

Aus dem
Institut für klinische Chemie
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Junker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Frequenz und Klinik
häufiger, erregerbedingter Erkrankungen des ZNS in einer
krankenhausbasierten Fallserie
in Norddeutschland**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Kamelia Ivanova
aus Vratsa

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Leyoldt, Institut für Klinische
Chemie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Nils Gerd Margraf, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.02.2025

gez.: Prof. Dr. Ralf Junker
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Meiner lieben Mutter Eli gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der infektiösen Meningitis und Enzephalitis	1
1.2 Klinik und Diagnostik	3
1.2.1 Symptome	3
1.2.2 Diagnostik.....	4
1.2.3 Die Multiplex PCR-Amplifikationsmethode.....	5
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	8
2 Material und Methodik.....	8
2.1 Patientenkollektiv.....	8
2.2 Multiplex PCR BioFire®	10
2.3 Singleplex PCR-AltoStar®	12
2.4 Liquoruntersuchung	13
2.5 Mikrobiologische Testung	14
2.6 Statistische Methoden.....	14
2.6.1 Berechnung der positiv-prädiktiven Werte der FilmArray® Komponenten	15
2.7 Schätzung der regionsspezifischen Inzidenz erregerbedingter Meningitiden/Enzephalitiden.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Patientenkohorte.....	17
3.2 Eingruppierung der Patienten nach Erreger.....	18
3.2.1 Demographie.....	21
3.2.2 Alter, Geschlecht	21

Inhaltsverzeichnis

3.3	Klinik und Verlauf.....	26
3.3.1	Klinische Diagnose.....	26
3.3.2	Symptome und Komorbiditäten.....	28
3.3.3	Befunde	32
3.3.4	Mortalität während des Aktaufenthaltes	36
3.4	Beurteilung der positiv-prädiktiven Werte der Erreger nachweise des FilmArray® ..	37
3.5	Abgeschätzte Inzidenz pro Jahr erregerbedingter ZNS-Erkrankungen in den Regionen Kiel, Lübeck und Pinneberg	41
4	Diskussion	42
4.1	Altersstruktur.....	44
4.2	Diagnose	46
4.2.1	Enterovirale Meningitis	47
4.2.2	Herpes simplex Virus Typ 1 Enzephalitis	47
4.2.3	Varizella zoster Meningitis und Meningoradikulitis.....	48
4.2.4	Pneumokokken- und Meningokokken- Meningitis	49
4.2.5	Listerien Meningoenzephalitis	50
4.2.6	Human Herpes Virus 6 Enzephalitis	50
4.2.7	Diagnosen seltener Erreger	51
4.2.7.1	Parechovirus Meningitis	51
4.2.7.2	Herpes simplex Virus Typ 2 Meningitis	52
4.2.7.3	E. coli Meningitis	52
4.2.7.4	Kryptokokkenmeningoenzephalitis	52
4.3	Klinisches Bild	54
4.4	MRT-Veränderungen	59
4.5	Immunkompromittierung.....	60
4.6	Mortalität.....	60
4.7	Liquordiagnostik	62

Inhaltsverzeichnis

4.8	Multiplex-PCR	64
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis	68
7	Danksagung.....	80
8	Veröffentlichung	81

Abkürzungsverzeichnis

AML M5	akute myeloische Leukämie M5
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BWS	Brustwirbelsäule
cDNA	komplementäre DNA
CMV	Cytomegalovirus
DD	Differenzialdiagnose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EV	Enteroviren
FAB	„French-American-British“- Klassifikation
Filmarray ME Panel	Filmarray Meningitis / Enzephalitis Panel
FSME	Frühsommer-meningoenzephalitis
HHV6	Human herpes virus Typ 6
Hib	Haemophilus-influenzae-Typ-B
HSV1	Herpes simplex virus Typ 1
HSV2	Herpes simplex virus Typ 2
HSVE	Herpes-simplex-Virusenzephalitis
HZ	Herpes Zoster
IEF	Isoelektrische Fokussierung
IQR	interquartile range
MALDI	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung
Meningokokken	Neisseria meningitidis
MRT	Magnetresonanztomografie
OKB	oligoklonale Banden
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PHN	postherpetische Neuralgie
Pneumokokken	Streptococcus pneumoniae
PPV	positiver prädiktiver Wert
SAB	Subarachnoidalblutung

Abkürzungsverzeichnis

SSW Schwangerschaftswoche

VZV Varizella zoster Virus

ZNS Zentralnervensystem

1 Einleitung

Infektionen des ZNS sind teils lebensbedrohliche Erkrankungen mit meist stationärer Behandlungsbedürftigkeit. Sie sind mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert und erfordern eine rasche Diagnostik und einen schnellen Beginn einer symptomatischen und sofern vorhanden - spezifischen Therapie, die einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome des Patienten hat (Gaieski et al. 2017, Steiner et al. 2010). Hierbei ist insbesondere die Identifikation und rasche Behandlung der bakteriellen Meningitiden von größter Wichtigkeit, da diese in bis zu 15% der Fälle tödlich verlaufen und zu lebenslangen Behinderungen führen können, beispielsweise dem Verlust von Gliedmaßen, Seh- und Hörschwächen, Anfällen und einer gestörten Lern- und Gedächtniskapazität (Thigpen et al. 2011).

1.1 Definition und Epidemiologie der infektiösen Meningitis und Enzephalitis

Als Meningitis bezeichnet man die Entzündung der weichen Hirnhäute, ist zusätzlich das Gehirn betroffen handelt es sich um eine Meningoenzephalitis. Wenn der entzündliche Prozess auf das Gehirn beschränkt ist, wird er als Enzephalitis bezeichnet. Es handelt sich um ernste Erkrankungen, die sich innerhalb von Stunden entwickeln und jeden – Kinder, aber auch Erwachsene – betreffen können.

Die Inzidenz der viralen Meningitis liegt in Deutschland bei etwa 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Herold 2018). Die virale Meningitis tritt am häufigsten bei kleinen Kindern auf, wobei die Inzidenz mit dem Alter abnimmt. Die Enteroviren sind die häufigste Ursache für virale Meningitis in jedem Alter (Logan und MacMahon 2008). Im Erwachsenenalter sind die Enteroviren (EV) in den meisten Fällen, gefolgt von Herpes simplex Virus Typ-2 (HSV-2), Varizella zoster Virus (VZV) und Herpes simplex Virus Typ-1 (HSV-1) Ursache für virale Meningitis (Kupila et al. 2006, Bodilsen et al. 2018). Für Deutschland ist die Verteilung der Ursachen ähnlich. In ca. 36% der Fälle wird die Meningitis durch EV verursacht, 15% durch Herpesviren, 12% durch VZV, und – je nach Region – 5% durch Zecken übertragene Viren (FSME). Die HSV- und EV-Infektionen werden häufiger bei Frauen als bei Männern

1. Einleitung

nachgewiesen. Bei VZV Infektionen ist das Geschlechterverhältnis ausgewogen (Kaminski et al. 2017).

Die jährliche Inzidenz der bakteriellen Meningitis liegt in Deutschland bei 1 bis 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (Herold 2018). Der häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis ist bei Erwachsenen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) gefolgt von *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) (Bodilsen et al. 2018, Bijlsma et al. 2016, Thigpen et al. 2011, van de Beek et al. 2016, Pfister 2015). *Listeria monocytogenes* (Listerien) stellen die dritthäufigste (je nach Literaturangabe 3,4 bis 5%) Ursache für eine Meningitis bei Erwachsenen dar und treten insbesondere im höheren Alter (> 60 Jahre) und bei immungeschwächten Zuständen auf (Bijlsma et al. 2016, Thigpen et al. 2011, van de Beek et al. 2016, Pfister 2015, Domingues et al. 2019, Oordt-Speets et al. 2018).

Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis im Kindesalter sind Pneumokokken und Meningokokken, in der Neugeborenenperiode *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken) und Listerien. Die Inzidenz der invasiven *Haemophilus influenzae*-Typ-B-Erkrankungen (Hib) ist seit Einführung der Hib-Konjugat-Impfstoffe deutlich zurückgegangen (Pfister 2015, Brouwer et al. 2010). Die Häufigkeiten sind für ganz Europa ähnlich verteilt (Oordt-Speets et al. 2018). Trotz medikamentöser Behandlung ist ein tödlicher Ausgang oder sind bleibende Folgeschäden nicht immer zu verhindern (Logan und MacMahon 2008, Tumani et al. 2008). Die Enzephalitis ist eine Entzündung des Hirnparenchyms oft mit Zeichen der meningealen (Meningoenzephalitis) oder spinalen Beteiligung (z.B. Enzephalomyeloradikulitis) (Tumani et al. 2008, Brandt et al. 2012).

Die Inzidenz der viralen Enzephalitis liegt geschätzt bei 1,5–7 Fälle / 100.000 Einwohner / Jahr, ausgenommen Epidemien. Virale Enzephalitiden werden bei immunologisch kompetenten Patienten in den gemäßigten Breiten hauptsächlich durch eine kleine Gruppe von Viren ausgelöst: HSV-1 und VZV mit großem Abstand gefolgt von EV, Epstein-Barr-Virus (EBV), Mumps- und Masern-Viren (Meyding-Lamadé 2019, Boucher et al. 2016, Bodilsen et al. 2018, Kaminski et al. 2017). Die Herpes-simplex-Virusenzephalitis (HSVE) verläuft unbehandelt in 70 von 100 Fällen tödlich. Unter virustatischer Therapie beträgt die Letalität noch immer 20 - 30% (Meyding-Lamadé 2019). Das Varizella-zoster-Virus tritt ähnlich wie das HSV-1 Virus als

1. Einleitung

endogene Reaktivierung auf. Am häufigsten sind bei nachlassender Immunkompetenz (Immunseneszenz) im Alter Monoradikulitiden (Herpes zoster), jedoch kann es auch zu VZV-Meningitiden, Enzephalitiden und Polyradikulitiden kommen. Eine CMV-Infektion des ZNS kommt selten vor, führt aber zu ernsthaften Komplikationen, die auch tödlich enden können. Die CMV-Meningoenzephalitis betrifft hauptsächlich immungeschwächte Patienten wie HIV/AIDS-Patienten, Transplantatempfänger unter immunsuppressiver Therapie und Patienten mit einer bösartigen hämatologischen Erkrankung (L. Alonso et al. 2019, Arribas et al. 1996, Kang et al. 2016, Guo und Jiang 2019). Allerdings wurden Einzelfälle von CMV-Enzephalitis bei Patienten beschrieben, die nicht zu diesen Gruppen gehören (Arribas et al. 1996, Guo und Jiang 2019, Belo et al. 2012).

1.2 Klinik und Diagnostik

Bei einem bestehenden klinischen Verdacht auf eine Entzündung des ZNS erfolgt die Diagnosestellung und die daraus folgende Therapieentscheidung nach gemeinsamer Interpretation des klinischen Bildes, oft der Bildgebung und insbesondere der Liquoranalytik (Tumani und Petereit 2019).

1.2.1 Symptome

Eine Meningitis verursacht Kopfschmerzen, Photophobie, Nackensteifigkeit und im späteren Verlauf Bewusstseinstörungen und Koma, wobei die kortikale Gehirnfunktion des Patienten nicht beeinflusst wird. Wenn im Verlauf der Krankheit relativ früh Symptome wie Bewusstseinsminderung, Stupor oder psychische Zustandsänderungen, auch eine kortikale Störung (z.B. Aphasie, Anfall, Hemiparese), insbesondere Anfälle auftreten, deutet dies auf eine Enzephalitis hin. Hier sind Symptome wie Nackensteifheit und Photophobie weniger wahrscheinlich. Viele Patienten weisen aus beiden Symptom-Komplexen Merkmale auf, was auf ein kombiniertes Meningo-Enzephalitissyndrom hinweist (Gaieski et al. 2017, Beamen und Wesselingh 2002).

1. Einleitung

Die virale Meningitis führt in der Regel zu unspezifischen konstitutionellen Symptomen und häufig zu Durchfall und Fieber. In der Folge entwickeln sich Kopfschmerzen und Photophobie. Enteroviren können auch Erbrechen, Appetitlosigkeit, Hautausschlag, Husten und Myalgie verursachen. Eine HSV-2-Meningitis ist fast immer mit einem akuten primären Herpes genitalis verbunden, der auch zu Harnretentionen führen kann. Eine durch Viren verursachte Enzephalitis kann im Gegensatz zur viralen Meningitis lebensbedrohlich sein und führt häufig zu dauerhaften neurologischen Schäden, obwohl sie häufig auch selbstlimitierend ist (Lyons 2018). Meist beginnt die Erkrankung mit einem kurzen prodromalen Stadium mit Fieber, Kopfschmerzen, mit oder ohne Meningismus, Photophobie, Abgeschlagenheit, Übelkeit oder Erbrechen. Dieses Stadium wird typischerweise von qualitativen oder quantitativen Bewusstseinsstörungen und neurologischer Fokalsymptomatik begleitet und ist häufig mit epileptischen Anfällen assoziiert (Brandt et al. 2012).

Die bakterielle Meningitis hat ähnliche Symptome wie die virale, ist jedoch häufig schwerwiegender. Klinisch ist die bakterielle Meningitis durch die klassische Trias Kopfschmerzen, Meningismus und hohes Fieber charakterisiert. Der Beginn ist oft plötzlicher als bei der viralen Meningitis, mit schnell abnehmendem Bewusstseinsniveau oder Lähmungen von Hirnnerven. Bei der Meningokokken-Meningitis kann ein Hautausschlag an den Extremitäten zunächst makulär auftreten, entwickelt sich jedoch schnell zu Petechien und dann zu Purpura. Bei kleinen Kindern und älteren Menschen fehlen bei einer bakteriellen Meningitis möglicherweise die typischen Anzeichen eines Meningismus, und sie kann verdeckt mit Lethargie, verändertem Verhalten, Verwirrung oder Übelkeit und Erbrechen einhergehen (Beamen und Wesselingh 2002, Piquet und Lyons 2016, Brandt et al., 2012).

1.2.2 Diagnostik

In der Primärversorgung wird bei Verdacht auf eine Meningitis - nach Ausschluss eines Hydrocephalus occclusus bei vigilanzgeminderten Patienten - eine unverzügliche Lumbalpunktion empfohlen. Zur Gewinnung des Liquors wird zwischen dem 3. und 5.

1. Einleitung

Lendenwirbeldornfortsatz punktiert und 10–15 ml Liquor entnommen (Reiber 1994, Teunissen et al. 2009). Die Liquoranalytik ist das einzige Verfahren, außer einer Hirnbiopsie, das den gesicherten Nachweis einer Entzündung im Liquorraum oder im Zentralnervensystem führen kann (Tumani und Petereit 2019). Richtig interpretierte Tests können die Cerebrospinalflüssigkeit (CFS) zu einem Schlüsselinstrument für die Diagnose einer Vielzahl von Krankheiten machen. Die ordnungsgemäße Bewertung des Liquors hängt davon ab, welche Tests anzufordern sind, welche Referenzbereiche gelten und welche Einschränkungen der Test aufweist (Seehusen et al. 2003).

Nach den Empfehlungen der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie gehören die Liquorzellzahl, das Gesamtprotein im Liquor und der Albuminquotient unter anderem wie Laktat, Reiberschema, oligoklonale Banden (OKB) und die Gramfärbung mit der kulturellen mikrobiologischen Untersuchung zu der Eil- und Basisliquordiagnostik. Patienten mit viraler Meningitis zeigen häufig weniger als 100 Zellen/ μ l, andere Quellen geben Zellzahlen von weniger als 500 Zellen/ μ l an. Die Liquor-Gesamteiweißwerte sind leicht erhöht oder bleiben im Referenzbereich (Meyding-Lamadé 2019, Brandt et al. 2012). Bei der bakteriellen Meningitis wird in ca. 80% der Fälle eine „typische“ Liquorkonstellation mit einer granulozytären Pleozytose >1000 Zellen/ μ l, einem Gesamteiweiß >1000 mg/l und einer Laktatkonzentration >3,5 mmol/l diagnostiziert. Repräsentativ ist auch eine schwere Blut-Liquor-Schrankenstörung mit einem Albuminquotient > 20×10^{-3} (Tumani und Petereit 2019, Brandt et al. 2012). Erregerabhängig, kann man im Frühstadium oder bei antibiotischer Vorbehandlung jedoch „atypische“ Befunde finden (Tumani und Petereit 2019, McGill et al. 2016).

1.2.3 Die Multiplex PCR-Amplifikationsmethode

Zum Virusnachweis als Primärdiagnostik und ergänzend bei Verdacht auf eine bakterielle Genese, wenn die mikrobiologischen Verfahren einen negativen Befund ergaben, ist eine Nukleinsäureamplifikation aus dem Liquor mittels PCR angezeigt (Tumani und Petereit 2019).

1. Einleitung

Diese Methode ermöglicht die exponentielle Vervielfältigung spezifischer DNA- und nach einem „Reverse-Transkriptase-Schritt“ auch RNA-Abschnitte von Pathogenen in vitro. Andere Labordiagnosemethoden, wie die Mikroskopie, die kulturelle Anzucht des Erregers und der Nachweis spezifischer Antikörper sind bei der Diagnose einer ZNS-Infektion entweder deutlich langsamer (Kultur) und/oder haben eine geringere Empfindlichkeit (Mikroskopie, Serologie in der Frühphase) und sind daher für die Akutdiagnose und Behandlung des Patienten während der akuten Phase der Krankheit von geringem Nutzen. In Fällen von aseptischer Meningitis und Enzephalitis dient die schnelle Identifizierung des ätiologischen Erregers nicht nur dazu wichtige epidemiologische Informationen zu erhalten, sondern hilft bei Verfügbarkeit von antiviralen Arzneimitteln, klinische Verfahren zu steuern. Sensitivere diagnostische Assays können auch unser Verständnis der Ätiologie von ZNS-Infektionen verbessern (Chesky et al. 2000).

Seit kurzer Zeit stehen nun qualitative, parallel-arbeitende (Multiplex) und chip-basierte PCR Assays mit rascher Analysezeit (1h) für eine Reihe von häufigen Meningitis/Enzephalitis-Erregern zur Verfügung (Tabelle 1).

1. Einleitung

Bakterien	Viren	Hefen
Escherichia coli K1	Cytomegalovirus (CMV)	Cryptococcus neoformans/gattii
Haemophilus influenzae	Herpes simplex-Virus 1 (HSV1)	
Listeria monocytogenes	Herpes simplex Virus 2 (HSV2)	
Neisseria meningitidis	Humanes Herpes-Virus 6 (HHV6)	
Streptococcus agalactiae	Humanes Parechovirus	
Streptococcus pneumoniae	Varizella zoster-Virus (VZV)	
	Enterovirus (EV)	

Tabelle 1: Auflistung der vom FilmArray® ME-Panel analysierten Erreger

Im Jahr 2015 erhielt das FilmArray®-Panel für Meningitis/Enzephalitis (ME) (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT) die FDA-Zulassung als Hilfe bei der Diagnose von ZNS-Infektionen (Liesmann et al. 2018) und wird seit Februar 2016 auch als CE-zertifiziertes In-Vitro-Diagnostikum in Deutschland eingesetzt. Das FilmArray® ME-Panel ist ein sensitiver und spezifischer Test zur Unterstützung der Diagnose vonerregerbedingten entzündlichen ZNS-Erkrankungen. Mit diesem umfassenden und schnellen Test werden verbesserte Patientenergebnisse und eine antimikrobielle Kontrolle gewährleistet (Leber et al. 2016). Das Testsystem kann problemlos in routinemäßige diagnostische Arbeitsabläufe implementiert werden. Die Korrelation von Testergebnissen und den zugrundeliegenden klinischen Symptomen erfordert jedoch erfahrene Anwender und das Bewusstsein für potenziell falsch negative oder falsch positive Ergebnisse (Pfefferle et al. 2020). Die Sensitivität des Testsystems beträgt abhängig von der Studie zwischen 88% und 94% (Tansarli und Chapin 2020). Die routinemäßige Verfügbarkeit des ME-Panels kann jedoch auch zu einer ungezielten Ausweitung der Testanforderung führen, was durch die Tatsache belegt wird, dass mehr als ein Drittel der durchgeführten ME-Panel-Tests für Patienten mit geringem oder keinem

2. Material und Methodik

Verdacht auf ZNS-Infektion angefordert werden. Andererseits werden bis zu einem Viertel der positiven FilmArray®-Ergebnisse als klinisch unbedeutend angesehen, obwohl die Auswirkungen dieser positiven Ergebnisse eine zusätzliche Bewertung erfordern (Radmard et al. 2019).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist, die retrospektive Analyse der relativen Häufigkeiten und Manifestationen erregerbedingter Meningitiden und Enzephalitiden zwischen dem 01.12.2016 und dem 28.02.2019 basierend auf allen in diesem Zeitraum im Institut für Klinische Chemie untersuchten Proben.

Sekundäre Ziele der Studie sind die Analyse des positiv-prädiktiven Wertes eines positiven Testergebnisses des FilmArray® ME-Panel und eine Schätzung der Inzidenz der erregerbedingten Meningitiden und Enzephalitiden in drei verschiedenen Regionen in Schleswig-Holstein (Kiel, Lübeck und Region Pinneberg).

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung aller Patienten, bei denen zwischen dem 01.12.2016 und dem 28.02.2019 Liquor eingesandt und mittels der FilmArray®-Multiplex PCR Amplifikationsmethode im Institut für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel (Leiter Herr Prof. Ralf Junker) untersucht wurde. Dazu wurden Archivdaten aus dem Laborinformationssystem OPUS L analysiert und alle Laboraufträge, bei denen ein ME-Panel im Liquor angefordert wurde, selektiert. Aus diesem Datensatz wurden alle Testaufträge, Doppelanforderungen und Patienten entfernt, bei denen sämtliche Erreger-PCR im FilmArray® negativ getestet wurden. Der verbleibende Datensatz stellte die Studien-Kohorte dar und wurde weiter untersucht. Die archivierten Resultate der folgenden klinischen Symptome und Liquor-Parameter wurden erhoben (Tabelle 2):

2. Material und Methodik

1. Klinische Diagnose
Meningitis
Enzephalitis
Meningoenzephalitis
Radikulitis
2. Symptome
Prodromale Symptome
Fieber
Meningismus
Photophobie
Bewusstseinsminderung
Epileptische Anfälle
Fokale neurologische Zeichen
3. MRT Veränderungen passend zu Enzephalitis
4. Immunkompromittierung
5. Mortalität während des Aktaufenthaltes
6. Liquorparameter
Liquorzellzahl
Blut-Liquor-Schrankenstörung
Gesamteiweiß
Albuminquotient
Isolierte oligoklonale Banden (OKB)
Identische oligoklonale Banden

Tabelle 2: Darstellung der erfassten Daten

Zusammen mit einem erfahrenen Neurologen (PD Dr. med. F. Leypoldt) wurden sämtliche Fälle auf klinische Plausibilität der Diagnose basierend auf Anamnese, Verlauf, Bildgebung und Liquorbefund überprüft. Der initial für die ärztliche Qualitätssicherung erstellte Datensatz wurde für die wissenschaftliche Auswertung anonymisiert. Die wissenschaftliche Untersuchung dieses Datensatzes wurde durch die Ethikkommission Kiel genehmigt (D494/19).

2. Material und Methodik

2.2 Multiplex PCR BioFire®

Die Liquor-Proben wurden auf dem FilmArray®-Gerät, mit den Seriennummern 550541 und 550542 der Firma BIOFIRE® getestet. Die Tests wurden mit dem FilmArray® ME-Panel gemäß den Anweisungen des Herstellers im Rahmen der Routinekrankenversorgung durch qualifiziertes Personal durchgeführt. 200 µl nicht zentrifugierter CSF und Hydratationslösung wurden durch Vakuum in einen FilmArray® ME-Reagenzbeutel gezogen. Der Reagenzbeutel wurde dann in ein FilmArray®-Instrument (Version 2.0, Fa. BIOFIRE®) gegeben und getestet. Im Folgenden bezieht sich die Beschreibung des Testprinzips auf die Angaben des Herstellers Fa. BIOFIRE® (BioFire Diagnostics 2019). Das FilmArray® Meningitis/Enzephalitis Panel ist ein qualitativer In-vitro-Multiplex-Diagnostiktest. Das FilmArray® ME-Panel verwendet die PCR-Reaktion zum Identifizieren von Nukleinsäuren der Erreger. Das automatisierte, geschlossene Multiplex System führt alle diagnostischen Schritte: Extraktion, Amplifikation, Detektion und Analyse innerhalb einer Stunde durch. Das FilmArray® ME Panel untersucht gleichzeitig und in einer einzigen Liquorprobe auf die 14 Erreger, die am häufigsten bei Meningitis oder Enzephalitis vorkommen. Der Test umfasst die in Tabelle 1 (S.7) genannten Bakterien, Viren und Hefen.

Alle vier oben genannten Schritte der PCR-Reaktion werden in einem geschlossenen Einwegsystem durchgeführt. Ein Überblick über diese Vorgänge und Prozesse, die während eines FilmArray®-Laufes stattfinden ist in Abbildung 1 dargestellt und wird hier kurz erläutert. Die Nukleinsäureaufreinigung findet in den ersten drei Blistern des Riegels statt. Nach dem Überführen der Probe in das Test-System wird diese aufgelöst und die freigesetzte Nukleinsäure gereinigt und isoliert. Ein reverser Transkriptionsschritt wird für die RNA-Viren (z.B. Enteroviren) durchgeführt, um die virale RNA in komplementäre DNA (cDNA) umzuwandeln. Während dieser Phase der Untersuchung werden die in der Probe vorhandenen Zielnukleinsäuren mittels Primern, die spezifische Nukleinsäuresequenzen von jedem nachzuweisenden Krankheitserreger enthalten und ebenso mit dem Kontrollmaterial reagieren, konzentriert. Diese Primer sind in die spezifischen Produkte der Multiplexreaktion

2. Material und Methodik

der 1. Stufe integriert (nestet PCR), was zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität der Reaktion führt. Nach der Anreicherung der Nukleinsäuren werden die Produkte mit fluoreszierenden Farbstoffen verdünnt und gemischt. Diese Lösung ist die Grundlage für den folgenden 2. PCR-Schritt. Die Amplifikationsphase des Tests findet während der Erhöhung der Temperatur des Testsystems statt. Die Temperatur, bei der ein spezifisches PCR-Produkt schmilzt, ist konstant und spezifisch und somit wertet die FilmArray®-Software die Daten aus den Replikationen für jeden Assay aus, um Ergebnisse zu erzielen.

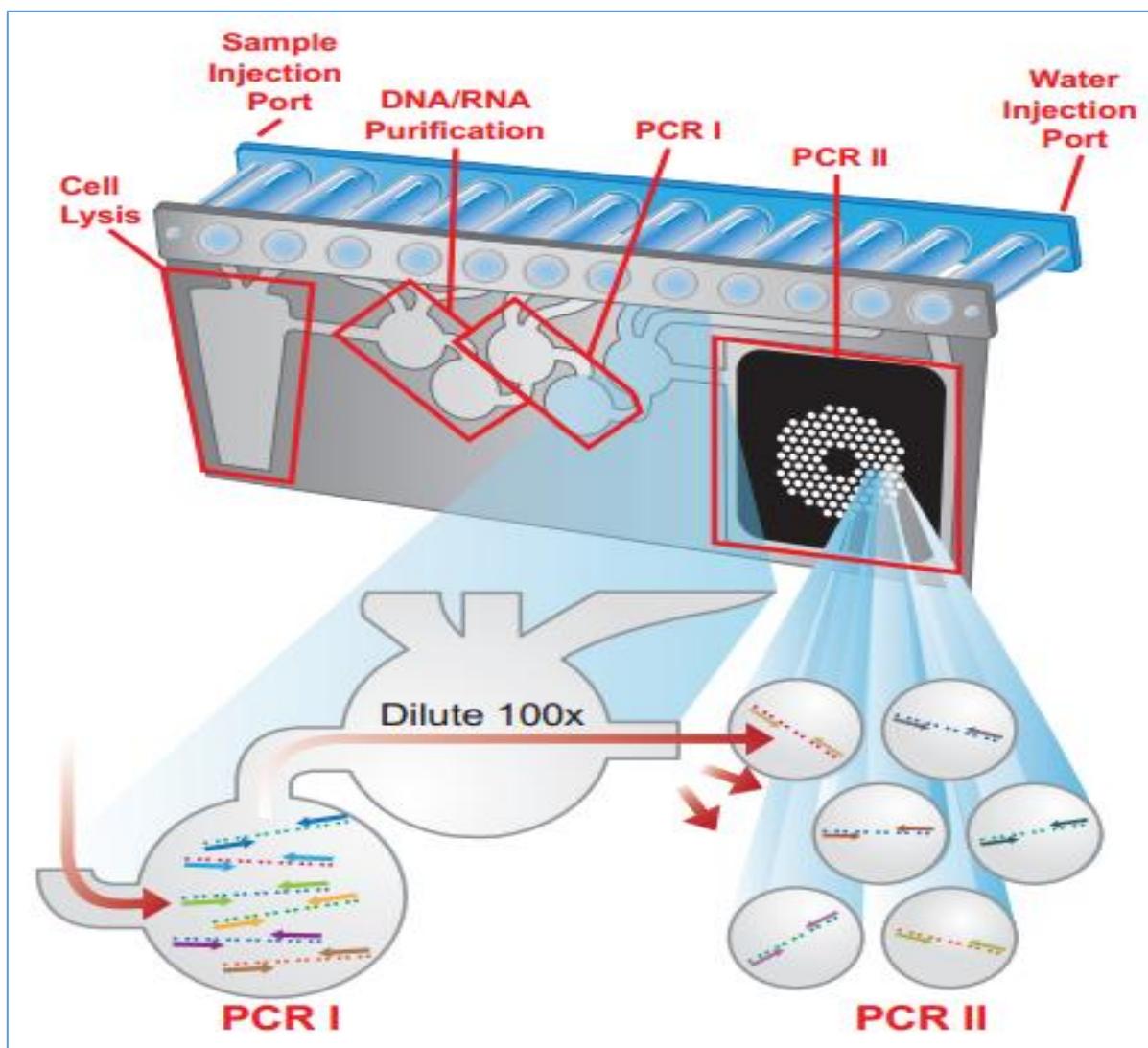


Abbildung 1: Aufbau des FilmArray® ME-Panels mit freundlicher Genehmigung der Fa. bioMerieux

2. Material und Methodik

Die Qualitätskontrolle des Testsystems wird von zwei Prozesskontrollen, die sich in jedem FilmArray®-Riegel befinden gewährleistet. Die RNA-Prozesskontrolle zielt auf ein RNA-Transkript aus der Hefe *Schizosaccharomyces pombe*. Die Hefe befindet sich in einer getrockneten Form in dem Testsystem und wird rehydriert, wenn die Probe geladen wird. Das Kontrollmaterial wird durch den ganzen Lauf des Tests geführt, einschließlich der Lyse, der Nukleinsäureaufreinigung, der reversen Transkription, der PCR der 1. Stufe, der Verdünnung, der PCR der 2. Stufe und der DNA-Schmelzanalyse (Amplifikation). Ein positives Kontrollergebnis zeigt an, dass alle Schritte der Reaktion erfolgreich prozessiert wurden. Die zweite PCR-Kontrolle erfasst ein DNA-Target, das zusammen mit dem entsprechenden Primern in Vertiefungen des Arrays getrocknet ist. Ein positives Ergebnis zeigt an, dass die PCR der 2. Stufe erfolgreich durchgeführt wurde. Beide PCR-Kontrollen müssen positiv sein, um zu bestätigen, dass der Test nicht versagt hat. Wenn die Kontrollen fehlschlagen, müsste die Analyse wiederholt werden.

2.3 Singleplex PCR-AltoStar®

In vielen Fällen wird das qualitative Ergebnis des Multiplex-Assays in einer „Einzel-PCR“ überprüft und quantifiziert. Für diese Arbeit wurde bei allen positiven Proben analysiert, ob eine Einzel-PCR Analyse auf den gleichen Erreger mit einem unabhängigen Testsystem durchgeführt wurde. Dies erfolgte mit einem Testsystem von Firma Altona Diagnostics GmbH. Die ersten zwei Phasen der Einzel-Real Time-PCR Reaktionen, die Aufreinigung und das PCR-Setup wurden auf dem AltoStar® AM16-Gerät (Serien-Nr. 9642) der Firma Altona Diagnostics GmbH durchgeführt. Es wurden Reagenzien und die interne Kontrolle von der gleichen Firma verwendet. Die Amplifikation wurde in dem Cycler -CFX96™ Deep Well Real-Time Detection System-IVD von Firma Bio-Rad Laboratories Inc. durchgeführt. Die PCR-Resultate wurden automatisch als LIMS-Dateien oder PDF-Dateien gespeichert. Das ganze System verfügt über eine Software (LIMS-System), welches den Datenaustausch der einzelnen Komponenten koordiniert.

2. Material und Methodik

2.4 Liquoruntersuchung

Für diese Arbeit wurden Routineparameter verwendet, die bei der Liquordiagnostik der untersuchten Patienten im Rahmen der Krankenversorgung erhoben wurden: Liquorzellzahl, Gesamteiweiß, Albuminquotient (Liquor/Serum) und oligoklonale Banden (OKB) mittels isoelektrischer Fokussierung. Die Liquorzellzahl wurde am Hämatologie Analyser Sysmex XN 9000 im automatischen Body-Fluid-Modus gemessen und ggfs. mittels der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer/Mikroskop Axioplan (Fa. Zeiss) gezählt. Der Referenzbereich liegt bei < 5 Zellen/ μ l für beide Methoden (Thomas 2011). Die Messung des Gesamteiweißes wurde am Cobas® 8000/c702 der Firma Roche durchgeführt. Für die Untersuchung wurde Liquor bei 3000 g für 10 min zentrifugiert und 100 μ l aus dem Überstand der Probe eingesetzt. Die Probe wurde in einer EDTA enthaltenden, alkalischen Lösung präinkubiert, wodurch das Protein denaturiert und Störungen durch Magnesiumionen eliminiert werden. Benzethoniumchlorid wird dann zugegeben und führt zu einer Trübung (Roche Diagnostiks 2018). Der Referenzbereich für das Gesamteiweiß aus Liquor liegt bei 200-500 mg/l (Thomas 2011). Das Albumin wurde im Liquor und Serum mit dem partikelverstärkten immunologischen Trübungstest (PETIA) der Firma Roche auf dem Cobas® 8000/c502 mit der gleichen Kalibrationskurve gemessen. Die Methode verwendet Anti-Albumin-Antikörper beschichtete Latexpartikel, die mit dem Albumin der Probe reagieren und Antigen-Antikörper-Komplexe bilden. Der so entstandene Antigen-Antikörperkomplex wird dann turbidimetrisch gemessen und korreliert mit der Albuminkonzentration (Roche Diagnostics 2014). Der Albuminquotient ist altersabhängig und der Normwert wird für die verschiedenen Altersgruppen nach der folgenden Formel berechnet: $Q_{\text{Alb}} = (4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$ (Thomas 2011). Die Bestimmung der oligoklonalen Banden erfolgte mit einer isoelektrischen Fokussierung (IEF) von Proteinen im Liquor und Serum auf einem Polyacrylamidgel mit einem pH-Gradient von pH 6-11 (Serva Focus Gels®) und anschließender Silberfärbung (Automated Gel Stainer Processor Plus-Gerät GE Healthcare, Blue Horizon Elektrophoreseeinheit Serva, Silver Staining Kit Serva). Oligoklonales IgG im Liquor ist nachgewiesen, wenn sich im Vergleich zum Serum drei oder mehr IgG-Banden im Liquor darstellen oder bei identischem Nachweis von oligoklonalen

2. Material und Methodik

Banden im Liquor und Serum, wenn mehr als 3-4 zusätzliche Banden im Liquor nachweisbar sind (Thomas 2011).

2.5 Mikrobiologische Testung

Einige der Patienten, die mit dem FilmArray®-Verfahren auf bakterielle Erreger positiv getestet wurden, wurden ergänzend mikrobiologisch am Institut für Infektionsmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel untersucht. Hier erfolgte standardmäßig eine kulturelle ggf. mikroskopisch orientierende Keimzahlbestimmung, eine Differenzierung mittels biochemischer, serologischer und molekularbiologischer Methoden, eine MALDI-Testung und Resistenzbestimmung aus Liquor und/oder Blutkultur.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und deren Zusammenhänge erfolgte mit Hilfe der statistischen Software R (Version 3.5.3) mit der Oberfläche R Studio (Version 1.1.463). Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden für alle qualitativen Merkmale zunächst einfache Häufigkeiten berechnet. Die relative Häufigkeit, die in Prozent angegeben ist, wurde in dieser Studie für die folgenden Parameter berechnet: Geschlecht, Kinder/Jugendliche < 18 Jahre, Meningitis, Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Radikulitis, Prodromale Symptome, Fieber, Meningismus, Photophobie, Bewusstseinsminderung, epileptische Anfälle, fokale neurologische Zeichen, MRT Veränderungen passend zu Enzephalitis, Immunkompromittierung und Mortalität während des Akutaufenthaltes. Für alle quantitativen Merkmale wurden statistische Maßzahlen berechnet. Dabei wurden für nicht-normalverteilte Daten Median und Spannweite (Range) ermittelt (Weiss 2013). Diese statistischen Maßzahlen wurden für folgende Parameter dieser Studie berechnet: Alter in Jahren, Liquorzellzahl, Gesamteiweiß in mg/l und Albuminquotient. Für Gruppenvergleiche mit mehr als 2 Gruppen wurde aufgrund nicht-normalverteilter Daten ein Kruskal-Wallis-Test verwendet. Mit dem Kruskal-Wallis Test wurde in dieser Studie geprüft, ob es einen

2. Material und Methodik

Zusammenhang zwischen den Altersgruppen und dem Erreger, der die entzündlichen ZNS-Erkrankungen verursacht gibt. Außerdem wurden mit dem Test alle nicht-Gauß-verteilten Intervalldaten, wie Liquorzellzahl, Gesamteiweiß, Albuminquotient, isolierte OKB und identische OKB auf signifikante Unterschiede geprüft. Die signifikanten Differenzen zwischen den Erreger-Gruppen für einige der getesteten Parameter wurden weiter mittels des Wilcoxon rang sum Test untersucht, um zu prüfen zwischen welchen Erreger-Gruppen in der Kohorte eine Differenz besteht. Die dabei ermittelten Resultate wurden graphisch dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer erregerspezifischen Differenz zwischen der Gruppe der Kinder und der Gruppe der Erwachsenen wurde ebenfalls getestet. Alle kategorialen Daten wie Diagnose, klinische Symptomatik, MRT-Veränderungen und Mortalität wurden auch auf signifikante Unterschiede zwischen den Erreger-Gruppen geprüft. Hierfür wurde der exakt Test nach Fisher verwendet. Als signifikant wurde generell eine Irrtumswahrscheinlichkeit (Alpha-Fehler) von $p \leq 0.05$ für alle statistischen Tests angesehen.

2.6.1 Berechnung der positiv-prädiktiven Werte der FilmArray® Komponenten

Der positive prädiktive Wert der einzelnen Erregernachweise im FilmArray®-Assay wurde für jede einzelne Erreger-Gruppe untersucht. Hierbei wurde als Goldstandard zur Definition der „Richtig-Positiven“ Gruppe folgende Klassifizierung vorgenommen: (1) bei bakteriellen Erregern der kulturelle Nachweis, (2) bei viralen Erregern die Bestätigung in der Einzel-PCR mit hoher Viruslast und (3) die klinische, liquoranalytische und bildmorphologische Beurteilung des Falles anhand der vorliegenden Daten als wahrscheinlich (versus unwahrscheinlich oder nicht ausreichend beurteilbar). Alle Fälle wurden als „Richtig-Positiv“ definiert wenn eine Kombination aus (1)+(3) oder (2)+(3) vorlag oder wenn (1) und (2) nicht durchgeführt wurden und (3) als wahrscheinlich eingeschätzt wurde. Alle anderen Fälle wurden als falsch positiv eingeschätzt. Für die Berechnung des positiv-prädiktiven Wertes wurde die folgende Formel benutzt: (richtig positiv/ [richtig positiv + falsch positiv])

2.7 Schätzung der regionsspezifischen Inzidenz erregerbedingter Meningitiden/Enzephalitiden

Für die drei Regionen mit relevanter Fallanzahl der erregerbedingten ZNS-Erkrankungen, Kiel, Lübeck und Pinneberg bzw. im Einzugsgebiet der Krankenhäuser wurde, anhand der Daten des Statistikamts Nord (Statistikamt Nord 2020) für die Beobachtungszeit der vorliegenden Studie eine aktuelle Abschätzung der regionspezifischen Inzidenz erregerbedingter Meningitiden/Enzephalitiden geschätzt. Die Bevölkerungsanzahl der Region Pinneberg, die für die Untersuchung der Inzidenz in dieser Arbeit verwendet wurde basiert auf der Zusammensetzung der Einwohnerzahlen der Stadt Pinneberg und der um Pinneberg liegenden Gemeinden Tornesch, Kummerfeld, Prisdorf, Borstel-Hohenraden, Tangstedt, Elerbek, Relingen, Halstenbek, Schenefeld und Appen. Die Inzidenz wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$I_j = (N_j / (j * B_j)) * 1.000.000.$$

- I_j = Inzidenzrate im Zeitraum j (1 Jahr)
- N_j = Anzahl der Neuerkrankungen im Zeitraum j
- B_j = Bevölkerung unter Risiko im Zeitraum
- j = Beobachtungszeitraum 2,3 Jahre

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

Primär wurden 6892 Patienten, die mit dem FilmArray® ME-Panel getestet wurden erfasst. Von dieser Anzahl wurden die Patienten, die im FilmArray® ME-Panel negativ gewesen sind, insgesamt 6674 Patienten, ausgenommen. Von den positiven 218 Patienten wurden die Labor-Test-Aufträge (n=77), die Patienten, die doppelte FilmArray® ME positive Ergebnisse hatten (n=10) und die Patienten, für die keine klinischen Daten erhoben werden konnten (n=5), insgesamt 92 Patienten, ausgeschlossen. Daraus ergab sich eine Studienkohorte für die Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von 126 FilmArray® ME-positiven Patienten. Anhand folgender definierter Einschlusskriterien wurde die aus 115 Patienten bestehende primäre Studienkohorte für die Beurteilung der Frequenz und Manifestationerregerbedingter ZNS-Infektionen in untersuchten Proben während des 27-monatigen Untersuchungszeitraumes ermittelt.

Einschlusskriterien zum Definieren der primären Studienkohorte:

1. Mindestens ein positiver Erreger nachweis mittels FilmArray® ME aus Liquor
und
2. Bestätigung des Erreger nachweises mittels Kultur (Bakterien) oder unabhängiger Einzel-PCR aus dem gleichen Material
und/oder
3. Eine der folgenden, unabhängig bestätigten klinisch/liquoranalytisch wahrscheinlichen, erregerbedingten Diagnosen einer:
 - Meningitis
 - Meningoenzephalitis
 - Enzephalitis
 - Radikulitis

3. Ergebnisse

Die 115 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Rahmen des obengenannten Zeitraumes an sechs Standorten in Schleswig-Holstein medizinisch betreut. 40 der Patienten wurden am UKSH Campus Kiel, 12 am UKSH Campus Lübeck, 54 Patienten im Klinikum Pinneberg, 4 im Helios Klinikum Schleswig, 3 im Diakonissenkrankenhaus Flensburg und 2 Patienten im SANA Hanse Klinikum Wismar behandelt (Tabelle 3) .

Standort	Anzahl der Patienten
UKSH Campus Kiel	40
UKSH Campus Lübeck	12
Klinikum Pinneberg	54
Helios Klinikum Schleswig	4
Diakonissenkrankenhaus Flensburg	3
SANA Hanse Klinikum Wismar	2

Tabelle 3: Anzahl der Patienten gruppiert nach Krankenhausaufenthalt

3.2 Eingruppierung der Patienten nach Erreger

Eine weitere Eingruppierung der Patienten nach Erregernachweis, ergab die folgenden 8 Erreger-Gruppen: Enteroviren (EV), Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1), Varizella zoster Virus (VZV), Pneumokokken, Meningokokken, Listerien, Human herpes Virus 6 (HHV6) und „weitere“ (Tabelle 4; Abbildung 2).

Erreger	EV	HSV-1	VZV	Pneumokokken	Meningokokken	Listerien	HHV - 6	weitere*
Anzahl	38	6	35	14	7	4	5	6

Tabelle 4: Verteilung der Patienten nach Erregern in absoluten Zahlen *In der Gruppe „weitere“ sind FilmArray®-Befunde mit folgenden selten nachgewiesenen Erregern zusammengefasst: Escherichia coli (n=1), Herpes simplex Virus 2 (n=2), Humanes Parechovirus (n=2), Cryptokokkus neoformans/gattii (n=1)

3. Ergebnisse

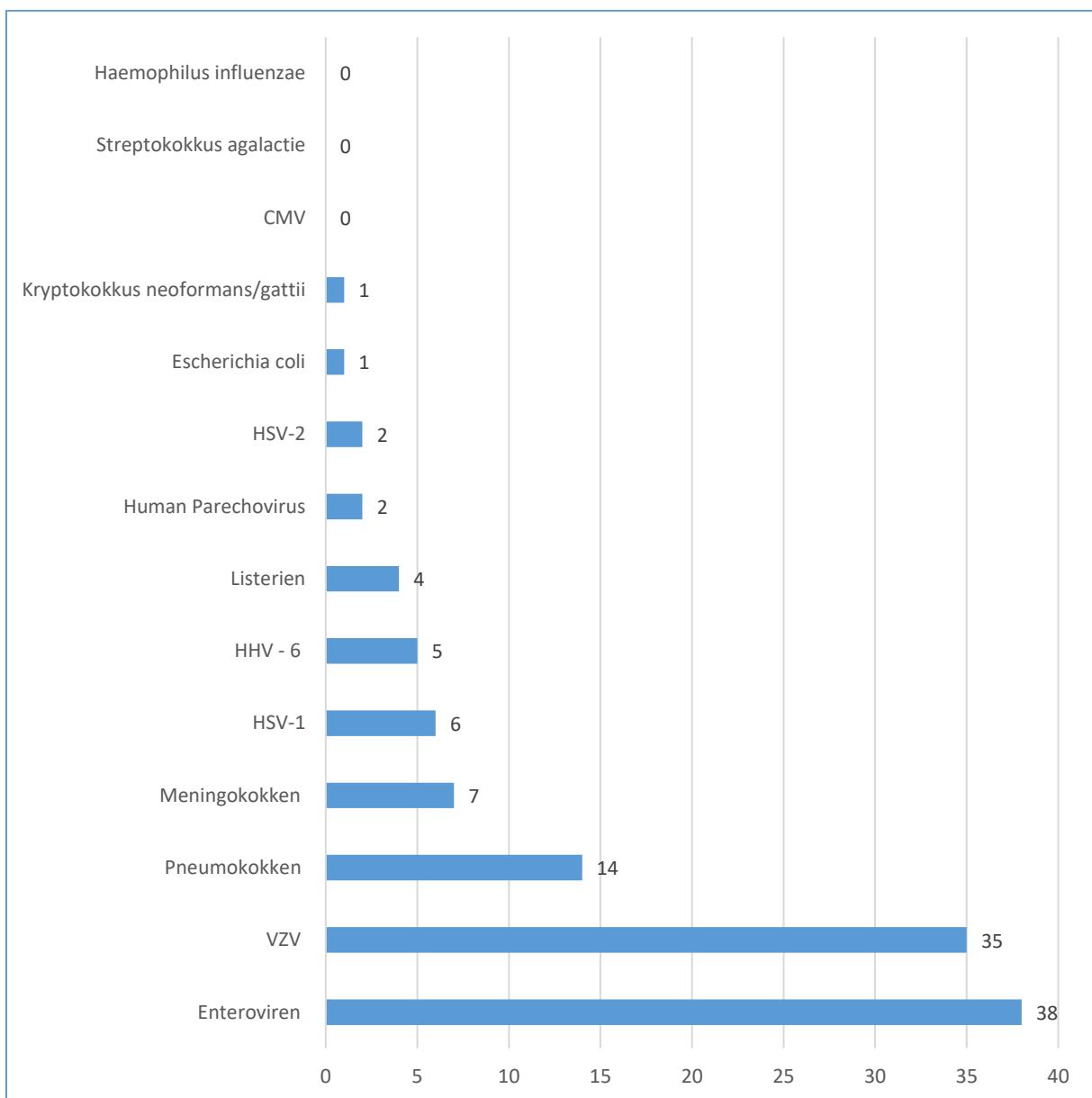


Abbildung 2: Anzahl der Erregernachweise

Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurden die Enteroviren und das Varizella zoster Virus mit einer prozentuellen Verteilung von 33,0% und 30,4% am häufigsten nachgewiesen. Die Pneumokokken und die Meningokokken ergaben die meisten positiven Ergebnisse der bakteriellen Erreger in der untersuchten Kohorte. Die HSV-1-Nachweise traten mit einer Häufigkeit von 5,2% auf. Die gleiche Häufigkeit fand sich für die Gruppe „weitere“. Das HHV-6

3. Ergebnisse

Virus wurde relativ selten nachgewiesen. Von allen 115 eingeschlossenen FilmArray®-Befunden wurden nur bei 4 Patienten (3,5%) Listerien nachgewiesen.

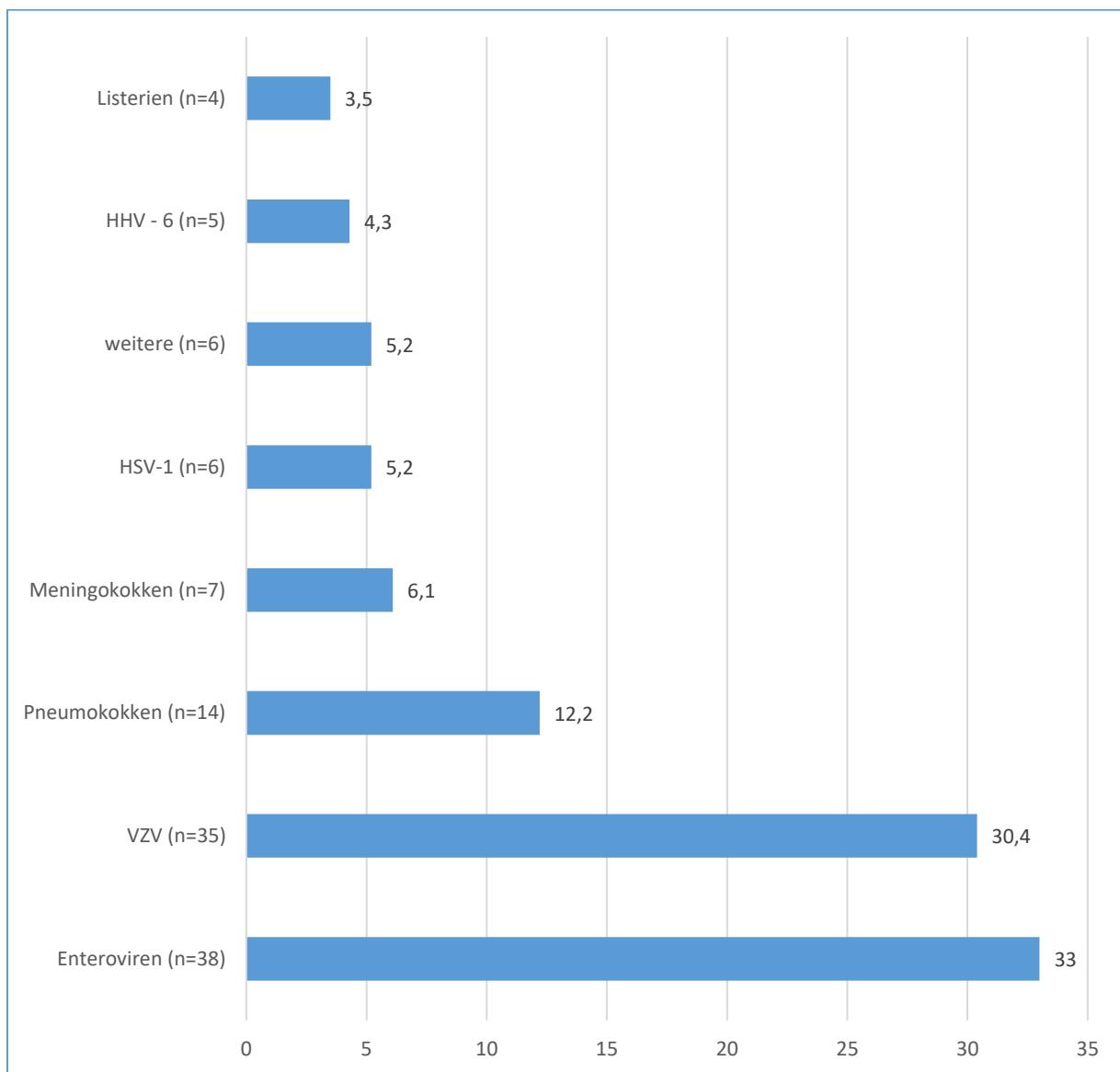


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs nach FilmArray®-Ergebnis

3. Ergebnisse

3.2.1 Demographie

Für die 115 Patienten des untersuchten Kollektivs wurden die folgenden demographischen Parameter ausgewertet: das Alter bei Aufnahme, die Anzahl der Patienten unter 18 Jahre und das Geschlecht.

3.2.2 Alter, Geschlecht

Das Erkrankungsalter für die gesamte Studienkohorte lag zwischen 1 und 91 Jahren bei einem Median von 44. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Erreger-Subgruppen (p -Wert = $1,9 \cdot 10^{-10}$). Die Patienten aus der Gruppe „weitere“ waren am jüngsten (Median 18 Jahre/IQR 54). Ebenso traten die EV-Meningitiden überwiegend bei jungen Menschen (Median 22 Jahre/IQR 49) auf. Am ältesten waren die Patienten mit HSV-1-Enzephalitiden, VZV-Meningoradikulitiden und in der Listerien-Gruppe (HSV-1 Median 68 Jahre/IQR 27; VZV Median 65 Jahre/IQR 77; Listerien Median 68,5 Jahre/IQR 12) (Tabelle 5; Abbildung 4). Die Patienten aus diesen drei Gruppen haben im Wilcoxon rang sum Test signifikante Unterschiede zu den jüngeren Gruppen aus dem untersuchten Patientenkollektiv (EV, Meningokokken und „weitere“) gezeigt. Die EV-Gruppe hat zusätzlich zu den oben genannten drei Gruppen, auch eine signifikante Altersdifferenz zu der Pneumokokken-Gruppe aufgewiesen.

Keine Altersdifferenz zeigte die HHV-6-Gruppe (Tabelle 6). Die signifikanten Unterschiede sind in der Tabelle fett markiert.

3. Ergebnisse

Erregergruppe	EV	HSV- 1	VZV	Pneumokokken	Meningokokken	Listerien	HHV-6	weitere
Gesamtpopulation n	38	6	35	14	7	4	5	6
Alter in Jahren (Median [IQR])	22[49]	68[27]	65[77]	47,5[89]	28[41]	68,5[12]	32[84]	18[54]
Kinder/Jugendliche % n (26)	65,4	0	3,8	11,5	0	0	7,7	11,5
Erwachsene % n (89)	23,6	6,7	38,2	12,4	7,9	4,5	3,4	3,4
Geschlecht weiblich %	34,2	66,7	48,6	28,6	57,14	50	40	33,33

Tabelle 5: Darstellung der demographischen Daten: Alter, Geschlecht und Anteil Kinder/Jugendliche nach Erregergruppen

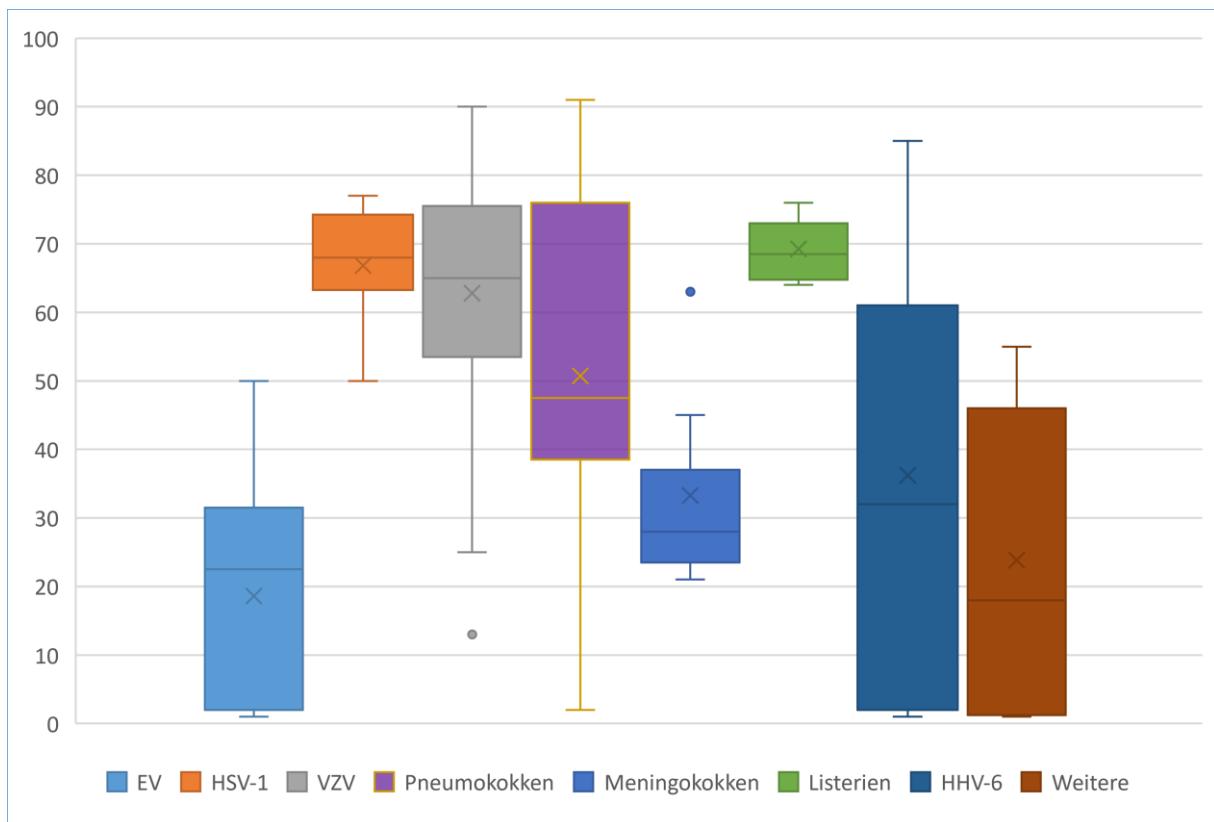


Abbildung 4: Altersverteilung nach Erregergruppen

3. Ergebnisse

Erreger-Gruppe	EV	HSV-1	VZV	Pneumokokken	Meningokokken	Listerien	HHV-6
HSV-1	0.0013	-	-	-	-	-	-
VZV	0.0000000012	0.7044	-	-	-	-	-
Pneumokokken	0.0013	0.4958	0.4038	-	-	-	-
Meningokokken	0.2521	0.0230	0.0075	0.2521	-	-	-
Listerien	0.0075	1	0.6387	0.6387	0.0230	-	-
HHV-6	0.4958	0.3313	0.2181	0.4958	1	0.3333	-
weitere	0.7044	0.0315	0.0109	0.1764	0.7044	0.0390	0.704

Tabelle 6: Wilcoxon rang sum Test - p-Werte der Altersdifferenz der Erregergruppen

In der vorliegenden Studie wurden 26 Kinder/Jugendliche (< 18 Jahre) eingeschlossen, die in fünf Gruppen präsent waren. Am häufigsten wurde bei Kindern und Jugendlichen EV nachgewiesen (65% 17/26), deutlich seltener Pneumokokken (11,5% 3/26), HHV6 (7,7% 2/26), Humanes Parechovirus (7,7% 2/26) oder VZV (3,8% 1/26). Keine Kinder waren von Listerien-, Meningokokken- oder HSV-1-ZNS Erkrankungen betroffen (Tabelle 7; Abbildung 5).

3. Ergebnisse

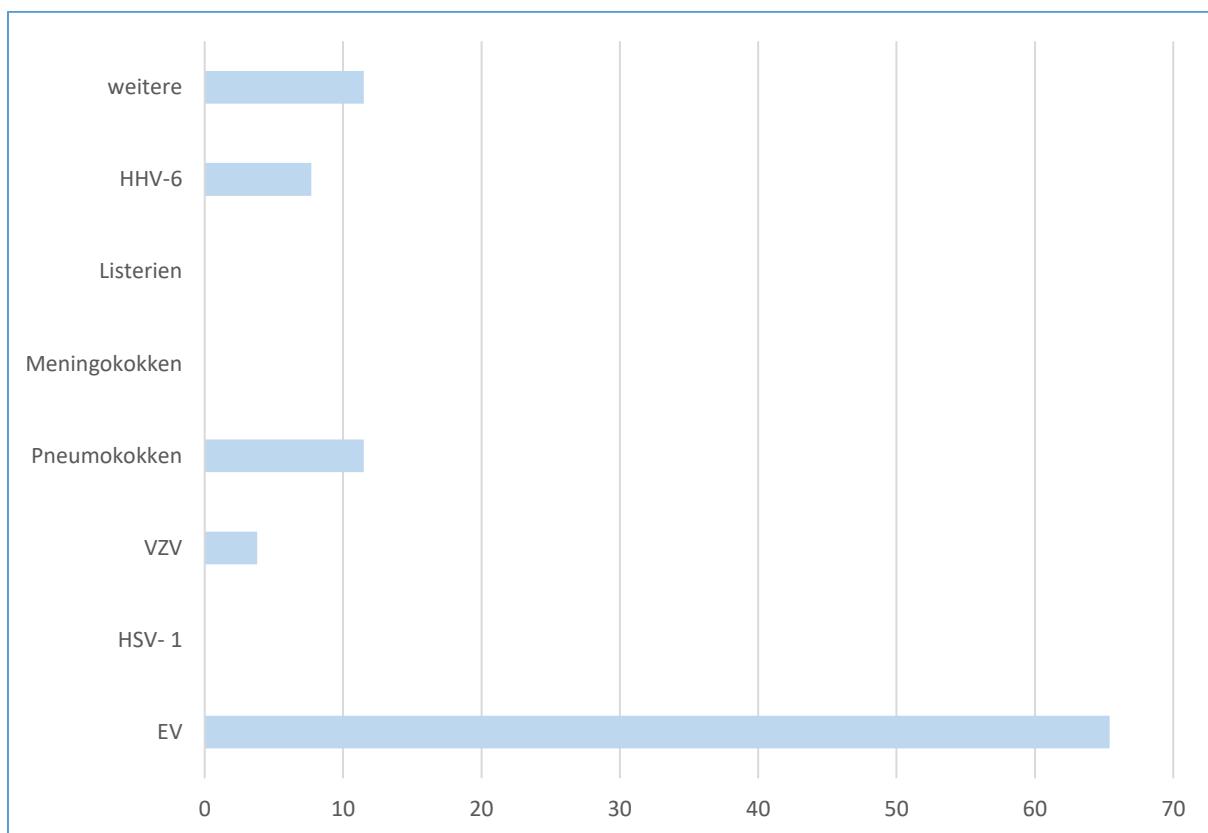


Abbildung 5: Prozentuelle Häufigkeit der Erreger in der Kinder-Population

Die Erwachsenen waren in allen Gruppen präsent. HSV-1, Meningokokken und Listerien wurden jedoch nur bei Erwachsenen nachgewiesen. Die von Pneumokokken verursachten ZNS-Infektionen waren überwiegend bei Erwachsenen vorhanden (12,4% n=89). Auffällig war, dass die Erwachsenen sehr häufig unter VZV-Radikulitis (38,2%) litten, gefolgt von enteroviralen Meningitiden (23,6%), die jedoch seltener als bei Kindern auftraten. Die HHV-6 bedingten ZNS-Infektionen wurden weniger bei Erwachsenen vs. Kinder diagnostiziert (3,4% vs. 7,7%) und zusammen mit einer Cryptokokkus-Meningoenzephalitis (1,1%) und zwei HSV-2 Meningitiden (2,2%) wurden diese als seltene Erreger gesehen (Tabelle 7, Abbildung 6).

3. Ergebnisse

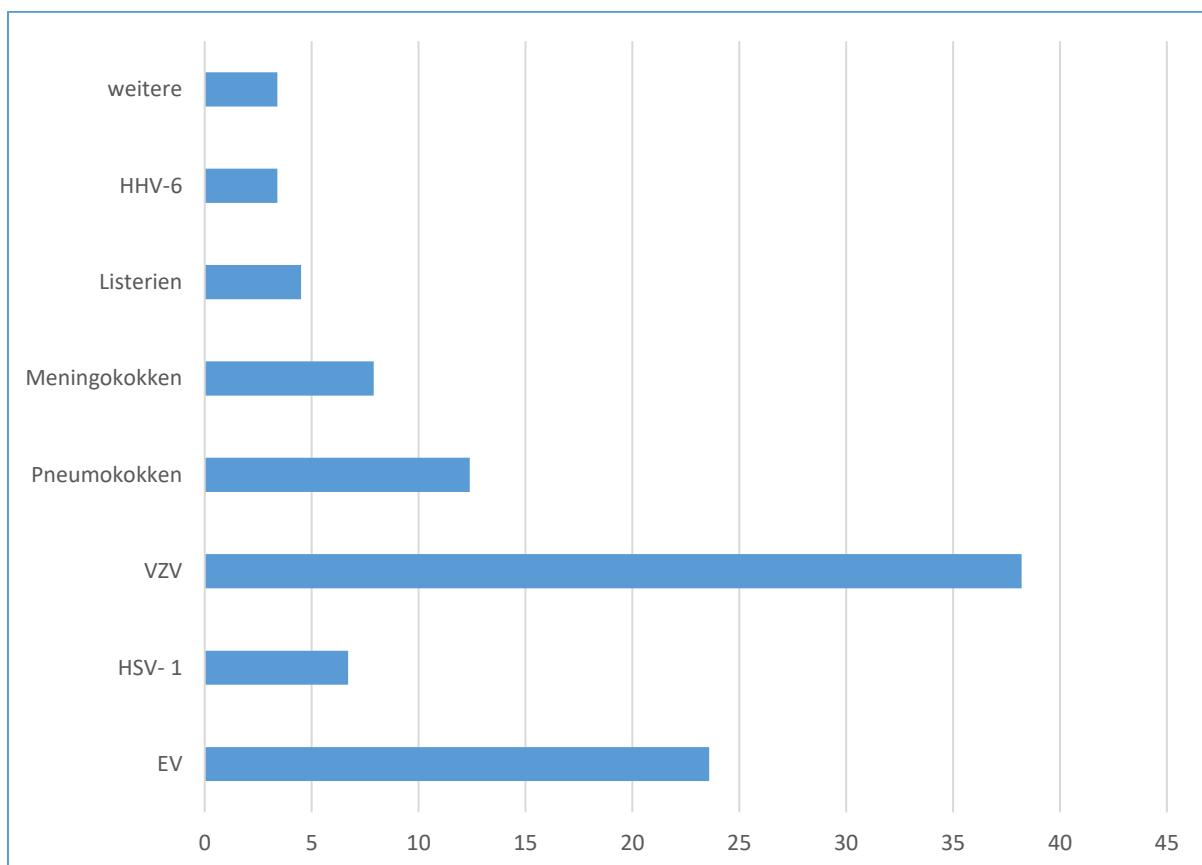


Abbildung 6: Prozentuelle Häufigkeit der Erreger in der Erwachsene-Population

Erregergruppe	EV	HSV- 1	VZV	Pneumokokken	Meningokokken	Listerien	HHV-6	weitere
Kinder % (n)	65,4 (17)	0	3,9 (1)	11,5 (3)	0	0	7,7 (2)	11,6 (3)
Erwachsene % (n)	23,6 (21)	6,7 (6)	38,2 (34)	12,4 (11)	7,7 (7)	4,5 (4)	3,4 (3)	3,4 (3)

Tabelle 7: Darstellung der Verteilung der Erreger in der Kinder- und Erwachsenen- Population

Von den insgesamt 115 eingeschlossenen Patienten dieser Arbeit wurden weniger weibliche (n=47) als männliche (n=67) Patienten ausgewertet. In der Kohorte fand sich eine leichte männliche Geschlechterwendigkeit (m:w 1,43). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied

3. Ergebnisse

zwischen den Geschlechtern. Am häufigsten wurde jedoch HHV-6 bei den Frauen isoliert gefolgt von Meningokokken und Listerien. Bei den Männern kamen die Pneumokokken, HSV-1 und die Enteroviren am häufigsten vor (Abbildung 7).

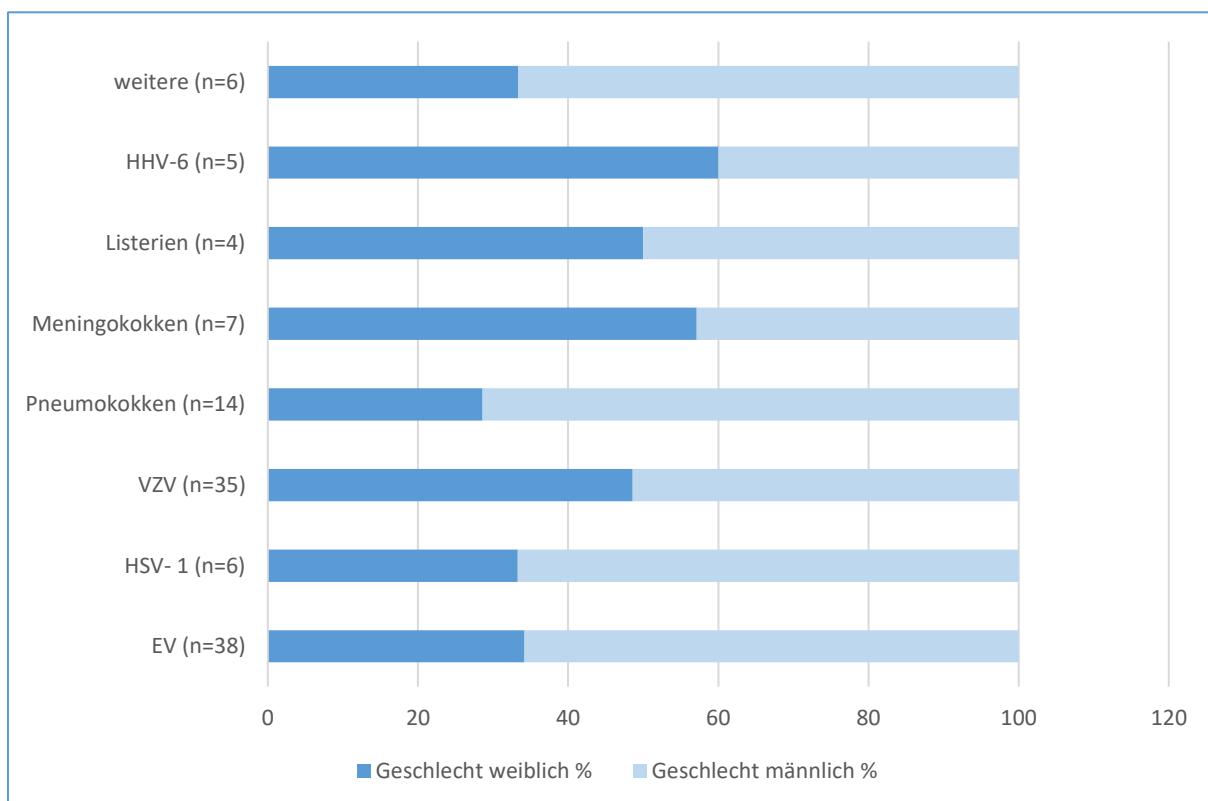


Abbildung 7: Prozentuelle Patientenverteilung nach Geschlecht

3.3 Klinik und Verlauf

3.3.1 Klinische Diagnose

Für das gesamte Kollektiv wurde die Diagnose „Meningitis“ bei 78, die Diagnose „Meningoenzephalitis“ bei 13, die Diagnose „Enzephalitis“ bei 10 und die Diagnose „Radikulitis“ bei 14 Patienten gestellt.

Die Verteilung der klinischen Diagnosen sind in der Tabelle 8 zusammengefasst und in der Abbildung 8 dargestellt. Insgesamt bestätigte sich, dass Patienten mit dem FilmArray®-

3. Ergebnisse

Nachweis von Enteroviren in der Mehrheit der Fälle (97%) meningitische Syndrome zeigten. Im Gegensatz dazu trat bei allen Patienten der HSV-1-Gruppe eine Enzephalitis auf. Beim VZV-Nachweis fand sich bei mehr als 48% der Fälle eine meningitische Komponente und bis zu 40% der Patienten wurden mit einer Radikulitis diagnostiziert. Radikulitiden traten nur bei Patienten mit VZV-PCR-Nachweis auf. Die Pneumokokken und die Meningokokken hatten erwartungsgemäß überwiegend Meningitiden (71,4%) und im kleineren Teil Meningoenzephalitiden (28,6%) verursacht, wobei sich in dieser Studie exakt die gleiche prozentuale Verteilung der Diagnosen bei unterschiedlicher Gesamtzahl gezeigt hat. In der Listerien-Gruppe dominierten die Meningoenzephalitiden (75%). Das HHV-6 hat vorwiegend Meningitiden (60%) ausgelöst, bei 40% der Fälle fand sich jedoch ein enzephalitisches klinisches Bild. Die Erreger der Gruppe „weitere“ (Human Parechovirus, HSV-2, E. coli) verursachten in den meisten Fällen (83,3%) eine Meningitis. Allein die Hefe Kryptokokkus, die auch in diese Gruppe eingeschlossen wurde hat eine Meningoenzephalitis (16,7%) hervorgerufen.

Erregergruppen	Meningitis %	Enzephalitis %	Meningoenzephalitis %	Radikulitis %
Enteroviren (n=38)	97,4	2,6	0	0
HSV-1(n=6)	0	100	0	0
VZV(n=35)	48,6	2,9	8,6	40
Pneumokokken(n=14)	71,4	0	28,6	0
Meningokokken(n=7)	71,4	0	28,6	0
Listerien(n=4)	25	0	75	0
HHV6(n=5)	60	40	0	0
weitere(n=6)	83,3	0	16,7	0
Fischer exakt Test (p-Wert)	<0.0001	0.0040	<0.0001	<0.0001

Tabelle 8: Häufigkeit der Diagnosen nach Erregergruppen

3. Ergebnisse

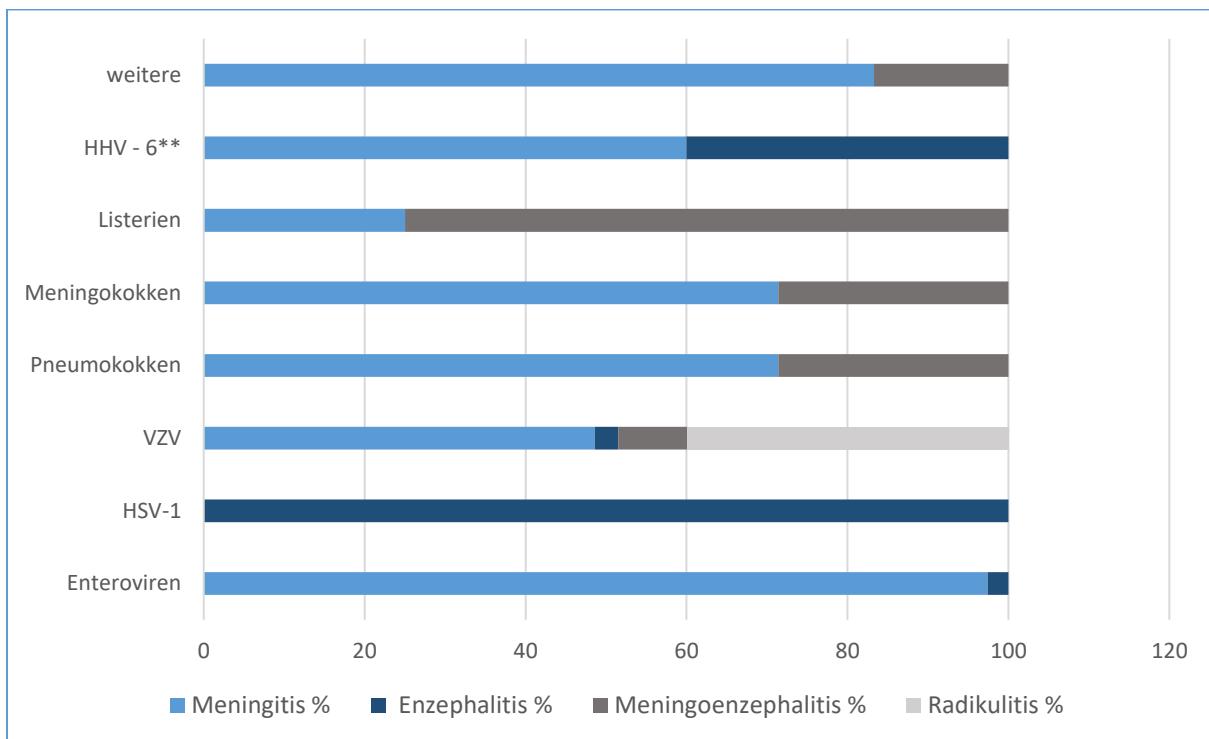


Abbildung 8: Darstellung der Verteilung der Diagnosen in den Erregergruppen

3.3.2 Symptome und Komorbiditäten

Die sieben folgenden Symptomkomplexe wurden für die Patienten des gesamten Kollektivs ($n=115$) betrachtet: Prodromale Symptome, Fieber, Meningismus, Photophobie, Bewusstseinsminderung, epileptische Anfälle und Fokale neurologische Zeichen. In der Tabelle 9 sind alle klinischen Symptome nach Erregergruppen zusammengefasst. Die Abbildung 9 stellt die prozentuelle Verteilung der obengenannten klinischen Symptome dar. Letztlich zeigte sich, dass in allen Erregergruppen häufig prodromale Symptome vorlagen (71,7-100%), die jedoch zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren. Auffällig war, dass Fieber insbesondere bei Patienten mit Listerien (25%) und mit VZV (14.3%) gelegentlich assoziiert war und bei Meningokokken, Pneumokokken, und HSV1-Enzephalitiden beinahe regelhaft vorkam.

3. Ergebnisse

Eine Nackensteifigkeit prägte das klinische Bild bei über 85% der Patienten der Meningokokken-Gruppe, trat auch bei Listerien- und Pneumokokken-ZNS-Infektionen auf, jedoch nur in ca. der Hälfte der Fälle. Im Vergleich dazu kam das Symptom bei den viral bedingten Infektionen nur gelegentlich (14-34%) vor, abgesehen von der HSV-1 Enzephalitis, bei der kein Patient mit Meningismus diagnostiziert wurde. Eine signifikante Gruppenabhängigkeit dieses Symptoms wurde mit einem p-Wert von 0.0046 nachgewiesen. Typisch, obwohl auch nicht häufig aufgetreten, war die Photophobie in den Gruppen der viralen Erreger (14,3-33,3%). Allein aus den viralen Erregergruppen verursachten die HSV-1-Enzephalitiden keine Photophobie. In der Meningokokken- und Listerien-Gruppe konnten ebenfalls keine Patienten mit Lichtscheu erfasst werden. Von den bakteriellen Erregern zeigten einzig die Patienten mit Pneumokokken-Infektion vereinzelt Photophobie (7,1%). Dieses klinische Merkmal zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Über 80% der HSV-1 Enzephalitiden und Pneumokokken-Infektionen verliefen mit Bewusstseinsminderung. Ungefähr 60% der, von Meningokokken betroffenen Patienten zeigten auch eine Veränderung des Bewusstseins. Auch bei der Hälfte der Listerien-Patienten wurde dieses neurologische Zeichen diagnostiziert. Auffällig war, dass bei vielen (40%), der HHV-6-ZNS-Infektionen auch eine Bewusstseinsminderung aufgetreten ist. Bei den anderen Gruppen kam das Symptom sporadisch vor. Die statistische Überprüfung auf signifikante Unterschiede konnte eine hoch signifikante Abhängigkeit der Bewusstseinsminderung von den Erreger-Gruppen zeigen (p-Wert < 0,0001).

Epileptische Anfälle traten überwiegend bei Patienten mit HSV-1 Enzephalitiden auf, aber auch häufig bei Listerien-Meningoenzephalitiden und wurden nur in ca. 30% der Pneumokokken- und Meningokokken-ZNS-Infektionen diagnostiziert. Hier konnte eine hoch signifikante erregerbezogene Abhängigkeit der epileptischen Anfälle (p-Wert < 0,0001) festgestellt werden.

Das letzte untersuchte Symptom, die fokalen neurologischen Zeichen, wurde bei allen Patienten (100%) der HSV-1-Gruppe und in über 70% der Listerien- und Pneumokokken-Fälle

3. Ergebnisse

diagnostiziert. Die fokalen neurologischen Zeichen zeigten eine hoch signifikante Erregerabhängigkeit (p -Wert < 0,0001).

	Prodromale Symptome %	Fieber %	Meningismus %	Photophobie %	Bewusstseinsminderung %	Epileptische Anfälle %	Fokale neurologische Zeichen %
Enteroviren	71,1	57,9	34,2	20,5	0	0	2,6
HSV-1	83,3	83,3	0	0	83,3	66,6	100
VZV	82,9	14,3	14,3	14,3	22,9	5,7	20
Pneumo-kokken	71,4	42,9	42,9	7,1	85,7	28,6	78,6
Meningo-kokken	85,7	85,7	85,7	0	57,1	28,6	14,3
Listerien	75	25	50	0	50	50	75
HHV – 6	100	80	20	20	40	20	40
weitere	83,3	66,7	33,3	33,3	16,7	0	0
Fischer exakt Test (p-Wert)	0.2579	<0.0001	0.0046	0.5741	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Tabelle 9: Häufigkeit der klinischen Symptome nach Erregergruppen

3. Ergebnisse

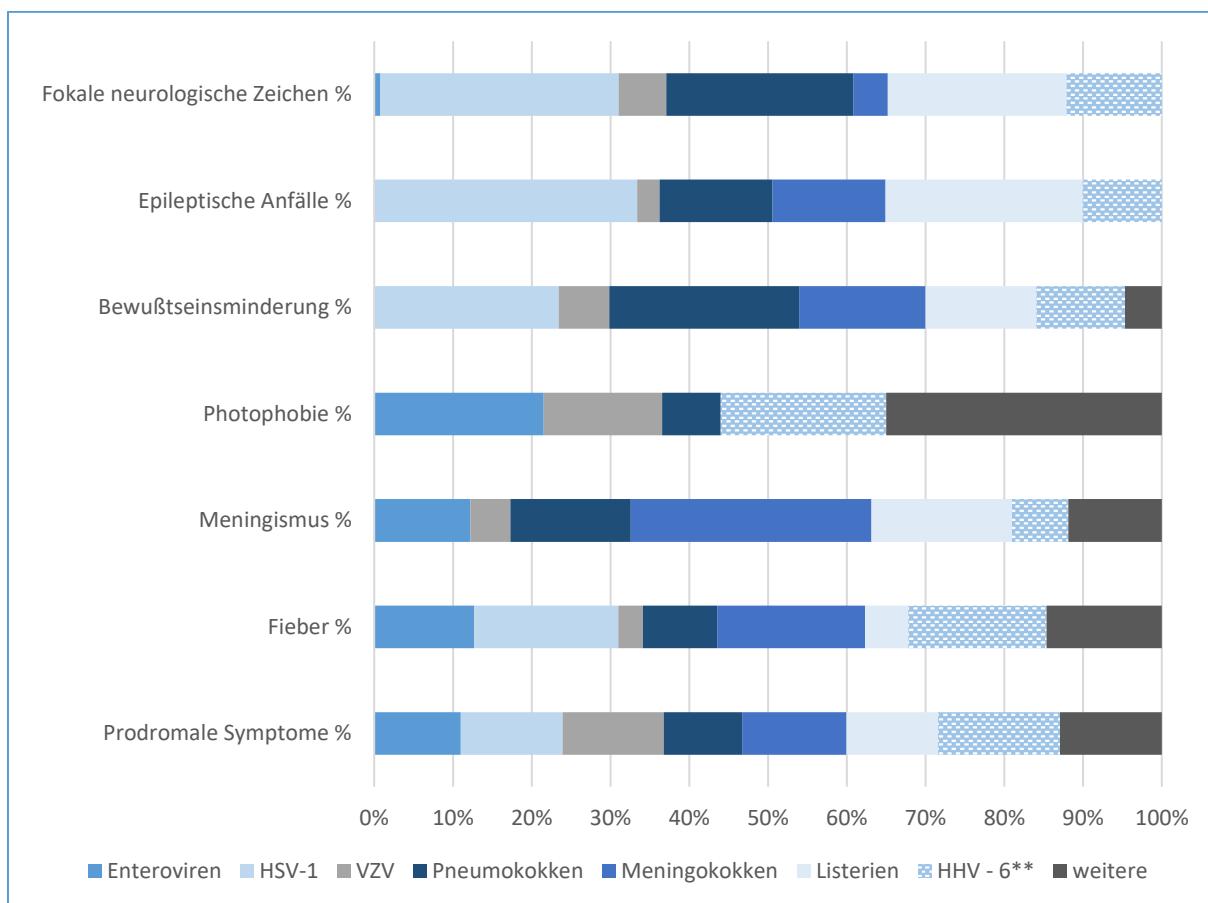


Abbildung 9: Häufigkeit der erfassten klinischen Merkmale in den Erreger-Gruppen

Klinische Daten bezüglich der Komorbidität - Immunkompetenz wurden für die Patienten der untersuchten Kohorte (n=115) erhoben.

In der Gruppe der Enteroviren und der Meningokokken wurden keine immunsupprimierten Patienten ermittelt. Die meisten immungeschwächten Patienten befanden sich in der HHV-6-Gruppe (40%). Ein Viertel der Listerien- und über 30% der Gruppe- „weitere“ und interessanterweise nur 2,9% der VZV-Infektionen entwickelten sich bei immunkompromitierten Patienten. Nur bei zwei der HSV-1-Patienten wurde eine Immunschwäche beschrieben. Dieser klinische Parameter hat eine signifikante Gruppenabhängigkeit gezeigt (p-Wert 0,0012).

3. Ergebnisse

3.3.3 Befunde

In dieser Arbeit wurden die Befunde für Liquorzellzahl, Blut-Liquor-Schrankenstörung (Gesamteiweiß, Albuminquotient) und die oligoklonalen Banden (isolierte und identische oligoklonale Banden) zusätzlich zu den Daten des FilmArray®-Tests verglichen. Diese Patientenergebnisse wurden jeweils nach der Erreger-Gruppe untersucht. Eine Zusammenfassung der hier im Folgenden analysierten Liquorbefunde gibt die Tabelle 10 wieder. Die berechneten Werte sind als Median und Range berichtet. Die betrachteten Liquorparameter wurden für signifikante Unterschiede mittels des Kruskal-Wallis Tests (die OKB mittels Fischer exakt Tests) geprüft. Allein die Liquorzellzahl zeigte eine signifikante Differenz (p -Wert $1,425445 \times 10^{-7}$) zwischen den Erregergruppen. Um zu prüfen, welche von vielen möglichen Stichprobenpaarkombinationen einen signifikanten Unterschied zeigen, wurde der Wilcoxon rang sum Test durchgeführt. Die Tabelle 11 stellt die Ergebnisse dar. Die signifikanten Differenzen sind fett markiert. Das Gesamteiweiß, der Albuminquotient und die OKB haben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Erregergruppen gezeigt.

Erregergruppen	Liquorzellzahl Median [IQR] (n)*	Gesamteiweiß Median [IQR] (n)*	Albuminquotient Median [IQR] (n)*	Isolierte oligoklonale Banden % (n)*	Identische oligoklonale Banden % (n)*
Enteroviren	130,5[1015] (34)	449,6[1376](34)	$10,5 \times 10^{-3}$ [$19,1 \times 10^{-3}$](28)	0(14)	0(14)
HSV-1	30,5[267](6)	664,5[1855](6)	$13,5 \times 10^{-3}$ [$36,6 \times 10^{-3}$](6)	0(6)	0(6)
VZV	80[864](35)	806[5892,9](35)	$16,1 \times 10^{-3}$ [$105,9 \times 10^{-3}$](30)	9,5(21)	14,3(21)
Pneumokokken	2039[17969,5](14)	5935[5990,5](14)	119×10^{-3} [$221,5 \times 10^{-3}$](10)	11,1(9)	22,2(9)
Meningokokken	7538[69557](7)	3765[6133,1](7)	$99,8 \times 10^{-3}$ [$131,7 \times 10^{-3}$](5)	0(3)	33,3(3)
Listerien	368,5[1338](4)	1654,5[3533](4)	$34,1 \times 10^{-3}$ [$68,3 \times 10^{-3}$](3)	33,3(3)	0(3)
HHV6	4[1205](5)	400[1329,9](6)	$8,41 \times 10^{-3}$ [$21,9 \times 10^{-3}$](5)	0(4)	0(4)
weitere	230[222](4)	737[1807,0](4)	28×10^{-3} [$18,1 \times 10^{-3}$](3)	0(1)	100(1)
Kruskal-Wallis Test (p-Wert)	$1,425445 \times 10^{-7}$	0,42888	0,1189	0,327**	0,447205**

Tabelle 10: Zusammenfassung der Liquorbefunde nach Erregergruppen. n*= Anzahl untersuchten Patienten. ** p-Werte vom Fischer exakt Test

3. Ergebnisse

Erreger-Gruppe	EV	HSV-1	VZV	Pneumokokken	Meningokokken	Listerien	HHV-6
HSV-1	0,232373	-	-	-	-	-	-
VZV	0.971266	0.125798	-	-	-	-	-
Pneumokokken	0.000005	0.018843	0.000005	-	-	-	-
Meningokokken	0.000110	0.021330	0.000119	0.224475	-	-	-
Listerien	0.090949	0.091907	0.074687	0.070003	0.024242	-	-
HHV-6	0.239001	0.177489	0.052037	0.004988	0.005051	0.111111	-
weitere	0.690067	0.574504	0.671351	0.001974	0.003361	0.108742	0.927099

Tabelle 11: Darstellung des p-Wertes der Liquorzellzahldifferenz zwischen den Erregergruppen

Die höchsten Liquorzellzahlen (Median 368,5-7538 Zellen/ μ l) wurden bei den bakteriellen Erregern (Listerien, Pneumokokken, Meningokokken) nachgewiesen. Die Meningokokken-ZNS-Infektionen zeigten die höchsten Werte (Median 7538 Zellen/ μ l). In der Pneumokokken-Gruppe wurden um ca. ein Drittel niedrigere Werte (Median 2039 Zellen/ μ l) nachgewiesen. Bei den vier Listerien-Patienten lag die Liquorzellzahl um die 300 Zellen/ μ l aber immer noch höher als bei den viralen Erregern (Median 230-30,5 Zellen/ μ l). Die HSV-1-Enzephalitiden verliefen interessanterweise mit deutlich niedrigeren Zellzahl-Werten (Median 30,5; IQR [267]). Auffällig war, dass die HHV-6-Patienten sehr ungleichmäßig verteilte Liquorzellzahl-Werte zeigten (Median 4; IQR [1205]), (Abbildung 10).

3. Ergebnisse

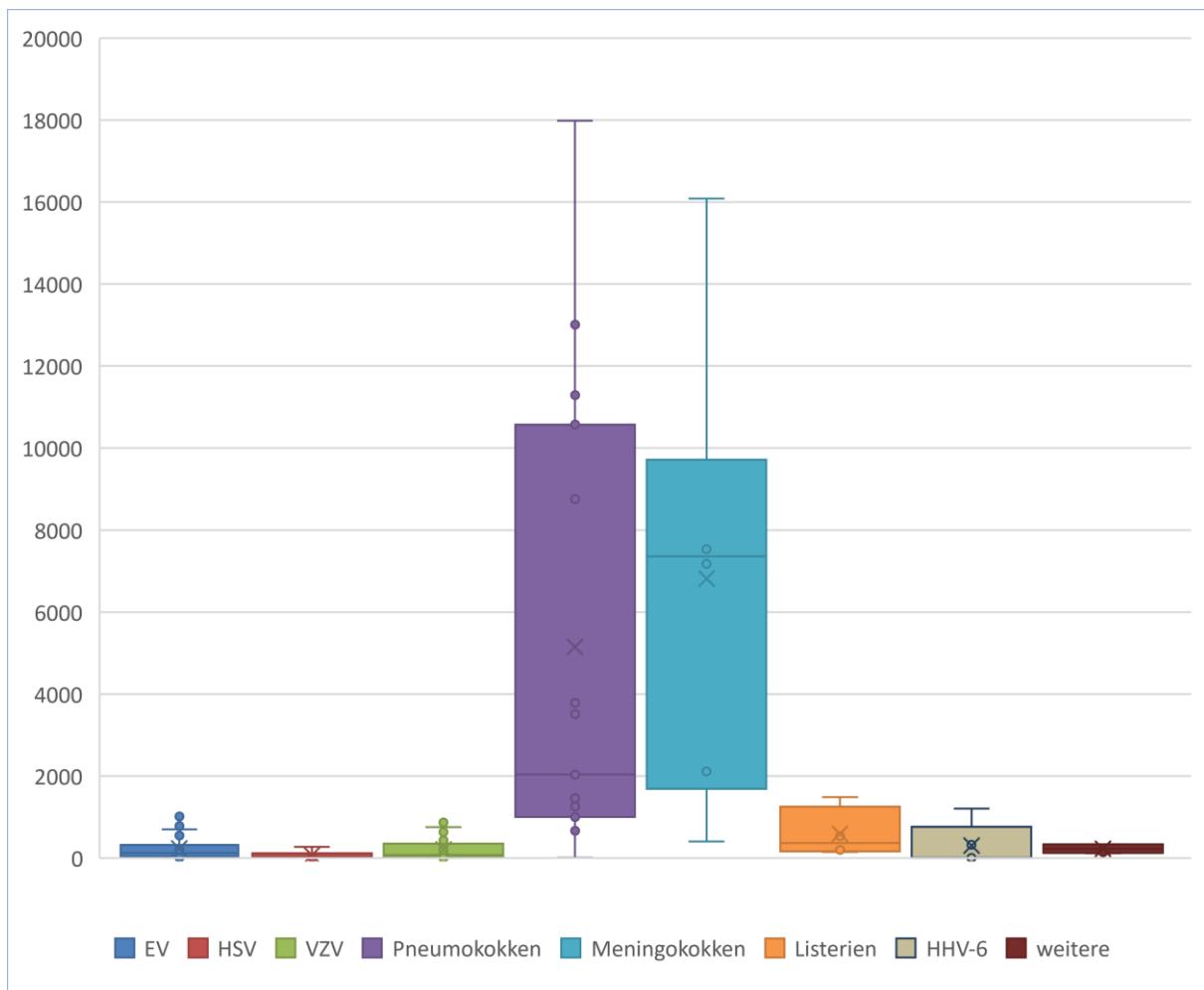


Abbildung 10: Liquorzellzahlverteilung (Zellen/µl) nach Erregergruppe

Die But-Liquor Schrankenstörung wurde mit der Hilfe des Gesamteiweißes und des Albuminquotienten untersucht.

Die schwersten Schrankenstörungen haben die bakteriellen Erreger verursacht. Gesamteiweiß und Albuminquotient wurden am höchsten bei Pneumokokken-ZNS-Infektionen nachgewiesen. Die Meningokokken- und Listerien-Meningoenzephalitiden verliefen mit deutlich niedrigeren Liquor-Protein-Werten. Bei den viral bedingten ZNS-Infektionen war die But-Liquor Schrankenstörung nicht so markant ausgeprägt, sogar wurden in der HHV-6- und EV-Gruppe Patienten diagnostiziert, deren Werte unauffällig waren.

3. Ergebnisse

Die Resultate der oligoklonalen Banden wurden in Prozent aus der absoluten Anzahl der untersuchten Patienten berechnet. Keine OKB wurden bei Enteroviren, HSV-1 und HHV-6 nachgewiesen. Die VZV-Infektionen verliefen jedoch bei 9,5% der untersuchten Patienten mit isolierten OKB und bei 14,3% mit identischen OKB. Am häufigsten konnten OKB in der Pneumokokken-Gruppe nachgewiesen werden. In der Meningokokken-Gruppe wurden drei Patienten untersucht jedoch nur bei einem identische-OKB gefunden. In der Listerien-Gruppe ($n=3$) wurden keine identischen-OKB nachgewiesen. Identische OKB wurden auch bei dem Patienten mit der Kryptokokkus-Meningoenzephalitis gefunden.

Nicht bei allen Patienten der Studienkohorte wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Die Häufigkeiten dieses bildgebenden Verfahrens, bezogen auf die Erregergruppen gibt die Abbildung 11 wieder. Ergebnisse des klinischen Merkmals „MRT-Veränderung passend zu Enzephalitis“ wurden in Prozent, bezogen auf die absolute Anzahl der untersuchten Patienten für jede Erreger-Gruppe berechnet. Alle 6 untersuchten HSV-1-Patienten (100%) hatten MRT-Veränderungen passend zur Enzephalitis. Keiner von den 22 VZV-untersuchten Patienten zeigte Veränderungen passend zur Enzephalitis im MRT. In der Pneumokokken-Gruppe bekamen alle 14 Patienten eine MRT-Untersuchung und bei 14,3% wurden typische Veränderungen für eine Enzephalitis nachgewiesen. Nur 2 Patienten aus der Gruppe „weitere“ wurden mittels MRT untersucht wobei einer von beiden typische MRT-Veränderungen zeigte (50%). Ein signifikanter, gruppenabhängiger Unterschied (p -Wert < 0,0001) wurde für die MRT-Veränderungen festgestellt.

3. Ergebnisse

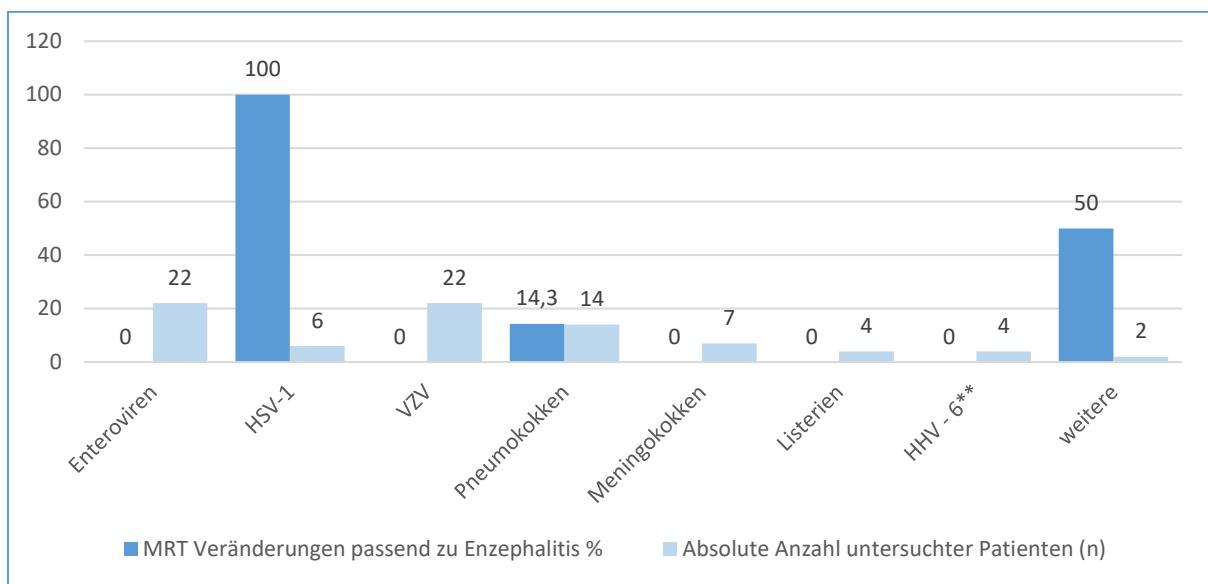


Abbildung 11: Anzahl der MRT-Untersuchung und relative Häufigkeit der MRT Veränderung passend zur Enzephalitis in den Erreger-Gruppen

3.3.4 Mortalität während des Aktaufenthaltes

Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts wurde in Prozent für alle Erreger-Gruppen berechnet und ist in Abbildung 12 dargestellt.

In den Gruppen der Enteroviren, der HSV-1, der Meningokokken, der HHV-6 und der Gruppe „weitere“ sind keine Patienten verstorben. Die Mortalitätsrate lag am höchsten in der Pneumokokken-Gruppe (28,6%). In der Listerien-Gruppe verstarb ein Viertel (25%) der Patienten. Für die Mortalität wurde ein p-Wert von 0.0092 in dem Fisher exakt Test berechnet. Damit ist der Unterschied zwischen den Erreger-Gruppen statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

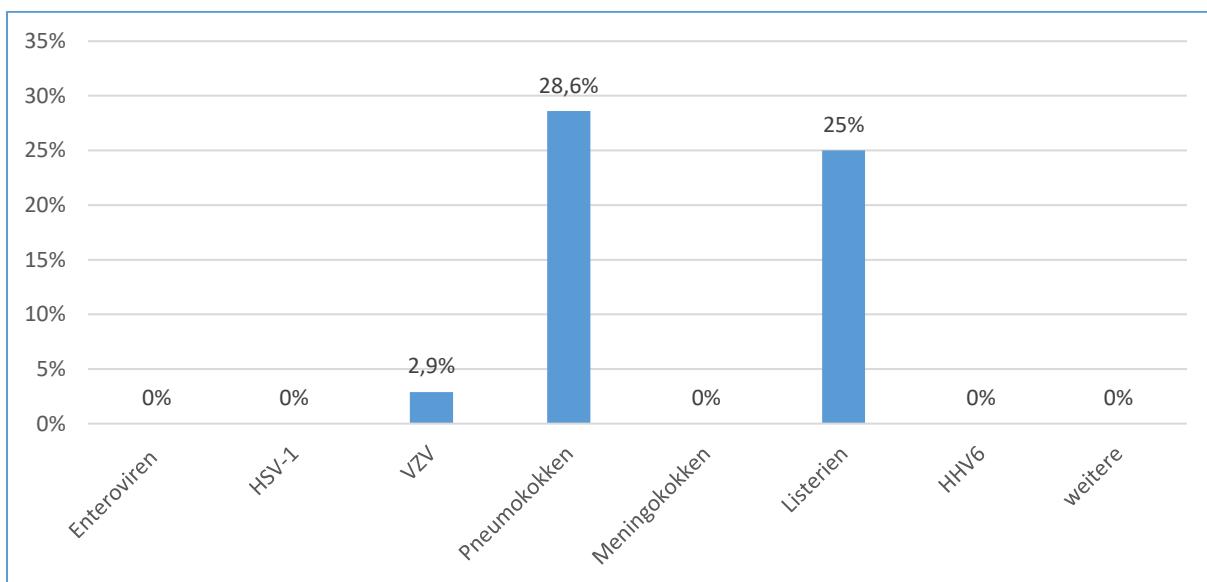


Abbildung 12: Prozentuale Darstellung der Mortalität innerhalb der Erregergruppen

3.4 Beurteilung der positiv-prädiktiven Werte der Erregernachweise des FilmArray®

Die 11 FilmArray® positiven Patienten, die das Einschlusskriterium der klinischen Diagnose nicht erfüllten wurden als „falsch positiv“ für das Testsystem zugeordnet. Die Einteilung dieser Patienten nach Erreger ist folgend beschrieben. Der positive prädiktive Wert wurde für jede einzelne Erreger-Gruppe berechnet. 97% (n=38/39) der Patienten innerhalb der EV-Gruppe wurden als richtig-positiv interpretiert. In der HSV-1-Gruppe (n=6/9) betrug der positive prädiktive Wert 66%. In der VZV-Gruppe (n=35/35) wurden 100% der Patienten, die im FilmArray® positiv getestet wurden als richtig-positiv interpretiert. In der Pneumokokken-Gruppe (n=14/15) lag der PPV bei 93% und in der Gruppe der Meningokokken (n=7/7) und der Listerien (n=4/4) bei 100% Richtigkeit. 55% der HHV-6 Patienten (n=5/9) und 75% der Patienten aus der Gruppe „weitere“ (n=6/8) wurden als richtig-positiv gewertet (Abbildung 13). Ein Patient mit einem für Enteroviren positiven FilmArray®-Befund wurde als „falsch positiv“ ausgeschlossen. Bei ihm wurde die Diagnose einer Subarachnoidalblutung (SAB) mit einer begleitenden akuten myeloischen Leukämie vom Typ M2 nach der FAB-Klassifikation

3. Ergebnisse

gestellt. Hier stimmt die Diagnose mit dem FilmArray®-Befund nicht überein, daher wurde das PCR-Ergebnis als falsch positiv eingeordnet.

Drei Patienten mit Herpes simplex Virus Typ 1-Nachweis wurden als „falsch positiv“ verworfen. Einer der Patienten hatte ein protrahiertes hyperaktives Delir bei Pneumonie. Damit hatte er das zweite Kriterium für „richtig positiv“ nicht erfüllt. Außerdem wurde sein FilmArray®-Befund mit einer Singleplex PCR-Methode geprüft, die ein negatives Ergebnis ergab. In seinem Arztbrief wurde das FilmArray®-Resultat für seine Erkrankung als nicht verwertbar betrachtet und als Kontamination bezeichnet. Die zweite Patientin verstarb im Rahmen eines septischen Schockes bei Zustand nach Liegetrauma mit Rhabdomyolyse und akut chronischem Nierenversagen, kombiniert mit einem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom mit Infarzierung. Die dritte Patientin verstarb an einer Sepsis mit Multiorganversagen. Zusätzlich wurde eine Infektion mit atypischen Mykobakterien vermutet. Die mikrobiologische kulturelle Untersuchung konnte diese Verdachtsdiagnose jedoch nicht bestätigen.

Eine Patientin mit positivem Resultat für Streptokokkus pneumoniae wurde ausgeschlossen, da sie an einer akuten entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie ohne Nachweis einer Meningitis/Enzephalitis litt.

Vier Patienten mit reaktivem FilmArray®-Resultat für Human Herpes Virus 6 wurden als falsch-positiv interpretiert. Eine Patientin hatte das klinische Bild einer Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom) ohne ErregerNachweis. Zwei der Patienten hatten die klinische Symptomatik einer Enteritis und bei der vierten Patientin wurden Kopf-Schulterschmerzen mit unklarer Genese und begleitender rechtseitiger Hörminderung festgestellt. Als Begleiterkrankung hatte die Patientin mehrere Bandscheibenvorfälle in der BWS. Ein Patient war für E. coli, Haemophilus influenzae, Streptokokkus pneumoniae und HHV-6 positiv. Dieser hatte eine linksseitige Lymphadenitis coli, eine Enteritis und eine Dystrophia malnutritiva.

3. Ergebnisse

Eine Patientin war für Haemophilus influenzae, Streptokokkus agalactiae und HSV-1 positiv. Die Patientin hatte die klinische Symptomatik einer Gastroenteritis und Kolitis infektiösen Ursprungs. Sie hatte Kontakt mit einer Neisseria meningitidis positiven Person und wurde aus diesem Grund untersucht. Der zweite Patient hatte transiente Vigilanzminderung mit Verdacht auf postiktale Genese ohne klinische Zeichen einer Meningitis/Enzephalitis. Auf Grund dessen wurde sein FilmArray®-Ergebnis als „falsch positiv“ definiert.

Für CMV war keines der 6892 betrachteten Resultate positiv.

Ein Patient der „richtig positiven“ Gruppe wurde auf zwei Erreger positiv getestet (E. coli und Meningokokken). Das Resultat für E. coli wurde als falsch positiv bewertet. Bei diesem Patienten wurde die Diagnose Meningokokken-Meningoenzephalitis gestellt. Diese wurde durch einen positiven mikrobiologischen Nachweis von Meningokokken in der Blutkultur gestützt.

Eine Patientin der „richtig positiven“ Gruppe hatte einen Mehrfachnachweis für HSV-2 und HHV-6. Diese wurde von den Klinikern nach Aktenlage als HHV-6-Meningitis definiert.

3. Ergebnisse

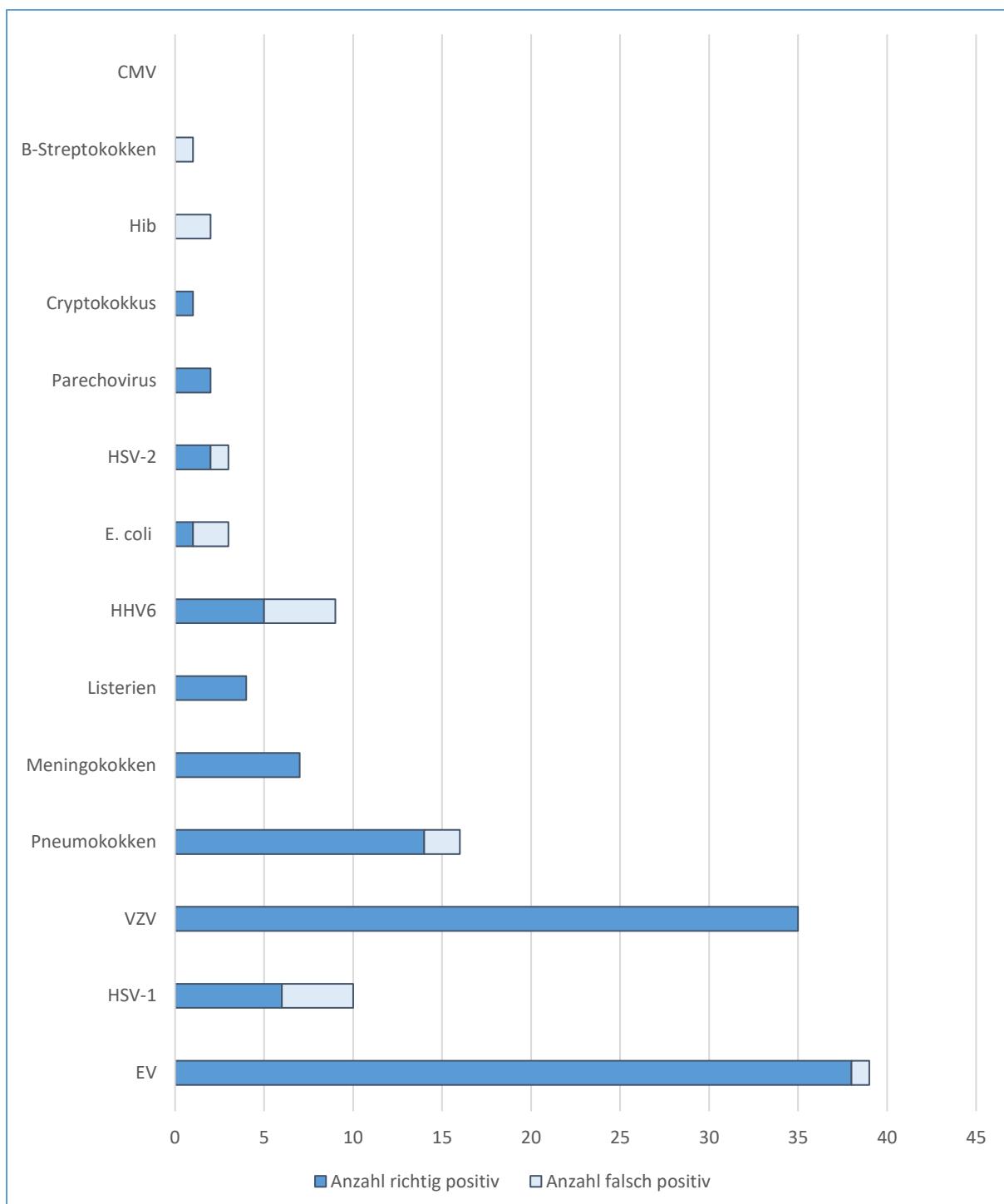


Abbildung 13: Anzahl richtig positiver und falsch positiver Resultate für das FilmArray®-Testsystem

3. Ergebnisse

3.5 Abgeschätzte Inzidenz pro Jahrerregerbedingter ZNS-Erkrankungen in den Regionen Kiel, Lübeck und Pinneberg

Anhand der Daten der vorliegenden Studie wurde eine abgeschätzte Inzidenz der erregerbedingten ZNS-Erkrankungen für die Regionen (Kiel, Lübeck, Pinneberg) mit relevanter Fallanzahl berechnet. Die unten in der Tabelle 12 dargestellten Daten beziehen sich auf die Beobachtungszeit der Studie (Dezember 2016 bis März 2019 - 2 Jahre und 3 Monate). Auffällig ist, dass die Häufigkeit der eingeschlossenen Diagnosen (Meningitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis und Radikulitis) unabhängig von dem Erreger am höchsten in der Region Pinneberg ($199,2/1.000.000$ Einwohner/Jahr) war. Im Gegensatz dazu traten die ZNS-Infektionen in Lübeck ($21,1/1.000.000$ Einwohner/Jahr) eindeutig seltener auf. Kiel lag dazwischen mit $70,3$ Fällen pro $1.000.000$ Einwohner/Jahr. Am häufigsten traten Enterovirus- und VZV-ZNS Infektionen in Pinneberg und den umliegenden Gemeinden auf. In Lübeck konnten keine VZV-Fälle erfasst werden. Die HSV-1-Inzidenz lag am höchsten in Kiel obwohl zwei Fälle auch in Lübeck diagnostiziert wurden. In Kiel fand sich die höchste Häufigkeit der Pneumokokken- und Meningokokken-ZNS-Erkrankungen. Die selten auftretenden Listerien-Infektionen zeigten die höchste Inzidenz von $11,07/1.000.000$ Einwohner/Jahr in Pinneberg und Umgebung. In Lübeck wurde lediglich ein Fall von einer Listerien-Infektion nachgewiesen, wobei in Kiel keine Fälle vorhanden waren. Die HHV-6-Infektionen waren zwischen Kiel und Pinneberg nahezu gleich verteilt.

4. Diskussion

Erreger-Gruppen	Kiel n/Inzidenz	Lübeck n/Inzidenz	Pinneberg n/Inzidenz
EV	9/15,8	3/6,01	19/70,09
HSV1	4/7,03	2/4,0	0/0
VZV	9/15,81	0/0	24/88,53
Pneumokokken	8/14,05	4/8,01	2/7,38
Meningokokken	4/7,03	1/2,0	2/7,38
Listerien	0/0	1/2,0	3/11,07
HHV-6	3/5,27	0/0	2/7,38
weitere	3/5,27	1/2,0	2/7,38
Gesamtinzidenz	40/70,25	12/21,08	54/199,20

Tabelle 12: Abgeschätzte Inzidenz erregerbedingter ZNS-Erkrankungen nach Erreger und Region pro 1.000.000 Einwohner/Jahr für den Zeitraum Dezember 2016 bis März 2019

4 Diskussion

In dieser Arbeit werden Ergebnisse der ersten großen Analyse von Patienten einer Krankenhaus-Kohorte aus Schleswig-Holstein berichtet und analysiert, bei denen eine erregerbedingte Meningitis oder Enzephalitis/Meningoenzephalitis diagnostiziert und eine Basis- und spezielle Liquordiagnostik sowie eine Multiplex-PCR-Diagnostik durchgeführt wurde. Das Spektrum der Erreger, in ihrer Häufigkeit sowie die demografischen, klinischen und labordiagnostischen Unterschiede zwischen den Erregergruppen war Mittelpunkt dieser Studie.

4. Diskussion

Von den 6892 betrachteten FilmArray®-Ergebnissen konnten 115 Patienten mit einererregerbedingten ZNS-Erkrankung identifiziert werden, die sowohl die klinischen Kriterien für eine Meningitis oder Enzephalitis/Meningoenzephalitis erfüllten als auch ein positives Resultat in dem FilmArray® PCR-Panel aufwiesen. Somit sind ca. 1,7% der zwischen den Jahren 2016 und 2018 untersuchten Patienten positiv. Die Bilanz erscheint auf den ersten Blick ungenügend, unter der Voraussetzung, dass die Indikation für die Anforderung des FilmArray® ME-Panels richtig gestellt wurde. Da es sich bei dem Material um Liquor handelt, der nur unter strenger Indikationsstellung gewonnen werden darf (Tumani und Petereit 2019), könnte hier tendenziell von einer richtigen Indikationsstellung für die Untersuchung ausgegangen werden. Hier bleibt jedoch die Frage offen, ob die Liquorpunktion aufgrund des Verdachts auf eineerregerbedingte ZNS-Erkrankung durchgeführt wurde, oder ob die Liquorpunktion aus anderen Gründen erfolgte und das ME-Panel lediglich zusätzlich angefordert wurde.

In Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, die vermuten lassen, dass die Bestätigung des klinischen Verdachts nur bei einem geringen Prozentsatz gelang, zeigt, dass hier weitere Überlegungen zu geeigneten, klinisch präzisierten Indikationen für die Routine-Verwendung des ME-Panel in einer klinischen Umgebung erforderlich sind. In diesem Sinne kann überlegt werden, ob die routinemäßige Verfügbarkeit des ME-Panels zu einem unnötig hohen Einsatz der spezifischen Liquordiagnostik geführt hat (Radmard et al. 2019).

Das FilmArray®-Testsystem besitzt eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität aber nichtsdestotrotz sollte die Entscheidung für die Implementierung des FilmArray® ME- Panel auf der Grundlage der Bedürfnisse der Patientenpopulation, der Möglichkeiten des Labors und der Kenntnis des Behandlers, der den Test verwendet, individualisiert werden (Lee et al. 2019, Pfefferle et al. 2020). Diese wissenschaftlichen Belege sind auf die vorliegende Untersuchung übertragen worden.

4. Diskussion

4.1 Altersstruktur

In der vorliegenden Studie konnte eine große Altersspannweite von 0 bis 91 Jahren mit einem Median von 44 Jahren untersucht werden. Somit ergab sich die Möglichkeit einen umfangreichen, altersabhängigen Erregerbezug zu analysieren.

Am jüngsten waren die Patienten in der Gruppe „weitere“ mit einem Median von 18 Jahren/IQR [54]. 50% der Patienten in dieser Gruppe waren Kinder (0 bis 18 Jahre). Mit einem Median von 22 Jahren/IQR [49] war die EV-Gruppe die zweitjüngste Gruppe mit einem prozentuellen Anteil der Kinder von 44,7%. Die obengenannten Verteilungsverhältnisse sind für das untersuchte Kollektiv signifikant und entsprechen in etwa den Literaturdaten (Kielar et al. 2019, de la Torre et al. 2017). Die Verteilung der Erwachsenen in der EV-Gruppe entspricht in etwa der in einer Studie aus Süddeutschland (Kaminski et al. 2017) berichteten erregerbezogenen Altersverteilung. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie lag etwas höher. Das lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die Kinder in der Studie von Kaminski et al. nicht vertreten waren.

In der HHV-6-Gruppe, Median 32 Jahre/IQR [84] ergab sich ebenso eine relativ hohe Kinderhäufigkeit von 40%. Diese Gruppe zeigte jedoch keine signifikante Altersdifferenz zu den anderen Gruppen. Das kann als Hinweis gewertet werden, dass die HHV-6-bedingten ZNS-Erkrankungen in jedem Alter auftreten können. In der Literatur werden nur Einzelfälle für Erwachsene und Kinder erwähnt (Maniam et al. 2020, Kim et al. 2020), die keine präzise Berechnung der Altersverteilung und Inzidenz für diesen Erreger zulassen. Viele Fälle von HHV-6 Infektionen des ZNS verlaufen blande und die Erreger waren in der Vergangenheit schwierig zu identifizieren. Dies kann eine Erklärung für die dünne Studienlage sein. Heutzutage steht die PCR als Routine-Testung zur Verfügung. Dies könnte dazu beitragen auch seltene Ursachen für eine virale Meningitis besser zu erkennen (Maniam et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit konnten 5 Patienten mit einer HHV-6 Infektion klinisch und labordiagnostisch identifiziert werden, was dazu beiträgt, die Studienlage zu verbessern und die Vermutung stützt, dass durch den Einsatz der PCR-Diagnostik in Zukunft mehr HHV-6-

4. Diskussion

Infektionen des ZNS identifiziert werden können. Mit den gewonnenen Daten lässt sich eine Altersverteilung von 40% im Kindesalter und 60% im Erwachsenenalter berechnen.

Die Häufigkeit der Kinder in der Pneumokokken-Gruppe, (21,4%; Altersmedian 47,5 Jahre/IQR [89]), lag im Vergleich zu der von Oordt-Speets et al. für Europa berichteten Inzidenz niedriger (Oordt-Speets et al. 2018). Diese Differenz könnte als ein erfolgreiches Ergebnis der seit 2006 in Deutschland durchgeführten Impfung gegen Pneumokokken betrachtet werden (Imöhl et al. 2015, Robert Koch-Institut 2019).

In der Meningokokken-Gruppe Median 28 Jahre/IQR [41] gab es keinen Patienten im Alter unter 18 Jahren. Das zeigt eine enorme Differenz zwischen der Häufigkeit der Meningokokken bedingten ZNS-Erkrankungen in der untersuchten Kinderpopulation in Schleswig-Holstein und den Zahlen für Europa (46,9%), die in der Literatur angegeben sind (Oordt-Speets et al. 2018). Hier könnte bedacht werden, dass die von der STIKO seit dem Jahr 2006 in Deutschland empfohlene Impfung gegen Meningokokken, der Grund für das Fehlen der Kinder in der Meningokokken-Gruppe ist. In Schleswig-Holstein lag die Impfquote im Jahr 2017 bei 90,4% (Robert Koch-Institut 2019). Die Dominanz der Erwachsenen in dieser Gruppe weist auf die Effizienz des Impfprogramms hin und lässt hoffen, dass Kinder in Zukunft nicht mehr von der Meningokokken-Meningitis betroffen sind und sich die Erkrankung in der Zukunft ins höhere Alter verschiebt, wenn die jetzt geimpften Kinder das Erwachsenenalter erreichen.

VZV ist das einzige humane Herpesvirus, für das ein hochwirksamer Impfstoff zur Verfügung steht. Seitdem in Deutschland im Jahr 2009 eine zweimalige Impfung empfohlen wurde, hat sich die Epidemiologie der Varizelleninfektion dramatisch verändert. Durch die kontinuierlich angestiegenen Impfquoten der einzuschulenden Kinder kam es hier zu einer signifikanten Verbesserung der Situation (Robert Koch-Institut 2019, Gershon et al. 2017). Die beschriebene Tendenz der VZV-ZNS-Erkrankungen im Kindesalter lässt sich auch aus der vorliegenden Arbeit bestätigen. In der VZV-Gruppe (Altersmedian 65, IQR [77]) wurde nur ein Kind (2,9%) ermittelt. Die Mehrheit der Erwachsenen in der VZV-Gruppe bestätigt die hier gefundene signifikante Altersabhängigkeit der Erkrankung. Auch in anderen Studien wird die Zunahme des Erkrankungsrisikos mit zunehmendem Alter, insbesondere bei Menschen über 60 Jahren angegeben (Gershon et al. 2017).

4. Diskussion

Über eine bimodale Verteilung der Altersspanne der HSV-1-Guppe wurde von Chadwick et al. und von Bradshaw et al. berichtet, wobei die meisten Patienten in diesen Studien über 50 Jahre alt waren und die jüngere Untergruppe unter 20 Jahre alt war, was möglicherweise auf die Reaktivierung der HSV-Infektion bzw. der Primärinfektion zurückzuführen ist (Chadwick 2005, Bradshaw und Venkatesan 2016). In ihrer Studie aus Süddeutschland geben Kaminski et al. (Kaminski et al. 2017) einen niedrigeren Medianwert des Alters, 49 Jahre (Range 36-60) an. Aus dieser Studie wurde keine bimodale Verteilung, aber eine tendenziell ähnliche Altersverteilung in der oberen Altersgruppe Median 68/IQR [27] ermittelt. In der HSV-1 Gruppe waren in der vorliegenden Untersuchung keine Kinder betroffen und eine bimodale Altersverteilung lag nicht vor. Die Durchseuchung des HSV-1 Virus ist bei Frauen höher als bei Männern. Kinder können sich bei der Geburt von positiven Müttern, mit Herpes genitalis, verursacht durch HSV-1, anstecken (Chiam et al. 2010) oder vermutlich durch direkten Kontakt mit den Schleimhäuten der Mutter mit Herpes labialis infizieren und dadurch eine ZNS-Infektion entwickeln. Die Durchseuchung der Frauen in Deutschland ist in den letzten Jahren zurückgegangen, was wahrscheinlich auch zu einer niedrigeren Inzidenz der HSV-1-Infektion in der jüngeren Untergruppe in Schleswig-Holstein geführt hat, wie dies die untersuchte Kinderpopulation der vorliegenden Arbeit zeigt (Korr et al. 2017).

Der Median des Alters in der Listerien-Gruppe betrug 68,5 Jahre/IQR [12]. Verglichen mit der Literatur 69 Jahre/IQR [59-77] (Koopmanns et al. 2013) konnten hier die Ergebnisse aus anderen Studien bestätigt werden. In dieser Gruppe konnten keine Kinder ermittelt werden. Einige Studien berichten über eine Geschlechtsabhängigkeit der viral- und bakteriell-erregerbedingten ZNS-Erkrankungen (Kaminski et al. 2017, Bodilsen et al. 2018). In dieser Arbeit zeigten die Erreger-Gruppen keinen signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschied.

4.2 Diagnose

In der vorliegenden Arbeit wurde die erregerbezogene Häufigkeit der Diagnosen Meningitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis und Radikulitis untersucht. Eine umfangreiche

4. Diskussion

Literaturrecherche ergab nur vereinzelt Treffer zu Quellen, die die Diagnosehäufigkeit bezogen auf einzelne Erreger ermittelt.

4.2.1 Enterovirale Meningitis

In der Gruppe der Enteroviren wurde die Diagnose Meningitis bei 97,4% der Patienten gestellt. Lediglich ein frühgeborenes Kind (SSW 27+2) hatte eine interkurrente blonde Enzephalitis durch Enteroviren. Diese Patientengruppe kann bei sonst eher unkomplizierten und selbstlimitierenden Verläufen sehr schwer betroffen sein. Der Verlauf bei Früh und Neugeborenen ist häufig unklar, schwierig von anderen Diagnosen abzugrenzen und kann als bakterielle Sepsis imponieren (Chuang und Huang 2019). Diese ernste und lebensbedrohliche Form der von Enteroviren verursachten ZNS-Infektionen bei Früh- und Neugeborenen ist in dieser Patientengruppe kein seltenes Ereignis. Bedingt durch das untypische klinische Bild ist diese schwere Erkrankung unterdiagnostiziert und häufig nur mittels der PCR-Diagnostik identifizierbar. Die PCR-Diagnostik ist hier zum Goldstandard für die Diagnose der durch Enteroviren verursachten ZNS-Infektion geworden (Morris Jr. et al. 2016).

Für die untersuchte Kohorte kann geschlossen werden, dass bis auf eine Ausnahme von den Enteroviren nur Meningitiden verursacht werden und eine Enzephalitis/Meningoenzephalitis oder Radikulitis ein seltenes Ereignis ist. Gleichzeitig sind Enteroviren die häufigste Ursache der viralen Meningitis im Erwachsenenalter wobei mit zunehmendem Alter die Häufigkeit dieser Genese abnimmt (Logan und MacMahon 2008).

4.2.2 Herpes simplex Virus Typ 1 Enzephalitis

In der HSV-1 Gruppe wurde bei allen Patienten (n=6) eine Enzephalitis diagnostiziert. Bradshaw beschreibt die Herpes simplex Virus-1-Infektion als die häufigste Ursache der sporadischenerregerbedingten Enzephalitis bei Erwachsenen (Bradshaw und Venkatesan 2016). In der vorgelegten Studie konnte in der HSV-1-Gruppe keine Meningitis nachgewiesen werden. Diese Gruppe hatte einen Altersmedian von 68 Jahren und Kinder waren nicht vertreten. Es könnte bedacht werden, dass die virale Meningitis, die eher bei Kindern und

4. Diskussion

jüngeren Patienten vorkommt daher nicht in dieser Gruppe gefunden wurden (Kupila et al. 2006).

4.2.3 Varizella zoster Meningitis und Meningoradikulitis

In der VZV-Gruppe wurde bei 48,6% die Diagnose einer Meningitis, gefolgt von 40,0% Radikulitis, 8,6% Meningoenzephalitis und 2,7% Enzephalitis gestellt. Nach Skripuletz et al. ist die Reaktivierung des Varizella Zoster Virus eine der häufigsten neurologischen erregerbedingten Erkrankungen des ZNS (Skripuletz et al. 2018). Die häufigste Komplikation des Herpes zoster (HZ), die postherpetische Neuralgie (PHN) tritt bei 6 – 18% der HZ-Fälle, bei einer angenommenen Impfquote von 35,5% auf (Ultsch et al. 2013). Bei einem Viertel der HZ-Patienten fehlen Hauteffloreszenzen, was die klinische Diagnostik einer ZNS-Infektion erschwert. In solchen Fällen ist der schnelle Nachweis einer VZV-Infektion von entscheidender Bedeutung und nur durch die Liquoranalyse zu führen (Skripuletz et al. 2018).

In der untersuchten VZV-Kohorte wurde die Diagnose einer Enzephalitis oder Meningitis am zweithäufigsten gestellt. Die Arbeitsgruppe um Skripuletz hat in einer retrospektiven Studie für Niedersachsen bei 12% (vs. 60% in der vorliegenden Arbeit) der VZV-Patienten die Diagnose der Meningitis, Enzephalitis und Myelitis gefunden (Skripuletz et al. 2018).

Auffällig ist, dass in der vorliegenden Arbeit für die VZV-Gruppe diese Diagnosen viel häufiger gestellt wurden. Hier ist zu bedenken, ob dieser Unterschied an der Impfprävention gegen HZ bei den Erwachsenen liegen könnte. Seit Mai 2018 ist ein adjuvanzierter Subunit-Totimpfstoff zur Verhinderung von HZ und seinen Komplikationen für Personen ab dem 50. Lebensalter in Deutschland zugelassen. Eine positive Wirkung der Impfung in Richtung eines Absinkens der HZ-Inzidenz wurde berichtet (Robert Koch-Institut 2018). Daten bezüglich der Impfquote der Erwachsenen in Deutschland wurden leider nicht gefunden. Entsprechend der Studienlage würde man eine deutliche Dominanz der Diagnose „Radikulitis“ für das untersuchte Kollektiv erwarten. In der untersuchten Kohorte wurde diese Diagnose ausschließlich in der VZV-Gruppe gefunden. Bei Vorliegen dieser Diagnose ist, bezogen auf die Ergebnisse dieser Studie, der Auslöser für die infektbedingte ZNS-Erkrankung durch andere Erreger eher

4. Diskussion

unwahrscheinlich. Die Ursache für die Diskrepanz kann jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Weitere Untersuchungen wären hierzu erforderlich.

4.2.4 Pneumokokken- und Meningokokken- Meningitis

In der Pneumokokken- ($n=14$) und Meningokokken-Gruppe ($n=7$) war die prozentuelle Verteilung der Diagnosen exakt gleich. So wurden bei je 71,4% der Patienten eine Meningitis und in 28,6% eine Meningoenzephalitis diagnostiziert. Hier muss berücksichtigt werden, dass diese zwei Gruppen unterschiedliche Patientenzahlen haben und somit die absolute Anzahl der Erkrankungen in den Gruppen unterschiedlich war. Es wurden 10 Meningitiden und 4 Meningoenzephalitiden in der Pneumokokken-Gruppe diagnostiziert. In der Meningokokken-Gruppe wurden 5 Meningitiden und 2 Meningoenzephalitiden erfasst. Das Verhältnis zwischen den oben genannten Diagnosen ist jedoch gleich. Diese Erreger werden in vielen Arbeiten als Hauptursache für eine bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis beschrieben (van de Beek et al. 2016). Zu der Verteilung der Diagnose innerhalb dieser Erregergruppen konnte trotz intensiver Literaturrecherche keine Untersuchung gefunden werden. Allerdings konnte aus der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Pneumokokken und die Meningokokken überwiegend eine Meningitis hervorrufen und eher selten eine Meningoenzephalitis. In diesen beiden Gruppen wurden keine Enzephalitiden diagnostiziert, was vermuten lässt, dass in unseren geographischen Breiten diese Form der ZNS-Erkrankung eher unwahrscheinlich ist. Eine Studie aus Französisch-Guayana gibt tatsächlich eine Inzidenz von 5,5% der Pneumokokken-Enzephalitis in dem dort untersuchten Kollektiv an. Darüber hinaus weist Guayana unter den französischen Regionen eine der höchsten Prävalenzen von chronischen Erkrankungen wie z.B. Diabetes melitus, Bluthochdruck, Übergewicht und HIV auf, die auch mit einem veränderten Immunkompetenz-Status einhergehen könnten (Roux et al. 2019).

4. Diskussion

4.2.5 Listerien Meningoenzephalitis

Aus der vorliegenden Arbeit ergab sich in der Listerien-Gruppe (n=4) eine prozentuelle Verteilung der Diagnosen von 25% Meningitis und 75% Meningoenzephalitis. Bartt zitiert in seiner Studie, dass die häufigste entzündliche Manifestation der *Listeria monozytogenes*-Infektion des ZNS eine Meningitis ist. Seltener kommt es zu einer Meningoenzephalitis (Bartt 2000). Im Vergleich mit den Daten von Bartt fällt auf, dass in der untersuchten Kohorte der vorliegenden Arbeit die Meningoenzephalitiden häufiger aufgetreten sind. Insgesamt 3 Patienten hatten einen schwereren Verlauf einer Meningoenzephalitis. Aufgrund der geringen Anzahl der betroffenen Patienten können hier keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden. In der vorliegenden Untersuchung war die Diagnose einer Meningoenzephalitis bei ZNS-Infektionen durch Listerien dominierend. Um diese Dominanz zu verifizieren und entsprechende Schlüsse daraus zu ziehen wären weitere Untersuchungen erforderlich.

4.2.6 Human Herpes Virus 6 Enzephalitis

In der HHV-6-Gruppe wurden 40% Enzephalitiden festgestellt. Verglichen mit den Literaturdaten (Boucher et al. 2016, Bodilsen et al. 2018, Kaminski et al. 2017) fällt auf, dass das HHV-6-Virus als Verursacher einer Enzephalitis in dieser Kohorte präsenter war. Die HHV-6-Enzephalitis wird als ein bedeutendes, aber relativ seltenes Ereignis bezeichnet. Bosi et al. beschreibt eine Zahl an Enzephalitiden durch HHV-6 bei Patienten nach einer Stammzelltransplantation (Bosi et al. 1998). Es gibt auch Einzelfälle bei Patienten nach solid Organtransplantation, bei denen eine HHV-6 Enzephalitis aufgetreten ist (Lautenschlager und Razonable 2012).

Einer der insgesamt zwei, mit HHV-6 Enzephalitis diagnostizierten Patienten der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund seiner HLA-B27 negativen Spondylarthritis mit Cortison therapiert und war dadurch immunsupprimiert. Solche Fälle ohne Transplantationen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Zu bedenken ist hier, dass das HHV-6 Virus wie alle Herpesviren aufgrund von einer Latenz nach Primärinfektion das Potenzial zur Reaktivierung besitzt. Eine Immunsuppression könnte in diesem Fall die Reaktivierung des Virus und das Auftreten einer

4. Diskussion

HHV-6 Enzephalitis begünstigt haben (Ward 2014). Allerdings wurden bei diesem Patienten anamnestisch keine Daten für eine, in der Vergangenheit durchgemachte HHV-6 Infektion erhoben.

Bei dem zweiten Fall handelte es sich um eine Patientin mit einer Reihe von Vorerkrankungen wie Diabetes melitus Typ I, eine mit Radiojod therapierten Hyperthyreose, eine aktuell kompensierte Hypothyreose, eine Psoriasis Arthritis mit einer Differenzialdiagnose einer Kollagenose bei einer Psoriasis pustulosa palmaris und plantaris und serologischem Zustand nach Hepatitis B-Infektion. Wenn man davon ausgehen würde, dass die Patientin aufgrund des Diabetes melitus Typ I immunkompromiert war, könnte vermutet werden, dass ihre HHV-6 Enzephalitis als Folge einer Reaktivierung, einer in der Kindheit durchgemachten HHV-6 Infektion erfolgte (Ward 2014). Wegen des milden Verlaufs der Enzephalitis wurden bei der Patientin leider keine weiteren Untersuchungen zur Aufklärung ihres Immunstatus durchgeführt.

Die oben beschriebenen zwei Fälle einer HHV-6 Enzephalitis ergänzen die dünne Studienlage.

4.2.7 Diagnosen seltener Erreger

In der Gruppe „weitere“ wurden die Erreger zusammengefasst, die nur in geringer Anzahl diagnostiziert wurden. Daher werden im Folgenden die betroffenen Patienten nicht als Gesamtgruppe diskutiert, sondern eher im Sinne von Fallbetrachtungen analysiert.

4.2.7.1 Parechovirus Meningitis

Bei zwei Patienten dieser Gruppe mit dem Nachweis einer Infektion durch das Humane Parechovirus wurde die Diagnose einer Meningitis gestellt. Damit verursachte dieser Erreger in der Gruppe „weitere“ am häufigsten eine Meningitis. Diese Ergebnisse finden sich in der Literatur wieder (Wolthers et al. 2008). Die Humanen Parechoviren sind als die zweithäufigste Ursache der viralen Meningitiden bei Kindern bekannt. In der vorliegenden Untersuchung traten sie eher als eine Rarität auf. Eine Studie berichtet über eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Fällen von Parechovirus-Infektionen in der Cerebrospinalflüssigkeit von Neugeborenen

4. Diskussion

und Säuglingen im United Kingdom im Zeitraum von Mai bis August 2016. Die Autoren konnten zeigen, dass Neugeborene und Säuglinge, die wegen Atemwegserkrankungen, Gastroenteritis oder Sepsis ins Krankenhaus aufgenommen wurden nicht routinemäßig auf Human Parechoviren getestet wurden, weder in Atemwegs-, Darm- noch Liquorproben (CSF), da die Parechoviren-Infektion normalerweise selbstlimitierende, leichte Gastroenteritiden und Atemwegssymptome verursachen, obwohl schwerwiegendere neurologische und kardiovaskuläre Komplikationen möglich sind (Tang et al. 2016).

4.2.7.2 Herpes simplex Virus Typ 2 Meningitis

Für zwei weitere Meningitiden, die in dieser Gruppe erfasst wurden, konnte das HSV-2 Virus als Verursacher identifiziert werden. In der Literatur wird das Human herpes virus 2 als Verursacher einer ZNS-Infektion, hauptsächlich mit der Diagnose einer Meningitis assoziiert (Miller et al. 2013).

4.2.7.3 E. coli Meningitis

In einem Einzelfall wurde noch eine Meningitis bei einem Neugeborenen diagnostiziert, die durch E. coli verursacht wurde. Der Erreger ist als einer der häufigsten gramnegativen Verursacher einer Meningitis bei Neugeborenen beschrieben (Chang et al. 2004, Kim 2016).

4.2.7.4 Kryptokokkenmeningoenzephalitis

Der letzte Fall in dieser Gruppe präsentiert sich als eine Kryptokokkenmeningoenzephalitis. Aufgrund der Seltenheit solcher Fälle wird er hier in Form eines Case Reports diskutiert.

In der untersuchten Gesamt-Kohorte wurde ein Patient mit einer Kryptokokkenmeningoenzephalitis identifiziert, der zur Gruppe „weitere“ gehört. Nach einem 3-wöchigen Urlaub auf Mallorca im Jahr 2016 erkrankte der Patient mit folgender klinischer Symptomatik: ausgeprägte bifrontale Cephalgie, Photophobie und Fieber bis 39°C. Die Liquordiagnostik ergab folgende Ergebnisse: Liquorpleozytose (490 Leukozyten/ μ l), Gesamtprotein erhöht (891 mg/l), Albumin erhöht (552mg/l), Laktat erhöht (3.61 mmol/l). Mit

4. Diskussion

Hilfe der Zelldifferenzierung konnte eine Liquorpleozytose mit 80% Neutrophile, 10% Lymphozyten und 10% Monozyten nachgewiesen werden. In den mikrobiologischen Kulturen konnten keine Erreger nachgewiesen werden. Es wurde zunächst die Diagnose einer viralen Meningitis mit atypischer zellulär-entzündlicher Reaktion in Betracht gezogen. Aufgrund der Zelldifferenzierung wurde der Patient dennoch mit Ceftriaxon i.v. behandelt. Es wurde schließlich eine klinische Besserung der Symptomatik, sowie regredienten Infektparametern im Blut beschrieben.

Im Jahr 2018 musste der Patient erneut neurologisch behandelt werden, wobei Kopfschmerzen, Drehschwindel und Doppelbildersehen diagnostiziert wurden. Die initiale Cranielle-Computertomographie ergab einen Verdacht auf Hydrocephalus malresorptivus. Der Liquorbefund zeigte eine granulozytäre Pleozytose ($891/\mu\text{l}$) mit erhöhten Werten für Eiweiß ($1819 \mu\text{g/l}$), Lactat (8.82 mmol/l), IgA, IgM und IgG auf, bei erniedrigter Glucose (0.11 mmol/l). Zusätzlich wurde ein Immundefekt mit Lymphopenie und CD4-Helferzellen von $125/\mu\text{l}$ bei dem Patienten diagnostiziert, die Ursache jedoch nicht geklärt. Die Diagnose Kryptokokkenmeningoenzephalitis mit PCR-Erregernachweis und einem positiven Antigentest für Cryptococcus wurde gestellt.

Abschließend könnte diskutiert werden, inwieweit das ähnliche Ereignis aus dem Jahr 2016 im Zusammenhang mit den Beschwerden im Jahr 2018 steht. Ein Zusammenhang könnte vermutet werden. In der Literatur sind Fälle mit der Hefe *Cryptococcus gattii* hauptsächlich bei scheinbar immunkompetenten Patienten beschrieben. Im Gegensatz dazu infiziert die Hefe *Cryptococcus neoformans* eher immungeschwächte Personen. Es gibt Daten, die beweisen, dass *Cryptococcus gattii* sein Verbreitungsgebiet verändert hat und nicht nur auf die tropischen und subtropischen Gebiete in Zentralafrika, Nordaustralien sowie Mittel- und Südamerika beschränkt ist, sondern auch in Mittelmeereuropa auftritt (Springer und Chaturvedi 2010, Colom et al. 2012). In Europa wurde *C. gattii* als seltene Ursache für Kryptokokkeninfektionen gemeldet (Springer und Chaturvedi 2010). Schon in den 1980er Jahren wurden Einzelfälle von Infektionen bei immunkompetenten deutschen Staatsbürgern gemeldet, die noch nie ins Ausland gereist waren (Hagen et al. 2012). Bis zum Jahr 1995 waren Infektionen mit *C. gattii* besonders selten (Grosse et al. 2001, Chowdhary et al. 2012, Dromer

4. Diskussion

et al. 1996). Seit 1995 hat die Anzahl der Berichte über *C. gattii*-Infektionen zugenommen, die *C. gattii*-Infektionen bei Menschen und Tieren aus Spanien beschreiben (Baro et al. 1998, Guinea et al. 2010, Colom et al. 2005). Diese Daten lassen vermuten, dass der Patient aufgrund seines Urlaubsortes eher mit *Cryptococcus gattii* infiziert wurde und dass er einen weiteren Fall der seltenen ZNS- Erkrankung präsentierte. Allerdings bleibt die Frage offen, ob er aufgrund des diagnostizierten Immundefektes immungeschwächt gewesen ist. Angenommen der Patient wäre immunsupprimiert und mit *Cryptococcus gattii* infiziert gewesen, könnte das ein Fall sein, bei dem *Cryptococcus gattii* eine ZNS- Erkrankung bei immungeschwächten Patienten hervorgerufen hat. Mit zunehmendem Einsatz des FilmArray®-Panel für Meningitis Enzephalitis (ME) ist zu vermuten, dass die Anzahl der Daten deutlich zunimmt und in Zukunft sich die Erkenntnisse zu den Kryptokokkeninfektionen deutlich verbessern.

4.3 Klinisches Bild

In der von Meningitiden dominierten EV-Gruppe war das häufigste klinische Symptom die prodromale Symptomatik gefolgt von Fieber und Meningismus. Eine Photophobie zeigte sich nur bei 20,5% der Patienten. Albrecht et al. haben eine Kohorte von 46 Patienten mit einer EV-ZNS-Infektion untersucht und haben ähnliche Ergebnisse gefunden (Albrecht et al. 2018). In der Kohorte der Autoren hatten die meisten Patienten einen Meningismus und eine prodromale Symptomatik, Fieber hatten nur 20%. Der Unterschied in dem Vorkommen der Symptome liegt vermutlich darin, dass Albrecht et al. nur Erwachsene untersucht haben. In der vorliegenden Arbeit sind ca. 40% der EV-Gruppe Kinder. Bei Kindern und Neugeborenen ist die Infektion häufig von Fieber, Meningismus und prodromalen Symptomen wie Hauausschlag oder einer Magen-Darm-Symptomatik begleitet (Beradi et al. 2019). Ein dreijähriges Kind mit einer EV-Meningitis zeigte fokale neurologische Zeichen ohne Beteiligung des Hirnparenchyms. Ein anderes Kind, das eine Enzephalitis entwickelt hatte, zeigte keine typischen Symptome für diese. Die Symptomatik des Kindes unterschied sich nicht von den Kindern, bei denen eine Meningitis diagnostiziert wurde. Die Ursache liegt wahrscheinlich darin, dass es sich um eine interkurrente blonde ZNS-Infektion durch EV

4. Diskussion

handelte und der Verlauf der Enzephalitis bei Kindern und Neugeborenen sich häufig mit einem unspezifischen klinischen Bild präsentierte (March et al. 2014). Insgesamt ist zu schlussfolgern, dass Patienten mit EV-Meningitis vor allem prodromale Symptome, begleitendes Fieber, Meningismus und zum Teil Photophobie zeigen, wobei einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Erreger-Gruppen der vorliegenden Studie nur das Fieber und der Meningismus zeigten. Die prodromalen Symptome und die Photophobie wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Erreger-Gruppen auf.

Die fokalen neurologischen Zeichen waren die häufigste klinische Erscheinung, die bei allen Patienten der HSV-1-Gruppe diagnostiziert wurde. Die fokalen neurologischen Zeichen hatten einen hohen statistisch relevanten Unterschied (p -Wert < 0,0001) in den Erreger-Gruppen gezeigt. Diese Fakten machen dieses Symptom zu einem spezifischen klinischen Kriterium für die Diagnosestellung der HSV-1-Enzephalitis. 88,3% aller Patienten hatten jeweils prodromale Symptome, Fieber und Bewusstseinsminderung. Epileptische Anfälle sind bei 66,7% aufgetreten. Diese Manifestationen der HSV-1 Enzephalitis sind auch in anderen Arbeiten auffindbar (Bradshaw und Venkatesan 2016). Die Ergebnisse der HSV-1-Gruppe aus der vorliegenden Arbeit bekräftigen und ergänzen den aktuellen wissenschaftlichen Stand zur klinischen Manifestation der HSV-1-Enzephalitis.

Das häufigste klinische Merkmal der Patienten der VZV-Gruppe war die prodromale Symptomatik gefolgt von Bewusstseinsminderung und fokalen neurologischen Zeichen. Fieber, Meningismus und Photophobie wurden bei je 14,3% der Patienten diagnostiziert. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Kaewpoowat (Kaewpoowat et al. 2016). In Ihrer Arbeit haben Kaewpoowat et al. einen höheren prozentuellen Anteil von Meningismus und Fieber angegeben. Der Unterschied zwischen beiden Studien, bezogen auf diese zwei klinischen Merkmale liegt vermutlich darin, dass Kaewpoowat et al. nur Meningitiden und Enzephalitiden untersucht haben, bei denen ein Meningismus und Fieber charakteristisch für das klinische Bild sind. In der vorliegenden Arbeit wurden Radikulitiden erfasst, wobei diese 40% der Diagnosen der VZV-Gruppe ergeben.

4. Diskussion

Die eben beschriebenen zwei Symptome kommen bei Radikulitis eher selten vor (Skripuletz et al. 2018).

Der größte Teil (85,7%) der Patienten in der Pneumokokken-Gruppe hatte eine Bewusstseinsminderung gefolgt von einer prodromalen Symptomatik und fokalen neurologischen Zeichen, die in der untersuchten Kohorte als häufige klinische Manifestationen einer Pneumokokken-bedingten ZNS-Infektion beobachtet wurden. Ein Meningismus und Fieber, die zu der sogenannten „klassische Trias“ (Fieber, Meningismus und Bewusstseinsminderung) für eine bakterielle Meningitis gehören (van de Beek et al. 2016), traten in dieser Gruppe jedoch nur bei 43-50% der Patienten auf. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass diese diagnostischen Merkmale in dem klinischen Bild einer bakteriellen Meningitis fehlen können und sind für die hier untersuchte Kohorte ein spezifischer aber kein sicherer Marker für die klinische Feststellung einer Pneumokokken-ZNS-Infektion. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den Angaben von van de Beek et al. aus ihrer Studie für Europa (van de Beek et al. 2016). Kopfschmerzen, als Teil der prodromalen Symptomatik sind bei 71,4% der Patienten diagnostiziert worden. Diese klinischen Symptome haben jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Erreger-Gruppen gezeigt und sind für die ätiologische Differenzierung der Erreger-bedingten ZNS-Erkrankungen irrelevant.

In der Meningokokken- Gruppe hatten je 85,7% der Patienten Fieber, Meningismus und eine prodromale Symptomatik. Bei mehr als der Hälfte der Gruppe wurde eine Bewusstseinsminderung diagnostiziert. Die Patienten, die an einer Meningokokken-bedingten ZNS-Erkrankung litten, zeigten in den meisten Fällen nur zwei von allen drei Symptomen, die zu der oben genannten klassischen Trias zählen. Das Fieber, der Meningismus und die prodromalen Symptome sind nach den Daten dieser Studie die klinischen Merkmale, die als typisch für eine Meningokokkeninfektion mit ZNS-Beteiligung aufgetreten sind, wobei die prodromalen Symptome, wie bereits beschrieben wurde, keine statistische Signifikanz gezeigt haben. Somit können sie nicht als erregerspezifischer klinischer Marker eingesetzt werden. Eine Bewusstseinsminderung konnte auftreten, ist für die klinische Diagnosestellung statistisch signifikant nachgewiesen aber nicht hoch spezifisch. Nur 57,1% der Patienten dieser Gruppe zeigten eine Bewusstseinsminderung. Die Daten der vorliegenden Arbeit stimmen in

4. Diskussion

etwa mit den Ergebnissen einer brasilianischen Studie überein (Strelow et al. 2016). Die prozentuelle Verteilung der klinischen Symptomatik bei Meningokokken-Meningitis aus dieser Studie stellt sich wie folgt dar: 96% der Patienten hatten Fieber, 99% Kopfschmerzen und 94% Meningismus. Bei 55% der Patienten konnte eine Bewusstseinsminderung festgestellt werden. Allerdings lässt sich mit der vorliegenden Untersuchung deuten, dass die klassische Trias bei der oben beschriebenen Erreger-Gruppe variiert. Nichtdestotrotz zeigten die meisten Patienten mindestens zwei von den üblichen drei klinischen Merkmalen.

In der Listerien-Gruppe zeigt sich die Verteilung des klassischen Erscheinungsbildes der bakteriellen ZNS-Infektionen ähnlich wie in den Gruppen der Pneumokokken und der Meningokokken. 50 bis 75% der Patienten zeigten Fieber und Meningismus als Teil der klassischen Trias, die typisch für die bakterielle Meningitis ist. Eine Bewusstseinsminderung und epileptische Anfälle wurden bei 50% der Patienten diagnostiziert. 75% der Patienten zeigten klinisch fokale neurologische Zeichen. Verglichen mit der Literatur liegen die Zahlen der vorliegenden Untersuchung bezogen auf die klassischen Symptome für eine bakterielle ZNS-Erkrankung etwas niedriger. Vermutlich ist dieser Unterschied von der Größe des Patientenkollektives abhängig (n=4 vs. n=31 bis 19) (Dzupova et al. 2013). Hier sollte in Betracht gezogen werden, dass in dieser Gruppe überwiegend Meningoenzephalitiden aufgetreten sind, die mit einem schweren Verlauf assoziiert sind (Yao et al. 2016). Das lässt vermuten, dass die relativ hohe Häufigkeit der epileptischen Anfälle in der Listerien-Gruppe als Zeichen einer Hirnbeteiligung bei diesen Patienten zu werten ist. Verglichen mit den Daten, die Dzupova et al. für die Listerien-Meningitiden (15%) angeben (Dzupova et al. 2013), scheinen hier die epileptischen Anfälle ein typisches Zeichen der Listerien-Meningoenzephalitis zu sein. Fokale neurologische Zeichen traten bei allen drei Patienten mit klinisch diagnostizierter Meningoenzephalitis auf. Drei klinisch vermutete und mittels Next-Generation Sequencing PCR- Methode labordiagnostisch bestätigte Fälle von Listerien Meningoenzephalitis hat die Forschungsgruppe von Ming Yao et al. untersucht (Yao et al. 2016). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die fokalen neurologischen Defizite häufig als Teil der klinischen Manifestation einer Meningoenzephalitis auftreten, was auch aus den vorliegenden Daten vermutet werden kann.

4. Diskussion

In der HHV-6- Gruppe traten prodromale Symptome bei allen Patienten auf. 60% der Patienten hatten Fieber und bei 40% wurden Bewusstseinsminderung und fokale neurologische Zeichen beobachtet. Verglichen mit den Literaturdaten stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie in etwa überein (Tavakoli et al. 2007). In der Studie von Tavakoli et al., die eine gemischte Kohorte von Erwachsenen und Kindern, die entweder Meningitis oder Enzephalitis entwickelten untersuchten, zeigten die meisten Patienten eine prodromale Symptomatik im Sinne von Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Hautausschlag, Husten (Grippeähnliche-Symptome), begleitet von Fieber (71%) und Bewusstseinsminderung (67%). Epileptische Anfälle waren bei 33% der Patienten aufgetreten. Eine Studie aus USA beschreibt epileptische Anfälle als die häufigste Manifestation (Green et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde dieses klinische Merkmal bei 20% der Patienten diagnostiziert. Allerdings zeigt sich hier, dass die einzelnen klinischen Manifestationen variieren können. Die Prodromale Symptomatik ist in dieser Gruppe der einzige klinische Marker, der bei allen Patienten dieser Gruppe, unabhängig vom Alter und Geschlecht, diagnostiziert wurde. Leider zeigten die prodromalen Symptome keine statistisch relevante Abhängigkeit zwischen den Gruppen, was dazu führt, dass diese Symptome ein unspezifischer, Erreger-unabhängiger Marker für die ZNS-Infektionen ist. Prodromale Symptome können bei allen erregerbedingten ZNS-Erkrankungen auftreten und zeigen keinen signifikanten Erregerbezug.

Die Gruppe „weitere“ wird bezüglich der klinischen Symptomatik für die Erreger separat betrachtet und diskutiert.

In dieser Gruppe fanden sich als Vertreter der viralen Erreger 2 Human Parechovirus- und 2 HSV-2- Fälle, 1 E. coli-Fall für die bakterielle-Eerreger und 1 Cryptococcus neoformans/gattii-Fall für die Pilze.

Die beiden Kinder, die eine Meningitis durch das Human Parechovirus entwickelt hatten waren febril. Ein Kind hatte eine prodromale Symptomatik gezeigt, die bei dem zweiten immungeschwächten Kind nicht vorlag. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen in etwa im Einklang mit den Daten der Literatur (Kielar et al. 2019).

4. Diskussion

Prodromale Symptome, teilweise Fieber (50% n=2) und Photophobie (50% n=2) wurden bei den zwei Patientinnen, die eine HSV-2 Meningitis hatten diagnostiziert. Die Verteilung der klinischen Symptomatik aus der vorgelegten Studie ähnelt zum großen Teil den Daten in der Literatur (Miller et al. 2013). Obwohl die hier untersuchte Anzahl der Patienten keine statistisch signifikante Schlussfolgerung zulässt, ergänzen die Ergebnisse dieser Arbeit das Wissen über die klinische Manifestation der HSV-2 Meningitis.

Die E. coli-Meningitis trat bei einem Kind im Rahmen einer Late-onset-Sepsis mit Fieber und Bewusstseinsminderung auf. E. coli wurde mittels PCR und kultureller mikrobiologischer Verfahren im Liquor nachgewiesen. Die Symptome, des von der vorliegenden Arbeit untersuchten Falls steht im Einklang mit den Daten aus der Literatur (Yun et al. 2019). Der letzte Fall in dieser Gruppe die Cryptococcus- Meningoenzephalitis wurde bereits oben als Einzelfall beschrieben und diskutiert.

4.4 MRT-Veränderungen

In zwei von den acht untersuchten Erreger-Gruppen dieser Arbeit zeigten sich MRT-Veränderungen, die passend zu einer Enzephalitis waren. Bei allen HSV-1 Patienten (100%) wurden typische Enzephalitis-Veränderungen im MRT nachgewiesen, die die klinische Diagnose bei diesen Patienten bestätigen. Hier zeigt sich das MRT als ein hoch sensitivs, bildgebendes Verfahren, welches als Untersuchung der ersten Wahl bei der Beurteilung der Enzephalitiden empfohlen ist und in den meisten Fällen einer HSV-1 Enzephalitis pathologische Ergebnisse ergibt (Bradshaw und Venkatesan 2016). Die MRT-Untersuchung in der Pneumokokken-Gruppe zeigte bei zwei Patienten (14,3%) Enzephalitis-ähnliche Veränderungen. Bei beiden Patienten wurde eine Hirnschwellung, begleitet von einer subarachnoidalen Blutung und bei der zweiten Patientin von einer intrazerebralen Blutung nachgewiesen. Diese intrakraniellen Komplikationen sind in der Literatur beschrieben und bekannt (Kastenbauer und Pfister 2003). Bei der letzteren Patientin wurden auch multifokale kortikale, subkortikale sowie tiefe Infarkte bei Vasospasmen beschrieben. Angelika Alonso et al. publizierten einen Case Report, bei dem ähnliche Läsionen der weißen Substanz im Rahmen

4. Diskussion

einer Pneumokokken-Meningoenzephalitis beschrieben sind (A. Alonso et al. 2019). Anscheinend handelt es sich hier um eine seltene zerebrale Komplikation bei einer, durch Pneumokokken verursachten Meningoenzephalitis.

4.5 Immunkompromittierung

Wie es ebenso in der Literatur beschrieben ist, fanden sich immunkompromittierte Patienten in der HSV-1 (16,6%)-, VZV (2,85%)-, Pneumokokken (21,4%)-, Listerien (25%)-, HHV-6 (40%)- und in der “weitere”-Gruppe (33,3%) (Bradshaw und Venkatesan 2016, Gilden et al. 2000, Kastenbauer und Pfister 2003, Dzupova et al. 2013, Caserta et al. 2001, Springer und Chaturvedi 2010). Es wäre interessant, wieso hier nur bei wenigen der VZV-Patienten eine Immunschwäche dokumentiert wurde, obwohl es wissenschaftlich belegt ist, dass die Reaktivierung des VZV mit einer neurologischen Beteiligung durch geschwächte zellvermittelte Immunität begünstigt wird. Bei der Durchführung der vorliegenden Studien konnten leider keine weiteren klinischen Daten für den Patientenimmunstatus erfasst werden. Ein Kind aus der Gruppe “weitere” wurde als immunkompromittiert beschrieben aber die Ursache ist unklar geblieben. Die statistische Signifikanz der Immunkompromittierung in Abhängigkeit von der Erregergruppe ergab sich durch das Fehlen dieses Merkmals in der zahlenmäßig größten EV-Gruppe. Diese Gruppe hatte einen Anteil von 44,7% Kindern, die eher immunkompetent sind.

4.6 Mortalität

Am höchsten war die Mortalitätsrate in der Gruppe der Pneumokokken (28,6%). Die Mortalität ist im Vergleich zu anderen Arbeiten etwas höher (Kastenbauer und Pfister 2003, Olibu et al. 2019). Die Arbeitsgruppe von Kastenbauer et al., die die Mortalität der Pneumokokken-Meningitis im Klinikum Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen den Jahren 1984 und 2002 untersuchten, ermittelten eine Rate von 24,1%. Im Jahr 2016 publizierten Buchholz et al. eine dramatisch verbesserte Mortalität (5,5%) der Erkrankung aus dem gleichen Klinikum (Buchholz et al. 2016). Allerdings haben beide

4. Diskussion

Arbeitsgruppen nur Erwachsene untersucht. Eine Gesamtodesrate von 17,5% für eine gemischte Kohorte mit Kindern und Erwachsenen geben Olibu et al. an. Bei Patienten von 5 bis 64 Jahren betrug die Mortalität 17,3% und 31,9% bei Patienten in der Altersgruppe über 65 Jahre. Die Studie zeigt, dass das Impfprogramm gegen Pneumokokken im Kindesalter die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis in allen Altersgruppen durch eine Kombination aus individuellem Schutz und Herdenimmunität verringert hat (Olibu et al. 2019). Der Altersmedian der verstorbenen Patienten dieser Gruppe lag bei 56 Jahren. Ein Kind verstarb in dieser Gruppe an einer durch einen Serotyp 34 verursachten Meningo-enzephalo-vasculitis. Das Kind war ungeimpft, was gegenüber Geimpften zu einer deutlich erhöhten mucosalen Kolonisierung durch multiple Pneumokokken-Serotypen führt (Valente et al. 2016).

Die anderen drei verstorbenen Patienten waren Erwachsene und es gab keine Daten, ob bei den Betroffenen eine protektive Pneumokokken-Impfung durchgeführt wurde. Hier könnte vermutet werden, dass die relativ hohe Todesrate der durch Pneumokokken verursachten ZNS-Erkrankungen in Schleswig-Holstein im Vergleich zu den Daten aus Süddeutschland und dem United Kingdom an dem unterschiedlichen Impfstatus liegt. Dies ist ein interessanter Ansatz. Weitere Untersuchungen wären hierzu erforderlich.

In der Listeriengruppe lag die Sterblichkeitsrate mit 25% (n=4) höher als von anderen Autoren berichtet (13-17%) wird (Dzupova et al. 2013, Brouwer et al. 2006). Fernandez Guerrero et al. schlussfolgerten, dass der tödliche Ausgang der Listeriose hauptsächlich von der Schwere der Grunderkrankung abhängt. Hämatologische Neoplasien sind signifikant mit dem Todesrisiko verbunden. Die Autoren geben für prädisponierte Patienten Mortalitätsraten von 21,4-66% an (Guerrero et al. 2012). Die verstorbene Patientin aus der vorliegenden Untersuchung hatte begleitend eine Panzytopenie und ein Tumorlysesyndrom nach Chemotherapie mit Cisplatin. Die geringe Anzahl von Patienten in der in Schleswig-Holstein untersuchten Listerien-Gruppe erlaubt keine aussagekräftige statistische Analyse der Mortalität an Listerien-bedingten ZNS-Erkrankungen. Insgesamt ist die Listerien bedingte ZNS-Erkrankung eine seltene Manifestation einer selten vorkommenden Krankheit (Inzidenz 3,4% bis %5 je nach Literaturquelle) (Bijlsma et al. 2016, Thigpen et al. 2011, van de Beek et al. 2016, Pfister 2015, Domingues et al. 2019, Oordt-Speets et al. 2018).

4.7 Liquordiagnostik

Die EV- Meningitiden in der untersuchten Kohorte zeigten eine milde Erhöhung der Liquorzellzahl von 130,5 Zellen/ μ l und ein Gesamteiweiß von 449,6 mg/l, die den Daten in der Literatur entsprechen (Sanaee et al. 2016).

Das Liquor-Labor-Profil der HSV-1 Enzephalitis zeigt sich in der vorliegenden Arbeit variabel, umfasst jedoch eine typische Liquor-Konstellation mit einer moderaten Liquorpleozytose und einem leichten Anstieg des Liquor-Eiweißes. Die hier beschriebenen Liquor- Veränderungen stimmen mit den, in der Literatur angegebenen Daten überein. (Bradshaw und Venkatesan 2016, Sili et al. 2014).

Die Liquoruntersuchung in der VZV- Gruppe ergab folgende Ergebnisse für den Median: Liquorzellzahl 80 Zellen/ μ l und Eiweiß 806 mg/l. In der Literatur werden variable Daten je nach Literaturquelle angegeben: Liquorzellzahl 12-515 Zellen/ μ l und ein Gesamteiweiß von 230-670 mg/l im Liquor (Ibrahim et al. 2015). Im Allgemeinen spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die Studienlage wider.

Die Liquordiagnostik der viralenerregerbedingten ZNS-Erkrankungen in der vorliegenden Untersuchung umfasst ein typisches Bild mit einer moderaten Liquorpleozytose und ein normales oder niedrig erhöhtes Gesamteiweiß. (Ibrahim et al. 2015, Tavakoli et al. 2007, Kadambari et al. 2018, Wolthers et al. 2008, Miller et al. 2013). Das Gesamteiweiß, der Albuminquotient und die OKB zeigen keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Erreger-Gruppen. Somit dienen diese Laborparameter nicht der Diagnosestellung und der Ätiologie der erregerbedingten ZNS-Erkrankungen.

Die Liquor-Labor-Parameter in der Pneumokokken- und der Meningokokken-Gruppe der vorliegenden Arbeit zeigten eine signifikant höhere Liquorzellzahl zu den anderen Erregergruppen. In der Listerien-Gruppe zeigten sich niedrig mittlere Leukozytenzahlen im Liquor und entsprechen damit den Zahlen früher durchgeföhrter Listerien-Studien (Dzupova et al. 2013, Bartt 2000, Bijlsma et al. 2016, van de Beek et al. 2004). Bemerkenswert war hier die signifikant erhöhte Zellzahl im Liquor der Meningokokken-Gruppe gegenüber der

4. Diskussion

Listerien-Gruppe. Die Liquor-Labor-Parameter in der Pneumokokken- und der Meningokokken-Gruppe aus der vorliegenden Arbeit waren typisch für eine akute bakterielle ZNS-Infektion, präsentierte mit einer extrem hohen Liquor-Pleozytose und einem erhöhten Gesamteiweiß (Strelow et al. 2016, Bijlsma et al. 2016, van de Beek et al. 2004). Aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse lässt sich hier schlussfolgern, dass die Leukozytenzellzahl im Liquor ein zuverlässiger diagnostischer Marker bei der Differenzierung bakterieller und viral er Erreger bei den ZNS-Infektionen ist.

In der Listerien-Gruppe zeigten sich im Vergleich zu den anderen bakteriell-bedingten ZNS-Infektionen niedrigere mittlere Proteinspiegel und Leukozytenzahlen im Liquor und entsprechen damit den Zahlen früher durchgeföhrter Listerien-Studien (Dzupova et al. 2013, Bartt 2000, Bijlsma et al. 2016, van de Beek et al. 2004). Ein Verdacht auf Listerien-ZNS -Erkrankung kann allerdings aufgrund eines abweichenden Liquor-Befundes bei passendem klinischen Bild nicht ausgeschlossen werden (Bartt 2000).

In der HHV-6-Gruppe wurden im Liquor Veränderungen in der Liquorzellzahl und dem Gesamteiweiß nachgewiesen, die typisch für eine virale Infektion sind. Eine relativ gering erhöhte Leukozytenzellzahl und ein normal oder ein leicht erhöhtes Gesamteiweiß im Liquor wurden in dieser Gruppe entsprechend der in der Literatur angegebenen Daten beobachtet (Tavakoli et al. 2007). Die Daten der Liquordiagnostik bei den zwei Kindern, die eine Meningitis durch das Parechovirus entwickelt hatten, konnten nicht vollständig erhoben werden. Eins von den Kindern zeigte im Liquor eine erhöhte Leukozytenzellzahl und ein normales Gesamteiweiß. Kadambari et al. und Wolthers et al. berichten über eine leichte Erhöhung der Liquorzellzahl (bis zu 20 Zellen/ μ l) bei Neugeborenen, die von einer Parechovirus-Meningitis betroffen sind (Kadambari et al. 2018, Wolthers et al. 2008). Der Liquor des zweiten Kindes wurde nur mittels des FilmArray® ME-Panel untersucht, Daten zu sonstigen Liquorparametern lagen leider nicht vor. Aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten in der untersuchten Kohorte können hier keine statistisch signifikanten Schlussfolgerungen gezogen werden.

Bei den zwei HSV-2-Meningitiden wurde eine erhöhte Liquorzellzahl und ein normales und ein erhöhtes Gesamtprotein gemessen. (145 Zellen/ μ l und 315 Zellen/ μ l; 64 mg/l und 1411 mg/l). Ähnliche Daten finden sich in der Literatur (Miller et al. 2013).

4. Diskussion

4.8 Multiplex-PCR

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des FilmArray®-Panel für Meningitis / Enzephalitis (ME) einen wichtigen Beitrag bei der Diagnosestellung ergerbedingter ZNS-Erkrankungen leisten kann, jedoch zeigt sich auch, dass das Panel für einige Erregernachweise Einschränkungen aufweist und hier der Benefit in einem Panel aufgrund von seltenen Ursachen einer ZNS-Erkrankung fraglich ist.

Das Nutzen einer Multiplex PCR in Fall von HHV-6 bedingten ZNS-Erkrankungen könnte überlegt werden. In dem untersuchten Kollektiv gab es 4 positive HHV-6 Resultate im FilmArray®-Panel die aufgrund der klinischen Diagnosekriterien als „falsch positiv“ (44,4% der HHV-6-Nachweise) bewertet wurden. HHV-6 weist das einzigartige Merkmal auf, bei dem das Virus bei einer Minderheit von Personen in ein Chromosom integriert wird. Ein Phänomen, das manchmal zur Fehldiagnose der aktiven HHV-6-Infektion führen kann. Das Chromosom-Integrierte HHV-6 kann bei transplantierten und immunsupprimierten Patienten mit einer signifikanten Häufigkeit auftreten. Die Ergebnisse der PCR-Methoden sollten kritisch bewertet werden, und die Unterscheidung zwischen aktiver HHV-6-Infektion und Chromosom-Integriertes HHV-6 sollte durch den Vergleich der Viruslast auf verschiedene biologische Flüssigkeiten verfolgt werden, da sehr erhöhte und anhaltende Ergebnisse festgestellt werden können. Es gibt Beschreibungen von HHV-6-DNA-Spiegel von $> 3,5 \log_{10}$ Kopien/ml in Plasma oder Liquor (Potenza et al. 2009). Es wäre hier sinnvoll zu überlegen, ob die HHV-6-Testung mit einer qualitativen Multiplex-Test-Plattform wie das FilmArray® ME-Panel optimal, in Bezug auf die Beschleunigung und die Richtigkeit der Diagnosestellung wäre. Auch in der vorliegenden Studie kam es bei einer relevanten Zahl an Testungen zu einem Nachweis im FilmArray®-Panel, was zu Fehldiagnosen und falschen Interpretationen führen kann. Hier ist zu überlegen, ob die Nachweisbarkeit des HHV-6 in einer qualitativen Multiplex-Test-Plattform wie das FilmArray® ME-Panel ihre Berechtigung hat.

CMV-bedingte ZNS-Erkrankungen kommen selten vor und betreffen überwiegend immunkompromitierte oder transplantierte Patienten, obwohl auch einzelne Fälle bei

4. Diskussion

immunkompetenten Patienten mit CMV-Meningoenzephalitis beschrieben sind (Arribas et al. 1996, Kang et al. 2016, Devetag und Boscarolo 2000). Von den 6892, in der vorliegenden Studie betrachteten Resultaten wurde bei keinem Patienten eine CMV-bedingte ZNS-Erkrankung nachgewiesen. Andere Literaturquellen, die das FilmArray® ME-Panel als Diagnostik-Panel verwendet haben, geben einzelne Nachweise an (Leber et al. 2016). So stellt sich in der Zusammenschau dieser Fakten die Frage, ob es sinnvoll wäre, aufgrund der geringen Anzahl der positiven Patienten, die in der Literatur insgesamt beschrieben sind, das CMV aus einem Multiplex-PCR-Panel zu entfernen. Es wäre vermutlich auch kosteneffizienter, wenn gezielt bei dem oben beschriebenen eingeschränkten Patientenkollektiv bei Verdacht auf CMV-bedingte ZNS-Erkrankung eine Singleplex-PCR durchgeführt wird.

In folgenden Erreger-Gruppen wurden falsch positive FilmArray®-Befunde, bezogen auf das klinische Bild und der Diagnose gefunden: 1 Patient in der EV-Gruppe, 3 in der HSV-1-Gruppe, 1 in der Pneumokokken-Gruppe, 4 in der HHV-6-Gruppe und 2 in der Gruppe „weitere“. In der Literatur sind als häufigster Erreger, bei dem falsch positive Ergebnisse, die mittels des FilmArray® ME-Panel nachgewiesen wurden, die Pneumokokken angegeben (Tansarli und Chapin 2020). In der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass falsch positive Befunde überwiegend bei den viralen Erregern vorkommen. Diese Gruppen zeigten auch suboptimale positiv prädiktive Werte: HSV-1 0,66; HHV-6 0,55; „weitere“ 0,54. Es könnte überlegt werden, ob es insbesondere bei Viren die eine latente Infektion, wie z.B. HHV-6 und CMV, eine quantitative Singleplex-PCR zur Viruslast-Bestimmung anstatt, oder als Ergänzung des FilmArray® ME-Panels in Frage käme. Aus der vorliegenden Arbeit konnten allerdings signifikant hohe positiv prädiktive Werte bei einigen der Erreger-Gruppen (EV 0,94; VZV 1, Pneumokokken 0,93, Meningokokken 1, Listerien 1) berechnet werden. Abschließend betrachtet, kann das FilmArray®-ME Panel nicht immer als alleiniges diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf eine erregerbedingte-ZNS-Erkrankung verwendet werden, es ist aber in der Lage den klinischen und diagnostischen Algorithmus für ZNS-Infektionen erheblich zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Dieerregerbedingten akuten Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden. Die Schwere der Erkrankung erfordert eine schnelle und präzise Diagnostik. Mit dem FilmArray® ME-Panel steht seit 2015 ein sensitiver und spezifischer PCR-basierter Test zur schnellen Erregeridentifizierung von infektiösen ZNS-Erkrankungen zur Verfügung. Dieser Test erfasst insgesamt 14 Erreger, 6 Bakterien, 7 Viren und die Hefe Cryptokokkus neoformans/gattii. Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse einer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Kohorte und die statistische Auswertung der Resultate im FilmArray® ME-Panel, um einen genaueren Überblick über die Inzidenz und die klinische Prävalenz erregerbedingter Meningitiden und Enzephalitiden in Teilen Schleswig-Holsteins zu bekommen. Dazu erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten, bei denen zwischen Dezember 2016 und März 2019 eine FilmArray®-Multiplex PCR Amplifikationsmethode im Liquor durchgeführt wurde. Die weitere Rekrutierung des Kollektivs erfolgte anhand festgelegter Einschluss-Kriterien. Von allen 6892 betrachteten FilmArray® Resultaten sind 115 Patienten in die untersuchte Kohorte eingeschlossen worden. Für diese 115 Patienten wurden zusätzlich zu den FilmArray®-Befunden die archivierten Resultate von Liquor-Labor-Parametern erhoben. Demographische und klinische Daten zur genaueren Spezifizierung der aufgetretenen Erkrankung wurden dann für jeden einzelnen Patienten ausgewertet. Die untersuchte Kohorte wurde, bezogen auf den im FilmArray® nachgewiesen Erreger in acht Gruppen aufgeteilt: Enteroviren (n=38), Herpes simplex Virus Typ 1 (n=6), Varizella zoster Virus (n=35), Pneumokokken (n=14), Meningokokken (n=7), Listerien (n=4), Human herpes Virus 6 (n=5) und weitere (n=6).

Die Analyse des Alters des untersuchten Kollektivs (0 – 91 Jahre) zeigt mit einer Ausnahme (Human herpes Virus-6) eine statistisch relevante Differenz zwischen den erregerbedingten-ZNS-Erkrankungsgruppen.

5. Zusammenfassung

Alle betrachteten Diagnosen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Erreger-Gruppen. Die größte Gruppe der Enteroviren verursachte am häufigsten Meningitiden. Die Diagnose der Meningitis, Meningoenzephalitis und Enzephalitis findet sich bei 60% der Patienten der zweitgrößten Varizella zoster Virus-Gruppe. In der Gruppe des seltenen Erregers Listeria monocytogenes dominiert die Diagnose der Meningoenzephalitis. Patienten mit einer Human Herpes Virus-6-Infektion sind in 40% der Fälle von einer Enzephalitis betroffen. Ob die Hefe Cryptococcus gattii eine Meningoenzephalitis bei immunsuprimierten Patienten verursacht und ob sich ihr Areal durch die Reisemöglichkeiten heutzutage verbreitet hat, was die vorliegende Untersuchung vermuten lässt, bleibt offen.

5 klinische Symptome können signifikant als spezifische Marker den 8 Erregergruppen zugeordnet werden. Davon ausgenommen sind die prodromalen Symptome und die Photophobie. Einen milden klinischen Verlauf zeigen die viralen Meningitiden verursacht durch Enterovirus und Parechovirus. Schwere Verläufe mit Bewusstseinsminderung, epileptischen Anfällen und fokalen neurologischen Defiziten finden sich bei Patienten mit ZNS-Infektionen, verursacht durch Viren der Herpesgruppe. Die klassische Trias Fieber, Meningismus und Bewusstseinsminderung variiert in den bakteriellen Gruppen, wobei die meisten Patienten mindestens zwei von diesen Symptomen zeigen. Die Mortalität zwischen den Erreger-Gruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied. In der Pneumokokken-Gruppe liegt die Mortalität am höchsten.

Von den betrachteten Liquor-Labor-Parametern findet sich lediglich bei der Liquorzellzahl ein signifikanter Unterschied zwischen den Erreger-Gruppen.

Das FilmArray® Meningitis/Enzephalitis Panel ist ein hilfreicher Test zur Unterstützung der raschen Diagnosestellung von erregerbedingten ZNS-Erkrankungen. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Mehrfachnachweise und die falsch positiven Befunde, die überwiegend bei selten nachgewiesenen Erregern auftreten, die kritische Beurteilung der FilmArray®-Ergebnisse durch den Kliniker erfordern und die Diagnose immer im Zusammenhang mit demographischen Merkmalen, klinischen Symptomen und der Basis Liquor-Diagnostik gestellt werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

6 Literaturverzeichnis

- Albrecht, J., Hillebrand, L., Schwenkenbecher, P., Ganzenmueller, T., Heim, A., Wurster, U., Stangel, M., Sühs, K. W., Skripuletz, T. (2018): Cerebrospinal fluid features in adults with enteroviral nervous system infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 68, 94-101
doi:10.1016/j.ijid.2018.01.022
- Alonso, A., Etminan, N., Krebs, J., Szabo, K., Platten, M., Förster, A. (2019): Fulminant Cytotoxic Edema in a Patient with Pneumococcal Meningoencephalitis. *J Clin Neurol*, 15(4), 575-577
doi:10.3988/jcn.2019.15.4.575
- Alonso, L., Rudilla, F., Gimeno, R., Codinach, M., Blanco, M., Querol, S., de Herida, C. (2019): Successful treatment of post-transplant CMV meningoencephalitis with third-party CMV virus-specific T cells: Case Report. *Pediatric Transplantation*, 23(8).
doi:10.1111/petr.13584
- Arribas, J., Storch, G., Clifford, D., Tselis, A. (1996): Cytomegalovirus Encephalitis. *Annals of Internal Medicine*, 7, 577-587
doi:10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00008
- Baro, T., Torres-Rodriguez, J., De Mendoza, M., Morera, Y., Alia, C. (1998): First Identification of Autochthonous Cryptococcus neoformans var.gattii Isolated from Goats with Predominantly Severe Pulmonary Disease in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(2), 458-461
doi:10.1128/jcm.36.2.458-461.1998
- Bartt, R. (2000): Listeria and Atypical Presentations of Listeria in the Central Nervous System. *Seminars in Neurology*, 20(3), 361-373
doi:10.1055/s-2000-9398
- Beamen, M., Wesselingh, S. (2002): Acute community-acquired meningitis and encephalitis. *MJA*, 176, 189-396
doi:10.5694/j.1326-5377.2002.tb04462.x
- Belo, F., Mendes, I., Calha, M., Mendonca, C. (2012): Cytomegalovirus encephalitis in an immunocompetent child: a sceptic diagnosis. *BMJ Case Reports*, 1-3
doi:10.1136/bcr-2012-006796

6. Literaturverzeichnis

- Berardi, A., Sandoni, M., Toffoli, C., Boncompagni, A., Gennari, W., Bergamini, M., Lucaccioni, L., Iughetti, L. (2019): Clinical characterization of neonatal and pediatric enteroviral infections: an Italian single center study;. *Italian Journal of Pediatrics*, 45(94), 1-8
doi:10.1186/s13052-019-0689-8
- Bijsma, M., Brouwer, M., Kasanmnoentalib, E., Kloek, A., Lucas, M., Tanck, M., van der Ende, A., van de Beek, D. (2016): Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 16, 339-347
doi:10.1016/S1473-3099(15)00430-2
- BioFire Diagnostics (2019): *Benutzerhandbuch FilmArray (ME) Panel*. Abgerufen am 07. Mai 2020 von biofiredx.com:
www.online-ifu.com/ITI0035/25039/DE#remarkPopup
- Bodilsen, J., Storgaard, M., Larsen, L., Wiese, L., Helwig-Larsen, J., Lebech, A., Brandt, C., Østergaard, C. Nielsen, H. (2018): Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clinical Microbiologie and Infektion*, 24, 1102.e1-1102.e5.
doi:10.1016/j.cmi.2018.01.016
- Bosi, A., Zazzi, M., Amantini, A., Cellerini, M., Vannucchi, A., De Milito, A., Guidi, S., Saccardi, R., Lombardini, L., Laszlo, D., Ferrini, P. (1998): Fatal herpesvirus 6 encephalitis after unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 22, 285-288
doi:10.1038/sj.bmt.1701326
- Boucher, A., Herrmann, J., Morand, P., Buzele, R., Crabol, Y., Stahl, J., Mailles, A. (2016): Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Medecine et maladies infectieuses*, 47, 221-235
doi:10.1016/j.medmal.2017.02.003
- Bradshaw, M., Venkatesan, A. (2016): Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *13*, 493-508
doi:10.1007/s13311-016-0433-7
- Brandt, T., Diener, H., Gerloff, C. (2012): *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (6. Auflage), W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart
- Brouwer, M., Tunkel, A., & van de Beek, D. (2010): Diagnosis and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 23(3), 467-492
doi:10.1128/cmr.00070-09

6. Literaturverzeichnis

- Brouwer, M., van de Beek, D., Heckenberg, S., Spanjaard, L., de Gans, J. (2006): Community-Acquired Listeria monocytogenes Meningitis in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 1233-1238
doi:10.1086/508462
- Buchholz, G., Koedel, U., Pfister, H., Kastenbauer, S., Klein, M. (2016): Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Critical Care*, 20(312), 1-9
doi:10.1186/s13054-016-1498-8
- Caserta, M., Mock, D., Dewhurst, S. (2001): Human Herpesvirus 6. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 829-833
doi:10.1086/322691
- Chadwick, D. (2005): Viral Meningitis. *British medical bulletin*, 1-14
doi:10.1093/bmb/lhd057
- Chang, C., Chang, W., Huang, L., Huang, S., Chang, Y., Hung, P., Lu, C., Chang, C., Cheng, B., Lee, P., Wang, K., Chang, H. (2004): Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain and Development*, 26, 168-175
doi:10.1016/S0387-7604(03)00122-0
- Chesky, M., Scalco, R., Failace, L., Read, S., & Jobim, L. (2000): Polymerase chain reaction for the laboratory. *Arq Neuropsiquiatr*, 58(3-B), 836-842
doi:10.1590/s0004-282x2000000500008
- Chiam, C., Chan, Y., Sam, I. (2010): Changing trends of genital herpes in Kuala Lumpur. *International Journal of STD & AIDS*, 21
doi:10.1258/ijsa.2010.009569
- Chowdhary, A., Randhawa, H., Boekhout, H., Hagen, F., Klaassen, C., Meis, J. (2012): Temperate climate niche for Cryptococcus gattii in Northern Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 18(1), 172-174
doi:10.3201/eid1801.111190
- Chuang, Y., Huang, Y. (2019): Enteroviral Infection in neonates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52, 851-857
doi:10.1016/j.jmii.2019.08.018
- Colom, M., Frases, S., Ferrer, C., Jover, A., Andreu, M., Reus, S., Sanchez, M., Torres-Rodriguez, J. (2005): First Case of Human Cryptococcosis Due to Cryptococcus neoformans var. gattii in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7), 3548-3550
doi:10.1128/JCM.43.7.3548-3550.2005

6. Literaturverzeichnis

- Colom, M., Hagen, F., Gonzalez, A., Mellado, A., Morera, N., Linares, C., Garcia, DF., Penataro, JS., Boekhout, T., Sanchez, M. (2012): Ceratonia siliqua (carob) trees as natural habitat and source of infection by *Cryptococcus gattii* in the Mediterranean environment. *Medical Mycology*, 50, 67-73
doi:10.3109/13693786.2011.574239
- de la Torre, M., de Lucas, N., Velasco, R., Gomez, B., Mintegi, S. (2017): Aetiology and outcomes of potentially serious infections in febrile infants less than 3 months old. *An Pediatr (Barc.)*, 87(1), 42-49
doi:10.1016/j.anpede.2016.07.004
- Devetag, F., Boscariolo, L. (2000): Cytomegalovirus Meningoencephalitis with Paroxysmal Course in Immunocompetent Adults: A New Nosographical Entity. *Eur Neurol*, 44, 242-247
doi:10.1159/000008244
- Domingues, R., dos Santos, M., de Moura Leite, F., Senne, C. (2019): FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel in the diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Infect Dis.*, 23(6), 468 – 470
doi:10.1016/j.bjid.2019.10.008
- Dromer, F., Mathoulin, S., Dupont, B., Laporte, A. (1996): Epidemiology of Cryptococciosis in France: A 9-Year Survey (1985-1993). *Clinical Infectious Diseases*, 23, 82-90
doi:10.1093/clinids/23.1.82
- Dzupova, O., Rozsypal, H., Smiskova, D., Benes, J. (2013): Listeria monocytogenes Meningitis in Adults: The Czech Republic Experience. *BioMed Research International*, 1-4
doi:10.1155/2013/846186
- Gaieski, D., O'Brien, N., Hernandez, R. (2017): Meningitis and Encephalitis. *Neurocrit Care*, 27, 124-133
doi:10.1007/s12028-017-0455-y
- Gershon, A., Breuer, J., Cohen, J., Cohrs, R., Gershon, M., Gilden, D., Grose, C., Hambleton, S., Kennedy, P., Oxman N., Seward, J., Yamanishi, K. (2017): Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1-41
doi:10.1038/nrdp.2015.16
- Gilden, D., Kleinschmidt, B., LaGuardia, J., Cohrs, R. (2000): Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella-Zoster Virus. *The New England Journal of Medicine*, 342, 635-645
doi:10.1056/NEJM200003023420906

6. Literaturverzeichnis

- Green, D., Pereira, M., Miko, B., Radmard, S., Whittier, S., Thakur, K. (2018): Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clinical Infectious Diseases*, 67(7), 1125-1128
doi:10.1093/cid/ciy288
- Grosse, P., Tintelnot, K., Söllner, O., Schmitz, B. (2001): Encephalomyelitis due to Cryptococcus neoformans var gattii presenting as spinal tumour: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 113-116
doi:10.1136/jnnp.70.1.113
- Guerrero, M., Torres, R., Mancebo, B., Gonzalez-Lopez, J., Gorgolas, M., Jusdado, J., Roblas, R. (2012): Antimicrobial treatment of invasive non-perinatal human listeriosis and the impact of the underlying disease on prognosis. *Clin Microbiol Infect*, 18, 690-695
doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03616.x
- Guinea, J., Hagen, F., Pelaez, T., Boekhout, T., Tahoune, H., Torres-Narbona, M., Bouza, E. (2010): Antifungal susceptibility, serotyping, and genotyping of clinical Cryptococcus neoformans isolates collected during 18 years in a single institution in Madrid, Spain. *Medical Mycology*, 48, 942-948
doi:10.3109/13693781003690067
- Guo, Y., Jiang, L. (2019): Cytomegalovirus in immunocompetent infants: A 15-Year retrospective study at a single center. *International Journal of Infectious Diseases*, 82, 106-110
doi:10.1016/j.ijid.2019.02.045
- Hagen, F., Colom, M., Swinne, D., Tintelnot, K., Iatta, R., Montagna, M., Torres-Rodriguez, J., Cogliati, M., Velegraki, A., Burggraaf, A., Kamermans, A., Sweere, J., Meis, J., Klaassen, C., Boekhout, T. (2012): Autochthonous and Dormant Cryptococcus gattii Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 18(10), 1618-1624
doi:10.3201/eid1810.120068
- Herold G. (2018): Innere Medizin. Gerd Herold Verlag, Frankfurt (Main)
- Ibrahim, W., Elzouki, A., Husain, A., Osman, L. (2015): Varicella Zoster Aseptic Meningitis: Report of an Atypical Case and Literature Review. *Am J Case Rep*, 16, 594-597
doi:10.12659/AJCR.894045
- Imöhl, M., Möller, J., Reinert, R., Perniciaro, S., van der Linden, M., Aktas, O. (2015): Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. *BMC Infectious Diseases*, 1-13
doi:10.1186/s12879-015-0787-1

6. Literaturverzeichnis

- Kadambari, S., Braccio, S., Ribeiro, S., Allen, D., Pebody, R., Brown, D., Cunney, R., Sharland, M., Ladhani, S. (2018): Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the United Kingdom and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study. *Archives of Disease in Childhood*, 104(6), 552-557
doi:10.1136/archdischild-2018-315643
- Kaewpoowat, Q., Salazar, L., Aguilera, E., Wootton, S., Hasbun, R. (2016): Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*, 44, 337-345
doi:10.1007/s15010-015-0867-6
- Kaminski, M., Grummel, V., Hoffmann, D., Berthele, A., Hemmer, B. (2017): The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany - demographic, clinical and laboratory findings. *Eur J Neurol.*, 1062-1070
doi:10.1111/ene.13335
- Kang, G., Hong, H., Lee, I., Ahn, K., Kim, J., Choi, D. (2016): Ganciclovir and Foscarnet Therapy of Cytomegalovirus-Associated Meningoencephalitis in a Hemodialysis Patient With Liver Transplantation: Case Report. *Transplantation Proceedings*, 48(4), 1208-1211
doi:10.1016/j.transproceed.2016.01.021
- Kastenbauer, S., Pfister, H. (2003): Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*, 126, 1015-1025
doi:10.1093/brain/awg113
- Kielar, M., Tokarz, A., Dumnicka, P., Maraj, M., Burzynska, B., Stepniewski, S. (2019): Parechovirus and enterovirus infections in neoantes. *Folia Medica Cracoviensis*, 59(1), 37-47
doi:10.24425/fmc.2019.128024
- Kim, F., Reichmann, V., Hooven, T. (2020): Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 13, 1-6
doi:10.1177/1179547620912952
- Kim, K. (2016): Human Meningitis-Associated Escherichia coli. *EcoSal Plus*, 7(1), 1-25
doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0015-2015
- Koopmanns, M., Brouwer, M., Bijlsma, M., Bovenkerk, S., Keijzers, W., van der Ende, A., van de Beek, D. (2013): Listeria monocytogenes Sequence Type 6 and Increased Rate of Unfavorable Outcome in Meningitis: Epidemiologic Cohort Study. *Clinical Infection Diseases*, 57(2), 247-253
doi:10.1093/cid/cit250

6. Literaturverzeichnis

- Korr, G., Thamm, M., Czogiel, I., Poethko-Mueller, C., Bremer, V., Jansen, K. (2017): Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control. *BMC Infectious Diseases*, 17(471), 1-17
doi:10.1186/s12879-017-2527-1
- Kupila, L., Vuorinen, T., Vainionpää, R., Hukkanen, V., Marttila, R., Kotilainen, P. (2006): Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*, 66, 75-80
doi:10.1212/01.wnl.0000191407.81333.00
- Lautenschlager, I., Razonable, R. (2012): Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transplant International*, 25, 493-502
doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01443.x
- Leber, A., Everhart, K., Balada-Llasat, J., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., Lephart, P., Salimnia, H., Schreckenberger, P., DesJarlais, S., Reed, S., Chapin, K., LeBlanc, L., Johnson, J., Soliven, N., Carroll, K., Miller, J., Bard, J., Mestas, J., Bankow, M., Enomoto, T., Hemmert, A., Bourzac, K. (2016): Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(9), 2051-2061
doi:10.1128/JCM.00730-16
- Lee, S., Chen, S., Chien, J., Lee, T., Chen, J., Hsueh, P. (2019): Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 52, 760-768
doi:10.1016/j.jmii.2019.04.005
- Liesmann, R., Strasburg, A., Heitmann, A., Theel, E., Patel, R., Binnicker, M. (2018): Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(4), 1-9
doi:10.1128/JCM.01927-17
- Logan, S., MacMahon, E. (2008): Viral Meningitis. *BMJ*, 336, 36-40
doi:10.1136/bmj.39409.673657.AE
- Lyons, J. (2018): Viral Meningitis and Encephalitis. *Neuroinfectious Disease*, 5, 1284-1297
doi:10.1212/CON.0000000000000650
- Maniam, G., Wilkerson, H., Milton, J. (2020): Human herpesvirus 6 meningitis in an adult. *PROC (BAYL UNIV MED CENT)*, 33(2), 246-247
doi:10.1080/08998280.2020.1719784

6. Literaturverzeichnis

- March, B., Eastwood, K., Wright, I., Tilbrook, L., Durheim, D. (2014): Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants Brayden March. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50, 216-220
doi:10.1111/jpc.12468
- McGill, F., Heyderman, R., Panagiotou, S., Tunkel, A., Solomon, T. (2016): *Acute bacterial meningitis in adults*
doi:10.1016/S0140-6736(16)30654-7
- Meyding-Lamadé, U. (2019): *Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie* (Bd. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). (D. G. Neurologie, Hrsg.)
doi:10.1007/s42451-019-0056-4
- Miller, S., Mateen, F., Aksamit Jr., A. (2013): Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *Journal of NeuroVirology*, 19, 166-171
doi:10.1007/s13365-013-0158-x
- Morriss Jr., F., Lindower, J., Bartlett, H., Atkins, D., Kim, J., Klein, J., Ford, B. (2016): Neonatal Enterovirus Infection: Case Series of Clinical Sepsis and Positive Cerebrospinal Fluid Polymerase Chain Reaction Test with Myocarditis and Cerebral White Matter Injury Complications. *Am J Perinatol Rep*, 6, e344-e351
doi:10.1055/s-0036-1593406
- Olibu, G., Collins, S., Djennad, A., Sheppard, C., Fry, N., Andrews, N., Borrow, R., Ramasay, M., Ladhani, S. (2019): Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000–June 30, 2016. 25(9), 1708-1718
doi:10.3201/eid2509.180747
- Oordt-Speets, A., Bolijn, R., van Hoorn, R., Bhavsar, A., Kyaw, M. (2018): Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. (P. H. Ray Borrow, Hrsg.) *PLoS ONE*, 13(6), 1-16
doi:10.1371/journal.pone.0198772
- Pfefferle, S., Chrisner, M., Aepfelbacher, M., Lütgehetmann, M., Rohde, H. (2020): Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sampleselection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. *BMC Infectious Diseases*, 20(170), 1-9
doi:10.1186/s12879-020-4904-4

6. Literaturverzeichnis

Pfister, H. (2015): *S2k-Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter.* Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Abgerufen am 07. Mai 2020 von: www.dgn.org/leitlinien

Piquet, A., Lyons, J. (2016): Infectious Meningitis an Encephalitis. *Semin Neurol*, 367-372
doi:10.1055/s-0036-1585099.

Potenza, L., Barozzi, P., Masetti, M., Pecorari, M., Breciani, P., Gautheret-Dejean, A., Riva, G., Vallerini, D., Tagliazucco, S., Codeluppi, M., Di Benedetto, F., Gerunda, G., Narni, F., Torelli, G., Luppi, M. (2009): Prevalence of Human Herpesvirus-6 Chromosomal Integration (CIHHV-6) in Italian Solid Organ and Allogeneic Stem Cell Transplant Patients. *9*, 1690-1697
doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02685.x

Radmard, S., Reid, S., Ciryam, P., Boubour, A., Ho, N., Zucker, J., Sayre, D., Greeedyke, W., Miko, B., Pereira, M., Whittier, S., Green, D., Thakur, K. (2019): Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Frontiers in Neurology*, 10(218), 1-8
doi:10.3389/fneur.2019.00281

Reiber, H. (1994): Flow rate of cerebrospinal fluid (CFS) - a concept common to normal blood-CFS barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *JNS*, 189-203
doi:10.1016/0022-510x(94)90298-4

Robert Koch-Institut (2018): Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiologisches Bulletin*, 50, 541-570

Robert Koch-Institut (2019): Impfquoten bei der Schuleingangsumtersuchung in Deutschland 2017. *Epidemiologisches Bulletin*(18), 147-156

Roche Diagnostics (2014): *Tina-quant Albumin CSF.* Abgerufen am 07. Mai 2020 von Roche.de/diagnostics/tests-parameter:
https://www.roche.de/res/content/9798/albumin_csf_fact_sheet_de.pdf

Roche Diagnostiks (2018): *Systeminformation Total Protein Gen. 2.* Packungsbeilage V11.0 Deutsch

6. Literaturverzeichnis

- Roux, A., Houcke, S., Sanna, A., Mathien, C., Mayence, C., Gueneau, R., Liegeon, G., Walter, G., Resiere, D., Elenga, N., Resin, G., Djossou, F., Hommel, D., Kallel, H. (2019): Clinical Features, Diagnosis, and Outcome of Encephalitis in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 100(2), 452-459
doi:10.4269/ajtmh.18-0308
- Sanaee, L., Taljaard, M., Karnauchow, T., Perry, J. (2016): Clinical and Laboratory Findings That Differentiate Herpes Simplex Virus Central Nervous System Disease from Enteroviral Meningitis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 1-8
doi:10.1155/2016/3463909
- Seehusen, D., Reeves, M., Fomin, D. (2003): Cerebrospinal Fluid Analysis. *American Family Physician*, 6, 1103-1108
doi:10.1016/b978-1-4160-9979-6.00781-9
- Sili, U., Kaya, A., Mert, A. (2014): Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *Journal of Clinical Virology*, 60, 112-118
doi:10.1016/j.jcv.2014.03.010
- Skripuletz, T., Pars, K., Schulte, A., Schwenkenbecher, P., Yildiz, Ö., Ganzenmueller, T., Kuhn, M., Spreer, A., Wurster, U., Pul, R., Stangel, M., Sühs, K. (2018): Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study. *BMC Infection Diseases*, 18(238), 1-12
doi:10.1186/s12879-018-3137-2
- Springer, D., Chaturvedi, V. (2010): Projecting Global Occurrence of Cryptococcus gattii. *Emerging Infectious Diseases*, 16(1), 14-20
doi:10.3201/eid1601.090369
- Statistikamt Nord (2020): Statistische Berichte Bevölkerung, Abgerufen am 27. Juni 2020 von: https://www.statistik-nord.de/fileadmin/Dokumente/Statistische_Berichte/bevoelkerung/A_I_2_S/A_I_2_vj_184_Zensus_SH.xlsx
- Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., Koskineni, M., Sainio, K., Salonen, O., Kennedy, P. (2010): Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology*, 17, 999-1009
doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x
- Strelow, V., Peixoto de Miranda, E., Kolbe, K., Framil, J., de Olivera, A., Vidal , J. (2016): Meningococcal meningitis: clinical and laboratorial characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(11), 875-880
doi:10.1590/0004-282X20160143

6. Literaturverzeichnis

Tang, J., Holmes, C., Elsanousi, F., Patel, A., Adam, F., Speight, R., Shenoy, S., Bronnert, D., Stiefel, G., Sundaram, P., Pande, S., Sridhar, A., Kairamkonda, V., Bandi, S. (2016): Cluster of human parechovirus infections as the predominant cause of sepsis in neonates and infants, Leicester, United Kingdom, 8 May to 2 August 2016. *Euro Surveill.*, 21(34), 1-4
doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.34.30326

Tansarli, G., Chapin, K. (2020): Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray®meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 26, 281-290
doi:10.1016/j.cmi.2019.11.016

Tavakoli, N., Nattanmai, S., Hull, R., Fusco, H., Dziguia, L., Wang, H., Duouis, M. (2007): Detection and Typing of Human Herpesvirus 6 by Molecular Methods in Specimens from Patients Diagnosed with Encephalitis or Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(12), 3972-3978
doi:10.1128/JCM.01692-07

Teunissen, C., Petzold, A., Bennet, J., Berven, F., Brundin, L., Comabella, M., Franciotta, D., Frederiksen, J., Fleming, J., Furlan, R., Hinzen, R., Hughes, S., Johnson, M., Krasulova, M., Kuhle, J., Magnone, M., Rajda, C., Rejdak, K., Schmidt, H., van Pesch, V., Wauband, E., Wolf, C., Giovannoni, G., Hemmer, B., Tumani, H., Deisenhammer, F. (2009). A consensus protokol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*, S. 1914-1922
doi:10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2

Thigpen, M., Whitney, C., Messonnier, N., Zell, E., Lynfield, R., Hadler, J., Harrison, L., Farley, M., Reingold, A., Bennett, N., Craig, A., Schaffner W. (2011): Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*, 364, 2016-2025
doi:10.1056/NEJMoa1005384

Thomas, L. (2011): Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. In L. Thomas, & L. Thomas (Hrsg.), *Labor und Diagnose*, 8. Auflage Ausg., Bd. 2, 2148-2169.: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main

Tumani, H., Petereit, H. (2019): *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik S1-Leitlinie*. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber) Abgerufen am 03. 05 2020 von dgn.org Leitlinien:
www.dgn.org/leitlinien

Tumani, H., Marre, R., Korn, K. (2008): *Klinische Infektiologie* (2. Auflage Ausg.). (R. Marre, T. Mertens, M. Trautmann, & W. Zimmerli, Hrsg.) Elsvier GmbH, München

6. Literaturverzeichnis

- Ultsch, B., Köster, I., Reinhold, T., Siedler, A., Krause, G., Icks, A., Schubert, I., Wichmann, O. (2013): Epidemiology an cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ*, 14, S. 1015-1026
doi:10.1007/s10198-012-0452-1
- Valente, C., Hinds, J., Gould, K., Pinto, F., de Lencastre, H., Sa-Leao, R. (2016): Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Streptococcus pneumoniae* multiple serotype carriage Carina Valente. *Vaccine*, 34, 4072-4078
doi:10.1016/j.vaccine.2016.06.017
- van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A., Leib, S., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H., Read, R., Sipahi, O., Brouwer, M. (2016): ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 22, 37-62
doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007
- van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J., Vermeulen, M. (2004): Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*, 351, 1849-1859
doi:10.1056/nejmoa040845
- Ward, K. (2014): Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis: looking back, looking forward. *Inflammatory diseases and infection Review*, 27(3), 349-355
doi:10.1097/WCO.0000000000000085
- Weiss, C. (2013): *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Auflage) Springer-Verlag, Heidelberg
- Wolthers, K., Benschop, K., Schinkel, J., Molenkamp, R., Bergevoet, R., Spijkermann, J., Kraakmann, H., Pajkrt, D. (2008): Human Parechoviruses as an Important Viral Cause of Sepsislike Illness and Meningitis in Young Children. *Clinical Infectious Diseases*, 47, 358-363
doi:10.1086/589752
- Yao, M., Zhou, J., Zhu, Y., Zhang, Y., Lv, X., Sun, R., Shen, A., Ren, H., Cui, L., Guan, H., Wu, H. (2016): Detection of *Listeria monocytogenes* in CSF from Three Patients with Meningoencephalitis by Next-Generation Sequencing. *J Clin Neurol*, 12(4), S. 446-451.
doi:10.3988/jcn.2016.12.4.446
- Yun, K., Park, S., Cho, E., Lee, H. (2019): Clinical features and outcomes of community-acquired late-onset sepsis: Focusing on group B *Streptococcus* and *Escherichia coli*. *Pediatrics International*, 61, 1210-1215
doi:10.1111/ped.14012

7. Danksagung

7 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Frank Leypoldt, für die hervorragende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit und für die Überlassung dieses interessanten Themas, das mir einen Einblick in die Neurologie ermöglicht hat.

Bei Herrn Professor Dr. Ralf Junker möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit am Institut für klinische Chemie zu erstellen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre immerwährende moralische Unterstützung und die beständige Geduld während der Anfertigung dieser Arbeit.

8 Veröffentlichung

Ivanova, K., Dargvainiene, J., Leypoldt, F. (2022, 01.- 05. November). Frequenz und Erregerspektrum meningitischer und meningoenzephalitischer Erkrankungen in Norddeutschland [Online-Posterpräsentation]. Neurowoche 2022, Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin, Deutschland.

<https://www.dgnvirtualmeeting.org/?view=image&format=raw&type=orig&id=607#!users/1077035>