work at the department of Paediatrics and Adolescent Medicine of the general hospital Leoben, I analyzed invasive meningococcal diseases, specifically looking at age of patients at onset of disease, laboratory parameters, clinical symptoms, disease course and outcome. Furthermore, I collected data on the course of certain serotypes, in particular age groups, and the different seasons of manifestation. Finally, these results were compared with published results.

### **Methods**

My work consisted of a retrospective, single center analysis covering the period from 1<sup>st</sup> January 2004 to 31<sup>st</sup> January 2010 at the Children's Hospital of Leoben with a total of 20 patients. The clinical data of all patients were collected and analyzed. In the third part of my research, the data collected from national and international literature were compared to the results obtained at Leoben hospital.

### **Results**

Meningococcal Infection presents a variable picture of clinical symptoms. Apparently, there is no sex difference but the disease is season- dependent, the infection occurring mainly during winter months. There were two peaks of the disease one during early childhood and one during adolescence. 80% of patients had received no pre-clinical antibiotic therapy, although a correct diagnosis was established in 50% of the cases. The outcome resulted in 90% total recovery, while 10% died from the disease. This is inline with international findings. The distribution of serotypes was as follows: 50% of patients were affected by serotype B, 35% by serotype C, and in 15% the serotype could not be detected.

## **Discussion**

A comparison of international data revealed the following: In Europe, Australia and New Zealand, serotype B is the predominant one. In England and Ireland, before the year 1999 the most common type was serotype C, but following the introduction of Men C vaccine, type B has occurred most frequently. In the African meningitis belt, serotype A and W135 are predominant. In Russia, both serotype A and B occur most often. In the U.S., in more than half of those affected, no serotype could be detected. The incidence of meningococcal disease has decreased in recent years in all countries. For the next few years vaccine against serotype B is expected, which will change incidence, mortality and distribution profile of the serotypes of meningococcal disease.

## Abkürzungen und Glossar

DNA	Desoxyribonukleinsäure
mm	Millimeter
m	Meter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
d.h.	das heißt
N. meningitidis	Neisseria meningitidis
N. gonorrhoe	Neisseria gonorrhoe
nm	Nanometer
ATP	Adenosintriphosphat
RNA	Ribonukleinsäure
PCR	Polymerasekettenreaktion
%	Prozent
°C	Grad Celsius
IgA	Immunglobulin A
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
IL 1	Interleukin 1
MD 2	Immunrezeptor
IgM	Immunglobulin M
C3b	Faktor des Komplementssystems
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
ca	cirka
min.	Minute
Bsp.	Beispiel
MRSA	Multiresistenter Staphylokokkus aureus
LKH	Landeskrankenhaus
MEDOCS	Computersystem zur Patientendatendokumentation
i.v.	Intravenös
G/L	Giga/Liter
sec.	Sekunde

mg/dl	Milligramm/Deziliter
AT III	Antithrombin III
µg/L	Mikrogramm/Liter
mg/L	Milligramm/Liter

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Abkürzungen und Glossar	8
Inhaltsverzeichnis	10
A)    Theoretische Teil	14
1.    Beschreibung	14
2.    Mikrobiologie der Meningokokken	14
2.1    Art	14
2.2    Gattung	16
2.3    Aufbau	16
2.4    Klassifikation	20
2.5    Verbreitung	20
2.6    Vorkommen	22
2.7    Resistenzen gegen äußere Einflüsse	22
2.8    Übertragung	22
2.9    Welche Erkrankungen werden durch Meningokokken ausgelöst?	23
3.    Pathogenese von Meningokokkenerkrankungen	23
3.1    Invasion und Etablierung	23
3.2    Virulenzfaktoren	25
3.3    Immunreaktion des Wirtes	26
4.    Klinische Bild	28
4.1    Inkubationszeit	28
4.2    Infektion der oberen Atemwege	28
4.3    Meningokokkenmeningitis	28
4.4    Meningokokkensepsis (Purpura fulminans)	29
4.4.1    Waterhouse – Friderichsen – Syndrom	30
4.5    Andere Manifestationen	30
5.    Komplikationen	31
6.    Diagnostik	33

6.1	Klinik	33
6.2	Laboruntersuchungen	34
6.2.1	Mikroskopisch (Gram – Färbung)	34
6.2.2	Antigennachweiß (Latexagglutinationstest)	35
6.2.3	Kultur	35
6.2.4	Polymerasekettenreaktion (PCR)	36
7.	Therapie	37
7.1	Penicillin G	38
7.2	Cephalosporine der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon)	40
7.3	Carbapeneme (Meropenem, Imipenem)	42
8.	Prävention	43
8.1	Isolierung	43
8.2	Chemoprophylaxe	43
8.3	Schutzimpfung	44
8.4	Meldepflicht	46
9.	Prognose	46
B)	Praktische Teil	48
1.	Datenerhebung	48
2.	Patientenkollektiv	48
3.	Auswertung der Daten	49
3.1.	Neuerkrankungen/Jahr	49
3.2.	Neuerkrankungen im Jahresverlauf	50
3.3.	Geschlechterverteilung	51
3.4.	Alter bei Neuerkrankung	52
3.5.	Wohnort der Erkrankten	53
3.6.	Klinische Symptome (Wie wurden die Patienten auffällig?)	54
3.7.	Präklinische Notfallversorgung	55
3.8.	Verdachtsdiagnose	56
3.9.	Klinische Symptome bei Aufnahme ins LKH Leoben - Eisenerz	57
3.10.	Zeit bis die Erkrankten ins Krankenhaus eingeliefert wurden	58
3.11.	Therapie	58
3.12.	Weißes Blutbild	59
3.12.1.	Leukozyten	59
3.12.2.	Thrombozyten	60

3.12.3. Neutrophile Granulozyten	60
3.13. Gerinnung	61
3.13.1. Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit	61
3.13.2. Partielle Thromboplastinzeit	62
3.13.3. Fibrinogen	62
3.13.4. Antithrombin III (ATIII)	63
3.13.5. D - Dimere	64
3.14. C – Reaktive Protein (CRP)	64
3.15. Komplikationen	65
3.16. Outcome	65
3.17. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	66
3.18. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	67
3.19. Serotypen	67
C) Nationale und Internationale Daten	68
1. Österreich	68
1.1 2007	68
1.2 2008	69
1.3 2009	69
2. Deutschland	72
3. USA	72
4. Australien	73
4.1 2004	73
4.2 2005	74
4.3 2006	74
4.4 2007	75
4.5 2008	75
4.6 2009	76
5. England und Wales	78
6. Neuseeland	78
6.1 2004	78
6.2 2005	79
6.3 2006	79
6.4 2007	80
6.5 2008	80

6.6	2009	81
7.	Irland	82
7.1	2004	83
7.2	2005	83
7.3	2006	84
7.4	2007	84
7.5	2008	85
8.	Russland	86
8.1	Arkhangelsk Oblast 1989 - 2007	86
8.2	Moskau	87
9.	Afrika	88
9.1	2006 Meningokokkengürtel Afrikas	88
9.2	Südafrika von 1999 bis 2002	89
Bilderverzeichnis		98
Tabellenverzeichnis		99
Diagrammverzeichnis		100
Literaturverzeichnis		102

# **Invasive Meningokokkenerkrankungen - Klinische Präsentation, Laborparameter, Krankheitsverlauf und Outcome**

## **A) Theoretischer Teil**

### **1. Beschreibung**

Meningokokken (*Neisseria Meningitidis*) sind semmelförmige gramnegative Diplokokken. Sie wurden 1887 vom Wiener Pathologen Anton Weichselbraun entdeckt. Hauptsächlich verursachen die Meningokokken die eitrige Meningitis, die Meningokokkensepsis (*Purpura fulminans*) und im schwersten Verlauf das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Zusätzlich können sie Erreger der Pneumonie, der aseptischen Arthritis, der Urethritis, der Perikarditis und der Konjunktivitis sein [1,2].

### **2. Mikrobiologie der Meningokokken**

#### **2.1 Art**

Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) gehören zur Art der gramnegativen Bakterien. Diese haben einen zellulären Aufbau, welcher jedoch im Vergleich zu höheren Mikroorganismen viel einfacher aufgebaut ist. Die gesamte genetische Information der Bakterien ist auf einem einzigen ringförmigen Chromosom (Nukleid) festgehalten. In Form von doppelsträngiger DNA wird diese genetische Information gespeichert. Dieser Aufbau kommt fast bei allen Bakterien vor. Es gibt

nur wenige Ausnahmen. Neisserien können einen doppelten Satz aufweisen, im Gegensatz dazu hat z.B. *Helicobacter pylori* ein lineares Chromosom.

Die Kette hat eine Länge von 1mm und  $10^6$  Basenpaaren, was ungefähr 1000 Genen entspricht. Wenn man dies mit dem menschlichen Genom vergleicht, welches 1m lang ist,  $6 \times 10^9$  Basenpaare und ca. 100 000 – 150 000 Gene besitzt, ist sie doch relativ kurz. Hinzu kommt ein anderer bemerkenswerter Unterschied zum menschlichen Genom. Beim Menschen sind einige Gene mehrfach vorhanden, bei den Bakterien sind sie nur singulär. Das hat zur Folge, dass bei Ausfall eines Gens der Mangel nicht mehr kompensiert werden kann. Eine Mutation hat einen durchschlagenden Effekt und Punktmutationen können nur bis zu einem gewissen Grad ausgebessert werden. Die DNA der Bakterien liegt ohne Schutz durch Histonen oder einer Kernmembran im Cytoplasma. Diese primitiven Lebewesen werden als Prokaryonten bezeichnet, weil sie nur ein Kernäquivalent besitzen und keinen richtigen Zellkern. Nukleotidtripletts kodieren auch bei Bakterien für eine Aminosäure. Im Gegensatz zu Eukaryonten unterscheidet sich der Vorgang der Ablesung bei den Bakterien. Menschliche Zellen besitzen neben den Exons auch viele Introns, die eigentlich keine nutzbare genetische Information enthalten. Den Bakterien fehlen diese Introns, d.h. das Splicing der mRNA fällt weg. Sollte am Strang der Doppelhelix eine Veränderung des Leserasters auftreten, wird die Störung registriert. Das SOS-Repair-System wird aktiviert und der Defekt wird bis in den gesunden Teil herausgeschnitten. Danach wird die Lücke wieder verschlossen. Dadurch können Webfehler („error prone repair mechanism“) entstehen, eine Mutation bleibt zurück. Auf diese Weise können sich aber auch zusätzliche, fremde Gene ins Genom einschleußen. Das Transposon, was auch als springendes Gen bezeichnet wird, sorgt durch flankierende Nukleotidsequenzen für die Integration in das Genom. Wenn sich 2 Bakterien annähern und in Zell-zu-Zell-Kontakt (Konjugation) treten, wird das Transposon von der Donorzelle auf die Rezeptorzelle übertragen. Auf gewissen Genabschnitten können z.B. Antibiotikaresistenzen kodiert sein und durch Konjugation werden diese Informationen weitergegeben und ausgebreitet. Sollte sich ein Transposon in ein chromosmales Gen einschleusen, entsteht eine Mutation [3].

## 2.2 Gattung

Bei den gramnegativen Bakterien kann man auch noch verschiedene Gattungen unterscheiden. Diese sind Neisseria, Moraxella, Branhamella, Klingella und Acinetobacter. Gemeinsam haben diese Gattungen das charakteristische Verhalten in der Gramfärbung, die Zellgestalt, das Fehlen aktiver Beweglichkeit und den aeroben Stoffwechsel [4].

Neisserien sind semmelförmige gramnegative Diplokokken, d.h. sie wachsen in paarigen Verbänden [2]. Neben den N. meningitidis zählen auch noch die N. gonorrhoe zu den gramnegativen Diplokokken. Diese zwei sind die bedeutendsten Humanpathogene. Sie gehören zwar zur gleichen Gattung, doch sie unterscheiden sich nicht nur in ihrem Aufbau, sondern auch hinsichtlich der Pathogenese, der Therapie und in den von ihnen verursachten Erkrankungen.

N. meningitidis besitzen eine Polysaccharidkapsel und durch die Kapselstruktur werden die verschiedenen Serotypen unterschieden [5]. Die einzelnen Serotypen werden im Abschnitt 2.4. noch genauer beschrieben. Meningokokken sind aerobe Bakterien. Sie benötigen Sauerstoff um Energie bereit stellen zu können. Dies geschieht, indem sie organisches Material, bevorzugt Kohlenhydrate, abbauen.

Die Vermehrung erfolgt bei Meningokokken durch binäre Zellteilung. In einem bestimmten Zeitintervall teilen sich die Bakterien immer in 2 weitere Zellen. Auf diese Weise entstehen primär gleiche Zellen, die sich von einer Stammzelle ableiten [1].

## 2.3 Aufbau

Die Zellhülle von gramnegativen Bakterien hat einen mehrschichtigen Aufbau. Die äußere Membran ist eine Doppelschicht, wovon die äußere Lamellenhälfte aus Lipopolysacchariden (LPS) und die innere aus Phospholipiden aufgebaut sind. Die Lipopolysaccharide (LPS) werden auch als Endotoxine bezeichnet, d.h. die integralen Baubestandteile der Bakterienzelle werden erst frei, wenn die Zelle zerfällt. Die äußere Membran enthält neben den Lipopolysacchariden (LPS) auch

noch Lipoproteine und Proteine. Die Lipoproteine können eine Brückenstruktur zwischen der äußeren Membran und der Mureinschicht bilden.

Bei den Lipopolysacchariden (LPS) kann man 3 molekulare Anteile erkennen. Von außen nach innen nennt man die Regionen I – III: O – Antigen, Kernpolysaccharid und Lipid – A.

O – Antigene sind für die Oberflächenhydrophilie der Bakterienzelle verantwortlich. In flüssigen Medien bilden sie eine gleichmäßige Suspension in festen glänzenden Kolonien. Die O – Seitenketten sind lang und bieten einen passiven Schutz gegen immunologische Effektoren, besonders das Komplementsystem. Die Eigenschaften der O – Antigenen sind die Bildung hochspezifischer Antikörper. Diese so gebildeten Antikörper werden labortechnisch verwendet, um gramnegative Bakterien nach zu weisen.

Die nächste Region sind die Kernpolysaccharide, welche aus 2 Untereinheiten bestehen. Der äußere Anteil besteht aus Galaktose und N – Acetyl – Glukosamin und der innere Anteil aus Lipopolysaccharid (LPS) spezifischem Zucker, dem Keto – Desoxy – Oktonat (KDO). Durch diesen spezifischen Zucker ist das Kernpolysaccharid mit dem Lipidanteil des Lipopolysaccharids (LPS), dem Lipid – A, verbunden. Der Aufbau ist bei vielen gramnegativen Bakterien gleich. Die Kernpolysaccharide sind für die Funktion der äußeren Zellmembran unentbehrlich, ihr Verlust wäre nicht mit dem Leben der gramnegativen Bakterienzelle vereinbar. Sie können die Bildung von Antikörpern induzieren, die unter gegebenen Umständen das Lipopolysaccharid (LPS) neutralisieren.

Die innerste Region des Lipopolysaccharids (LPS) bildet das Lipid – A. Die Struktur ist sowohl bei den gramnegativen Bakterien, als auch bei den Enterobakterien identisch. Der einzige Unterschied besteht in den Seitenketten des Zuckermoleküls.

Das Lipid – A ist für die meisten pathophysiologischen Wirkungen des Lipopolysaccharids (LPS) verantwortlich. Außerdem bildet es den Anker des Lipopolysaccharids (LPS) und trägt zur Funktion der äußeren Membran als Permeabilitätsbarriere bei. Damit die Bakterienzelle eine toxische Wirkung hat, ist das Lipid – A alleine verantwortlich. Dies ist der Hauptvirulenzfaktor bei der Sepsis und auch bei opportunistischen Infektionen durch gramnegative Bakterien.

Neben dem Lipopolysaccharid (LPS) sind auch noch Lipoproteine und Proteine in der äußeren Zellmembran enthalten. Lipoproteine können Brücken zwischen der äußeren Membran und dem Mureinnetz (Peptidoglykan) bilden [1].

Die Bakterien schützen ihre Zelle durch eine strapazierfähige Zellwand, diese ist getrennt durch einen deutlichen periplasmatischen Spalt, der der Zytoplasmamembran aufliegt. Das Grundgerüst besteht aus Peptidoglykanen (Murein), welches die Zelle netzartig umgibt. Dieses Netz wird auch Sacculus genannt, das nicht nur die Zelle stabilisiert, sondern auch für die Formgebung verantwortlich ist. Ist der Sacculus kugelförmig, erscheinen die Bakterien als Kokken. Aufgrund der starren Zellwand besitzt die Bakterienzelle kein Zytoskelett. Bei gramnegativen Bakterien ist die Anzahl der Peptidoglykanschichten niedrig und deshalb ist sie im Vergleich zu grampositiven mit 10 – 20 nm relativ dünn.

Die innerste Schicht eines gramnegativen Bakteriums bildet die Zytoplasmamembran. Die Struktur ist eine Phospholipiddoppelschicht. Die Zytoplasmamembran enthält kein Cholesterin wie die menschliche Zelle, sondern andere verwandte Lipide. Eine ihrer Hauptfunktionen ist die Barrierefunktion, d.h. sie stellt die Grenze nach außen dar und ist somit für den Erhalt der Bakterienzelle verantwortlich. Die Membran stützt das interne Milieu durch selektive Permeabilität. Membranassoziierte Proteine sind für den Durchlass und die Kontrolle von Stoffen verantwortlich. Permeasen regulieren und kontrollieren den Nährstofftransport von außen in die Zelle und Proteine werden vom Zellinneren durch Transferproteine nach außen geschleust. Eine weitere Funktion der Zytoplasmamembran ist die Energiefunktion. In der Membran sind Enzyme der Atmungskette enthalten, welche ATP zur Energiebereitstellung freisetzen. Im Gegensatz zu Eukaryonten haben Bakterienzellen keine Mitochondrien. Es sind auch noch andere Enzymsysteme, wie zum Beispiel für die Synthese der Zellwand, mit der Zytoplasmamembran verbunden. Transpeptidasen nehmen Vorstufen auf und transportieren sie während des Wachstums und der Vermehrung zum Ort der Neusynthese der Zellwand. Aufgrund dieser Eigenschaft sind Transpeptidasen das Ziel bestimmter Antibiotika, nämlich der Betalactamantibiotika. Durch die Bindung mit den Antibiotika wird die Funktion der Transpeptidasen gehemmt und es kommt zur Störung des Wandaufbaus. Die Membran wird durchlässig, schwach und labil. Die Aktivität der Zellwandsynthese ist nicht gleichmäßig über die gesamte Membran verteilt, sondern fleckförmig. Am

höchsten ist die Aktivität dort, wo die Trennung der beiden Bakterienzellen bei der binären Spaltung erfolgte, nämlich am Septum [3].

In die zytoplasmatische Membran inserieren Pili, das sind dünne, kurze und starre Gebilde, die durch die Zellhülle hindurch drahtartig ins Milieu hineinragen. Strukturell und genetisch gesehen, haben Pili nichts mit Geißeln gemeinsam. Sie kommen sowohl bei begeißelten, als auch bei unbegeißelten Bakterien vor. Sie sind röhrenförmig und bestehen aus einem Protein, dass als Pilin bezeichnet wird. Pili haben 2 Hauptfunktionen. Zum einen dienen sie als Haftungsorganellen (Adhäsine), was für die Ansiedelung am Wirtsorganismus von großer Bedeutung ist. Variable Opa- (opacity-) Proteine erleichtern den ersten Schritt zur Interaktion zwischen Bakterien- und Wirtszelle. Zum anderen fungieren sie als Anhaftungsorganellen bei DNA – Austauschvorgängen zwischen Bakterien. Für diese Aufgabe sind größere Pili, sogenannte Sex – Pili zuständig [1].

Im Zytoplasma befinden sich in Wasser gelöste hoch- und niedermolekulare Stoffe, die RNA, intrazelluläre Depotgranula und ca. 20 000 Ribosomen. Im Gegensatz zu den Eukaryonten, die 80S große Ribosomen haben, besitzen Bakterien kleinere, 70S große. Bakterien haben einen anderen Proteinaufbau und eine andere RNA – Struktur in den Untereinheiten. Der nächste Unterschied zu menschlichen Zellen besteht darin, dass die Bakterien Proteinsynthese immer mit einem f – Methionin (fMet) startet [3].

Der Aufbau der Meningokokken entspricht dem der gramnegativen Bakterien. Eine Besonderheit der Neisserien ist ihre veränderliche Oberflächenbeschaffenheit. Sie können sich mit Hilfe der variablen Oberflächenmoleküle der humoralen Immunantwort entziehen, indem sie sich optimal an die Bedingungen im menschlichen Wirt anpassen. In der äußeren Membran besitzen Meningokokken viele Lipooligosaccharide (LOS), die dem Lipopolysaccharid (LPS) der gramnegativen Bakterien ähnelt. Dem Lipooligosaccharid (LOS) fehlt das repetitive O – Antigen. Rezeptoren für Transferrin und Laktoferrin sind für die Zufuhr von Eisen aus der Umgebung notwendig. Eisen ist essentiell für das Überleben der Meningokokken, deshalb haben sie ein System entwickelt, damit sie es aus dem Wirtsorganismus gewinnen können [1,2].

## 2.4 Klassifikation

Anhand der Antigeneigenschaften der Polysaccharidkapsel werden die einzelnen Serotypen unterschieden. Es gibt 14 verschiedene Serotypen, wovon mehr als 90% der Erkrankungen von 5 Typen ausgelöst werden. Die 5 häufigsten Serotypen sind A, B, C, Y und W<sub>135</sub>.

Die meisten mit invasiven Meningokokkenerkrankungen assoziierten Kapselpolysaccharide sind Sialinsäurederivate (N – Acetyl - Neuraminsäure, NANA), mit Ausnahme des Serotyp A. Der Serotyp B besteht aus NANA-Molekülen, die ( $\alpha_2 \rightarrow 8$ ) verbunden sind. Die Kapsel des Serotyp C hat eine ( $\alpha_2 \rightarrow 9$ )-Bindung. Die Kapsel des Serotyp Y besteht abwechselnd aus D – Glukose- und NANA Molekülen und der Serotyp W<sub>135</sub> aus D – Galaktose- und NANA Molekülen. Die Kapsel des Serotyp A wird durch  $\alpha$  – verbundene N – Acetyl – Mannosamin – 1 – Phosphat – Moleküle zusammengesetzt. Durch bestimmte Polysialyltransferasen wird der Kapselaufbau bestimmt, deren Code auf dem 4. Gen des Operons für die Kapselbiosynthese gespeichert ist. Das ist die Grundlage für die Typenbestimmung mittels PCR [2,3].

## 2.5 Verbreitung

Erkrankungen, die von Meningokokken verursacht werden, kommen weltweit vor. Die einzelnen Serotypen sind jedoch nicht auf jedem Kontinent gleich häufig beheimatet. Der Serotyp A kommt am häufigsten in den klimatisch gemäßigten Zonen Afrikas, in Russland, in China und in Indien vor. In Europa, Süd- und Nordamerika, Australien, Neuseeland und Kuba findet man am häufigsten den Serotyp B. Den Typ C gibt es vorwiegend in den USA, Kanada, aber auch in Europa, Australien und Neuseeland. In den USA, Kanada, Europa kommt auch noch der Serotyp Y vor. Es sind davon eher ältere Patienten betroffen, vorwiegend Afroamerikaner und chronisch Kranke. W<sub>135</sub> ist in Mekka und im sogenannten Meningokokkengürtel, der sich in Zentralafrika von Obervolta über Nigeria, Tschad bis nach Äthiopien erstreckt, beheimatet [1,2,3].

Große Epidemien durch die Serotypen A, C und W<sub>135</sub> traten in den letzten Jahrzehnten vorwiegend im Meningitisgürtel der Subsaharazone und in Asien auf. In Europa, USA und Neuseeland wurden Epidemien durch den Serotyp B beobachtet [6].



Abb. 1 Verbreitung der Serotypen [40]

In Österreich kommt der Serotyp B am häufigsten vor, meist sporadisch und nur selten endemisch. Im Jahre 2008 wurden in Österreich 95 Fälle von invasiven Meningokokken – Erkrankungen und 10 Todesfälle registriert. Das entspricht einer Inzidenz von 1,14 Erkrankte/100 000 Einwohner, einer Letalität von 10,6%, sowie einer Mortalität von 0,12/100 000. Das klinische Bild der 95 Patienten manifestierte sich in 41,05% als Meningitis, in 30,53% als Sepsis und in 28,42% der Fälle mit Sepsis und Meningitis. 11 der Fälle wurden rein klinisch und 84 mit Hilfe von Laboruntersuchungen diagnostiziert. Daraus wurde ersichtlich, dass 69% durch den Serotyp B, 28,6% durch den Serotyp C, 1,2% durch den Serotyp Y und 1,2% durch den Serotyp W<sub>135</sub> bedingt waren. Der Altersgipfel der Neuerkrankten lag 2008 bei den 15 – 19 jährigen [7].

## **2.6 Vorkommen**

Meningokokken sind Humanpathogene und kommen daher nur beim Menschen vor. Sie besiedeln die Schleimhaut des Nasopharynx und kommen in Nichtendemiezeiten bis zu 10% bei der Bevölkerung vor. Viele Menschen tragen die Erreger in sich und haben keine Beschwerden. Leute, die mit einer an Meningokokken erkrankten Person im gemeinsamen Haushalt wohnen, sich in Gemeinschaftsunterkünften aufhalten, Kontakt zu großen Menschenmassen haben, Aktiv- oder Passivraucher sind oder eine kürzlich zurückliegende virale Infektion der oberen Atemwege hatten, haben ein höheres Risiko sowohl Meningokokkenträger zu sein, als auch daran zu erkranken. Deshalb ist es auch naheliegend, dass bei uns die Neuerkrankungen vor allem in den Wintermonaten am höchsten sind. Im Meningitisgürtel Afrikas ereignen sich die Epidemien in der Trockenzeit und beim Auftreten des Sturmwindes [2].

Bei den Erkrankten kann man zwei Altersgipfel erkennen. Das höchste Risiko an Meningokokkeninfektionen zu erkranken haben Kleinkinder nach Verlust der Leihimmunität durch mütterliche Antikörper einerseits und Jugendliche andererseits [5].

## **2.7 Resistenzen gegen äußere Einflüsse**

Meningokokken sind sehr empfindlich gegen Kälte, Hitze und Austrocknung. Der pH-Wert sollte auch nicht höher als 8,6 sein. Bei Temperaturen über 41°C und einem pH-Wert über 8,6 sterben sie ab. Sie müssen in flüssigen, körperwarmen Anreicherungsmedien transportiert werden um überleben zu können [1,3].

## **2.8 Übertragung**

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion und durch engen, direkten Kontakt. Nach der Übertragung siedeln sich die Bakterien in der

Schleimhaut des oberen Respirationstraktes an. Im Nasen - Rachenraum kann die Infektion durch Atemwegsinfektionen mit vermehrter Schleimproduktion noch begünstigt werden [1,3,5].

## **2.9 Welche Erkrankungen werden durch Meningokokken ausgelöst?**

Meningokokken können in erster Linie verantwortlich sein für die eitrige Meningitis, die fulminante Meningokokkensepsis (Purpura fulminans) und im schwersten Verlauf für das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Sie können aber auch Erreger der Pneumonie, der aseptischen Arthritis, der Urethritis, der Perikarditis und der Konjunktivitis sein. [2]

## **3. Pathogenese von Meningokokkenerkrankungen**

### **3.1 Invasion und Etablierung**

Meningokokken siedeln sich in der Schleimhaut des Nasen- Rachenraumes an. Dort veranlassen sie die aktive Aufnahme in die nicht zilienträgenden Schleimhautzellen. Um in die Zellen hinein zu gelangen, müssen die Bakterien sich gegen das körpereigene IgA und den mukoziliaren Transport schützen. Die Meningokokken heften sich mit ihren Pili und den anderen Oberflächenproteinen (Opa, Opc) an die Epithelzellen des Nasopharynx. An dieser Stelle können sie Wochen oder Monate verweilen, ohne Symptome zu verursachen. Wenn die Meningokokken große Mengen Opc mit den dazu passenden Opa bilden, werden sie über Phagozytose von der Epithelzelle aufgenommen und in das subepitheliale Bindegewebe transportiert. Dieser Prozess kann aber nur funktionieren, wenn sehr wenig oder keine Kapselsubstanz gebildet wird. Die Endothelzellen werden von den Bakterien zerstört, die Gefäßwände entzünden sich und es entwickeln sich Thrombosen und Zellwandnekrosen. Auf diese Weise entstehen die für die Meningokokkeninfektionen typischen Hautveränderungen, die Petechien. Um in

den Blutgefäßen nicht vom menschlichen Komplementsystem und den Phagozyten zerstört zu werden, schützen sich die Meningokokken durch eine Polysaccharidkapsel. Über das Blut- Gefäßsystem gelangen die Bakterien in verschiedene Organe, wo sie Entzündungsreaktionen verursachen. Durch langsames Wachstum kommt es zur zufälligen lokalen Absiedelung in den Meningen, dem Perikard, den Gelenken, der Lunge, den Konjunktiven und dem Urogenitaltrakt. Kommt es jedoch zu einer schnellen Proliferation im Blut, führt es zum klinischen Zeichen der Meningokokkensepsis mit Petechien, Purpura und zur Verbrauchskoagulopathie, sowie zum septischen Schock und im schlimmsten Fall zum Tode. Daher ist die Lokalisation der entzündlichen Reaktion für den weiteren Verlauf der Krankheit und für die Symptome entscheidend.

Die Erreger gelangen nach Überwindung der Blut – Hirn – Schranke, selten auch per continuitatem nach einem Schädelhirntrauma durch die Lamina cribrosa in den Subarachnoidalraum. Meningokokken haben gute Überlebenschancen im Subarachnoidalraum, weil hier die Konzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren gering und zusätzlich die Anzahl der Phagozyten gleich null ist. Durch die Bildung von IgA – Proteasen und der Endotoxinwirkung werden von Astrozyten, Makrophagen und den Endothelzellen TNF –  $\alpha$  und IL 1 freigesetzt. Diese Substanzen setzen eine meningeale Entzündungsreaktion in Gang. Das freigesetzte TNF -  $\alpha$  und IL 1 sind auch für die Entstehung des Fiebers bei der Meningitis verantwortlich. Zytokine fördern die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen, wodurch es zur Einwanderung der Granulozyten in den Subarachnoidalraum und in das Hirngewebe kommt. Im Subarachnoidalraum setzen Granulozyten entzündungsreaktive Substanzen frei, dadurch wird die Permeabilität der Blut – Hirn – Schranke gesteigert. Durch die Freisetzung von Prostaglandinen, Interleukinen, macrophage inflammatory protein (MIP) und platelet activating factor (PAF) kommt es zum massiven Einstrom von Leukozyten. So entsteht eine eitrige Entzündung. Die Leukozyten verursachen lokal auch eine erhöhte Lipoperoxidation, Radikalfreisetzung und die Produktion von Stickstoffmonoxid. Dieser Vorgang ist die pathophysiologische Grundlage des vasogenen Hirnödems bei der bakteriellen Meningitis, dessen Auswirkungen eine Beeinträchtigung neuronaler Funktionen und kapilläre Minderperfusion mit Infarktbildung sein kann. Aufgrund der Parenchymschädigung kann es später auch zum zytotoxischen Hirnödem kommen. Die Steigerung des intrakraniellen

Drucks kommt häufig vor und kann lebensbedrohlich für die Patienten werden. Es kann zu Liquorabflussstörungen kommen, was wiederum den intrakraniellen Druck steigen lässt. Wenn es jetzt zu einer Umkehr des Liquorflusses kommt, ist die Folge das interstitielle Hirnödem. Hierbei kommt es zum Eindringen des Liquors ins Hirngewebe. Das Hirnödem und die entzündlich veränderten Gefäße führen zur Abnahme der zerebralen Durchblutung, wodurch es zur sekundären ischämischen Zellschädigung kommen kann. In weiterer Folge kommt es zur Umstellung des zerebralen Stoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse und der damit verbundene Glukoseabfall und die Laktatazidose führen zur Enzephalopathie [1,2].

### **3.2 Virulenzfaktoren**

Die Meningokokken haben einige Systeme entwickelt, damit sie der Immunantwort des Wirtes entkommen können und so leichter im menschlichen Körper überleben und sich vermehren können.

Der wahrscheinlich größte Virulenzfaktor der Meningokokken ist die Polysaccharidkapsel. Sie dient nicht nur zur Unterscheidung der einzelnen Serotypen, sondern sie ist auch wichtig um der Phagozytose und der komplementvermittelten Bakteriolyse des Wirtes unbeschädigt zu entkommen. Dadurch erhöht sich die Überlebenschance der Bakterien, wenn sie ins menschliche Blutsystem oder in den Liquor gelangen. Zusätzlich ist die Polysaccharidkapsel für den Schutz vor Austrocknung der Bakterien verantwortlich. Ein weiterer Virulenzfaktor der Meningokokken sind die äußeren Membran – Proteine. Die Bakterien besitzen aus Proteinen bestehende Pili, mit denen sie an den Endothelzellen des Nasen – Rachenraumes des Wirtes anhaften und die Interaktion der Bakterien- mit der Wirtszelle erleichtern.

Eine weitere Besonderheit der Meningokokken ist, dass sie das für ihr Überleben benötigte Eisen vom Patienten gewinnen können. Bei Infektionen herrscht im Wirtsorganismus eine eisenarme Umgebung. Der größte Teil des Eisens ist intrazellulär als Hämoglobin und extrazellulär an Transferrin und Lactoferrin

gebunden. Aufgrund dessen besitzen Meningokokken Transferrin- und Lactoferrinrezeptoren, um das Eisen aufnehmen können.

Der nächste Hauptvirulenzfaktor ist das Endotoxin. Der Lipid – A – Anteil der Polysaccharide der Bakterienmembran wird auch als Endotoxin bezeichnet. Meningokokken schleusen sich in die Wirtszellen ein und zerstören diese. Dadurch wird das Endotoxin freigesetzt, welches wiederum zur Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen benötigt wird. Die Zytokine tragen zur Entstehung von Fieber, den Gerinnungsstörungen und letztendlich zum Schock bei. Die Morbidität und die Mortalität der fulminanten Meningokokkensepsis und der Meningitis hängen im wesentlichen von der Menge des zirkulierenden Endotoxins ab. Die Wirkung des Lipid – A funktioniert über die Immunrezeptoren Toll – like receptor (TLR 4) und MD2, welche vor allem an Phagozyten, Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen zu finden sind.

Meningokokken haben eine schnelle Phasen- und Strukturvariabilität, wodurch es ihnen zusätzlich möglich ist, die Immunabwehr des Wirtes zu umgehen.

Aufgrund all dieser Systeme ist es für Meningokokken relativ einfach in den Wirtsorganismus einzudringen, sich dort zu vermehren und einige schwerwiegende Erkrankungen aus zu lösen [2,3].

### **3.3 Immunreaktion des Wirtes**

Für die Bekämpfung der Meningokokken muss eine koordinierte Immunreaktion vorhanden sein. Um dies zu gewährleisten, müssen bakterizide und opsonierende Antikörper, das Komplement- und das Phagozytensystem perfekt zusammen spielen. Bei allen Meningokokken - Serotypen ist die Kapselsubstanz immunogen, mit Ausnahme des Typs B. Gegen Typ B werden keine Antikörper gebildet, weil diese humane Gewebeanteile besitzen und dadurch eine Eigentoleranz besteht. Aus diesem Grund konnte bisher auch noch keine Schutzimpfung gegen Typ B gefunden und hergestellt werden. Die bakteriziden Effekte der humoralen Seite werden durch die Antikörper der Klassen IgM und IgG vermittelt, die gegen die Polysaccharidkapsel gerichtet sind. Antikörper, die gegen andere subkapsuläre

Antigene gerichtet sind, können eine Kreuzreaktivität aufweisen und dadurch protektiv bei Infektionen mit anderen Serotypen wirken.

Neugeborene sind in den ersten Lebensmonat durch die Leihimmunität teilgeschützt. Sie erhalten durch den transplazentären Transfer passiv maternale IgG Antikörper. Nach Absinken der maternalen Antikörper steigt die Erkrankungshäufigkeit. Dadurch lässt sich der Peak der Neuerkrankungen zwischen dem 3. und 9. Lebensmonat erklären. In den darauffolgenden Lebensjahren sinkt die Inzidenz wieder, die protektiven Antikörper im Plasma steigen stetig an. Durch die Kolonisierung mit apathogenen Bakterien, die mit Meningokokken kreuzreagierende Oberflächen - Antigene aufweisen, wird die Bildung der protektiven Antikörper ausgelöst. Dabei spielt die häufig vorkommende Besiedelung der *Neisseria lactamica* bei Kleinkindern eine große Rolle. Hinzu kommt, dass viele Darmbakterien mit *Neisseria meningitidis* kreuzreagierende Antigene aufweisen.

Wichtig bei der Bekämpfung der Meningokokkeninfektionen sind ein einwandfrei funktionierendes Komplementsystem und ausreichender IgM. Sie sind verantwortlich bei der Vermittlung von bakteriziden und opsonierenden Effekten. Das Komplementsystem hat eine wesentliche Aufgabe in der Immunantwort.

Personen, die einen Mangel oder einen Funktionsverlust der späten Komplementfaktoren (C<sub>5</sub> – C<sub>9</sub>) besitzen, sind nicht in der Lage, den Membrane Attack Complex (MAC) zu bilden, der zur Abtötung von *Neisseria meningitidis* nötig ist. Bei diesen Personen treten schwer verlaufende Meningokokken- sowie Mehrfacherkrankungen auf. Die bekannten Komplementmangelkrankungen werden autosomal rezessiv vererbt.

Sowohl die Komplementaktivierung durch Antigen – Antikörper – Komplex als auch durch Lipooligosaccharid (LOS) oder Kapselsaccharide führen zur Entstehung von C<sub>3b</sub>. Dieser Faktor ist für eine effektive Bakteriolyse und Phagozytose nötig. Entsteht C<sub>3b</sub>, wird die Vermehrung der Meningokokken durch Membrane Attack Complex (MAC) und Komplement – Anlagerung kontrolliert. Die inflammatorische Zytokinantwort trägt einen entscheidenden Schritt zur Bekämpfung des Meningokokkenwachstums bei [1,2].

## **4. Klinische Bild**

### **4.1 Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit der Meningokokkeninfektion beträgt meist weniger als 3 – 4 Tage [6].

### **4.2 Infektion der oberen Atemwege**

Nach einer Inkubationszeit von bis zu 3 – 4 Tagen treten bei einer Meningokokkeninfektion plötzlich Halsschmerzen auf. Selbst wenn Patienten berichten, dass sie im Vorfeld einer Meningokokkenmeningitis oder einer Meningokokkensepsis Beschwerden wie Halsschmerzen oder Atemwegsinfektionen hatten, ist es bis heute noch ungeklärt, ob diese Beschwerden tatsächlich auf Neisserien zurück zu führen sind. Eine echte Meningokokkenpharyngitis wird selten beobachtet. Man hat jedoch festgestellt, dass bei erwachsenen Patienten mit Meningokokkenbakteriämie häufiger Erkrankungen des Respirationstraktes, wie z. B. eine Sinusitis, eine Tracheobronchitis oder eine Pneumonie auftreten. Diese Lokalinfectionen können der Ausgangspunkt für systemische Erkrankungen sein. Dies trifft auf Kinder und Jugendliche jedoch selten zu [2,5,8].

### **4.3 Meningokokkenmeningitis**

Die Meningokokken siedeln sich im Nasopharynx an und können lange Zeit asymptomatisch bleiben. An diesem Ort kann es oft nach nur einer banalen Atemwegsinfektion zu einer Meningokokkämie kommen. Die Meningokokken gelangen über die Epithelzellen des Nasen – Rachen – Raumes in die Blutbahn und von dort über den Liquor ins Gehirn.

Eine Meningokokkenmeningitis ist eine durch Meningokokken verursachte Entzündung der Leptomeningen. Die Leptomeningen setzen sich aus der Arachnoidea und der Pia mater zusammen. Im Subarachnoidalraum, das ist der Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater, kommt es zu einer Ansammlung von eitrigen Infiltrat. Typisch für diese Erreger ist eine sogenannte Haubenmeningitis, das bedeutet, dass sich die Meningitiden an der Hirnkonvexität befinden.

Die Symptome der eitrigen Meningitis sind vielseitig und können sich mit Halsentzündungen, Kopfschmerzen, Benommenheit, hohem Fieber, Nackensteifigkeit (=Meningismuszeichen), Reizbarkeit, Photophobie, hämorrhagische Exantheme und Petechien äußern. Bei Säuglingen können noch andere Beschwerden oder Auffälligkeiten beobachtet werden. Dies reicht vom schrillen Schreien, Schläfrigkeit, Krämpfen bis zu vorgewölbten und gespannten Fontanellen.

Makroskopisch äußert sich eine eitrige Meningitis dadurch, dass die weichen Hirnhäute verdickt und getrübt sind. Aufgrund der Entzündung sind die Leptomeningen nicht mehr transparent, wodurch das kortikale Windungsrelief nicht mehr sichtbar ist [1,5,6,9,10].

#### **4.4 Meningokokkensepsis (Purpura fulminans)**

Das deutlichste Merkmal der Meningokokkeninfektion sind die Hautmanifestationen. Aus Anfangs makulösen Effloreszenzen entwickeln sich rasch Petechien, die in eine Purpura übergehen können. Die Läsionen treten typischerweise am Rumpf und den unteren Extremitäten auf, was ein Auftreten an anderen Stellen nicht ausschließt. Petechien sind meist stecknadelkopfgroße, nicht erhabene und nicht wegdrückbare Einblutungen der Haut und der Schleimhäute. Bei der Zerstörung der Epithelzellen des Nasen – Rachen – Raumes werden Endotoxine frei. Daraufhin entzünden sich die Gefäßwände und das endogene und exogene Gerinnungssystem werden aktiviert. Dabei entwickelt sich eine Mikrothrombosierung der Blutendstrombahn und es kommt zu einem überschießenden Verbrauch an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Auf diesem Wege kommen die landkartenartigen Hautblutungen zu Stande.

In weiterer Folge können sich die Petechien zu hämorrhagischen Blasen umkonfigurieren und nekrotisieren. In den Läsionen befinden sich vermehrungsfähige Erreger. Es kommt aber nicht nur zu äußeren Einblutungen an der Haut und den Schleimhäuten, auch die inneren Organe sind betroffen, vor allem die Lunge, die Leber, die Niere und die Nebennieren. In schwersten Fällen kann es zu Organnekrosen, zu Gangrän der Akren, sowie zur Entwicklung des Schockes, einem Multiorganversagen und schließlich zum Tode kommen [1,2,3,11].

#### **4.4.1 Waterhouse – Friderichsen – Syndrom**

Definitionsgemäß setzt sich das Waterhouse – Friderichsen – Syndrom aus der Meningokokkensepsis, der Schocksymptomatik, der Verbrauchskoagulopathie und der Nebennierenbeteiligung zusammen.

Das Waterhouse – Friderichsen – Syndrom ist die schwerste Form der Verbrauchskoagulopathie. Es entstehen neben den Petechien und den Schleimhautblutungen auch die für das Syndrom typischen intravitale Totenflecken. Das sind kalte, konfluierende, livide verfärbte Hautareale, die stagnierendes Blut enthalten. Aufgrund der Mikrothrombosierung und der Übergerinnbarkeit des Blutes kommt es zu Organeinblutungen und –nekrosen. Ist die Nebennierenrinde mit betroffen kommt es zu endokrinen Defiziten und zur Addison Krise [5,6,9].

#### **4.5 Andere Manifestationen**

Die Meningokokken können sich in die Meningen, ins Perikard, in die Gelenke, in die Konjunktiven, in die Lungen, ins Endokard und in den Urogenitaltrakt absiedeln. Kommt es in den ersten Tagen nach einer Meningokokkeninfektion zu einer Arthritis, handelt es sich meist um eine septische Gelenksabsiedelung. Treten die Beschwerden erst nach einigen Wochen auf, handelt es sich in der

Regel um eine immunkomplexvermittelte reaktive Arthritis. Pneumonien durch Meningokokken wurden bei Soldaten mit Meningokokkenerkrankungen durch den Serotyp Y beschrieben. Aus einer Meningokokken – Konjunktivitis kann sich eine Meningokokkämie oder eine Meningitis entwickeln. Aus diesem Grund gibt man bei lokalen Absiedelungen der Bakterien auch eine systemische Antibiotikatherapie. Gelegentlich kann es zur Perikarditis und selten zu einer Endokarditis oder einer Urethritis kommen [2].

## 5. Komplikationen

Eine Meningokokkeninfektion kann verschiedene, zum Teil auch schwerwiegende bzw. lebensbedrohende Erkrankungen auslösen. Durch die Endotoxinfreisetzung im Nasen – Rachen – Raum kommt es zur Entstehung von Mikrothromben und zur Aktivierung des Gerinnungssystems, was zu Infarkten, Einblutungen und Nekrosen in Haut, Schleimhäuten und in den Organen führt.

In der Haut und den Schleimhäuten kommt es zu Einblutungen (Petechien, Purpura) und Nekrosen, die später zu starken Narbenbildungen führen können. Im schlimmsten Fall geht es soweit, dass die Akren amputiert werden müssen. In den Organen kommt es neben den Einblutungen und den Nekrosen auch zu Infarktbildungen. All diese Faktoren können zur Funktionsbeeinträchtigung und schließlich zum kompletten Funktionsausfall der betroffenen Organe führen. In der Niere kommt es durch die Infarzierung zur Zerstörung der Nierengebilde und es entsteht eine Oligo- und Hämaturie. Bei Schädigung der Nebennierenrinde kann sich eine Addison Krise entwickeln, die endokrine Defizite mit sich zieht. Wenn es eine Störung im Abflussgebiet des direkten Bilirubins in den Gallengängen gibt, kann ein cholestatischer Ikterus (=posthepatischer Ikterus) daraus resultieren.

Schwerwiegende Folgen durch eine Meningokokkenmeningitis werden im Gehirn beobachtet. Die Meningokokken gelangen über den Liquor in den Subarachnoidalraum. Im Zusammenhang mit der Endotoxinwirkung und den IgA – Proteasen werden von den Astrozyten, den Makrophagen und den Endothelzellen TNF –  $\alpha$  und IL 1 freigesetzt. Diese Substanzen führen zur meningealen Entzündungsreaktion. Daraufhin kommt es zur Einwanderung von Granulozyten

und Leukozyten in den Subarachnoidalraum und ins Hirngewebe, durch ein konsekutives Hirnödem kommt es zu einem erhöhten intrakraniellen Druck, der lebensbedrohlich werden kann. Auch Liquorabflussstörungen können entstehen, was den intrakraniellen Druck ansteigen lässt, eine verminderte Durchblutung und Infarkte sind die möglichen Folgen. Der Abfall der Glukose und die Laktatazidose führen zu einer Enzephalopathie. Die Folgen einer Meningitis reichen von Krämpfen, Somnolenz, Hirnnervenlähmungen, Thrombophlebitis der kortikalen Venen bis hin zur dauerhaften Taubheit, mentaler Retardierung und Hemiparesen. Die schlimmsten Komplikationen einer Meningokokkeninfektion entstehen beim septischen Schock und bei der Verbrauchskoagulopathie (DIC).

Ein septischer Schock ist eine Minderperfusion der Organe mit einer Mikrozirkulationsstörung und damit einhergehender verminderter Sauerstoffversorgung in der Peripherie. Die Symptome sind vielfältig. Die Haut ist blass, marmoriert und noch initial warm. Der Puls ist schnell und häufig besteht Tachykardie, bei Säuglingen häufig eine Bradykardie. Anfangs ist der Blutdruck noch im Normalbereich, doch im Verlauf kommt es zur Hypotonie. Die Atmung ist sehr schnell (Tachypnoe), es kann aber auch eine Dyspnoe, eine Apnoe oder eine Schnappatmung sein. In der Niere kommt es durch die Zentralisation des Kreislaufes zur Oligurie und später zu Anurie. Der Stoffwechsel verändert sich hin zur Hypoxämie, Hyperkapnie und zur Laktatazidose. Im Allgemeinen bemerkt man beim Patienten Anfangs eine Unruhe, die in eine Apathie und schließlich in Somnolenz und Koma übergehen kann.

Ein septischer Schock kann, wenn er nicht rechtzeitig behandelt wird, zum Multiorganversagen und schließlich zum Tod des Patienten führen. Bei Meningokokkeninfektionen kann sich der Zustand des Patienten innerhalb von Stunden verschlechtern, weshalb die Todesrate bei dieser Erkrankung auch ziemlich hoch ist. Im Jahre 2008 sind in Österreich von 95 Erkrankten 10 an den Folgen der Infektion verstorben[1,2,3,5,6,7,9,11,12].

## 6. Diagnostik

### 6.1 Klinik

Dem/der Arzt/in bieten sich meist nur wenige klinische Hinweise, um eine Meningokokkeninfektion zu diagnostizieren, denn die Erkrankung fängt mit unspezifischen Symptomen, wie hohem Fieber, vermindertem Allgemeinzustand, Schläfrigkeit und schrillum Schreien an. Erst nach und nach entwickeln sich Meningitiszeichen wie Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen, Krämpfe und vorgewölbte Fontanellen. Am hilfreichsten bei der Erstdiagnostik sind die dermalen Manifestationen, wie Petechien, sowie in Größe und Form variable Hämorrhagien und Gerinnungsstörungen. Diese Symptome treten bei der Meningokokkensepsis auf. Bei der Sepsis haben die Patienten meist noch zusätzlich Schüttelfrost, Hypotonie und eine Leukozytose. Um die Hautmanifestation, die anfangs nur aus ein bis mehreren Petechien bestehen kann, nicht zu übersehen, sollte man den Patienten komplett ausziehen und sehr gründlich untersuchen. Beim geringsten Verdacht auf eine Meningokokkeninfektion sollte umgehend mit einer systemischen Antibiotikatherapie begonnen werden, denn jede Zeitverzögerung kann fatale Folgen haben.

Kommen zu den oben genannten Symptomen noch eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), eine Endotoxinämie, ein Schock, sowie ein Nierenversagen hinzu, handelt es sich bereits um die fulminante Meningokokkensepsis (Purpura fulminans). Die schlimmste und sehr häufig tödliche Ausprägung der Infektion ist das Waterhouse – Friderichsen – Syndrom, wo es zur Ausbildung intravitale Totenflecken, zu Einblutungen im Gehirn und in den Nebennieren, mit akuter Addison Krise kommt. Klinisch zeigt sich dies mit endokrinologischen Entgleisungen, neuronalen Störungen und Funktionsausfällen. Später kommt es zu Organdysfunktionen, zum Multiorganversagen, Koma und nicht selten zum Tode des Patienten.

Die Krankheit verläuft relativ schnell, innerhalb von Stunden können sich die Patienten in einem lebensbedrohlichen Zustand befinden [1,2,5,6].

## **6.2 Laboruntersuchungen**

Mit Hilfe von Laboruntersuchungen lassen sich die Meningokokken auf verschiedene Arten nachweisen. Da der Krankheitsverlauf ziemlich rasant fortschreitet, erfolgt die Diagnose vielfach aus klinischen Symptomen, und erst nach der Erstversorgung und nach Beginn mit der Antibiotikatherapie erfolgt der objektive Nachweis der Meningokokken. Für den labortechnischen Nachweis verwendet man in erster Linie Liquor cerebrospinalis, Blut oder Gelenkspunktat, in seltenen Fällen Abstriche von den Hautläsionen und der Nasen – Rachen – Schleimhaut. Der Nasen – Rachen – Abstrich bestätigt jedoch nur eine lokale Besiedelung der Bakterien, ist aber kein Beweis für eine systemische Infektion. Für den sicheren Nachweis sind das Transportmedium und der Transport selbst von größter Wichtigkeit. Meningokokken sind sehr empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen.

Ein Teil des Liquors oder des Blutes wird ins Medium gegeben und warm verpackt ins mikrobiologische Labor geschickt. Der andere Teil wird ebenfalls in ein steriles Röhrchen gegeben, ins Labor geschickt und für den Antigennachweis verwendet. Das Thayer – Martin Medium wird bei Verdacht auf Meningokokken Infektion angewendet. Die Proben dienen zum Sofortnachweis, zur Anzucht, sowie zum Nachweis von Kapselantigenen. Die Meningokokken - Infektionen können eine Meningitis auslösen und dies kann zu einer Hirndruckerhöhung führen [1,2,3,4,11].

### **6.2.1 Mikroskopisch (Gram – Färbung)**

Die Gramfärbung ist in der Mikrobiologie eine wichtige und häufig angewandte Färbemethode. Zunächst wird die Probe auf einem Objektträger gestrichen, der dann durch Hitze fixiert wird. Die Probe wird mit Kristallviolett eingefärbt und dann lässt man sie 1 Minute lang eintrocknen. Im 2. Schritt fügt man eine Jodlösung (Lugol'sche Lösung) hinzu und lässt diese auch 1 Minute lang einwirken. Beim 3. Schritt gibt man Ethanol auf die Probe, dadurch werden die gramnegativen Zellen wieder entfärbt und die grampositiven behalten die violette Farbe. Im 4. Schritt wird die Probe mit Safranin gegen gefärbt, woraufhin die gramnegativen rosa bis

rötlich erscheinen, während die grampositiven violett bleiben. Diese unterschiedlichen Reaktionen auf die Gramfärbung sind auf den verschiedenen Zellwandaufbau - genauer gesagt auf die Dicke der Mureinschicht - zurück zu führen. Zusätzlich lässt sich mikroskopisch auch die Bakterienform (Kokken, Stäbchen) und die Lagerung zueinander (Haufen, Ketten) bestimmen. Hat man ein Fluoreszenzmikroskop, kann man die Gramfärbung auf einen Schritt reduzieren, weil die grampositiven und die gramnegativen Zellen sich in unterschiedlichen Farben fluoreszieren [1,3,4].

### **6.2.2 Antigennachweiß (Latexagglutinationstest)**

Die Oberflächenstrukturen mikroskopischer Partikel können auch durch makroskopisch sichtbare Agglutinationen (Vernetzungen) nachgewiesen werden. Beim Latexagglutinationstest werden Antikörper, die an Latexpartikel gebunden sind, der Probe zugegeben. Wenn das passende Antigen in der Probe enthalten ist, kommt es zur Vernetzung und es bilden sich für das bloße Auge sichtbare Verklumpungen.

Mit Hilfe dieses Tests lassen sich *Neisseriae meningitidis* (Typ A und C) direkt nachweisen. Der Latextest liefert zwar innerhalb von Minuten ein Ergebnis, doch die Sensitivität ist nicht besonders hoch. Es können auch auf Grund von Kreuzreaktionen falsch – positive Ergebnisse entstehen. Anhand des Latexagglutinationstestes können die unterschiedlichen Serotypen A, B, C, Y und W135 bestimmt werden [1,5].

### **6.2.3 Kultur**

Für die Kultur werden Liquor oder Blut steril abgenommen und warm auf dem schnellsten Wege ins Labor gebracht. Dort werden die Proben auf modifizierten Thayer – Martin – Medium ausgestrichen. Dies ist ein Selektivmedium, welches das Wachstum von *Neisseria meningitidis* zulässt, aber das der Normalflora

unterdrückt. Bei der Anzucht sind Meningokokken recht anspruchslose Bakterien. Sie benötigen Maltose und Galaktose für den Stoffwechsel.

Liquorproben kann man auch auf Kochblutagar anlegen und lässt es bei 5% CO<sub>2</sub> bei einer Temperatur von 35°C bebrüten. Auf diesem Medium bilden Meningokokken glatte durchscheinende Kolonien, mit einem Durchmesser von 2-3 mm.

Die gewachsenen Erreger werden mikroskopiert, dann wird ein Oxidasetest durchgeführt. Wenn dieser positiv ausfällt, wird ein Zuckerspaltungstest (Bunte Reihe) gemacht und so auf die Bakterienart geschlossen. Der kulturelle Nachweis gelingt jedoch nicht immer. Die Nachweisrate aus dem Liquor beträgt 80 – 94%, jener aus dem Blut nur etwas mehr ca. 50%, d.h. selbst bei negativer Kultur kann eine Meningokokkeninfektion nicht ausgeschlossen werden. Ein Problem des kulturellen Nachweises stellt die Vorbehandlung mit Antibiotika oder ein fehlerhafter Transport dar, wodurch die mikrobiologische Erfolgsquote verringert werden kann. Schon auf Grund der Zeitdauer kann der Kulturnachweis nicht zur therapeutischen Entscheidungsgrundlage, sondern nur als Bestätigung der klinischen Symptome gemacht werden. Mit ein Grund warum die Kultur trotzdem gemacht wird ist, dass man weiß auf welche Antibiotika die Bakterien sensibel sind und man so in weiterer Folge die Therapie adaptieren kann [1,2,4].

#### **6.2.4 Polymerasekettenreaktion (PCR)**

Beim Nachweis von Meningokokken hat die PCR die höchste Empfindlichkeit. Das Material wird aus Liquor oder Buffy coat („Leukozytenfilm“) gewonnen. Unabhängig von vorher gegebenen Antibiotika – Gaben kann damit der Erreger nachgewiesen werden.

Die PCR ist ein Verfahren, bei dem bestimmte Nucleinsäuresequenzen vermehrt und damit leichter nachgewiesen werden können. Der erste Schritt ist die Extraktion der DNA aus der Probe. Man benötigt 2 Primer, die Oligonukleotide sind und eine Länge von ca. 20 Basen besitzen. Die Bindungen zwischen den Primern und dem DNA – Doppelstrang erfolgt durch Basenpaarung mittels Wasserstoffbrückenbildung. Weiters benötigt man eine hitzestabile DNA

Polymerase und Nukleotidtriphosphate für die Durchführung einer PCR. Die PCR bewirkt eine exponentielle Vermehrung eines genau definierten DNA – Abschnittes eines Genoms in einer zyklisch ablaufenden Reaktion.

Jeder Zyklus einer PCR besteht aus 3 Schritten. Beim ersten Schritt wird die Probe auf 95°C erhitzt, damit sich die Doppelstränge der DNA in Einzelstränge aufteilen (=Denaturierung). Danach binden die Primer an die DNA – Einzelstränge (=Annealing). Im letzten Schritt bildet die DNA – Polymerase auf Grund der Primersequenzen neue komplementäre DNA Stränge.

In jedem Zyklus wird der DNA – Abschnitt verdoppelt und so kommt es zur exponentiellen Verdoppelung. Man erhält bei ungefähr 35 Zyklen eine ca. 68 - milliardenfache Vermehrung einer DNA Sequenz. Nach der Vermehrung muss die DNA noch sichtbar gemacht werden. Dies erfolgt mittels Gelelektrophorese und anfärben der DNA durch Fluoreszenzfarbstoffe. Bei erfolgreicher PCR kann man auf dem Gel eine Bande erkennen, die durch die Primer eine festgelegte Länge hat. Die PCR ermöglicht den spezifischen Nachweis von geringsten Mengen von Nucleinsäuren und hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen [1,2].

## **7. Therapie**

Meningokokkeninfektionen werden mit Hilfe der  $\beta$  – Lactamantibiotika therapiert. Alle  $\beta$  – Lactamantibiotika besitzen in ihrem Molekül einen  $\beta$  – Lactam – Ring, der als antibakteriell aktives Zentrum gilt. Zu den bevorzugten Gruppen zur Therapie einer Meningokokkeninfektion gehören das Penicillin G, die Cephalosporine der 3. Generation und die Carbapeneme.

Die gesamte Gruppe der  $\beta$  – Lactamantibiotika wirkt durch Hemmung der Transpeptidase bakterizid. In der Mureinschicht der Bakterienzelle ist der wichtigste Bestandteil, das N – Acetylmuraminsäure – Dekapeptid, enthalten. Aufgrund der Ähnlichkeit der  $\beta$  – Lactamantibiotika mit dem D – Alanin – D – Alanin reagieren die Antibiotika dieser Gruppe mit der entsprechenden Transpeptidase, sodass diese zur Verknüpfung der Zellwand nicht zur Verfügung steht. Die Folgen davon sind, dass das Mureinnetz lückenhaft wird und daraus Zellwandschäden entstehen, welche zur Durchlässigkeit der Zellwand und zur

Lyse der Zelle führen. Extrazelluläre Flüssigkeit dringt in die Bakterienzelle ein, diese platzt und geht zu Grunde.

Neben der Transpeptidase haben sie auch noch die Möglichkeit, andere Proteine zu manipulieren. In der Zellwand befinden sich bakterieneigene Enzyme, die die Zellwand abbauen können und beim normalen Bakterienwachstum dort Umbauvorgänge machen. Diese Enzyme werden durch  $\beta$  – Lactamantibiotika enthemmt, es kommt wiederum zur Autolyse der Bakterienzelle. Gramnegative Bakterien haben eine dünne Mureinschicht, der außen eine Phospholipid – Doppelschicht angelagert ist. Das ist der Grund für die hohe Resistenzrate.

$\beta$  – Lactamantibiotika wirken nicht im Zellinneren, weil sie das Plasmalemm der Wirtszelle nicht überwinden können.

Die Therapie des Waterhouse – Friederichsen – Syndrom ist die Therapie der Grunderkrankung. Bei der Meningokokkeninfektion haben die antibiotische Therapie der Sepsis und die Schockbekämpfung mittels Flüssigkeitssubstitution, Katecholaminen, Azidoseausgleich und Steroide Vorrang [1,6,11,13,14].

## 7.1 Penicillin G

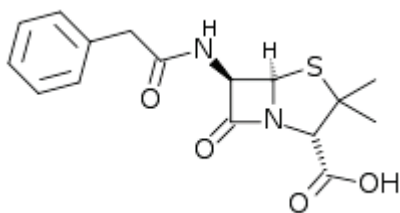


Abb. 2 Penicillin G [41]

Penicilline werden vom Schimmelpilz *Penicillium notatum* gewonnen und halbsynthetisch hergestellt.

Penicillin G muss parenteral zugeführt werden, weil das Medikament nicht säurestabil ist, dadurch von der Magensäure aufgelöst werden würde und nicht mehr wirksam wäre. Es durchdringt nur schwer Zellbarrieren und kommt daher im Liquor cerebrospinalis in geringeren Konzentrationen als im Serum vor. Finden an der Zellwand entzündliche Reaktionen, wie z.B. bei der Meningitis, statt, kann das

Penicillin erheblich leichter diffundieren als bei normalen Bedingungen. Penicillin wird renal filtriert und aktiv über Säuretransportmechanismen sezerniert. Der Serumspiegel fällt sehr schnell ab und hat daher nur eine biologische Halbwertszeit von ca. 30 min. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verminderten Ausscheidungsgeschwindigkeit. Dies muss man bei Dialysepatienten mit einberechnen, denn die Halbwertszeit verlängert sich.

Penicillin G hat eine starke Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien (Bsp. Strepto- und Pneumokokken), gramnegative Bakterien (Bsp. Meningo- und Gonokokken), Anaerobier, Treponema pallidum, Listerien, Spirochäten und Clostridien.

Keine Wirkung haben sie bei Enterobakterien, Pseudomonaden, Enterokokken und Hämophilus.

Streptokokkeninfektionen wie Angina tonsillaris, Scharlach, Erysipel, sowie Syphilis, Diphtherie, Gasbrand, Borrelieninfektionen, Tetanus, sowie Meningokokken- und Pneumokokkeninfektionen werden in erster Linie mit Penicillin therapiert.

Die häufigste Nebenwirkung ist eine allergische Reaktion, die von einer harmlosen Hautirritation bis hin zum schweren anaphylaktischen Schock reichen kann. Die Allergie gegen Penicillin ist dosisunabhängig, weshalb auch schon geringe Mengen eine Reaktion auslösen können. Die Organtoxizität ist relativ niedrig. Nach extrem hohen Dosen kann es zu neurotoxischen Symptomen wie Krämpfen, sensiblen und motorischen Störungen kommen, besonders bei intravenöser Gabe.

Eine weitere Nebenwirkung, die jedoch bei allen Antibiotika auftreten kann, ist die Diarrhoe, die nach Absetzen der Therapie wieder verschwindet. Im Allgemeinen sind Penicilline jedoch gut verträglich [1,13,14].

## 7.2 Cephalosporine der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon)

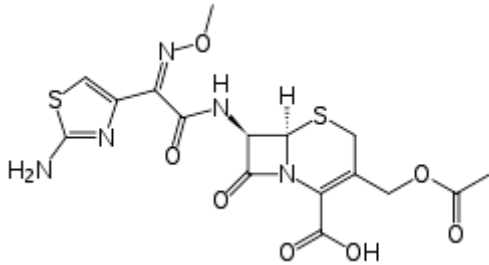


Abb. 3 Cefotaxim [42]

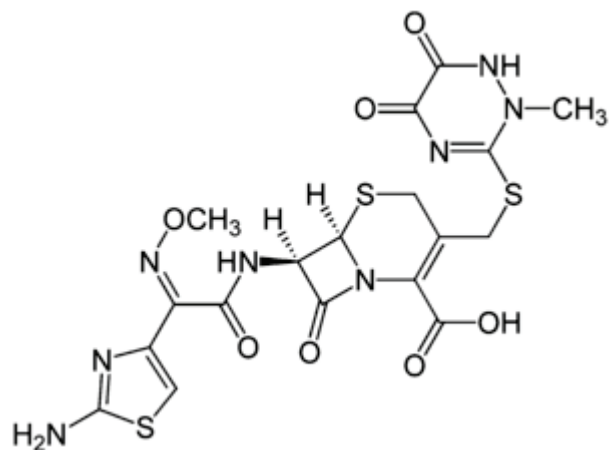


Abb. 4 Ceftriaxon [43]

Cephalosporine leiten sich vom Cephalosporin C ab, das ein Produkt des Pilzes *Cephalosporium acremonium* ist. Sie werden auch zur Gruppe der  $\beta$  – Lactamantibiotika gezählt. Sie besitzen ein Grundgerüst aus 7 – Aminocephalosporansäure. Sie wirken ebenfalls bakterizid durch die Hemmung der Zellwandsynthese. Die Einteilung der Cephalosporine erfolgt in Generationen, gleich dem zeitlichen Auftreten am Markt. Der  $\beta$  – Lactam Ring kann von bakteriellen Enzymen, den  $\beta$  – Lactamasen gespalten werden. Von diesem Enzym gibt es viele Isoenzyme, wobei 2 von Bedeutung in der Therapie sind. Dies sind Penicillinase und Cephalosporinase. Aus diesem Grund wirken Cephalosporine bei Penicillinase bildenden grampositiven Erregern meist, auch wenn Penicilline nicht mehr wirken. Cephalosporine sind Induktoren der Penicillinase, hierauf beruht die Resistenzbildung der Penicilline bei der Therapie von grampositiven

Keimen mit Cephalosporinen. Die Halbwertszeit von Ceftriaxon ist auf Grund der hohen Plasmaeiweißbindung 7-8 Stunden, die von Ceftaxim nur 1 Stunde.

Cephalosporine sind Breitbandantibiotika. Man verwendet sie bei der Therapie schwerer Infektionen auf der Intensivstation, insbesondere der eitrigen Meningitis. Beide haben eine Gewebegängigkeit und erzeugen eine gut wirksame Liquorkonzentration. Die Verabreichung erfolgt hauptsächlich parenteral. Es gibt auch Cephalosporine die oral eingenommen werden können. Cephalosporine sind hochwirksam gegen Meningokokken, Pneumokokken, Hämophilus, Borrelia burgdoferi und Gonokokken. Nicht wirksam sind sie bei Enterokokken, Listerien, Campylobacter, Legionellen, Clostridium difficile, Mykobakterien, Mykoplasmen, Chlamydien und methicillinresistenten Staphylokokken.

Die Nebenwirkungen sind dem der Penicilline ähnlich. Es treten überwiegend allergische Reaktionen, primär an der Haut auf. Ab und zu kommt es nach der Einnahme zu Leuko- und Thrombozytopenie und selten zum anaphylaktischen Schock. Nach oraler Gabe wurden gastrointestinale Beschwerden und nach intramuskulärer Injektion Schmerzen und Gewebeschädigungen beobachtet. Bei hohen Dosierungen können Nierenschäden, vor allem Tubulusnekrosen auftreten. Bei Patienten mit geschädigter Niere ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Cephalosporinen. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist dann vermindert und man muss die Dosis reduzieren.

Die Ausscheidung erfolgt renal oder biliär und bei Gesunden geht sie relativ rasch [1,13].

### 7.3 Carbapeneme (Meropenem, Imipenem)

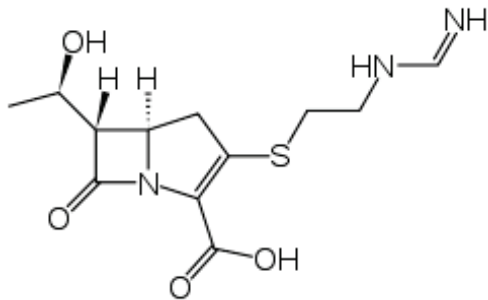


Abb. 5 Meropenem [44]

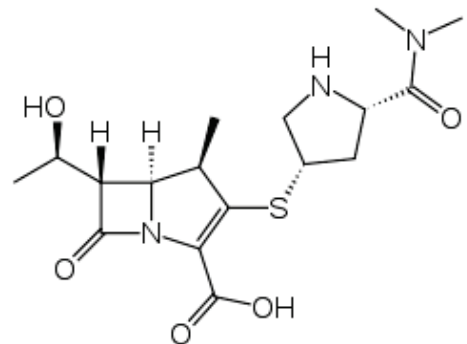


Abb. 6 Imipenem [45]

Carbapeneme haben im Prinzip einen Penicillin - ähnlichen Aufbau, aber ein C – Atom ist an der Stelle des Schwefels und im 5er Ring ist eine Doppelbindung. Die Wirkung ist die gleiche wie bei Penicillin und zwar die Hemmung der Zellwandsynthese. Das Meropenem ist sehr stabil gegenüber fast allen  $\beta$  – Lactamasen und hat ein breites Wirkspektrum. Es wirkt bei fast allen grampositiven und gramnegativen Bakterien und bei Anaerobiern. Die Therapie erfolgt parenteral, weil die Resorption aus dem Darm ungenügend ist. Die Halbwertszeit beträgt eine Stunde und es hat nur eine geringe Plasmaeiweißbindung. Der Wirkstoff wird renal eliminiert. Die Neurotoxizität von Meropenem ist geringer als jene von anderen Carbapenemen und darum ist es zur Therapie der Meningitis zugelassen.

Die Wirkung gegen Enterokokken ist vermindert. Gegenüber Salmonellen und Legionellen besteht keine Wirkung, weil Carbapeneme nicht in der Zelle sondern an der Zellwand wirken.

Die Nebenwirkungen sind gering. Manchmal kommt es zu gastrointestinalen Reaktionen, zur Thrombophlebitis und zur allergischen Reaktion [1,14].

## 8. Prävention

### 8.1 Isolierung

Jeder Patient mit einer invasiven Meningokokkeninfektion muss bis zu 24 Stunden nach Therapie strikt isoliert werden, weil die Ansteckungsgefahr hoch ist [1,6].

### 8.2 Chemoprophylaxe

Menschen die engen Kontakt mit Patienten mit invasiver Meningokokkeninfektion hatten, sollten sofort eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin erhalten. Dies betrifft Personen aus dem gleichen Haushalt, Kindergärten, Schulen, Heimen und alle Personen, die in den letzten 4-5 Tagen länger als 4 Stunden Kontakt hatten. Aber auch Menschen die anderwärtig engen Kontakt hatten, wie bei einer Mund-zu-Mund-Beatmung, nach Küssen oder sexuellem Kontakt sind betroffen.

Durch die Sanierung bereits kolonisierter, aber noch gesunder Personen verhütet die Chemoprophylaxe weitere Erkrankungsfälle und Infektionen.

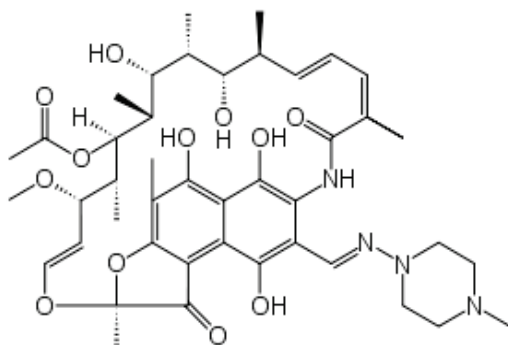


Abb. 7 Rifampicin [46]

Rifampicin ist das Mittel der Wahl bei der Chemoprophylaxe von Meningokokkeninfektionen. Es ist ein Ansamycin – Antibiotikum und hat eine bakterizide Wirkung durch die Hemmung der bakteriellen RNA – Polymerase. Die Hauptindikation dieses Antibiotikums ist neben der Meningitisprävention und der Sanierung der Meningokokkenträger noch die Kombinationstherapie der Tuberkulose und der Lepra. Das Wirkspektrum reicht von *M. tuberculosis*, *M. leprae*, Staphylokokken, MRSA, Streptokokken, Enterokokken, Neisserien, Hämophilus, Legionellen, Brucellen bis zu *Chlamydia trachomatis*. Resistenzen bilden sich bei *M. tuberculosis* nach mehreren Wochen bei der Gabe einer Monotherapie. Rifampicin wird hauptsächlich oral verabreicht, kann aber auch intravenös gegeben werden. Oral wird es gut resorbiert, verteilt sich gut im Gewebe und wirkt auch intrazellulär. Die Therapie wird bei Prophylaxe 2 Tage verabreicht. Ausgeschieden wird Rifampicin sowohl hepatisch als auch renal. Durch die Gabe dieses Antibiotikums können sich der Speichel, der Urin, der Stuhl, der Schweiß oder die Kontaktlinsen orange verfärben. Bei akuter Hepatitis und schweren Leberschäden darf es nicht verabreicht werden, weil die Transaminasen ansteigen können. Auch Schwangere dürfen es nicht verabreicht bekommen, weil die Substanz teratogen wirkt. Stattdessen sollte man diese Personen mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin therapieren. Zu den Nebenwirkungen zählen neben Transaminasenanstieg, Neutro- und Thrombozytopenie, gastrointestinale und zentralnervöse Störungen, allergische Reaktionen, sowie Nierenversagen durch interstitielle Nephritis, Tubulusnekrosen oder Rindennekrosen [1,6,9].

### **8.3 Schutzimpfung**

Gegen die Serotypen A, C, W<sub>135</sub> und Y gibt es Impfstoffe, aber für den bei uns am häufigsten vorkommende Serotyp B wurde noch keiner entwickelt. Die Impfung wird für alle Kinder und Jugendlichen empfohlen, vor allem bei Eintritt in Gemeinschaftswohnheimen. Im Erkrankungsfall kann die Impfung auf keinen Fall die Chemoprophylaxe durch Rifampicin ersetzen, aber es wird den Personen, die

im gleichen Haushalt wie der Erkrankte leben empfohlen sich trotzdem impfen zu lassen. Weiteres sollten sich Reisende, die in die Meningokokken – Endemiegebiete reisen, gegen die dort vorherrschenden Serotypen impfen lassen. Beruflich exponierte Menschen und gesundheitlich gefährdete Personen (Immundefekte, Asplenie, Splenektomie) sollten sich durch tetravalente Impfstoffe (A, C, W<sub>135</sub> und Y) schützen.

Der Meningokokkenimpfstoff ist ein Totimpfstoff, daher sind die Nebenwirkungen in erster Linie lokale Reaktionen und selten systemisch. Bei Totimpfstoffen werden abgetötete Erreger oder Teile von diesen, aber kein vermehrungsfähiges Material verwendet. Dem Körper wird eine ganz bestimmte Menge vom antigenem Material zugeführt und damit eine kontrollierte Immunantwort ausgelöst. Vorübergehende Schwäche, Parästhesien und Kopfschmerzen können manchmal vorkommen, aber bleibende Schäden wurden kaum beobachtet. Der Schutz beträgt je nach verwendetem Impfstoff 75-100% gegenüber den jeweiligen Meningokokkenstämmen. Die Schutzdauer hängt auch von der Art der Impfung 3 Jahre bis eventuell lebenslang. In Österreich stehen monovalente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken C (MEC) ab dem vollendeten 2. Lebensmonat und ein tetravalenter Polysaccharidimpfstoff gegen die Serotypen A, C, W<sub>135</sub> und Y (MEN) ab dem vollendeten 2. Lebensjahr und für Erwachsenen zur Verfügung. Ab 2010 soll ein 4 – fach A, C, W<sub>135</sub> und Y Konjugatimpfstoff zugelassen und für Kinder ab 11 Jahren zur Verfügung stehen. Die Impfung kann mit allen Tot- und Lebendimpfungen ohne zeitliche Abstände verabreicht werden. Es muss jedoch darauf hin gewiesen werden, dass die Impfung nicht vor der eitrigen Meningitis durch andere Erreger schützt.

Beim Konjugatimpfstoff sind die Teile der Bakterienhülle zusätzlich an ein Eiweiß gebunden, damit eine bessere Immunantwort erzielt wird. Die Gabe von Kapselpolysacchariden führt zur Bildung opsonierender Antikörper gegen den entsprechenden Serotyp. Der einzige Nachteil der Konjugatimpfstoffe ist jener, dass der Schutz nur ca. 3 – 5 Jahre gegeben ist.

Im Allgemeinen sollte man den Konjugat- dem Polysaccharidimpfstoff vorziehen, weil sie den Vorteil der besseren immunologischen Gedächtnisantwort und klinisch eine ausgeprägtere Herdimmunität erzeugen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass diese Impfstoffe bereits Säuglingen ab dem 2. Lebensmonat gegeben werden können [1,6,11,15,16,17].

<b>Meningokokken-Impfschema in Abhängigkeit vom Alter bei der Erstimpfung</b>			
Erstimpfung	Impfung im		
	1. Lj	2. Lj	11. – 13. Lj
im 1. Lebensjahr	<b>2x MEC*</b>	<b>1x MEC</b>	<b>1x MEC</b>
im Alter von 1 bis 10 Jahren		<b>1x MEC</b>	<b>1x MEC</b>
ab dem 11. Lebensjahr			<b>1x MEC</b>

\* 8 Wochen Abstand zwischen den MEC-Impfungen

\*\* Die Impfung ab dem 11. Lebensjahr soll den 2. Erkrankungsgipfel im Jugendalter (14-16 Jahre) berücksichtigen.

**Tabelle 1: Österreichische Impfschema**

#### **8.4 Meldepflicht**

Im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes sind namentlich der Verdacht, die Erkrankung, sowie der Tod an Meningokokkenmeningitis und –sepsis zu melden. Es muss auch der direkte Nachweis von *Neisseria meningitidis* durch Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen Substraten gemeldet werden [1,2].

### **9. Prognose**

Meningokokkeninfektionen sind ernstzunehmende Erkrankungen. Je weiter fortgeschritten die Krankheit bei Therapiebeginn ist, desto schlechter ist die Prognose. Am schlimmsten betroffen sind Kleinkinder, Jugendliche, alte Menschen und immungeschwächte Personen. Die Infektion zeigt sich vielfach am Anfang nur mit hohem Fieber und einigen Petechien. Um diese für Meningokokken typischen Hautveränderungen nicht zu übersehen, muss man die Patienten genauestens untersuchen. Dies beinhaltet das komplette Ausziehen, auch das Entfernen der Windel. Das Fortschreiten der Infektion erfolgt ziemlich rasch, und die Erkrankung kann in nur wenigen Stunden lebensbedrohlich werden.

Die Letalität der Meningokokkeninfektion ist hoch, in etwa 11%. In Österreich sind 2008 von 95 Neuerkrankten 10 Patienten an dieser Krankheit und ihren Folgen verstorben.

Selbst wenn man die Erkrankung überlebt, haben die Patienten mit den oftmals schlimmen Folgen zu leben. Nach einer fulminanten Meningokokkensepsis oder nach dem Waterhouse – Friderichsen – Syndrom können im schlimmsten Fall großflächige Narben, Organschäden und Enzephalopathien entstehen und manchmal müssen sogar Akren oder Extremitäten amputiert werden. Weitere Komplikationen können Arthritis, Perikarditis, Myokarditis und Pneumonien sein.

Der beste Schutz gegen diese Infektionskrankheit ist die Schutzimpfung, sie sollte daher jedem empfohlen werden. Das Problem ist nur, dass der in Österreich am häufigsten auftretende Serotyp B ist und gegen diesen noch kein Impfstoff verfügbar ist.

Sollte auch nur der geringste Verdacht einer Meningokokkeninfektion bestehen, muss umgehend mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden [2,6,7]!

## **B) Praktischer Teil**

### **1. Datenerhebung**

Für meine Diplomarbeit führte ich eine retrospektive Single Center Analyse über Meningokokkeninfektionen in der Zeit von Jänner 2004 bis Jänner 2010 an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Leoben durch. Im Rahmen meiner Famulatur an diesem Krankenhaus habe ich die benötigten Daten erhoben.

Mein erstes Ziel war heraus zu finden, wie sich die einzelnen Fälle hinsichtlich Geschlechterverteilung, Erkrankungsalter, Symptomen, präklinischer Versorgung, klinischer Versorgung, Therapie, Laborbefunden, Aufenthaltsdauer, Serotypen und Outcome unterscheiden bzw. welche Gemeinsamkeiten man entdecken kann.

Im Anschluss daran möchte ich die erhobenen Daten des LKH Leoben mit nationalen und internationalen Ergebnissen vergleichen, um auf zu zeigen, wie sich die Meningokokkeninfektionen in anderen Ländern und Kontinenten äußern.

### **2. Patientenkollektiv**

Ich habe mein Patientenkollektiv in der Zeit von 1.1.2004 bis 31.1.2010 gewählt. In diesem Zeitraum wurden 20 Personen mit schweren Meningokokken – Infektionen versorgt, wovon 12 Buben und 8 Mädchen betroffen waren. Der/Die jüngste Patient/In war 2,5 Monate und der/die älteste 17,5 Jahre. Alle wurden im LKH Leoben an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde stationär aufgenommen und behandelt. Das Einzugsgebiet des LKH Leoben erstreckt sich auf die gesamte Obersteiermark, während Graz das Zentrumsspital für die übrige Steiermark darstellt. Als Grundlage der Datenerhebung diente mir MEDOCS, ein Computerprogramm, in dem jegliche Patientendaten dokumentiert und gespeichert werden. Während meiner 3wöchigen Famulatur am LKH Leoben hatte

ich unter der Aufsicht meines Betreuers Zugang zum Computersystem und konnte alle für meine Diplomarbeit benötigten Daten erheben. Hierfür musste ich alle Arztbriefe und Labordaten der einzelnen Kinder analysieren und die für mich relevanten Daten erfassen und auswerten.

Die für mich wichtigen Informationen waren: Alter bei Erkrankung, Geschlechterverteilung, Wohnort, Jahresverteilung, Monatsverteilung, klinische Symptome, präklinische Notfallversorgung, Verdachtsdiagnose, klinische Zustand bei Aufnahme, Zeit von den ersten Symptomen bis zur Aufnahme, Therapie, Differenzialblutbild, Gerinnungswerte, Entzündungsparameter, Komplikationen, Outcome, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie die jeweiligen Serotypen.

### 3. Auswertung der Daten

#### 3.1. Neuerkrankungen/Jahr

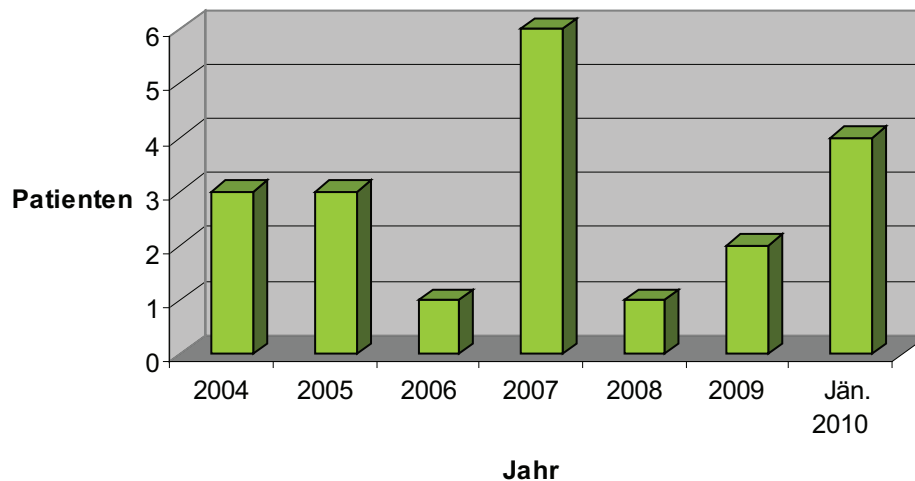


Diagramm 1: Neuerkrankungen/Jahr in Österreich

Im Zeitraum von 1.1.2004 bis 31.1.2010 wurden an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Leoben 20 Meningokokkeninfektionen behandelt. An der Grafik lässt sich erkennen, dass im Jahr 2007 mit Abstand am meisten Kinder

und Jugendliche (nämlich 6) erkrankt sind. In den Jahren 2004, 2005, 2009 und 2010 liegt die Neuerkrankungsrate zwischen 2 und 4 Patienten. Die niedrigste Neuerkrankungsrate war in den Jahren 2006 und 2008 zu verzeichnen, mit jeweils 1 Fall.

### 3.2. Neuerkrankungen im Jahresverlauf

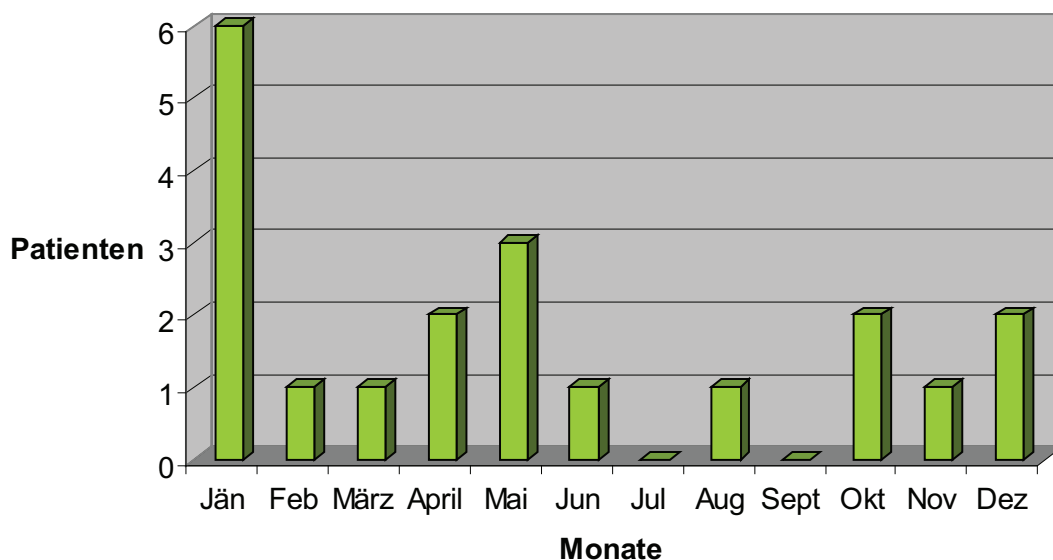
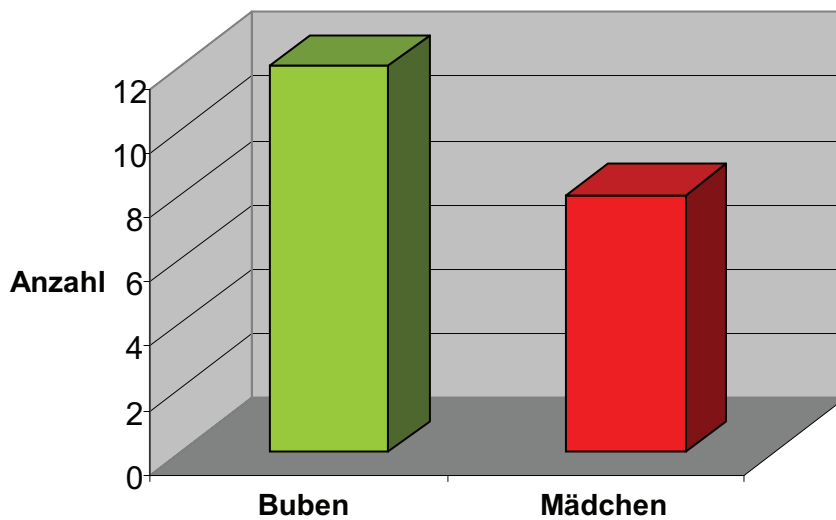


Diagramm 2: Neuerkrankungen im Jahresverlauf in Österreich

In den Wintermonaten (Dezember – März) waren die meisten Neuerkrankungen zu beobachten. Am zweit häufigsten treten Meningokokkeninfektionen in den Monaten April und Mai auf. Deutlich weniger Erkrankungen findet man in den Sommermonaten (Juni – September), wo sie nur vereinzelt vorgekommen sind.

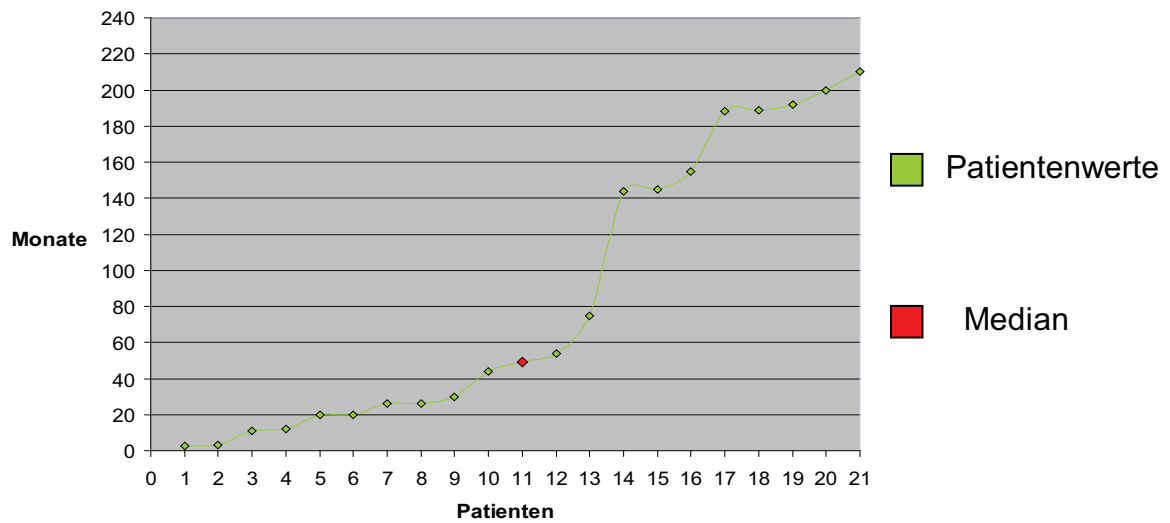
### 3.3. Geschlechterverteilung



**Diagramm 3: Geschlechterverteilung in Österreich**

In der Obersteiermark sind in im Beobachtungszeitraum 12 Buben und 8 Mädchen an Meningokokkeninfektionen erkrankt. Es sind zwar mehr Buben betroffen, aber bei einer Patientengesamtzahl von 20 ist dies kein signifikanter Wert und man kann daher nicht sagen, dass eine Meningokokkeninfektion geschlechterabhängig ist. Die Ergebnisse der Obersteiermark decken sich somit mit der allgemeinen Literatur. Es wird nirgends ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Infektion beschrieben.

### 3.4. Alter bei Neuerkrankung



**Diagramm 4: Alter bei Neuerkrankung in Österreich**

Die Kinder und Jugendlichen waren bei Erkrankung zwischen 2,5 Monaten und 210 Monaten (=17,5 Jahre). Der Median befindet sich bei 49 Monaten (4 1/12 Jahre), das heißt 10 Kinder waren bei Erkrankung unter diesem Alter und 10 Kinder bzw. Jugendliche waren älter. An der Grafik lässt sich zwar erkennen, dass im jugendlichen Alter sich die Neuerkrankungen gehäuft haben, doch im Kleinkindesalter kamen die Infektion nur vereinzelt vor. Das Fehlen des „Kleinkindergipfels“ könnte jedoch durchaus auf die relativ geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

### 3.5. Wohnort der Erkrankten



Diagramm 5: Wohnort der Erkrankten in der Steiermark

Die gesamte Obersteiermark ist das Einzugsgebiet der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde im LKH Leoben. Wie man auf der Straßenkarte der Steiermark mit eingetragenen Erkrankungsfällen erkennen kann, verteilen sich die Neuerkrankungen der Meningokokkeninfektionen gleichmäßig über das gesamte Einzugsgebiet. Im Raum Leoben treten zwar gehäuft Infektionen auf, was sich jedoch auf die höhere Bevölkerungsdichte in diesem Gebiet zurück führen lässt. Somit kann man auch keinen Zusammenhang zwischen Meningokokkeninfektionen und geographischer Lage erkennen.

### 3.6. Klinische Symptome (Wie wurden die Patienten auffällig?)

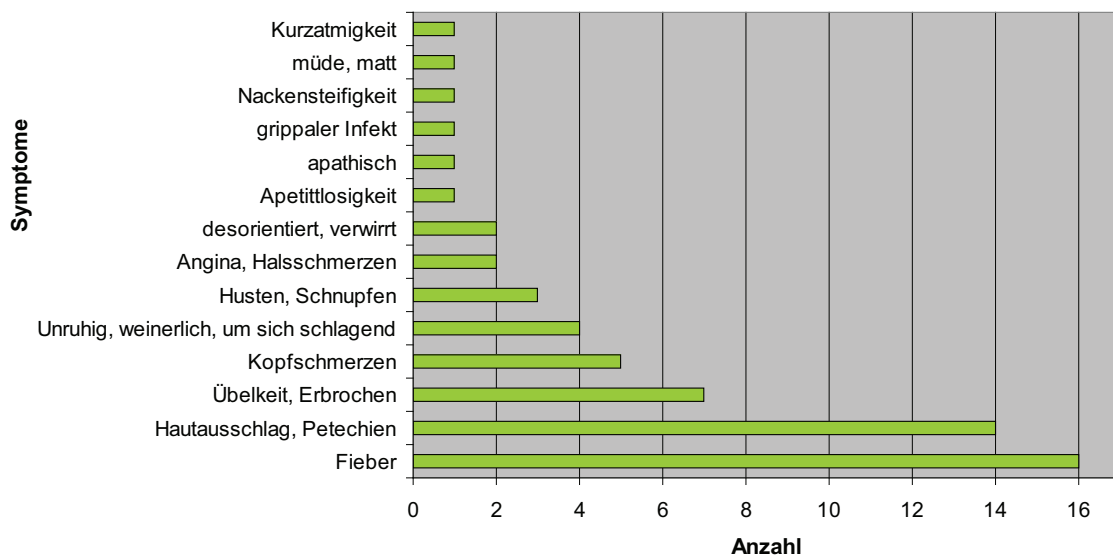
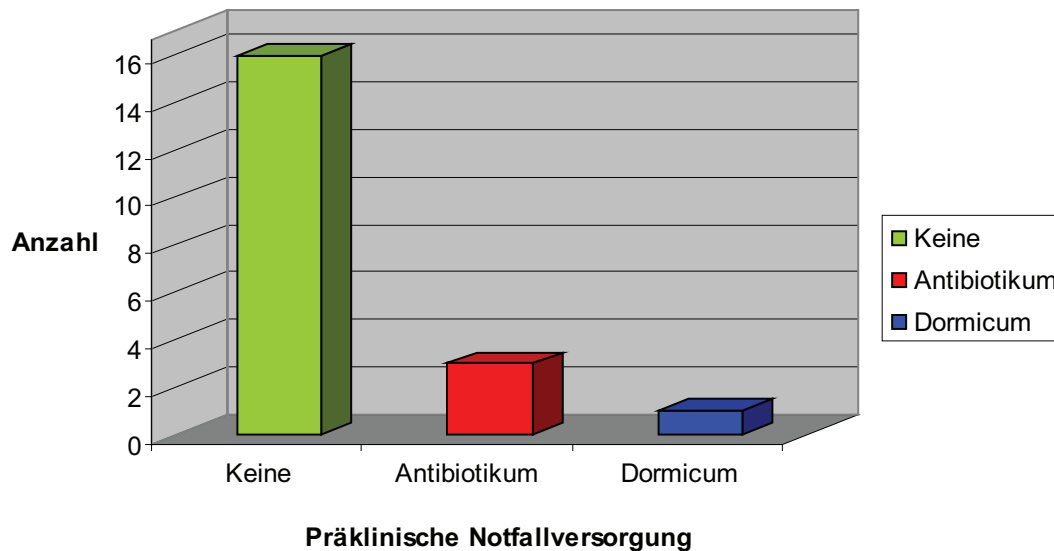


Diagramm 6: Klinische Symptome (Wie wurden die Patienten auffällig?)

Fast alle Patienten hatten Fieber (16 von 20) und einen Hautausschlag (14 von 20) als erste klinische Symptome. Fieber alleine wäre noch nicht auffällig für eine Meningokokkeninfektion, aber der Zusammenhang mit den Hautveränderungen, der Übelkeit und den Kopfschmerzen spricht schon deutlicher für das oben genannte Krankheitsbild. Weitere Symptome waren Unruhe, Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Verwirrtheit, Appetitlosigkeit, grippaler Infekt, Müdigkeit, Mattigkeit und Kurzatmigkeit. Auffällig ist, dass die Nackensteifigkeit präklinisch nur einmal vorkam, obwohl sie in vielen Lehr- und Fachbüchern als eines der Hauptsymptome genannt wird.

### 3.7. Präklinische Notfallversorgung



**Diagramm 7: Präklinische Notfallversorgung**

Das Ergebnis der statistischen Auswertung über die präklinische Notfallversorgung war erstaunlich. Demnach haben 80% (16 Patienten) der Patienten präklinisch keine Therapie erhalten. 1 Kind/Jugendlicher bekam Dormicum zur Beruhigung, und nur 3 Patienten erhielten ein Antibiotikum.

Einschränkend bei dieser Beobachtung könnte sein, dass in Einzelfällen eine präklinische Behandlung zwar gesetzt, aber nicht dokumentiert wurde. Insgesamt dürfte jedoch in den allermeisten Fällen vor stationärer Aufnahme keine spezifische Therapie eingeleitet worden sein.

### 3.8. Verdachtsdiagnose

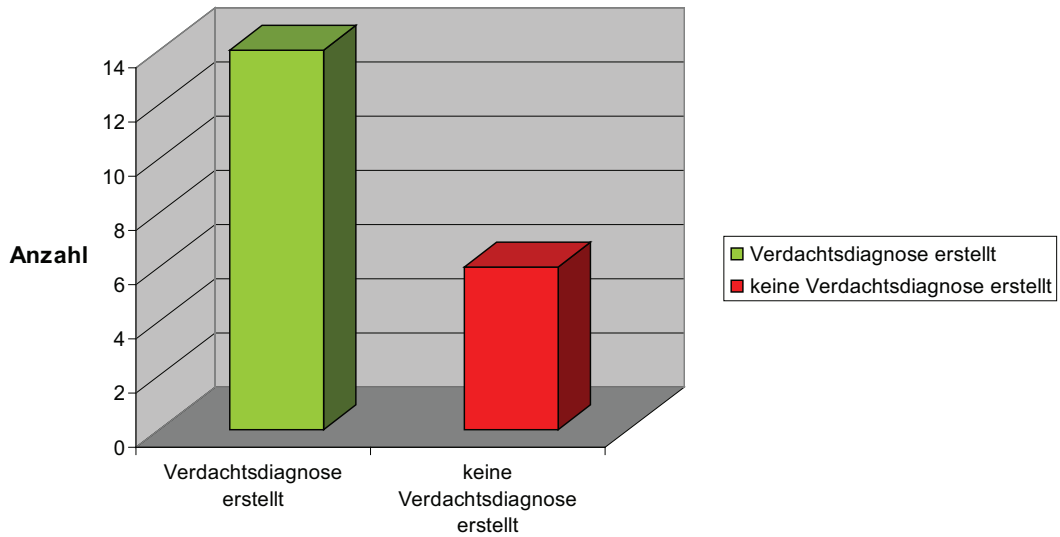


Diagramm 8: Verdachtsdiagnose

In 70% (14 Personen) der Fälle wurde eine Verdachtsdiagnose erstellt, wovon wiederum 70% (10 Personen) mit der Verdachtsdiagnose Meningokokken – Infektion eingewiesen wurden. Somit wurde in 50% der Fälle die richtige Diagnose gestellt.

### Bestätigte Meningokokkeninfektionen

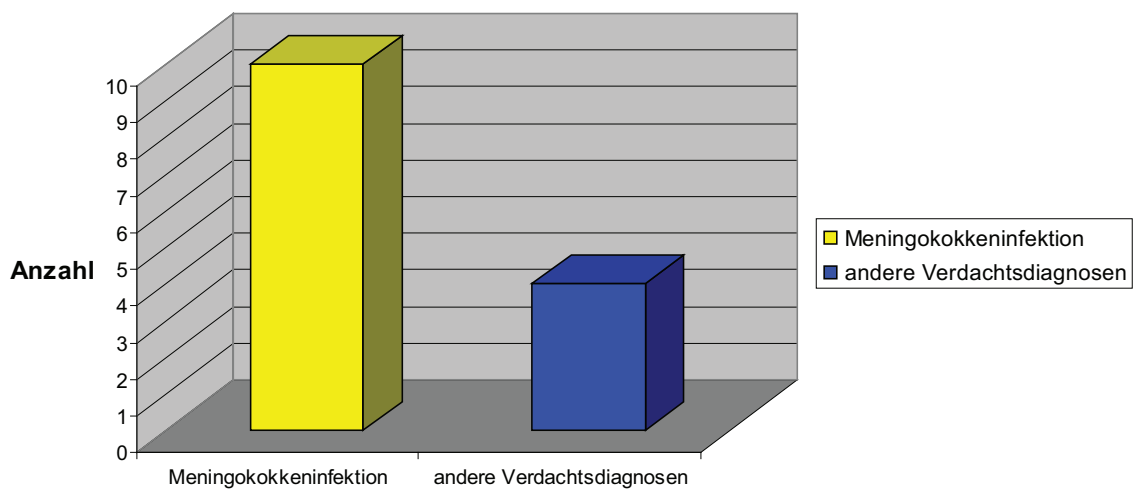


Diagramm 9: Bestätigte Meningokokkeninfektionen

Es ist nach dieser Erhebung umso erstaunlicher, dass nur 3 Kinder/Jugendliche präklinisch mit einem Antibiotikum antherapiert wurden, obwohl bei der Hälfte der Patienten die Verdachtsdiagnose richtig gestellt wurde.

### 3.9. Klinische Symptome bei Aufnahme ins LKH Leoben – Eisenerz

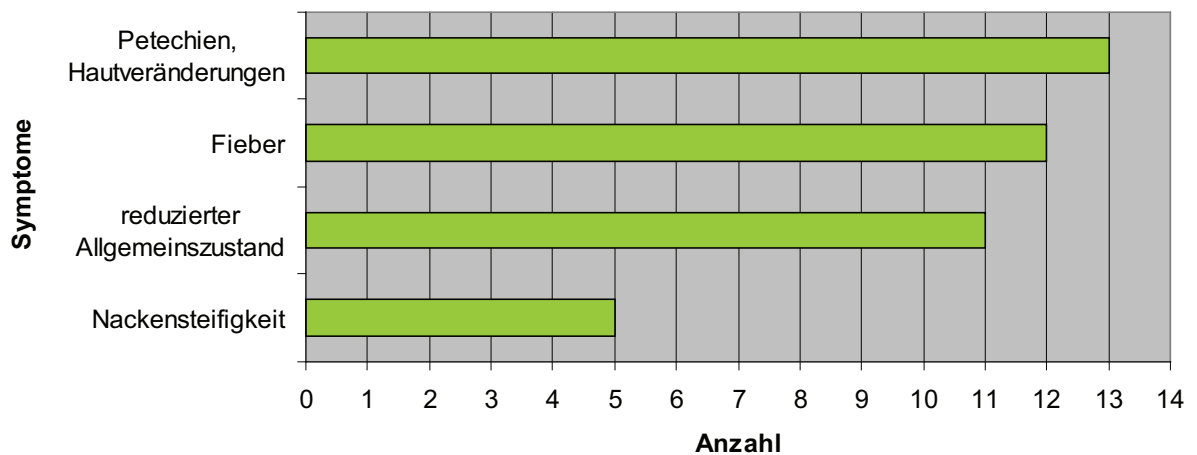


Diagramm 10: Klinische Symptome bei Aufnahme ins LKH Leoben - Eisenerz

Bei der Erstuntersuchung im LKH Leoben wurden folgende klinischen Symptome am häufigsten festgestellt: Petechien und Hautveränderungen, Fieber, verminderter Allgemeinzustand und Nackensteifigkeit.

Wie wir bereits unter Punkt 3.7. bei den präklinischen Symptomen erwähnten, sind Hautveränderungen und Fieber in fast allen Fällen vorhanden. Der verminderte Allgemeinzustand lässt sich zum Teil auch durch das Fieber erklären, denn die Patienten sind zum Teil schwer krank. Interessant ist, dass bei den präklinischen Symptomen die Nackensteifigkeit nur bei 1 Patienten aufgetreten ist, bei der Aufnahme ins Krankenhaus immerhin schon bei 5. Entweder wurde im Vorfeld nicht speziell darauf geachtet, oder es muss die Krankheit weiter fortgeschritten und Nackensteifigkeit sekundär aufgetreten sein.

Bei der Erstuntersuchung fielen noch weitere Symptome auf, und zwar blasse Haut, trockene Zunge, halonierte Augen, trockene Lippen, starker Husten, Tachypnoe, Tachykardie, abgeschwächte Reflexe, Verwirrtheit, und einige

Patienten waren gar nicht ansprechbar. Ein Kind wurde bereits mit einem Herz-Kreislaufstillstand ins LKH Leoben eingeliefert.

### 3.10. Zeit bis die Erkrankten ins Krankenhaus eingeliefert wurden

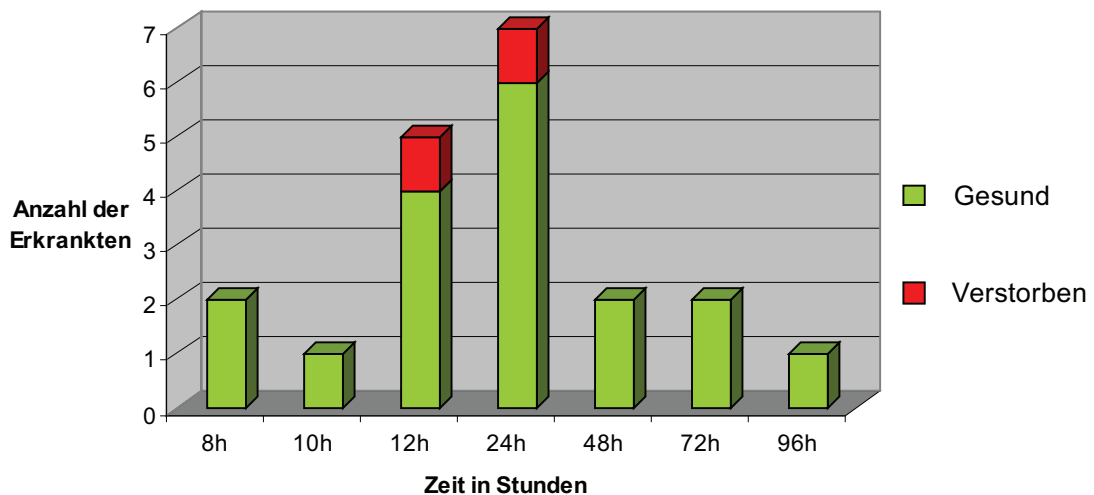


Diagramm 11: Zeit bis die Erkrankten ins Krankenhaus eingeliefert wurden

Im Durchschnitt vergingen 24 Stunden von Krankheitsbeginn bis zur Einlieferung der Patienten ins Krankenhaus. Das kürzeste Intervall zwischen Erstsymptomen und Krankenhaus Aufnahme betrug 8 Stunden, das längste 96 Stunden.

In weiterer Folge 2 verstorbene Patienten wurden 12 Stunden bzw. 24 Stunden nach Krankheitsbeginn im LKH Leoben eingeliefert. Das heißt, der Grund für ihren Tod war nicht oder nicht ausschließlich eine verspätete Einweisung ins Krankenhaus, sondern vermutlich ein besonders foudroyanter Krankheitsverlauf.

### 3.11. Therapie

Im LKH Leoben wurden alle Kinder mit Ceftriaxon i.v., einem  $\beta$  – Lactamantibiotikum und mit parenteraler Flüssigkeitszufuhr behandelt.

Manche erhielten Schmerzmittel wie Fentanyl, Perfalgan, Mexalen, Nubain, Novalgin, Parkemed, Brufen, Tramal, andere Dormicum zur Beruhigung. Bezüglich Blutgerinnung wurden vereinzelt Heparin, Lovenox, Antithrombin III, Erythrozytenkonzentrate, Octoplas, Fresh Frozen Plasma und Antithrombin gegeben.

Zovirax, Nexium, Optinem und Elektrolyte sind an einzelne Patienten verabreicht worden.

### 3.12. Weißes Blutbild

#### 3.12.1. Leukozyten

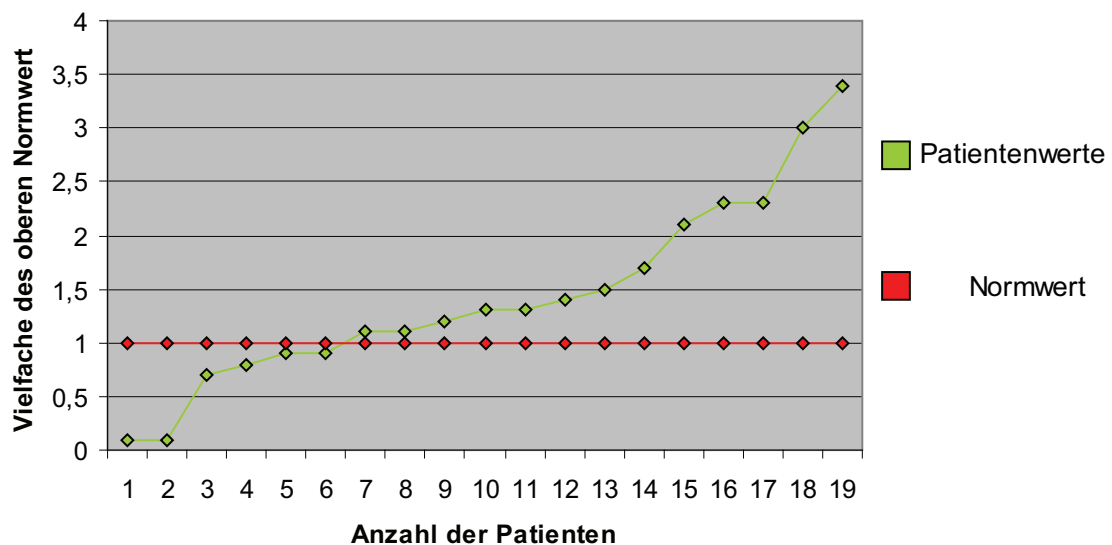


Diagramm 12: Leukozyten

Bis auf wenige Ausnahmen hatten alle Kinder eine Leukozytose, wobei maximal das 3,5fache des oberen Normwertes erreicht wurde. 2 von 20 Kindern hatten allerdings auch eine ausgeprägte Neutropenie bzw. Leukopenie.

### 3.12.2. Thrombozyten

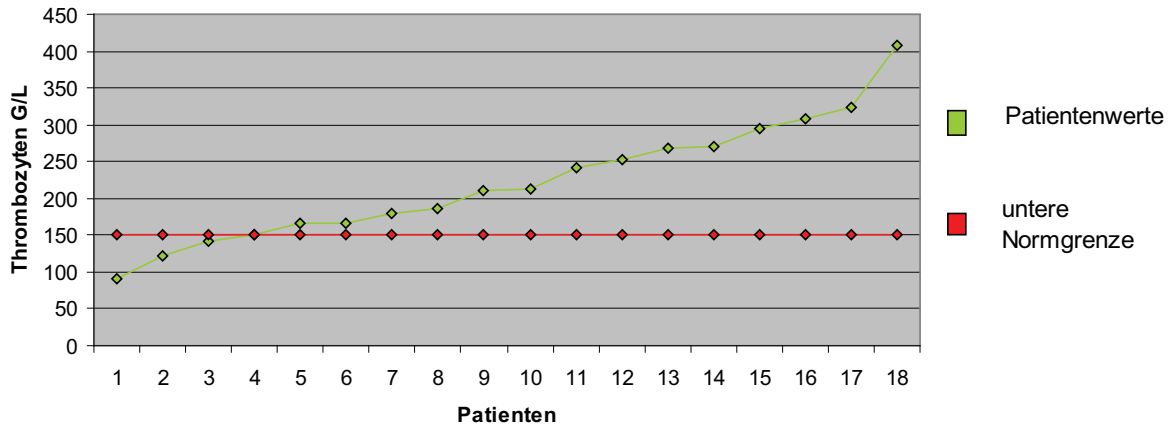


Diagramm 13: Thrombozyten

Die Thrombozytenanzahl lag bei drei Kindern außerhalb der Norm (140 – 440 G/L), wobei es bei allen drei Patienten eine Thrombopenie war. Die übrigen Patienten hatten zur Zeit der Untersuchung einen Normwert.

### 3.12.3. Neutrophile Granulozyten

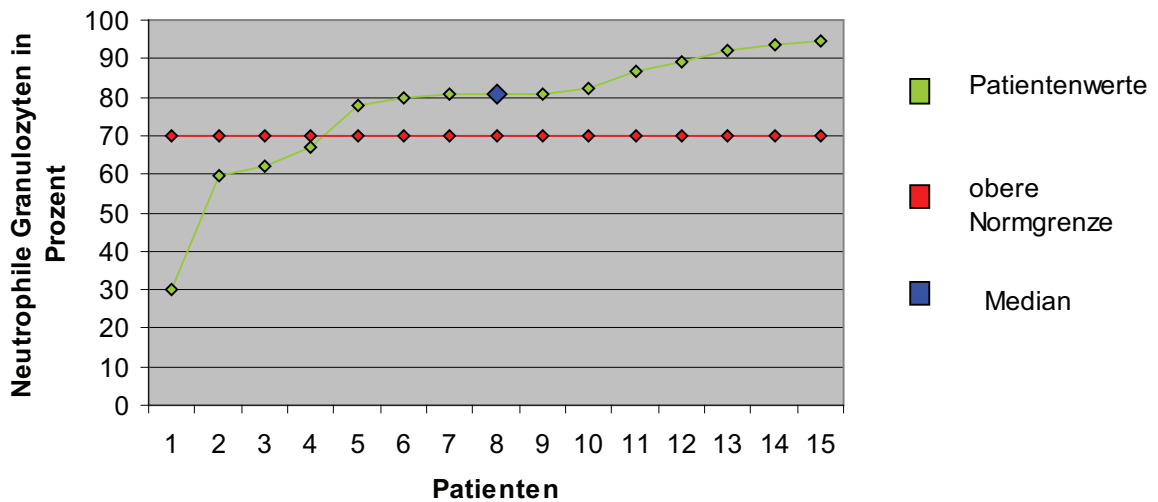


Diagramm 14: Neutrophile Granulozyten

Bei den neutrophilen Granulozyten war ein Patient hochgradig neutropenisch, 3 waren im Normbereich (55 – 70%) und bei 16 von 20 Patienten bestand eine relative Erhöhung des neutrophilen Anteils.

### 3.13. Gerinnung

#### 3.13.1. Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit

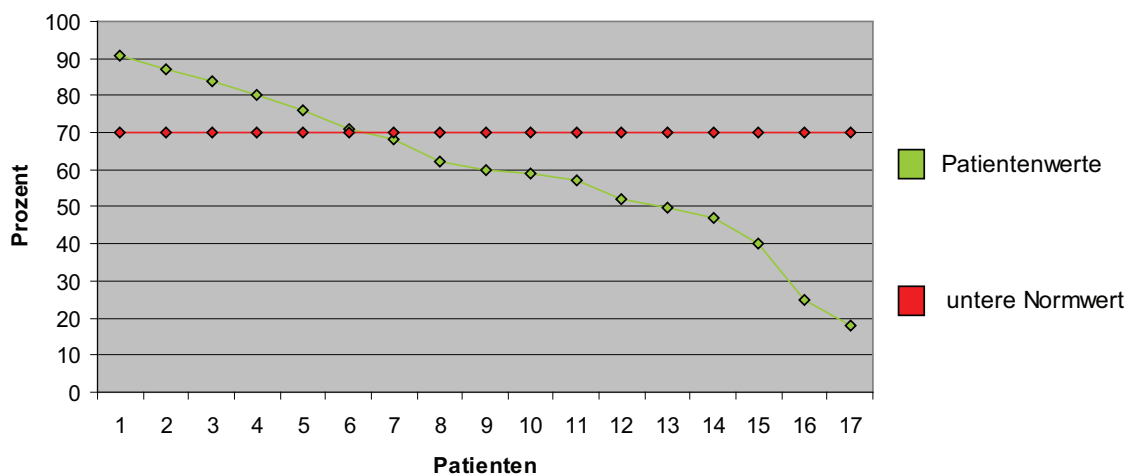


Diagramm 15: Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit

Der Normwert der Thromboplastinzeit beträgt bei Neugeborenen > 50% und bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 70 – 100%. 11 Patienten waren unter dem Normwert.

### 3.13.2. Partielle Thromboplastinzeit

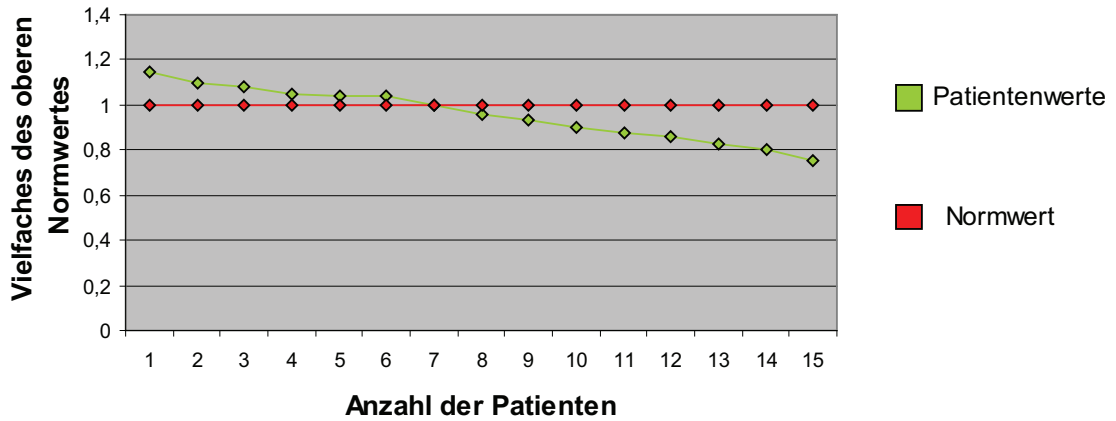


Diagramm 16: Partielle Thromboplastinzeit

Der Normwert der partiellen Thromboplastinzeit beträgt bei Neugeborenen 45–70 sec., bei Kleinkindern 28–45 sec. und bei allen anderen 28–40sec. Wie man an der Graphik erkennen kann, kamen keine extremen Entgleisungen der partiellen Thromboplastinzeit vor. Maximal wurde das 1,15fache des oberen Normwertes erreicht.

### 3.13.3. Fibrinogen

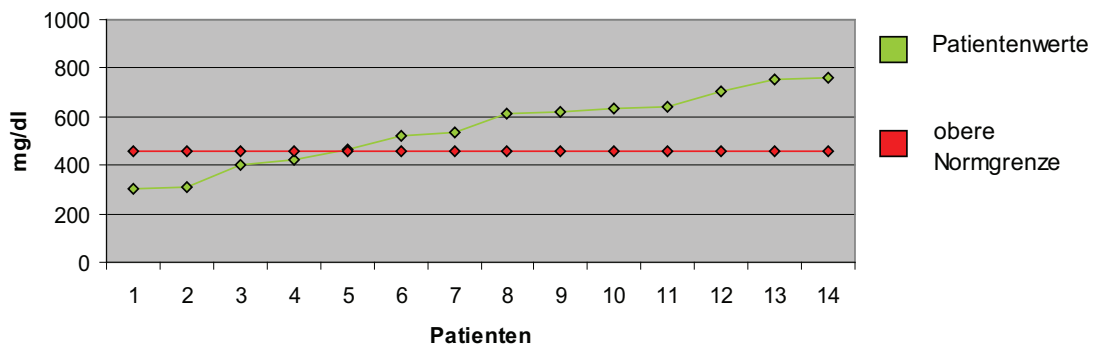
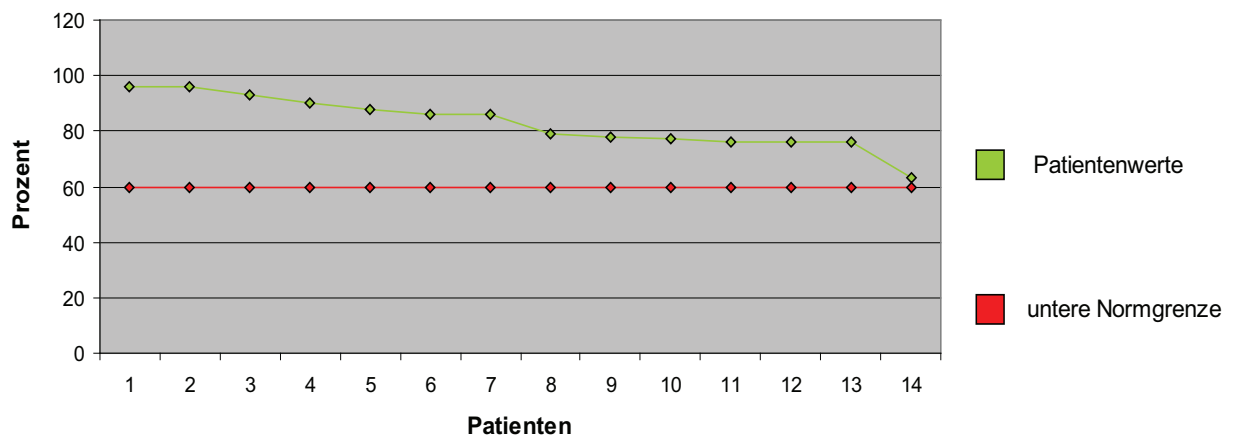


Diagramm 17: Fibrinogen

Der Normwert des Fibrinogens liegt zwischen 160 und 460 mg/dL. Erhöht kann er unter anderem bei Infektionen sein, erniedrigt bei einer Verbrauchskoagulopathie. Bei den Patienten am LKH Leoben lagen nur 4 Werte im Normalbereich, alle anderen waren zu hoch.

### 3.13.4. Antithrombin III (ATIII)



**Diagramm 18: Antithrombin III (ATIII)**

Der Normwert vom AT III liegt zwischen 60 – 120%. Alle Patienten lagen mit ihren Werten bei Aufnahme im Normbereich.

### 3.13.5. D – Dimere

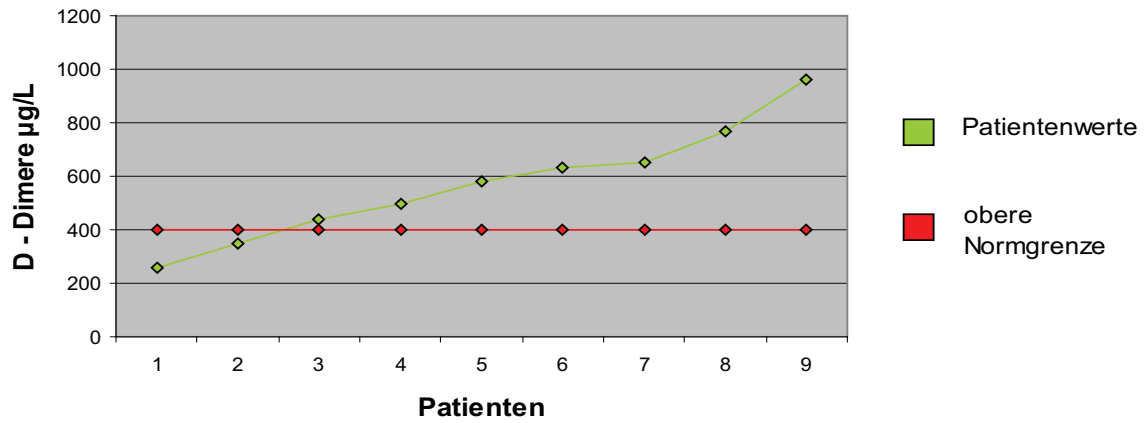


Diagramm 19: D - Dimere

Der Normwert für D - Dimere ist  $< 400 \mu\text{g/L}$ . Nur 2 Patienten hatten Normalwerte in Bezug auf die D – Dimere, alle anderen hatten erhöhte Werte.

### 3.14. C – Reaktive Protein (CRP)

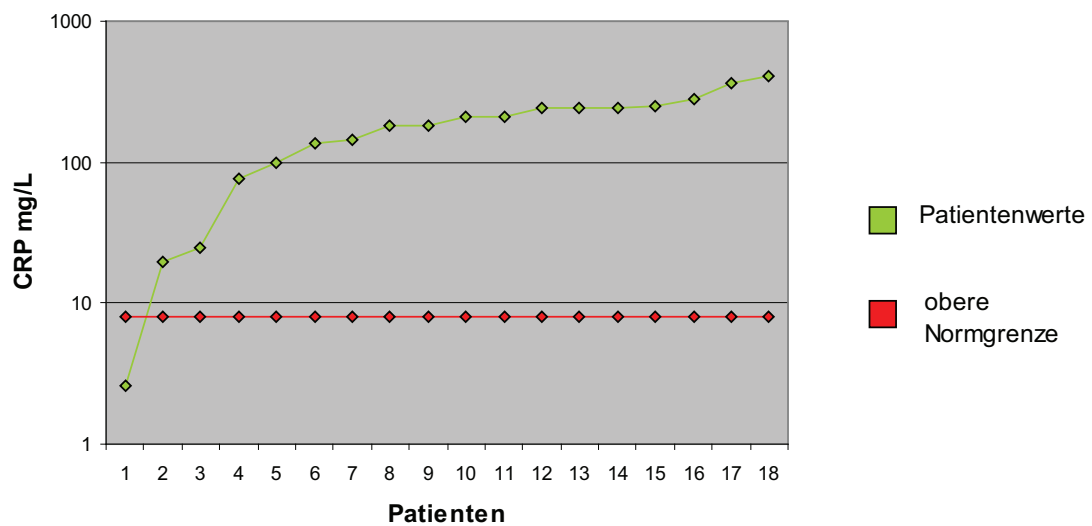


Diagramm 20: C - Reaktive Protein (CRP)

Der Normwert vom CRP ist  $< 8 \text{ mg/L}$ . In der Tabelle wurden die höchsten Werte jedes einzelnen Patienten eingetragen und logarithmisch ausgewertet. Die höchsten Werte wurden bei fast allen am 1. Tag gemessen, nur bei 6 Patienten war der Wert erst am 2. Tag am höchsten. Im Durchschnitt lag der höchste CRP Wert bei  $184 \text{ mg/L}$ , die Spannweite reicht von  $2,6$  bis  $407,4 \text{ mg/L}$ .

### 3.15. Komplikationen

Bei einer schweren Infektion mit Meningokokken können eine Menge und vor allem schwerwiegende Komplikationen entstehen. Aus diesem Grund finde ich es erfreulich, dass 70% (14 Patienten) der Patienten ohne Komplikationen und bleibende Schäden entlassen werden konnten. Bei 2 Patienten kam leider jede Hilfe zu spät, sie erlitten einen Herz- Kreislaufstillstand und sind dann verstorben. Die restlichen Kinder bzw. Jugendlichen hatten vereinzelt Hautnekrosen, die unter Narbenbildung abgeheilt sind, eine respiratorische Insuffizienz, sodass eine Intubation notwendig war, Lungenödem, Gallensteine durch Ceftriaxon – Therapie, und ein Durchgangssyndrom. All diese Komplikationen konnten therapiert und die Patienten gesund entlassen werden.

### 3.16. Outcome

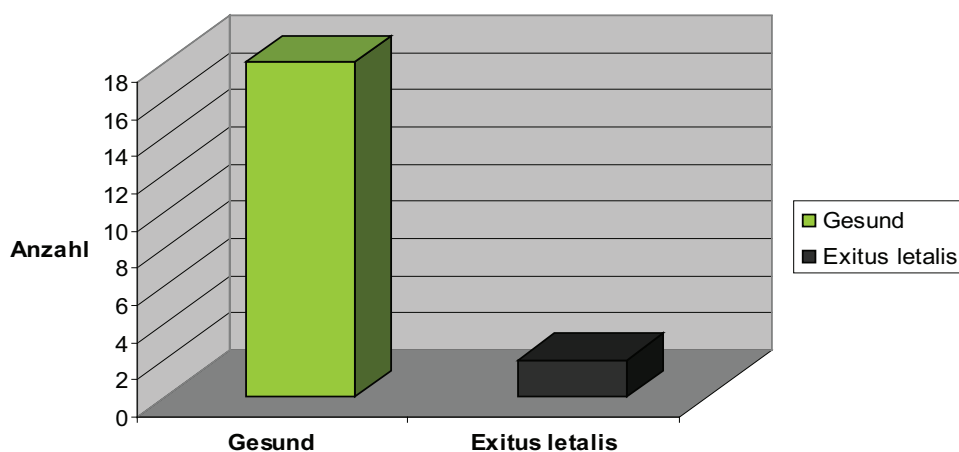
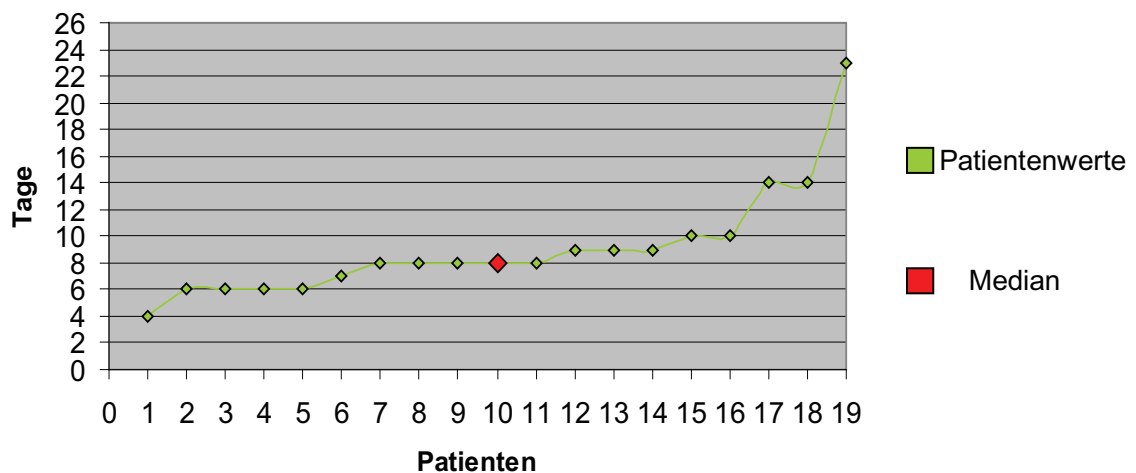


Diagramm 21: Outcome der Kinder und Jugendlichen die an Meningokokken erkrankt waren

Von den 20 Patienten konnten 90% (18 Patienten) gesund und ohne bleibende Schäden nach Hause entlassen werden. 2 Patienten sind an den foudroyant verlaufenden Infektionen verstorben.

### 3.17. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus



**Diagramm 22: Aufenthaltsdauer im LKH Leoben - Eisenerz**

Im Mittel waren die Patienten 8 Tage stationär im Krankenhaus. Die Aufenthaltsdauer reicht von 4 bis 23 Tagen, je nachdem wie schwer die Krankheit ausgeprägt war bzw. welche Folgekomplikationen auftraten. 1 Kind ist bereits auf dem Weg ins LKH verstorben, deswegen sind in der Verweil - Statistik nur 19 Patienten angegeben.

### 3.18. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

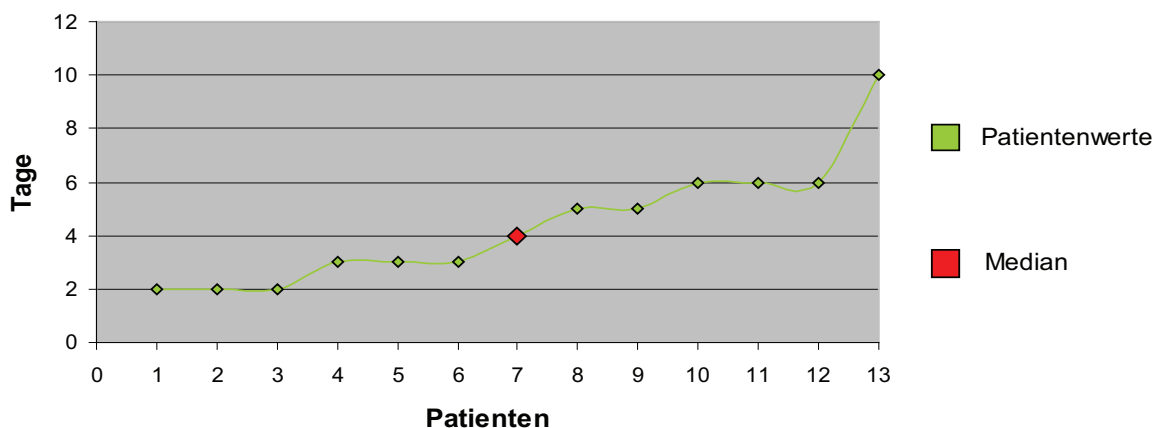


Diagramm 23: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im LKH Leoben - Eisenerz

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug zwischen 2 und 10 Tagen, der Median liegt bei 4 Tagen.

### 3.19. Serotypen

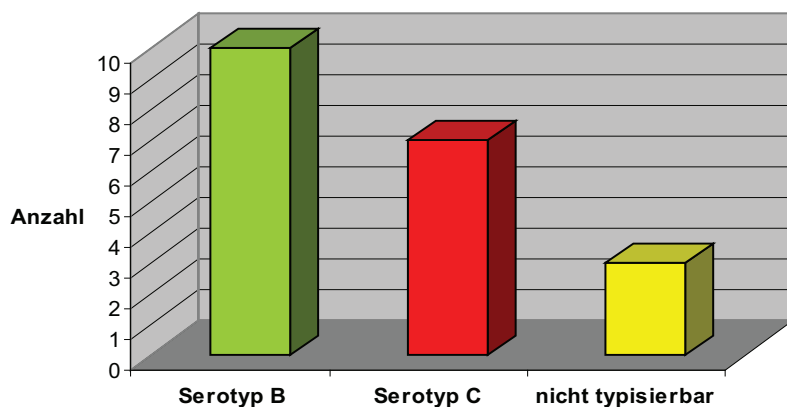


Diagramm 24: Aufteilung der Serotypen der Patienten vom LKH Leoben - Eisenerz

Anhand der Patientendaten erkennt man, dass in der Obersteiermark der Serotyp B am häufigsten vorkommt, er konnte in 50% der Fälle nachgewiesen werden, gefolgt vom Serotyp C mit 35%. Bei 15% konnte kein Serotyp nachgewiesen werden.

## **C) Nationale und Internationale Daten**

Im 3. Teil meiner Diplomarbeit habe ich nationale und internationale Daten über Meningokokken – Infektionen gesammelt, damit ich die Ergebnisse mit den Daten des LKH Leoben - Eisenerz vergleichen kann. Alle Informationen habe ich über das Internet recherchiert.

### **1. Österreich**

#### **1.1 Jahr 2007**

2007 wurden 69 invasive Meningokokken – Erkrankungen und 4 Todesfälle gemeldet. Das ergibt eine Inzidenz von 0,83 Erkrankten/100.000 Einwohner, eine Letalität von 5,8%, sowie eine Mortalität von 0,05/100.000 Einwohner. In 61 Fällen wurde die Diagnose mittels mikrobiologische Untersuchung bestätigt und 8 Fälle wurden rein klinisch diagnostiziert. 60,7% wurden mit dem Serotyp B, 34,4% mit dem Serotyp C, 3,3% mit dem Serotyp Y infiziert und bei 1,6% konnte der Serotyp nicht bestimmt werden. Das klinische Bild der 69 gemeldeten Erkrankungen manifestierte sich in 43,5% als Meningitis, in 23,2% als Sepsis und in 24,6% der Fälle mit Sepsis und Meningitis. Der Altersgipfel der Neuerkrankten lag 2007 bei den 1 – 4 – jährigen, wobei die höchste Inzidenz bei den <1 jährigen lag.

Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich, nämlich 49,3% waren Buben und 50,7% waren Mädchen. Bundesweit gesehen war die Inzidenz in Vorarlberg mit 1,09/100.000 Einwohner am höchsten, gefolgt von Niederösterreich, Salzburg, Steiermark, Tirol, Oberösterreich und die niedrigsten Inzidenzen waren in Kärnten und Burgenland mit 0,36/100.000 Einwohner [18].

## 1.2 Jahr 2008

Im Jahre 2008 wurden in Österreich 95 Fälle von invasiven Meningokokken – Erkrankungen und 10 Todesfälle registriert. Das entspricht einer Inzidenz von 1,14 Erkrankten/100 000 Einwohner, einer Letalität von 10,6%, sowie einer Mortalität von 0,12/100 000. 84 von 95 Fällen wurden mittels Laboruntersuchung bestätigt und 11 wurden anhand der Klinik gestellt. Das klinische Bild der 95 Patienten manifestierte sich in 41,05% als Meningitis, in 30,53% als Sepsis und in 28,42% der Fälle mit Sepsis und Meningitis. Aus der mikrobiologischen Analyse wurde ersichtlich, dass 69% durch den Serotyp B, 28,6% durch den Serotyp C, 1,2% durch den Serotyp Y und 1,2% durch den Serotyp W<sub>135</sub> bedingt waren. Der Altersgipfel der Neuerkrankten lag 2008 bei den 15 – 19 jährigen. Von den Neuerkrankten waren 55,8% Buben und 44,2% waren Mädchen. Nach Bundesländern aufgeteilt war die höchste Inzidenz in Salzburg mit 2,08/100.000 Einwohnern, gefolgt von Oberösterreich, Wien, Niederösterreich, Tirol, Kärnten, Steiermark, Vorarlberg, und das Schlusslicht bildete das Burgenland mit einer Inzidenz von 0,71/100.000 Einwohnern. [7].

## 1.3 Jahr 2009

2009 wurden 100 invasive Meningokokken – Erkrankungen und 11 Todesfälle gemeldet. Das ergibt eine Inzidenz von 1,2 Erkrankten/100.000 Einwohner, eine Letalität von 11%, sowie eine Mortalität von 0,13/100.000 Einwohner. In 87 Fällen wurde die Diagnose mittels Laboruntersuchung bestätigt und 13 Fälle wurden rein klinisch diagnostiziert. 52,9% wurden mit dem Serotyp B, 39,1% mit dem Serotyp C, 4,6% mit dem Serotyp Y, 2,3% mit dem Serotyp W<sub>135</sub> infiziert, und bei 1,1% konnte der Serotyp nicht bestimmt werden. Das klinische Bild der 69 gemeldeten Erkrankungen manifestierte sich in 36% als Meningitis, in 40% als Sepsis und in 22% der Fälle mit Sepsis und Meningitis. Der Altersgipfel der Neuerkrankten lag 2009 bei den 15 – 19 – jährigen

Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich, nämlich 53% waren Buben und 47% waren Mädchen. Bundesweit gesehen war die Inzidenz in der Steiermark mit 1,91/100.000 Einwohner am höchsten, gefolgt von Salzburg, Vorarlberg, Wien, Niederösterreich, Burgenland, Oberösterreich, Kärnten, und die niedrigsten Inzidenzen waren in Kärnten und Tirol mit 0,71/100.000 Einwohner [19].

### Vergleich Neuerkrankungen und Verstorbenen in Österreich 2007 - 2009

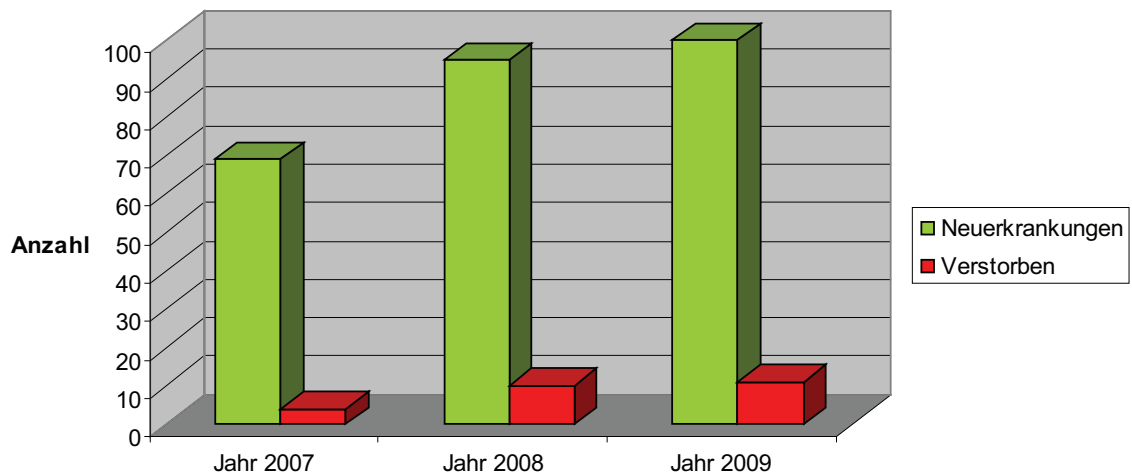


Diagramm 25: Vergleich der Neuerkrankungen und Verstorbenen in Österreich 2007 - 2009

## Geschlechterverteilung in Österreich 2007 – 2009

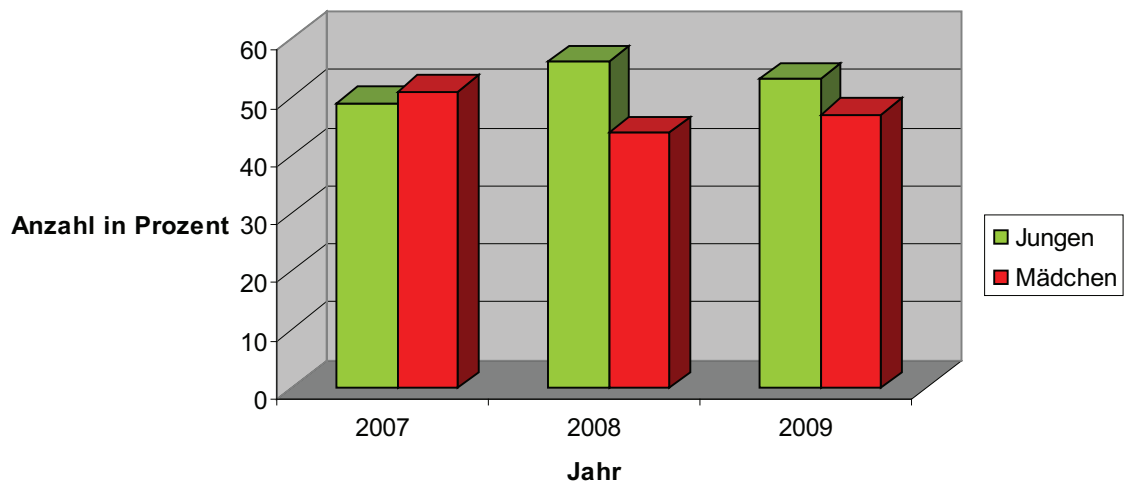


Diagramm 26: Geschlechterverteilung in Österreich 2007 - 2009

## Serotypenverteilung in Österreich 2007 - 2009

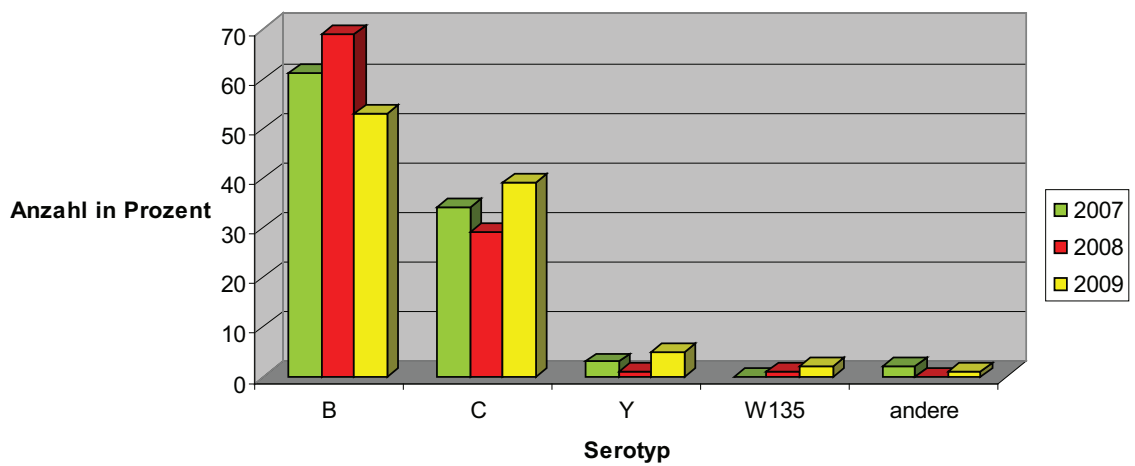


Diagramm 27: Aufteilung der Serotypen in Österreich 2007 - 2009

## **2. Deutschland**

Im Jahre 2008 wurden 459 Meningokokken - Infektionen in Deutschland gemeldet, wovon 452 der Definition der Referenzzentrale entsprachen und in den folgenden Ausführungen beschrieben wurden. Im jahreszeitlichen Verlauf gesehen sind im 1. Quartal (Jänner – März) die häufigsten Neuerkrankungen aufgetreten und im 3. Quartal (Juli – September) am wenigsten.

Mit 33% der Fälle trat die Erkrankung am häufigsten bei Kindern unter 5 Jahren auf, genau genommen bei Kindern unter dem 1. Lebensjahr (15,7%). Somit ergibt sich für diese Altersgruppe eine Inzidenz von 10,4/100.000. Ein zweiter Gipfel bei den Neuerkrankungen fiel bei den 15 – 19 jährigen Teenagern auf.

Von den Neuerkrankten waren 53% (239 Kinder und Jugendliche) männlichen und 47% (213 Kinder und Jugendliche) weiblichen Geschlechts.

Angaben zur klinischen Ausprägung des Krankheitsbildes gab es bei 420 Erkrankungen und zeigte sich in 57% (238 Fälle) als Meningitis, in 34% (144 Fälle) als Sepsis und in 9% (38 Fälle) als Meningitis und Sepsis. Ein Waterhouse – Friederichsen – Syndrom wurde bei 32,4% (59 Fällen) der insgesamt 182 Sepsis – Fälle aufgezeichnet.

Von den 452 Meningokokkenfällen sind 44 Kinder gestorben, somit beträgt die Gesamtletalität 9,7%.

Bei 411 (90,9%) der 452 Erkrankten konnte ein Serotyp bestimmt werden. 70,9% erkrankten durch den Serotyp B, 22,1% durch den Serotyp C und die restlichen 7% durch die Serotypen Y und W<sub>135</sub> [20].

## **3. USA**

Im Jahr 2006 wurden in den USA 1.194 Meningokokken – Infektionen gemeldet. Von diesen hatten 193 der Patienten den Serotyp B. Die Typen A, C, Y, W135 kamen bei 318 Patienten vor. Andere, nicht weiter benannte Serotypen kamen bei 32 Patienten vor und bei 651 Personen war der Serotyp unbekannt. Die meisten Neuerkrankungen waren in den Monaten Dezember bis April, und am wenigsten waren im August und im Oktober zu verzeichnen.

Die höchste Inzidenz konnte man bei den 15 – 24jährigen mit 269 Erkrankten und bei den 1 – 4jährigen mit 151 Erkrankten erkennen. Alle Neuerkrankten zusammen hatten eine Inzidenz von 0,4/100.000.

Von den Erkrankten waren 613 Burschen und 575 Mädchen.

Von 1.194 Meningokokken Infizierten waren 8 Inder oder stammten aus Alaska, 32 waren Asiaten oder Pazifik Islander, 163 waren Schwarze, 700 waren Weiße, 21 waren anderer Rasse zugehörig und bei 270 blieb die Rasse unerwähnt.

Von den ethnischen Gruppen gesehen waren 150 Hispanic, 691 Non Hispanic und 353 waren nicht näher zuordenbar.

Man konnte erkennen, dass die Fälle der Meningokokken Infektionen vom Jahre 1999 mit 2501 Neuerkrankten bis 2006 auf 1.194 rückläufig waren [21].

## **4. Australien**

### **4.1 Jahr 2004**

In Australien wurden 2004 361 Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Von diesen 361 Infektionen wurden 245 in Kulturen nachgewiesen, und bei 116 Fällen wurde die Diagnose rein klinisch gestellt. 243 Fälle wurden durch den Serotyp B ausgelöst, 71 durch den Serotyp C, 1 durch den Serotyp A, 8 durch den Serotyp Y, 12 durch den Serotyp W<sub>135</sub> und 26 Fälle konnten keinem Serotyp zugeordnet werden.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen im Jahresverlauf war zwischen Juli und September, am niedrigsten war sie zwischen Oktober und Dezember.

Vom Alter betrachtet, war die höchste Inzidenz bei den 1 – 4jährigen und den 15 – 19jährigen.

207 Patienten haben die Meningokokken – Infektion überlebt und 18 (5%) sind verstorben. Von diesen 207 Kindern hatten 26 eine Meningitis und 181 eine Sepsis [22].

## 4.2 Jahr 2005

2005 wurden in Australien 345 Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Von diesen 345 Infektionen wurden 214 in Kulturen nachgewiesen, und bei 131 Fällen wurde die Diagnose rein klinisch gestellt. 251 Fälle wurden durch den Serotyp B ausgelöst, 50 durch den Serotyp C, 1 durch den Serotyp A, 10 durch den Serotyp Y, 14 durch den Serotyp W<sub>135</sub> und 19 Fälle konnten keinem Serotyp zugeordnet werden.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen im Jahresverlauf war zwischen Juli und September, am niedrigsten war sie zwischen Jänner und März.

Vom Alter gesehen war die höchste Inzidenz bei den 1 – 4jährigen und den 15 – 19jährigen.

148 Patienten haben die Meningokokken – Infektion überlebt, und 15 (4%) sind verstorben. Von den 148 erkrankten Kindern und Jugendlichen hatten 45 eine Meningitis und 118 eine Sepsis [23].

## 4.3 Jahr 2006

2006 wurden in Australien 271 Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Von diesen 271 Infektionen wurden 166 in Kulturen nachgewiesen, und bei 105 Fällen wurde die Diagnose rein klinisch gestellt. 217 Fälle wurden durch den Serotyp B ausgelöst, 26 durch den Serotyp C, 4 durch den Serotyp Y, 13 durch den Serotyp W<sub>135</sub>, und 11 Fälle konnten keinem Serotyp zugeordnet werden.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen im Jahresverlauf war zwischen Juli und September, am niedrigsten war sie zwischen Jänner und März.

Vom Alter gesehen war die höchste Inzidenz bei den <1jährigen und den 15 – 19jährigen.

115 Patienten haben die Meningokokken – Infektion überlebt, 9 (3%) sind verstorben. Von den 115 erkrankten Kindern und Jugendlichen hatten 44 eine Meningitis und 74 eine Sepsis [24].

#### **4.4 Jahr 2007**

2007 wurden in Australien 281 Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Von diesen 281 Infektionen wurden 154 in Kulturen nachgewiesen, und bei 127 Fällen wurde die Diagnose rein klinisch gestellt. 223 Fälle wurden durch den Serotyp B ausgelöst, 17 durch den Serotyp C, 13 durch den Serotyp Y, 9 durch den Serotyp W<sub>135</sub> und 19 Fälle konnten keinem Serotyp zugeordnet werden.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen im Jahresverlauf war zwischen Juli und September, am niedrigsten war sie zwischen Jänner und März.

Vom Alter gesehen war die höchste Inzidenz bei den 1 – 4jährigen und den 15 – 19jährigen [25].

96 Patienten haben die Meningokokken – Infektion überlebt, 4 (1,4%) sind verstorben. Von diesen 96 Kindern hatten 38 eine Meningitis und 56 eine Sepsis.

#### **4.5 Jahr 2008**

2008 wurden in Australien 260 Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Von diesen 260 Infektionen wurden 149 in Kulturen nachgewiesen, und bei 111 Fällen wurde die Diagnose rein klinisch gestellt. 219 Fälle wurden durch den Serotyp B ausgelöst, 15 durch den Serotyp C, 7 durch den Serotyp Y, 8 durch den Serotyp W<sub>135</sub> und 11 Fälle konnten keinem Serotyp zugeordnet werden.

Die höchste Rate an Neuerkrankungen im Jahresverlauf war zwischen Juli und September, am niedrigsten war sie zwischen Jänner und März.

Vom Alter gesehen war die höchste Inzidenz bei den < 1jährigen und den 15 – 19jährigen.

72 Patienten haben die Meningokokken – Infektion überlebt, 4 (1,5%) sind verstorben. Von diesen 72 Kindern hatten 25 eine Meningitis und 51 eine Sepsis [26].

#### 4.6 Jahr 2009

2009 wurden in Australien 233 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 135 mittels Kultur nachgewiesen werden konnte. 194 Personen infizierten sich mit der Serotyp B, 13 mit der Serotyp C, 9 mit der Serotyp Y, 4 mit der Serotyp W<sub>135</sub>, und bei 13 Personen konnte man keinen Serotyp feststellen. Im Jahresverlauf konnte in den Monaten Juli bis September die höchste Inzidenz beobachtet werden, gefolgt von den Monaten April bis Juni, Oktober bis Dezember. Die niedrigste Inzidenz war in den Sommermonaten Jänner bis März. Die höchste Neuerkrankungsrate hatten die 15 – 19jährigen und die 1 – 4jährigen. 66 Kinder/Jugendliche haben die Meningokokken – Infektion überlebt, 3 (1,3%) sind gestorben. Von diesen 69 Patienten hatten 19 eine Meningitis und 50 eine Sepsis [27].

#### Übersicht der Meningokokken - Neuerkrankungen in Australien 2004 - 2009

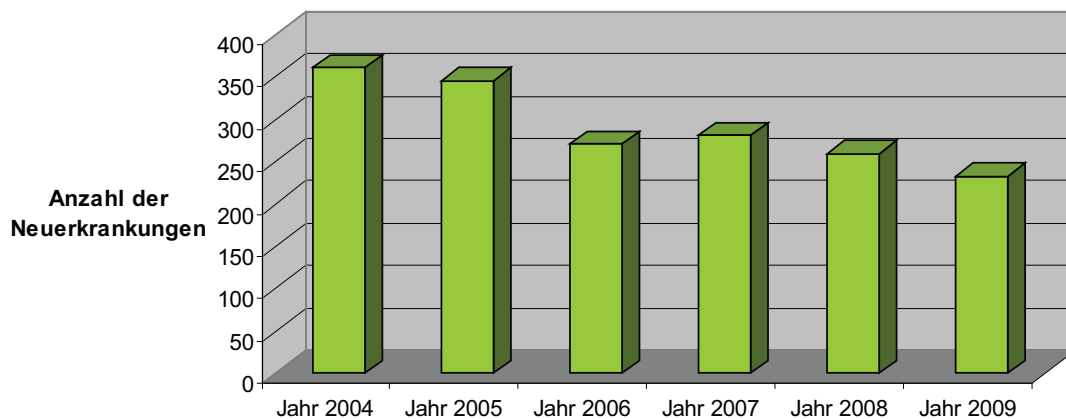


Diagramm 28: Meningokokkenneuerkrankungen in Australien 2004 – 2009

## Serotypen der Meningokokken – Infektionen 2004 – 2009 in Australien

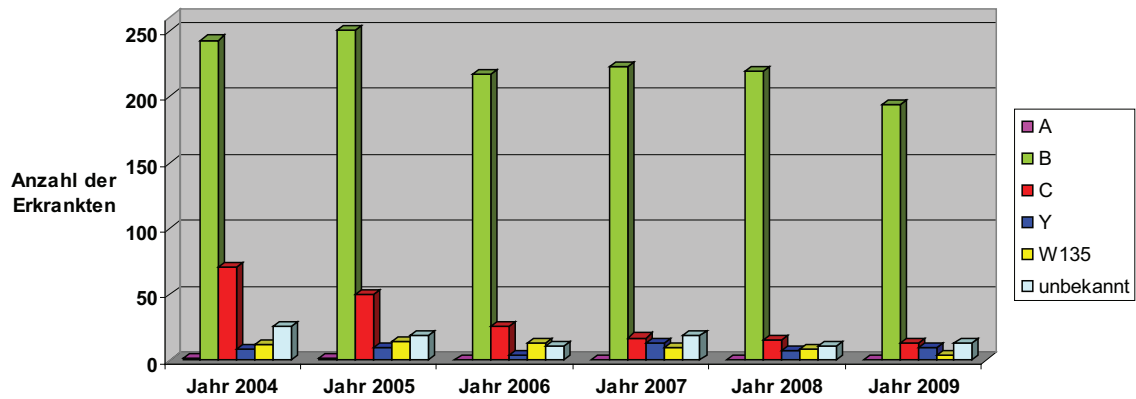


Diagramm 29: Aufteilung der Serotypen in Australien 2004 - 2009

## Vergleich zwischen Neuerkrankungen, Überleben und Tod von Meningokokken - Infektionen in Australien 2004 – 2009

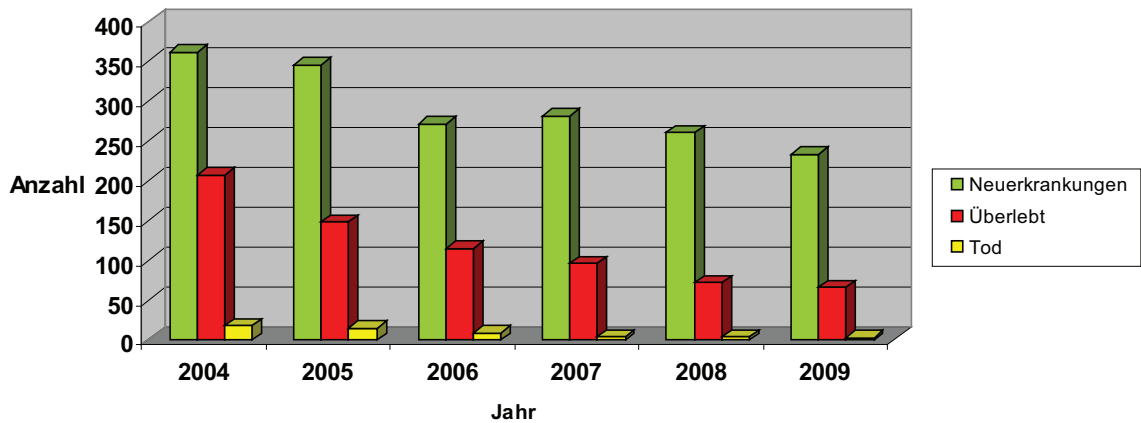
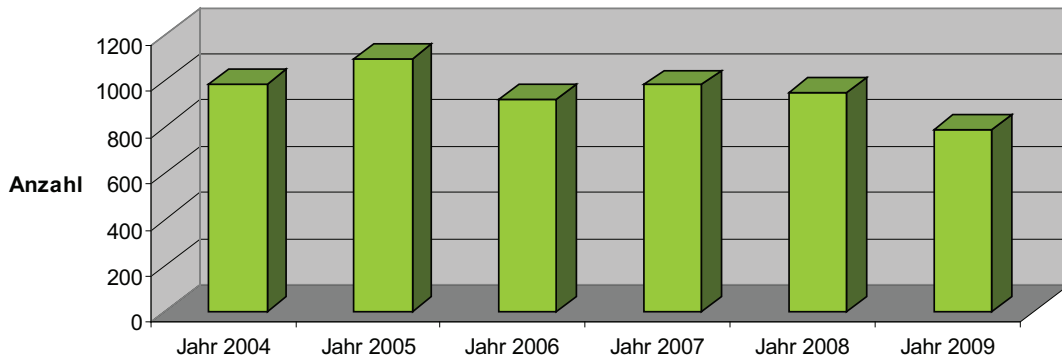


Diagramm 30: Vergleich zwischen Neuerkrankungen, Überleben und Tod von Meningokokken – Infektionen in Australien 2004 - 2009

## 5. England und Wales

**Meningokokkenerkrankungen bei Kindern von 0 - 19 Jahren in England und Wales 2004 - 2009**



**Diagramm 31: Meningokokkenerkrankungen bei Kindern von 0 – 19 Jahren in England und Wales 2004 - 2009**

Anhand dieser Grafik kann man erkennen, dass die Neuerkrankungen bei den 0 – 19jährigen in den Jahren 2004 bis 2009 in England und Wales zwischen 783 (Jahr 2009), 917 (Jahr 2006), 948 (Jahr 2008), 979 (Jahr 2007), 982 (Jahr 2004) und 1092 (Jahr 2005) Neuerkrankten schwankt. In den Jahren 2004 – 2009 waren 5276 Patienten an dem Serotyp B, 51 Patienten an dem Serotyp C, 88 Patienten an dem Serotyp W<sub>135</sub>, 69 Patienten an dem Serotyp Y, 7 an anderen Serotypen erkrankt und bei 210 Patienten war der Serotyp unbekannt. Die höchste Rate an Neuerkrankungen war bei den 1 – 4jährigen, gefolgt von den <1jährigen und die niedrigste Rate war bei den 10 – 14jährigen[28].

## 6. Neuseeland

### 6.1 Jahr 2004

Im Jahr 2004 wurden in Neuseeland 342 Meningokokkenfälle gemeldet. Die Inzidenz betrug 9,2/100.000 Einwohner/Jahr. Von diesen 342 Erkrankungsfällen

wurden 273 in Kulturen nachgewiesen. Die höchste Neuerkrankungsrate war bei den 1 – 4jährigen. Am häufigsten war der Serotyp B der Auslöser für die Meningokokkeninfektion. 8 (2%) Kinder sind an den Folgen der Infektion verstorben [29].

## **6.2 Jahr 2005**

Im Jahr 2005 wurden in Neuseeland 228 Meningokokkenfälle registriert, wovon 200 Fälle mikrobiologisch bestätigt wurden. Die Inzidenz betrug 6,1/100.000 Einwohner/Jahr. Die höchste Neuerkrankungsrate war bei den 1 - -4jährigen (18/100.000 Einwohner). Die meisten Kinder hatten sich mit den Serotyp B infiziert. 54 (24%) der Infizierten haben präklinisch ein Antibiotikum verabreicht bekommen. 76,5% hatten klinisch eine Purpura, 60,4% eine Sepsis, 57,1% eine Meningitis und 2% eine Konjunktivitis. 14 Kinder/Jugendlichen (6%) konnte nicht mehr geholfen werden, sie sind an einer Meningokokken - Infektion verstorben [30].

## **6.3 Jahr 2006**

Im Jahr 2006 wurden in Neuseeland 160 Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 145 mittels Kulturen bestätigt wurden. Das ergibt eine Inzidenz von 4/100.000 Einwohner/Jahr. Auch im Jahr 2006 war die höchste Rate an Neuerkrankungen bei den 1 – 4jährigen Kindern. 27 (17%) erhielten präklinisch ein Antibiotikum. Von den ethnischen Gruppen war die Anzahl der Neuerkrankten wie folgt: 86 Europäer, 44 Maoris, 24 Pacific people und 6 anderer ethnischer Herkunft. 2006 wurden 7 (4%) Todesfälle in Neuseeland verzeichnet [31].

#### **6.4 Jahr 2007**

Im Jahr 2007 wurden in Neuseeland 105 Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 93 mittels Kulturen bestätigt wurden. Die Inzidenz betrug in diesem Jahr 2,6/100.000 Einwohner/Jahr. Die höchste Neuerkrankungsrate hatten die <1jährigen, gefolgt von den 1 – 4jährigen. 23 (22%) Infizierte wurden bereits präklinisch mit Antibiotika antherapiert. Von den 105 Erkrankten waren 48 Europäer, 35 Maoris, 15 Pacific people und 6 anderer ethnischer Herkunft. Die Todesrate lag bei 6,7% (7 Patienten) [32].

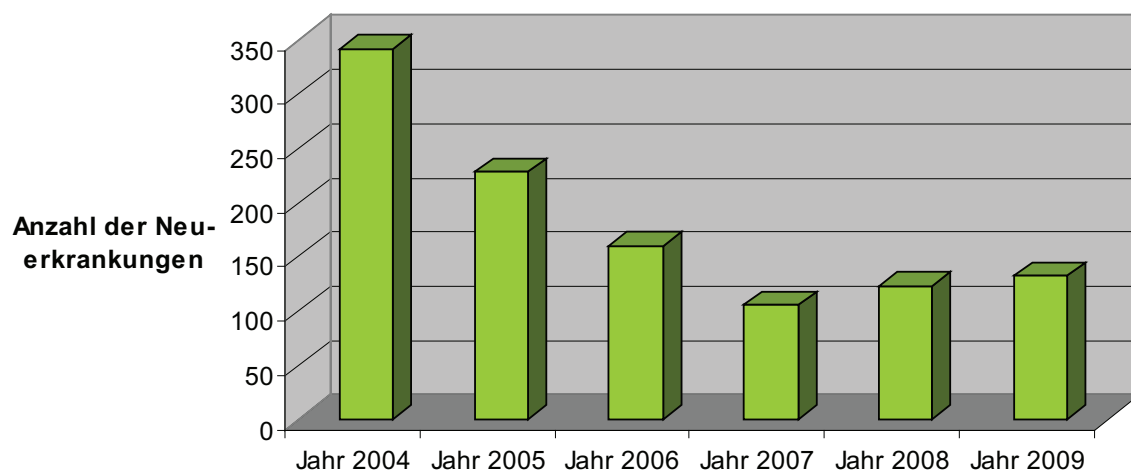
#### **6.5 Jahr 2008**

Im Jahr 2008 wurden in Neuseeland 123 Meningokokken Fälle gemeldet, wovon 101 in Kulturen nachgewiesen werden konnten. Das ist eine Inzidenz von 3,1/100.000 Einwohner/Jahr. Im Jahresverlauf war die höchste Inzidenz in den Monaten August und November, also in den Winter- und Frühlingsmonaten. Bei den 1 – 4jährigen war die Neuerkrankungsrate am höchsten, gefolgt von den <1jährigen und den 15 – 19jährigen, am niedrigsten war sie bei den 5 – 9jährigen. Von den 105 Infizierten waren 72 Buben und 51 Mädchen. Der Serotyp B war am häufigsten der Auslöser für die Infektion, an zweiter Stelle der Serotyp C, und dann zu gleichen Teilen Y und W<sub>135</sub>. Von den Erkrankten waren 52 Europäer, 41 Maoris, 21 Pacific people, 6 anderer und 3 waren unbekannter ethnischer Herkunft. 1 Patient hatte eine Meningitis, 5 eine Sepsis und 1 eine Meningitis und eine Sepsis. 8 (6,5%) Kinder/Jugendliche sind 2008 an Meningokokken – Infektion in Neuseeland verstorben [33].

## 6.6 Jahr 2009

Im Jahr 2009 wurden in Neuseeland 132 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 117 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 3,3 Neuerkrankte/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war einerseits bei den <1jährigen und 1 – 4jährigen und andererseits bei den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Bei 77 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 29 der Serotyp C, bei 3 der Serotyp Y und bei 2 der Serotyp W<sub>135</sub> nachgewiesen werden. 59 der Erkrankten waren Europäer, 48 Maoris, 17 Pacific people, 6 anderer und 2 unbekannter ethnischer Herkunft. Im Jahr 2009 wurden 5 (3,8%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Neuseeland verzeichnet [34].

**Neuerkrankungen 2004 – 2009 in Neuseeland**



**Diagramm 32: Neuerkrankungen in Neuseeland 2004 - 2009**

## Todesfälle von Meningokokken – Infektionen in den Jahren 2004 – 2009 in Neuseeland

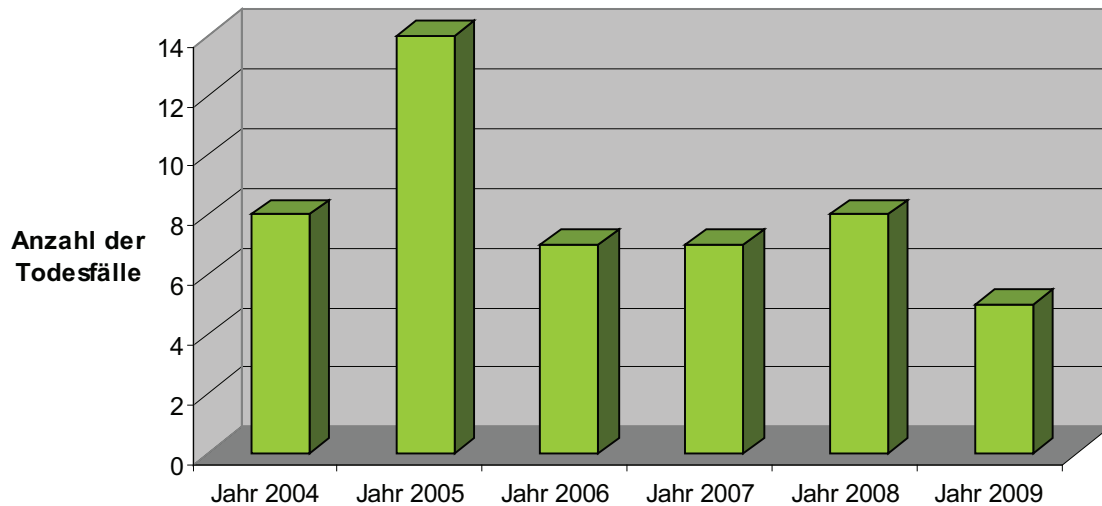


Diagramm 33: Todesfälle von Meningokokken – Infektionen in Neuseeland 2004 - 2009

## 7. Irland

Im Oktober 2000 wurde in Irland die Impfung gegen Meningokokken – Infektionen durch den Serotyp C eingeführt. 70% der Bevölkerung haben sich impfen lassen. Am häufigsten ließen sich die 5 – 12 jährigen (89%) und die 13 – 17 jährigen (81%) impfen, gefolgt von den 1 – 4 jährigen (77%).

Die Inzidenz der Meningokokken – Infektion durch den Serotyp C war im Jahr 2000 3,55/100.000 Einwohner/Jahr (=139 Fälle) und sank bis 2003 auf 0,13/100.000 Einwohner/Jahr (=5 Fälle). Das ergibt eine Gesamtreduzierung von 96%. Genauer betrachtet gab es eine Reduzierung bei den 10 – 14 jährigen von 100%, bei den 5 – 9 jährigen und 15 – 19 jährigen von 93 – 94%.

In den Jahren 1999 – 2000 sind 16 Patienten an einer Infektion durch den Serotyp C gestorben und nach Einführung der Impfung waren es in den Jahren 2001 – 2003 nur mehr 4. Von diesen 4 Todesfällen waren 2 Patienten über 55 Jahre alt.

[47]

## **7.1 Jahr 2004**

Im Jahr 2004 wurden in Irland 199 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 175 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 4,7 Neuerkrankten/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war bei den <1jährigen und 1 – 4jährigen und bei den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Das Verhältnis bei den Geschlechtern betrug Jungen zu Mädchen 1,05 zu 1. Bei 163 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 5 der Serotyp C, bei 2 der Serotyp Y und bei 1 der Serotyp W<sub>135</sub> nachgewiesen werden. Bei 1 Patienten war der Serotyp unbekannt und bei 27 konnte sie mittels Kultur nicht nachgewiesen werden. Im Jahr 2004 wurden 10 (5%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Irland verzeichnet [35].

## **7.2 Jahr 2005**

Im Jahr 2005 wurden in Irland 203 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 180 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 4,8 Neuerkrankten/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war bei den 1 – 4jährigen, gefolgt von den <1jährigen und den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Bei 169 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 5 der Serotyp C, bei 3 der Serotyp Y und bei 3 der Serotyp W<sub>135</sub> nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten war der Serotyp unbekannt und bei 21 konnte sie mittels Kultur nicht nachgewiesen werden. Im Jahr 2005 wurden 6 (3%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Irland verzeichnet [36].

### **7.3 Jahr 2006**

Im Jahr 2006 wurden in Irland 210 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 173 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 5 Neuerkranken/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war bei den <1jährigen, gefolgt von den 1 – 4jährigen und den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Das Verhältnis bei den Geschlechtern betrug Jungen (128 Patienten) zu Mädchen (82 Patienten) 1,6 zu 1. Bei 169 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 4 der Serotyp C, bei 4 der Serotyp Y und bei 1 der Serotyp W<sub>135</sub> nachgewiesen werden. Bei 1 Patienten war der Serotyp unbekannt und bei 31 konnte sie mittels Kultur nicht nachgewiesen werden. Im Jahr 2006 wurden 5 (2,4%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Irland verzeichnet [37].

### **7.4 Jahr 2007**

Im Jahr 2007 wurden in Irland 179 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 161 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 4,2 Neuerkranken/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war bei den <1jährigen, gefolgt von den 1 – 4jährigen und den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Das Verhältnis bei den Geschlechtern betrug Jungen (97 Patienten) zu Mädchen (82 Patienten) 1,2 zu 1. Bei 157 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 2 der Serotyp C und bei 20 Patienten wurden keine genaueren Angaben zum Serotyp gemacht. Im Jahr 2007 wurden 7 (3,9%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Irland verzeichnet [38].

## 7.5 Jahr 2008

Im Jahr 2008 wurden in Irland 168 Fälle von Meningokokken – Infektionen gemeldet, wovon 157 mittels Kulturen bestätigt wurden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 4 Neuerkrankten/100.000 Einwohner/Jahr. Vom Erkrankungsalter war bei den 1 – 4jährigen, gefolgt von den <1jährigen und den 15 – 19jährigen die Inzidenz am höchsten. Das Verhältnis bei den Geschlechtern betrug Jungen (100 Patienten) zu Mädchen (68 Patienten) 1,22 zu 1. Bei 149 Kindern/Jugendlichen konnte der Serotyp B, bei 4 der Serotyp C und bei 15 Patienten wurden keine genaueren Angaben zum Serotyp gemacht. Im Jahr 2008 wurden 8 (4,8%) Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen in Irland verzeichnet [39].

### Vergleich der Neuerkrankten und der Todesfälle in Irland von 2004 bis 2008

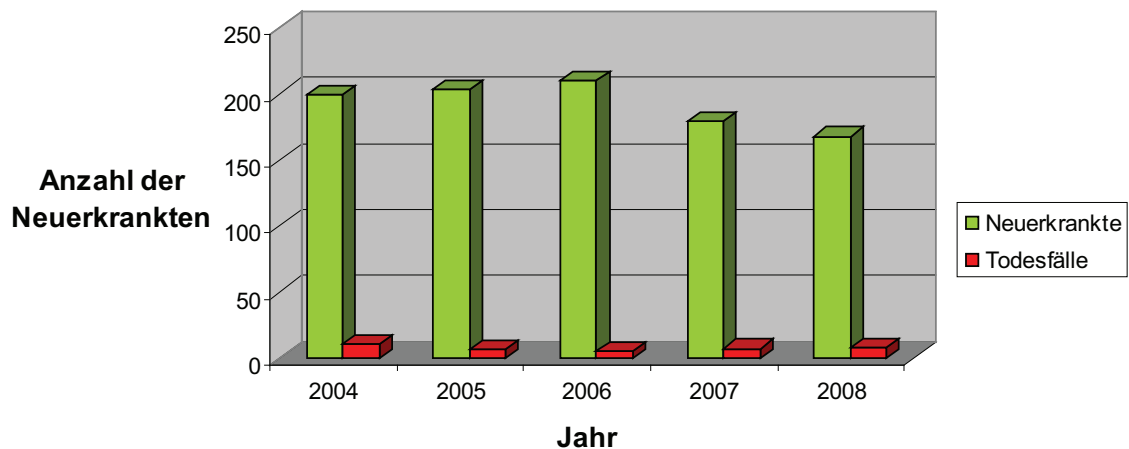


Diagramm 34: Vergleich der Neuerkrankten und der Todesfälle in Irland 2004 - 2008

## Serotypenverteilung in Irland von 2004 bis 2008

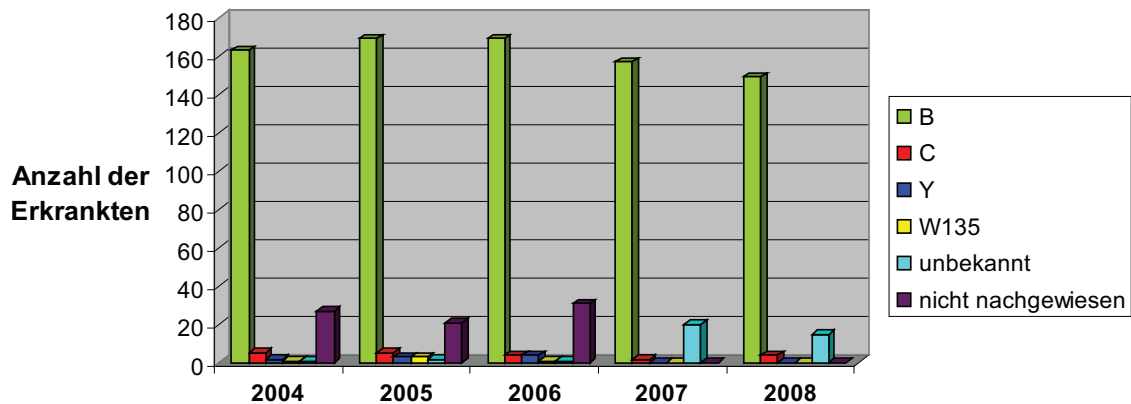


Diagramm 35: Aufteilung der Serotypen in Irland 2004 – 2008

## 8. Russland

### 8.1 Arkhangelsk Oblast 1989 - 2007

Von 1989 bis 2007 wurden in Arkhangelsk Oblast in Russland Daten über Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet. Die Inzidenz war sehr hoch und sogar höher als im Vergleich zum restlichen Russland. Die maximale Rate an Neuerkrankungen war 1991, denn die Inzidenz betrug 6,6/100.000 Einwohner/Jahr. Seit 2005 lässt sich ein Rückgang der Neuerkrankungen erkennen. Im Jahr 2005 war die Inzidenz noch 3,8/100.000 Einwohner/Jahr, 2006 war sie 3,1/100.000 Einwohner/Jahr und 2007 wurde die niedrigste Inzidenz festgestellt mit 1,9/100.000 Einwohner/Jahr.

Die höchste Anzahl an Neuerkrankungen konnte man bei den Kindern <5 Jahren erkennen. Die genaue Aufteilung war 33,2% bei den 1 – 2jährigen, 29,8% bei den <1jährigen, 22,4% bei den 3 – 6jährigen und 14,6% bei den 7 – 14jährigen.

Im Jahresverlauf war die Inzidenz im Winter und Frühjahr hoch, wobei im November und im Mai die höchste und im Juli und August die niedrigste war. In

dieser Hinsicht haben sich die Daten von Arkhangelsk Oblat nicht von den Daten im restlichen Russland unterschieden.

Auffällig war die Aufteilung der Serotypen. Man hat entdeckt, dass in dieser Gegend bei Epidemien vor allem A und C und bei sporadischen Erkrankungen B als Auslöser bestätigt wurde. Nach längeren Aufzeichnungen lässt sich erkennen, dass der Serotyp B mit 22,1% überwiegt, gefolgt von Serotyp C mit 17,3%, Serotyp A mit 2%, Serotyp Y mit 1,1% und Serotyp W<sub>135</sub> mit 0,8%. Man muss aber erwähnen, dass bei ca. 51,7% der Fälle keine Serotypen festgestellt werden konnten.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Anzahl der Erkrankten	31	31	33	34	47	13	27	31	22	15

**Tabelle 2: Anzahl der Erkrankten in Arkhangelsk von 1998 bis 2007**

Anhand der Tabelle wird ersichtlich, dass die Zahl der Erkrankten im Jahr 2002 am höchsten war, es aber einen Rückgang der Fälle gibt.

Die Outcomes waren oft schwerwiegend, viele hatten eine generalisierte Form mit Gehirnödemen, Hirnschwellung und Sepsis. In den Jahren 2001 bis 2008 hatten 65,4% der Kinder und 34,6% der Erwachsenen die vorher genannten Outcomes.

In dieser Gegend hat man Impfstoffe gegen A und C [48].

## 8.2 Moskau

Die Inzidenz der Neuerkrankungen hat in Moskau zwischen 1997 und 2003 variiert von 2,1 – 2,9/100.000 Einwohner/Jahr. In dieser Zeit sind im Jahr 2000 mit einer Inzidenz von 2,93/100.000 Einwohner/Jahr am Meisten an Meningokokken – Infektionen erkrankt. Von 1999 weg war der dominante Serotyp B mit 40%. Serotyp A hat sich erhöht von 23% auf 38% und Serotyp C von 21% auf 37%.

Von 1.1.2003 bis 31.10.2003 hatte sich die Inzidenz auf 3,17/100.000 Einwohner/Jahr enorm geändert. Das ergab eine Erhöhung von 44% im Vergleich zum Vorjahr. In diesen ersten zehn Monaten des Jahres wurden 273 Fälle von

Meningokokken – Infektionen gemeldet, im Vergleich dazu waren es im gesamten Jahr 2002 nur 189 Fälle. Von diesen 273 Neuerkrankungen waren 140 (70%) Kinder < 8 Jahre. Das ergab eine Erhöhung der Neuerkrankungen gegenüber 2002 von 40% bei Kindern und 30% bei Erwachsenen.

Im Jahr 2003 wurden 24 (8,8%) Todesfälle gemeldet, wovon 10 (3,7%) Kinder waren. Es sind alle Erkrankungen sporadisch aufgetreten und es gab keine Epidemie in diesem Jahr in Moskau. 58% der Erkrankten hatten Neisseria meningococcus Typ A als Auslöser für ihre Infektion.

Um eine Epidemie zu vermeiden wurden im Oktober und November 2003 ca. 300.000 Kinder zwischen 18 Monaten und 8 Jahren geimpft [49].

## **9. Afrika**

Es war schwierig Daten aus den Ländern von Afrika zu finden. Die Dokumentation verläuft nicht jährlich sondern vierteljährlich. Das Problem ist, dass man nicht von jedem Viertel im Jahr Daten hat, sondern nur von 3 bis max. 4 Monaten, welche wiederum in jedem anderen Land zu einem anderen Zeitpunkt sind. Dadurch lassen sich die Daten nicht mit Daten aus anderen Kontinenten oder mit Österreich vergleichen.

### **9.1 2006 Meningokokkengürtel Afrikas**

Die Daten stammen von 7 Regionen aus diesem Gebiet (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Kenia, Mali, Niger, Sudan W. Doufur IDP Camps, Sudan other states, Uganda Gulu district, Uganda other districts) und wurden in den ersten 10 Wochen im Jahr 2006 erhoben. In allen Gebieten waren zusammen 5719 Fälle von Meningokokken – Infektionen und 580 (10%) Todesfälle. Es gab eine Epidemie der Serotyp W<sub>135</sub> in Ostafrika, Kenia, Sudan und Uganda [50].

	Meningokokkenfälle	Todesfälle (%)	häufigster Serotyp
Burkina Faso	3636	399 (11%)	A
Côte d'Ivoire	130	40 (31%)	A
Kenia	74	15 (20%)	W <sub>135</sub>
Mali	160	9 (5,6%)	A
Niger	614	44 (7,2%)	A
Sudan W. Doufur IDP camps	28	1 (3,6%)	W <sub>135</sub>
Sudan other states	526	23 (4,4%)	A
Uganda Gulu district	37	5 (13,5%)	W <sub>135</sub>
Uganda other districts	514	44 (8,6%)	A

**Tabelle 3: Neuerkrankungen und Todesfälle von Meningokokken – Infektionen im Meningokokkengürtel Afrikas 2006**

## 9.2 Südafrika von 1999 bis 2002

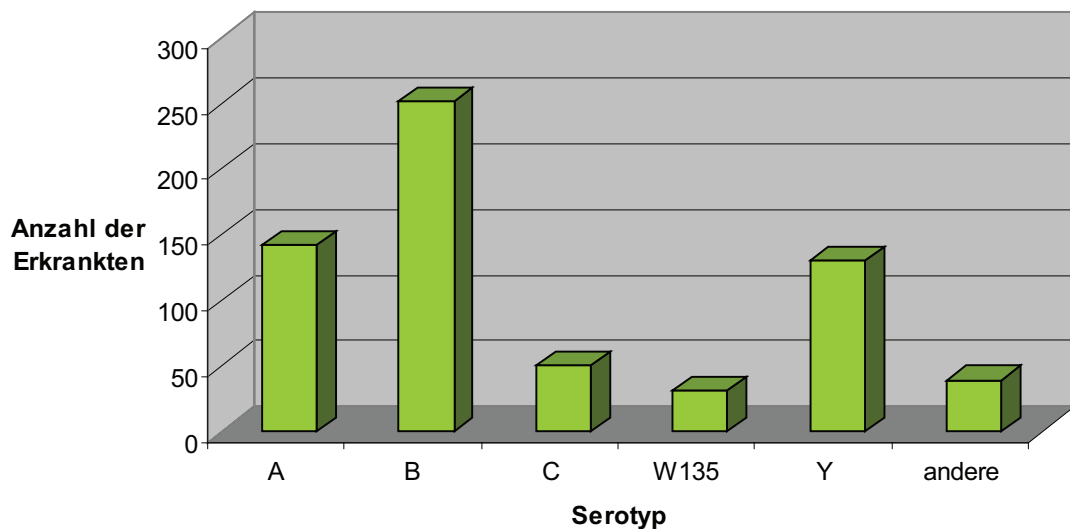
Die Studie über Meningokokken – Infektionen in Südafrika wurde über den Zeitraum von August 1999 bis Juli 2002 durchgeführt. In dieser Zeit wurden insgesamt 854 Fälle von Meningokokken – Infektionen aufgezeichnet, wovon 645 mikrobiologisch im Liquor und 209 durch alleinige Blutproben nachgewiesen wurden.

Die Inzidenz nahm in Südafrika stetig ab. Verzeichnete man 1945 – 1975 noch eine Inzidenz von 5/100.000 Einwohner/Jahr, war sie von 1992 – 1997 schon <2/100.000 Einwohner/Jahr. Auch in den darauffolgenden Jahren war sie sehr niedrig und schwankt minimal von Jahr zu Jahr. 1999 – 2000 war die Neuerkrankungsrate 0,52/100.000 Einwohner/Jahr, 2000 – 2001 0,62/100.000 Einwohner/Jahr und 2001 – 2002 0,77/100.000 Einwohner/Jahr.

Im Jahresverlauf war der höchste Wert an Neuerkrankungen in den Wintermonaten Juli bis Oktober.

Die höchste Inzidenz wurde bei den Kindern <1 Jahren festgestellt, gefolgt von den 2 – 4jährigen und den 15 – 24jährigen.

Die Aufteilung der Serotypen war folgendermaßen: von den 645 mikrobiologisch im Liquor nachgewiesenen waren 251 durch den Serotyp B, 142 durch den Serotyp A, 130 durch den Serotyp Y, 50 durch den Serotyp C, 31 durch den Serotyp W135 und 39 durch andere Serotypen verursacht.



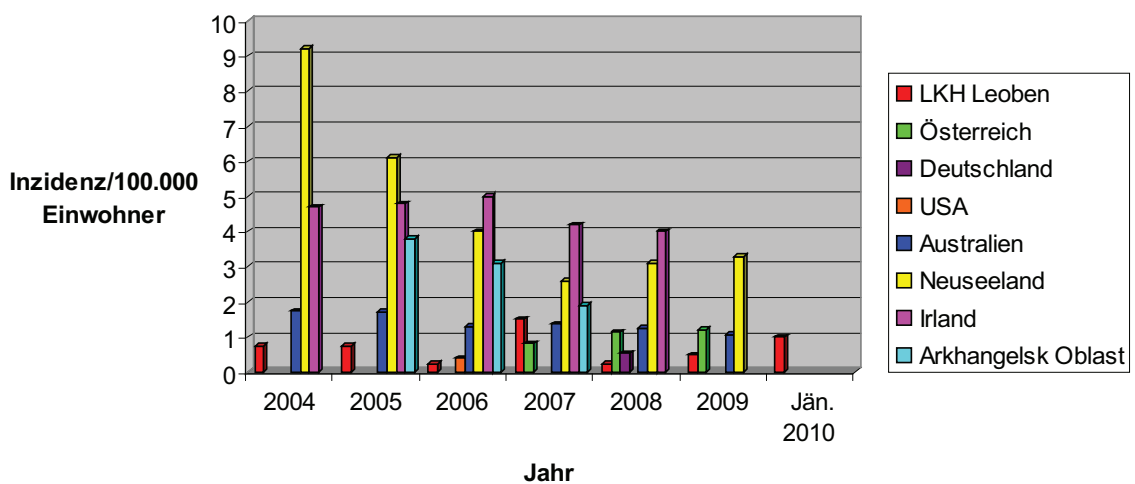
**Diagramm 36: Verteilung der Serotypen von Meningokokken – Infektionen in Südafrika von 1999 – 2002**

Geografisch gesehen konnte man einen Unterschied in Südafrikas Provinzen erkennen. Während in der Western Cape Provinz der Serotyp B dominant war, war in der Gauteng Provinz der Serotyp A vorherrschend. Auch beim Alter ließen sich hinsichtlich der Serotypenverteilung Unterschiede finden. Bei den Kindern <1 Jahr bis zu den 9jährigen kam der Serotyp B am häufigsten vor, bei den Kinder und Jugendlichen über 10 Jahren war es der Serotyp A [51].

## Diskussion

Im Rahmen meiner Arbeit über invasive Meningokokken - Erkrankungen habe ich nicht nur nationale, sondern auch internationale Daten gesammelt. In diesem Teil möchte ich nun meine eigenen Ergebnisse mit den internationalen Daten vergleichen. Von einigen Ländern habe ich nicht für jedes Jahr Daten, von einigen nur für Teilgebiete. In manchen Ländern war die Datensammlung sehr genau, zum Teil sogar ausführlicher als in Österreich.

### Inzidenz



**Diagramm 37: Vergleich der Inzidenz weltweit mit jener im Einzugsgebiet des LKH Leoben**

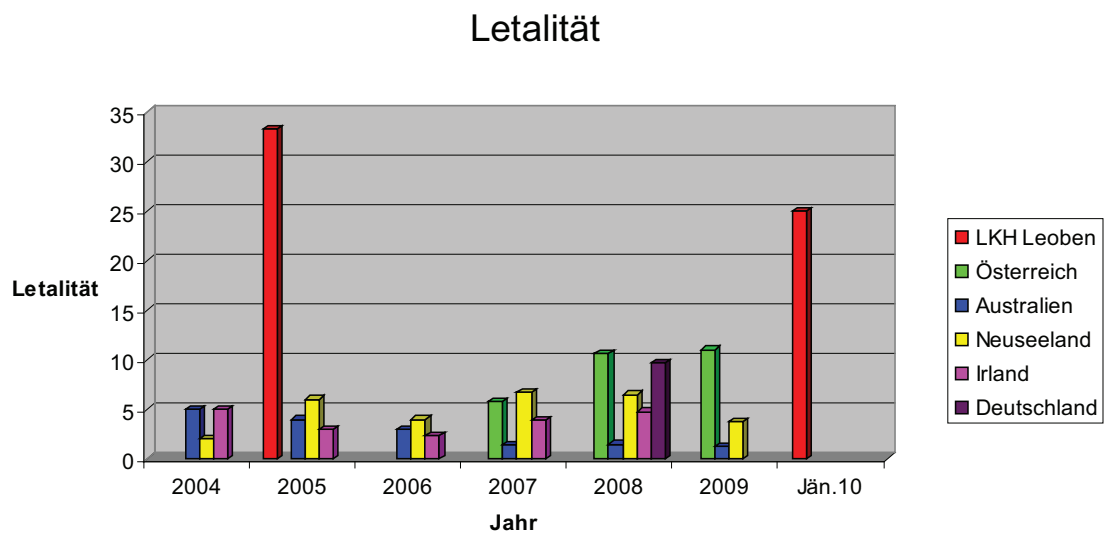
In diesem Diagramm kann man erkennen, wie hoch die Inzidenz in anderen Ländern und im Raum der Obersteiermark und in Österreich ist. In Österreich liegt die Inzidenz im Durchschnitt bei 1/100.000/Jahr, im LKH Leoben zwischen 0,25 und 1,5/100.000/Jahr. Am Diagramm kann man erkennen, dass die Inzidenz in Neuseeland und in Irland um einiges höher liegt als in den anderen Ländern. In Neuseeland wurde die niedrigste Inzidenz im Jahre 2007 verzeichnet, seitdem hat sie wieder zugenommen. Hingegen ist die Inzidenz in Irland zwar hoch, hat aber

von Jahr zu Jahr abgenommen. Dasselbe gilt für Arkhangelsk Oblast. In Australien ist die Inzidenz im Durchschnitt mit 1,5/100.000/Jahr im Lauf der Jahre ziemlich konstant geblieben.

Die Inzidenz lag in Moskau in den Jahren 1997 bis 2003 zwischen 2,1 und 2,9/100.000 Einwohner/Jahr.

In Südafrika hat die Inzidenz von 1975 bis 2002 von 5/100.000 Einwohner/Jahr auf 0,77/100.000 Einwohner/Jahr abgenommen.

Der Hauptgrund für die Abnahme in Industrieländern ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Impfung gegen Meningokokken. Leider habe ich wenige Daten aus ärmeren bzw. Entwicklungsländern gefunden, generell ist die Inzidenz dort deutlich höher.



**Diagramm 38: Letalität durch Meningokokken – Infektionen weltweit**

In vielen Ländern lässt sich ein Rückgang der Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen erkennen. In der Grafik sieht man, dass zum Beispiel in Australien und Neuseeland ein deutlicher und in Irland ein minimaler Rückgang zu verzeichnen ist. Im Vergleich dazu musste man in Österreich zuletzt sogar einen Anstieg der Todesfälle verzeichnen. Im Raum der Obersteiermark ist die Zahl gleich geblieben, allerdings bei relativ kleiner Fallzahl.

Im Meningitisgürtel Afrikas verzeichnete man in den ersten 10 Wochen des Jahres 2006 unter 5719 Neuerkrankten 580 Todesfälle (10%).

In Moskau sind im Jahr 2003 von den 273 Meningokokken – Infektionen 24 Patienten (9%) verstorben, wovon 10 Kinder (42%) und 14 Erwachsene (58%) waren. Über England und Wales, USA, Arkhangelsk Oblast und Südafrika habe ich keine Daten über Todesfälle durch Meningokokken – Infektionen gefunden. Insgesamt scheint somit die Letalität invasiver Meningokokken – Erkrankungen etwa bei 10% zu liegen.

### Verteilung Meningitis und Sepsis

Genauere Angaben in Bezug auf den Krankheitsverlauf bei einer Meningokokken – Infektion habe ich (durch eigene Recherche) nur vom LKH - Leoben, sowie aus Internetrecherchen für Österreich, Deutschland, Australien und Neuseeland erhalten. Ich habe den Verlauf der Erkrankung unterteilt in Sepsis, Meningitis, sowie Sepsis und Meningitis. Im LKH Leoben hatten 55,5% (11 Patienten) eine Sepsis, 20% (4 Patienten) eine Meningitis, 25% (5 Patienten) sowohl eine Sepsis als auch eine Meningitis.

Österreichweit gesehen litten die Patienten von 2007 bis 2009 am häufigsten unter einer Meningitis, gefolgt von der Sepsis, am seltensten bestanden gleichzeitig Meningitis und Sepsis.

In Deutschland hatten 2008 52% (238 Patienten) eine Meningitis, 31% (145 Patienten) eine Sepsis, weitere 13% (59 Patienten) eine schwere Sepsis im Sinn eines Waterhouse – Friderichsen – Syndrom und 8% (38 Patienten) sowohl eine Meningitis als auch eine Sepsis.

In Australien hatten die an einer Meningokokken – Infektion erkrankten Patienten häufiger eine Sepsis als eine Meningitis. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich auch für Neuseeland, die Patienten litten häufiger unter einer Sepsis.

In den nachfolgenden Diagrammen habe ich den Vergleich bildlich dargestellt.

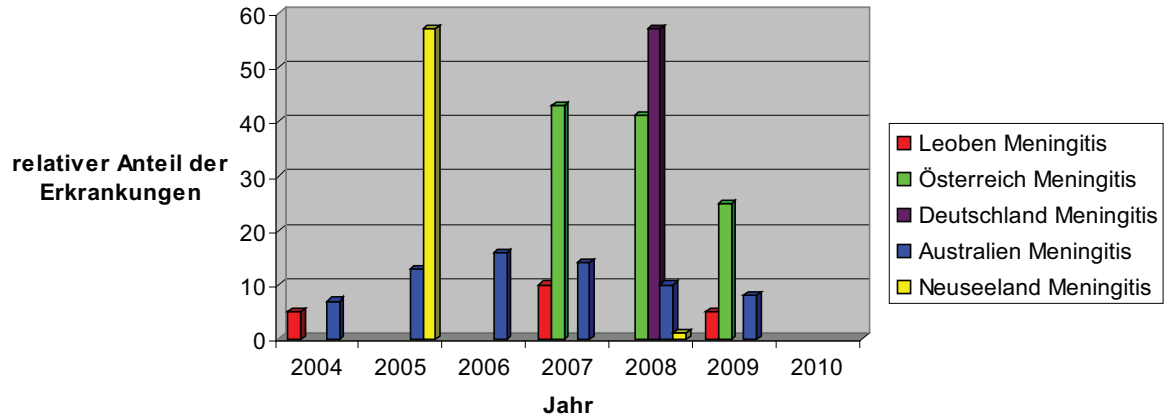


Diagramm 39: Relativer Anteil von Meningitis

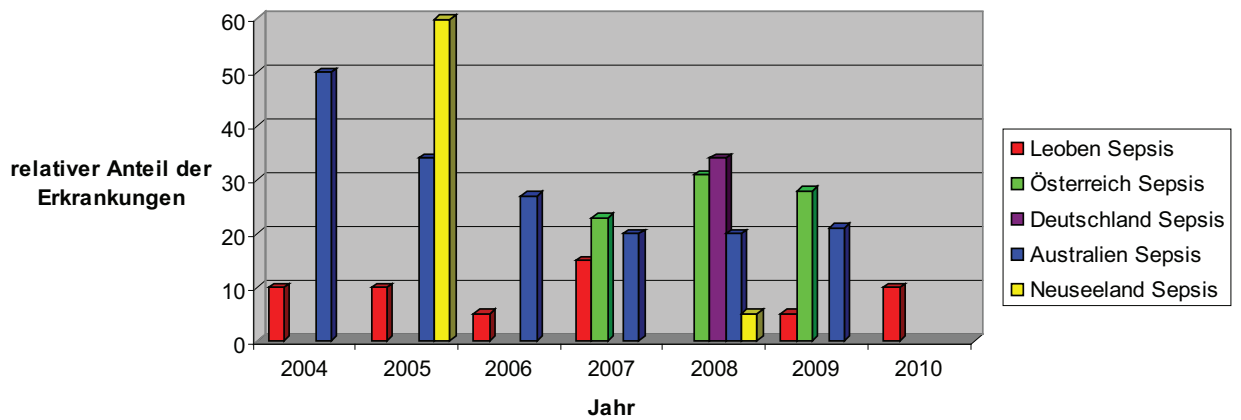
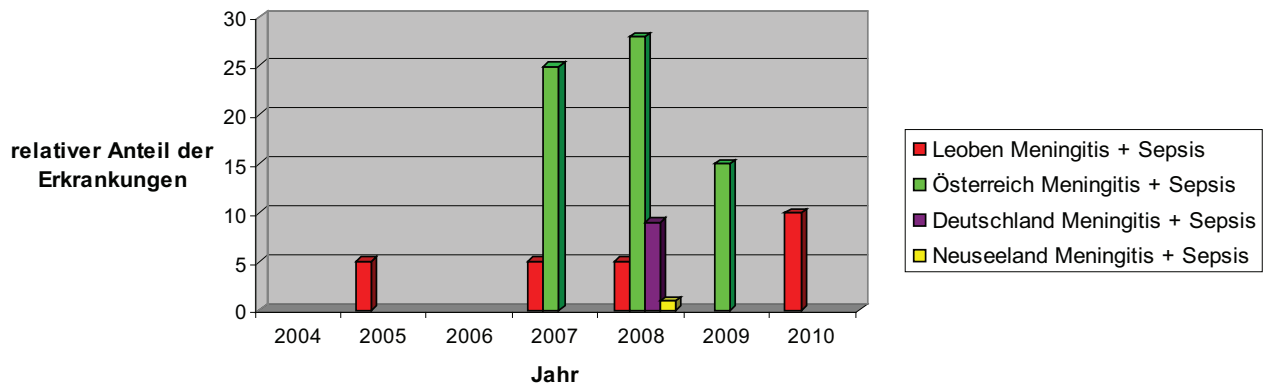


Diagramm 40: Relativer Anteil von Sepsis



**Diagramm 41: Relativer Anteil von Meningitis + Sepsis**

### Verteilung der Serotypen

In Österreich kommt der Serotyp B am häufigsten vor, gefolgt vom Serotyp C. Vereinzelt kommen auch andere Serotypen vor, wie zum Beispiel A, Y oder W<sub>135</sub>. Gründe dafür könnten sein, dass die Erkrankten nicht österreichische Staatsbürger sind, dass sie nicht geimpft oder auch non - Responder gegen den Impfstoff sind. Zum gleichen Ergebnis kam ich auch in den Ländern Deutschland, Australien und Neuseeland.

In den USA kann über den Serotyp nur eine beschränkte Aussage gemacht werden, denn die Statistik fasst die Serotypen A, C, Y und W<sub>135</sub> zusammen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte überhaupt kein Serotyp nachgewiesen werden, bzw. wurde keine Serotypisierung durchgeführt. Laut Literatur sollte in England, Wales und Irland der Serotyp C am häufigsten vorkommen, gefolgt vom Typ B. Bei meinen Recherchen habe ich aber heraus gefunden, dass in den letzten Jahren der Typ B relativ zugenommen bzw. der Typ C abgenommen hat. Der Grund dafür ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Einführung des Men C Impfstoffes im Jahr 2000 in Irland und 1999 in England.

In Arkhangelsk Oblast, einem Teil Russlands, konnte beobachtet werden, dass bei Epidemien die Serotypen A und C am häufigsten die Auslöser waren, im Gegensatz dazu bei sporadischen Erkrankungen der Serotyp B. Zwischen 1989

und 2007 lag der Serotyp B am häufigsten vor, gefolgt vom Typ C und A. Die Serotypen Y und W<sub>135</sub> kamen nur selten vor.

In Moskau war von 1999 an der Serotyp B mit 40% dominierend, der Serotyp A hat sich von 23% auf 38% erhöht, und Serotyp C von 21% auf 37%.

Im Jahr 2003 wurden 24 (8,8%) Todesfälle gemeldet, wovon 10 (3,7%) Kinder waren. Es sind alle Erkrankungen sporadisch aufgetreten und es gab in diesem Jahr in Moskau keine Epidemie. 58% der Erkrankten hatten Neisseria meningococcus Typ A als Auslöser für ihre Infektion.

Im Meningitisgürtel von Afrika (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Kenia, Mali, Niger, Sudan W. Doufur IDP Camps, Sudan other states, Uganda Gulu district, Uganda other districts) sind die Serotypen A und W135 die häufigsten Auslöser für Meningokokken – Infektionen. Die International Coordinating Group (ICG) bietet mit Hilfe von WHO und anderen humanitären und staatlichen Einrichtungen bivalente (AC) und trivalente (ACW135) Impfstoffe an, aber die Hilfsmittel sind begrenzt.

In Südafrika kommt der Serotyp B am häufigsten vor, gefolgt von Serotyp A und Y. Geografisch gesehen konnte man einen Unterschied zwischen verschiedenen Provinzen erkennen. Während in der Western Cape Provinz der Serotyp B dominant war, war in der Gauteng Provinz der Serotyp A vorherrschend.

	Serotyp	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Leoben	B	<b>2</b>	1	1	<b>4</b>		<b>2</b>	
	C	1	1		2	1		2
	unbekannt		1					2
Österreich	B			<b>37</b>	<b>58</b>	<b>46</b>		
	C			21	24	34		
	Y			2	1	4		
	W <sub>135</sub>				1	2		
	unbekannt			1		1		
Deutschland	B					<b>291</b>		
	C					91		
	Y					29		
	W <sub>135</sub>							
USA	B			193				
	A							
	C			<b>318</b>				
	Y							
	W <sub>135</sub>							
	andere unbekannt			32				
				651				

Australien	A	1	1				
	B	<b>243</b>	<b>251</b>	<b>217</b>	<b>223</b>	<b>219</b>	<b>194</b>
	C	71	50	26	17	15	13
	Y	8	10	4	13	7	9
	W <sub>135</sub>	12	14	13	9	8	4
	unbekannt	26	19	11	19	11	13
England und Wales	B			<b>5276</b>			
	C			51			
	Y			69			
	W <sub>135</sub>			88			
	andere			7			
	unbekannt			210			
Irland	B	<b>163</b>	<b>169</b>	<b>169</b>	<b>157</b>	<b>149</b>	
	C	5	5	4	2	4	
	Y	2	3	4			
	W <sub>135</sub>	1	3	1			
	unbekannt				20	15	

**Tabelle 4: Verteilung der Serotypen weltweit**

Die Gegenüberstellung zeigt, dass in Industrieländern in den letzten Jahren Serotyp B deutlich überwiegt. Leider gibt es bisher keine Schutzimpfung gegen diesen Serotyp. Allerdings ist für die nächsten 2 – 3 Jahre ein solcher Impfstoff angekündigt, dann ist auch eine dramatische Änderung der absoluten und relativen Inzidenzen zu erwarten. Für Österreich ist dann zu hoffen, dass ähnlich wie zuletzt bei invasiven *Haemophilus influenzae* – Erkrankungen, die Impfung zum weitestgehenden Verschwinden dieses dramatischen Krankheitsbildes führen wird.

## Bilderverzeichnis

Abb. 1 Verbreitung der Serotypen [40].....	21
Abb. 2 Penicillin G [41] .....	38
Abb. 3 Cefotaxim [42].....	40
Abb. 4 Ceftriaxon [43].....	40
Abb. 5 Meropenem [44].....	42
Abb. 6 Imipenem [45] .....	42
Abb. 7 Rifampicin [46] .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: österreichische Impfschema .....	46
(Österreichische Impfplan 2010 des Bundesministeriums für Gesundheit. Zu finden unter < <a href="http://www.bmg.gv.at">http://www.bmg.gv.at</a> > [zitiert am 11.01.2010])	
Tabelle 2: Anzahl der Erkrankten in Arkhangelsk von 1998 bis 2007.....	87
(Communicable Disease Control in Northern Europe; Zu finden unter < <a href="http://www.epinorth.org/eway/default.aspx?pid=230&amp;trg=Area_5268&amp;MainArea_5260=5263:0:15,2946:1:0:0:::0:0&amp;Area_5263=5268:44984::1:5264:1:::0:0&amp;Area_5268=5273:47185::1:5266:3:::0:0">http://www.epinorth.org/eway/default.aspx?pid=230&amp;trg=Area_5268&amp;MainArea_5260=5263:0:15,2946:1:0:0:::0:0&amp;Area_5263=5268:44984::1:5264:1:::0:0&amp;Area_5268=5273:47185::1:5266:3:::0:0</a> > [zitiert am 2.12.2010])	
Tabelle 3: Neuerkrankungen und Todesfälle von Meningokokken – Infektionen im Meningokokkengürtel Afrikas 2006 .....	89
(World Health Organisation. Zu finden unter < <a href="http://www.who.int/csr/don/2006_03_21/en/index.html">http://www.who.int/csr/don/2006_03_21/en/index.html</a> > [zitiert am 2.12.2010])	
Tabelle 4: Verteilung der Serotypen weltweit .....	97

## Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Neuerkrankungen/Jahr in Österreich .....	49
Diagramm 2: Neuerkrankungen im Jahresverlauf in Österreich .....	50
Diagramm 3: Geschlechterverteilung in Österreich .....	51
Diagramm 4: Alter bei Neuerkrankung in Österreich .....	52
Diagramm 5: Wohnort der Erkrankten in der Steiermark.....	53
Diagramm 6: Klinische Symptome (Wie wurden die Patienten auffällig?) .....	54
Diagramm 7: Präklinische Notfallversorgung.....	55
Diagramm 8: Verdachtsdiagnose .....	56
Diagramm 9: Bestätigte Meningokokkeninfektionen.....	56
Diagramm 10: Klinische Symptome bei Aufnahme ins LKH Leoben - Eisenerz...	57
Diagramm 11: Zeit bis die Erkrankten ins Krankenhaus eingeliefert wurden.....	58
Diagramm 12: Leukozyten.....	59
Diagramm 13: Thrombozyten .....	60
Diagramm 14: Neutrophile Granulozyten .....	60
Diagramm 15: Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit.....	61
Diagramm 16: Partielle Thromboplastinzeit.....	62
Diagramm 17: Fibrinogen .....	62
Diagramm 18: Antithrombin III (ATIII).....	63
Diagramm 19: D - Dimere.....	64
Diagramm 20: C - reaktive Protein (CRP) .....	64
Diagramm 21: Outcome der Kinder und Jugendlichen die an Meningokokken erkrankt waren.....	65
Diagramm 22: Aufenthaltsdauer im LKH Leoben - Eisenerz .....	66
Diagramm 23: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im LKH Leoben - Eisenerz .....	67
Diagramm 24: Aufteilung der Serotypen der Patienten vom LKH Leoben - Eisenerz .....	67
Diagramm 25: Vergleich der Neuerkrankungen und Verstorbenen in Österreich 2007 - 2009 .....	70
Diagramm 26: Geschlechterverteilung in Österreich 2007 - 2009 .....	71
Diagramm 27: Aufteilung der Serotypen in Österreich 2007 - 2009 .....	71

Diagramm 28: Meningokokkenneuerkrankungen in Australien 2004 - 2009 .....	76
Diagramm 29: Aufteilung der Serotypen in Australien 2004 - 2009.....	77
Diagramm 30: Vergleich zwischen Neuerkrankungen, Überleben und Tod von Meningokokken – Infektionen in Australien 2004 - 2009 .....	77
Diagramm 31: Meningokokkenerkrankungen bei Kindern von 0 – 19 Jahren in England und Wales 2004 - 2009 .....	78
Diagramm 32: Neuerkrankungen in Neuseeland 2004 - 2009.....	81
Diagramm 33: Todesfälle von Meningokokken – Infektionen in Neuseeland 2004 - 2009 .....	82
Diagramm 34: Vergleich der Neuerkrankten und der Todesfälle in Irland 2004 - 2008 .....	85
Diagramm 35: Aufteilung der Serotypen in Irland 2004 – 2008.....	86
Diagramm 36: Verteilung der Serotypen von Meningokokken – Infektionen in Südafrika von 1999 – 2002.....	90
Diagramm 37: Vergleich der Inzidenz weltweit mit jener im Einzugsgebiet des LKH Leoben .....	91
Diagramm 38: Letalität durch Meningokokken – Infektionen weltweit.....	92
Diagramm 39: Relativer Anteil von Meningitis.....	94
Diagramm 40: Relativer Anteil von Sepsis .....	94
Diagramm 41: Relativer Anteil von Meningitis + Sepsis .....	95

## Literaturverzeichnis

1. Hahn; Kaufmann; Schulz; Suerbaum. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie; Springer Medizin Verlag, 6. Auflage, 2009: pp180-190, 231-236, 719-720, 723-725, 728-729, 745-746, 792-795 und 798.
2. Fauci; Braunwald; Kasper; Hauser; Longo; Jameson; Loscalzo. Harrisons Innere Medizin Band 1; ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 17. Auflage, 2009: pp1131-1138
3. Herbert Hof; Rüdiger Dörries. Duale Reihe: Medizinische Mikrobiologie; Georg Thieme Verlag KG, 4. Auflage, 2009: pp27, 279-292 und 372-375.
4. Michael T. Madigan; John M. Martinko. Brock: Mikrobiologie; Pearson Studium, 11. Auflage, 2009: pp65, 394-395 und 981-982.
5. C. Mims; H. M. Dockrell; R. V. Goering; I. Roitt; D. Wakelin; M. Zuckerman. Medizinische Mikrobiologie; Infektiologie mit Virologie und Immunologie; Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage, 2006: pp348-350, 491 und 643-644.
6. Lentze; Schaub; Schulte; Spranger. Pädiatrie Grundlagen und Praxis; Springer Medizin Verlag Heidelberg, 3. Auflage, 2007: pp96-97, 783, 755-756 und 1283-1284.
7. Siegrid Heuberger (2008). Meningokokken -Jahresbericht 2008 der Nationalen Referenzzentrale. Bundesministerium für Gesundheit. Zu finden unter <<http://www.bmg.gv.at>> [zitiert am 3.12.2009]
8. Friedrich Carl Sitzmann. Duale Reihe: Pädiatrie; Georg Thieme Verlag KG, 3. Auflage, 2006: pp616-623 und 630-632.
9. Karl – Heinz Niessen. Pädiatrie; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 6. Auflage, 2001: pp316, 350.
10. Werner Böck, Helmut Denk, Philipp U. Heitz. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 3. Auflage, 2004: pp280

11. R. Kerbl, R. Kurz, R. Roos, L. Wessel. Checkliste: Pädiatrie; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 3. Auflage, 2007: pp36, 532-533, 878 und 880.
12. Gerd Herold und Mitarbeiter. Gerd Herold Köln, 2008. pp295-296.
13. Heinz Lüllmann; Klaus Mohr; Lutz Hein. Pharmakologie und Toxikologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 16. Auflage, 2006: pp433-444.
14. Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Elsevier Urban & Fischer Verlag, 9. Auflage, 2008: pp789-799.
15. Österreichische Impfplan 2010 des Bundesministeriums für Gesundheit. Zu finden unter <<http://www.bmg.gv.at>> [zitiert am 11.01.2010]
16. Gruppenpraxis der Fachärzte für Innere Medizin OEG Kundratstrasse 3 1100 Wien. Tropenzentrum. Zu finden unter <<http://www.tropenzentrum.at>> [zitiert am 16.1.2010]
17. Robert Koch-Institut. Zu finden unter <<http://www.rki.de>> [zitiert am 16.1.2010]
18. Siegrid Heuberger (2007). Meningokokken -Jahresbericht 2007 der Nationalen Referenzzentrale. Bundesministerium für Gesundheit. Zu finden unter <<http://www.bmg.gv.at>> [zitiert am 3.12.2009]
19. Siegrid Heuberger (2009). Meningokokken -Jahresbericht 2007 der Nationalen Referenzzentrale. Bundesministerium für Gesundheit. Zu finden unter <<http://www.bmg.gv.at>> [zitiert am 14.09.2010]
20. Robert Koch Institut (2009), Epidemiologisches Bulletin. Zu finden unter <[http://www.rki.de/cln\\_178/nn\\_1378492/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/08\\_\\_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08\\_09.pdf](http://www.rki.de/cln_178/nn_1378492/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/08__09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08_09.pdf)> [zitiert am 15.10.2010]
21. Summary of Notifiable Diseases — United States, 2006. Zu finden unter <[www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5553.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5553.pdf)> [zitiert am 19.10.2010]

22. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2004. Zu finden unter <[www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi2902d.htm](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi2902d.htm)> [Zitiert am 14.9.2010]

23. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2005. Zu finden unter <[www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3002d.htm](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3002d.htm)> [Zitiert am 14.9.2010]

24. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2006. Zu finden unter <[www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3102c.htm](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3102c.htm)> [Zitiert am 14.9.2010]

25. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2007. Zu finden unter <[www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3301a.htm](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3301a.htm)> [Zitiert am 14.9.2010]

26. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2008. Zu finden unter <[www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3303a.htm](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3303a.htm)> [Zitiert am 14.9.2010]

27. The Australian Meningococcal Surveillance Programme; Government of Australia, 2009. Zu finden unter <  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3403g.htm>> [Zitiert am 6.11.2010]

28. Health Protection Agency. Zu finden unter <[www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/MeningococcalDisease/EpidemiologicalData/meninLabconfallserogpsagecalyear/](http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/MeningococcalDisease/EpidemiologicalData/meninLabconfallserogpsagecalyear/)> [zitiert am 14.9.2010]

29. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2004. Zu finden unter <  
[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2004AnnSurvRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2004AnnSurvRpt.pdf)> [zitiert am 3.11.2010]

30. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2005. Zu finden unter

<[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2005AnnSurvRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2005AnnSurvRpt.pdf)>  
[zitiert am 3.11.2010]

31. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2006. Zu finden unter  
<[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2006AnnualSurvRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2006AnnualSurvRpt.pdf)>  
[zitiert am 3.11.2010]

32. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2007. Zu finden unter  
<[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2007AnnualSurvRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/AnnualRpt/AnnualSurv/2007AnnualSurvRpt.pdf)>  
[zitiert am 3.11.2010]

33. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2008. Zu finden unter  
<[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/MeningococcalDisease/2008/2008AnnualRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/MeningococcalDisease/2008/2008AnnualRpt.pdf)>  
[zitiert am 3.11.2010]

34. Ministry of health; The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2009. Zu finden unter  
<[http://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/MeningococcalDisease/2009/2009AnnualRpt.pdf](http://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/MeningococcalDisease/2009/2009AnnualRpt.pdf)>  
[zitiert am 3.11.2010]

35. Health Protection Surveillance Centre in Irland in 2004. Zu finden unter  
<<http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Publications/AnnualReports/File,2413,en.pdf>>  
[zitiert am 29.11.2010]

36. Protection Surveillance Centre in Irland in 2005. Zu finden unter  
<<http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Publications/AnnualReports/File,2085,en.pdf>>  
[zitiert am 29.11.2010]

37. Protection Surveillance Centre in Irland in 2006. Zu finden unter  
<<http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Publications/AnnualReports/File,2657,en.pdf>>  
[zitiert am 29.11.2010]

38. Protection Surveillance Centre in Irland in 2007. Zu finden unter  
<<http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Publications/AnnualReports/File,4301,en.pdf>>  
[zitiert am 29.11.2010]
39. Protection Surveillance Centre in Irland in 2008. Zu finden unter  
< <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Publications/AnnualReports/File,4302,en.pdf>>  
[zitiert am 29.11.2010]
40. Verbreitung der Serotypen weltweit zu finden unter:  
<<http://www.impfserviceplus.de/meningitis/Meningokokken/00300/index.html?lang=de&image=M3wBPQDC/8ull6Du36WenojQ1NTTjaXZnqWfVpzLhmfhnapmmc7Zi6rZnqCkkIN0g39/bKbXrZulhuqMps2kn5ydruk=>>> [zitiert am 29.11.2010]
41. Wikipedia; Zu finden unter: <[http://de.wikipedia.org/wiki/Penicillin\\_G](http://de.wikipedia.org/wiki/Penicillin_G)>  
[zitiert am 1.6.2010]
42. .Wikipedia; Zu finden unter: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Cefotaxim>>  
[zitiert am 1.6.2010]
43. Wikipedia; Zu finden unter: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Ceftriaxon>>  
[zitiert am 1.6.2010]
44. Wikipedia; Zu finden unter: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Meropenem>>  
[zitiert am 1.6.2010]
45. Wikipedia; Zu finden unter: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Imipenem>>  
[zitiert am 1.6.2010]
46. Wikipedia; Zu finden unter: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Rifampicin>>  
[zitiert am 1.6.2010]
47. Eurosurveillance; Europe´s journal on infectious disease, epidemiology, prevention and control. Zu finden unter <[www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2376](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2376)>  
[zitiert am 14.9.2010]

48. Communicable Disease Control in Northern Europe; Zu finden unter <[http://www.epinorth.org/eway/default.aspx?pid=230&trg=Area\\_5268&MainArea\\_5260=5263:0:15,2946:1:0:0:::0:0&Area\\_5263=5268:44984::1:5264:1:::0:0&Area\\_5268=5273:47185::1:5266:3:::0:0](http://www.epinorth.org/eway/default.aspx?pid=230&trg=Area_5268&MainArea_5260=5263:0:15,2946:1:0:0:::0:0&Area_5263=5268:44984::1:5264:1:::0:0&Area_5268=5273:47185::1:5266:3:::0:0)> [zitiert am 2.12.2010]

49. Eurosurveillance; Europe's journal on infectious disease, epidemiology, prevention and control. Zu finden unter <[www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2335](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2335)> [zitiert am 21.7.2010]

50. World Health Organisation. Zu finden unter <[http://www.who.int/csr/don/2006\\_03\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2006_03_21/en/index.html)> [zitiert am 2.12.2010]

51. Pubmed. Zu finden unter <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725855/>> [zitiert am 29.11.2010]