

## Einleitung

### Klinischer Hintergrund

Den Fall einer unbehandelten bakteriellen Meningitis beschreibt Thomas Mann in *Doktor Faustus* (Anhang). Vor Einführung der antibiotischen Therapie verlief sie fast immer tödlich. Die Entdeckung der Antibiotika änderte dies rasant. Seither ist die Prognose deutlich besser. Bei der Pneumokokken-Meningitis sterben aber über die letzten Jahrzehnte unverändert bis zu 34 % der Patienten [1, 2]. Nur etwa die Hälfte der Überlebenden übersteht die Meningitis in einem zufriedenstellenden Zustand [2, 3, 4, 5].

Durch die Impfung ist die *Haemophilus-influenzae*-Meningitis in entwickelten Ländern selten geworden. Nun ist bei Kindern mit 25 – 31 % und Erwachsenen mit 37 – 62 % der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis *Streptococcus pneumoniae* (Abb. 1) der häufigste Erreger. An zweiter Stelle steht *Neisseria meningitidis* (13 – 31 % bei Erwachsenen [1, 4]). Der häufigste Meningitis-Verursacher hat außerdem die schlechteste Prognose: nicht nur ist die Letalität der Pneumokokken-Meningitis mit 21 – 34 % [1, 2, 4] höher als bei anderen Erregern, auch die bleibenden Schäden sind deutlich häufiger. Schwere klinische Komplikationen sind erhöhter intrakranieller Druck als Folge von Hirnödem und Hydrozephalus, vaskuläre Komplikationen und Sepsis, die zu neuronalem Schaden beitragen und für bleibende Behinderung verantwortlich sind [1, 3, 5, 6, 7, 8, 9]. Bei Kindern ist die bleibende Innenohrschwerhörigkeit lange bekannt. Zu dieser kommt es auch bei bis zu 25 % der Erwachsenen mit Pneumokokken-Meningitis [2, 5].

Da die Prognose seit Jahrzehnten im wesentlichen unverändert ist und der Liquor in der Regel innerhalb von Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie steril ist [10], wird eine Verbesserung der Prognose nicht von neuen, besseren Antibiotika erwartet, sondern von adjuvanten Therapien, die in die pathophysiologische Kaskade eingreifen [7, 8, 9, 11, 12]. Einen wesentlichen Anteil an der Schädigung des Gehirns hat die Abwehrreaktion. Sie wird durch

die antibiotische Therapie verstärkt, da die gewünschte Lyse der Bakterien zur raschen Freisetzung proinflammatorisch wirksamer bakterieller Bestandteile führt [13, 14, 15, 16, 17]. Mit steigender Konzentration der Zellwandbestandteile im Liquor steigt die Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Verlaufs der Pneumokokken-Meningitis [18]. Als wirksam ist inzwischen die begleitende Behandlung mit Dexamethason etabliert, die die Letalität der Pneumokokken-Meningitis von 34 auf 14 % senkt [2]. Spezifische Eingriffe setzen eine weitere Aufklärung der Entzündungskaskade der Pneumokokken-Meningitis voraus.

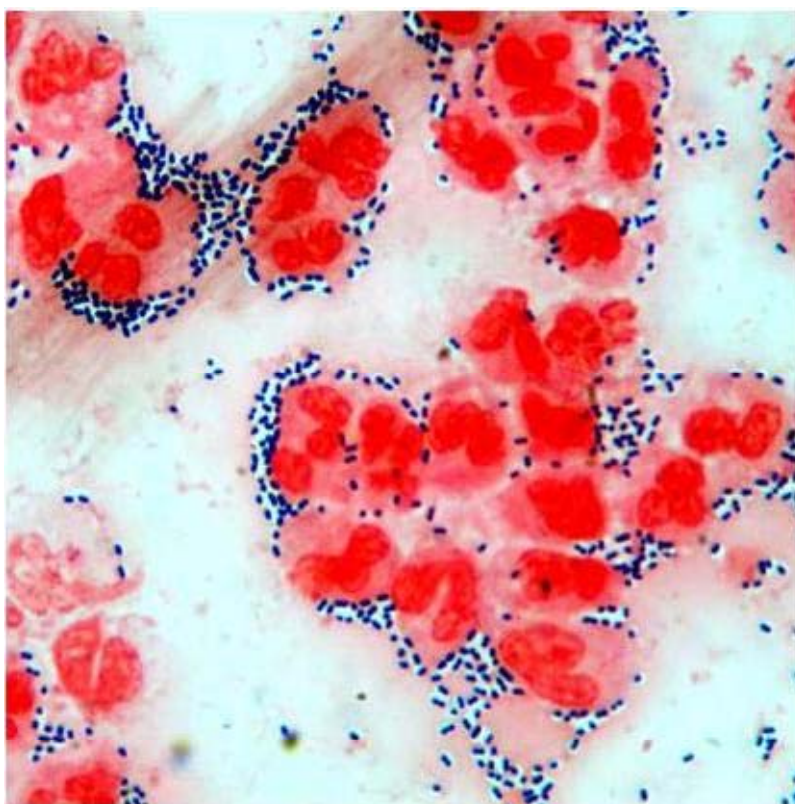


Abbildung 1. Streptococcus pneumoniae als typische Gram-positive Diplokokken mit Polysaccharidkapsel im Liquor eines Patienten mit Pneumokokken-Meningitis (herzlichen Dank an Frau PD Dr. E. Halle, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité, Berlin).

### **Pathophysiologie der ambulant erworbenen Pneumokokken-Meningitis**

Bei einer Meningitis gelangen die Erreger in das Gehirn. Am Anfang steht die Besiedlung des Nasopharynx. Nach Translokation der Bakterien in das Blut und Bakteriämie erfolgt die Invasion des Gehirns. Die exakten Mechanismen sind nicht ausreichend geklärt.

Zwei Hauptmechanismen wurden vorgeschlagen, wie die bakterielle Meningitis das Gehirns schädigt (Abb. 2): 1) direkte toxische Effekte der Bakterien, zum Beispiel durch Pneu-

molysin und  $H_2O_2$  der Pneumokokken [19, 20, 21] und 2) die überschießende Körperabwehr, die durch bakterielle Bestandteile, vor allem Zellwandbestandteile ausgelöst wird [7, 11, 22].

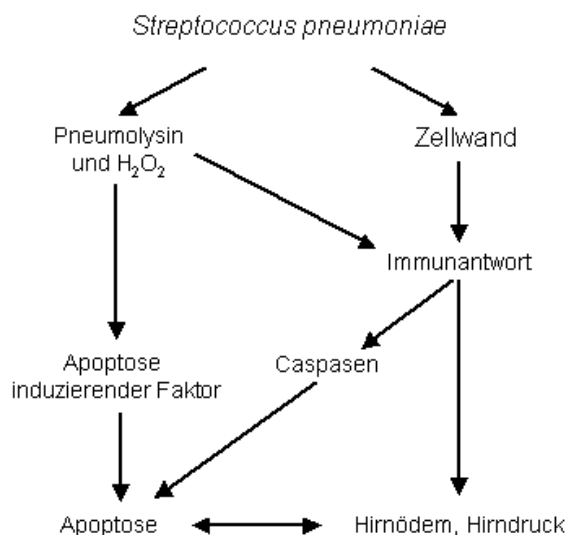


Abbildung 2. Pathophysiologie der Pneumokokken-Meningitis – Teil 1. Die Schädigung des Gehirns geschieht auf zwei Wegen: einerseits durch direkte toxische Wirkung bakterieller Substanzen, andererseits durch die überschießende Immunantwort.

Die Freisetzung von Zellwandbestandteilen wird durch die antibiotische Therapie verstärkt [13, 14, 15, 16, 17]. Gereinigte bakterielle Zellwandbestandteile lösen eine meningeale Entzündung aus, die der durch lebende Bakterien vergleichbar ist. Sie ist charakterisiert durch das Einwandern von Leukozyten, Erhöhung des intrakraniellen Drucks und Veränderungen des zerebralen Blutflusses [22, 23, 24].

Da das in der vorliegenden Arbeit verwendete Tiermodell der Pneumokokken-Meningitis mit gereinigten Zellwandbestandteilen von Pneumokokken (PCW) arbeitet, wird im weiteren die überschießende Abwehrreaktion dargestellt. Ein vereinfachtes Schema stellt die Abbildung 3 dar.

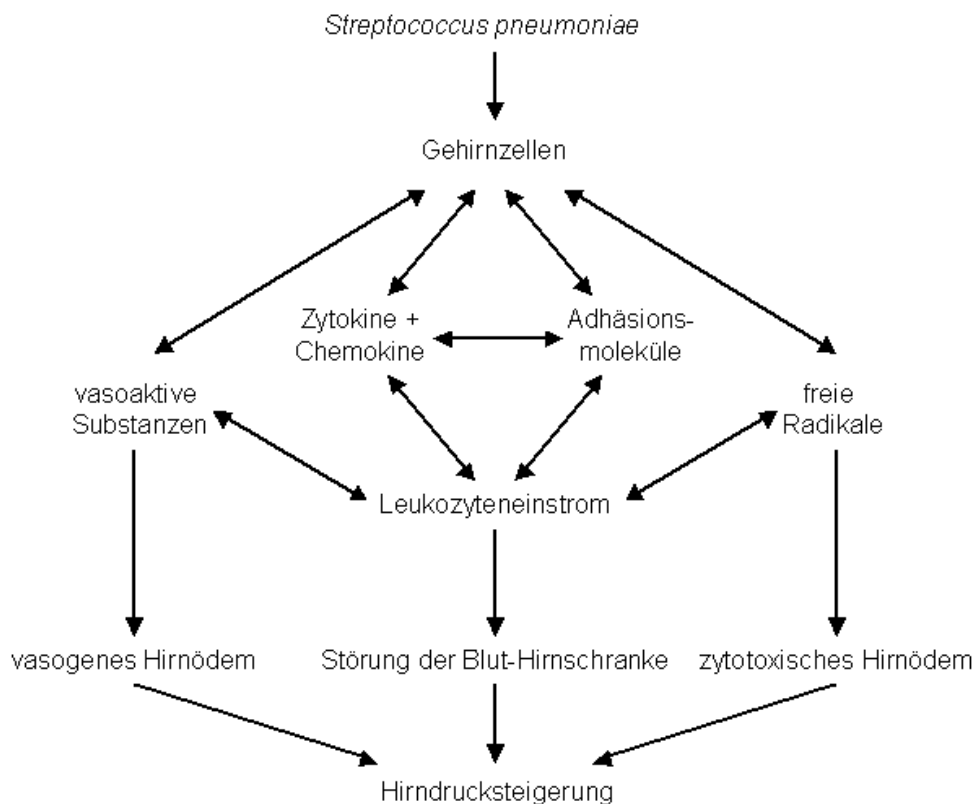


Abbildung 3. Pathophysiologie der Pneumokokken-Meningitis – Teil 2. Stimulation zerebraler Endothel- und anderer Gehirnzellen führt zu Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen und zu Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen, über die Leukozyten in Gehirn und Liquor einwandern. Die Störung der Blut-Hirn-Schranke, vasoaktive Substanzen und freie Radikale führen zu Hirnödemen und Hirndrucksteigerung. In dieser hierarchisch dargestellten Kaskade gibt es viele Querverbindungen.

## Rezeptoren

Es wurden verschiedene Mechanismen postuliert, wie Pneumokokken beziehungsweise ihre Bestandteile erkannt werden. Überraschenderweise ist das Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LBP), dessen Rolle bei der Abwehr gram-negativer Bakterien seit langem bekannt ist, auch an der Reaktion auf Pneumokokken beteiligt und verstärkt *in vitro* deren Wirkung auf Endothelzellen und Makrophagen des Gehirns; analog ist bei experimenteller Pneumokokken-Meningitis der Leukozyteneinstrom in den Liquor von Mäusen, denen das LBP fehlt, signifikant reduziert [25].

Auch scheint CD14, ein weiteres Molekül für die Erkennung bakterieller Muster, am Anfang der Immunantwort auf Pneumokokken wichtig [26]. Es ist in Liquor und Serum von Meningitis-Patienten erhöht [27]. Sehr wahrscheinlich gibt es CD14-abhängige und CD14-

unabhängige Mechanismen [26, 28, 29].

Über den Toll-like Rezeptor 2 (TLR-2) führen Pneumokokken und ihre Zellwandbestandteile zur Aktivierung von NF- $\kappa$ B [25, 30, 31, 32, 33]. Allerdings sind die Letalität, das bakterielle Wachstum und die entzündlichen Veränderungen der Meningitis durch lebende Pneumokokken bei Mäusen, denen der TLR-2 fehlt, erhöht [34]. Auch wenn als sicher gelten kann, dass der TLR-2 einer der wichtigsten Rezeptoren in der frühen Entzündungsantwort ist, gibt es sicher noch weitere Rezeptoren, die die Entzündungskaskade initiieren können.

### **Signalkaskade**

Die Aktivierung von TLR-2 und PAF-Rezeptoren durch Pneumokokken-Liganden führt zu einer Reihe von intrazellulären Signalkaskaden, von denen nur ein kleiner Teil verstanden ist. Dennoch ergeben sich hier Möglichkeiten, gezielt in die pathophysiologische Kaskade einzugreifen. Damit könnte es möglich werden, proinflammatorische Mechanismen zu bremsen, ohne antiinflammatorische Mechanismen zu behindern.

*In vitro* führen Pneumokokken bzw. ihre Zellwandbestandteile zu einer Aktivierung von Signalkaskaden, und zwar der erk1/2- (p44/p42) und p38-MAPK (Mitogen aktivierte Proteinkinasen) in Astrozyten [29], Mikroglia [35] und zerebralen Endothelzellen [25]. Über diese Wege ist *in vitro* die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen in Mikroglia hemmbar [35]. Die Blockade des erk1/2-Weges reduziert TNF- $\alpha$ , wohingegen die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) unbeeinflusst ist; umgekehrt vermindert die Hemmung des p38-Weges die NO-Produktion, aber nicht TNF- $\alpha$  [36]. Ob es übergeordnete Mechanismen gibt, die diese Unterschiede erklären, ist bislang ungeklärt.

### **Zytokine**

Pro- und antiinflammatorische Zytokine sind wichtige Bestandteile des immunologischen Regulationsnetzwerks. Tumor-necrosis-factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

und IL-6 sind im Liquor von Patienten mit Pneumokokken-Meningitis und von Tieren mit experimenteller Meningitis erhöht [37, 38].

Die Hemmung von TNF- $\alpha$  reduziert den Leukozyteneinstrom bei Pneumokokken-Meningitis [39]. Aber selbst mit knock-out-Tieren wurde die Rolle von TNF- $\alpha$  bei Pneumokokken-Meningitis nicht geklärt: TNF- $\alpha$ -defiziente Tiere verstarben früher als Wildtypiere, aber weder Rekrutierung von Leukozyten noch Bakteriendichte unterschieden sich [40].

### **Leukozyten-Endothel-Interaktion**

Das Einwandern von Granulozyten in das Gehirn ist ein Schlüsselprozess der bakteriellen Meningitis. Klinisch korreliert die Prognose negativ mit der Höhe der Liquorzellzahl [3]. Daraus ergibt sich, dass die Verminderung des Leukozyteneinwanderns in das ZNS ein vielversprechender Ansatz einer adjuvanten Therapie ist [7, 8, 11].

Die Extravasation von Leukozyten läuft in allen Geweben in mehreren Stufen ab. In der Nähe der Gefäßwand treibende Leukozyten werden, wenn die entsprechenden Adhäsionsmoleküle auf Endothel und Leukozyt vorhanden sind, abgebremst und rollen dem Endothel entlang. Dieses Leukozytenrollen, das überwiegend in postkapillären Venolen stattfindet, wird durch Adhäsionsmoleküle aus der Familie der Selektine und ihre Bindungsproteine vermittelt. Durch das Rollen werden Endothel und Leukozyten aktiviert. Dies führt unter anderem dazu, dass weitere Adhäsionsmolekülfamilien aktiviert werden, die das feste Anhaften der Leukozyten an das Endothel bewirken. Erst wenn diese beiden Schritte vollzogen sind, wird über weitere Adhäsionsmoleküle die Leukozytenevasion vermittelt. Diese Schritte erfolgen im wesentlichen in allen Geweben ähnlich, wobei es bezüglich der beteiligten Moleküle organspezifische Unterschiede zu geben scheint [41].

Auch für die bakterielle Meningitis ist die Abfolge des Leukozyten-Rollens gefolgt vom Anhaften und Austreten in das Gehirnparenchym gezeigt [42, 43].

## **Freie Radikale**

Wie bei Modellen anderer Hirnerkrankungen [44, 45, 46] spielen auch bei der bakteriellen Meningitis freie Radikale und oxidative Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Gewebsschädigung und den Blutflussveränderungen [7, 23, 47, 48]. Freie Sauerstoff- und Stickstoffradikale sind an der Beseitigung der Bakterien beteiligt, führen aber auch zu direkter Schädigung von Gehirnzellen [7, 8]. So reduzieren verschiedene Ansätze, über die freie Radikale vermindert werden, intrakranielle Komplikationen in verschiedenen Modellen der bakteriellen Meningitis [23, 49, 50, 51].

Die Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) vermindert die Entzündung der experimentellen Pneumokokken-Meningitis ab [52]. Sie ist in iNOS-knock-out-Mäusen schwächer [47, 53]. Im Gegensatz dazu verstärkt der genetische Defekt der endothelialen NO-Synthase (eNOS) die Störung der Blut-Hirn-Schranke und entzündlichen Komplikationen [54]. Also kommt der eNOS eine protektive, der iNOS eine schädigende Rolle zu.

Sauerstoff- und Stickstoffradikale reagieren schnell miteinander und bilden Peroxinitrit, einen Metaboliten mit Neurotoxizität. Bei bakterieller Meningitis ist es im Liquor als Nitrotyrosin bei Patienten und tierexperimentell nachweisbar und korreliert mit einer schlechten Prognose [55]. Peroxinitrit findet sich in Leukozyten, Meningen und penetrierenden Blutgefäßen [56]. Es ist noch nicht geklärt, welche Zellen bei der bakteriellen Meningitis freie Radikale produzieren und ob möglicherweise die Pneumokokken selbst eine wichtige Quelle sind.

## **Adjuvante Therapie bei etablierter Entzündung**

In der klinischen Situation sind zu dem Zeitpunkt, da ein Meningitis-Patient symptomatisch wird, größere Teile der dargestellten Entzündungskaskade abgelaufen. Deswegen kann ein gezielter Eingriff in die Signalkaskaden, der beispielsweise nur die Produktion von TNF- $\alpha$  verringert, die Immunantwort nur bedingt begrenzen. Möglicherweise sind deswegen adjuvante Therapien, die an mehreren Punkten angreifen – so unsauber sie vom grundlagen-

wissenschaftlichen Standpunkt aus sind – klinisch mehr Erfolg versprechend.

Glukocorticoide sind seit langem im Tiermodell der bakteriellen Meningitis als effektive adjuvante Therapie bekannt. (z.B. [57, 58]). Inzwischen ist auch klinisch für die Pneumokokken-Meningitis des Erwachsenenalters gezeigt, dass die begleitende Behandlung mit Dexamethason die Letalität und die Häufigkeit schwerer Behinderung halbiert und die Häufigkeit der Innenohrschwerhörigkeit um 30 % senkt [2]. Dennoch gibt es auch weitere kritische Stimmen zum Einsatz von Cortison bei der bakteriellen Meningitis [59, 60, 61, 62]. Dexamethason vermindert bei der Pneumokokken-Meningitis die Liquorkonzentration von Vancomycin [63], so dass es nicht zusammen mit Vancomycin gegeben werden sollte. Auch erhöht es tierexperimentell die neuronale Apoptose im Hippokampus [64, 65]. In wie weit diese, auch bei Patienten nachweisbare [66], neuronale Apoptose klinisch bedeutsam ist, beispielsweise durch häufigere oder schwerere neuropsychologische Defizite nach ausgestandener Meningitis, ist momentan nicht ausreichend beurteilbar.

Eine ähnlich unspezifisch eingreifende Methode ist die induzierte Hypothermie, die klinisch bei schwersten Schädel-Hirn-Traumen und malignen Hirninfarkten eingesetzt wird [67, 68, 69].

### **Meningitis in anderen klinischen Zusammenhängen**

Während für die ambulant erworbene, „einfache“ bakterielle Meningitis adjuvante Therapien greifbar nahe bzw. etabliert [2] sind, gibt es für die Meningitis in anderen Zusammenhängen keinerlei Ansätze. Aus diesem Grund hat sich in den letzten Jahren mein wissenschaftlicher Schwerpunkt von der Pneumokokken-Meningitis weg und zu einer klassischen hämatogenen Meningitis, der bakteriellen Meningitis bei Endokarditis, hin gewandelt, deren klinische Charakteristika an eigenen Patienten und aus der Literatur erarbeitet wurde.

Weitere wichtige, wissenschaftlich wenig beachtete Meningitisformen sind die nosokomiale und die posttraumatische Meningitis.