

Diskussion

Die Tatsache, dass sich die Prognose der behandelten Pneumokokken-Meningitis in den letzten Jahrzehnten sich nicht wesentlich gebessert hat, wird darauf zurückgeführt, dass die immunologische Reaktion für einen erheblichen Teil des Schadens verantwortlich ist [7, 8, 9, 11, 12, 85]. Die antibiotische Behandlung der bakteriellen Meningitis führt zu einer effizienten Abtötung der Bakterien in kurzer Zeit [10]. Dadurch werden bakterielle Bestandteile und Toxine frei, die zu einer massiven Aktivierung der Immunantwort führen. [13, 14, 15]. In experimentellen Meningitis-Modellen lässt sich die dadurch zunehmende Leukozytenzahl und die steigende TNF- α - und Laktat-Konzentration im Liquor nachweisen [14, 17, 85]. Eine Verbesserung der Prognose der Pneumokokken-Meningitis ist also nicht von besser wirksamen antibiotischen Substanzen zu erwarten, sondern von adjuvanten Therapien, die die Immunreaktion beeinflussen. Die begleitende Dexamethason-Behandlung senkt die Letalität der Pneumokokken-Meningitis von 34 auf 14 % [2] und ist klinisch etabliert [86, 87].

Die adjuvante Dexamethason-Behandlung ist bei Pneumokokken-Meningitis effektiv, aber nicht unumstritten [59, 60, 61, 62, 63]. Tierexperimentell verstärkt es die neuronale Apoptose im Hippokampus [64, 65]. Die klinische Bedeutung der auch bei Patienten nachweisbaren [66], neuronalen Apoptose ist momentan noch unklar. Schließlich hemmt Dexamethason auch nützliche Mechanismen, wie die Apoptose von Granulozyten [88]. Aus diesen Nachteilen ergibt sich, dass wir noch bessere adjuvante Strategien dringend benötigen. Gezielte Eingriffe setzen allerdings ein molekulares Verständnis der Pathophysiologie voraus.

Pathophysiologie der ambulant erworbenen Pneumokokken-Meningitis

Signalkaskade

Auch wenn bei der bakteriellen Meningitis bislang nur ein Teil der Signalkaskaden verstanden ist, scheint sicher, dass über Toll-like Rezeptoren (TLR), z.B. TLR-2 und TLR-9, die MyD88-abhängig sind [89], die Signalvermittlung angeschaltet wird. Unterhalb der

Rezeptoren werden MAPK (Mitogen aktivierte Proteinkinase), wie erk1/2- (p44/p42) und p38-MAPK [25, 29, 32, 35, 36], aktiviert. Interventionen in die MAPK vermittelte Signaltransduktion mit Tyrphostin AG126 reduzieren die Entzündungsreaktion in der experimentellen Pneumokokken-Meningitis der Ratte [75]. Nachgeschaltet kommt es zu einer NF- κ -Aktivierung [25, 30], die durch Pneumokokken zuerst in Monozyten des Menschen und der Maus gezeigt wurde [90]. Auch *in vivo* aktivieren Pneumokokken NF- κ B; die pharmakologische Hemmung von NF- κ B reduziert den Leukozyteneinstrom bei experimenteller Pneumokokken-Meningitis [31].

Wichtig ist nun, zu klären, über welche Rezeptoren welche Signalkaskaden aktiviert und welche weiteren Mechanismen angeschaltet werden. Es ist davon auszugehen, dass mehrere komplexe Signalwege durch bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipoteichonsäure, Peptidoglycan und Teichonsäure und durch bakterielle DNA, aber auch durch Toxine oder bakterielle Oxidation bedient werden. Redundante Signalwege erschweren zwar die Klärung der Zusammenhänge und später in der Klinik die gezielte Inhibition, versetzen den menschlichen Körper aber in die Lage, auf bakterielle Invasion auf mehreren Ebenen zu antworten. Dennoch zeichnen sich Möglichkeiten ab, bei der Pneumokokken-Meningitis gezielt proinflammatorische Aktivierungswege zu hemmen, ohne nützliche antiinflammatorische Mechanismen und Reparaturmechanismen zu behindern.

Zytokine

Tumor-necrosis-factor- α (TNF- α), Interleukin 1- β (IL1- β) und IL6 sind zentrale Mediatoren der Entzündungsreaktion und sind auch bei der Pneumokokken-Meningitis von Bedeutung. Im Liquor sind sie sowohl bei Patienten als auch im Tiermodell erhöht [37, 38].

Über die Signalkaskade bei der Pneumokokken-Meningitis wird die Produktion proinflammatorischer Zytokine gesteuert, mit einem gezielten Eingriff lässt sich die Zytokinproduktion drosseln [31, 32, 35, 36, 75]. Die Hemmung von NF- κ B reduziert bei

experimenteller Meningitis die Produktion proinflammatorischer Interleukine [31, 91].

Die Inhibition von TNF- α durch Antikörper reduzieren den Leukozyteneinstrom bei experimenteller Pneumokokken-Meningitis im Kaninchen [39]. Allerdings war in TNF- α -defizienten Mäusen die Rekrutierung von Leukozyten bei experimenteller Meningitis unverändert [40], sodass davon auszugehen ist, dass hier auch noch andere Mediatoren, z. IL-8 [92], von Bedeutung sind. Außerdem induziert speziesspezifischer TNF- α im Tiermodell akut (bis sechs Stunden) nur einen geringen Teil der entzündlichen Veränderungen der Pneumokokken-Meningitis, potenziert allerdings die Wirkung einer sehr niedrigen Konzentration von Pneumokokken-Zellwandbestandteilen [79]. In dieser Arbeit wurde erstmals nachgewiesen, dass bakterielle Bestandteile und immunologische Mechanismen beim Schaden der bakteriellen Meningitis eng zusammenspielen. Diese Arbeiten legen den Schluss nahe, dass TNF- α ein zentraler Kofaktor der Pneumokokken-Meningitis ist, der möglicherweise über die Hochregulation intra- und extrazellulärer Rezeptoren wirksam ist. Dieses Zusammenspiel ist klinisch wichtig, da sich nach antibiotischer Behandlung exakt diese Situation mit persistierend hohem TNF- α -Spiegel [32, 39, 89] und großen Mengen von Zellwandkomponenten [18] im Liquor findet.

Während TNF- α an der Kontrolle des Bakterienwachstums unbeteiligt scheint [40], kommt hier wahrscheinlich IL1- β die zentrale Rolle zu: bei IL1-Rezeptor-defizienten Mäusen sind die Bakterientiter bei Pneumokokken-Meningitis im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen erhöht [93].

Leukozyten-Endothel-Interaktion

Das Einwandern von Leukozyten in Liquor und Gehirn ist ein wesentliches klinisches Charakteristikum der bakteriellen Meningitis. Die Hemmung des Eintritts der Leukozyten ins Gewebe kann auf verschiedenen Stufen durchgeführt werden.

Das Leukozyten-Rollen ist auch bei experimenteller Meningitis im Gehirn nachweisbar

[42, 43]. Seine Hemmung reduziert bei experimenteller Meningitis erwartungsgemäß die Liquorpleozytose, aber auch Blutflussveränderungen im Gehirn, die Entwicklung des Hirnödems und die Hirndrucksteigerung [43, 71, 94, 95], die klinisch bedeutende Parameter sind. Die mit anderer Indikation vielfach klinisch verwendeten Heparinoiden wären ein möglicher und zumindest experimentell effektiver Weg, die Hemmung des Leukozyten-Rollens bei der Behandlung von Meningitis-Patienten klinisch umzusetzen [43, 71, 95].

Auf der Stufe des Leukozyten-Anhaftens ist ein Angriff auf der Seite der Leukozyten [96, 97, 98] ähnlich wirksam wie auf der Seite des Endothels [70]. Dies reduziert im Tiermodell neben Blutflussveränderungen, Hirnödem- und Hirndruckentwicklung auch die Letalität sowie die neuronale Apoptose im Hippokampus [99].

Für das Eindringen der Granulozyten durch die Basalmembran ins Gewebe sind wahrscheinlich Metalloproteinasen entscheidend [100, 101, 102, 103]. Sie sind im Liquor von Patienten mit bakterieller Meningitis erhöht und korrelieren zum Teil mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf [104].

Adjuvante Therapie bei etablierter Entzündung

In der klinischen Situation ist bis heute allerdings nur Dexamethason erfolgreich. Dieser Therapieansatz beeinflusst die Entzündungskaskade an nahezu allen bisher dargelegten Schritten. Zudem behandeln wir in der Klinik Patienten, bei denen schon ein wesentlicher Teil der Kaskade abgelaufen ist. In dieser Situation geht es im wesentliche darum, die Triggerung der Immunantwort durch die Lyse der Bakterien, die wir mit den Antibiotika effektiv erreichen, zu vermindern. Die adjuvante Dexamethason-Behandlung bei Pneumokokken-Meningitis wird daher vor der Gabe der ersten antibiotischen Dosis empfohlen [2, 86, 87].

Bei anderen Erkrankungen mit entzündlicher Komponente und der Entwicklung von Hirnödem hat sich der Einsatz von Hyperthermie als vielversprechend erwiesen. Die induzierte milde Hypothermie reduziert zerebralen Metabolismus und Sauerstoffverbrauch

sowie erhöhten Hirndruck [105, 106]. Mechanistisch ist eine allgemeine Verlangsamung des zerebralen Metabolismus anzunehmen. Zur der Verlängerung der Hypoxietoleranz des Gehirns während Herzoperationen, bei schwerstem Schädel-Hirn-Trauma und bei raumfordernden Hirninfarkten wird sie klinisch eingesetzt [67, 68, 69]. Die Hypothermie hat vielfältige immunologische Effekte [107, 108, 109, 110, 111, 112]. Im experimentellen Modell ist sie auch bei Pneumokokken-Meningitis wirksam, selbst wenn sie erst bei bereits etablierter Meningitis begonnen wird [80]. Ein Effekt bei der Behandlung von Meningitis-Patienten allerdings müsste in klinischen Studien nachgewiesen werden, zumal die Hypothermie in klinischen Studien mit Schädel-Hirn-Trauma-Patienten enttäuschte [69, 113]. Problematisch könnte wie bei den anderen klinischen Einsatzgebieten die nötige Sedierung und eventuelle Intubation mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen sein. Klinisch ist der Einsatz der Hypothermie bei Meningitis nicht systematisch untersucht.

Meningitis als Manifestation der Endokarditis.

Bei 7 % der Patienten ist die infektiöse Endokarditis durch eine Meningitis kompliziert. Für diese Form der bakteriellen Meningitis gibt es keine adjuvanten Therapieansätze. Klinisch war es mein Ziel diese Form der Meningitis zuerst deskriptiv in unseren Patientengut zu untersuchen. Diese ersten Daten in Zusammenschau mit der publizierten Literatur sollen die Frage klären, ob auch hier adjuvante Therapien notwendig sind und ob die Übertragung von primären Meningitis-Formen sinnvoll sein könnte.

Die Meningitis ist nach dem embolischen Hirninfarkt die zweithäufigste neurologische Komplikation [81]. Die diagnostische Bedeutung wird bei diesen Patienten dadurch unterstrichen, dass die zugrundeliegende Endokarditis nicht selten erst post mortem diagnostiziert wird [82]. Die Letalität der Meningitis bei Endokarditis ist nicht abzuschätzen, weil es dazu keine systematisch erfassten Daten gibt. Auch fast 120 Jahren nach William Osler's Vorlesung über die maligne Endokarditis [84] erscheint die meningeale Beteiligung unterschätzt.

Bei der bakteriellen Meningitis bei Endokarditis wären ähnliche adjuvante Strategien wie bei der ambulant erworbenen Meningitis denkbar. Allerdings fehlen hierzu grundlagenwissenschaftliche Vorarbeiten. Bislang gibt es eine einzige Arbeit, die Dexamethason bei infektiöser Endokarditis prüfte [114]: experimentell verminderte es das Ausmaß der Aortenklappendestruktion signifikant und beeinträchtigte die Wirkung der Antibiotika auf die Bakterien nicht; die Letalität in diesem Modell war allerdings mit und ohne Dexamethason gleich. Über das Auftreten von neurologischen Komplikationen wurde nicht berichtet.