

Diplomarbeit

Intrazerebrale Abszesse – Therapiemodalitäten aus neurochirurgischer Sicht

eingereicht von

Amir MOHIA

geboren am 18.01.1983

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Neurochirurgie

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Michael MOKRY,
PD OA Dr. Senta Kurschel-Lackner,
Univ. Ass. Dr. Karin Pistracher**

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 03 September 2012

Amir MOHIA

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit und Verständlichkeit habe ich mich dazu entschieden im gesamten Text männliche Formulierungen zu wählen. Selbstverständlich sind sämtliche Aussagen für beide Geschlechter in gleichem Maße zutreffend.

Die Zukunft ändert sich ständig.

In der Zukunft wohnen unsere tiefsten Ängste und unsere größten Hoffnungen.

Aber eines ist gewiss: Wenn sie sich am Ende offenbart, ist die Zukunft nie so wie wir sie uns vorgestellt haben.

(Unbekannt)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen meines Studiums begleitet haben, mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind und mich letztendlich auch beim Verfassen dieser Arbeit mit konstruktiver Kritik unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang meinem Betreuungsteam, bestehend aus

Univ. Prof. Dr. Michael Mokry,
PD OA Dr. Senta Kurschel- Lackner und
Univ. Ass.-Dr. Karin Pistracher,

dass mich für das Thema begeistert hat und mir im Rahmen der Erstellung der Arbeit stets mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Auch möchte ich mich beim gesamten Team der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz, insbesondere bei den beiden Stationsärztinnen

Dr.med. univ. Andrea Hofer und
Dr.med. univ. Ulla Draxler

für die freundliche Integration in das Team bedanken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir jederzeit mit einem offenen Ohr für meine Probleme und Anliegen zur Verfügung standen und mir stets ein großes Vorbild waren.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 1
2. Material und Methode	Seite 3
3. Pathophysiologie	Seite 5
Ätiologie	Seite 5
Stadieneinteilung	Seite 7
Klinische Präsentation	Seite 9
Erregernachweis	Seite 10
4. Mikrobiologie	Seite 12
Staphylococcus aureus	Seite 12
Streptokokken	Seite 13
Pseudomonas	Seite 14
Haemophilus	Seite 14
Bacteroides	Seite 15
5. Diagnostik	Seite 16
Computertomographie	Seite 17
Magnetresonanztomographie	Seite 22
6. Therapie	Seite 31
Konservatives Vorgehen	Seite 32
Antibiotikatherapie	Seite 33
Operative Therapie	Seite 36
Adjuvante Therapie	Seite 38
7. Diskussion	Seite 45
8. Literaturliste	Seite 52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Quelle	Seite
Abbildung 1	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	8
Abbildung 2	Univ. Klinik f. Augenheilkunde Graz	10
Abbildung 3	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	19
Abbildung 4	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	20
Abbildung 5	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	21
Abbildung 6	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	24
Abbildung 7	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	25
Abbildung 8	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	26
Abbildung 9	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	27
Abbildung 10	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	29
Abbildung 11	Univ. Klinik f. Radiologie Graz	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Inhalt	Seite
Tabelle 1	Häufige Erreger entsprechend dem Ursprung und der Lokalisation	7
Tabelle 2	Typische Dichtewerte in der CT in HE-Einheiten	18
Tabelle 3	Empirische Antibiotikatherapie bei erwachsenen Patienten mit Hirnabszess	35

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Behandlung intrazerebraler Abszesse stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Neben der Einführung von antimikrobiellen Substanzen hat vor allem die moderne Bildgebung ihren Teil zur Verbesserung der Patientenbetreuung beigetragen. Ziel der Arbeit war es die aktuell verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für die Therapie von Hirnabszessen zu identifizieren, deren Indikationen mit Vor- und Nachteilen aufzuzeigen und nach adjuvanten Therapieoptionen zu suchen mit denen herkömmliche Therapieschemata optimiert werden können.

Methode: Eine umfassende Literaturrecherche wurde durchgeführt. Es wurden folgende Datenbanken durchsucht: PubMed, Cochrane Library, Ovid, Medline, ISI Web of Science und Embase. Neben einer MeSH-Term-Suche wurde auch eine Freitextsuche durchgeführt. Zusätzlich wurden auch Beiträge aus Fachbüchern unterschiedlicher Disziplinen (Neurochirurgie, Neurologie, Pathophysiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Radiologie) miteinbezogen.

Ergebnisse: Es wird der aktuelle Stand der Pathophysiologie von intrazerebralen Abszessen mit Ätiologie, Stadieneinteilung, klinischer Präsentation und Erregernachweis erörtert und auch Augenmerk auf die Mikrobiologie gelegt. Zudem werden die diagnostischen Möglichkeiten mit ihren Neuerungen aufgelistet und ihre Wertigkeit verglichen. Bei den therapeutischen Optionen werden konservatives und operatives Vorgehen sowie adjuvante Therapiemöglichkeiten beschrieben und auf deren Indikationen, Kontraindikationen und mögliche Komplikationen eingegangen. Im Besonderen wird auf die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) bei Hirnabszessen eingegangen.

Diskussion: Die Behandlung intrazerebraler Abszesse ist unverändert eine komplexe Aufgabe und hat einen eindeutigen interdisziplinären Charakter; involviert sind Neurochirurgen, Neurologen, Radiologen, Internisten, Infektiologen, Hygieniker und Thoraxchirurgen. Für konservatives und operatives Vorgehen bei Hirnabszessen bestehen Richtlinien; unter den adjuvanten Therapieoptionen erscheint vor allem die HBO-Therapie vielversprechend aufgrund ihrer Wirkmechanismen in Hinblick auf eine mögliche

Reduktion der Medikamentendosis, der Therapiedauer und der Hospitalisierungszeit. Hier sind aufgrund der derzeitigen Datenlage weitere Studien zu fordern.

Schlüsselwörter: Hirnabszess, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, HBO-Therapie

Abstract

Background: The treatment of intracerebral abscesses is still a challenging topic. Both, the introduction of antimicrobial substances and the development of modern neuroimaging techniques improved the treatment regimen substantially. The aim of this thesis was to identify the currently available diagnostic and therapeutic options for brain abscesses, to rate their indications, advantages, and side effects and to determine adjuvant therapies.

Method: A review of the literature was performed including the following databases: PubMed, Cochrane Library, Ovid, Medline, ISI Web of Science and Embase using a MeSH-term-search and a free text search. Additionally, textbooks related to different disciplines (neurosurgery, neurology, pathophysiology, pathology, microbiology, radiology) were reviewed.

Results: The review focused on pathophysiology (aetiology, staging, clinical presentation) and microbiology. All diagnostic options with recent innovations are listed and rated. Conservative and surgical options are described. Adjuvant therapies are evaluated including their indications and contraindications. Effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO) in patients with brain abscesses are analyzed.

Discussion: The treatment of intracerebral abscesses remains a challenge and requires an interdisciplinary teamwork including neurosurgeons, neurologists, radiologists, internal specialists, infectious disease specialists, and thorax surgeons. Indications for both, conservative and surgical treatment are standardized. Out of the adjuvant therapeutic options, the use of HBO-therapy may result in reduction of medication, duration of therapy and hospitalization based on numerous antimicrobial effects. Further clinical studies are required to support these data.

Keywords: brain abscess, pathophysiology, diagnosis, therapy, HBO-therapy

1. Einleitung

Bis in das späte 18. Jahrhundert gingen Hirnabszesse fast ausschließlich tödlich aus. Sie wurden in der Mehrzahl erst im Rahmen von Autopsien entdeckt. Der erste Arzt, der große Fortschritte in der Therapie dieser vormals tödlichen Erkrankung machte, war der aus Großbritannien stammende Chirurg William Macewan. Auf der Basis eines verbesserten neuroanatomischen Wissens konnten die operativen Maßnahmen verfeinert werden und es gelang erstmals Abszesse bei einem ausgewählten Patientengut zu drainieren und somit eine Heilung herbeizuführen.

Einen weiteren Meilenstein in der Therapie von Infektionen im Allgemeinen und somit auch in der von intrazerebralen Abszessen, stellte die Entdeckung des Penicillins dar. So war es nach dem Zweiten Weltkrieg erstmals möglich auch medikamentös in das Krankheitsgeschehen einzugreifen.

Neben der Therapie stellte auch die Diagnostik eine große Herausforderung dar. Auf diesem Gebiet wurden in den letzten dreißig Jahren große Fortschritte gemacht. In Folge dessen konnte auch die Mortalität der intrazerebralen Abszesse gesenkt werden. Vor allem die Einführung der Computertomographie um 1974 und die Entdeckung von neuen antimikrobiellen Substanzen haben einen großen Teil dazu beigetragen.

Mit der Einführung der Computertomographie wurde es auch möglich intrazerebral gelegene Abszesse eindeutig zu lokalisieren und diese dann auch stereotaktisch zu punktieren. Dies konnte einerseits zur Gewinnung von Probenmaterial für die Erregerbestimmung und andererseits auch therapeutisch genutzt werden.

Auch auf epidemiologischer Ebene gab es im Laufe der Zeit Veränderungen. So wurden beispielsweise otogen fortgeleitete Hirnabszesse auf Grund von früher Erkennung und Therapie in der industrialisierten Welt immer seltener. Im Gegensatz dazu stiegen die Zahlen jener Patienten die auf Grund einer Immunsuppression zum Beispiel nach Organtransplantation oder auf Grund erworbener Immunschwächeerkrankungen zerebrale Infektionen mit nachfolgender Ausbildung eines Abszesses erlitten.

Auch heute noch stellen intrazerebrale Abszesse eine große Herausforderung in der Neurochirurgie dar. Eine gute Kenntnis aller zur Verfügung stehender Interventionsmöglichkeiten ist unerlässlich. Sowohl im Sinne der Patientin/des Patienten, als auch im Hinblick auf eine Kostenoptimierung ist eine Abwägung der einzelnen Methoden unter Kenntnis ihrer Stärken und Schwächen wesentlich. Ziel der Therapie ist,

die effektivste und patientenfreundlichste Therapie einzuleiten und damit auch eine möglichst kurze Hospitalisierungszeit zu erzielen.

Heutzutage stellt die Therapie intrazerebraler Abszesse ein multimodales Konzept dar, das unterschiedliche Fachdisziplinen wie Neurochirurgie, Infektiologie, Radiologie, Kinderheilkunde, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und die Thoraxchirurgie mit einbezieht.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen das Wissen über intrazerebrale Abszesse und die unterschiedlichen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten vertieft, kritisch betrachtet und verglichen werden.

2. Material und Methode

Die Zielsetzung dieser Diplomarbeit ist es, einen vertieften und kritischen Einblick in die Therapiemodalitäten bei diagnostiziertem intrazerebralen Abszess zu erhalten. Die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten werden oftmals kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund habe ich mich entschieden einen systematischen Review zu diesem Thema zu verfassen.

In der ersten Phase wurde eine Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

1. PubMed
2. Cochrane Library
3. Ovid
4. Medline
5. ISI Web of Science
6. Embase

Die Suche wurde breit angelegt, da es von Relevanz war auch Therapiemodalitäten zu erfassen, die in den derzeit vorliegenden Publikationen nur selten diskutiert worden sind. So wurden einerseits eine MeSH-Term-Suche sowie eine Freitextsuche durchgeführt, die den Zeitraum von 1948 bis August 2012 abdeckt. Gesucht wurde nach folgenden englischen Worten:

„Brain abscess“, „therapy of brain abscess“, „brain abscess and hyperbaric oxygen“, „brain abscess aspiration“, „brain abscess excision“.

Bei der anschließenden Suche wurden die Referenzlisten der einzelnen Artikel nach weiteren der Suche entsprechenden Unterlagen durchforstet. Teilweise waren lediglich die Abstracts der Publikationen zugänglich. Notwendige Volltexte wurden über das Literaturservice der Medizinischen Universität Graz bestellt.

Alle zusammengetragenen Publikationen wurden auf ihre Relevanz hin geprüft, gelesen und im weiteren Verlauf der Arbeit evaluiert.

Eingeschlossen wurden lediglich englischsprachige Artikel, die in namhaften medizinischen Journalen veröffentlicht worden sind, zum Teil handelte es sich aber auch

um Fallberichte. Es hat sich gezeigt, dass nur wenig relevante Literatur zu diesem Thema vorliegt.

Zu den Publikationen aus der Literatursuche wurden zudem Lehrbücher aus den Fachbereichen der Neurologie, der Pathophysiologie, der Pathologie, der Mikrobiologie, der Radiologie und der Neurochirurgie zum Vertiefen des Wissens herangezogen.

Die verschiedenen Therapiemodalitäten wurden mit ihren Indikationen und Kontraindikationen erfasst, ihre Grundlagen dargestellt, evaluiert und dann diskutiert.

3. Pathophysiologie

Bei einem intrazerebralen Abszess handelt es sich um eine fokale Infektion des Gehirns, die anfangs als Zerebritis zu bezeichnen ist. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Gewebseinschmelzung und Ansammlung von Eiter, die dann von einer in der Regel gut vaskularisierten Kapsel umgeben wird.

Ätiologie

Eine gängige Methode Hirnabszesse einzuteilen, ist jene nach dem wahrscheinlichsten Ausgangspunkt der Erreger. So werden die fortgeleiteten von den metastatischen (hämatogenen) Hirnabszessen unterschieden [1]. Daneben kann man noch Infektionen nach operativen Eingriffen und penetrierenden Wunden abgrenzen (ungefähr 8-19% der Fälle absolut) [2]. Bei den fortgeleiteten Hirnabszessen handelt es sich in den meisten Fällen um Infektionen aus den paranasalen Sinus und dem Mittelohr. Die absoluten Zahlen werden in großen Studien hierfür mit 25-50% angegeben [2]. Bei metastatischen Abszessen lässt sich die Herkunft der Erreger nicht immer genau bestimmen, da der Ausgangsherd der Infektion zum Zeitpunkt der Diagnose eines Hirnabszesses schon abgeheilt sein kann. Der Ursprung der Erreger, die über den Blutweg (15-30%) verschleppt werden, kann an vielerlei Orten liegen. Immunsupprimierte Patienten, Patienten mit zyanotischen Herzfehlern, Patienten mit pulmonalen AV-Fisten wie bei Morbus Osler oder auch Neugeborene haben ein höheres Risiko für die Entstehung eines metastatisch fortgeleiteten Hirnabszesses. Als weitere Herde kommen beispielsweise Zähne, Tonsillen, Herzklappen (bakterielle Endokarditis) aber auch Knochen im Rahmen einer Osteomyelitis in Frage [1, 2, 3].

Hirnabszesse liegen meistens an der Grenze von grauer zu weißer Substanz und sind in 35% der Fälle multipel. Auf Grund der vermuteten Ursache des intrazerebralen Abszesses kann meist schon vor der Bildgebung abgeschätzt werden in welchem Bereich des Gehirns sich die Abszessformation befindet. So werden Abszesse fortgeleiteter Infektionen der paranasalen Sinus in erster Linie in den Frontallappen, jene aus dem Mittelohr am ehesten in den Temporallappen und im Kleinhirn zu finden sein. Nimmt man eine metastatische Verschleppung der Erreger an, so können in vielen Fällen mehrere Abszesse unterschiedlicher Größe nachgewiesen werden. Diese liegen dann meist im Bereich der

arteriellen Aufzweigungen, wobei alle Hirnareale betroffen sein können, am häufigsten aber ist das distale Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media betroffen.

Dieses System ermöglicht den behandelnden Ärzten abzuschätzen, welche mikrobiologische Keimflora am ehesten zu erwarten ist und somit kann unmittelbar nach der Abnahme einer aeroben und anaeroben Blutkultur mit einer empirischen antimikrobiellen Therapie begonnen werden.

Das Gehirn ist prinzipiell gegenüber Bakterien und Pilzen gut geschützt. Dies lässt sich durch zweierlei Faktoren erklären. Zum einen verfügt das Gehirn über eine außerordentlich starke Blutversorgung. Dies führt dazu, dass eventuell vorhandene Erreger rasch über den Blutweg abtransportiert werden und auch Zellen des Immunsystems schnell zur Stelle sind. Andererseits verfügt es über die sogenannte Blut-Hirn-Schranke. Diese besteht aus sehr dicht gepackten endothelialen „Tight-junctions“ im Bereich der Kapillaren. Diese erschwert Keimen das Eindringen in das Gehirnparenchym. An dieser Stelle sei kurz angemerkt, dass die Blut-Hirn-Schranke auch in der medikamentösen Therapie von Bedeutung ist, da vielen Medikamenten der Übertritt in das Hirngewebe dadurch erschwert wird.

In einzelnen Studien werden prädisponierende Läsionen beschrieben wie Infarkte, Hämatome oder auch Tumoren, die dann in weiterer Folge die Ausbildung eines Abszesses im Gehirn begünstigen [5, 6, 7]. Man muss aber sagen, dass es sich hierbei eher um Ausnahmen handelt und im Großteil der Fälle keine solcher Läsionen nachgewiesen werden können.

Die häufigsten Ursachen für direkte und indirekte mikrobielle Infektionen des Gehirns bleiben jene, die von den Nasennebenhöhlen, dem Mittelohr und den Zähnen ausgehen. Diesbezüglich ist zu sagen, dass die aggressive und frühzeitige Therapie von Mittelohrentzündungen dazu geführt hat, dass diese heute vergleichsweise selten als Ursache für Hirnabszesse in Frage kommen. Somit sind die korrespondierenden Abszesse im Bereich der Temporallappen und des Zerebellum eher selten.

Man könnte annehmen, dass Patienten mit penetrierenden Wunden im Schädelbereich häufig Infektionen mit nachfolgender Abszessbildung entwickeln. Dennoch sind die Zahlen diesbezüglich erstaunlich niedrig. Oftmals sind auch nur gering invasive operative Zugänge notwendig [8]. Eine sehr bedeutende Ursache für intrazerebrale Abszesse bleibt die metastatische Aussaat von Keimen. Allerdings ist es in diesem Zusammenhang häufig schwierig den Keim zu isolieren. Die Anzahl der potentiell ursächlichen Keime ist groß

und hängt in den meisten Fällen vom Ausgangspunkt der Bakteriämie ab. Allen Erregern ist jedoch gemein, dass es sich um Eitererreger handelt (siehe Tabelle 1).

Auch wenn viele mögliche Infektionswege bekannt sind, so muss man sich dennoch bewusst machen, dass es sich bei gut einem Drittel der Fälle um spontan auftretende Abszesse handelt für die kein Ursprung nachgewiesen werden kann.

Quelle	Lokalisation	Keimflora
Paranasale Sinus	Frontallappen	aerobe Streptokokken anaerobe Streptokokken Haemophilus Spezies Bacteroides Spezies
Mittelohrentzündung	Temporallappen Zerebellum	Streptokokken Pseudomonas Enterobacteriaceae Bacteroides Spezies
metastatische Aussaat	multiple Läsionen jeder Lappen kann betroffen sein	Staphylokokkus aureus Enterobacteriaceae Pseudomonas Streptokokken
penetrierendes Trauma	je nach Wundlokalisierung	Staphylokokkus aureus Klostridien Enterobacteriaceae
Postoperativ	Operationsgebiet	Staphylokokkus epidermidis Staphylokokkus aureus Enterobacteriaceae Pseudomonas

Tabelle 1 Häufige Erreger von Hirnabszessen entsprechend ihrem Ursprung und Lokalisation

Stadieneinteilung

Im Rahmen von Experimenten konnte mit Hilfe der Computertomographie eine Stadieneinteilung der intrazerebralen Infektion erstellt werden. So handelt es sich in den ersten 3 Tagen um ein frühes Stadium einer Zerebritis. Kennzeichnend hierfür ist auf Grund der Einnistung des Keims im Hirnparenchym eine lokale Entzündungsreaktion mit begleitendem Ödem. Schreitet der Prozess weiter fort so kommt es zur Ausbildung eines nekrotischen Herdes im Zentrum der Läsion. Zu diesem Zeitpunkt spricht man vom späten

Zerebritisstadium. Dieses erstreckt sich zumeist von Tag 4 bis Tag 9. Anschließend kommt es zur Ausbildung einer ringartigen Kapsel, die aus gut durchblutetem Gewebe besteht. Manchmal können Zeichen einer Fibrosierung zu erkennen sein. Man spricht zu diesem Zeitpunkt vom frühen Kapselstadium. Ungefähr nach zwei bis drei Wochen ist die Kapselbildung vollständig abgeschlossen und man spricht dann vom späten Kapselstadium (siehe Abbildung 1) [1, 9].

Die Kenntnis der einzelnen Stadien ist vor allem im Hinblick auf die Therapie von großer Bedeutung, da beispielsweise nach abgeschlossener Kapselbildung eine alleinige antimikrobielle Therapie selten von Erfolg gekrönt sein wird, im Stadium einer frühen Zerebritis jedoch sehr wohl.

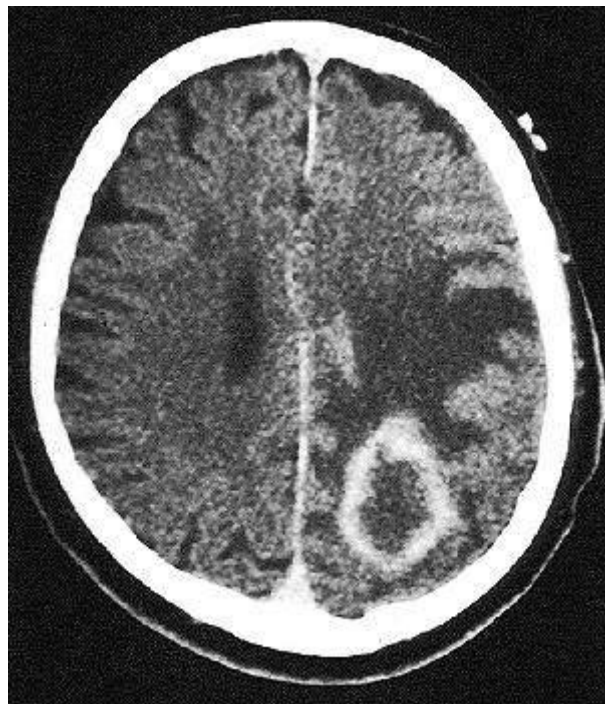


Abbildung 1 CT. Links parietal zeigt sich ein hypodenser Herd mit ringförmiger Kontrastmittelaufnahme und einem starken, perifokalen Ödem, das umliegende Hirngewebe und den Ventrikel komprimierend (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation eines intrazerebralen Abszesses hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. So spielen neben der Größe und der Lokalisation auch die Virulenz des Erregers und die aktuelle Konstitution des Erkrankten eine wesentliche Rolle. Im klassischen Fall eines intrazerebralen Abszesses stellen Kopfschmerzen zumeist eines der ersten Symptome dar. Diese sind bei nahezu 100% der Patienten, bei denen eine Anamnese erhoben werden kann, vorhanden. Die Kopfschmerzen werden zumeist als eher dumpf beschrieben und können in der Regel nicht exakt lokalisiert werden. Nachdem dieses erste Symptom sehr unspezifisch ist, kommt es häufig zur Verzögerung von Diagnose und Therapie. In Fällen mit plötzlich auftretenden stärksten Kopfschmerzen, ist eher an eine Blutung oder an eine bakterielle Meningitis zu denken als an einen Abszess. Tritt jedoch eine Ruptur des Abszesses in einen Ventrikel auf, so kann es häufig zu einer schlagartigen Zunahme der Kopfschmerzen und einem neu auftretenden Meningismus kommen [10]. Natürlich sind durch die Raumforderung auch Anzeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Bewusstseinsstörungen möglich. Dies bedarf in der Regel einer sofortigen Intervention.

Sehr kontrovers wird die Bedeutung von Fieber in der Diagnostik von Hirnabszessen diskutiert. Es ist nachgewiesen, dass Fieber als initiales Symptom bei Patienten mit Hirnabszessen in weniger als 50% nachgewiesen werden kann. Daraus folgt, dass das Fehlen von Fieber nicht zum Ausschluss der Diagnose eines Abszesses führen darf [11, 12].

Das Vorhandensein fokaler neurologischer Ausfälle wie Hemiparese, Aphasie und Ataxie sind in erster Regel von der Lokalisation des Abszesses abhängig. Derartige Symptome sind in 30-50% der Fälle nachweisbar.

In ungefähr 25% der Fälle kann außerdem eine Stauungspapille nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um ein Ödem an der Einmündungsstelle des Sehnervs in die Netzhaut, welches sich bei einer Untersuchung des Augenhintergrundes in Form einer Vorwölbung des Sehnervenkopfes bemerkbar macht (siehe Abbildung 2). Zumeist liegt diese dann beidseitig vor und weist auf einen stark erhöhten Hirndruck hin. Bei Vorliegen einer Stauungspapille muss unmittelbar eine Computertomographie durchgeführt werden um die Ursache abzuklären und entsprechend zu intervenieren.

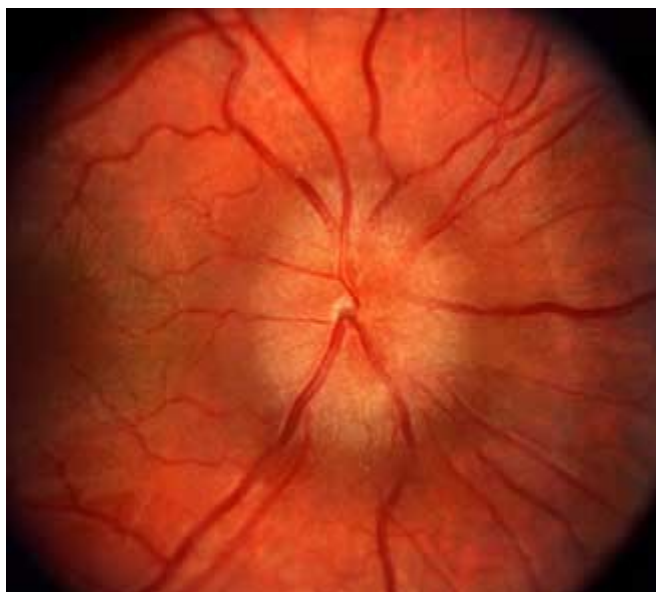


Abbildung 2 Stauungspapille (Quelle: Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz)

Ähnlich wie bei der klinischen Symptomatik und der körperlichen Untersuchung sind auch die Laborwerte in der Regel nicht immer richtungweisend. So haben Patienten mit Hirnabszess häufig normale Leukozytenwerte und auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit muss nicht immer erhöht sein. Zudem sind Blutkulturen meistens negativ. Dennoch sollten sie zwingend vor Beginn der antimikrobiellen Therapie abgenommen werden, da sich in Einzelfällen Keime isolieren lassen. Die Krankengeschichte der Patienten sollte genau erhoben werden um eine eventuelle metastatische Aussaat in Folge einer vorangegangenen Infektion nicht zu übersehen. Von einer Lumbalpunktion sollte bei Verdacht auf intrazerebralen Abszess eher Abstand genommen werden, da die potentielle Gefahr einer Hirnstammeinklemmung größer ist als der Nutzen der labordiagnostischen Information [12]. Nur im nachgewiesenen Fall einer Ruptur des Abszesses in den Ventrikel kann eine Lumbalpunktion zum Zwecke der Erregerdiagnostik in Erwägung gezogen werden.

Erreger nachweis

Die beste Möglichkeit den Erreger zu isolieren, ist die vorsichtige Kultivierung von Abszessmaterial welches bei einer Operation gewonnen wird. Sofern die Kultivierung des Materials mit größter Sorgfalt erfolgt, können einzelnen Studien zu Folge in bis zu 100% der Fälle Erreger nachgewiesen werden [11, 13]. Bei Patienten, die klinisch stabil sind

kann es im Einzelfall anzuraten sein eine Nadelaspiration zur Gewinnung von Material durchzuführen um bereits im Vorfeld den Erreger isolieren zu können.

Neue Studien zeigen, dass das Spektrum der Keime, welche an der Entstehung von Hirnabszessen beteiligt sind, viel größer ist als bisher angenommen wurde und sich der Pathomechanismus vermutlich viel komplexer darstellt. In etwa 45% der Proben sind Mikroorganismen mikroskopisch sichtbar. Kulturen sind zu etwa 59% positiv auf Keimnachweis. Es wurde gezeigt, dass die Kombination aus Klonen und Sequenzieren eine viel höhere Zahl an polymikrobiellen Proben identifizieren kann. Auf Grund der verbesserten Labordiagnostik konnten zudem 44 Bakterienspezies nachgewiesen werden, die bislang in intrazerebralen Abszessen nicht bekannt waren [16, 17].

Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und den interdisziplinären Behandlungsmöglichkeiten ist die Mortalität dieser Erkrankung mit 8-32% nach wie vor sehr hoch, vor allem nach Ruptur eines Abszesses in den Ventrikel oder durch Hirnherniation, das Zurückbleiben einer neurologischen Restsymptomatik wird mit 9-36% angegeben [2, 18, 19].

4. Mikrobiologie

In einer Vielzahl der Fälle ist es nicht möglich einen Keim zu bestimmen. Durch immer sensitivere Methoden ist es in letzter Zeit möglich geworden vor allem aus direkt entnommenem Probenmaterial Keime zu isolieren [16]. An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass die Abnahme der aeroben und anaeroben Blutkulturen bei Verdacht eines intrazerebralen Abszess immer vor Beginn der empirischen Antibiotikatherapie zu erfolgen hat.

Im Folgenden möchte ich auf die verhältnismäßig am häufigsten isolierten Keime aus mikrobiologischer Sicht eingehen [21].

Staphylokokkus aureus

Staphylokokkus aureus ist der Erreger, der klassischerweise zu Eiterbildung und in weiterer Folge zur Abszessbildung führt. Im Rahmen der Abszessbildung kapseln sich Staphylokokken durch Ausbildung eines Fibrinwalles ab. In den meisten Fällen ist es jedoch so, dass es sich hierbei um lokale Infektionen im Bereich der Haut handelt und der Keim im weiteren Verlauf der Erkrankung metastatisch ins Innere des Körpers verschleppt wird. Eröffnet man dann den abgekapselten Herd, so entleert sich reichlich gelber, rahmiger und geruchloser Eiter. In Bezug auf intrazerebrale Abszesse kommt sowohl die metastatische Aussaat vor allem von Osteomyelitisherden, als auch die die exogene Infektion im Rahmen von Verletzungen und Operationen in Betracht. Sollte der Staphylokokkus aureus isoliert werden, empfiehlt es sich ein gezieltes Antibiogramm zu erstellen und den Krankenhaushygieniker bezüglich der antimikrobiellen Therapie zu kontaktieren [22].

Streptokokken

Streptokokken sind in einer Kettenform angeordnete Kugelbakterien, die erstmals von Theodor Billroth beschrieben wurden. Sie sind durchwegs grampositiv, unbeweglich und nicht befähigt Sporen auszubilden.

Die Gattung Streptokokkus setzt sich aus einer Vielzahl von Arten zusammen wobei diese zum größten Teil zur Normalflora der menschlichen Haut und Schleimhaut gehören.

Um diese doch sehr große Gattung näher klassifizieren zu können bieten sich folgende Kriterien an:

Hämolysverhalten (α -, β -und γ - hämolysierend)

Antigenstruktur (Serogruppen A-W / Lancefield- Gruppierung)

Sauerstoffbedürfnis (aerob und anaerob)

Vor allem bezüglich des Sauerstoffbedarfs ist anzumerken, dass Streptokokken fakultativ anaerob sind; das bedeutet, dass sie sowohl mit als auch ohne Luftsauerstoff wachsen und überleben können. Positiv zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass die meisten Streptokokken sehr gut auf Penicillin G ansprechen.

Vor allem die Streptokokken der Serogruppe A (*Streptokokkus pyogenes*) manifestieren sich häufig im oberen Respirationstrakt. Daher ist bei fortgeleiteten Infektionen aus den Nasennebenhöhlen auch an eine mögliche Streptokokkenbeteiligung zu denken. Aber auch anaerobe Streptokokken werden immer wieder in intrazerebralen Abszessen nachgewiesen. Diese gehören zur Normalflora im Darm,- Mund und Genitalbereich. Die Verschleppung dieser Keime in das Gewebe erfolgt in erster Linie in Form von postoperativen Wundinfektionen [22].

Pseudomonas

Ein weiterer Erreger, der immer wieder aus intrazerebralen Abszessen isoliert werden kann, ist *Pseudomonas aeruginosa*. Dieser ist der Eitererreger unter den Pseudomonaden. Er verursacht einen typisch blaugrünen Eiter, der zudem eindringlich süßlich riecht. Zudem ist zu erwähnen, dass der Keim ein strikter Aerobier ist und die Bakterienmasse sich mit einem regelrechten Häutchen, der sogenannten Rahmhaut, umgibt. Relevant ist *Pseudomonas aeruginosa* vor allem, weil es sich hierbei um einen bedeutenden Hospitalismuserreger handelt und auch dieser für postoperative Wundinfektionen mit nachfolgender Abszessbildung in Frage kommt. Auch kann es über kontaminierte Inhalatoren und Ultraschallvernebler, die häufiger intra- und postoperativ zur Anwendung kommen, zur Besiedelung der oberen Atemwege kommen [22].

Haemophilus

Im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik wird auch regelmäßig *Haemophilus* in Aspiraten und Biopsien von Hirnabszessen nachgewiesen. Eine Besonderheit dieses Keims ist, dass sein Fortbestehen von im Blut verfügbaren Wachstumsfaktoren abhängig ist. Es handelt sich um gramnegative, unbewegliche, nicht sporenbildende Stäbchen. Wohl einer der bekanntesten Vertreter dieser Gattung ist *Haemophilus influenzae*. Dieser ist ein bedeutender Meningitiserreger im Kindesalter, wird aber auch häufig im Rahmen von chronischen Bronchitiden nachgewiesen. An der Entstehung intrazerebraler Abszesse können vor allem *Haemophilus segnis* durch sekundäre Wundinfektion sowie *Haemophilus parahaemolyticus* im Zuge einer Infektion der Mundhöhle beziehungsweise einer Endokarditis durch metastatische Streuung beteiligt sein [22].

Bacteroides

Die Gattung *Bacteroides* gehört zur sehr umfangreichen und heterogenen Familie der *Bacteroidaceae*. Sie sind gramnegativ, nicht sporenbildend und wachsen strikt anaerob. Infektionen mit derartigen gramnegativen Anaerobiern sind immer endogene Mischinfektionen unter Beteiligung anderer Anaerobier oder zumindest fakultativ anaerob lebender Bakterien.

Die bedeutendsten Abszessbildner aus dieser Gruppe sind *Bacteroides fragilis* und *Bacteroides thetaiotaomicron*.

In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung anzumerken, dass ein mikrobiologisches Labor nur dann eine Anaerobierdiagnostik betreibt, wenn es explizit dazu aufgefordert wird. In manchen Fällen reicht jedoch auch die Angabe der klinischen Verdachtsdiagnose [22].

5. Diagnostik

Die Diagnostik von Hirnabszessen kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. In der Regel ergibt sich die Verdachtsdiagnose aus den klinischen Symptomen, der Anamnese und der physikalischen Untersuchung. In Einzelfällen kann eine ophthalmologische Untersuchung (Fundus) eine Stauungspapille nachweisen, die durch eine Erhöhung des Hirndrucks entstehen kann (Abbildung 2).

Des Weiteren ist es notwendig eine Blutabnahme durchzuführen bei der folgende Parameter zu bestimmen sind: Blutbild, Differentialblutbild, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Abnahme von aeroben und anaeroben Blutkulturen. Meist wird bei der notfallmäßigen Aufnahme eines Patienten ohnedies eine Blutabnahme durchgeführt. Beim Verdacht auf eine intrazerebrale Infektion wird häufig empirisch mit einer antimikrobiellen Therapie begonnen. Dabei ist zu beachten, dass die Abnahme der Blutkulturen vor der ersten Dosis des Antibiotikums zu erfolgen hat, da sonst ein Keimnachweis meist nicht mehr möglich ist. Weder ein unauffälliger Blutbefund, noch negative Blutkulturen können einen intrazerebralen Abszess mit Sicherheit ausschließen. Letztendlich ist immer eine Bildgebung notwendig.

In älterer Literatur wird auch die Lumbalpunktion für den Erregernachweis bei Hirnabszessen erwähnt. Neuere Arbeiten beschreiben ein hohes Risiko für eine Einklemmung des Hirnstammes durch die Lumbalpunktion. Außerdem besteht kein signifikanter Nutzen dieser Untersuchung verglichen mit den labordiagnostischen Informationen [12, 22].

Eine wesentliche Rolle in der Diagnostik hat die Bildgebung. Die Neuroradiologie ist ein Teilgebiet der Radiologie auf dem forschungstechnisch ein ständiger Fortschritt zu verzeichnen ist. Im Folgenden möchte ich auf die beiden gängigsten Untersuchungsmethoden, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie, eingehen und deren Stärken und Schwächen beschreiben. Auch ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass durchaus seltenere Methoden wie beispielsweise der sonographische Nachweis von Hirnabszessen bei Kleinkindern mit noch offener Fontanelle in der Literatur beschrieben sind [23].

Zumal die klinische Präsentation der Patienten meist auf den raumfordernden Prozess zurückzuführen ist und weder Blutwerte noch andere Symptome wie Fieber eindeutig auf das Vorliegen eines intrazerebralen Abszesses hinweisen, ist man vorzugsweise auf die

Bildgebung angewiesen. Differentialdiagnostisch zum Hirnabszess muss man einerseits an Tumore, hierbei in erster Linie an Metastasen, und an Aspergillome denken. Aspergillome kommen häufiger bei immunsupprimierten Patienten vor. Dies ist im weiteren therapeutischen Verlauf von Bedeutung, das Aspergillome immer einer chirurgischen Entfernung zugeführt werden müssen.

Computertomographie

Die Entwicklung der Computertomographie (CT) geht auf Allan M. Cormack und den britischen Ingenieur Godfrey N. Hounsfield in den Siebzigerjahren zurück und gilt als eine der größten Errungenschaften der Radiologie seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen. Im Jahr 1979 wurde der Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung dieser Technologie vergeben.

Bei der CT handelt es sich um ein Röntgenverfahren, bei dem transversale Schichten erzeugt werden. Bei diesen zweidimensionalen Schichten handelt es sich um sogenannte Schnittbilder. Werden diese aufsummiert so liegt darin die Information zur dritten Dimension. Im herkömmlichen Röntgen sind lediglich Knochen und grobe Strukturen zu erkennen. In CT-Aufnahmen können jedoch auch Weichteile mit geringen Kontrastunterschieden erfasst werden. Heutzutage befinden sich vor allem Geräte der 3. und 4. Generation in Verwendung. Bei diesen rotiert die Röntgenröhre um den Patienten, wobei die Breite des Röntgenstrahls der Dicke der gewünschten Körperschicht entspricht. Eine weitere Verbesserung der heutigen Geräte im Vergleich zu den älteren Modellen ist die mehrzeilige Anordnung der Detektoren. Dies ermöglicht die Untersuchung großer Körperabschnitte in kurzer Zeit und ist vor allem bei polytraumatisierten Patienten von großem Vorteil.

In Hinblick auf die Diagnostik sind einige Begriffe von Relevanz. In der CT arbeitet man mit sogenannten Dichteunterschieden. Dies ist auf die unterschiedlichen Dichten der einzelnen Gewebearten beziehungsweise Körperflüssigkeiten zurückzuführen. Die Dichteunterschiede werden in Hounsfield- Einheiten angegeben. Als Bezugsgröße dient Wasser (Tabelle 2).

Gewebe/Befund	Hounsfield-Einheit	Densität
Wasser	0	isodens
Fett	-100	hypodens
fische Blutung	70-90	hyperdens
Kompakta	>1000	hyperdens
Hirnabszess		
Frühphase		hypodens
Spätphase		ringförmige KM-Aufnahme, ausgedehntes perifokales Ödem

Tabelle 2 Typische Dichtewerte in der CT in HE- Einheiten, radiologische Kennzeichen des Hirnabszesses nach Stadien

(Quelle: Duale Reihe Radiologie, 3. Auflage)

Die große Bedeutung der Computertomographie liegt heute vor allem darin, dass sie inzwischen fast überall verfügbar ist und die Untersuchungszeiten kurz sind. Im Bereich der kranialen Diagnostik dient die CT vor allem dem Nachweis beziehungsweise dem Ausschluss von Blutungen so wie zur Basisdiagnostik beim Schädel-Hirn-Trauma. In der CT- Diagnostik kommt häufig Kontrastmittel zum Einsatz. Dieses ist jodhaltig und deshalb nicht bei jedem Patienten problemlos einsetzbar. Neben Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ist auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen Vorsicht geboten.

Bei Verdacht auf einen intrazerebralen Abszess ist bei der Computertomographie zumeist eine Kontrastmittelinjektion notwendig. In der Frühphase, dem sogenannten Zerebritisstadium, zeigt die CT eine hypodense unscharf begrenzte Zone [24]. Dies entspricht dem entzündlichen Ödem durch die Infektion (Abbildung 3), nach Kontrastmittelinjektion zeigt sich ein typisches ringförmiges Enhancement (Abbildung 4). In der Spätphase handelt es sich um einen bereits reifen Abszess mit vollständig ausgebildeter Kapsel und zentraler Nekrose. Die Kapsel imponiert in der CT weiterhin als ringförmiges Enhancement (Abbildung 5).

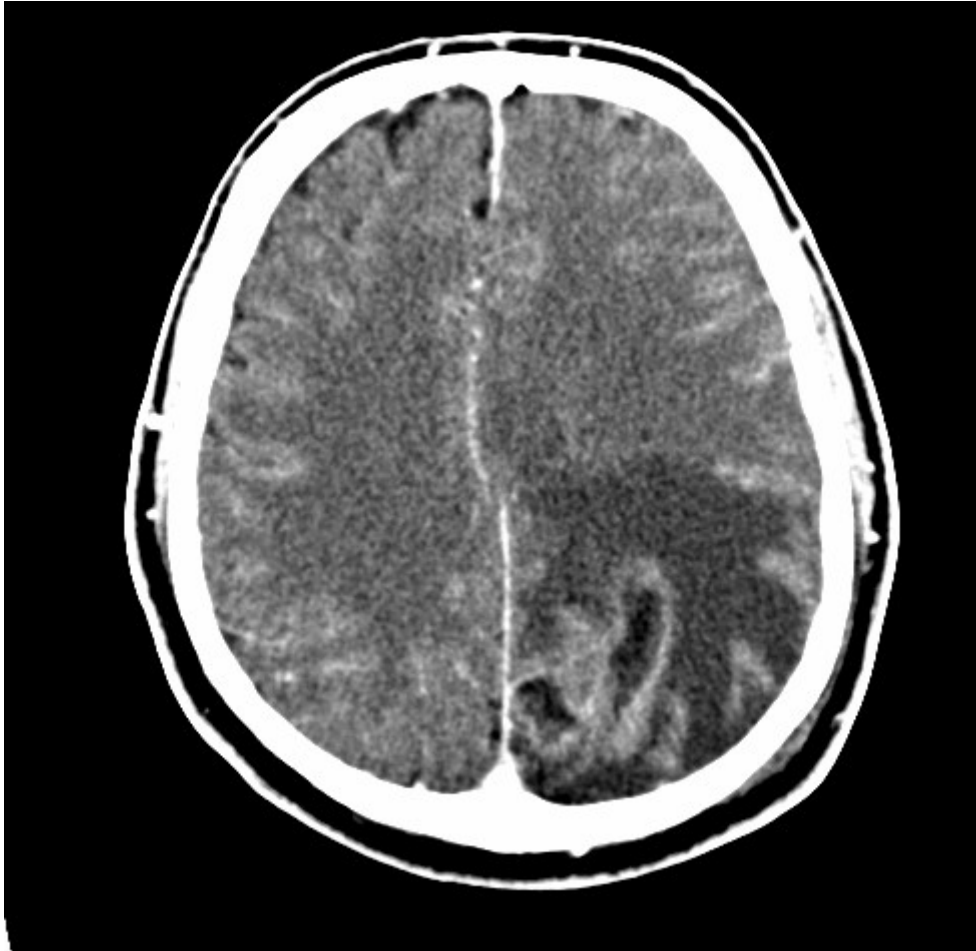


Abbildung 3 Zerebritisstadium eines intrazerebralen Hirnabszesses links parietal

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

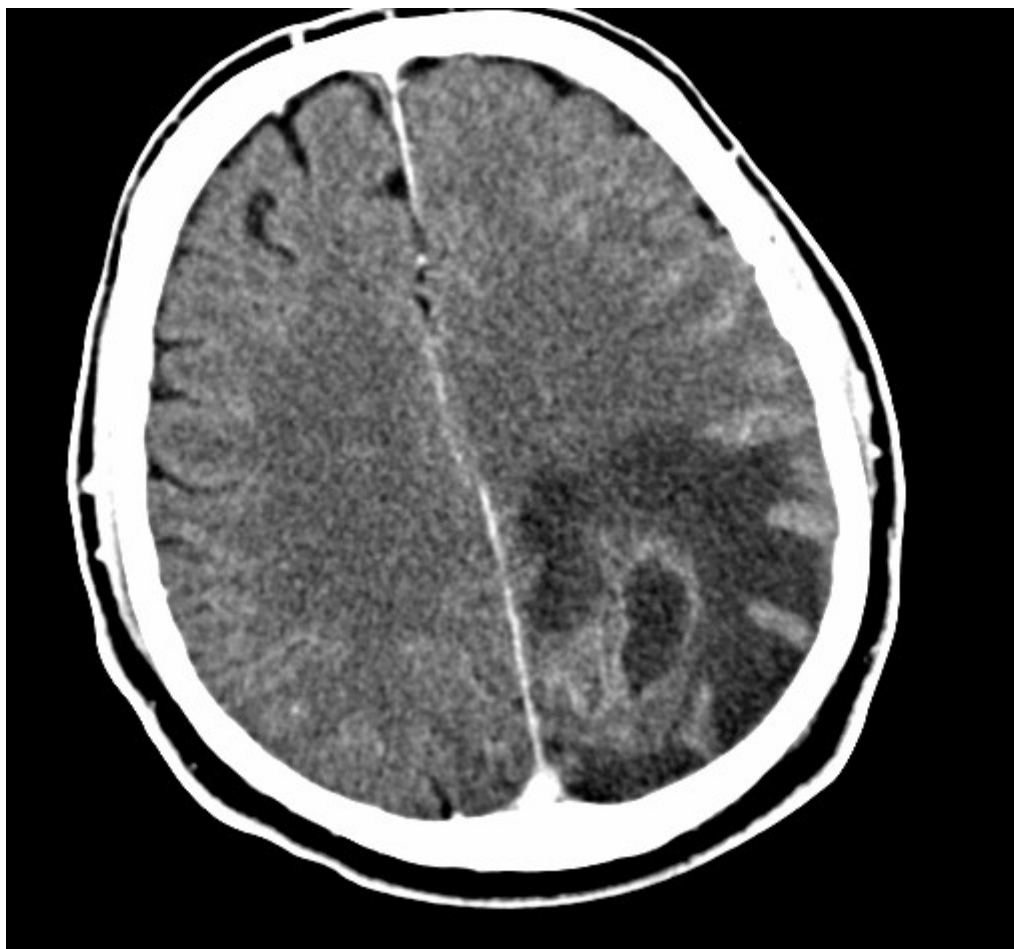


Abbildung 4 Intrazerebraler Abszess mit KM-Aufnahme im Bereich der Kapsel

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

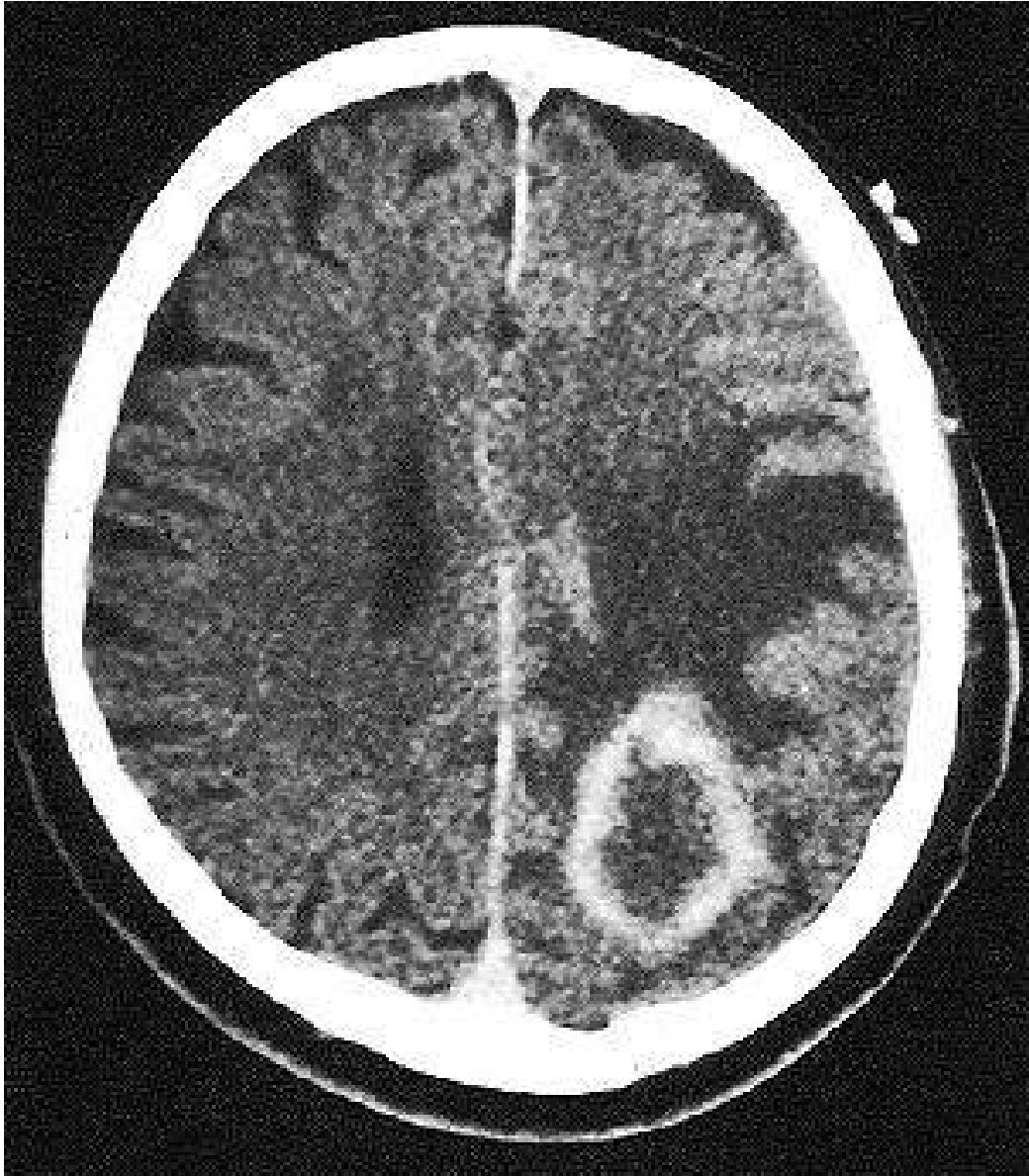


Abbildung 5 Hirnabszess in der Computertomographie nach KM-Injektion, deutliche ringförmige KM-Aufnahme und ausgeprägtes perifokales Ödem (Kapselstadium)

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, stellt wie die CT ein Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern dar. Der Vorteil liegt darin, dass die Schnittbilder in frei wählbaren Ebenen des Raumes ohne die Verwendung von Röntgenstrahlen erzeugt werden können.

Das physikalische Prinzip beruht darauf, dass alle Ionen über einen Eigendrehimpuls verfügen. In einem starken äußeren Magnetfeld richten sich die Dipole entlang der entstehenden Feldlinien aus. Für die Diagnostik sind vor allem die Längsrelaxation mit der Zeitkonstante T1 und die Querrelaxation mit der Konstante T2 von Bedeutung.

Es ist möglich unterschiedliche Bildsequenzen zu fahren. In diesem Fall spricht man dann von T1 oder T2-gewichteten Sequenzen.

In der T1-gewichteten Sequenz erscheinen Gewebe mit einer kurzen Repetitions- und Echozeit hell, also hyperintens. In der T2-gewichteten Sequenz, die durch längere Repetitions- und Echozeiten gekennzeichnet ist, erscheint beispielsweise Wasser oder Liquor hell.

Die MRT stellt das Verfahren mit dem größten Weichteilkontrast dar und ist daher am besten geeignet das Gehirn und das Myelon zu beurteilen [24]. Sowohl Tumore als auch Entzündungen sind vor allem in den T2-gewichteten Sequenzen sehr gut zu beurteilen.

Ein wesentlicher Vorteil der MR-Untersuchung ist die fehlende Strahlenbelastung besonders in Hinblick auf die mehrfach notwendigen Kontrolluntersuchungen, die bei intrazerebralen Abszessen im weiteren Krankheitsverlauf durchzuführen sind. In vielen Fällen ist in der Akutdiagnostik auf Grund fehlender Verfügbarkeit jedoch keine MRT möglich. Im weiteren Verlauf sollte im Sinne der Strahlenhygiene auf die MRT als Bildgebung der Wahl zurückgegriffen werden.

Für die Magnetresonanztomographie gibt es nur sehr wenige Kontraindikationen. Zu diesen zählen Herzschrittmacher, freie metallische Fremdkörper, Cochlea- Implantate und eine bestehende Frühschwangerschaft.

Die Durchführung einer MRT ist kostenintensiver, nicht an allen Krankenhäusern verfügbar und die Untersuchungszeit ist deutlich länger als bei der Computertomographie. Kleinkinder und Patienten mit fehlender Compliance benötigen für die Untersuchung eine Sedierung oder Narkose.

Auch im Rahmen der Magnetresonanz-Untersuchung kann ein Kontrastmittel verabreicht werden. Hier wird Gadolinium eingesetzt. Dieses kann jedoch die intakte Blut-Hirn-

Schranke nicht überwinden. Liegt hier eine Störung vor, so reichert sich Gadolinium an und führt zu einer Signalzunahme in den T1-gewichteten Sequenzen, dies hat eine hohe Sensitivität im Nachweis von pathologischen Prozessen. Gadolinium hat im Vergleich zu den in der CT verwendeten jodhaltigen Kontrastmitteln ein wesentlich geringeres allergisches Potential, sollte jedoch auch nur bei intakter Nierenfunktion verabreicht werden.

Im Rahmen von intrazerebralen Abszessen kommt der Magnetresonanztomographie eine große Bedeutung zu, weil die Bilder auf Grund des hohen Weichteilkontrasts von hoher Qualität sind. Auch hier lassen sich, wie bei der Computertomographie, die Früh- und die Spätphase unterscheiden. So zeigt sich in der Frühphase eine veränderte Signalintensität. Das bedeutet, dass man im T1-gewichteten Bild (Abbildung 6 und 7) eine dunkle, im T2-gewichteten Bild (Abbildung 8) eine helle Zone sieht. Analog zur CT entspricht dies dem entzündlichen Ödem. In der Spätphase gleicht das MR-Bild (Abbildung 9) insofern dem CT-Bild als dass es zu einer Anreicherung von Kontrastmittel im Bereich der Abszesskapsel kommt.

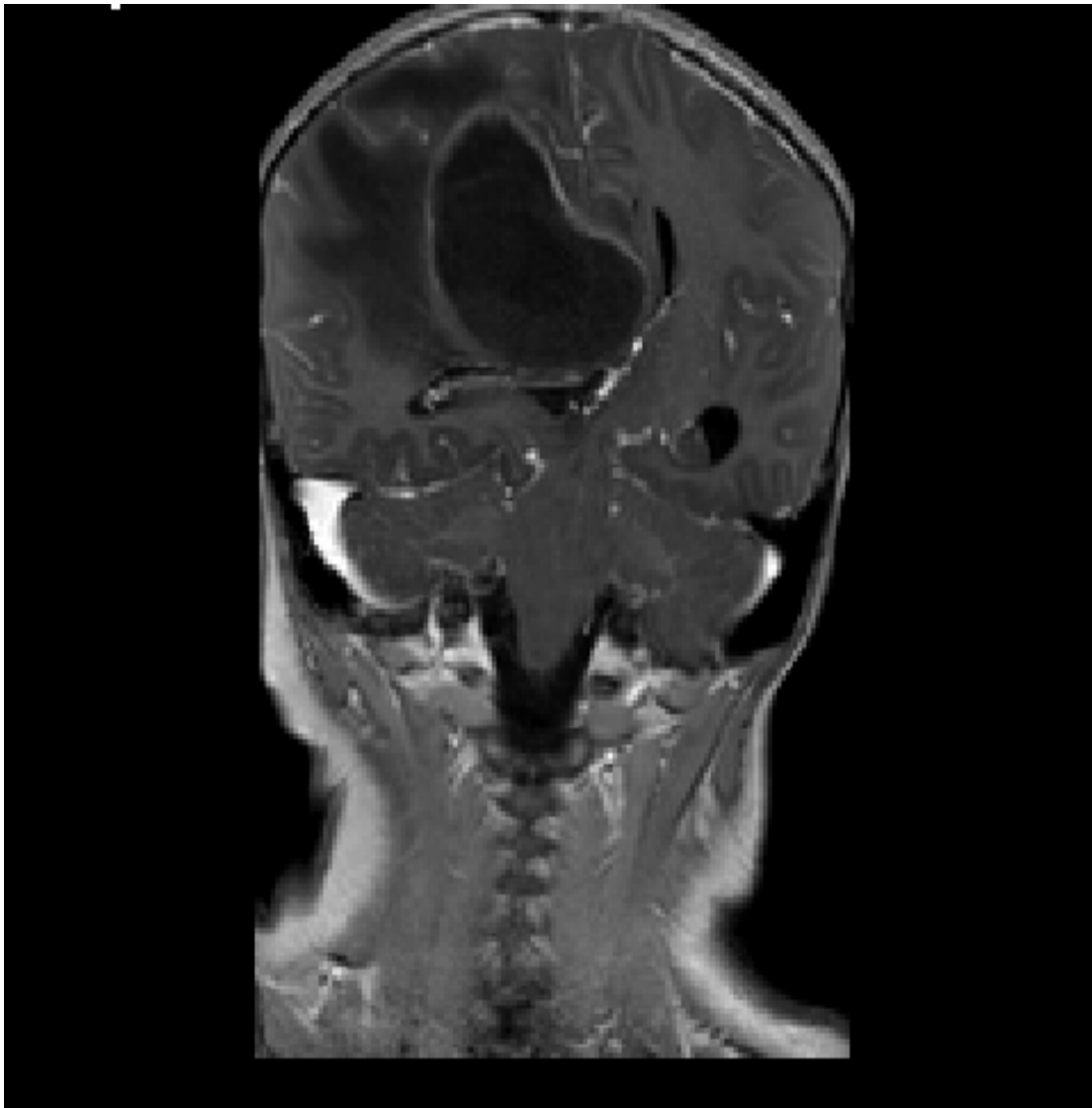


Abbildung 6 MR, T1 Sequenz mit Kontrastmittel (koronarer Schnitt) zeigt einen raumfordernden Hirnabszess

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

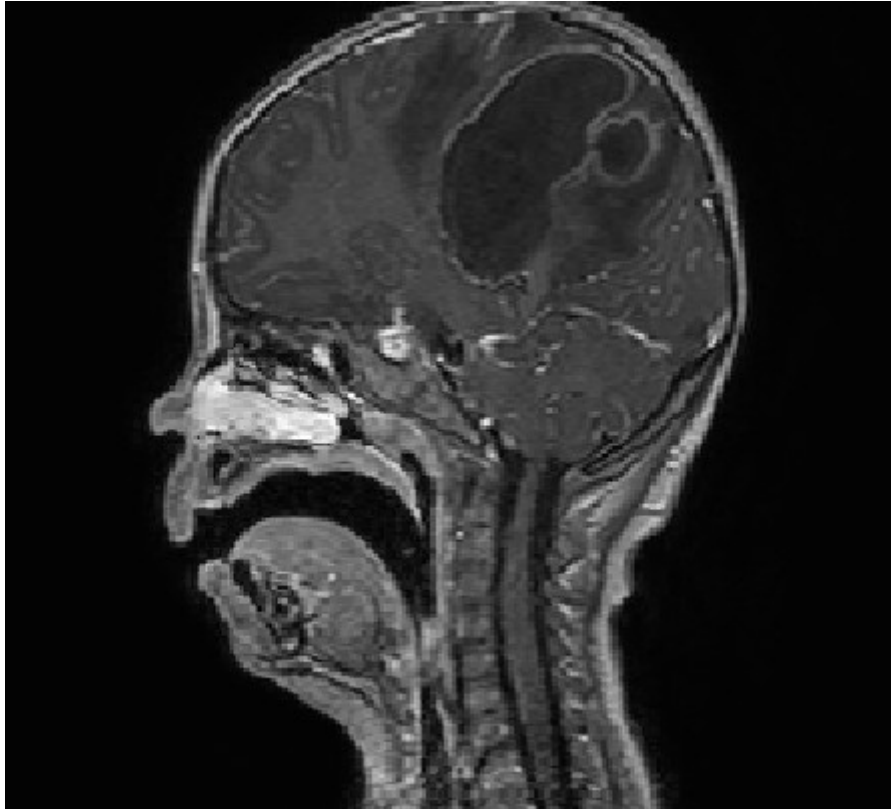


Abbildung 7 Frühstadium in der T1 Sequenz mit Kontrastmittel (sagittale Schnitt)

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

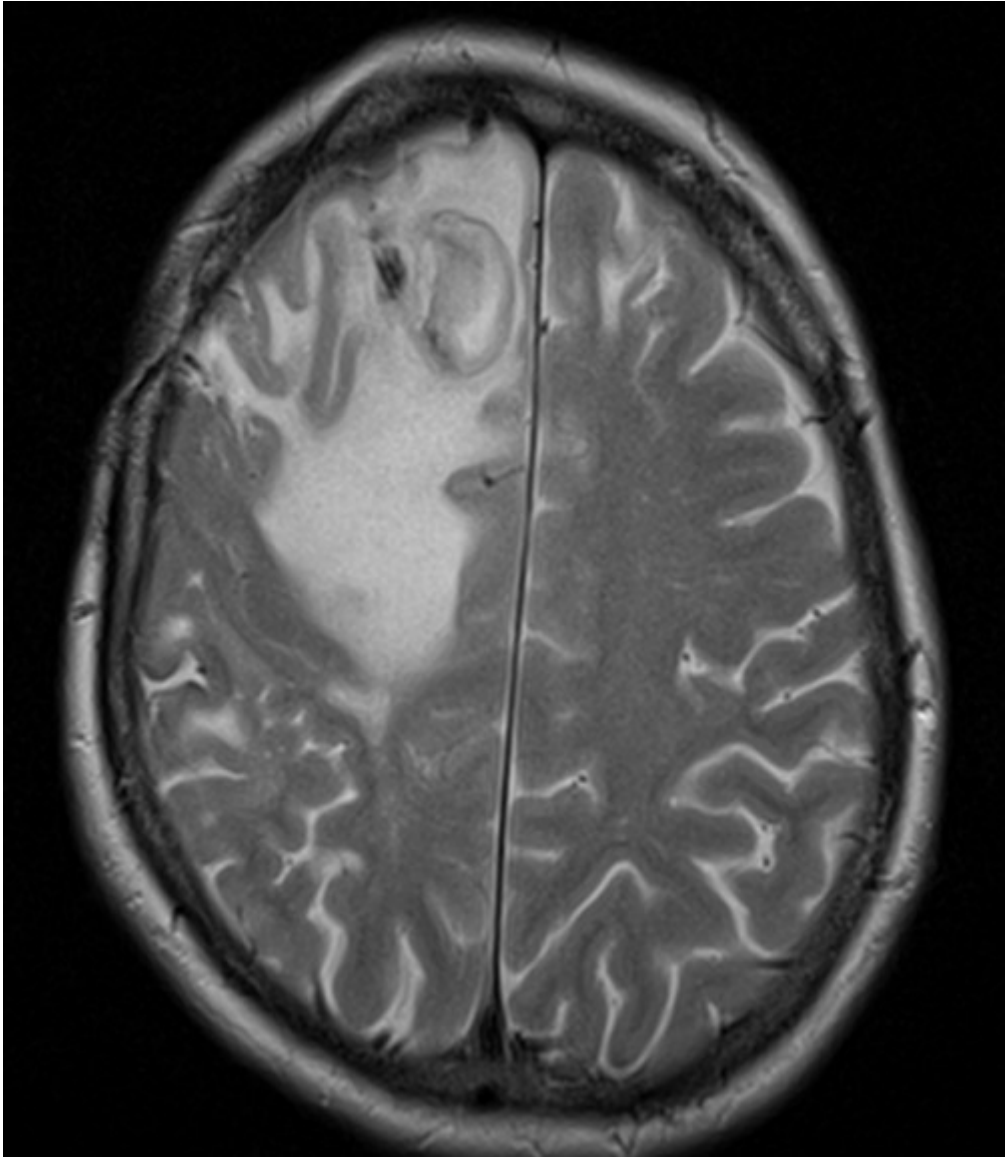


Abbildung 8 Frühstadium in der T2-Sequenz

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

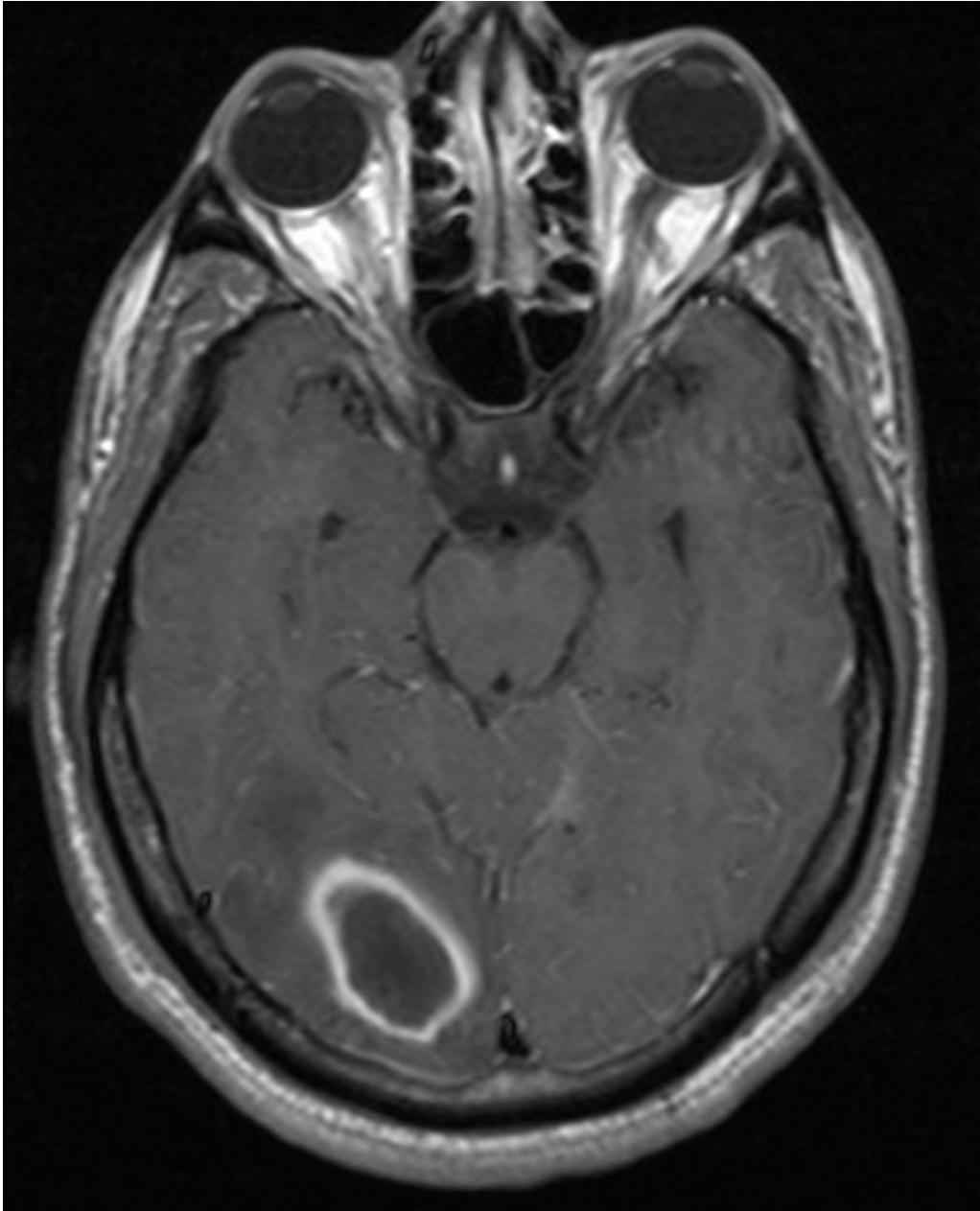


Abbildung 9: Spätstadium mit Abszesskapsel (MR, T1- gewichtet; transversale Schnittebene)

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

Eine besondere Anwendung im Bereich der MR- Diagnostik stellt die sogenannte suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung dar. Diese wurde vornehmlich für die Diagnostik des menschlichen Gehirns entwickelt. Die Methode verwendet die Tatsache, dass unterschiedliche magnetische Suszeptibilitäten zwischen verschiedenen Geweben bestehen, die sowohl zu einer Phasendifferenz zwischen den Geweben führen, als auch einen Signalverlust verursachen. Anfangs wurde diese Methode lediglich als nicht invasive

Alternative zur räumlichen Darstellung der venösen Gefäßarchitektur verwendet. Diese ist als BOLD-Angiographie bekannt. Heutzutage wird die Methode auch zum Nachweis von Mikrohämorrhagien mit hoher Sensitivität eingesetzt.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit beschreibt Lai et al. die Charakteristika der Abszesskapsel bei Durchführung einer susceptibilitätsgewichteten MR-Bildgebung [26] (siehe Abbildung 10) und im Vergleich zur die T1- gewichteten Sequenz (Abbildung 11). So wird angenommen, dass es sich bei der Anhebung der Bildintensität in der T1-Sequenz nicht um eine Anreicherung von Blut, sondern um eine vermehrte Vaskularisierung der Abszesskapsel handelt. Auch konnte gezeigt werden, dass im späten Kapselstadium das nekrotische Zentrum schrumpft und die Aktivität der Entzündungszellen abnimmt. Dafür nimmt die Aktivität der Fibroblasten zu, wodurch die Kapseldicke zunimmt. Diese Untersuchungsmethode scheint vor allem zu Beginn der Erkrankung Potential zu haben, da sie in der Lage zu sein scheint, bereits eine milde Hypointensität anzuzeigen, die mit dem Vorhandensein von freien Radikalen durch Phagozytose im Rahmen der frühen Entzündungsreaktion im Einklang stehen könnte. Weiterführende Studien werden zeigen, ob die Methode weiteren Aufschluss über die Pathogenese von pyogenen Hirnabszessen bringen kann.

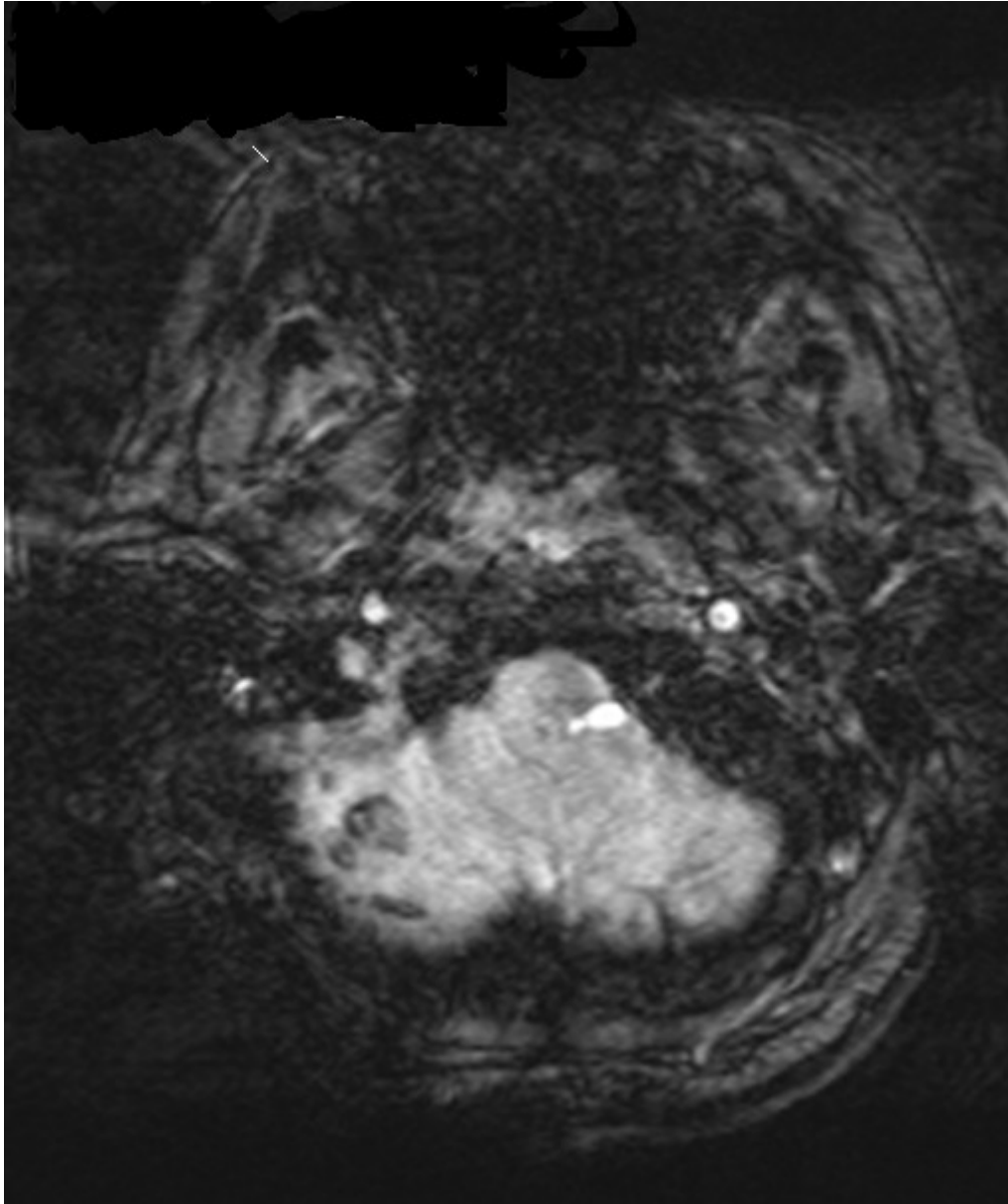


Abbildung 10: Suszeptibilitätsgewichtete MR- Untersuchung

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

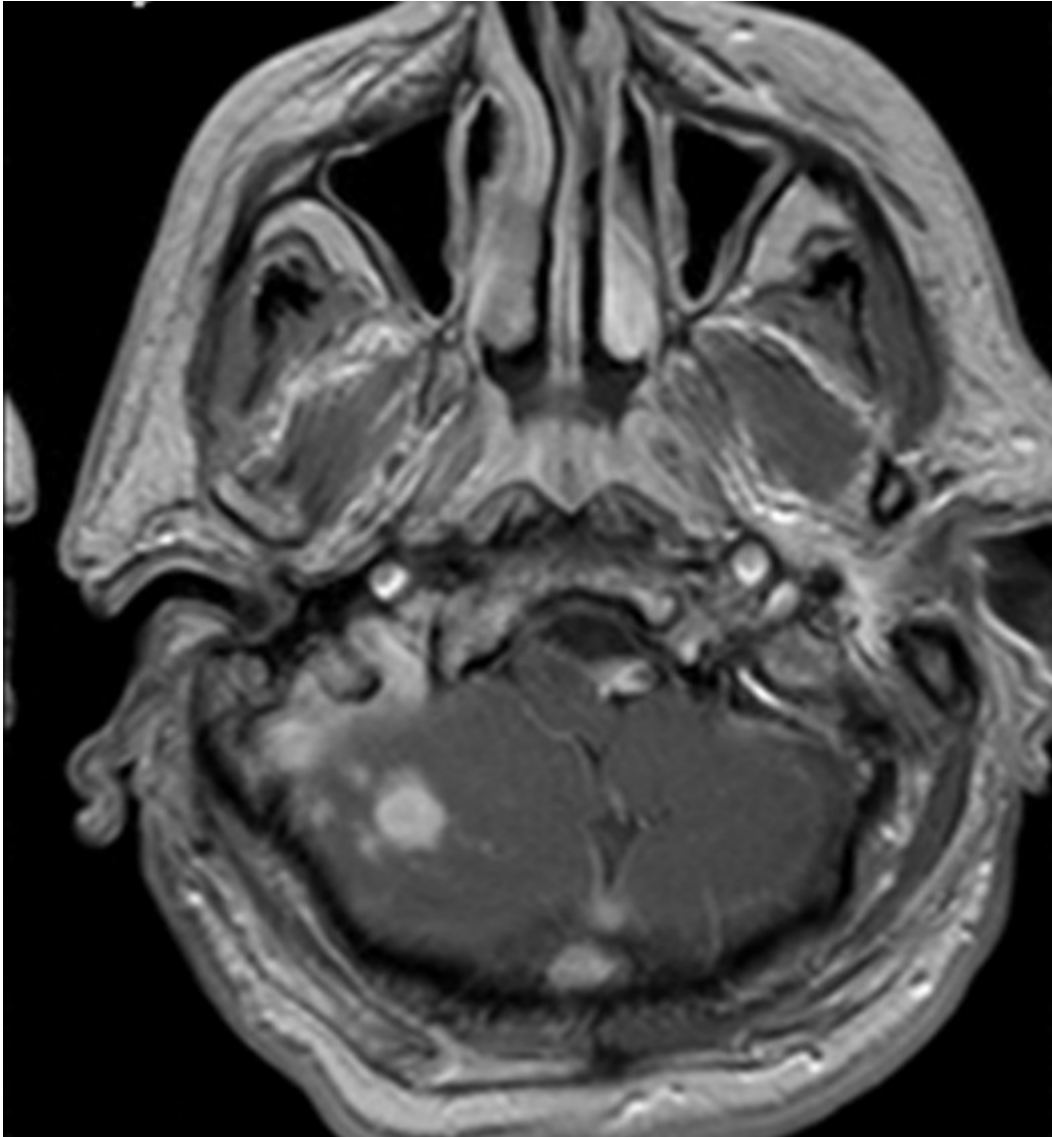


Abbildung 11: T1- gewichtete MR- Untersuchung mit Kontrastmittel

Quelle: Universitätsklinik für Radiologie Graz)

6. Therapie

Hirnabszesse stellen nach wie vor eine große Herausforderung im Rahmen der neurochirurgischen Patientenversorgung dar, Literaturquellen zu diesem Thema sind aber überschaubar.

Es hat sich im Rahmen meiner Literaturrecherche herausgestellt, dass das therapeutische Vorgehen bei diagnostiziertem oder vermutetem intrazerebralen Abszess nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Man muss auch feststellen, dass zu diesem Thema keine groß angelegten randomisierten Studien existieren, die die unterschiedlichen Maßnahmen und ihre Wertigkeit miteinander vergleichen.

Für das therapeutische Vorgehen kann man prinzipiell folgende Therapieoptionen unterscheiden [25]:

1. konservatives (nicht operatives) Vorgehen
2. operative Intervention
3. adjuvante Therapie

Diese Therapieoptionen werden alleinig angewandt und sind auch miteinander kombinierbar. Im Rahmen dieses Kapitels möchte ich nun auf die einzelnen Pfeiler eingehen.

Konservatives Vorgehen

Intrazerebrale Abszesse nur konservativ, sprich alleinig durch Antibiotika, zu behandeln, ist dann gerechtfertigt, wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt sind. Dies kann zum Beispiel im Fall von tief gelegenen operativ schwer erreichbaren oder auch multipel auftretenden intrazerebralen Abszessen indiziert sein.

Ein weiterer Grund, sich für die konservative Schiene zu entscheiden, ist das Vorliegen eines frühen Zerebritisstadiums. Es besteht zu diesem Zeitpunkt, wie auch in der Computertomographie sichtbar, noch keine klare Abgrenzung des Abszessbereichs; um ein weiteres Fortschreiten des entzündlichen Prozesses zu verhindern, sollte umgehend mit einer antimikrobiellen Therapie begonnen werden [25].

Voraussetzung für das Einschlagen der konservativen, medikamentösen Therapie ist der gesicherte Ausschluss anderer pathologischer Veränderungen wie zum Beispiel eine Neoplasie. Der raumfordernde Effekt des Abszesses zusammen mit der Klinik des Patienten ist entscheidend für die weitere Therapieentscheidung. Wenn Abszess und umgebendes Ödem zu Zeichen einer Hindrucksymptomatik führen und der Patient dadurch gefährdet ist, so ist von einer alleinigen konservativen Therapie Abstand zu nehmen und der operativen Intervention der Vortritt zu lassen.

In manchen Fällen kann es auf Grund der Lage des Abszesses zu einem Verschluss der Liquorwege und dadurch zu einem konsekutiven Hydrocephalus kommen. Auch hier ist zuerst die operative Intervention zwingend erforderlich.

Eine weitere wichtige Hilfe in der Entscheidungsfindung kann die Pathogenese des Hirnabszesses darstellen. Kennt man den Ursprung der Infektion und kann somit das Erregerspektrum eingegrenzt oder mit einer großen Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden, so kann dies eher für das Einschlagen einer konservativen Therapie sprechen; im Fall einer okkulten Bakteriämie mit unbekanntem Erregerspektrum wird man jedoch vorzugsweise primär eine operative Keimgewinnung wählen.

Bei einem alleinigen konservativen Vorgehen kann man nur über den Weg der Blutkulturen zu einem Erregernachweis kommen. Blutkulturen zeigen jedoch in einem Großteil der Fälle ein negatives Ergebnis ohne Keimnachweis, in diesen Fällen kann lediglich empirisch therapiert werden. Bei Vorliegen multipler intrazerebraler Abszesse kann als Option die Punktion und Aspiration eines oberflächlich gelegenen Herdes zur

Erregeridentifikation durchgeführt werden umso ein Antibiogramm für die gezielte Therapie erstellen zu können.

Antibiotikatherapie

Ich möchte die Antibiotikatherapie als eigenen Punkt besprechen, da diese sowohl als alleinige und somit konservative Therapie, als auch in Kombination mit operativen Interventionen immer verabreicht wird. Die Antibiotikagabe dient auch der Sanierung des primären Herdes, sofern identifiziert. Ist der Ursprungsherd bekannt, so sollte dieser am besten vor, wenn nicht anders möglich während, jedoch spätestens nach einer operativen Intervention behandelt werden um ein weiteres Streuen zu verhindern.

Um einen Erreger im Labor nachweisen zu können, sollte darauf geachtet werden, dass das Probenmaterial frühestmöglich und wenn mit der Symptomatik vereinbar, vor der Verabreichung der ersten Antibiotika, gewonnen wird. Dies gilt sowohl für die direkte Keimgewinnung über eine Punktion des Abszesses, als auch für die Abnahme von Blutkulturen.

Ein weiterer Grund für den Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie ist eine fehlende Operationstauglichkeit des Patienten.

Betrachtet man nun die medikamentöse Therapie näher so ergeben sich zwei wichtige Punkte. Einerseits muss das Antibiotikum in der Lage sein, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, andererseits muss es auch in der Lage sein, die Abszesskapsel zu durchdringen um sich in ausreichender Menge innerhalb des Abszesses anzureichern und dort seine bakterizide Wirkung zu entfalten. Über diesen Mechanismus ist in der Literatur der Hirnabszesse wenig im Detail zu finden; klar ist die Applikation der maximal zulässigen Tagesdosen um den höchstmöglichen Wirkungsspiegel zu erzielen [25].

Eine Studie die belegt, dass Cefotaxim, ein Cephalosporin der dritten Generation, in einer ausreichend hohen Konzentration im Abszessinhalte nachgewiesen werden kann, wurde im Jahr 1991 von Sjölin et al. publiziert [27]. Hier wurde der Nachweis erbracht, dass die intravenöse Gabe von Cefotaxim zur Abtötung der meisten aeroben Erreger in Hirnabszessen, darunter Streptokokken, Pneumokokken aber auch gramnegativen Stäbchen erfolgreich ist.

Bei anaeroben Keimen wirkt das gut penetrierende Metronidazol in ausreichendem Maße bakterizid, jedoch wird der Einsatz des Medikaments immer wieder kontrovers diskutiert.

Der Grund hierfür ist eine mögliche Metronidazol-induzierte Enzephalopathie, die vor allem bei einer Langzeitbehandlung, wie sie häufig bei intrazerebralen Abszessen notwendig ist, auftritt [14]. Außerdem wurden im Rahmen von Behandlungen mit Metronidazol DNA-Einzelstrangbrüche in Lymphozyten beobachtet. Diese wurden zwar nach Ende der Therapie repariert, jedoch ist eine krebserregende, beziehungsweise erbgutschädigende Wirkung des Medikaments nicht auszuschließen. Aus diesem Grund sollte eine Therapie mit Metronidazol nur bei strenger Indikationsstellung und für eine maximale Dauer von 10 Tagen durchgeführt werden [15].

Für eine adaptierte empirische Antibiotikatherapie ist in erster Linie die Frage zu beantworten, ob der Abszess innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses erworben worden ist. In allen Fällen kommen generell Kombinationstherapien zur Anwendung.

Patienten, die ihren intrazerebralen Abszess außerhalb des Krankenhauses erworben haben, sollten mit einer Dreierkombination bestehend aus Cefotaxim, Metronidazol und einem Staphylokokken-Antibiotikum behandelt werden (siehe Tabelle 3). Bei einem identifizierten Erregerspektrum wird entsprechend dem vorliegendem Antibiogramm therapiert. Al Masalma et al. konnte nachweisen, dass es sich bei Hirnabszessen in der Regel um polymikrobielle Erkrankungen handelt und häufig nicht alle Erreger in den Laboruntersuchungen identifiziert werden können [16, 17]. Aus diesem Grund besteht die Überlegung, die antibiotische Therapie zusätzlich zur entsprechenden Therapie laut Antibiogramm zu erweitern und möglichst breit aufzustellen.

Handelt es sich bei den intrazerebralen Abszessen jedoch um postoperative oder posttraumatisch aufgetretene Infektionen oder um solche, die innerhalb des Krankenhauses erworben wurden, so wird empfohlen zusätzlich zur oben beschriebenen Therapie Vancomycin zu verabreichen um auch Oxacillin-resistente Staphylokokken mit abzudecken (siehe Tabelle 3). Eine Alternative zu dieser Dreierkombination stellt die Gabe von Meropenem und Vancomycin dar, diese sollte im weiteren Verlauf nach Erregernachweis adaptiert werden.

In jedem Fall sollte auch immer ein Anaerobier-wirksames Antibiotikum mit verabreicht werden, auch wenn lediglich Aerobier aus dem Abszessaspirat angezüchtet werden konnten.

Sowohl die empirische (siehe Tabelle 3) als auch die gezielte Antibiotikatherapie sollte sich über 4 bis 8 Wochen erstrecken [25]. Die Dauer der Therapie richtet sich nach mehreren Faktoren wie Abszesslokalisation, Abszessgröße, dem klinischen Verlauf, dem

Ansprechen auf die Therapie und auch nach Art des chirurgischen Vorgehens. Die Verlaufskontrolle erfolgt in der Regel durch die klinische Beurteilung des Patienten, Laborkontrollen und Bildgebung. Hierfür eignen sich sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie. Die erste bildgebende Kontrolluntersuchung nach Exzision oder Aspiration eines Abszesses sollte bei stabilem klinischem Zustand des Patienten nach ein bis zwei Wochen erfolgen. Dabei kann es auf Grund von verzögertem Kontrastmittelabbau zur fälschlichen Annahme eines Rezidivs kommen.

außerhalb der Klinik erworben	posttraumatisch oder innerhalb der Klinik erworben
Cefotaxim 3x2-4g oder Ceftriaxon 2x2g i.v. Metronidazol 3x0,5g i.v. Staphylokokken-Antibiotikum	Cefotaxim 3x2-4g oder Ceftriaxon 2x2g i.v. Metronidazol 3x0,5g i.v. Vancomycin 2x1g i.v.
Vancomycin 2x1g i.v. Rifampicin 1x0,6g i.v. Flucloxacillin 4x 2-3g i.v.	ODER Vancomycin 2x1g i.v. Meropenem 3x2g i.v.

Tabelle 3 Empirische Antibiotikatherapie bei erwachsenen Patienten mit Hirnabszess (normale Leber- und Nierenfunktion vorausgesetzt)

Operative Therapie

In Fällen, in denen eine alleinige antibiotische Therapie nicht angezeigt ist, wird operativ interveniert. Voraussetzung dafür ist in der Regel die Operationstauglichkeit des Patienten. Aus neurochirurgischer Sicht bieten sich verschiedene Möglichkeiten des operativen Vorgehens an:

1. Abszessaspiration
2. Offene Kraniotomie mit Abszessexzision
3. Offene Abszessevakuuation ohne Kapselentfernung

Abszessaspiration

Die Abszessaspiration stellt eine gering invasive Möglichkeit zur Therapie intrazerebraler Abszesse über eine Bohrlochtrepantion dar. Man unterscheidet dabei die stereotaktische von der sogenannten Free-hand-Aspiration. Unabhängig davon welche der beiden Methoden gewählt wird, von Vorteil sind die Kürze des Eingriffs, die geringe operationsbedingte Schädigung des umliegenden Hirngewebes und auch die Möglichkeit zur Anlage einer Spül Drainage.

Die erste CT-gesteuerte stereotaktische Biopsie wurde 1979 von Wise und Gleason beschrieben. 1985 wurde erstmals die Aspiration von Abszessmaterial und anschließende Applikation von Antibiotika in eine Abszesshöhle beschrieben [28].

Die stereotaktische Punktion und Aspiration von intrazerebralen Abszessen bedarf einer Planungsphase. In dieser Planungsphase wird der Patient in einen Rahmen eingespannt und mit dem selbigen einer Computertomographie (oder MRT) unterzogen. In weiterer Folge werden die Koordinaten der Läsionen innerhalb des Gehirns computergestützt mit dem Rahmen in Bezug gesetzt und gespeichert. Während der Operation kann durch die vorher berechneten Koordinaten der Abszessherd gezielt über ein Bohrloch punktiert und eventuell auch drainiert werden. Auf Grund der minimalen Invasivität und der großen Treffsicherheit des Eingriffs, ist diese Methode oft die Therapie der ersten Wahl. Von Nachteil ist die notwendige Planungsphase, dadurch wird eine derartige Intervention meist nicht notfallmäßig durchgeführt. Vorteil der CT-gesteuerten stereotaktischen Abszesspunktion ist die mögliche Durchführung in Lokalanästhesie und die gegebene Wiederholbarkeit im Fall einer rezidivierenden Füllung der Abszesshöhle [29]. In der Literatur werden auch ultraschallgesteuerte Abszesspunktionen beschrieben [23]. Diese haben den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit, des Wegfall der Planungsphase und der

direkten Berücksichtigung eventueller Gehirnverschiebungen, die intraoperativ durch die Abszessdrainage auftreten können. Sie haben sich bislang jedoch nicht durchsetzen können.

Die Free-hand-Aspiration wird im Allgemeinen seltener verwendet. Sie stellt eine Option dar bei supratentoriell, oberflächlich gelegenen und gut zugänglich Abszessen. Bei kleinen und tiefsitzenden Abszessen ist von dieser Methode Abstand zu nehmen [25]. Ebenso sind multilokulär auftretende Abszesse nur in Ausnahmefällen für die freihändige Punktion geeignet.

Offene Kraniotomie mit Abszessexzision

Diese Operationsmethode ist aufwändiger als die Abszessaspiration. Für die Abszessexzision, das heißt Entfernung des Abszesses mit der umgebenden Kapsel, gibt es klare Indikationsstellungen [30]:

- gekammerte Abszesse
- Fremdkörper im Abszessbereich (z.B. Knochensplitter nach Trauma)
- Fisteln
- Abszesse mit erhöhter Konsistenz
- massive intrakranielle Raumforderung

Neben den Indikationen gibt es auch Kontraindikationen für die offene Kraniotomie. Dazu zählen die Lokalisation von Abszessen in eloquenten Arealen wie Stammganglien, Hirnstamm oder Motorkortex und ein Abszess im Zerebritisstadium (früh und spät).

Bei einer Kraniotomie kann es auch zu den entsprechenden intra- und postoperativen Komplikationen kommen wie Blutungen, Wundheilungsstörungen, Liquorfistelbildung, Knochendeckelnekrose und neurologische Ausfallserscheinungen.

Offene Abszessevakuation ohne Kapselentfernung

Bei der offenen Abszessevakuation wird über eine Kraniotomie Eiter aus der Abszeshöhle entleert und die Kapsel in situ belassen. Die Dauer des Eingriffs ist verkürzt und die Manipulation und somit potentielle Schädigung von umliegendem Hirngewebe wird reduziert. Angewandt wird dieser Eingriff in erster Linie bei oberflächlich liegenden Abszessen, Kontraindikationen sind wiederum in der Regel tiefe und eloquente Abszesslokalisationen und multiple Läsionen [30].

Ratnaike et al. hat in einer Metaanalyse die Ergebnisse von Aspiration und Exzision gegenüberstellt; es hat sich gezeigt, dass die Mortalität bei einer Aspiration bei 6,6% liegt, bei einer Hirnabszessexzision aber mit 12,7% praktisch verdoppelt ist [31].

Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie dient der Unterstützung und Erweiterung der operativen und antimikrobiellen Therapie: Ziel jeder Therapiemethode beim Hirnabszess ist das Eliminieren der Entzündung, das Vermeiden von Spätfolgen und die Reduktion der Hospitalisierungszeit.

Antikonvulsive Therapie

In der Literatur wird in Hinblick auf adjuvante Therapieformen zumeist Bezug auf die antikonvulsive Prophylaxe genommen, da die Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Spätfolgen von abgeheilten intrazerebralen Abszessen ist [25]. Ihre Häufigkeit wird mit 30-70% angegeben. Es wird angenommen, dass minimal invasive Eingriffe zu einer Verminderung des Risikos einer sekundären Epilepsie beitragen. Gesicherte Studien hierzu gibt es jedoch nicht. Die antikonvulsive Prophylaxe wird in erster Linie mit Phenytoin empfohlen. Am häufigsten scheinen epileptische Anfälle in der akuten Phase von supratentoriell gelegenen Abszessen aufzutreten [1]. Wird eine antikonvulsive Prophylaxe verabreicht, so ist eine EEG-Untersuchung nach etwa 2 bis 3 Wochen indiziert. Zeigt diese keinen Hinweis auf epileptische Potentiale, so kann das Antikonvulsivum ausgeschlichen werden. Sollten aber derartige Potentiale nachweisbar sein, wird empfohlen die antikonvulsive Therapie auf eine Dauertherapie unter regelmäßigen neurologischen Kontrollen einzustellen.

Hyperbare Oxygenierung

Eine weitere therapeutische Interventionsmöglichkeit im Sinne einer adjuvanten Therapie bei Hirnabszessen stellt die hyperbare Oxygenierung, kurz HBO, dar. Die hyperbare Oxygenierung wird in der Regel auf thoraxchirurgischen Abteilungen durchgeführt. Die Bedeutung der HBO-Therapie ist in unterschiedlichen Teilbereichen der Medizin bereits etabliert, so zum Beispiel bei der Therapie der Dekompressionskrankheit, Gasbrand, nekrotisierender Faszitis und Osteomyelitis [35, 36].

Die moderne hyperbare Sauerstofftherapie geht auf Ite Boerema zurück, einen Herzchirurgen, der erkannte, dass die hyperbare Oxygenierung dazu führte, dass Kinder ohne Herz-Lungen-Maschinen operieren werden konnten, da auf diese Weise das Gewebe vollständig mit Sauerstoff gesättigt war. Unter einer HBO beträgt die Sauerstoffsättigung von Hämoglobin 100% und ist auch nicht weiter steigerbar. Unter hyperbarer Oxygenierung ist bei 3 bar Überdruck der venöse Sauerstoffgehalt gleich hoch wie der arterielle unter Raumlufbedingungen.

Folgende pharmakologische Effekte sind für die hyperbaren Oxygenierung am Patienten bewiesen [37, 38, 39]:

- Vasodilatation im erkrankten Gewebe
- Vasokonstriktion im gesunden Gewebe
- Steigerung der Leukozytenaktivität (Phagozytose)
- Ödemreduktion
- Reduktion von Zytokinen
- reversible Öffnung der Blut-Hirn-Schranke
- Erhöhung der Erythrozytenflexibilität
- Termination der Lipidperoxidation
- Perservation von intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP)
- Einsprossung von Kapillaren
- Kollagen-Neogenese

Unter HBO-Therapie entstehen vermehrt Sauerstoffradikale. Diese sind zelltoxisch und führen zu einer Membranschädigung. Körpereigene Zellen verfügen über Reparaturmechanismen um mit derartigen Schädigungen umgehen zu können. Solche Reparaturmechanismen fehlen jedoch bei den Bakterien. Daraus resultiert der sekundär bakteriotoxische Effekt der hyperbaren Oxygenierung. Durch die Zerstörung der Zellmembran der Bakterien kommt es zudem zu einer besseren Wirksamkeit der Antibiotika. Die beschriebene Membrantoxizität ist vor allem bei anaeroben Bakterien stark ausgeprägt.

Der unter hyperbaren Bedingungen verabreichte Sauerstoff kann aber auch Nebenwirkungen zeigen. Diese betreffen das Zentralnervensystem (Sensibilitätsstörungen, Krampfanfälle, akustisch-sensorische Störungen), die Lunge (Diffusionsstörungen) und das Auge (Visusverschlechterung durch Abnahme der Linsenflexibilität). Diese Nebenwirkungen können während der Therapiesitzungen auftreten, sind jedoch nach

Beendigung der Behandlung voll reversibel. Anzumerken ist, dass Nebenwirkungen unter Einhaltung genauer Therapieprotokolle nur selten beobachtet werden.

Der Überdruck kann, wenn ein Druckausgleich über die Tube nicht möglich ist, zu einer Perforation des Trommelfells führen. Deshalb sollte vor Beginn der HBO-Therapie ein HNO-Konsilium eingeholt werden um die Therapietauglichkeit des Patienten zu bestimmen. Gegebenenfalls muss vor Therapiebeginn eine Parazentese durchgeführt werden, dies betrifft vor allem beatmete Patienten und solche die aus anderen Gründen den Druckausgleich nicht schaffen. Bei dieser Untersuchung kann auch ein möglicher Primärherd, der im Nasennebenhöhlenbereich angesiedelt ist, identifiziert und einer weiteren Behandlung zugeführt werden.

Generell wird die hyperbare Oxygenierung von Patienten sehr gut toleriert. Die einzige absolute Kontraindikation stellt der unbehandelte Pneumothorax dar. Daher sollte vor Therapiebeginn ein Thorax-Röntgen in zwei Ebenen zum Ausschluss durchgeführt werden. Als weitere Kontraindikationen sind die kardiopulmonale Globalinsuffizienz mit einer Störung der Atemregulation, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sowie eine laufende Chemotherapie mit Adriblastin und Cis-Platin zu nennen.

Daneben gibt es auch eine Reihe von relativen Kontraindikationen wie Psychosen, unbehandelte Epilepsie und Klaustrophobie. In diesen Fällen ist individuell abzuschätzen ob die Therapie durchgeführt werden kann und ob eventuell begleitend eine medikamentöse Therapie zur Behandlung beziehungsweise Prophylaxe dieser Zustände durchgeführt werden sollte [41].

Im Allgemeinen werden klinische HBO-Therapiesitzungen bei einem Druck von 1,8 bis 3,0 bar für eine Dauer von 90 bis 445 Minuten je nach Indikationsstellung durchgeführt. Bei einer an der Medizinischen Universität in Graz durchgeführten Studie über Kinder mit Hirnabszessen wurden 26 bis 45 HBO-Sitzungen einmal täglich bei 2,2 bar für 60 Minuten durchgeführt [32]. Diese Studie zeigte gute Erfolge bei Kindern, vergleichbare Resultate beim Erwachsenen wurden von Kutlay et al 2005 publiziert [43].

Die oben erwähnte Verbesserung der Phagozytosefähigkeit der Leukozyten ist auch bei der Therapie von intrazerebralen Abszessen von Bedeutung. So kann die antimikrobielle Therapie ihre volle Wirkung entfalten mit Unterstützung der aktivierten weißen Blutzellen, die abgestorbene Bakterien und Zellen abräumen [33, 34, 35]. Neben der immunologischen Komponente bewirkt die hyperbare Sauerstofftherapie auch eine Reduktion des Ödems,

was auf eine Vasokonstriktion im gesunden Gewebe zurückzuführen sein dürfte [35, 36, 40].

Inzwischen ist die Indikation von hyperbarer Sauerstofftherapie bei Hirnabszessen weitgehend gesichert. Die einzelnen Komponenten wie Steigerung der Phagozytose durch Leukozyten, Zerstörung der bakteriellen Zellmembran, Reduktion des Ödems und reversible Öffnung der Blut-Hirn-Schranke scheinen bei Hirnabszessen eine additive Wirkung zu haben.

Es besteht die Möglichkeit, dass unter adjuvanter HBO-Therapie die intravenöse antimikrobielle Therapie und somit auch die Hospitalisierungszeit verkürzt werden können.

Weiter konnte gezeigt werden, dass die HBO-Therapie eine Neurogenese induziert. Laufende Studien versuchen nachzuweisen, ob die im Rahmen dieser Zellerneuerung entstehenden Neurone auch zu einer funktionellen Verbesserung führen. Dies könnte auch für andere Erkrankungen wie Hirnverletzungen, Hirnblutungen und andere neurologische Defizite einen ganz entscheidenden Durchbruch bedeuten [42].

Ein weiterer positiver Effekt der hyperbaren Oxygenierung ist die Erhöhung des zerebralen Blutflusses. Dies hat zu Folge, dass das Gehirn einerseits vermehrt mit Sauerstoff und andererseits auch mit phagozytosefähigen Zellen versorgt wird [37]. Daneben werden auch Erreger, abgestorbene und phagozytierte Zellen schneller abtransportiert.

Hirndrucktherapie

Die Art und Weise der Hirndrucktherapie bei intrazerebralen Abszessen wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Zur Senkung des Hirndrucks können einerseits Kortikosteroide und andererseits Osmotherapeutika verwendet werden [1].

Man unterscheidet im Allgemeinen drei Arten von Hirnödemen [9]:

- 1.) zytotoxisches Hirnödem: in diesem Fall ist die Blut-Hirn-Schranke geschlossen. Aus diesem Grund treten keine Proteine in den Extravasalraum über, womit sich auch erklären lässt, weshalb weder in der Computertomographie noch in der Magnetresonanztomographie ein Enhancement nachzuweisen ist (zum Beispiel bei Hirntraumen)
- 2.) vasogenes Hirnödem: hier ist die Blut-Hirn-Schranke gestört und es kommt daher auch zu einem Übertreten von Proteinen in den Extravasalraum. Dies zeigt sich in der Bildgebung durch ein Enhancement. Diese Art von Ödem spricht in der Regel gut auf Kortikosteroide an (zum Beispiel bei Hirnmetastasen)
- 3.) ischämisches Hirnödem: dabei handelt es sich um ein kombiniertes Ödem aus den beiden oben beschriebenen Subtypen. Die initial geschlossene Blut-Hirn-Schranke öffnet sich jedoch häufig im weiteren Verlauf (bei transitorischer ischämischer Attacke und Insult)

Der Grund für die kontroversielle Diskussion des Einsatzes von Kortikosteroiden liegt in der Tatsache, dass sie neben ihrem antiödematösen Effekt die Blut-Hirn-Schranke stabilisieren und somit die Penetration der Antibiotika in das Gehirnparenchym und in weiterer Folge in die Abszesskapsel erschweren. Die notwendige Wirkkonzentration des Antibiotikums innerhalb des Abszesses kann dann in Einzelfällen nur noch für voll empfindliche Erreger ausreichend sein. Außerdem muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass Kortikosteroide eine immunsuppressive Wirkung haben und somit im klaren Gegensatz zum eigentlichen Ziel, nämlich der Aktivierung des Immunsystems und im weiteren der Abtötung der Keime steht.

Es gibt jedoch Indikationen bei denen eine umgehende Therapie mit Kortikosteroiden sehr wohl indiziert ist [25]:

- ausgeprägtes perifokales Ödem
- drohende Herniation
- multiple Abszesse mit perifokalem Ödem, die nur bedingt einer operativen Intervention zugänglich sind
- Kleinhirnbeteiligung (auf Grund des eingeschränkten Platzangebots im Bereich der hinteren Schädelgrube können raumfordernde Prozesse viel schneller zu einem kritischen Zustand durch Einklemmung des Hirnstamms führen)

Zu den sogenannten Osmotherapeutika zählen Mannit, Sorbit und Glyzerin. Diese senken beim Hirnödem den intrakraniellen Druck.

Bislang gibt es keine Studien, die den therapeutischen Nutzen einer prophylaktischen Hirndrucktherapie noch vor Auftreten erster klinischer Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks untersuchen.

7. Diskussion

Pathophysiologie

Die Ätiologie eines intrazerebralen Abszesses ist für die weiterführende Behandlung seitens der Neurochirurgie von großer Bedeutung. Nicht nur, dass auf Grund der vermuteten Ursache eines Abszesses bereits auf einen Erreger geschlossen werden kann, auch die intrazerebrale Lokalisation kann dadurch oft eingegrenzt werden. Die fortgeleiteten Hirnabszesse nehmen nach wie vor einen großen Stellenwert ein. Die absoluten Zahlen werden mit 25-50% angegeben [2]. Dennoch muss man sagen, dass vor allem die fortgeleiteten Infektionen aus dem Mittelohr, die häufig bei Kindern aufgetreten sind, auf Grund der heute frühen Diagnose und der besseren Therapie seit Einführung der Antibiotika stark zurückgegangen sind. Nach wie vor stellen fortgeleitete Infektionen im Rahmen von chronischen Sinusitiden ein Problem dar. Jedoch sind auch hier auf Grund der besseren therapeutischen Interventionsmöglichkeiten seitens der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde rückläufige Zahlen zu verzeichnen. Neben den direkt fortgeleiteten Infektionen stellen die metastatischen Abszesse ein Problem dar. In vielen Fällen lässt sich initial der Ausgangspunkt nicht identifizieren. An dieser Stelle ist zu betonen, dass der Herdsuche mit anschließender Sanierung große Bedeutung zugemessen werden muss. Bei Patienten mit rezidivierenden intrazerebralen Abszessen ist immer daran zu denken, dass ein noch nicht sanierter Herd der wiederholte Ursprung sein könnte. Häufige Streuherde sind im oropharyngealen Bereich (Tonsillen und Zähne), sowie im Bereich des Herzens (Endokarditis, Zustand nach rheumatischem Fieber) und auch der Knochen (Osteomyelitis) zu finden. In manchen Fällen ist ein aufwendiges diagnostisches Spektrum zu nutzen um den Herd identifizieren zu können. Hierzu gehören neben der Labordiagnostik auch bildgebende Verfahren. Zum Einsatz kommen hier Sonographie, MR- und CT-Untersuchungen und ergänzend eventuell auch Methoden wie die Szintigraphie oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Eine erfolgreiche Therapie von neurochirurgischer Seite kann nur dann bewerkstelligt werden, wenn auch der Streuherd identifiziert und therapiert worden ist.

Ein weiteres Problem stellen Infektionen in Folge eines operativen Eingriffs dar. Diese werden mit 8-19% der Fälle absolut angegeben [2]. Die Problematik dieser Infektionen liegt zum einen darin, dass Patienten postoperativ häufig immunologisch geschwächt sind,

sei es auf Grund der Größe des Eingriffs oder auch auf Grund von begleitenden Therapien, beispielsweise mit Kortikosteroiden, zum anderen jedoch, und das ist ein ganz wesentlicher Punkt, am veränderten Keimspektrum. Nosokomial erworbene Infektionen stellen immer eine große Herausforderung dar, da es sich häufig um sogenannte Problemkeime handelt, die bereits Resistenzen gegen die allgemein eingesetzten Antibiotika entwickelt haben. An erster Stelle ist hier der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zu nennen. Hierbei handelt es sich um einen klassischen Krankenhauskeim (hMRSA = hospital acquired MRSA), der Resistenzen gegen alle am Markt verfügbaren Beta-Lactam-Antibiotika entwickelt hat. Jedoch kann man in letzter Zeit beobachten, dass diese Keime auch Resistenzen gegen andere Antibiotikagruppen wie Chinolone, Tetrazykline, Aminoglykoside und Sulfonamide entwickelt haben. Daher hat sich die Bezeichnung Multi-resistenter-*Staphylococcus aureus* immer mehr durchgesetzt [22]. Eine wirklich dramatische Situation stellt eine Infektion mit dem Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) dar, da sich in einem solchen Fall die antibiotische Therapie als sehr schwierig erweist. So ist im Fall einer Infektion mit MRSA die Therapie mit Vancomycin meist erfolgreich, im Fall einer Infektion mit VRSA muss man jedoch auf Reserveantibiotika wie Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin oder Quinupristin/Dalfopristin zurückgreifen [15]. Man sollte sich bewusst machen, dass eine im Krankenhaus beziehungsweise postoperativ erworbene Infektion eine größere Herausforderung darstellt und hier sollte der Klinikhygieniker und ein Infektiologen im Rahmen der Erstellung des Antibiotikaregims zur Seite zu Rate gezogen werden.

Die klinische Präsentation des Patienten ist meist wenig aufschlussreich. Zumeist zeigen sich lediglich unspezifische Symptome, die meist auf den raumfordernden Aspekt des Abszesses zurückzuführen sind. Symptome wie Fieber, wie für eine Infektion typisch, oder auch ein Anstieg der Leukozyten im Blutbild können auch völlig fehlen [11, 12].

Der Nachweis des Erregers ist zur optimalen Versorgung des Patienten durch Anpassung der antimikrobiellen Therapie unerlässlich. Die typischerweise breit angelegte empirische Therapie sollte auch nach der Identifikation eines bestimmten Erregers nicht verlassen werden, da Al Masalma et al. in kürzlich veröffentlichten Studien [16, 17] nachweisen konnte, dass es sich in der Regel um polymikrobielle Infektionen handelt. Standardmäßig durchgeführte Labordiagnostik identifiziert derzeit lediglich einen Teil der Erreger und könnte dazu führen, dass im Falle einer Reduktion der antimikrobiellen Therapie ein Persistieren oder einer Progression der Infektion zu verzeichnen ist. Auch sei an dieser

Stelle erwähnt, dass die meisten mikrobiologischen Labore eine Anaerobier-Diagnostik nur bei ausdrücklicher Anforderung durchführen. Gerade im Fall von intrazerebralen Abszessen ist eine solche unerlässlich, diese sollte beim Einsenden des Probenmaterials entsprechend angefordert werden.

Diagnostik

Auf Grund der klinischen Präsentation der Patienten, die meist mit einer intrazerebralen Raumforderung in Einklang zu bringen ist (Übelkeit, Erbrechen, Visusstörungen) ist die bildgebende Diagnostik heute nicht mehr wegzudenken. Auch eine ophthalmologische Untersuchung kann in diesem Fall die Bestätigung eines erhöhten Hirndrucks erbringen (Stauungspapille, Abbildung 2).

Neben der Diagnose des Abszesses an sich wird dem Erregernachweis in der Diagnostik eine wesentliche Rolle beigemessen. Hier kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Die am wenigsten invasivste Methode stellt die Abnahme von aeroben und anaeroben Blutkulturen dar. Man muss an dieser Stelle jedoch klar sagen, dass in einer Vielzahl der Fälle kein Erreger identifiziert werden kann oder *Staphylococcus aureus* auf Grund von Verunreinigung bei der Probenabnahme nachgewiesen wird.

Auch bei der Gewinnung von Abszessmaterial im Rahmen einer Punktion, stereotaktischen Biopsie oder Exzision ist auf Grund der teilweise unvollständigen Diagnostik nicht mit einer Identifikation aller Keime zu rechnen [16, 17].

Eine in früheren Arbeiten propagierte Methode zum Keimnachweis ist die Lumbalpunktion. Diese gilt heute als obsolet, da die Gefahr einer Einklemmung im Bereich des Hirnstamms dadurch um ein vielfaches erhöht ist. Auch ist von dieser diagnostischen Maßnahme abzusehen, da auch auf diesem Weg kein signifikant besserer Keimnachweis im Vergleich zu den üblichen labordiagnostischen Maßnahmen zu erwarten ist [12, 22].

Die moderne Bildgebung hat das Outcome der Patienten wesentlich verbessert, Schlagwort CT-Ära. Nicht nur die Diagnostik sondern auch die therapeutischen Möglichkeiten wurden seit der Einführung der Computertomographie in den Siebzigerjahren revolutioniert. Die Computertomographie steht heute in der industrialisierten Welt flächendeckend zur Akutdiagnostik zur Verfügung. Auch in der Diagnostik von Hirnabszessen kommt in der Regel die CT zum Einsatz. In seltenen Fällen wird bereits initial eine

Magnetresonanztomographie durchgeführt. Bei Kleinkindern mit suspeziiertem Hirnabszess und offener Fontanelle ist aus Gründen der einfacheren Durchführbarkeit (Wegfall einer Sedierung) und auf Grund der fehlenden Strahlenbelastung auch an die Möglichkeit einer Schädel-Sonographie zu denken.

Die MRT stellt heutzutage die Methode der Wahl dar. Das ist zum einen der hohen Weichteilauflösung und zum anderen der Möglichkeit kleinste Läsionen zu identifizieren zuzuschreiben. Die Problematik der Verfügbarkeit und der Untersuchungsdauer sind an Zentren wie hier in Graz kaum noch gegeben. Sehr wohl spielt jedoch der Kostenfaktor eine Rolle. Vor allem in Anbetracht dessen, dass vor allem in der Verlaufskontrolle regelmäßige MR-Untersuchungen stattfinden. Zu rechtfertigen ist die MRT durch die bessere Aussagekraft ihrer Bilder, die Vergleichbarkeit und auch vom Standpunkt der Strahlenhygiene aus. Dieser Aspekt ist vor allem bei jungen Patienten stets zu berücksichtigen.

Auch im Bereich der Magnetresonanztomographie gibt es kontinuierlich Fortschritte. In Bezug auf intrazerebrale Abszesse wurde kürzlich eine vielversprechende Arbeit publiziert. In dieser wird die suszeptibilitätsgewichtete Magnetresonanztomographie (SWI-MR) beschrieben, die offenbar Aufschluss über die Pathogenese geben kann und vor allem in der Frühphase der klassischen MR-Untersuchung überlegen sein soll [26]. Hier am Zentrum in Graz wird die SWI-MR nicht routinemäßig durchgeführt. Grund dafür ist die Gefahr einer Überdiagnostik, da die Bilder überinterpretiert werden könnten und so für den Patienten nicht relevante Diagnosen gestellt würden.

Betrachtet man den Verlauf der Mortalität von Hirnabszessen über die Jahre, so wurde sie in einer 1951 von Jooma et al. veröffentlichten Arbeit mit 13-61% angegeben [44]. Heutzutage wird die Mortalität der Erkrankung mit 8-32% angegeben [2, 18, 19]. Das entspricht praktisch einer Halbierung der Mortalitätsrate und ist wohl neben den verbesserten therapeutischen Optionen vor allem auf die Einführung der modernen Bildgebung zurückzuführen.

Therapie

Seitens der operativen Therapie von intrazerebralen Abszessen gab es in den letzten Jahren keine wirklichen Veränderungen. Die wohl wesentlichste Verbesserung der operativen Verfahren fand mit Einführung der modernen Bildgebung statt, die es ermöglichte stereotaktische Biopsien durchzuführen. Auch ist an dieser Stelle anzumerken, dass der stereotaktische Zugang eine wesentlich geringere Mortalität aufweist als der offene Zugang im Sinne einer Kraniotomie (6% vs. 12%). Dies ist sicherlich auf die geringere Invasivität zurückzuführen. Zu bedenken ist aber, dass eine Kraniotomie bei einem Hirnabszess im Wesentlichen nur bei einem schlechten klinischen Zustandsbild der Patienten und auch bei großen Raumforderungen oder unter anderen komplexen Umständen durchgeführt wird und somit die Ausgangssituation für den Patienten von vorne herein schlechter ist als für Patienten, die Kandidaten für eine stereotaktische Biopsie sind.

Welche Art des chirurgischen Zugangs letztendlich gewählt wird ist von mehreren Einflussfaktoren abhängig. Zu diesen zählen die Lage, die Anzahl und die Größe des/der Abszesses/Abszesse. So eignen sich beispielsweise singuläre, oberflächlich gelegene Abszesse eher zur Exzision als multiple tiefgelegene.

An dieser Stelle sei noch einmal angemerkt, dass eine operative Therapie auf lange Sicht nur dann Erfolg haben kann, wenn der Ausgangspunkt der Infektion identifiziert werden konnte und der entsprechende Herd saniert wurde. Anderenfalls kann immer mit einem Rezidiv gerechnet werden.

Die antimikrobielle Therapie ist unverzichtbar. In der Regel findet eine Kombinationstherapie aus drei unterschiedlichen Antibiotikagruppen statt, wobei darauf zu achten ist, dass auch ein Anaerobier-wirksames Antibiotikum Teil des Therapie-Regimes ist. Hier findet zumeist Metronidazol seine Anwendung. Dies kann sich jedoch vor allem in der Langzeittherapie als problematisch darstellen, da das Medikament als potentielle krebserregend anzusehen ist. Daher wird seitens der Pharmaindustrie eine Anwendung nur bei strenger Indikationsstellung für einen maximalen Zeitraum von 10 Tagen empfohlen. Dies ist jedoch mit einer antimikrobiellen Therapie von intrazerebralen Abszessen schwer vereinbar, da diese in der Regel über mehrere Wochen (zumeist 6-8 Wochen) systemisch appliziert werden sollte.

Neben der operativen und der antimikrobiellen Therapie ist man bestrebt durch adjuvante Methoden den Therapieerfolg und in weiterer Folge die Hospitalisierungszeit und wenn

möglich auch die gesamte Behandlungsdauer zu verkürzen, nachdem die Behandlung von Hirnabszessen allein durch die notwendige antibiotische Therapie langwierig ist. Dabei ist nicht nur an den Patientenkomfort zu denken, sondern hier spielen heutzutage auch ökonomische Überlegungen eine Rolle; eine kürzere Therapiedauer entspricht direkt proportional einer geringeren Belastung des Gesundheitssystems.

In vielen Fällen ist prä- und auch postoperativ eine Hirndrucktherapie notwendig. Diese wird einerseits mit Kortikosteroiden und andererseits durch Anwendung von Osmotherapeutika durchgeführt. Die Anwendung von Kortikosteroiden ist jedoch nicht unproblematisch, da die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke zu einer Reduktion der Antibiotikadiffusion ins Gehirn führt. Außerdem kommt es unter einer Therapie mit Kortikosteroiden zu einer Immunsuppression die im Rahmen einer Infektion kontraproduktiv ist.

Sucht man nach einer Therapieerweiterung bei Hirnabszessen so kann die hyperbare Sauerstofftherapie eine wesentliche Unterstützung darstellen. Der intrazerebrale Abszess gilt mittlerweile als eine gesicherte Indikation für die HBO-Therapie, was allein die zahlreichen beschriebenen positiven therapeutischen Effekte nahelegen. Bei meiner internationalen Literaturrecherche fanden sich jedoch nur 16 Publikationen, die diese adjuvante Therapieform bei Hirnabszessen beschreiben. Diese Arbeiten lassen derzeit jedoch noch keine ausreichende Quantifizierung des tatsächlichen Benefits dieser Behandlung bei Hirnabszessen zu. Eine Reduktion der Therapiedauer und auch der Hospitalisierungszeit scheinen jedoch wahrscheinlich. Als erwiesen gilt, dass unter HBO-Therapie die Blut-Hirn-Schranke reversibel geöffnet wird. Somit wäre denkbar, dass eine Dosisreduktion der antimikrobiellen Therapie bei systemischer Applikation möglich ist. Zudem hat die hyperbare Sauerstofftherapie einen antiödematösen Effekt auf Grund von Vasokonstriktion im gesunden Gewebe, dadurch könnten Medikamente mit antiödematöser Wirkung eingespart werden. Effekte wie die Anregung des Immunsystems durch Aktivierung der Leukozyten-Phagozytosefähigkeit tragen außerdem zu einer Beschleunigung des Heilungsverlaufes bei. Ein weiterer positiver Aspekt der HBO-Therapie ist die gute Wirkung auf Anaerobier, welche auf einer Membranschädigung durch Sauerstoffradikale beruht. Dadurch ist es denkbar, dass unter HBO-Therapie die Applikationsdauer des kontroversiell diskutierten Medikaments Metronidazol verkürzt werden kann.

Betrachtet man die einzelnen Wirkmechanismen der hyperbaren Sauerstofftherapie so erscheinen sie in Summe ideal für die Therapie eines intrazerebralen Abszesses. Denkbar wäre für die Zukunft eine ambulante Betreuung des Patienten unter oraler antibiotischer Therapie und täglichen HBO-Therapiesitzungen sobald dies von medizinischer Seite vertretbar ist bei einem deutlich gebesserten Allgemeinzustand. In diesem Bereich besteht eindeutig der Bedarf für randomisierte klinische Studien.

Zusammenfassung

Abschließend lässt sich festhalten, dass intrazerebrale Abszesse nach wie vor eine sehr schwerwiegende und kritische Erkrankung darstellen, die alle involvierten Disziplinen vor neue Herausforderungen stellen können, trotz der bis heute erreichten Verbesserungen. Es zeigt sich, dass die Behandlung von intrazerebralen Abszessen von Beginn an eine enge interdisziplinäre Kooperation von Neurochirurgen und anderen Fachdisziplinen (Neurologen, Radiologen, Internisten, HNO, Infektiologen, Thoraxchirurgen, Labormediziner) erfordert. Eine Verbesserung des Therapieerfolges und des Patientenkomforts könnte in erster Linie durch eine breitere Aufstellung der adjuvanten Therapie, insbesondere der Standardisierung der HBO-Therapie bei Hirnabszessen, erreicht werden. Dies gilt es noch anhand von fundierten Studien zu belegen.

8. Literaturliste

1. Scheid W, Gibbels E, Stammler A, Wieck HH, Seidenfaden I. Lehrbuch der Neurologie. 4th Ed. Stuttgart, New York: Thieme; 1980.
2. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:1-11.
3. Xiao F, Tseng MY, Teng LJ, Tseng HM, Tsai JC. Brain abscess: clinical experience and analysis of prognostic factors. *Surg Neurol* 2005; 63: 442-9.
4. Gortvai P, De Louvois J, Hurley R. The bacteriology and chemotherapie of acute pyogenic brain abscess. *Br J Neurosurg* 1987;1:189-203.
5. Chen S-T, Tang L-M, Ro L-S. Brain abscess as a complication of Stroke. *Stroke* 1995;26:696-8.
6. Bert F, Maubec E, Gardye C, Branger C, Lambert-Zechovsky N. Staphylococcal brain abscess following hematogenous seeding of an intracerebral hematoma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:366-7.
7. Shimomura T, Hori S, Kasai N, Tsuruta K, Okada H. Meningioma associated with intratumoral abscess formation- case report. *Neurol Med Chir* 1994;34:440-3.
8. Saba MI. Surgical management of missile injuries of the head. In: Schmidek HH, Sweet WH, eds. *Operative neurosurgical techniques*. Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:89-104.
9. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 6th ed. New York: Thieme;2006.
10. Zeidman SM, Geisler FH, Olivi A. Intraventricular rupture of a purulent brain abscess: case report. *Neurosurgery* 1995;26:189-93.
11. Mathisen GE, Meyer RD, George WL, Citron DM, Finegold SM. Brain abscess and cerebritis. *Rev Infect Dis* 1984;6(suppl 1):101-6.
12. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. Brain abscess- a study of 45 consecutive cases. *Medicine* 1986; 65: 415-31.
13. De Louvois J, Gortvai P, Hurley R. Bacteriology of abscesses of the central nervous system: a multicentre prospective study. *Br Med J* 1977;2:981-4.
14. Bahn Y, Kim E, Park C, Park HC. Metronidazole induced encephalopathy in a patient with brain abscess. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:301-304
15. Lüllmann H. *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart;2006.

16. Al Masalma M et al. Metagenomic analysis of brain abscesses identifies specific bacterial associations. *CID* 2012; 54(2):202-10.
17. Al Masalma M, Armougom F, Scheld WM, et al. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscess with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1169-78.
18. Takeshita M, Kagawa M, Izawa M, Takakura K. Current treatment strategies and factors influencing outcome in patients with bacterial brain abscess. *Acta Neurochir* 1998; 140:1263-70.
19. Tonon E, Scotton PG, Gallucci M, Vaglia A. Brain abscess: clinical aspects of 100 patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10:103-9.
20. Moorthy RK, Rajshekhar V. Management of brain abscess: an overview. *Neurosurg Focus* 2008;24(6):E3.
21. DeLouvois J. Bacteriological examination of pus from abscesses of the central nervous system. *J Clin Pathol* 1980; 33: 66-71.
22. Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*. 4th Ed. Stuttgart: Thieme;2009.
23. Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. 3rd Ed. Stuttgart: Thieme;1996: 152-153.
24. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 3rd Ed. Stuttgart: Thieme;2011.
25. Diener HC. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4th Ed. Stuttgart: Thieme;2008.
26. Lai PH, Chang HC, Chuang TC, Chung HW, Li JY, Weng MJ, et al. Susceptibility-weighted imaging in patients with pyogenic brain abscesses at 1.5T: characteristics of the abscess capsule. *Am J Neuroradiol*. 2012 May;33(5):910-4.
27. Sjölin J, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Penetration of Cefotaxim and desacetylcefotaxim into brain abscess in humans. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*; 1991: Vol. 35, No12: 2606-10.
28. Broggi G, Franzini A, Peluchetti P, Servello P. Treatment of deep brain abscess by stereotactic implantation of an intracavity device for evacuation and local application of antibiotics. *Acta Neurochir*. 1985; 76:94-98.
29. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE. CT-guided stereotactic aspiration of brain abscesses. *Neurosurg Rev*. 2003; 26:206-209.

30. Apuzzo MLJ. Brain surgery: complication avoidance and management. Churchill Livingstone Inc. 1993.
31. Ratnaike TE, Das D, Gregson BA, Mendelow D. A review of brain abscess surgical treatment- 78 years aspiration versus excision. *World Neurosurg.* 2011;(5):431-36.
32. Kurschel S, Mohia A, Weigl V, Eder HG. Hyperbaric oxygen therapie for the treatment of brain abscess in children. *Childs Nerv Syst* (2006) 22: 38-42.
33. Forman HJ, Thomas MJ. Oxidant production and bacterial activity of phagocytes. *Annu Rev Physiol.* 1986;48: 669-680.
34. Waisman D, Shupak A, Weisz G, Melamed Y. Hyperbaric oxygen therapy in the pediatric patient: the experience of the Israel Naval Medical Institute. *Pediatrics.* 1998; 102(5):E53
35. Wood JH, Doppman JL, Lightfoote WE. Role of vascular proliferation on angiographic appearance and encapsulation of experimental traumatic metastatic brain abscess. *J Neurosurg.* 1978;48:264-273.
36. Tibbles PM, Edelsberg J. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1642-1648
37. Badwey JA, Karnovsky ML. Active oxygen species and the functions of phagocytic leucocytes. *Ann Rev Biochem.* 1980;49:695-726.
38. Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurg* 10:29-38.1982.
39. Avtan SM, Kaya M, Orhan N, Arslan A, Arican N, Toklu AS, Gürses C, Elmas I, Kucuk M, Ahishali B. The effects of hyperbaric oxygen therapy on blood-brain barrier permeability in septic rats. *Brain Res.* 2011 Sep 15;1412:63-72.
40. Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, Erickson CA, Sutton RL, Bergman TA et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *J Neurosurg.* 2001;94:403-411.
41. Jain KK, Textbook of hyperbaric medicine. Hogrefe & Huber publishers, Toronto-Lewiston-New York- Bern- Göttingen- Stuttgart;1990
42. Mu J, Krafft PR, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: where do we stand? *Medical Gas Research.* 2011;1:14.
43. Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demicran N, Akin ON. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscess. *Neurosurg.* 2005;57:1140-1146.

44. Jooma OV, Pennybacker JB, Tutton GK. Brain abscess: aspiration, drainage, or excision? J. Neurol. Psychiat. 1951;14:308-313