

Aus der Abteilung Neurologie  
(Prof. Dr. med. M. Bähr)  
im Zentrum Neurologische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Tau- und S-100b-Protein in der Differenzialdiagnose der bakteriellen Meningitis**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Christoph Michael Goerdts  
aus  
Mannheim

Göttingen 2012

<b>Dekan:</b>	Prof. Dr. med. M. P. Schön
<b>I. Berichterstatter:</b>	PD Dr. med. H. Schmidt
<b>II. Berichterstatter/in:</b>	Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. H. Eiffert
<b>III. Berichterstatter/in:</b>	Prof. Dr. rer. nat. P. Virsik-Köpp
<b>Tag der mündlichen Prüfung:</b>	08.10.2012

1. Einleitung	1
1.1. Vorbetrachtungen	1
1.2. Inzidenz und Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis	2
1.3. Klinische und paraklinische Befunde der bakteriellen Meningitis	5
1.3.1. Klinische Befunde	5
1.3.2. Paraklinische Befunde	6
1.4. Inzidenz und Erregerspektrum der akuten Virusmeningitis	9
1.5. Klinische und paraklinische Befunde der Virusmeningitis	10
1.6. Nosokomiale Meningitis und Ventrikulitis	10
1.7. Tau-Protein	11
1.8. S-100b-Protein	12
1.9. Tau- und S-100b-Protein in der Meningitisdiagnostik	13
1.10. Ziel der Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Akquisition der Patienten und der Liquores	15
2.2. Auswertung der Krankenblätter	17
2.3. Messung der Tau-Protein-Werte im Liquor	17
2.4. Messung der S-100b-Protein-Werte im Liquor	19
2.5. Deskriptive und vergleichende Statistik	21
2.6. Grenzwertbestimmung und Ermittlung der diagnostischen Wertigkeiten von Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor	22

3.	Darstellung der eigenen Untersuchungen	24
3.1.	Patienten	26
3.2.	Routineparameter zur Differenzierung bakterieller und viraler Meningitiden	27
3.3.	Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor zur Differenzierung bakterieller und viraler Meningitiden	36
3.4.	Sensitivität und Spezifität von Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor, ROC-Kurven, Grenzwertbestimmung	38
3.5.	Korrelation des Glasgow Coma Scale (GCS) und des Glasgow Outcome Scale (GOS) mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis	41
3.5.1.	Korrelation des GCS mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis	41
3.5.2.	Korrelation des GOS mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis	43
3.6.	Tau-Protein, S-100b-Protein und Routineparameter bei einzelnen Erregergruppen	45
3.7.	Tau-Protein, S-100b-Protein und Routineparameter in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis oder Ventrikulitis bei externer Ventrikeldrainage	47
3.8.	Einzelfälle mit gesicherter bakterieller Meningitis ohne adäquaten Anstieg der Laborparameter	49

4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur	51
4.1. Methodendiskussion	51
4.2. Ergebnisdiskussion	52
4.2.1. Tau-Protein	53
4.2.2. S-100b-Protein	54
4.3. Routineparameter im Vergleich mit Tau-Protein und S-100b-Protein	55
4.4. Tau-Protein, S-100b-Protein und Routineparameter im Vergleich einzelner Erreger bei bakterieller Meningitis	61
4.5. Korrelation des Tau-Proteins, des S-100b-Proteins und der Routineparameter mit dem Glasgow Coma Scale (GCS) und dem Glasgow Outcome Scale (GOS)	62
4.6. Tau-Protein und S-100b-Protein bei Patienten mit gesicherter Meningitis oder Ventrikulitis unter externer Ventrikeldrainage, Lumbaldrainage, oder Ventrikulo-peritonealen Shuntsystemen	63
4.7. Patienten mit bakterieller Meningitis und falsch-negativem oder falsch-positivem Ergebnis der S-100b-Protein Messung	64
4.8. Klinische Relevanz der Ergebnisse	65
5. Zusammenfassung	67
6. Abkürzungsverzeichnis	68
7. Literaturverzeichnis	70

## 1. Einleitung

---

### 1. Einleitung

#### 1.1. Vorbetrachtungen

Entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems werfen während der Initialphase verschiedene diagnostische und differenzialdiagnostische Probleme auf. Es sind dabei erregerbedingte von nicht infektiösen Ursachen wie beispielsweise einer autoimmun bedingten zerebralen Vaskulitis, einer Neurosarkoidose, einer medikamentös induzierte Meningitis oder einer Meningeosis carcinomatosa abzugrenzen (Pfister 2002). Zur Klärung der Ätiologie des meningitischen Syndroms tragen klinische Symptomatik, klinisch-chemische Liquor- und Serumparameter, Mikroskopie, Bakterienkultur und andere mikrobiologische Verfahren sowie bildgebende Methoden wie die Computer- und Magnetresonanztomografie bei. Zusätzlich geben bestehende Vorerkrankungen wie angeborene oder erworbene Immunschwäche, Splenektomie, traumatische Läsionen der Schädelbasis oder chronische Innenohrerkrankungen wertvolle Hinweise auf ein infektiöses Geschehen. Bei einer bakteriell infektiösen Ätiologie ist ein Therapiebeginn binnen kurzer Zeit nach Beginn der Symptome zwingend notwendig (Frosch 2003). Daher ist eine schnelle und sichere Diagnostik die Voraussetzung für das richtige Behandlungsregime. Besteht bei einem Patienten ein meningoenzephalitisches Bild mit entsprechender Symptomatik und einem eindeutigen Liquorbefund, ergeben sich selten differenzialdiagnostische Probleme (Pfister et al. 1993).

Es ergeben sich jedoch Schwierigkeiten, eine bakterielle von einer viralen Genese sicher abzugrenzen, wenn die laborchemischen Parameter wie Leukozytenzahl, Laktat und Gesamteiweiß im Liquor erst verspätet ansteigen oder aber den üblichen Grenzwert unterschreiten.

Im Kindesalter reduziert die sichere Diagnose einer viralen Krankheitsursache nicht nur die Krankenhausverweildauer, sondern auch in erheblichem Maß die Dauer einer antibiotischen Therapie (Ramers et al. 2000). Daten für Patienten im Erwachsenenalter liegen derzeit nicht vor.

## 1. Einleitung

---

### 1.2. Inzidenz und Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis

Die bakterielle Meningitis tritt heute weltweit mit etwa 1,2 Millionen Fällen pro Jahr auf. Die Letalität liegt bei guter intensivmedizinischer Versorgung etwa bei 10-28%. In Deutschland erkranken jährlich ca. eine Person von 100.000 Einwohnern an einer Meningokokkenmeningitis und etwa 1-2 Personen an einer Pneumokokkenmeningitis. Im Gegensatz dazu erkranken bei Kindern bis 5 Jahren 3,9 von 100.000 jährlich an einer Pneumokokkenmeningitis. In Entwicklungsländern ist die Zahl der Neuerkrankungen deutlich höher (WHO 2000).

Die Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ B sind seit Einführung von HiB-Konjugat-Impfstoffen in den letzten 10 Jahren stark rückläufig. In Deutschland erkrankt im Schnitt nicht einmal ein Kind von 100.000 im Jahr (Noack et al. 2000). Demzufolge ist das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten von 1986 bis 1995 von 9 auf 25 Jahre angestiegen. Die Effektivität der Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ B hatte zudem zur Folge, dass *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis* inzwischen die häufigsten Erreger im Erwachsenen- wie auch im Kindesalter darstellen (Wenger et al. 1990, Schuchat et al. 1997).

Neben Meningokokken und Pneumokokken werden in etwa 5-10% der Patienten *Listeria monocytogenes*, in 1-9% Staphylokokken, in etwas weniger als 10% der Kranken Enterobakterien einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und in 1-3% der Fälle *Haemophilus influenzae* nachgewiesen (Abb. 1) (Robert Koch-Institut 2000, Robert Koch-Institut 2001).

Im Gegensatz zum Erregerspektrum des Erwachsenenalters stellt in der Neugeborenenperiode die Gruppe der B-Streptokokken mit etwa 70% den Hauptanteil der Erreger. Im Kleinkindalter verursachen *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis* etwa drei Viertel aller Meningitis-Erkrankungsfälle. In der Altersgruppe zwischen 2 und 18 Jahren herrschen *Neisseria meningitidis* (59%) und in der Altersgruppe über 19 Jahren *Streptococcus pneumoniae* (62%) vor (Schuchat et al. 1997). Anaerobier hingegen sind nur in etwa einem Prozent die Ursache einer ZNS-Infektion.

Eine besondere Stellung nehmen Patienten mit Abwehrschwäche, bekanntem Schädel-Hirn-Trauma oder vorausgegangenem neurochirurgischen Eingriff ein. Dieses Kollektiv stellt den Hauptanteil derer dar, bei denen im Liquor mehr als nur ein Erreger nachgewiesen werden kann (etwa 1% des Gesamtkollektivs). Die im

## 1. Einleitung

---

Krankheitsverlauf höchsten Letalitätsraten finden sich bei Infektionen mit *Listeria monocytogenes* (ca. 25%) und *Streptococcus pneumoniae* (ca. 20%), gefolgt von *Neisseria meningitidis* (ca. 6%) und *Haemophilus influenzae* (ca. 5%) (Durand et al. 1993, Pfister et al. 1993, Hussein und Shafran 2000).

Das Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis ist entscheidend vom Patientenalter und von Begleiterkrankungen abhängig. Mehr als die Hälfte aller erwachsenen Patienten mit bakterieller Meningitis haben prädisponierende Faktoren (Tab. 1).

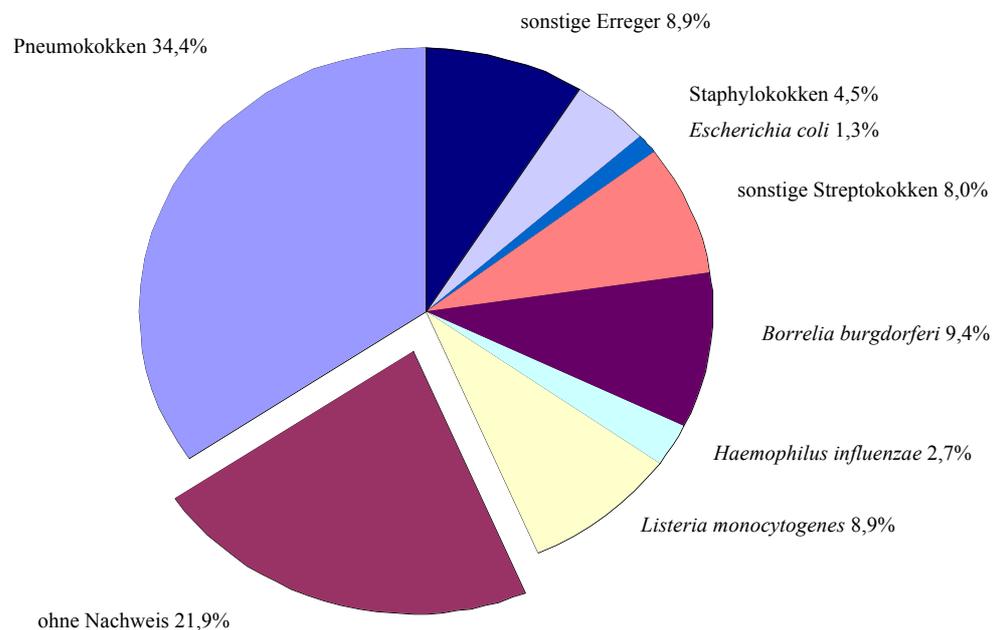


Abb. 1: Gemeldete, andere bakterielle Meningitiden in den neuen Ländern und Berlin im Jahr 2000 (N = 224): Anteile der Erreger (modifiziert nach Robert-Koch-Institut 2001, S. 367)

## 1. Einleitung

---

Prädisponierende Faktoren	Typische bakterielle Erreger
Sinusitis, Mastoiditis, Otitis media	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B
Schädelhirntrauma, Durafistel	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> und <i>epidermidis</i> , Gram-negative Enterobakterien
Nosokomiale Meningitis (z.B. nach neurochirurgischem Eingriff, Ventrikulitis bei externer Liquordrainage, Shuntinfektion)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , gramneg. Enterobakterien (z.B. <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterokokken
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , andere Streptokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, <i>Staphylococcus aureus</i>
Endokarditis	Streptokokken, <i>Staphylococcus aureus</i>
Rezidivierende Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , andere Streptokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B
Immunsuppression (z.B. Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, immun- suppressive Therapie, AIDS, Malignom)	<i>Listeria monocytogenes</i> , gramnegative Enterobakterien, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Staphylokokken
Splenektomie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B
i.v. Drogenabhängigkeit	Staphylokokken, <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Tab. 1: Erregerspektrum und prädisponierende Faktoren (modifiziert nach Pfister 2002, S. 34)

### 1.3 Klinische und paraklinische Befunde der bakteriellen Meningitis

#### 1.3.1 Klinische Befunde

Die klassische Symptomatik ist eine Trias aus Kopfschmerz, Meningismus und Fieber (Attia et al. 1999). Liegen weder Fieber noch Nackensteifigkeit und Bewusstseinsstörungen vor, ist eine bakterielle Meningitis sehr unwahrscheinlich (Durand et al. 1993, Sigurdardottir et al. 1997, Tunkel 2000). Weitere Zeichen einer meningealen Reizung sind positive Tests nach Kernig und nach Brudzinski (Brudzinski 1809, Kernig 1882).

Zusätzlich können Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, häufig auch Verwirrtheit, Vigilanzstörungen oder epileptische Anfälle auftreten (Swartz und Dodge 1965, Pfister et al. 1993, Geiseler et al. 1980, Durand et al. 1993). Die Symptome entwickeln sich in aller Regel innerhalb der ersten Stunden nach Krankheitsbeginn. Auch beim bewusstseinsgetrübten Patienten ist ein Meningismus häufig noch nachweisbar. Demgegenüber kann der typische Meningismus bei Kindern und älteren Patienten und in der sehr initialen Krankheitsphase nur schwach ausgeprägt sein oder fehlen. Im Neugeborenenalter imponiert die bakterielle Meningitis mit anderer klinischer Symptomatik. Häufige Symptome sind Bewusstseinsstörungen und Berührungsempfindlichkeit (60%), Instabilität der Körpertemperatur (60%), Nahrungsverweigerung und Erbrechen (50%), Krampfanfälle (50%), eine gespannte Fontanelle (25%) sowie Nackensteifigkeit, ein Opisthotonus und gastrointestinale Symptome. (Pong und Bradley 1999, Noack et al. 2000).

Besonders dramatische Verläufe der Meningokokkensepsis mit großen petechialen Haut- und Schleimhautblutungen, Verbrauchskoagulopathie und Kreislaufversagen werden unter dem Begriff des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms zusammengefasst und finden sich in etwa 10-15% der Patienten (Smith und White 1999, Andersen et al. 1997).

Allerdings können auch im Rahmen von Pneumokokken-, Haemophilus- und Enterovirus-Meningitiden petechiale Effloreszenzen beobachtet werden (Kaplan 1999).

Etwa 10-15% der Patienten bieten aufgrund einer fokalen Meningoenzephalitis fokale zerebrale Symptome wie Hemi- oder Tetraparese, Aphasie oder Hemianopsie (Swartz 1984). Bei 20-30% finden sich im Krankheitsverlauf epileptische Anfälle, die häufig bei Pneumokokken- und Haemophilus-

Meningitiden auftreten (Roos 1997). Oft werden bleibende Hörstörungen nachgewiesen. Je nach Autor kommt dies bei 10-30% der Patienten vor (Dodge et al. 1984, Fortnum 1992, Wooley et al. 1999). Insgesamt treten neurologische beziehungsweise neuropsychologische Residualschäden bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der Überlebenden auf (Grimwood et al. 2000, v.d. Beek et al. 2002, Schmidt et al. 2005, Schmidt et al. 2006).

### 1.3.2 Paraklinische Befunde

Die klassischen Befunde in der zerebrospinalen Flüssigkeit zeigen eine Pleozytose von  $> 1000$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ . Die Differenzierung der Zellen zeigt üblicherweise einen Granulozytenanteil von ca. 80%. In bis zu 30 % der Fälle ist unabhängig vom Erreger aber auch vor allem initial ein lymphozytäres Zellbild möglich (Powers 1985). In seltenen Fällen bleibt die Zellzahl hingegen niedrig, insbesondere bei antibiotisch vorbehandelten oder immunsupprimierten Patienten beziehungsweise im Rahmen fulminanter Verläufe (apurulente Meningitis) (Fishbein et al. 1981, Felgenhauer und Kober 1985). 13% der Patienten mit ambulant erworbener Meningitis und 19% der Patienten mit nosokomialer Meningitis zeigen eine Zellzahl unter 100 Zellen/ $\mu\text{l}$  (Durand et al. 1993).

Der Liquor/Serum-Albumin-Quotient ist als Folge der Blut-Liquor-Schrankenstörung im Krankheitsfall häufig  $> 20 \times 10^{-3}$ . Die diagnostische Sicherheit dieses Wertes liegt jedoch weit unter der der Leukozytenzahl im Liquor (Kleine et al. 2003). Die Proteinkonzentration ist meist höher als 1000mg/l, der Liquor/Serum-Glukose-Quotient ist oft  $< 0,3$  und die Liquor-Glukose-Konzentration beträgt häufig  $< 30\text{mg/dl}$ . In Fällen mit besonders geringer Glukosekonzentrationen ( $< 5 \text{mg/dl}$ ) besteht häufig eine enorm hohe Erregerdichte. Die Laktatkonzentration im Liquor liegt meist über 4,5 mmol/l (Berg et al. 1982). Leider finden sich für die oben genannten Parameter aber immer wieder Ausnahmen, bei denen die Grenzwerte deutlich über- oder unterschritten werden (Fishman 1980, Durand et al. 1993).

Im Blut der Patienten mit bakterieller Meningitis zeigt sich ein entzündliches Bild mit einem erhöhten Serum-CRP und einem erhöhten Serum-Prokalcitonin sowie einer Leukozytose (Hansson et al. 1993, Gendrel et al. 1997, Gaul et al.

## 1. Einleitung

---

1999, Viallon et al. 1999, Viallon et al. 2000). Ein normwertiges Serum-CRP schließt eine bakterielle Genese weitgehend aus (Gerdes et al. 1998).

Andere untersuchte Parameter wie Interleukine (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-6) und der TNF- $\alpha$  zeigten zum Teil eine gute diagnostische Genauigkeit, haben jedoch aufgrund ihrer sehr kurzen Halbwertszeit im klinischen Alltag keine Bedeutung (Kamada et al 1999). Für die neuronenspezifische-Enolase zeigten sich in früheren Untersuchungen uneinheitliche Ergebnisse. In einer von Lins et al. durchgeführten Studie konnte bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied zwischen bakterieller und viraler Meningitis aufgezeigt werden (Lins et al. 2005). Häufig können durch Klinik, Liquorpunktion und bildgebende Verfahren richtungweisende Befunde erhoben werden, die die Diagnose einer bakteriellen Meningitis ermöglichen oder stützen.

Die Bestimmung des ursächlichen Erregers erfolgt mikroskopisch, durch mikrobiologische Anzucht oder durch den Latex-Agglutinations-Test. Dieser Test ist derzeit für Meningokokken, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Gruppe-B-Streptokokken verfügbar. Verwertbare Resultate ergeben sich hauptsächlich aus der Spezifität (Tab. 2) (Camargos et al. 1995, Roos 1997). Die Erfolgsquoten der mikrobiologischen Nachweismethoden zeigen je nach Autor unterschiedliche Ergebnisse (Tab. 3).

Erreger	Sensitivität	Spezifität
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70-100%	95%
<i>Neisseria meningitidis</i>	35-70%	100%
<i>Haemophilus influenzae B</i>	70-85%	100%

Tab. 2: Sensitivität und Spezifität des Latexagglutinationstests (Camargos et al. 1995, Roos 1997)

Nachweismethode	Positives Ergebnis
Liquorkultur (Goldstandard) * <sup>1</sup>	87%
Blutkultur* <sup>1</sup>	7%
Gram-Färbung* <sup>1, *2</sup>	2%* <sup>1</sup> , 75-90%* <sup>2</sup>

Tab. 3: Positives mikrobiologisches Ergebnis in % der Proben

\*<sup>1</sup> Durand et al. 1993

\*<sup>2</sup> Gray und Fedorko 1992

## 1. Einleitung

Die unterschiedlichen diagnostischen Wertigkeiten zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis der einzelnen paraklinischen Befunde in Bezug auf Sensitivität und Spezifität sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Parameter	Grenzwert	Sens.(%)	Spez.(%)	Pathophys. Hintergrund
Leukozytenzahl <sub>CSF</sub> * <sup>1</sup>	1000/μl	65	96	Chemotaxis (z.B. IL1) durch
Leukozytenzahl <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	150/μl	93	91	Leukozyten
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>4</sup>	1000 mg/l	73	86	
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>1</sup>	1200 mg/l	67	98	
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	1300 mg/l	84	86	
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>10</sup>	2000 mg/dl	86	100	Störung der Blut/Liquor-Schranke
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>11</sup>	2000 mg/dl	91	96	
Protein <sub>CSF</sub> * <sup>12</sup>	2200 mg/dl	70	96	
Q-Albumin* <sup>6</sup>	25x10 <sup>-3</sup>	83	90	
Q-CSF/Blutglukose * <sup>4</sup>	0,5	89	89	
Laktat <sub>CSF</sub> * <sup>4</sup>	3,0 mmol/l	90	93	bakterieller und
Laktat <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	3,5 mmol/l	100	99	humaner Stoffwechsel
Glukose <sub>CSF</sub> * <sup>1</sup>	30 mg/dl	54	99	Verbrauch durch nicht-virale
Glukose <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	54 mg/dl	47	83	Erreger
S-100b <sub>CSF</sub> * <sup>8</sup>	4,0 μg/l	36	92	Glia-Destruktion und
S-100b <sub>CSF</sub> * <sup>2</sup>	2,6 μg/l	55	92	Aktivierung
CRP <sub>Serum</sub> * <sup>9</sup>	1,9 mg/dl	100	100	
CRP <sub>Serum</sub> * <sup>3</sup>	51 mg/dl	97	86	Akute-Phase-Protein
IL-1β <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	8 ng/l	91	93	Aktivierung von
IL-6 <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	2500 ng/l	93	93	Makrophagen, Monozyten,
IL-8 <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	4000 ng/l	46	91	Endothelzellen
TNF <sub>CSF</sub> * <sup>5</sup>	0,3 U/ml	43	100	Freisetzung aus Leuko-
TNF <sub>CSF</sub> * <sup>6</sup>	25 ng/l	84	91	zyten, Endothelzellen
Prokaltzitonin <sub>Serum</sub> * <sup>7</sup>	0,2 ng/ml	75	100	Akute-Phase-Protein

Tab. 4: Diagnostischer Wert einzelner Parameter

\*<sup>1</sup> Karadanis und Shulman 1976

\*<sup>5</sup> Leist et al. 1988

\*<sup>9</sup> Peltola 1982

\*<sup>2</sup> Nygaard et al. 1997

\*<sup>6</sup> Kleine et al. 2003

\*<sup>10</sup> Genton und Berger 1990

\*<sup>3</sup> Hansson et al. 1993

\*<sup>7</sup> Hoffmann et al. 2001

\*<sup>11</sup> Viallon et al. 2000

\*<sup>4</sup> Berg et al. 1982

\*<sup>8</sup> van Engelen et al. 1992

\*<sup>12</sup> Jereb et al. 2001

## 1. Einleitung

---

### 1.4. Inzidenz und Erregerspektrum der akuten Virusmeningitis

Die häufigsten Gründe für eine Meningitis sind virale Infekte, die bei 55-70% der Patienten zu Grunde liegen (Rotbart 1997). Die jährliche Inzidenz der akuten Virusmeningitis liegt im Erwachsenenalter zwischen 10 und 20 pro 100.000 Einwohner und Jahr und ist damit etwa doppelt so häufig wie die bakterielle Meningitis (Rotbart 1990). Ursächlich kommt eine Vielzahl von Erregern in Betracht (Tab. 5). Etwa vier Fünftel der Erreger gehören zur Gruppe der Enteroviren wie beispielsweise Coxsackie-, Echo- und Mumpsviren (Henquell et al. 2001), weitere häufige Erreger sind das *Herpes-simplex-Virus I* und *II*, das *Varizella-zoster-Virus*, das *FSME-Virus* und das Humane Immundefizienz-Virus (Nowak et al. 2003). Heute könnten mit Hilfe spezifischer Nachweismethoden wie der Polymerase-Ketten-Reaktion mehr als zwei Drittel aller akuten Enterovirus-Meningitiden nachgewiesen werden (Sawyer et al. 1994). Kinder erkranken in neun von zehn Fällen an Erregern aus der Gruppe der Enteroviren (Nigrovic und Chiang 2000), während noch vor Einführung der kombinierten Masern-Mumps-Röteln-Impfung der Hauptteil der Erreger Mumps-Viren waren (Davison und Ramsay 2003). Eine besonders hohe Inzidenz der akuten viralen Meningitis konnte während der Sommer- und Herbstmonate gezeigt werden, Männer erkranken im Vergleich zu Frauen um den Faktor 1,5 häufiger. Sind lediglich die Meningen infiziert, ist in Mitteleuropa eine Virusinfektion des ZNS nur sehr selten tödlich (Rotbart 2000). Ein Übergreifen auf das Zerebrum endet im speziellen Falle einer *Herpes-simplex-Virus*-Infektion, wenn sie nicht adäquat therapiert wird, in über 70% letal (Tyler 2004).

Erreger	Subtypen
Enteroviren	<i>Coxsackie-Virus</i> <i>Echo-Virus</i> <i>(Polio-Virus)</i>
Herpesviren	<i>Herpes-simplex-Virus I</i> und <i>II</i> <i>Varizella-zoster-Virus</i> <i>Epstein-Barr-Virus</i> <i>Zytomegalie-Virus</i>
Paramyxoviren	Mumps-Virus Masern-Virus
Togaviren	Röteln-Virus
Flaviviren	<i>Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus</i> <i>Japan-B-Enzephalitis-Virus</i>
Bunyaviren	Sandfliegenfieber-Virus
Arenaviren	<i>Lymphozytäre-Chorio-Meningitis-Virus</i>
Rhabdoviren	Tollwut-Virus
Retroviren	<i>Human immunodeficiency virus 1</i>
Adenoviren	<i>Adenovirus</i>
Influenzaviren	<i>Influenza-Virus A</i> und <i>B</i>

Tab. 5: Übersicht der Erreger akuter Virusmeningitiden (modifiziert nach Pfister 2002, S. 6)

## 1. Einleitung

---

### 1.5. Klinische und paraklinische Befunde der Virusmeningitis

Die Infektion der Meningen zeigt sich vor allem in der Symptomatik aus Kopfschmerzen, Fieber und Meningismus (Rotbart 2000). Zusätzlich können Myalgien, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Fokalneurologische Ausfälle sind selten und geben Hinweis auf eine enzephalitische Beteiligung. Die Symptome entwickeln sich in aller Regel innerhalb weniger Stunden (Pfister 2002). Der Liquor zeigt oft ein lymphomonozytäres Zellbild mit 100 bis 1000 Leukozyten/ $\mu$ l (Elmore et al. 1996). Im Rahmen der initialen Krankheitsphase kann auch eine granulozytäre Pleozytose mit einem Anteil bis zu 80% Granulozyten im Liquor vorgefunden werden (Fishman 1980). Die Liquor-Glukose- und auch die Liquor-Laktat-Konzentrationen bewegen sich mit Ausnahme der Infektionen durch *Herpes-simplex-Viren* und *Varizella-zoster-Viren* meist innerhalb oder nahe am Normalwert (Nowak et al. 2003). Das Serum-CRP zeigt bei 90% aller Patienten Werte unterhalb von 50mg/l (Hansson et al. 1993).

### 1.6. Nosokomiale Meningitis und Ventrikulitis

Die nosokomialen Meningitiden und Ventrikulitiden stellen in zunehmendem Maße ein Problem in der modernen Neurointensivmedizin dar. Insbesondere im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen im Rahmen von ventrikulo-peritonealen Shuntoperationen sowie bei der Implantation epiduraler, ventrikulärer oder lumboperitonealer Katheter hat die Zahl nosokomialer Infektionen stark zugenommen. In einem Zeitraum von 26 Jahren sind 40% aller akuten bakteriellen Meningitiden, die eine stationäre Behandlung nötig machten, durch nosokomiale Infektionen verursacht (Durand et al. 1993). In Deutschland existieren keine zuverlässigen Daten zu Prävalenz und Erregerspektrum der nosokomialen Meningitis. In zwei retrospektiven Studien auf der Grundlage neurointensivmedizinisch behandelter Patienten wurden Inzidenzen zwischen 0,7% und 7% gefunden (Laborde et al. 1993, Dettenkofer et al. 1999). Das Erregerspektrum beinhaltet neben den Haupterregern *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* auch Enterokokken, vergrünende Streptokokken, Corynebakterien, gramnegative Stäbchen (*Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *Acinetobacter*) und eine Reihe lokal prävalenter Hospitalkeime.

Ein neu aufgetretener Anstieg der Körpertemperatur mit oder ohne Änderung des Bewusstseinszustandes des Patienten sollte bei Patienten mit intrakraniell

## 1. Einleitung

---

implantierten Fremdmaterialien immer als ernst zu nehmendes Zeichen einer Infektion des Zentralnervensystems verstanden werden. Klinische Zeichen wie Meningismus, Fieber oder Bewusstseinsstörungen sind in der Diagnostik der nosokomialen Meningitis unspezifisch (Ross et al. 1988). Eine höhere diagnostische Aussagekraft haben hier die paraklinischen Befunde (Tavares et al. 2006).

### 1.7. Tau-Protein

Das Tau-Protein gehört zur Gruppe der Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAP's), die in zentralen Neuronen und deren Axonen gefunden werden (Weingarten et al. 1975). Die Gruppe dieser Proteine tritt mit den Mikrotubuli des Zytoskelettes in Interaktion, indem sie an Untereinheiten des Tubulins binden, die die Stabilität des Zytoskelettes regulieren. Es wurden bisher eine Reihe von MAP's in verschiedensten Zellen gefunden, die jeweils unterschiedlichste Funktionen wie Stabilisierung, Destabilisierung, Vernetzung und intrazellulären Transport von Mikrotubuli sowie die Vermittlung von Interaktionen mit anderen zellulären Proteinen regeln (Maccioni und Cambiazo 1995). Innerhalb der Zelle binden MAP's direkt an Tubulin-Monomere der Mikrotubuli und stabilisieren diese. Die Regulation der MAP-Mikrotubuli-Bindungen erfolgt durch eine Mikrotubuli-Affinitäts-Regulations-Kinase, die durch Phosphorylierung der MAP's eine Auflösung der Bindung zum Mikrotubulus hervorruft. Diese Trennung geht in aller Regel mit einer Destabilisierung der Mikrotubuli einher (Drewes et al. 1998). Die große Anzahl der MAP's wird aufgrund der unterschiedlichen Form der Bindung an die Mikrotubuli in zwei Gruppen unterteilt: Typ-I (MAP1)- und Typ-II (MAP2, MAP4 und Tau-Proteine)-Proteine. Tau-Protein wird vornehmlich in Axonen gefunden und vermittelt dort die Stabilisierung und Bündelung von Mikrotubuli. Eine Erhöhung des Tau-Proteins im Liquor ist heute eng mit dem Morbus Alzheimer und anderen demenziellen Erkrankungen verknüpft, da es bei dieser Erkrankung aufgrund einer Hyperphosphorylation des Proteins zu einem massiven Stabilitätsverlust des Zytoskelettes kommt (Mandelkow und Mandelkow 1995). Zusätzlich kommt es zu einer Aggregation von intrazellulären Filamenten, die an der Pathogenese des Morbus Alzheimer und anderer Tauopathien beteiligt sind (Alonso et al. 2001). Es konnte gezeigt werden, dass Tau-Protein bei neurodegenerativen wie auch vaskulär und

## 1. Einleitung

---

entzündlich bedingten ZNS-Erkrankungen im Liquor erhöht ist (Süssmuth et al. 2001).

### 1.8. S-100b-Protein

Das S-100b-Protein gehört zu der S-100/Calmodulin/Troponin-C-Superfamilie der EF-Hand-Kalzium-bindenden Proteine. Die Familie beinhaltet ca. 20 verschiedene Proteine. Das erste Protein der S-100-Familie wurde 1965 von Moore aus Rinderhirngewebe isoliert (Moore 1965, Kretsinger 1987). S-100-Proteine füllen sowohl intra- als auch extrazelluläre Funktionen aus. Die Proteine sind an einer Reihe zellulärer Vorgänge beteiligt, von denen die meisten Kalzium-abhängige Zielproteine sind. Intrazellulär ist S-100b an der Signaltransduktion über die Inhibition von Proteinphosphorylierung, an der Enzymregulation und am Kalziumstoffwechsel beteiligt. Auch die Zelldifferenzierung, Zellmotilität und Transkription werden durch S-100 beeinflusst. Bestimmte S-100-Proteine werden durch einen unbekanntem Mechanismus in den Extrazellulärraum geschleust. Diese Proteine regen das Überleben und die Differenzierung neuronaler Zellen an (Winningham-Major et al. 1989), sind jedoch auch an Astrozytenproliferation (Aberg und Kozlova 2000) und -apoptose (Hu et al. 1996), neuronaler Apoptose (Huttunen et al. 2000), Chemotaxis auf Granulozyten (Komada et al. 1996) sowie Lymphozyten (Jiquan et al. 1996) und an der Aktivierung (Hofmann et al. 1999) und Inhibition von inflammatorischen Zellen beteiligt (Aguiar-Passetti et al. 1997, Brun et al. 1994). Da neben spezifischer S-100-Produktion einzelner Zelltypen auch spezifische S-100-Rezeptoren auf Zellen existieren, wird angenommen, dass eine große Proteingruppe die Feinregulation von Effektorproteinen und intrazellulären Signaltransduktionswegen steuert. S-100b ist in hoher Konzentration in Gliazellen enthalten. Innerhalb der Zellen liegt S-100b fast immer als Dimer vor. S-100b-Monomere verbinden sich oft zu einem S-100bb-Dimer, es werden jedoch auch S-100ba<sub>1</sub>-Dimere gefunden (Donato 2001). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das S-100b-Protein ein Destruktionsmarker neuronaler Zellen bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen ist (Infante et al. 2000, Lins et al. 2005). In der klinischen Routine wird S-100b-Protein vor allem als Tumormarker in der Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt, das S-100b-Protein exprimiert (Jäckel et al. 1999).

### 1.9. Tau- und S-100b-Protein in der Meningitisdiagnostik

Sowohl die Konzentrationen von Tau-Protein als auch von S-100b-Protein steigen nicht nur bei entzündlichen Erkrankungen, sondern auch bei ischämischen oder traumatisch bedingten Schäden des Zentralnervensystems an (Böttiger et al. 2001, Gazzolo et al. 2004, Hachimi-Idrissi et al. 2002, Irazuzta et al. 2001, Murayama et al. 1989, Rosén et al. 1998, Lins et al. 2005, Infante et al. 2000). Ein wesentlicher Teil des zerebralen Schadens bei bakterieller Meningitis wird durch eine überschießende Immunreaktion induziert. Ein zerebrales Ödem, ein erhöhter intrazerebraler Druck, Vasospasmen durch Vaskulitiden sowie cerebrale Venenthrombosen tragen erheblich zur zerebralen Schädigung bei (Pfister et al. 1993, Nau et al. 2004).

Eine relevante Erhöhung des Tau-Proteins im Liquor bei bakterieller Meningitis konnte im Tierversuch nachgewiesen werden (Murayama et al. 1989). Ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung von Tau-Protein und dem Krankheitsverlauf existiert nicht (Süssmuth et al. 2001). Ergebnisse, inwieweit Tau-Protein in der Akutdiagnostik eine entscheidende Rolle spielen könnte, liegen bisher nicht vor.

S-100b-Protein im Liquor ist bei bakteriellen Meningitiden erhöht (Irazuzta et al. 2001). Der Wert im Rahmen der Meningitisdiagnostik zur Differenzierung einer bakteriellen von einer viralen Meningitis wurde bisher in einer Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv untersucht. Hier wird S-100b-Protein hauptsächlich als diagnostischer Marker bei Verdacht auf Enzephalitis oder zur Verlaufsbeobachtung empfohlen (Lins et al. 2005).

## 1. Einleitung

---

### 1.10. Ziel der Arbeit

Nach wie vor stellt die bakterielle Meningitis trotz intensiver therapeutischer Bemühungen eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Die sichere Differenzierung zwischen einer meist ungefährlichen Virusmeningitis und einer lebensbedrohlichen bakteriellen Infektion der Meningen ist besonders oft im Initialstadium der Erkrankung schwierig.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird bereits bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis die Gabe einer antibiotischen Therapie befürwortet (Pfister 2008). In der Praxis werden jedoch aufgrund der diagnostischen Restunsicherheit viele Patienten mit viraler Meningitis fälschlich antibiotisch therapiert. Dies birgt immer auch ein Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie zum Beispiel Anaphylaxien und führt zu hohen Behandlungskosten.

Ziel der Arbeit war die Suche nach Parametern, die eine Erhöhung der diagnostischen Trennschärfe zwischen einer bakteriellen und einer viralen Hirnhautentzündung im Anfangsstadium ermöglichen. Deshalb wurde der Nutzen der Proteine Tau und S-100b im Liquor der ersten Lumbalpunktion für die Differenzialdiagnose im Vergleich zu anderen bei der Meningitis verwendeten Parametern untersucht.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob die Schwere der Krankheit und das Behandlungsergebnis mit den Liquorkonzentrationen beider Proteine korrelierte.

## 2. Material und Methoden

---

### 2. Material und Methoden

#### 2.1. Akquisition der Patienten und der Liquores

An der Neurologischen Klinik der Universität Göttingen wurden die neurochemischen Untersuchungsergebnisse der dort eingegangenen Liquorproben einem kontinuierlichen, systematisierten Screening unterzogen, das im folgenden Diagramm wiedergegeben ist (Abb. 2):

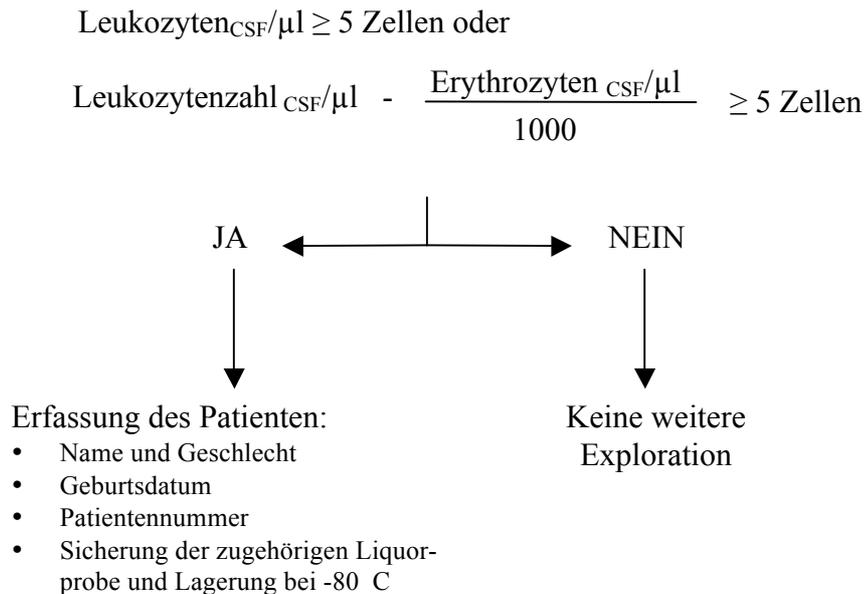


Abb. 2: Screeningmethode

Alle Krankenblätter der erfassten Patienten wurden in Bezug auf klinische Informationen und Laborparameter ausgewertet und auf Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht (Abb. 3, 4, Tab. 6, 7). Als Ausschlusskriterien wurden in dieser Studie intrazerebrale Blutungen, intrazerebrale Ischämien, zerebrale und extrazerebrale Malignome, Epilepsien, autoimmunologische Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata, HIV-Infektionen und andere Grunderkrankungen festgelegt. Zusätzlich entfielen aus der Studie Patienten mit bakterieller Meningitis ohne Erregernachweis, ohne ausreichendes Asservat des Liquor cerebrospinalis sowie Patienten mit Neurotuberkulose oder Neuroborreliose. Patienten mit viraler Meningitis, die antibiotisch behandelt wurden oder ohne Liquorasservat waren, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit unvollständiger Dokumentationslage. Die Einschlusskriterien für Patienten mit bakterieller Meningitis waren lediglich ein

## 2. Material und Methoden

---

mikrobiologischer oder mikroskopischer Erregernachweis (Tab. 6). Nach Auswertung erfolgte die Bildung von Gruppen:

- BM-Gruppe:** Patienten mit gesicherter bakterieller Meningitis
- VM-Gruppe:** Patienten mit viraler Meningitis ohne antibiotische Behandlung
- EVD-Gruppe:** Patienten mit gesicherter Meningitis/Ventrikulitis unter externer Ventrikeldrainage (EVD), Lumbaldrainage (LD) oder Ventrikulo-peritonealen Shuntsystemen (VPS)

---

### Einschlusskriterien

---

Virale Meningitis ohne antibiotische Vorbehandlung

Nachgewiesene bakterielle Meningitis (Kultur, Mikroskopie, Latexagglutinationstest)

Kein Erfüllen von Ausschlusskriterien

---

Tab. 6: Einschlusskriterien

Die Erfassung des Studienkollektives war Teil der Meningitis-Nachbeobachtungsstudie, die zudem neurologische, kognitive und neuroradiologische Untersuchungen an Patienten mit stattgehabter Meningitis beinhaltet und durch die Ethik-Kommission der Universität Göttingen genehmigt wurde (Ethik-Kommissions-Votum 9/3/96). Die Patienten haben schriftlich in die Nachuntersuchung der Liquorproben eingewilligt. Alle patientenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert. Eine Verblindung der Untersucher fand nicht statt.

## 2. Material und Methoden

### 2.2. Auswertung der Krankenblätter

Die in der folgenden Tabelle angegebenen Parameter und Befunde wurden bei der Auswertung der Krankenblätter berücksichtigt (Tab. 7):

<b>Neurochemische Parameter</b>	<b>Quantifizierungsmethodik</b>
Leukozytenzahl im Liquor	Fuchsin-Färbung, Zählung im Fuchs-Rosenthal Hämozytometer
Protein-Konzentration im Liquor	DosaScat <sup>®</sup> Nephelometer, Fa. Dosatec, München, Deutschland
Liquor/Serum-Albumin-Quotient	BN ProSpec <sup>®</sup> Nephelometer, Fa. Dade Behring, Marburg, Deutschland
Laktat-Konzentration im Liquor	Laktat-Oxydase-Reaktion, R. Greiner GmbH, Flacht, Deutschland
<b>Laborchemische Parameter</b>	
Serum-CRP bei Aufnahme	Roche-Hitachi 917 <sup>®</sup> Automatic Analyzer, Fa. Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland
Leukozytenzahl im Blut bei Aufnahme	Cell-Dyn <sup>®</sup> 4000, Fa. Abbott, Wiesbaden, Deutschland
Fibrinogen im Serum bei Aufnahme	Behring-Coagulation-Systems <sup>®</sup> -BCS, Fa. Behring
<b>Klinische Befunde</b>	
Körpertemperatur bei Aufnahme	Aufnahmedokumentation
Glasgow Coma Scale bei Aufnahme	Aufnahmedokumentation
Glasgow Outcome Scale bei Entlassung	Entlassungsdokumentation

Tab. 7: berücksichtigte Befunde aus dem Krankenblatt

### 2.3. Messung der Tau-Protein-Werte im Liquor

Die Bestimmung der Tau-Proteinkonzentrationen im Liquor erfolgte mit dem Innostest<sup>®</sup> -hTAU Ag, Innogenetics, Gent, Belgien und wurde in Zusammenarbeit mit dem neurochemischen Labor der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt.

Der Test ist ein Festphasen-Enzymimmunoassay, bei dem zunächst in die mit einem monoklonalen Antikörper gegen Protein Tau (AT 120) beschichteten Kavitäten einer ELISA-Platte 25µl der Liquorprobe und 75µl Konjugatlösung 1 mit zwei verschiedenen biotinylierten monoklonalen Antikörpern gegen Protein Tau (HAT 7 und BT 2) pipettiert werden. Danach erfolgt die Inkubation bei Raumtemperatur über 24 Stunden. Nach viermaligem Waschen der Kavitäten mit je 400µl Waschlösung wird jeweils 100µl Konjugat 2 (Peroxidase-konjugiertes Streptavidin) zugegeben. Es

## 2. Material und Methoden

erfolgt eine weitere Inkubation über 30 Minuten bei Raumtemperatur. Durch Zusatz von Substrat-Gebrauchslösung (Tetramethylbenzidin gelöst in Dimethylsulfoxid) erfolgt eine Farbreaktion, die bei einer positiven Probe durch eine Blaufärbung der Kavitäten erkennbar wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von Schwefelsäure gestoppt. Dabei bildet sich ein gelber Farbstoff, dessen Extinktion bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen wird (Abb. 3). Die Konzentrationsberechnung erfolgt über eine separat angelegte Standardkurve.

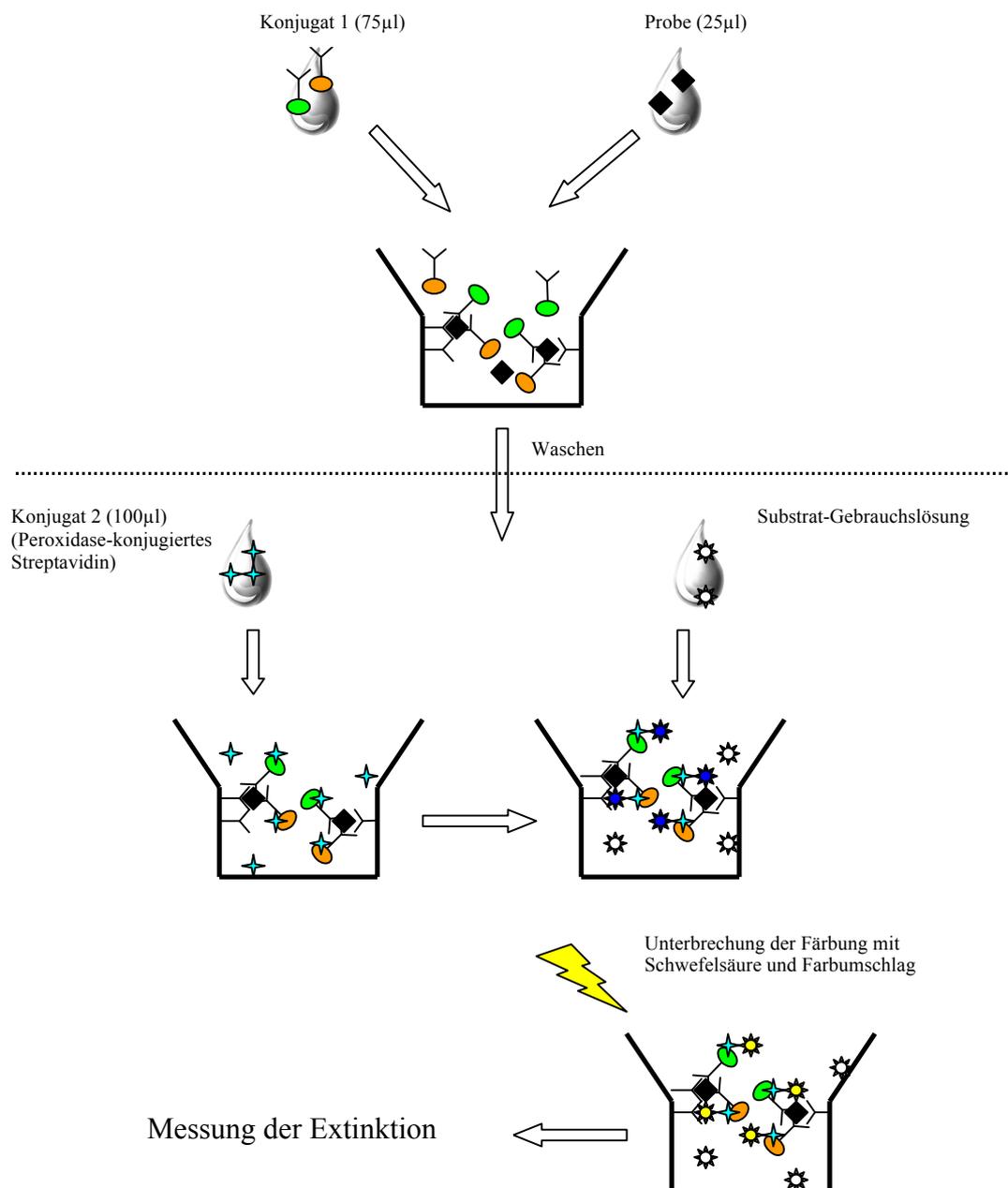


Abb. 3: Testablauf zur Bestimmung von Tau-Protein

## 2. Material und Methoden

---

### 2.4. Messung der S-100b-Protein-Werte im Liquor

Die Messung der S-100b Werte erfolgte mit dem LIAISON<sup>®</sup> Sangtec<sup>®</sup> 100 Test der Firma BYK-SANGTEC, Dietzenbach, Deutschland in Zusammenarbeit mit dem neurochemischen Labor der Universitätsklinik Göttingen. Der Test ist ein in-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung des Proteins S-100b in humanem Serum oder Liquor. Die Analyse erfolgt auf dem vollautomatischen LIAISON<sup>®</sup> Analyser des gleichen Herstellers. Der LIAISON<sup>®</sup> Sangtec<sup>®</sup> 100 ist ein zweiseitiger immunluminometrischer Assay (Sandwichtest). Für die Beschichtung der Festphase (Magnetpartikel) werden zwei monoklonale Antikörper verwendet. Für den Tracer (anti-S-100b-Tracer) wird ein monoklonaler Antikörper eingesetzt, der mit einem Isoluminolderivat markiert ist. Die Konzentration von S-100b-Protein korreliert mit der beobachteten Chemilumineszenz (Abb. 4).

## 2. Material und Methoden

---

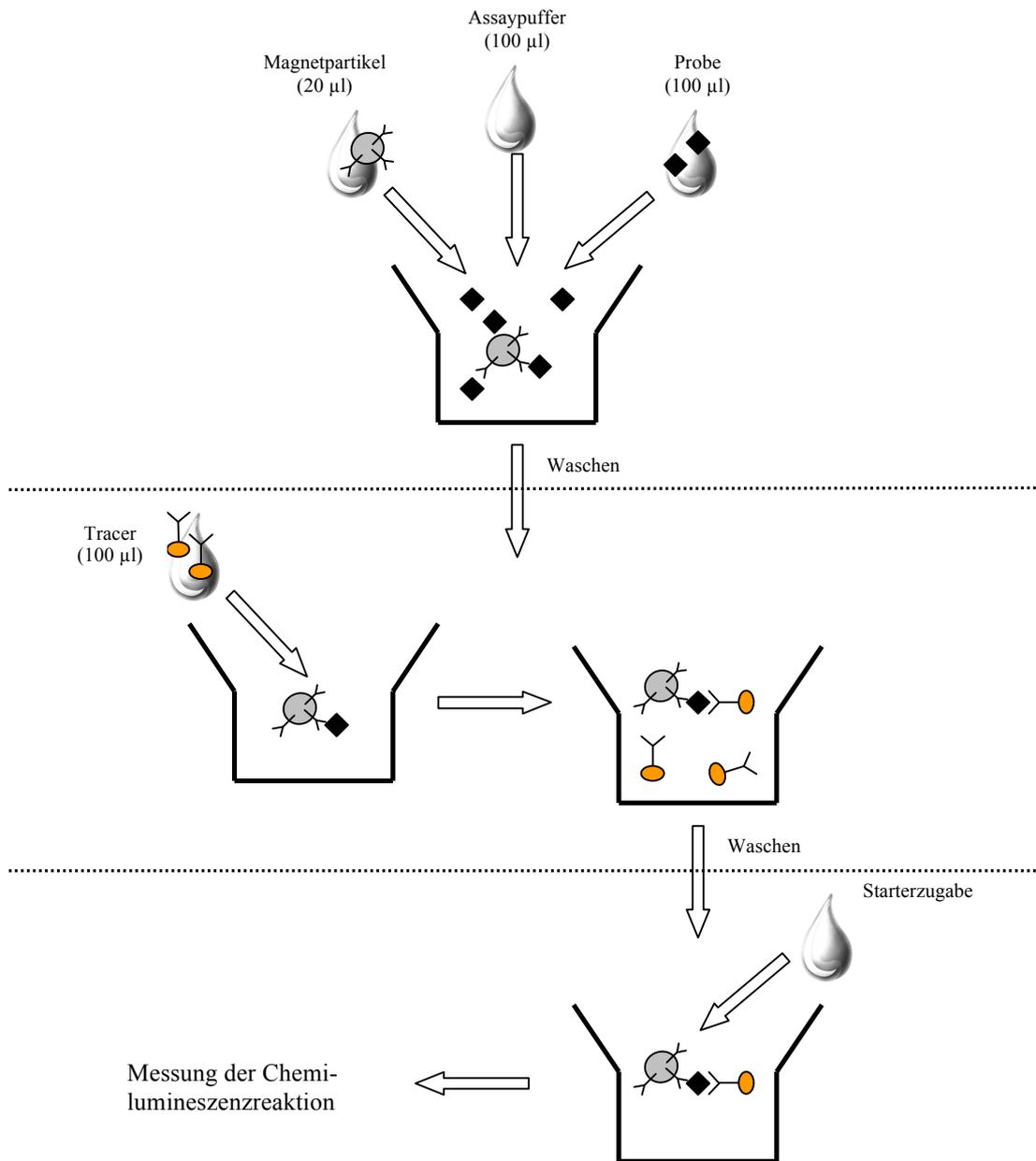


Abb. 4: Testablauf zur Bestimmung von S-100b-Protein

## 2. Material und Methoden

---

### 2.5. Deskriptive und vergleichende Statistik

Die aus den Krankenblättern entnommenen Daten wurden in einer Datenbank erfasst (Open Office 3.0 Calc., Sun Microsystems Inc.). Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der GraphPad Prism Version 4.00 für Windows, GraphPad Software, San Diego California, USA. Für die deskriptive Statistik wurden bei nicht normalverteilten Daten der Median und die Interquartilabstände, bei normalverteilten Daten der Mittelwert und die  $\pm$  Standardabweichung verwendet. Gruppenunterschiede berechneten wir nach Durchführung eines Kolmogorov-Smirnov-Tests, durch den zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben bei Gauss'scher Verteilung bzw. bei nicht parametrischer Verteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde aufgrund der teilweise kleinen Gruppengrößen ( $n < 12$ ) und der sich daraus ergebenden unklaren Verteilungsmuster der Kruskal-Wallis-Test (ANOVA auf Ränge) benutzt (Kruskal und Wallis 1952). Die Korrelationsanalysen von klinischen und paraklinischen Befunden wurden nach Spearman durchgeführt, da eine Normalverteilung für die verwendeten klinischen Skalen (Glasgow Coma Scale, Glasgow Outcome Scale) nicht angenommen werden konnte (Hilgers et al. 2003).

Der Glasgow Coma Scale (GCS) ist ein Punktwert, der die Vigilanz, die verbale Reaktion und die Motorik zusammenfasst und somit eine Einschätzung über den klinischen Zustand eines Patienten wiedergibt. Der Mindestwert beträgt drei Punkte für komatöse Patienten, der Maximalwert beträgt 15 Punkte für völlig unbeeinträchtigte Patienten (Teasdale und Jennett 1974).

Der Glasgow Outcome Scale (GOS) ist eine Einteilung, die die Einschränkung des Patienten nach einer stattgehabten Erkrankung vornimmt. Sie reicht von eins bis fünf (Tod, persistierender vegetativer Zustand, schwere Behinderung, mäßige Behinderung, gute Erholung) (Jennett und Bond 1975).

## 2. Material und Methoden

---

### 2.6. Grenzwertbestimmung und Ermittlung der diagnostischen Wertigkeiten von Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor

Um den Zusammenhang von Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) grafisch darzustellen, wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) angefertigt und die Fläche unter der Kurve (Integral bzw. AUC) nach der Trapezoidmethode als „Hanley Area Index“ berechnet (Hanley und McNeil 1982). Die AUC vermittelt in einem einzigen Wert ein genaueres Bild über die diagnostische Wertigkeit des Tests, indem die Lage der ROC-Kurve in Relation zur Winkelhalbierenden des Diagramms quantifiziert wird.

Je größer dabei die Fläche unter der ROC-Kurve ist, umso besser ist die diagnostische Genauigkeit eines Tests.

Für jeden Grenzwert wird bei der Erstellung der ROC-Kurve auf der Ordinate die Sensitivität, das heißt das Ergebnis aus

Richtig-positive Resultate

---

Richtig-positive Resultate + Falsch-negative Resultate

aufgetragen, auf der Abszisse das Ergebnis aus 1-Spezifität oder

Falsch-positive Resultate

---

Richtig-negative Resultate + Falsch-positive Resultate

aufgetragen.

Jeder Punkt auf der Kurve repräsentiert ein Paar, gebildet aus Sensitivität und Spezifität für den korrespondierenden Grenzwert hinsichtlich des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens der Erkrankung. Ein Test, der eine ideale diagnostische Genauigkeit besitzt, entspräche einer ROC-Kurve, deren 1-Sensitivität oder Richtig-positiver Anteil = 1 wäre und deren Spezifität oder Falsch-positiver Anteil = 0 wäre. Der Graph verlief dann durch die linke obere Ecke der Darstellung. Die Kurve eines völlig wertlosen Tests läge genau auf der Winkelhalbierenden des Diagramms. Als

## 2. Material und Methoden

---

quantitativer Parameter der ROC-Kurve hat sich die Fläche unter der Kurve (AUC) bewährt. Sie kann per definitionem nur Werte zwischen  $\geq 0,5$  und  $< 1$  annehmen. Je größer die AUC (idealerweise = 1), desto größer ist die diagnostische Genauigkeit des Testverfahrens (Hilgers et al. 2003). Der optimale Grenzwert zur Differenzierung ist der Punkt, bei dem Kranke und Gesunde am besten getrennt werden. Er lässt sich in der Grafik als derjenige Punkt bestimmen, bei dem der Abstand der ROC-Kurve zur Winkelhalbierenden am größten ist bzw. der linken oberen Ecke des ROC-Graphen am nächsten kommt. Dies ist gleichzeitig auch der Punkt, an dem der Youden-Index (YI) (Sensitivität+Spezifität-1) maximal ist.

Der maximale YI wird zur Grenzwertbestimmung herangezogen, wenn Gruppen voneinander diskriminiert werden sollen. Ein Youden-Index von 1 beschreibt einen Grenzwert, an dem weder falsch-positive noch falsch-negative Ergebnisse existieren, während ein Youden-Index von 0 einen nutzlosen und irreführenden Test darstellt (Youden 1950).

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Die Studie wurde im Zeitraum vom 13.05.2002 bis zum 13.05.2004 durchgeführt. Nach Ablauf des Screenings kamen zunächst 635 Patienten zur weiteren Exploration in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien in Frage (Abb. 5, 6, Tab. 8)

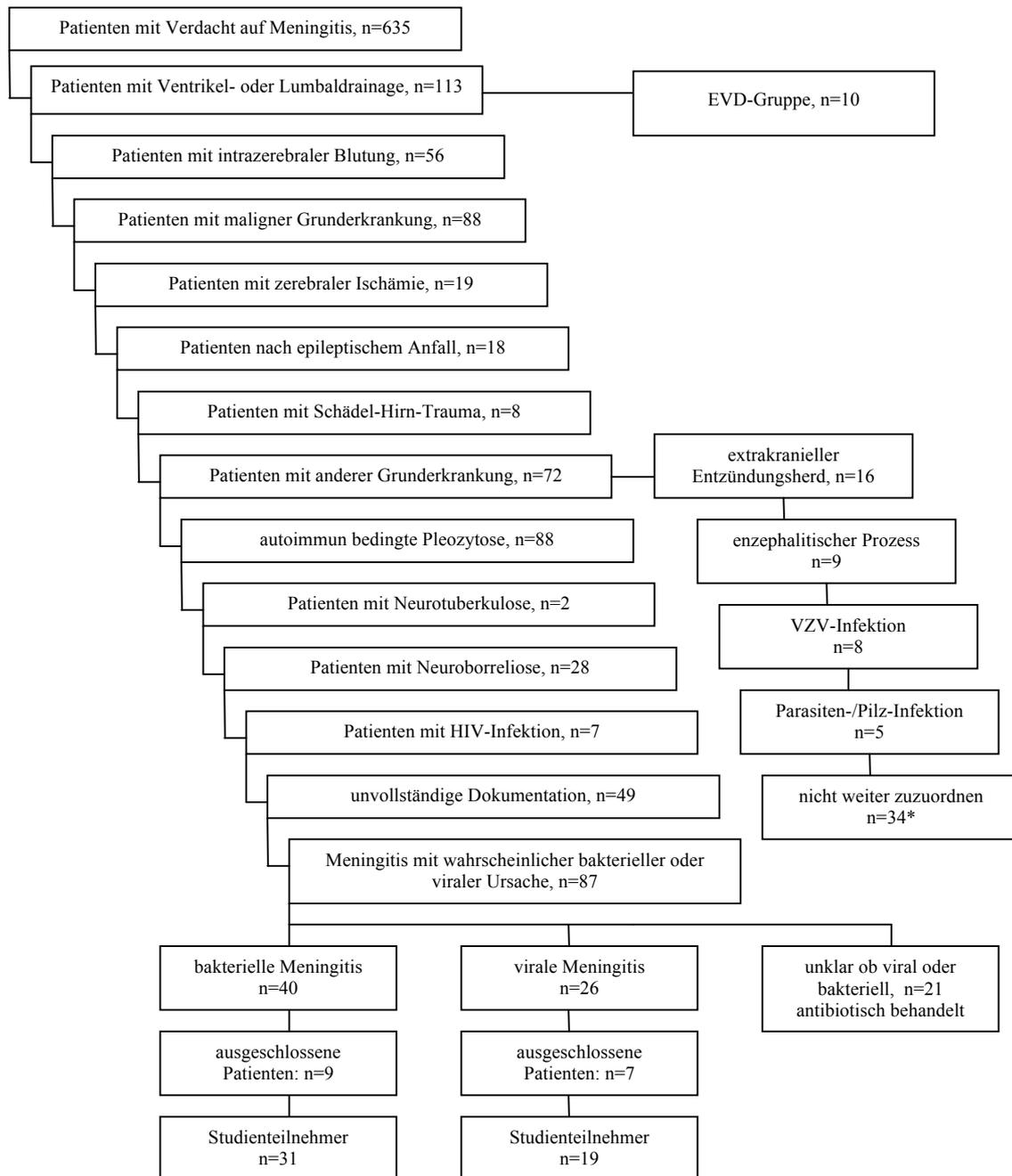


Abb. 5: Gesamtkollektiv der Untersuchung

\* siehe Tab. 8

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Pat. ID	Ausschlussgrund
N201	Läsion des Plexus brachialis, rechts
N99	Säugling mit neurometabolischer Erkrankung
N256	V.a. phobische Schwindelattacken
342	Migräneattacke und V.a. Meningitis, ohne pathologischen Befund
N179	V.a. Guillain-Barré -Syndrom oder Somatisierungsstörung bei Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ
189	neuralgische Schulteramyotrophie
312	Trigeminusneuralgie
289	Neuritis vestibularis
N285	Normaldruckhydrozephalus
84	Kontrolle bei Zustand nach Herpes-simplex-Enzephalitis
N207	Spannungskopfschmerz
172	V.a. Meningitis, ohne Diagnose geblieben
N11	unklare Synkope
N193	Myelitis unklarer Genese
N73	neuralgische Schulteramyotrophie
N4	Migräne
N208	Sulcus-ulnaris-Syndrom, links
N90	V.a. spinocerebelläre Atrophie
347	V.a. Creutzfeld-Jacob-Erkrankung und Antidepressivaintoxikation
N91	Migraine accompagnée mit motorischer Aphasie
N266	unklare Demenz
N194	Spannungskopfschmerz
N65	Paraparese unklarer Ätiologie
145	transiente Hypästhesie im N. trigeminus unklarer Genese
N236	idiopathische Facialis-Parese
337	Kontroll-Liquorpunktion vor Shunt-Anlage
156	periphere Facialis-Parese
N19	katatoner Stupor, differenzialdiagnostisch malignes neuroleptisches Syndrom
N41	unklare Kopfschmerzen, differenzialdiagnostisch Subarachnoidalblutung
N77	unklar, Subarachnoidalblutung nicht auszuschließen
N169	transiente senso-motorische Hemisymptomatik ungeklärter Ätiologie
155	unklarer Kopfschmerz
N241	unklare Flankenschmerzen
88	Z.n. Periduralanästhesie, Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung und V.a. Keilbeinflügelmeningeom

Tab. 8: Patienten mit anderer Grunderkrankung

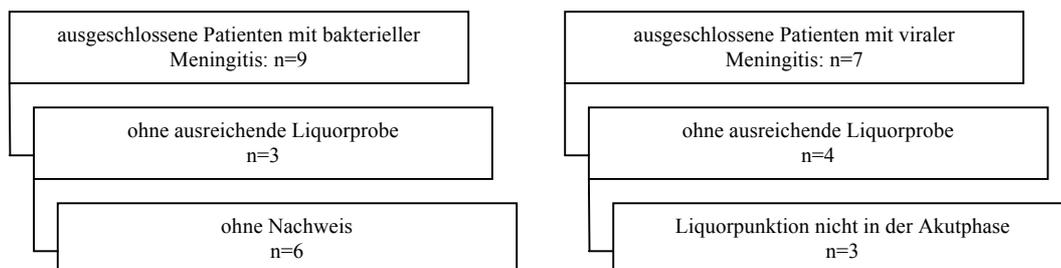


Abb. 6: Zusammensetzung der ausgeschlossenen Patienten

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.1. Patienten

28 der 50 Patienten waren Frauen, 22 Männer. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer liegt in BM-Gruppe (BM) bei  $57,3 \pm 17,3$  Jahren, in der VM-Gruppe (VM) bei  $38,4 \pm 18,3$  Jahren (t-test  $p < 0,001$ ), für die Gesamtgruppe lag es bei  $50,0 \pm 20,0$  Jahren (Abb. 7). Tabelle 9 stellt die Verteilung der Erreger innerhalb der BM-Gruppe dar.

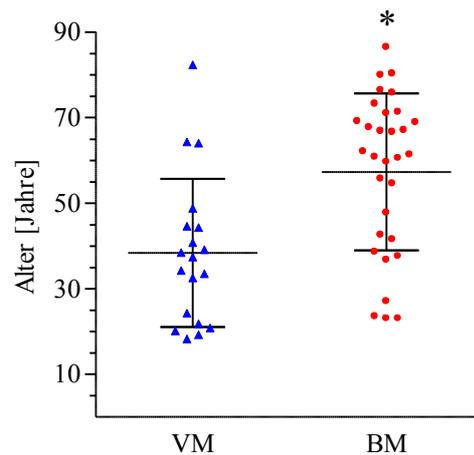


Abb. 7: Altersverteilung der Gruppen: In der Grafik sind der Mittelwert und die Standardabweichungen aufgezeichnet. \*t-test:  $p < 0,001$

Erreger	Studienkollektiv (n)	(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP)	16	(51,6)
<i>Listeria monocytogenes</i> (LM)	4	(12,9)
<i>Staphylococcus spec.</i> (STA)	4	(12,9)
<i>Streptococcus spec.</i> (STR)	3	(9,7)
<i>Neisseria meningitidis</i> (NM)	2	(9,7)
Grampositive Stäbchen	1	(3,2)
Gesamt	31	(100)

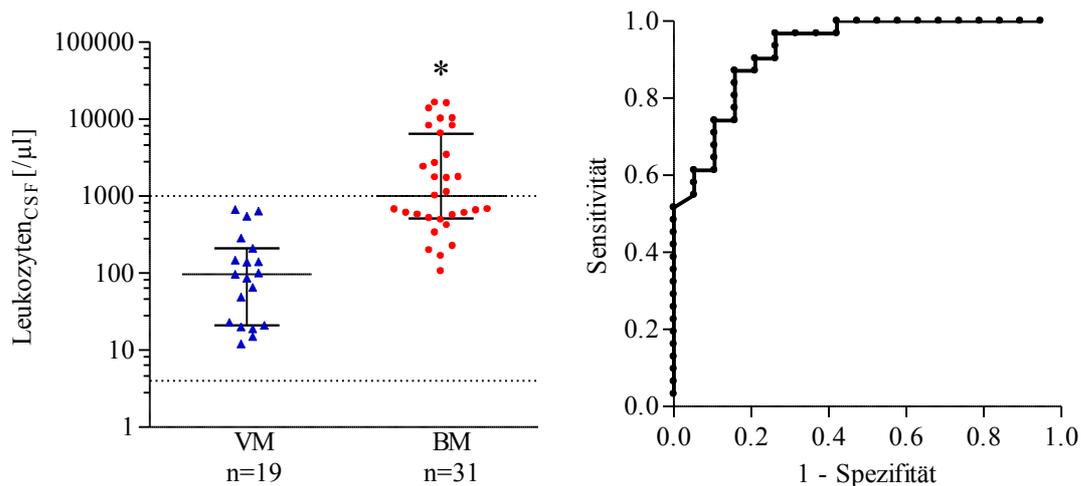
Tab. 9: Verteilungshäufigkeiten der Erreger in der BM-Gruppe

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.2. Routineparameter zur Differenzierung bakterieller und viraler Meningitiden

In den Abbildungen 8-24 und in den Tabellen 10-17 werden die in der Routinediagnostik bei Patientenaufnahme untersuchten Parameter dargestellt. Liquorparameter werden jeweils durch den Zusatz „CSF“ (Cerebrospinale Flüssigkeit) gekennzeichnet (Leukozyten<sub>CSF</sub>, Protein<sub>CSF</sub>, Quotient CSF/Serum-Albumin, Laktat<sub>CSF</sub>, Leukozyten<sub>Blut</sub>, CRP<sub>Serum</sub>, Fibrinogen<sub>Plasma</sub>, Körpertemperatur). Die Gruppe der bakteriellen Meningitiden (BM) wird der Gruppe der viralen Meningitiden (VM) gegenübergestellt. Ein signifikant unterschiedliches Testergebnis ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen ist mit einem Stern über der jeweiligen Grafik gekennzeichnet. Zusätzlich sind der Normalwert des Parameters und der Grenzwert für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis eingezeichnet.

#### Leukozytenzahl im Liquor



Links Abb. 8: Leukozyten im Liquor der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Median und Interquartil-Abständen. Horizontal gestrichelte Linien: Normalwert bzw. Grenzwert des Parameters (Normalwert bis 4 Leukozyten/ $\mu$ l, Grenzwert ab 1000 Leukozyten/ $\mu$ l).

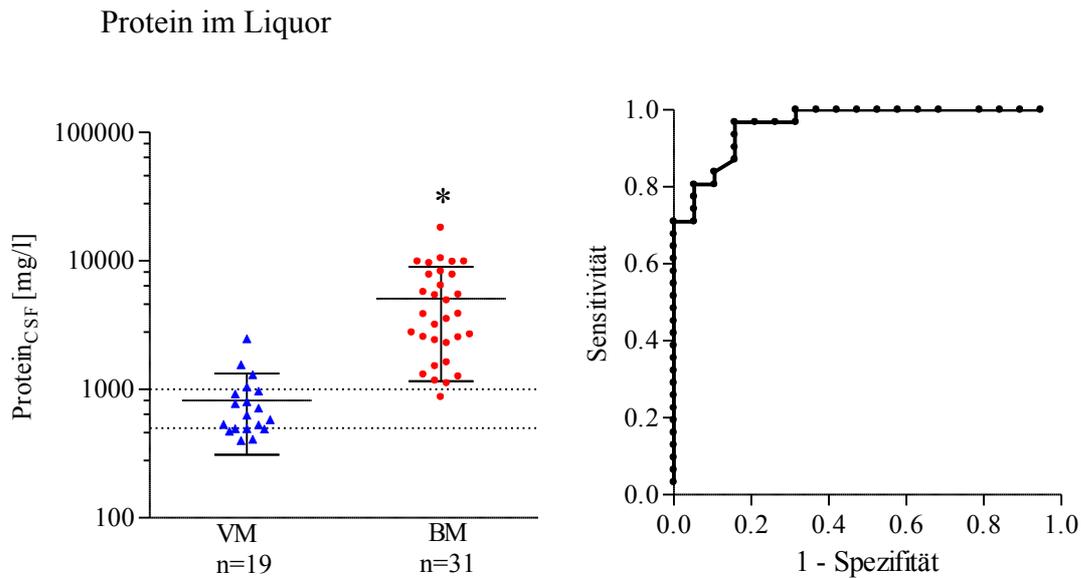
\*Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ .

Rechts Abb. 9: ROC-Kurve der Leukozyten im Liquor beider Patientengruppen. AUC: 0,92.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	$\pm s$		n
VM	12	21	97	210	670	173	212,5	falsch-positiv:	0
BM	105	515	1000	6450	16210	3584	4896	falsch-negativ:	15

Tab. 10: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 8

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen



Links Abb. 10: Gesamtprotein im Liquor der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linien: Normalwert bzw. Grenzwert des Parameters (bis 500mg/l, ab 1000mg/l). \* t-test:  $p < 0,001$ .

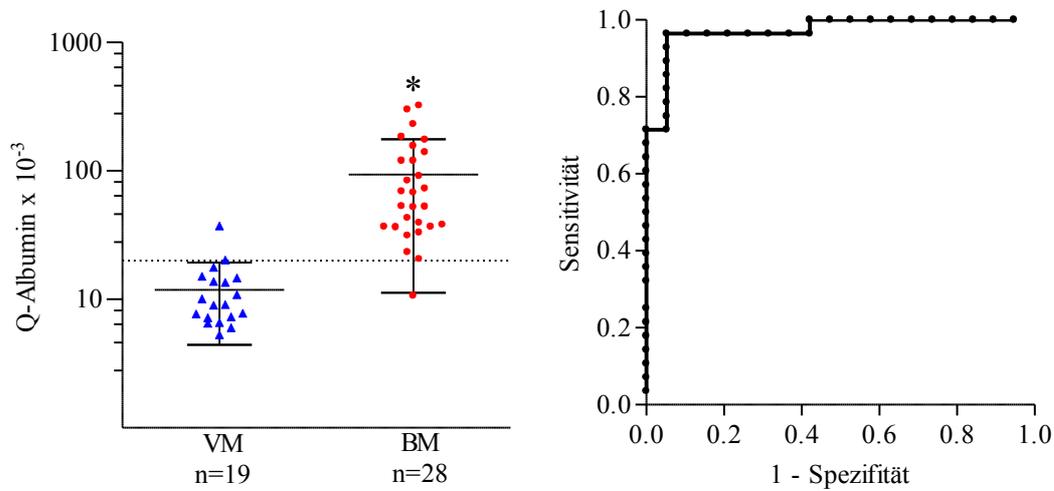
Rechts Abb. 11: ROC-Kurve des Gesamtproteins im Liquor beider Patientengruppen. AUC: 0,96.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	$\pm s$		n
VM-Gruppe	399	493	628	969	2480	820	510	falsch-positiv	4
BM-Gruppe	870	2286	3825	7794	18040	5083	3925	falsch-negativ	1

Tab. 11: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 9

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### Liquor/Serum-Albumin-Quotient



Links Abb. 12: Liquor/Serum-Albumin-Quotient der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linien: Grenzwert des Parameters ( $20 \times 10^{-3}$ ). \* t-test:  $p < 0,001$ .

Rechts Abb 13: ROC-Kurve des Liquor/Serum-Albumin-Quotienten beider Patientengruppen. AUC: 0,93.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	± s		n
VM-Gruppe	5,3	7,2	9,1	14,7	37,2	11,9	7,5	falsch-positiv:	2
BM-Gruppe	10,6	36,5	60,1	129,0	320,0	93,7	82,4	falsch-negativ:	1

Tab. 12: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 10

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

---

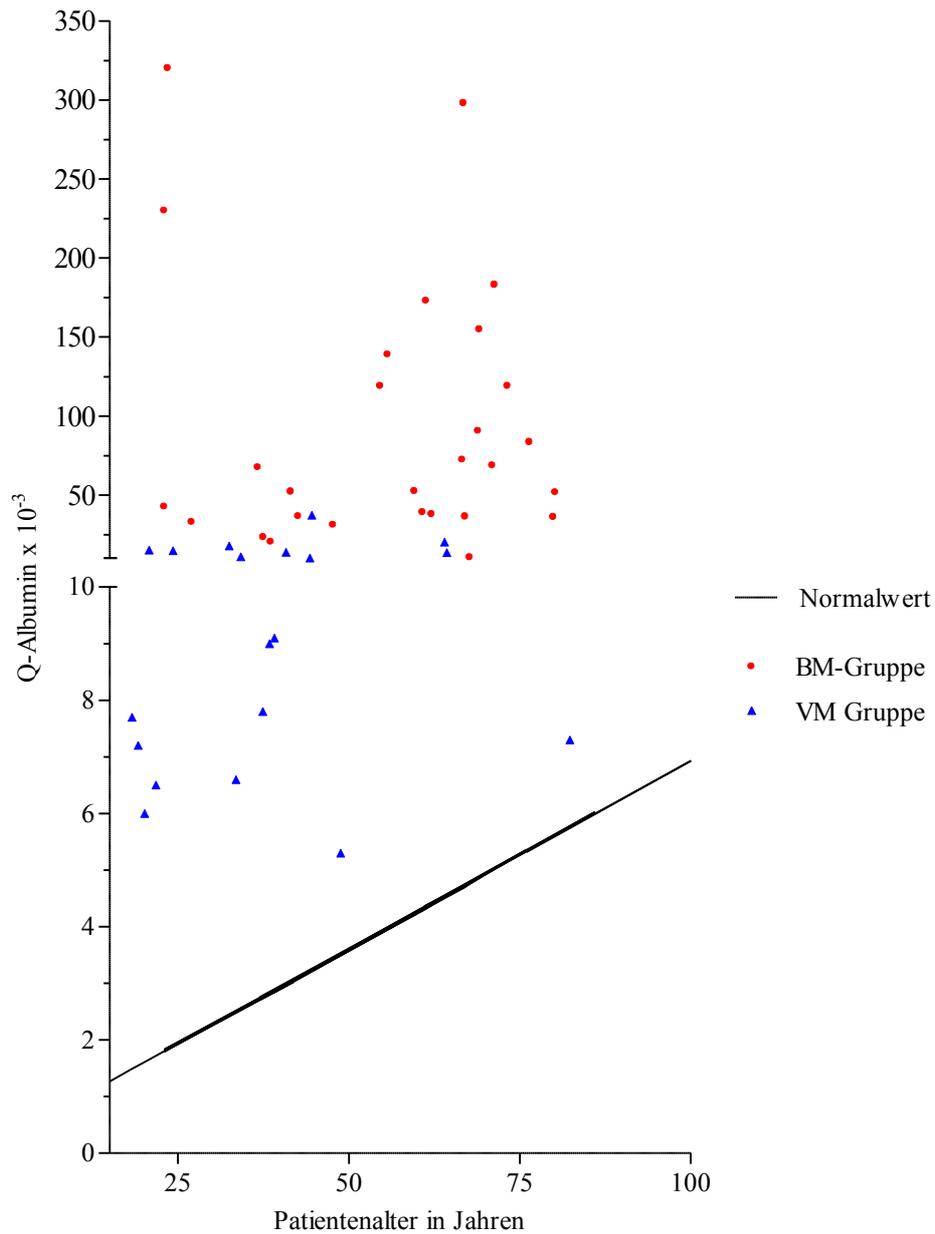
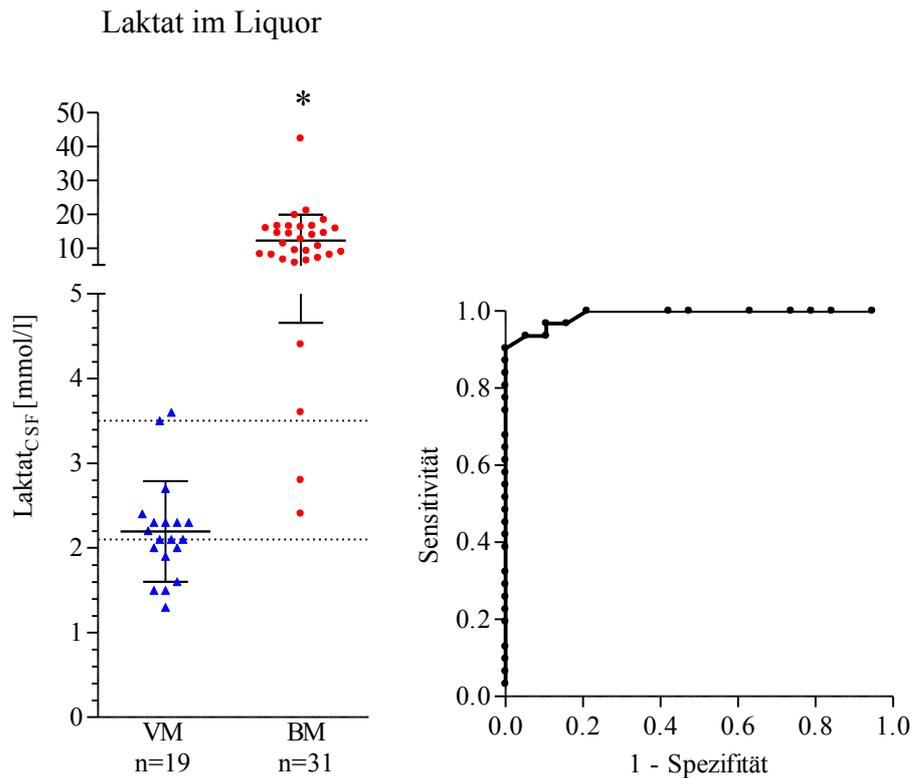


Abb. 14: Altersabhängige Normalwertskala. Die Normalwertberechnung erfolgt altersgestaffelt nach folgender Formel: Quotient Liquor/Serum-Albumin =  $(4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen



Links Abb. 15: Laktatkonzentration im Liquor der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linien: Normalwert bzw. Grenzwert des Parameters (bis 2,1 mmol/l, ab 3,5 mmol/l). \* t-test:  $p < 0,001$ .

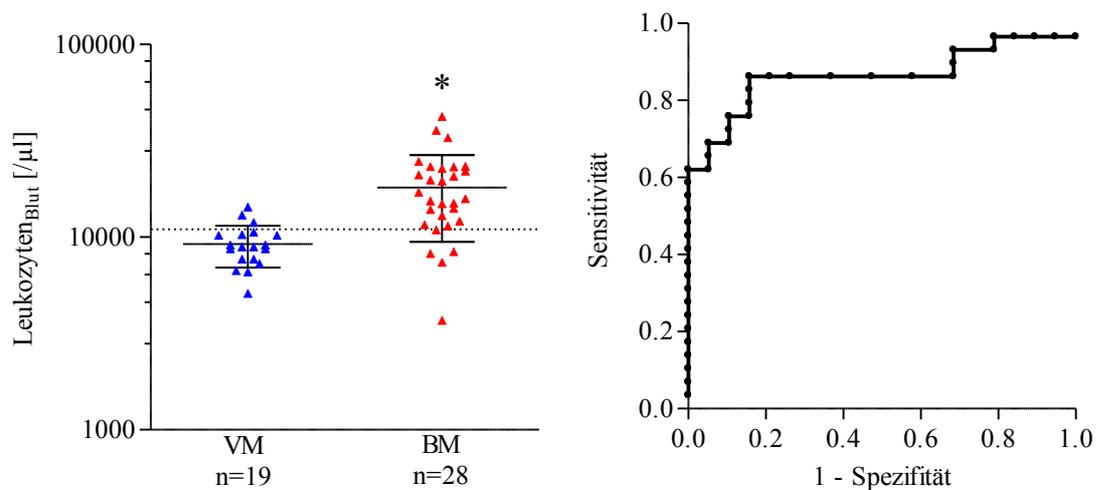
Rechts Abb. 16: ROC-Kurve der Laktatkonzentration im Liquor beider Patientengruppen. AUC: 0,99.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	± s		n
VM-Gruppe	1,3	1,9	2,1	2,3	3,6	2,2	0,6	falsch-positiv:	2
BM-Gruppe	2,4	7,0	11,3	16,2	42,3	12,3	7,6	falsch-negativ:	2

Tab. 13: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 12

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### Leukozyten im Blut



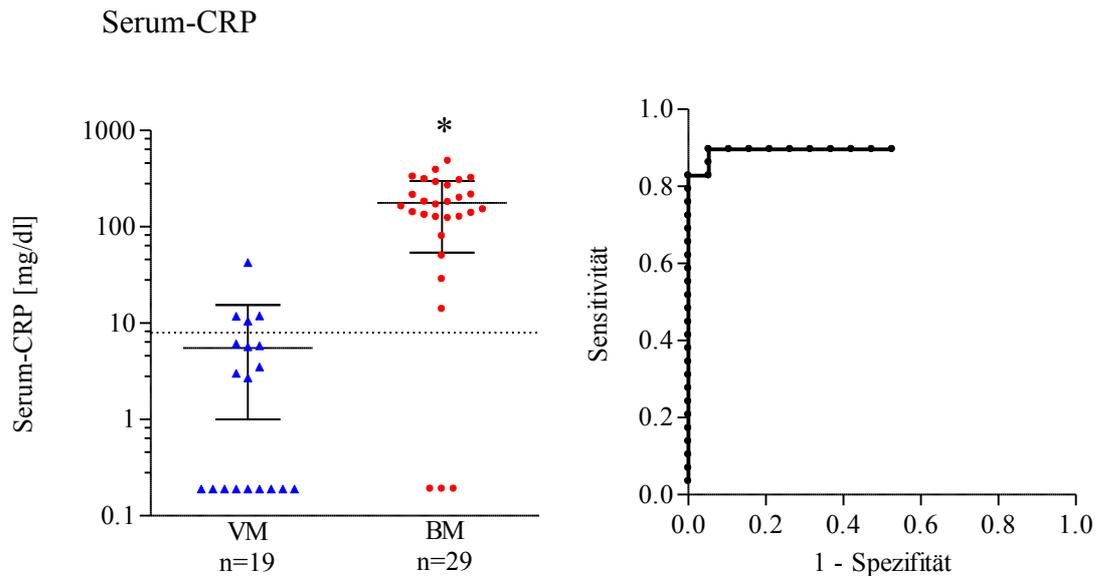
Links Abb. 17: Leukozyten im Blut der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linie: Normalwert und zugleich Grenzwert des Parameters (bis/ab 11000 Zellen/μl) nach unten. \* t-test:  $p < 0,001$ .

Rechts Abb. 18: ROC-Kurve der Leukozyten im Blut beider Patientengruppen. AUC: 0,86.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	± s		n
VM-Gruppe	5100	7700	8900	10300	14300	9211	2255	falsch-positiv:	3
BM-Gruppe	3700	11850	15800	22900	42300	18060	8611	falsch-negativ:	5

Tab. 14: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 13

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen



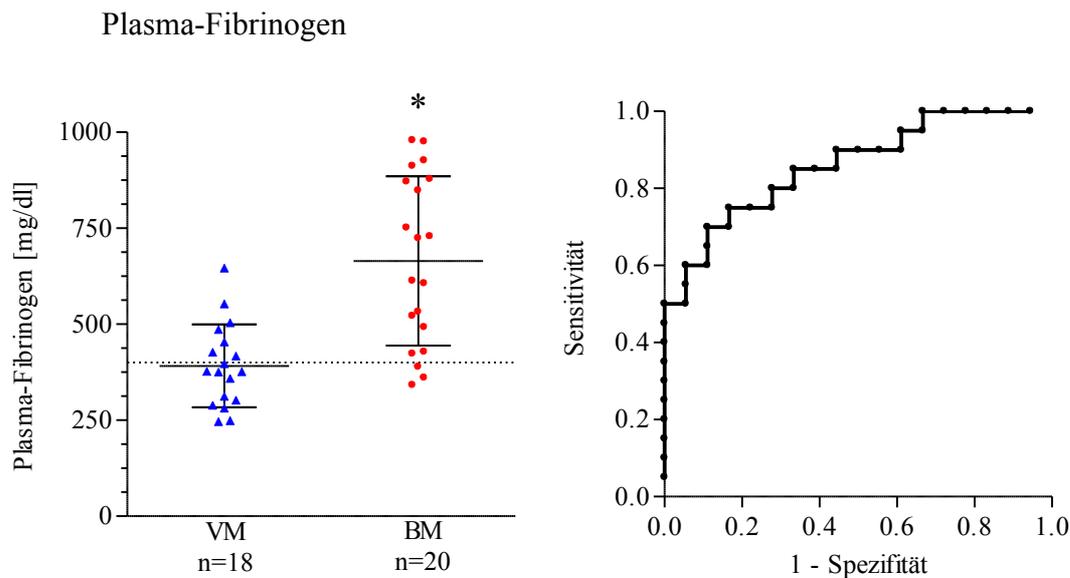
Links Abb. 19: Serum-CRP-Konzentration der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linie: Normalwert und zugleich Grenzwert des Parameters (bis/ab 8 mg/dl). \*t-test:  $p < 0,001$ .

Rechts Abb. 20: ROC-Kurve der Serum-CRP-Konzentration beider Patientengruppen. AUC: 0,83.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	$\pm s$		n
VM-Gruppe	0,19	0,19	2,70	6,10	42,50	5,54	9,85	falsch-positiv:	4
BM-Gruppe	0,19	101,50	161,00	277,70	481,00	176,50	122,60	falsch-negativ:	3

Tab. 15: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 14

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen



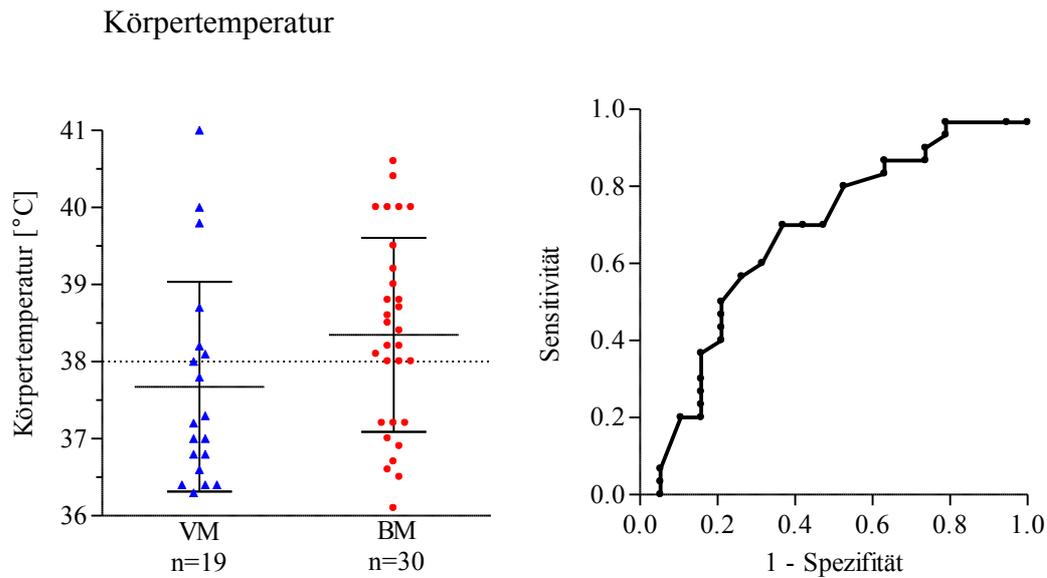
Links Abb. 21: Fibrinogen-Konzentration im Plasma der Patientengruppen (lineare Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linie: Normalwert und zugleich Grenzwert des Parameters (bis/ab 400 mg/dl). \*t-test:  $p < 0,001$ .

Rechts Abb. 22: ROC-Kurve der Fibrinogen-Konzentration im Plasma beider Patientengruppen. AUC: 0,86.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	$\pm s$		n
VM-Gruppe	246,0	295,5	376,5	470,0	646,0	391,7	108,1	falsch-positiv:	7
BM-Gruppe	341,0	460,0	668,5	874,5	979,0	664,9	220,5	falsch-negativ:	3

Tab. 16: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 15

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen



Links Abb. 23: links: Körpertemperatur der Patientengruppen (lineare Darstellung) mit Mittelwert und Standardabweichungen. Horizontal gestrichelte Linie: Normalwert und zugleich Grenzwert des Parameters (bis/ab 38 °C). t-test:  $p = 0,0835$ .

Rechts Abb. 24: ROC-Kurve der Körpertemperatur beider Patientengruppen. AUC: 0,67.

	min.	25%	Median	75%	max.	MW	$\pm s$	n
VM-Gruppe	36,3	36,6	37,2	38,2	41,0	37,7	1,4	falsch-positiv: 6
BM-Gruppe	36,1	37,2	38,3	39,4	40,6	38,4	1,3	falsch-negativ: 8

Tab. 17: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 16

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.3. Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor zur Differenzierung bakterieller und viraler Meningitiden

##### Tau-Protein im Liquor

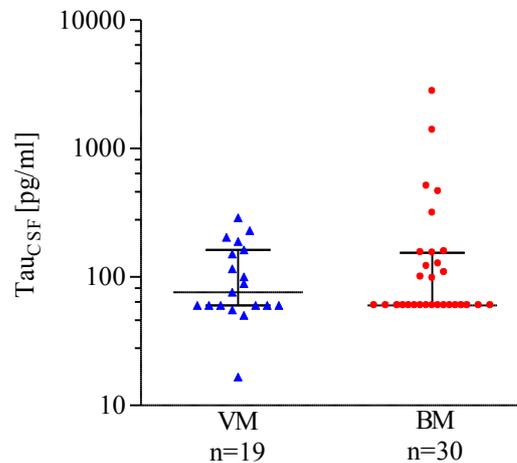


Abb. 25: Tau-Protein im Liquor der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Median und Interquartil-Abständen. Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,77$

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	MW	$\pm s$
VM-Gruppe	16,7	60,0	76,0	163,0	290,0	110,0	73,9
BM-Gruppe	60,0	60,0	60,0	154,5	2791,0	250,6	545,3

Tab. 18: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 17

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### S-100b-Protein im Liquor

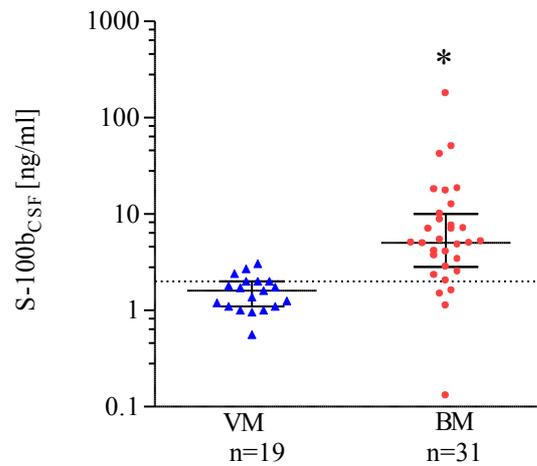


Abb. 26: S-100b-Protein im Liquor der Patientengruppen (logarithmische Darstellung) mit Median und Interquartil-Abständen. Horizontal gestrichelte Linie: Normalwert und zugleich Grenzwert des Parameters (bis/ab 2 ng/ml). \*Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	MW	$\pm s$
VM-Gruppe	0,6	1,1	1,6	2,0	3,1	1,6	0,7
BM-Gruppe	0,1	2,8	5,0	10,0	178,4	14,3	32,4

Tab. 19: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 18

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.4. Sensitivität und Spezifität von Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor, ROC-Kurven, Grenzwertbestimmung

Die folgenden Abbildungen und Tabellen zeigen jeweils die ROC-Kurven, AUC-Werte, maximale Youden-Indices und die sich daraus ergebenden Grenzwerte sowie die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten der neu untersuchten Parameter Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor.

##### Tau-Protein im Liquor

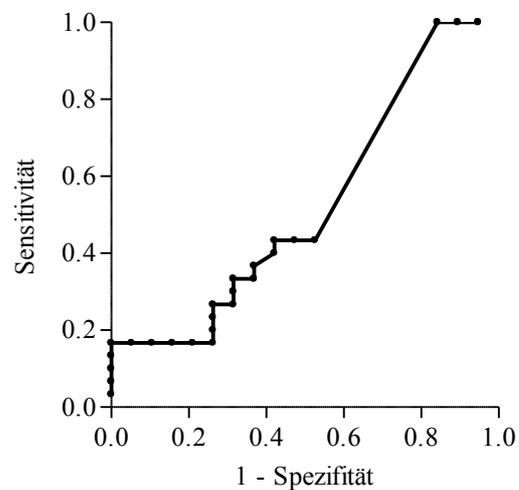


Abb. 27: ROC-Kurve des Tau-Proteins im Liquor

	AUC	maximaler Youden-Index	bei Grenzwert
ROC-Kurve Tau <sub>CSF</sub>	0,53	0,17	303 pg/ml

Tab. 20: AUC, maximaler Youden-Index und zugehöriger Grenzwert

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### S-100b-Protein im Liquor

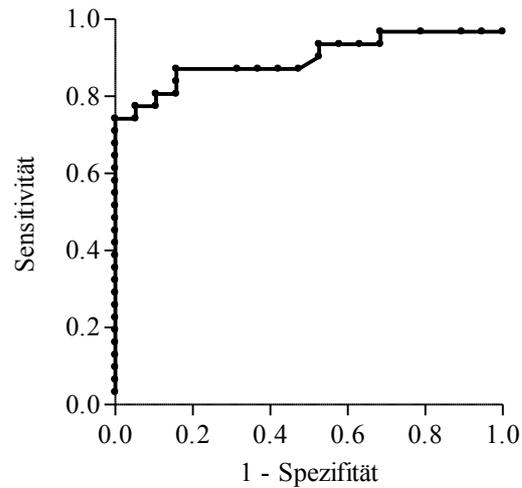


Abb. 28: ROC-Kurve des S-100b-Proteins im Liquor

	AUC	maximaler Youden-Index	bei Grenzwert
ROC-Kurve S-100b <sub>CSF</sub>	0,90	0,74	3,2 ng/ml

Tab. 21: AUC, maximaler Youden-Index und zugehöriger Grenzwert

Parameter	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Tau-Protein <sub>CSF</sub>	303 pg/ml	17	100
S-100b-Protein <sub>CSF</sub>	3,2 ng/ml	74	100

Tab. 22: Sensitivität, Spezifität bei neu berechnetem Grenzwert in % der aufgeführten Parameter zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Parameter	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Laktat im Liquor* <sup>1</sup>	3,5 mmol/l	97	89
Quotient Liquor/Serum-Albumin* <sup>1</sup>	20 x 10 <sup>-3</sup>	96	89
Protein im Liquor* <sup>2</sup>	1000mg/l	97	79
Serum-CRP* <sup>4</sup>	8 mg/dl	90	79
Leukozyten im Blut* <sup>4</sup>	11.000/μl	83	84
S-100b-Protein im Liquor* <sup>3</sup>	2,6 ng/ml	77	89
S-100b-Protein im Liquor* <sup>6</sup>	3,2 ng/ml	74	100
S-100b-Protein im Liquor* <sup>5</sup>	4 ng/ml	68	100
Plasma-Fibrinogen* <sup>5</sup>	400 mg/dl	85	61
Leukozyten im Liquor* <sup>2</sup>	1000/μl	52	100
Körpertemperatur	> 38 °C	77	68
Tau-Protein im Liquor* <sup>6</sup>	303 pg/ml*	17	100

Tab. 23: Sensitivität und Spezifität der aufgeführten Parameter in % zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis. Die angegebenen Grenzwerte ergeben sich auf Grundlage vorhandener Daten in der Literatur.

\*<sup>1</sup> *Kleine et al. 2003*

\*<sup>2</sup> *Berg et al. 1982*

\*<sup>3</sup> *Nygaard et al. 1997*

\*<sup>4</sup> *Referenzintervalle der Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen*

\*<sup>5</sup> *van Engelen et al. 1992*

\*<sup>6</sup> *neu bestimmter YI-Grenzwert anhand unseres Kollektives.*

Parameter	YI-Grenzwert	Sens. (%)	Spez. (%)	ROC-AUC	YI	Grenzwert für eine Sensitivität von 100 %
Laktat im Liquor	4 mmol/l	90	100	0,99	0,90	2,4 mmol/l
Quotient Liquor/Serum-Albumin	20,4 x 10 <sup>-3</sup>	96	89	0,97	0,91	10,6 x 10 <sup>-3</sup>
Serum-CRP	13 mg/dl	90	95	0,92	0,84	0,19 mg/dl
Protein im Liquor	1079 mg/l	97	84	0,96	0,81	870 mg/l
S-100b-Protein im Liquor	3,2 ng/ml	74	100	0,90	0,74	0,13 ng/ml
Leukozyten im Liquor	308/μl	87	84	0,92	0,71	105/μl
Leukozyten im Blut	10.750/μl	86	84	0,86	0,70	3700/μl
Plasma-Fibrinogen	512,5 mg/dl	70	89	0,86	0,59	341 mg/dl
Körpertemperatur	37,9 °C	70	63	0,67	0,33	36,1 °C
Tau-Protein im Liquor	303 pg/ml	17	100	0,53	0,17	60 pg/ml

Tab. 24: Sensitivität und Spezifität bei neu bestimmtem Grenzwert der aufgeführten Parameter anhand dieses Kollektivs zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis.

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.5. Korrelation des Glasgow Coma Scale (GCS) und des Glasgow Outcome Scale (GOS) mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis

##### 3.5.1. Korrelation des GCS mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis

Es sind der Normalwert des Parameters und gegebenenfalls der Grenzwert für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis eingezeichnet (siehe Kap.3.2).

##### Leukozyten im Liquor

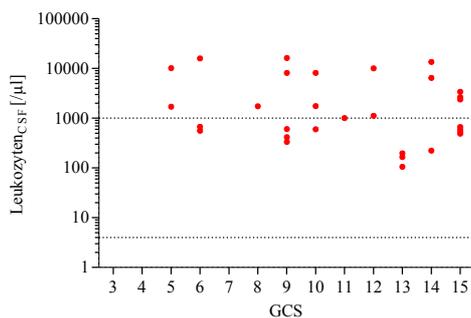


Abb. 31: Korrelation von GCS und Leukozyten im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,20$  ( $p = 0,28$ )

##### Protein im Liquor

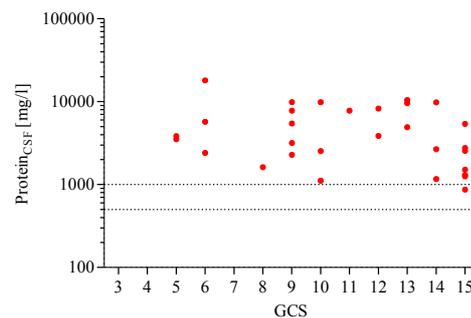


Abb. 32: Korrelation von GCS und Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,30$  ( $p = 0,11$ )

##### Liquor/Serum-Albumin-Quotient

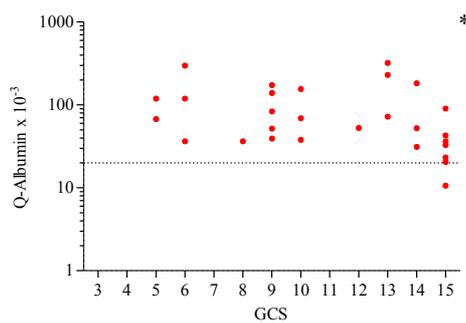


Abb. 33: Korrelation von GCS und Liquor/Serum-Albumin-Quotient. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $* r = -0,41$  ( $p = 0,030$ )

##### Laktat im Liquor

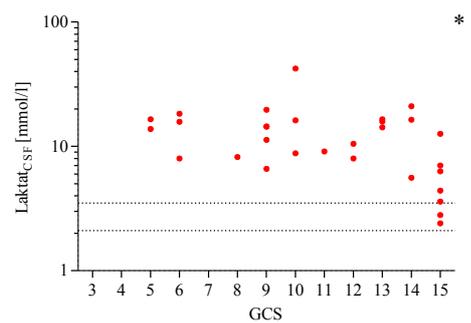


Abb. 34: Korrelation von GCS und Laktat im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $* r = -0,46$  ( $p = 0,011$ )

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### Leukozyten im Blut

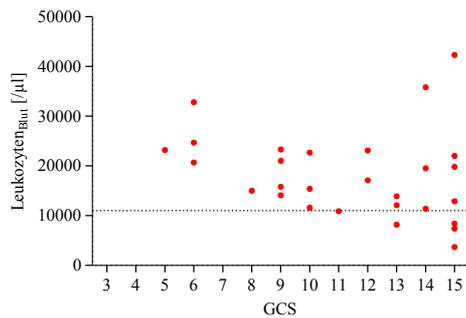


Abb. 35: Korrelation von GCS und Leukozyten im Blut. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,37$   
( $p = 0,0510$ )

#### Serum-CRP

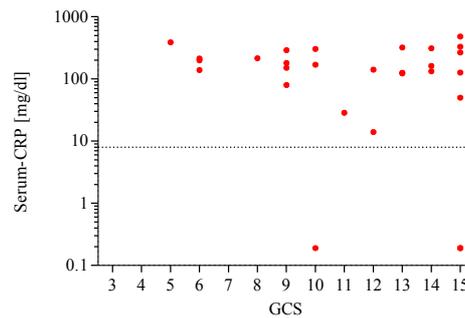


Abb. 36: Korrelation von GCS und Serum-CRP. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,17$   
( $p = 0,38$ )

#### Plasma-Fibrinogen

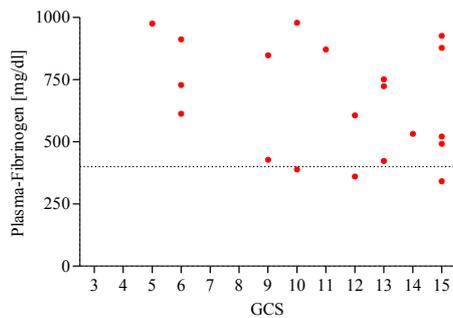


Abb. 37: Korrelation von GCS und Plasma-Fibrinogen. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,29$   
( $p = 0,21$ )

#### Körpertemperatur

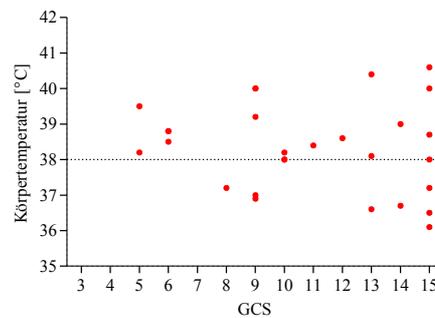


Abb. 38: Korrelation von GCS und Körpertemperatur. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,18$   
( $p = 0,35$ )

#### Tau-Protein im Liquor

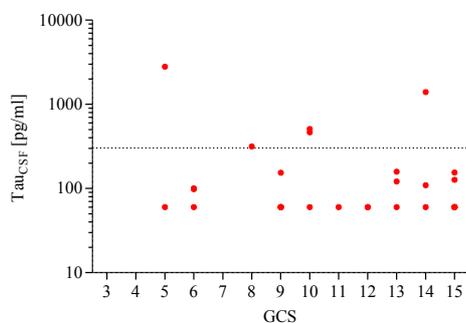


Abb. 39: Korrelation von GCS und Tau-Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,08$   
( $p = 0,68$ )

#### S-100b-Protein im Liquor

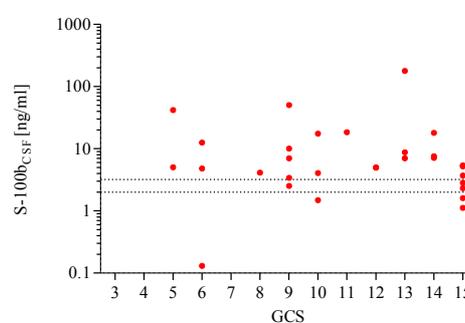


Abb. 40: Korrelation von GCS und S-100b-Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,18$   
( $p = 0,35$ )

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.5.2. Korrelation des GOS mit paraklinischen Befunden bei bakterieller Meningitis

Es sind der Normalwert des Parameters und gegebenenfalls der Grenzwert für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis eingezeichnet (siehe Kap.3.2).

##### Leukozyten im Liquor

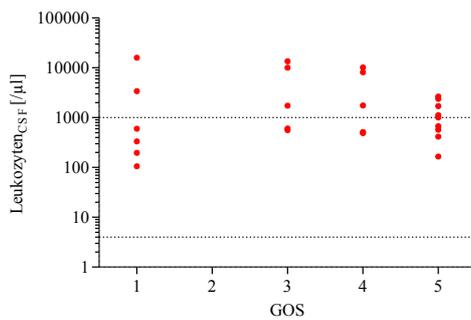


Abb. 41: Korrelation von GOS und Leukozyten im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,00$  ( $p = 0,98$ )

##### Protein im Liquor

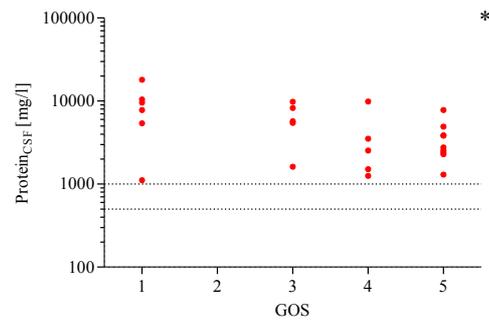


Abb. 42: Korrelation von GOS und Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,43$  ( $p = 0,033$ )

##### Liquor/Serum-Albumin-Quotient

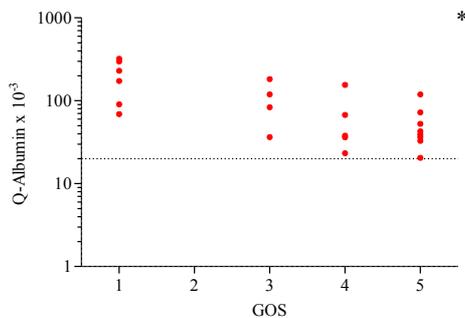


Abb. 43: Korrelation von GOS und Liquor/Serum-Albumin-Quotient. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,62$  ( $p = 0,0015$ )

##### Laktat im Liquor

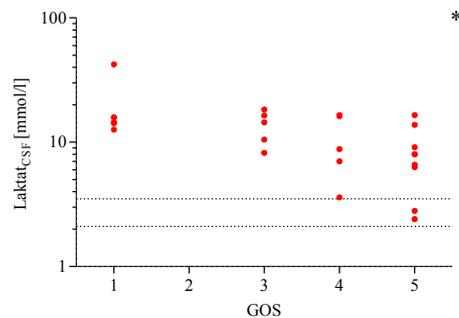


Abb. 44: Korrelation von GOS und Laktat im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,55$  ( $p = 0,005$ )

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### Leukozyten im Blut

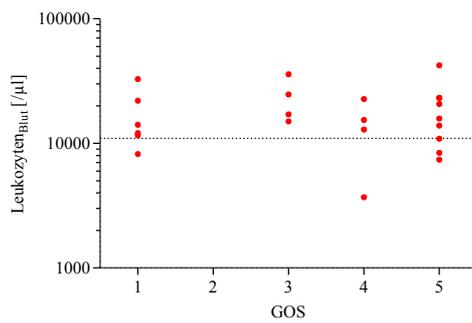


Abb. 45: Korrelation von GOS und Leukozyten im Blut. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = 0,00$  ( $p = 0,98$ )

#### Serum-CRP

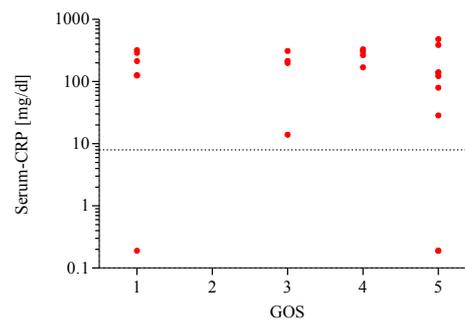


Abb. 46: Korrelation von GOS und Serum-CRP. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,13$  ( $p = 0,56$ )

#### Plasma-Fibrinogen-

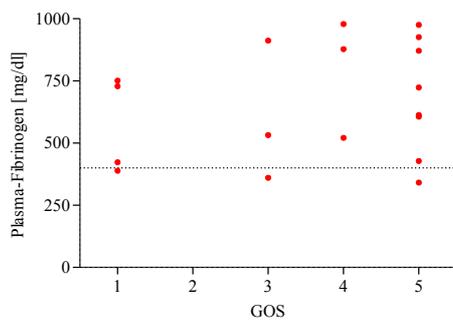


Abb. 47: Korrelation GOS und Plasma-Fibrinogen. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,18$  ( $p = 0,48$ )

#### Körpertemperatur

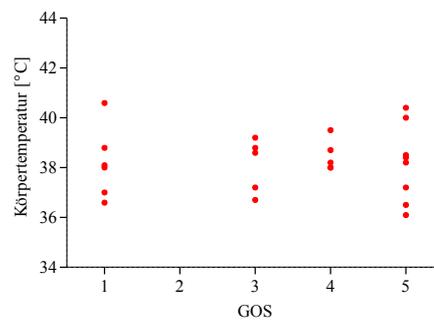


Abb. 48: Korrelation von GOS und Körpertemperatur. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = 0,01$  ( $p = 0,97$ )

#### Tau-Protein im Liquor

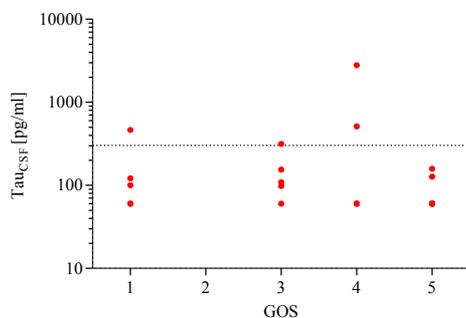


Abb. 49: Korrelation GOS und Tau-Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,30$  ( $p = 0,15$ )

#### S-100b-Protein im Liquor

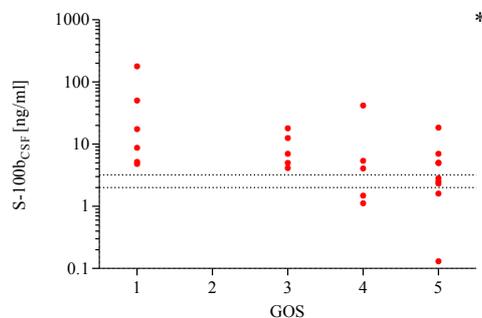


Abb. 50: Korrelation GOS und S-100b-Protein im Liquor. Korrelationskoeffizient nach Spearman: \*  $r = -0,51$  ( $p = 0,010$ )

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.6. Tau-Protein, S-100b-Protein und Routineparameter bei einzelnen Erregergruppen

Die Abbildungen 51-60 stellen Tau-Protein im Liquor, S-100b-Protein im Liquor sowie die Routineparameter getrennt nach Erregern dar. In die Grafik gehen alle Patienten mit einem klar zuzuordnenden mikrobiologischen Erregernachweis ein. Es sind der Normalwert des Parameters und gegebenenfalls der Grenzwert für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis eingezeichnet (siehe Kap.3.2).

##### Leukozyten im Liquor

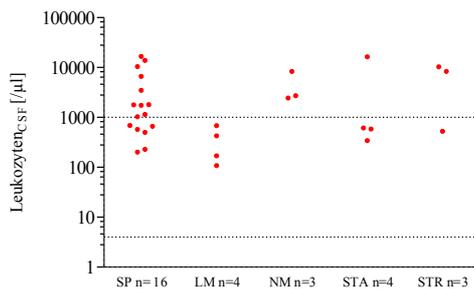


Abb. 51: Leukozyten im Liquor bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,10$ ).

##### Protein im Liquor

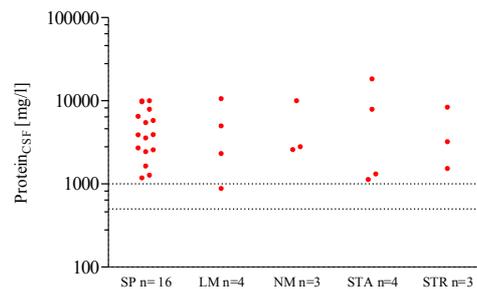


Abb. 52: Protein im Liquor bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,99$ ).

##### Liquor/Serum-Albumin-Quotient

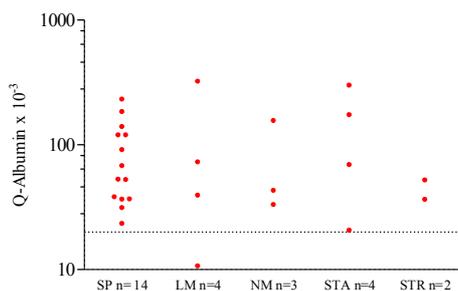


Abb. 53: Liquor/Serum-Albumin-Quotient bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,85$ ).

##### Laktat im Liquor

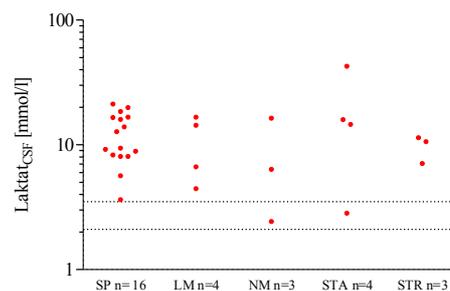


Abb. 54: Laktat im Liquor bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (lineare Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,69$ ).

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### Leukozyten im Blut

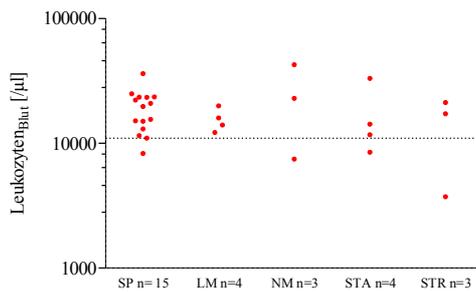


Abb. 55: Leukozyten im Blut bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,80$ ).

#### Serum-CRP

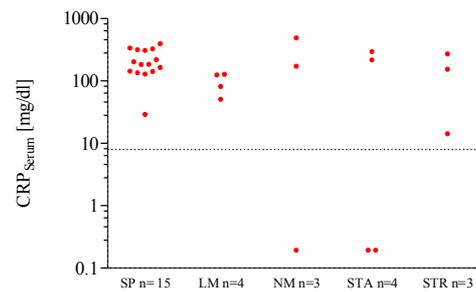


Abb. 56: Serum-CRP bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,22$ ).

#### Plasma-Fibrinogen

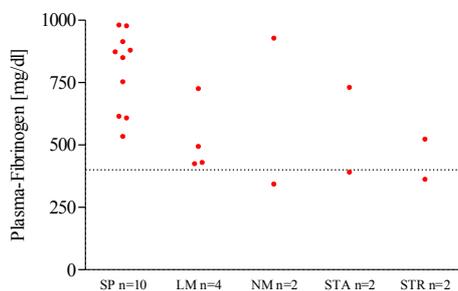


Abb. 57: Plasma-Fibrinogen bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (lineare Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,09$ ).

#### Körpertemperatur

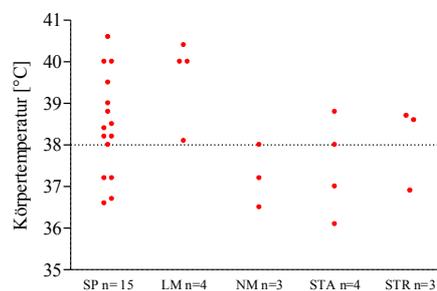


Abb. 58: Körperkerntemperatur bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (lineare Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,88$ ).

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Tau-Protein im Liquor

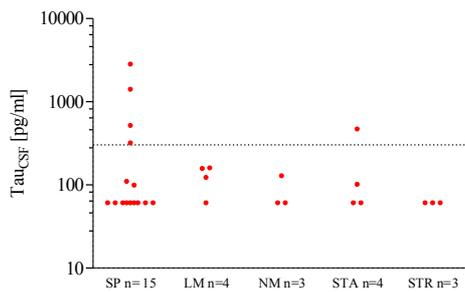


Abb. 59: Tau-Protein im Liquor bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,55$ ).

S-100b-Protein im Liquor

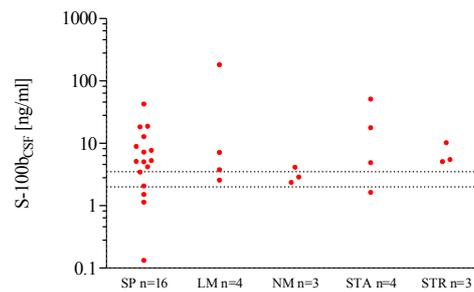


Abb. 60: S-100b-Protein im Liquor bei bakterieller Meningitis nach Erregern gegliedert (logarithmische Darstellung). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte durch den Kruskal-Wallis-Test nicht gefunden werden ( $p = 0,79$ ).

### 3.7. Tau-Protein, S-100b-Protein und Routineparameter in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis oder Ventrikulitis bei externer Ventrikeldrainage

Tau-Protein im Liquor

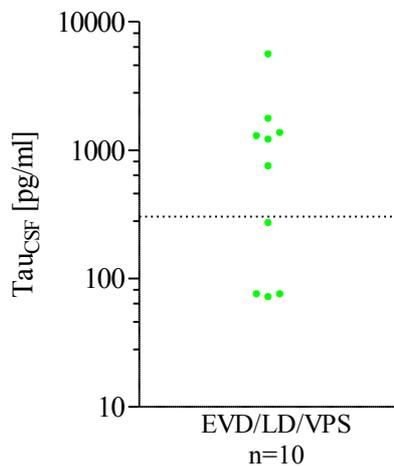


Abb. 61: Tau-Protein im Liquor der EVD-Gruppe (logarithmische Darstellung). Der errechnete Grenzwert ist als horizontale Linie eingezeichnet (303 pg/ml).

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	MW	$\pm s$
EVD-Gruppe	71,2	75,0	972,0	1550,0	5536,0	1235,0	1633,0

Tab. 25: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 53

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### S-100b-Protein im Liquor

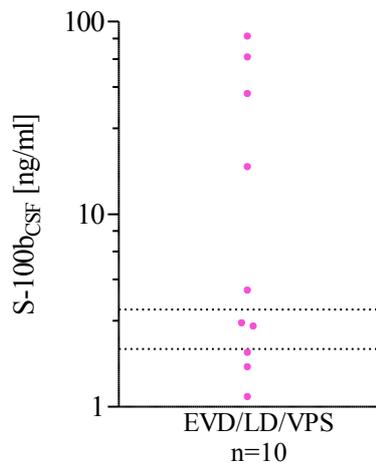


Abb. 62: S-100b-Protein im Liquor der EVD-Gruppe (logarithmische Darstellung). Der Normalwert und der errechnete Grenzwert sind als horizontale gestrichelte Linie eingezeichnet (2 ng/ml; 3,2 ng/ml).

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	MW	± s
EVD-Gruppe	1,1	1,8	3,4	53,5	83,4	22,2	30,5

Tab. 26: Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane der Abb. 54

Parameter	min.	25%	Median	75%	max.	MW	± s
Serum-CRP [mg/dl]	2,0	13,5	96,0	349,0	2851,0	449,6	912,5
Körpertemperatur [°C]	37,0	37,0	37,6	38,5	39,1	37,7	0,79
Leukozyten im Blut [ $\mu$ l]	8400	12700	14800	23300	30300	17538	7458
Leukozyten im Liquor [ $\mu$ l]	1	3	41	258	453	122	156
Protein im Liquor [mg/l]	197	567	1267	2953	3520	1707	1241
Liquor/Serum-Albumin-Quotient	13,1	18,6	40,8	84,3	111,0	51,4	44,0
Laktat im Liquor [mmol/l]	3,1	3,2	5,8	15,2	20,6	8,3	6,9

Tab. 27: Ergebnisse der Routineparameter (Werte der 25%- und 75%-Quartile, Minima, Maxima und Mediane) in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis unter EVD/LD/VPS

(Bei Patienten mit Verdacht auf Ventrikulitis wurde die Leukozytenzahl<sub>CSF</sub> korrigiert nach:  $n_2 = n_1 - (\text{Erythrozyten}_{\text{CSF}}/1000)$ )

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

#### 3.8. Einzelfälle mit gesicherter bakterieller Meningitis ohne adäquaten Anstieg der Laborparameter

Patient ID 311:

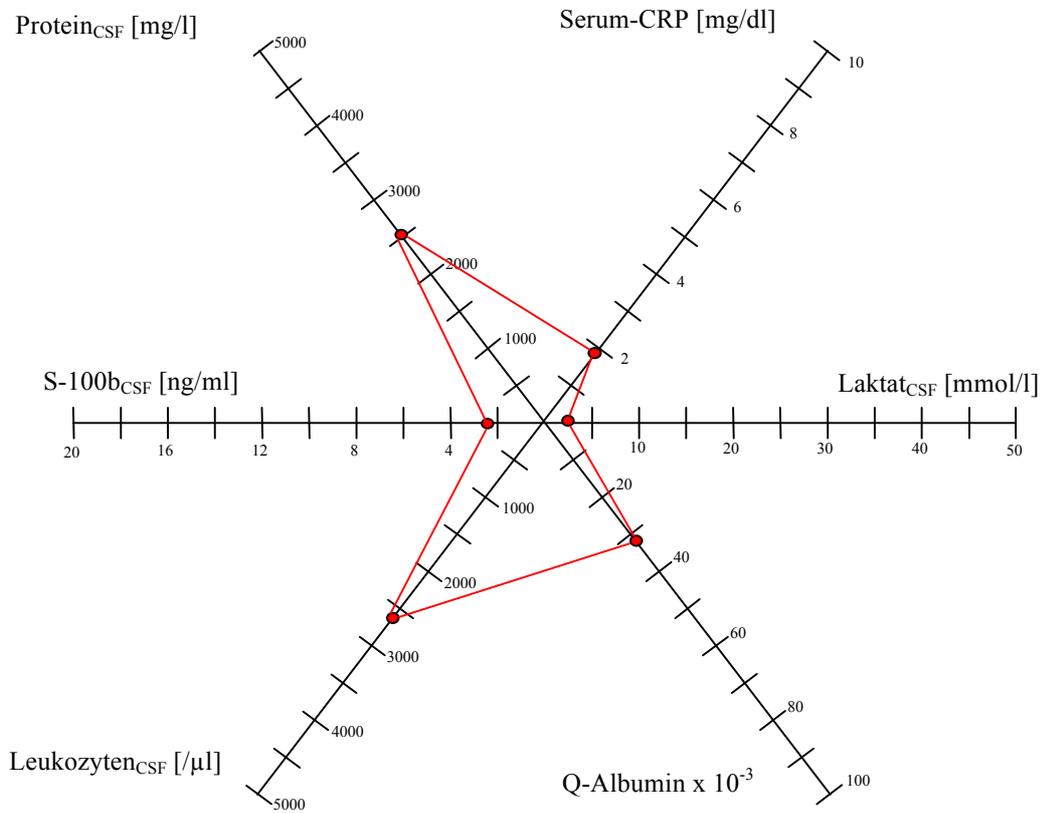


Abb. 63: Wertediagramm zu Pat. ID 311

### 3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Patient ID 307:

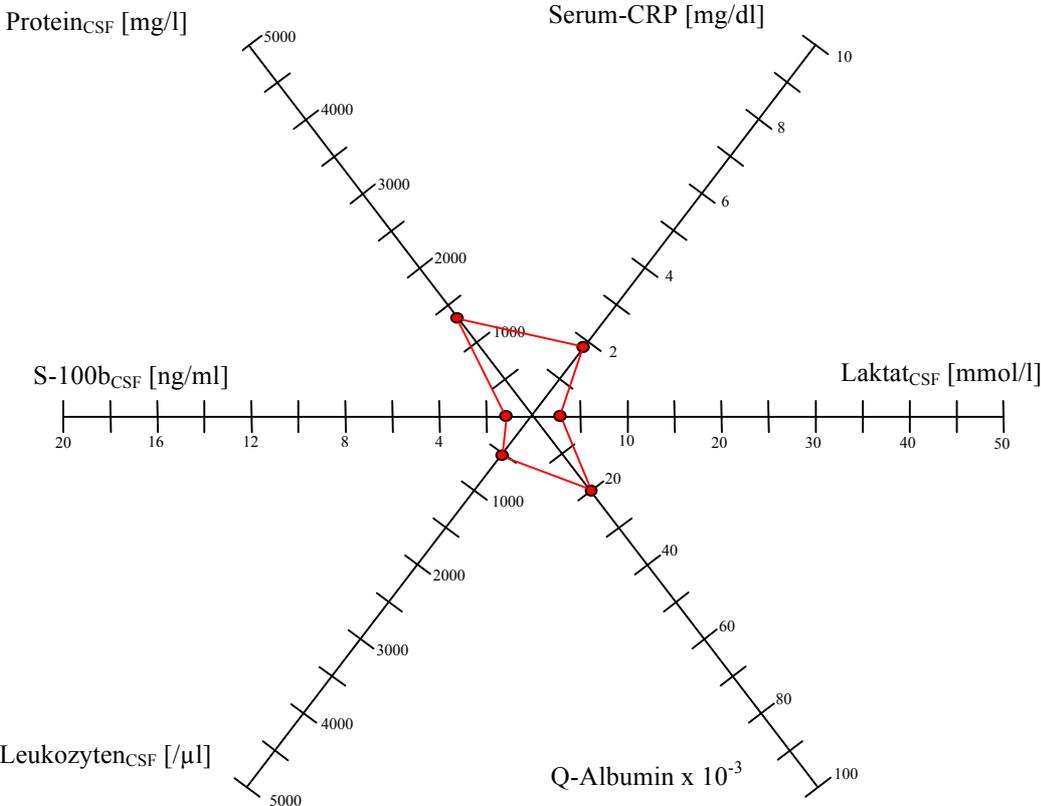


Abb. 64: Wertediagramm zu Pat. ID 307

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

##### 4.1. Methodendiskussion

Arbeiten auf Grundlage retrospektiver Daten beinhalten folgende methodische Sachverhalte:

Einen Beweis der aufgestellten Hypothese, dass Tau-Protein bzw. S-100b-Protein im Liquor zur Diagnose bakterieller Meningitiden von Nutzen ist, konnte eine retrospektive Studie aufgrund möglicher Confounder nicht erbringen. Jedoch konnte sie empirische Evidenz zur Stärkung der Hypothese liefern. Problematisch war die Möglichkeit von Dokumentationsmängeln in den Krankengeschichten. Zusätzlich war nicht sichergestellt, dass von allen Patienten mit gesicherter bakterieller oder viraler Meningitis auch eine ausreichende Menge an Liquor cerebrospinalis zur Verfügung stand, um zusätzliche Messungen durchzuführen. Das Studiendesign dieser retrospektiven Arbeit musste an die Datenlage angepasst werden, so dass dies mit Einschränkungen in Bezug auf die Fragestellung der Studie einherging.

Die angewandte Screeningmethode bot den Vorteil einer raschen Erfassung eines großen Patientenkollektives. Nachteil dieser Methode war, dass Patienten ohne Leukozytose im Liquor nicht registriert wurden.

Der Goldstandard zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis ist nach wie vor der mikrobiologische Nachweis durch Bakterienkultur oder Gram-Färbung aus dem Liquor cerebrospinalis (Aronin et al. 1998). Teilweise sind die Ergebnisse jedoch erst am Folgetag verfügbar. Dieser Sachverhalt schloss eine prospektive Studie, die einen Vergleich mit dem Goldstandard zu Grunde legt, aus, um eine Therapie mit Antibiotika nicht unnötig zu verzögern. Im Hinblick auf den Beginn einer antibiotischen Therapie ist der mikrobiologische Erregernachweis von sekundärer Bedeutung. Die neurochemischen und klinisch chemischen Parameter stehen weitaus schneller zur Verfügung, so dass bei entsprechenden Befunden mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie begonnen werden kann.

Weitere Methoden wie die Polymerase-Ketten-Reaktion zum Nachweis bestimmter Erreger decken nicht das gesamte Erregerspektrum ab und fanden in unserem Kollektiv keine Verwendung.

Um den Einfluss von Confoundern zu vermeiden, wurden Ausschlusskriterien definiert. Vor dem Hintergrund, dass die Hälfte aller Patienten mit bakterieller Meningitis prädisponierende Faktoren aufweist, hatte dies zur Folge, dass trotz der recht langen Beobachtungsdauer nur ein begrenztes Patientenkollektiv ermittelt

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

werden konnte. Im Hinblick auf die statistische Auswertung der Ergebnisse wäre eine größere Anzahl von Patienten vorteilhaft gewesen. Um retrospektiv einen Vergleich von Tau-Protein und S-100b-Protein im Liquor gegen den Goldstandard zu erreichen, wurden entsprechende Einschlusskriterien festgelegt. Da in 10-30% der Fälle einer bakteriellen Meningitis ein mikrobiologischer Nachweis nicht gelingt, fielen somit auch Patienten mit einer hochwahrscheinlich vorliegenden bakteriellen Genese der Erkrankung aus.

##### 4.2. Ergebnisdiskussion

Im Initialstadium der Erkrankung kann bei Betrachtung einzelner Standardparameter in der Routinediagnostik oft keine sichere Aussage zur Genese der Erkrankung gemacht werden. Im Liquor finden sich nicht selten niedrige Leukozytenzahlen (Felgenhauer und Kober 1985) oder eine Lymphozytose (Powers 1985). Die Proteinkonzentration wie auch die Glukosekonzentration im Liquor ist häufig nur wenig richtungsweisend (Durand et al. 1993). Die Laktatkonzentration im Liquor kann im Initialstadium der Erkrankung unterhalb des Grenzwertes liegen (Berg et al. 1982). Der Nachweis weiterer Marker wie z.B. der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  im Liquor sowie des Serum-Prokalcitonins erbrachte keinen weiteren diagnostischen Vorteil (Kleine et al. 2003, Viallon et al. 2000, Hoffmann et al. 2001, Schwarz et al. 2000, Jereb et al. 2001, Gendrel et al. 1997).

Da keiner der in der Routine verwendeten Parameter eine so hohe diagnostische Genauigkeit aufweist, dass beide Erkrankungen sicher voneinander zu trennen wären, stellte sich unter den genannten Gesichtspunkten die Frage nach weiteren zuverlässigen laborchemischen Parametern. Zur Verwendung von Tau-Protein im Liquor in der Meningitidiagnostik lag bis dato lediglich eine Studie von Süssmuth et al. vor, die jedoch keine Aussage zur Differenzierung bakterieller und viraler Meningitiden traf (Süssmuth et al. 2001).

Da in Bezug auf das S-100b-Protein im Liquor bisher nur eine Studie von Lins et al. dem Zusammenhang von S-100b-Protein-Konzentration und bakterieller Meningitis nachgegangen war, stellte die Ermittlung eines geeigneten Grenzwertes zur Trennung der beiden Gruppen einen Kern dieser Studie dar (Lins et al. 2005).

### 4.2.1. Tau-Protein

Im Vergleich der BM-Gruppe mit der VM-Gruppe stellten sich die Medianwerte beider Gruppen als nahezu identisch heraus. Die Tau-Protein-Konzentrationen waren bei beiden Gruppen bis auf wenige Ausnahmen im Normbereich. Im Bereich der 25%- und 75%-Quartile waren die grafisch aufgetragenen Punktwolken fast deckungsgleich. Lediglich im Bereich der Minima und Maxima ließen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen. Die AUC der ROC-Kurve des Tau-Proteins betrug lediglich 53% der Gesamtfläche, was einer mangelhaften diagnostischen Trennschärfe entspricht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht nachzuweisen ( $p = 0,77$ ), so dass eine Trennung der beide Kollektive durch den Parameter Tau-Protein nicht möglich war. Der von uns ermittelte Grenzwert von 303 pg/ml ergab in dem Testverfahren zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis eine Sensitivität von nur 17% bei einer Spezifität von 100%. Eine sichere Diagnostik der bakteriellen Meningitis war somit nicht gegeben. Tau-Konzentrationen über 303 pg/ml konnten in dem Kollektiv mit viraler Meningitis nicht nachgewiesen werden, gleichwohl zeigten auch 25 von 30 Patienten mit gesicherter bakterieller Meningitis Tau-Konzentrationen unter 303 pg/ml.

Obwohl eine neuronale und auch axonale Schädigung bei bakterieller Meningitis vorliegt, fehlte ein eindeutiger Anstieg des Tau-Proteins. Bei genauerer Betrachtung der neuronalen Schädigung ergaben sich folgende Aspekte:

Im Initialstadium einer Pneumokokkenmeningitis fanden sich im Tiermodell lediglich im Stratum granulare des Gyrus dentatus apoptotische Zellschäden. Schäden in anderen Bereichen des zentralen Nervensystems lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor (Nau und Brück 2002, Zysk et al. 1996). Die axonale Schädigung wurde in der Arbeit von Gerber et al. erst post mortem untersucht, so dass in diesem Fall die Schädigung des zentralen Nervensystems weit fortgeschritten war (Gerber et al. 2009). Somit wäre eine mögliche Erklärung für den fehlenden Anstieg von Tau-Protein in der Initialphase zum einen die begrenzte Region neuronaler Schädigung, zum anderen die Möglichkeit einer verspäteten Freisetzung in den Liquor cerebrospinalis, so dass anfangs noch keine erhöhten Konzentrationen gemessen werden konnten. Inwieweit ein

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

axonaler Schaden im Frühstadium der Erkrankung vorliegt, ist nicht bekannt. Im Tierversuch konnten axonale Schäden 18-24 Stunden nach Beginn der Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* festgestellt werden (Nau et al. 2004).

##### 4.2.2. S-100b-Protein

Bei Betrachtung der Konzentration von S-100b-Protein unterschieden sich die BM-Gruppe und die VM-Gruppe signifikant voneinander. Die ROC-AUC zeigte einen Wert von 0,9. Legt man einen nach Youden ermittelten Grenzwert zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis von 3,2 ng/ml zu Grunde, betrug die Sensitivität 74% und die Spezifität 100%. Legt man die in der Studie von Lins et al. genutzten Grenzwerte von 2,6 ng/ml bzw. die von van Engelen et al. genutzten Grenzwerte von 4 ng/ml zur Trennung der Kollektive zu Grunde, ergab sich auf Grundlage unserer Daten bei 2,6 ng/ml eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 89%, bei 4 ng/ml eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 100% (Lins et al. 2005, van Engelen et al. 1992). Bei allen betrachteten Grenzwerten (3,2 ng/ml, 2,6 ng/ml, 4 ng/ml) bestand eine deutliche höhere Spezifität als Sensitivität. Das bedeutete, dass Patienten, die nicht an einer bakteriellen Meningitis erkrankt waren, häufig auch ein negatives Testergebnis erhielten. Jedoch wären aufgrund der geringeren Sensitivität nicht alle Patienten mit bakterieller Meningitis als solche erkannt worden. Folgende Sachverhalte könnten diesen Beobachtungen zu Grunde liegen:

S-100b-Protein ist in hoher Konzentration in Gliazellen enthalten (Donato 2001). Bei bakterieller Meningitis konnte im Tiermodell ein Schaden an Gliazellen mit folgender Erhöhung der Konzentration von S-100b-Protein im Liquor beobachtet werden (Schmidt et al. 2010). Auch die Ergebnisse dieser Studie wiesen auf einen glialen Zellschaden hin, der bei bakterieller Meningitis im Gegensatz zur viralen Meningitis messbar erhöht war. Da die Anzahl glialer Zellen im zentralen Nervensystem im Vergleich zur Anzahl von Neuronen um den Faktor 10 bis 50 höher ist, führte das möglicherweise dazu, dass im Vergleich zu Tau-Protein eine relevante Erhöhung des S-100b-Proteins bei bakterieller Meningitis im Liquor zu verzeichnen war.

Neben der Freisetzung von S-100b-Protein durch den glialen Schaden werden Gliazellen selbst durch die Entzündungsreaktion aktiviert. Dies führt über

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

verschiedene Mechanismen ebenfalls zu einer zunehmenden Entzündungsreaktion im zentralen Nervensystem. Infolgedessen werden apoptotische Vorgänge an Gliazellen induziert, die wiederum zu einer Erhöhung des S-100b-Proteins im Liquor führen könnten (Hu et al. 1996, Hofmann et al. 1999).

##### 4.3. Routineparameter im Vergleich mit Tau-Protein und S-100b-Protein

Die Leukozytenzahlen im Liquor unterschieden sich signifikant in den beiden Gruppen. Leukozytenzahlen über 1000 Zellen pro Mikroliter wurden ausschließlich bei bakteriellen Infektionen festgestellt. In unserem Kollektiv zeigte sich, dass Leukozytenzahlen unterhalb von 1000 Zellen pro Mikroliter keineswegs eine bakterielle Genese der Erkrankung ausschließen. 15 der 31 Patienten unseres Kollektivs mit bakterieller Meningitis wären bei alleiniger Betrachtung dieses Parameters falsch-negativ diagnostiziert worden. Bis auf einen dieser Patienten zeigten alle anderen Patienten eine Laktatkonzentration im Liquor oberhalb von 3,5 mmol/l, so dass eine korrekte Diagnose gestellt wurde. Im Falle des Patienten mit einem Laktatwert unterhalb von 3,5 mmol/l fiel eine erhöhte Proteinkonzentration von 1302 mg/l auf, so dass der Patient dennoch antibiotisch behandelt wurde. In Bezug auf dieses Kollektiv konnte bei einem Grenzwert von 1000 Leukozyten/ $\mu$ l lediglich eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 100% für die Diagnose einer bakteriellen Meningitis ermittelt werden. Wie schon in anderen Studien beschrieben, eignet sich die Leukozytenzahl im Liquor nur bedingt zur Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Meningitis, da auch bakterielle Infektionen mit Leukozytenzahlen unter 1000/ $\mu$ l einhergehen können (Fishbein et al. 1981, Powers 1985, Felgenhauer und Kober 1985).

Bei Betrachtung des Gesamtproteins im Liquor zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen, jedoch trennte auch dieser Parameter, wie auch von Durand et al. gezeigt, die Gruppen nicht vollständig (Durand et al. 1993). Legt man den von Berg et al. ermittelten Grenzwert von 1000 mg/l zugrunde, wäre bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis die Diagnose nicht gestellt worden (Berg et al. 1982). Da bei ihm aber ein Laktatwert von 4,4 mmol/l im Liquor gemessen wurde, wäre er in einem abgestuften Diagnoseschema dennoch richtig diagnostiziert worden. Vier Patienten mit viraler Meningitis wären falsch positiv einer bakteriellen Genese

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

der Erkrankung zugeordnet worden. Hieraus errechnete sich für den Grenzwert von 1000mg/l eine Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 79%.

Andere Studien kommen bei höheren Grenzwerten zu folgenden Ergebnissen (Vergl. Tab. 4, Kap 1.3.2): Bei Viallon et al. betrug die Sensitivität und Spezifität des Liquorproteingehaltes bei einem Grenzwert von 2000 mg/l für die Diagnose einer bakteriellen Meningitis 91% bzw. 96% (Viallon et al. 2000). Die Studie von Genton und Berger ermittelte bei ihrem Patientenkollektiv bei dem gleichen Grenzwert eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 100 % (Genton und Berger 1990). Jereb et al. dagegen fanden bei ihrem Patientenkollektiv sogar bei einem hohen Grenzwert von > 2200 mg/l eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 90% (Jereb et al. 2001).

Betrachtet man die Ergebnisse des Liquor/Serum-Albumin-Quotienten, trennte dieser Parameter neben dem Laktat im Liquor bakterielle und virale Meningitiden in unserem Kollektiv am sichersten. Es wären lediglich zwei Patienten mit viraler Meningitis einer bakteriellen Genese zugeordnet worden und ein Patient mit einer bakteriellern Genese der Erkrankung wäre nicht als solcher erkannt worden. Der Liquor/Serum-Albumin-Quotient, der in unserer Studie eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 89% erreichte, zeigte in anderen Studien jedoch eine geringere diagnostische Genauigkeit (vergl. Tab. 4, Kap. 1.3.2).

Die Laktatkonzentration im Liquor erbrachte in unserem Kollektiv die höchste diagnostische Genauigkeit. Dennoch wären unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 3,5 mmol/l jeweils zwei Patienten der falschen Erkrankung zugeordnet worden, so dass sich eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 89% ergab. Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Kleine et al. bescheinigten der Laktatkonzentration bei einem Grenzwert von 3,5mmol/l eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99%, Berg et al. beschrieben bei einem Grenzwert von 3,0 mmol/l eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 93% (Kleine et al. 2003, Berg et al. 1982).

Das Serum-CRP, welches in unserer Studie eine hohe Sensitivität und Spezifität aufwies, wird auch in der Literatur als wichtiger Parameter in der Meningitisdiagnostik beschrieben. Peltola zeigte bereits 1982 die hohe Aussagekraft des Serum-CRP bei einem Grenzwert von 1,9 mg/dl mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis (Peltola 1982). Jereb et al. errechneten für die CRP-Werte ihres Patientenkollektivs bei einem

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

Grenzwert von 5 mg/dl eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 92% für die Diagnose einer bakteriellen Meningitis. (Jereb et al. 2001). In der von uns durchgeführten Untersuchung zeigten drei Patienten mit bakterieller Meningitis CRP-Werte unter 2 mg/dl. Die von Peltola et al. angegebene Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% bei einem Grenzwert von 1,9 mg/dl war unter diesen Gesichtspunkten in unserem Kollektiv nicht nachvollziehbar. Auch die Angabe von Gerdes et al., dass normale CRP-Werte eine bakterielle Meningitis weitgehend ausschließen, ließ sich keinesfalls bestätigen. In diesem Fall wäre bei etwa 10% unserer Patienten die falsche Diagnose gestellt worden (Gerdes et al. 1998).

Ebenso wie die Leukozyten im Liquor zeigten die Leukozytenzahlen im Blut, das Fibrinogen im Plasma und die Körpertemperatur eine schlechtere diagnostische Genauigkeit als die vorgenannten Messwerte. Bei Betrachtung der Leukozyten im Blut und des Plasma-Fibrinogens zeigten sich zwar statistisch signifikante Gruppenunterschiede, dennoch existierte jeweils ein relevanter Überlappungsbereich der Kollektive und die Werte für Sensitivität und Spezifität zeigten keine ausreichende diagnostische Genauigkeit (siehe Tab.23).

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

Parameter	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Laktat im Liquor * <sup>1</sup>	3,5 mmol/l	97	89
Liquor/Serum-Albumin-Quotient * <sup>1</sup>	20 x 10 <sup>-3</sup>	96	89
Protein im Liquor* <sup>2</sup>	1000mg/l	97	79
Serum-CRP* <sup>4</sup>	8 mg/dl	90	79
Leukozyten im Blut* <sup>4</sup>	11.000/μl	83	84
S-100b-Protein im Liquor* <sup>3,*7</sup>	2,6 ng/ml	77	89
S-100b-Protein im Liquor* <sup>6</sup>	3,2 ng/ml	74	100
S-100b-Protein im Liquor* <sup>5</sup>	4 ng/ml	68	100
Plasma-Fibrinogen * <sup>4</sup>	400 mg/dl	85	61
Leukozyten im Liquor * <sup>2</sup>	1000/μl	52	100
Körpertemperatur	> 38 °C	77	68
Tau-Protein im Liquor* <sup>6</sup>	303 pg/ml*	17	100

Tab. 23: Sensitivität und Spezifität der aufgeführten Parameter in % zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis. Die angegebenen Grenzwerte ergeben sich auf Grundlage vorhandener Daten in der Literatur.

\*<sup>1</sup> *Kleine et al. 2003*

\*<sup>2</sup> *Berg et al. 1982*

\*<sup>3</sup> *Nygaard et al. 1997*

\*<sup>4</sup> *Referenzintervalle der Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen*

\*<sup>5</sup> *van Engelen et al. 1992*

\*<sup>6</sup> *neu bestimmter YI-Grenzwert anhand unseres Kollektives*

\*<sup>7</sup> *Lins et al. 2005*

Das Laktat stellte neben dem Liquor/Serum-Albumin-Quotienten gefolgt vom Protein im Liquor und dem Serum-CRP den verlässlichsten Parameter zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis in unserer Studie dar. Das S-100b-Protein ordnete sich bei einem Grenzwert von 3,2 ng/ml und einer Sensitivität von 74% sowie einer Spezifität von 100% im Mittelfeld der diagnostischen Genauigkeit ein. Tau-Protein schien bei einer Sensitivität von lediglich 17% kein hilfreicher Parameter in der Diagnostik einer bakteriellen Meningitis zu sein (Tab. 23, Vergl. Kap. 3.4).

Bestimmt man nicht nur für Tau-Protein und S-100b-Protein, sondern auch für die Routineparameter für unsere Fragestellung optimierte Grenzwerte anhand des Youden-Index, ergaben sich folgende Sensitivitäten und Spezifitäten für die Diagnose einer bakteriellen Meningitis:

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

Parameter	YI- Grenzwert	Sens. (%)	Spez. (%)	ROC- AUC	YI	Grenzwert bei einer Sensitivität von 100 %
Laktat im Liquor	4 mmol/l	90	100	0,99	0,90	2,4 mmol/l
Liquor/Serum-Albumin-Quotient	20,4 x 10 <sup>-3</sup>	96	89	0,97	0,91	10,6 x 10 <sup>-3</sup>
Serum-CRP	13 mg/dl	90	95	0,92	0,84	0,19 mg/dl
Protein im Liquor	1079 mg/l	97	84	0,96	0,81	870 mg/l
S-100b-Protein im Liquor	3,2 ng/ml	74	100	0,90	0,74	0,13 ng/ml
Leukozyten im Liquor	308/μl	87	84	0,92	0,71	105/μl
Leukozyten im Blut	10.750/μl	86	84	0,86	0,70	3700/μl
Plasma-Fibrinogen	512,5 mg/dl	70	89	0,86	0,59	341 mg/dl
Körpertemperatur	37,9 °C	70	63	0,67	0,33	36,1 °C
Tau-Protein im Liquor	303 pg/ml	17	100	0,53	0,17	60 pg/ml

Tab. 24: Sensitivität und Spezifität bei neu bestimmtem Grenzwert der aufgeführten Parameter zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis

Mit den Angaben der Grenzwerte in der Literatur stimmten die Laktatkonzentration im Liquor, der Liquor/Serum-Albumin-Quotient, das Protein im Liquor, die Leukozyten im Blut, das Plasma-Fibrinogen und die Körpertemperatur überein. Leichte Unterschiede ergaben sich für das Serum-CRP welches mit 13 mg/dl über dem empfohlenen Referenzwert von 8 mg/dl lag. Besonders auffällig war der Grenzwert für die Leukozyten im Liquor. Hier zeigte sich mit 700 Leukozyten/μl im Verhältnis zum allgemein akzeptierten Grenzwert von 1000 Leukozyten/μl eine erhebliche Diskrepanz. Auch Kleine et al. hatten 2003 sogar bei einem Grenzwert von 150 Zellen/μl eine gute diagnostische Genauigkeit beschrieben (Vergl. Tab. 4, Kap. 1.3.2).

Bei den in der Literatur zu Grunde gelegten Grenzwerten zeigten sich keine Parameter mit einer Sensitivität von 100%. Die höchsten Werte fanden sich beim Laktat im Liquor mit 97% und dem Liquor/Serum-Albumin-Quotienten mit 96%. Dementsprechend würden in diesem Fall Patienten mit bakterieller Meningitis ein negatives Testergebnis zeigen, obwohl die Krankheit vorläge, was folgenschwere Konsequenzen nach sich zöge. Daher wäre ein Test mit einer Sensitivität von 100% ideal, um alle Patienten mit einer bakteriellen Meningitis zu erfassen (falsch negativ Rate = 0).

Verändert man den Grenzwert so, dass die Sensitivität eines Testes 100% beträgt, ergaben sich folgende Konstellationen (siehe auch Tab. 23):

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Laktat im Liquor (2,4 mmol/l)	100%	79%
Quotient Liquor/Serum-Albumin ( $10,6 \times 10^{-3}$ )	100%	58%
S-100b-Protein im Liquor (0,13 ng/ml)*	100%	0%
Tau-Protein im Liquor (60 pg/ml)*	100%	53%

Tabelle 28: Grenzwerte bei einer Sensitivität von 100% zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis

\* entsprechend dem unteren Grenzwert des Messbereiches

Durch die entsprechend niedrige Spezifität würden jedoch viele Patienten, die nicht an einer bakteriellen Meningitis erkrankt wären, trotzdem antibiotisch behandelt werden. Im Falle von S-100b-Protein würden durch einen Grenzwert von 0,13 ng/ml und einer sich daraus ergebenden Sensitivität von 100% fälschlicherweise alle Patienten des Kollektivs als bakteriell identifiziert, da die Spezifität auf 0% abgesunken wäre.

Da ein Grenzwert in der Praxis nur dann Sinn macht, wenn daraus eine Trennung der Kollektive resultiert, besteht bei diagnostischen Unsicherheiten die Möglichkeit, mehrere Tests aneinander zu reihen. In Abbildung 65 ist dargestellt, dass mit diesem Vorgehen unter Berücksichtigung der Parameter Laktat und Liquor/Serum-Albumin-Quotient eine vollständige Trennung der Kollektive BM und VM möglich war.

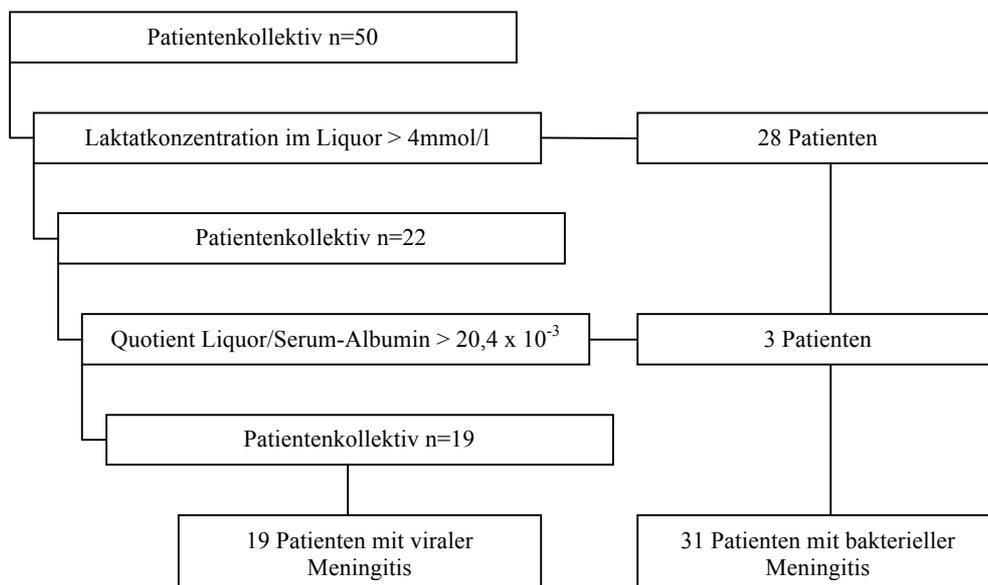


Abb. 65: Diagnostischer Baum unter Berücksichtigung der ROC-AUC mit unserem Kollektiv

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

Sowohl unsere als auch die Ergebnisse von Kleine et al. sprechen für Laktat als sichersten Parameter in der Meningitisdiagnostik, auch wenn in unserer Studie zwei Patienten mit bakterieller Meningitis einen Laktatwert unter 3,5 mmol/l zeigten. In Anbetracht dessen, dass in der Zusammenschau der Befunde kein einzelner Parameter eine sichere Diagnostik liefert, sollte zur Diagnosestellung möglichst eine erweiterte Zusammenstellung laborchemischer Untersuchungen zu Grunde gelegt werden. Als Suchtest (möglichst hohe Sensitivität) im Hinblick auf eine bakterielle Meningitis ist S-100b-Protein den meisten Parametern unterlegen, da das Vorliegen der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. Dennoch kann S-100b-Protein mit einer Spezifität von 100% bei einem Grenzwert von 3,2 ng/ml die Bestätigung der Diagnose einer bakteriellen Meningitis liefern, da das Nicht-Vorliegen der Erkrankung sicher ausgeschlossen werden kann.

Diagnostisch weitaus ungenauer waren die Ergebnisse des Tau-Proteins im Liquor. Die hier erreichte Sensitivität von 17% und eine ROC-AUC von 0,53 weisen auf eine schlechte diagnostische Genauigkeit hin.

##### 4.4. Tau-Protein, S-100b-Protein und die Routineparameter im Vergleich einzelner Erreger bei bakterieller Meningitis

Betrachtet man die Konzentrationen von Tau-Protein und S-100b-Protein sowie die Routineparameter in Bezug auf einzelne Erreger (*Streptococcus pneumoniae* n=16, *Listeria monocytogenes* n=4, *Neisseria meningitidis* n=3, Staphylokokken n=4, weitere *Streptococcus spec.* n=3), ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Erregergruppen beobachten. Auffallend in diesem Teil der Ergebnisse war dennoch, dass alle Patienten, die an einer Infektion mit *Listeria monocytogenes* erkrankt waren, Leukozytenzahlen im Liquor unter 1000/ $\mu$ l aufwiesen. Nahezu alle anderen Routineparameter wiesen bei diesen Patienten auf eine bakterielle Genese der Erkrankung hin. Betrachtet man Tau-Protein und S-100b-Protein bei diesen Patienten, so war Tau-Protein bei keinem dieser Patienten erhöht, S-100b-Protein war wie das Protein im Liquor und der Liquor/Serum-Albumin-Quotient bei drei der vier Patienten oberhalb des Grenzwertes zu messen.

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

##### 4.5. Korrelation des Tau-Proteins, des S-100b-Proteins und der Routineparameter mit dem Glasgow Coma Scale (GCS) und dem Glasgow Outcome Scale (GOS)

Da ein Zusammenhang zwischen neuronalen oder glialen Schäden und dem klinischen Zustand eines Patienten denkbar erschien, wurden die Parameter Tau-Protein und S-100b-Protein im Hinblick auf eine mögliche Korrelation mit dem Glasgow Coma Scale und den Glasgow Outcome Scale hin untersucht. Zusätzlich wurden auch Korrelationsanalysen mit den Routineparametern durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang von starker Entzündungsreaktion und klinischer Symptomatik zu überprüfen.

Betrachtet man die Korrelation des Glasgow Coma Scale mit dem Liquor/Serum-Albumin-Quotienten und der Laktat-Konzentration im Liquor zeigte sich bei beiden Parametern ein Zusammenhang mit dem Glasgow Coma Scale insofern, als hohe Messwerte mit einem niedrigeren Punktwert und folglich einem schlechteren klinischen Zustand einhergingen. Da über einen erhöhten Liquor/Serum-Albumin-Quotienten indirekt auf die Schwere der Blut-Liquor-Schranken-Störung geschlossen werden kann, wäre hier ein Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Patienten zumindest denkbar. Gleiches mag für die Korrelation zwischen der Laktatkonzentration im Liquor und dem GCS gelten. Die erhöhten Laktatwerte bei bakterieller Meningitis werden zum größten Teil dem humanen Stoffwechsel, aber auch dem bakteriellen Stoffwechsel zugeschrieben, so dass auch hier ein Zusammenhang zwischen klinischem Bild und der Schwere der Infektion möglich erschien (Wellmer et al. 2001). Die weiteren Parameter einschließlich des Tau-Proteins und des S-100b-Proteins wiesen keine signifikanten Korrelationen auf.

Bei Betrachtung der Korrelationsanalysen zwischen den laborchemischen Befunden und dem Glasgow Outcome Scale zeigten sich mehrere signifikante Ergebnisse. Neben der Laktat-Konzentration und dem Liquor/Serum-Albumin-Quotienten korrelierten auch die Protein-Konzentration im Liquor und die Konzentration von S-100b-Protein im Liquor mit dem Glasgow Outcome Scale. Allen Parametern war gemein, dass ein hoher Anstieg der Messwerte mit einem schlechten gesundheitlichen Ergebnis für den Patienten einherging. Auch hier ließen die erhöhten Messwerte der Proteinkonzentration im Liquor und des erhöhten Liquor/Serum-Albumin-Quotienten an die Möglichkeit denken, dass eine zunehmende Störung der Blut-Liquor-Schranke mit einer schwereren Infektion assoziiert ist und daher bleibende Schäden für den

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

Patienten zu erwarten wären. Eine spezifischere Aussage zu den zerebralen Schäden könnte durch die Korrelation von S-100b-Protein und dem Glasgow Outcome Scale getroffen werden. Als Marker für den Schaden an Gliazellen im zentralen Nervensystem wiesen die erhöhten Messwerte von S-100b-Protein im Liquor auf einen Untergang von Gliazellen hin. Die Korrelationsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem schlechten klinischen Bild nach überstandener Erkrankung und der Höhe der S-100b-Protein-Konzentration. Mögliche Erklärungen für dieses Ergebnis ist zum einen die Zerstörung von Gliazellen im Rahmen einer bakteriellen Infektion, zum anderen aber auch die Möglichkeit der Aktivierung von Gliazellen bei bakteriell entzündlichen Prozessen. Daraus könnte ein bleibender Schaden am Zentralnervensystem abgeleitet werden und gegebenenfalls auf die Prognose der Erkrankung geschlossen werden.

##### 4.6. Tau-Protein und S-100b-Protein bei Patienten mit gesicherter Meningitis oder Ventrikulitis unter externer Ventrikeldrainage, Lumbaldrainage oder Ventrikuloperitonealen Shuntsystemen

Zusätzlich zu den differenzialdiagnostischen Betrachtungen zur bakteriellen und viralen Meningitis führten wir im Liquor von zehn Patienten mit ventrikulären oder lumbalen Drainagesystemen, die hierunter eine bakterielle Meningitis entwickelt hatten, Messungen an Tau-Protein und S-100b-Protein durch.

Sechs von zehn Patienten dieses Kollektivs zeigten einen Anstieg des Tau-Proteins auf über 303 pg/ml. Die verbleibenden vier wiesen jedoch Werte deutlich darunter auf. Zwar zeigen in diesem Fall relativ mehr Patienten mit bakterieller Infektion einen Anstieg des Tau-Proteins im Liquor, dennoch wäre die entsprechende Sensitivität von 60% diagnostisch sehr ungenau.

S-100b-Protein zeigte bei dieser Patientengruppe ein deutlicheres Ergebnis. Acht von 10 Patienten mit gesicherter bakterieller Meningitis zeigten Werte oberhalb des Normalwertes von 2,2\* ng/ml. Unter Berücksichtigung des von uns ermittelten Grenzwertes von 3,2 ng/ml hätten jedoch nur fünf von zehn Patienten Messwerte oberhalb des Grenzwertes gezeigt. Demnach war S-100b-Protein mit einer Sensitivität von gerade 50% bei diesen Patienten weitaus weniger genau als in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis ohne implantierte Fremdkörper.

\* Referenzintervalle der Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

##### 4.7. Patienten mit bakterieller Meningitis und falsch-negativem oder falsch-positivem Ergebnis der S-100b-Protein-Messung

Da Tau-Protein keinen diagnostischen Wert in der Differenzierungsdiagnostik hat, wurde auf die Analyse falsch-negativer bzw. falsch-positiver Ergebnisse verzichtet.

In der Analytik von S-100b-Protein ergaben sich keine falsch-positiven Ergebnisse bei einem Grenzwert von 3,2 ng/ml.

Bei mehreren Patienten mit bakterieller Meningitis fanden sich jedoch falsch-negative Ergebnisse bei diesem Grenzwert. Das bedeutet, dass bei alleiniger Betrachtung des S-100b-Proteins bei acht von 31 Patienten dieses Kollektivs die Diagnose einer bakteriellen Meningitis nicht gestellt worden wäre. Dass diese Patienten in mehreren Parametern die Grenzwerte unterschritten (rote Markierung) zeigt Tab. 28 im Überblick.

Pat. ID	S-100b <sub>CSF</sub> [ng/ml]	Laktat <sub>CSF</sub> [mmol/l]	Protein <sub>CSF</sub> [mg/l]	Leukozyten <sub>CSF</sub> [/ $\mu$ l]	Serum-CRP [mg/dl]	Leukozyten <sub>Blut</sub> [/ $\mu$ l]
311 <sup>*1</sup>	2,31	2,4	2550	2656	0,2	7400
227 <sup>*2</sup>	2,52	6,6	2286	414	80,0	15800
284 <sup>*3</sup>	2,83	6,3	2755	2375	481,0	42300
228 <sup>*4</sup>	1,48	8,8	2534	1760	303,0	15400
283 <sup>*4</sup>	0,13	8	2410	670	138,0	20700
154 <sup>*4</sup>	2,04	9,3	6400	645	37,0	14900
230 <sup>*4</sup>	1,12	3,6	1255	491	329,0	12900
307 <sup>*5</sup>	1,60	2,8	1302	573	0,2	8400

Tab. 29: Patienten mit bakterieller Meningitis, die laborchemisch wenige Veränderungen zeigten.

\*<sup>1</sup> positive Gram-Färbung (Diplokokken am ehesten *Neisseria meningitidis*)

\*<sup>2</sup> *Listeria monocytogenes*

\*<sup>3</sup> *Neisseria meningitidis*

\*<sup>4</sup> *Streptococcus pneumoniae*

\*<sup>5</sup> *Staphylococcus spec.*

Insbesondere die Patienten mit der ID 311 und 307 zeigten in nur wenigen Parametern pathologische Veränderungen. Beide Patienten litten seit mindestens drei Tagen unter Kopfschmerzen und zeigten in der Aufnahmesituation weder einen ausgeprägten Meningismus noch weitere auffällige klinische Untersuchungsbefunde. Eine erhöhte Körpertemperatur war nicht zu messen. Der Krankheitsverlauf gestaltete sich bei beidem Patienten unter einer Therapie mit Antibiotika als völlig

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

komplikationslos, neurologische Auffälligkeiten lagen zum Entlassungszeitpunkt nicht vor. Beiden Patienten war ebenso der fehlende CRP-Anstieg im Serum, fehlendes Fieber sowie ein fehlender Anstieg der Leukozyten im Blut gemeinsam, obwohl beide Patienten in der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren angesiedelt waren und keine Ursache für eine verminderte Immunantwort bekannt war (vergleiche Abb. 63 und Abb. 64). Diese Werte verfehlten auch in den kommenden fünf Tagen des Krankheitsverlaufes den Grenzwert. Eine erhöhte Konzentration des Proteins im Liquor konnte beide Patienten der BM-Gruppe zuordnen. Legt man als unteren Grenzwert für S-100b-Protein 2,2 ng/ml entsprechend den Referenzintervalle der Universitätsmedizin Göttingen zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis zu Grunde, wäre einer der beiden Patienten aufgrund dessen klarer in die Gruppe der bakteriellen Infektionen zugeordnet worden. Allerdings hätte dies zu Folge gehabt, dass unter Berücksichtigung dieses Grenzwertes drei Patienten aus der Gruppe der Virusmeningitiden als bakteriell infiziert klassifiziert worden wären. Möglicherweise war aufgrund des milden Krankheitsverlaufes bei beiden Patienten kein deutlicherer Anstieg der Laborparameter zu verzeichnen.

Diese Kasuistiken zeigten, dass die Parameter mit der errechneten höchsten diagnostischen Genauigkeit, wie das Laktat im Liquor und das Serum-CRP, im Einzelfall nicht allein den richtigen Hinweis auf die Ursache geben und durch Begleitparameter gestützt werden müssen.

##### 4.8. Klinische Relevanz der Ergebnisse

Fazit dieser Untersuchung ist, dass das Laktat im Liquor, das Serum-CRP und das Protein im Liquor in Zusammenschau wichtige Parameter in der Meningitisdiagnostik sind. Vergleicht man die diagnostische Genauigkeit von S-100b-Protein zur Diagnose einer bakteriellen Meningitis mit diesen und den weiteren Laborparametern in Bezug auf dieses Kollektiv, ergaben sich folgende Konstellationen:

Das S-100b-Protein lag mit einer Sensitivität von 74% unterhalb der Sensitivitäten des Laktats im Liquor (97%), des Serum-CRP (90%), des Proteins im Liquor (90%), des Liquor/Serum-Albumin-Quotienten (96%) und der Leukozyten im Blut (83%). Weitaus überlegen war S-100b-Protein den Leukozyten im Liquor die mit einer Sensitivität von 52% eine schlechte diagnostische Genauigkeit aufwiesen. Demnach ist S-100b-Protein zur Durchführung eines Suchtestes nur bedingt nützlich. Unter

#### 4. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

---

Betrachtung der Spezifität ergab sich ein anderes Bild. Das S-100b-Protein wies mit 100% die beste Spezifität aller Laborparameter auf und eignet sich daher am besten, die Diagnose einer bakteriellen Meningitis zu bestätigen. Die Korrelationsanalysen zeigten zusätzlich, dass Patienten mit einer hohen S-100b-Protein-Konzentration eine, gemessen am Glasgow Outcome Scale, schlechtere Krankheitsprognose hatten als Patienten mit niedrigeren oder unauffälligen Messwerten.

Tau-Protein stellte sich als Trennparameter zwischen der lebensgefährlichen bakteriellen und einer meist harmlosen viralen Meningitis völlig ungeeignet dar und kann daher im klinischen Alltag keine Rolle bei der Differenzialdiagnose der bakteriellen Meningitis spielen.

## 5. Zusammenfassung

---

### 5. Zusammenfassung

Trotz intensiver Bemühungen um eine verbesserte Diagnostik und Therapie stellt die bakterielle Meningitis nach wie vor ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild dar, welches für die betroffenen Patienten nicht selten mit Folgeschäden oder tödlich endet. Unter diesem Gesichtspunkt wird die Indikation zur frühzeitigen Therapie mit Antibiotika, die oftmals kombiniert werden, großzügig gestellt. Folglich werden viele Patienten, die an einer oft harmlosen Virusmeningitis erkrankt sind, über einen langen Zeitraum antibiotisch behandelt. Dies zieht zum einen die Möglichkeit folgeschwerer Nebenwirkungen und zum anderen erhebliche Kosten im Gesundheitssystem nach sich. Da unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsergebnisse und der laborchemischen Analysen einschließlich der Liquordiagnostik in vielen Fällen keine eindeutige Aussage zur Genese der Erkrankung gemacht werden kann, war das Ziel dieser Studie, die Parameter Tau-Protein und S-100b-Protein als Marker für neuronalen beziehungsweise glialen Zelluntergang bei bakterieller Meningitis im Hinblick auf ihren diagnostischen Wert hin zu überprüfen.

Die hier vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass S-100b-Protein ein guter Parameter in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis ist. In Bezug auf Sensitivität und Spezifität schneidet es im Vergleich mit den Routineparametern der Liquordiagnostik teils besser und teils schlechter ab. In jedem Fall kann durch die zusätzliche Bestimmung dieses Parameters mehr diagnostische Sicherheit insofern erlangt werden, als durch die hohe ermittelte Spezifität bei akzeptabler Sensitivität die Diagnose sicher bestätigt werden kann. Zusätzlich stellte sich heraus, dass S-100b-Protein mit dem klinischen Zustand nach stattgehabter bakterieller Meningitis insofern korreliert, als hohe Messwerte mit einem schlechteren klinischen Ausgang einhergehen. Zudem bestätigten diese Untersuchungen die Angaben in der Literatur, dass die klassischen Laborparameter in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis keinesfalls fehlerlose Ergebnisse liefern. Kein Parameter konnte die Gruppe der Patienten mit Virusmeningitis von der Gruppe der Patienten mit bakterieller Meningitis vollständig trennen.

Tau-Protein als neuronaler Destruktionsmarker zeigt sich in der Diagnostik der bakteriellen Meningitis als wenig nützlich. Die durchgeführten Analysen wiesen auf eine schlechte diagnostische Genauigkeit hin, die sich hinter allen anderen untersuchten Parametern einreichte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden von der Fachzeitschrift „European Neurology“ am 16.06.2011 zur Publikation angenommen.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

---

### 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AUC	area under the curve
BM	bakterielle Meningitis
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit (Liquor)
dl	Deziliter
EVD	externe Ventrikeldrainage
FSME-Virus	<i>Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus</i>
HiB	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ B
HIV	<i>Human immunodeficiency virus 1</i>
HSV	<i>Herpes-simplex-Virus</i>
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
Kap.	Kapitel
l	Liter
LD	Lumbaldrainage
LM	<i>Listeria monocytogenes</i>
µl	Mikroliter
M.	Morbus
MAP	Mikrotubuli-assoziiertes Protein
max.	maximal
mg	Milligramm
min.	minimal
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
N.	Nervus
ng	Nanogramm

## 6. Abkürzungsverzeichnis

---

nm	Nanometer
NM	<i>Neisseria meningitidis</i>
pg	Pikogramm
Q-Albumin	Liquor/Serum-Albumin-Quotient
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
± s	Standardabweichung
S.	Seite
Sens.	Sensitivität
SP	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
spec.	Species
Spez.	Spezifität
STA	<i>Staphylococcus species</i>
STR	<i>Streptococcus species</i>
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
V.a.	Verdacht auf
vergl.	vergleiche
VM	virale Meningitis
VPS	Ventrikulo-peritonealer Shunt
VZV	<i>Varizella-zoster-Virus</i>
YI	Youden-Index
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## 7. Literaturverzeichnis

---

### 7. Literaturverzeichnis

Aberg F, Kozlova EN (2000): Metastasis-associated mts1 (S100A4) protein in the developing and adult central nervous system. *J Comp Neurol* 424(2), 269–282.

Aguiar-Passetti T, Postol E, Sorg C, Mariano M (1997): Epithelioid cells from foreign-body granuloma selectively express the calcium-binding protein MRP-14, a novel down-regulatory molecule of macrophage activation. *J Leukoc Biol* 62(6), 852–858

Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K (2001): Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(12), 6923-6928

Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, Skinhoj P, Wandall JH (1997): Acute meningococcal meningitis. Analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. *J Infect* 34(3), 227-235

Aronin S, Peduzzi P, Quagliarello V (1998): Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 129, 862-869

Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG (1999): Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 282(2), 175-181

Beek D van den, Schmand B, Gans J d, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M (2002): Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 186(7), 1047-52

Berg B, Gärdsell P, Skånsberg P (1982): Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. Diagnostic value compared to standard biochemical methods. *Scand J Infect Dis* 14(2), 111-115

Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtzsch P, Motsch J, Martin E (2001): Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 103(22), 2694-2698

Brudzinski J (1809): Un signe nouveau sur les membres inférieures dans les méningites chez les enfants signe de la nuque. *Arch Med Enfant* 12, 745-752

Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R (1994): Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol* 40(6), 675–680

Camargos PA, Almeida MS, Cardoso I, Filho GL, Filho DM, Martins JI, Batista KW, Silva RC, Antunes CM (1995): Latex particle agglutination test in the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* A and C meningitis in infants and children. *J Clin Epidemiol* 48(10), 1245-1250

Davison KL, Ramsay ME (2003): The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child* 88(8), 662-664

## 7. Literaturverzeichnis

---

Dettenkofer M, Ebner W, Hans FJ, Forster D, Babikir R, Zentner J, Pelz K, Daschner FD (1999): Nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. *Acta Neurochir (Wien)* 141(12), 1303-1308

Dodge PR, Davis H, Feigin RD, Holmes SJ, Kaplan SL, Jubelirer DP, Stechenberg BW, Hirsh SK (1984): Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 311(14), 869-874

Donato R (2001): S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 33(7), 637-668

Drewes G, Ebner A, Mandelkow EM (1998): MAPs, MARKs and microtubule dynamics. *Trends Biochem Sci* 23(8), 307-311

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr, Swartz MN (1993): Acute bacterial Meningitis. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328(1), 21-28

Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ (1996): Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 100(1), 78-84

Engelen van BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wevers RA, vGeel WJ, Borm GF (1992): Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 38(6), 813-816

Felgenhauer K, Kober D (1985): Apurulent bacterial meningitis (compartmental leucopenia in purulent meningitis). *J Neurol* 232(3), 157-61

Fishbein DB, Palmer DL, Porter KM, Reed WP (1981): Bacterial meningitis in the absence of CSF pleocytosis. *Arch Intern Med* 141, 1369-1372

Fishman RA: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. WB Saunders, Philadelphia 1980; 212-213, 256-285

Fortnum HM (1992): Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Arch Dis Child* 67(9), 1128-1133

Frosch M: Therapie der bakteriellen Meningitis; in: Akute bakterielle Meningitis; hrsg. Frosch M unter Mitarbeit namhafter Autoren; UNI-MED Verlag AG, Bremen 2003, S. 60

Gaul C, Martinez R, Tschakowsky K, Erbguth F (1999): Procalcitonin zum Monitoring von Patienten mit ZNS-Infektionen auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen. *Akt Neurol* 26, 127

Gazzolo D, Grutzfeld D, Michetti F, Toesca A, Lituania M, Bruschetti M, Dobrzanska A, Bruschetti P (2004): Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clin Chem* 50(5), 941-944

## 7. Literaturverzeichnis

---

- Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddy KT, Moses VK (1980): Community acquired purulent meningitis: a review of 1316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 2(5), 725-745
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C (1997): Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24(6), 1240-1242
- Genton B, Berger JP (1990): Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 16(3), 196-200
- Gerber J, Seitz RC, Bunkowski S, Brück W, Nau R (2009): Evidence for frequent focal and diffuse acute axonal injury in human bacterial meningitis. *Clin Neuropathol* 28(1), 33-39
- Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P (1998): C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 58(5), 383-393
- Gray LD, Fedorko DP (1992): Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 5(2), 130-45
- Grimwood KP, Anderson P, Anderson V, Tan L, Nolan T (2000): Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 83(2), 111-116
- Hachimi-Idrissi S, Auwera MV van der, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L (2002): S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 53(3), 251-257
- Hanley JA, McNeil BJ (1982): The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143(1), 29-36
- Hansson LO, Axelsson G, Linné T, Aurelius E, Lindquist L (1993): Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 25(5), 625-630
- Henquell C, Chambon M, Bailly JL, Alcaraz S, Champs CD, Archimbaud C, Labbé A, Charbonné F, Peigue-Lafeuille H (2001): Prospective analysis of 61 cases of enteroviral meningitis: interest of systematic genome detection in cerebrospinal fluid irrespective of cytologic examination results. *J Clin Virol* 21(1), 29-35
- Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V: Einführung in die medizinische Statistik. 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2003
- Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, Holtkamp M, Kassim N, Weber JR (2001): Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 33(3), 215-218
- Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham N, Bierhaus A, Nawroth P, Neurath MF, Slattery T, Beach D, McClary J, Nagashima M, Morser J, Stern D, Schmidt AM (1999): RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 97(7), 889-901

## 7. Literaturverzeichnis

---

Hu J, Castets F, Guevara JL, Eldik LJ van (1996): S100 $\beta$  stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J Biol Chem* 271(5), 2543–2547

Hussein AS, Shafran SD (2000): Acute bacterial Meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine* 79(6), 360-368

Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H (2000): Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem* 275(51), 40096–40105

Infante JR, Torres-Avisbal M, Martinez A, Vallejo JA, Aguilera C, Contreras P, Benitez A, Latre JM (2000): Evaluation of tumor marker S-100 in cerebrospinal fluid from subjects with nonischemic brain pathologies. *Tumour Biol* 21(1), 38-45

Irazuzta JE, Courten-Myers GD, Zemlan FP, Bekkedal MY, Rossi J (2001): Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis. *Brain Res* 913(1), 95-105

Jäckel A, Deichmann M, Waldmann V, Bock M, Näher H (1999): S-100 beta protein in serum, a tumor marker in malignant melanoma - current state of knowledge and clinical experience. *Hautarzt* 50(4), 250-256

Jennett B, Bond M (1975): Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975, I, 480-484

Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F (2001): Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 29(4), 209-212

Jinquan T, Vorum H, Larsen CG, Madsen P, Rasmussen HH, Gesser B, Etzerodt M, Honore B, Celis JE, Therstrup-Pederson K (1996): Psoriasin: a novel chemotactin protein. *J Invest Dermatol* 107(1), 5–10

Kamada H, Tsutsumi Y, Tsunoda S, Kihira T, Kaneda Y, Yamamoto Y, Nakagawa S, Horisawa Y, Mayumi T (1999): Molecular design of conjugated tumor necrosis factor- $\alpha$ : synthesis and characteristics of polyvinyl pyrrolidone modified tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun* 257(2), 448-453

Kaplan SL (1999): Clinical presentation, diagnosis and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 13(3), 579-594

Karandanis D, Shulman JA (1976): Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 69(4), 449-457

Kernig VM (1882): Über ein Krankheitssymptom der akuten Meningitis. *St. Petersburg Med Wochenschr* 7, 398

## 7. Literaturverzeichnis

---

- Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K (2003): New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 61(3), 287-297
- Komada T, Araki R, Nakatani K, Yada I, Naka M, Tanaka T (1996): Novel specific chemotactic receptor for S100L protein on guinea pig eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun* 220(3), 871-874
- Kretsinger RH (1987): Cold Spring Harbor Symp., *Quant Biol* 52, 487-510
- Kruskal WH, Wallis WA (1952): Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 47, 583-621
- Laborde G, Grosskopf U, Schmieder K, Harders A, Klimek L, Hardenack M, Gilsbach JM (1993): Nosokomiale Infektionen einer neurochirurgischen Intensivstation. *Anaesthesist*, 42(10), 724-731
- Leist TP, Frei K, Kam-Hansen S, Zinkernagel RM, Fontana A (1988): Tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral, meningitis. Evaluation in murine model infections and in patients. *J Exp Med* 167(5), 1743-1748
- Lins H, Wallesch C, Wunderlich MT (2005): Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand* 112(5), 303-308
- Maccioni RB, Cambiazo V (1995): Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiol Rev* 75(4), 835-864
- Mandelkow E, Mandelkow EM (1995): Microtubules and microtubule-associated proteins. *Curr Opin Cell Biol* 7(1), 72-81
- Moore BW (1965): A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19(6), 739-744
- Murayama T, Matsuoka Y, Takahashi A, Kato K, Yanagi T (1989): Cerebrospinal fluid level of aldolase C in patients with various neurological disorders: comparison with neuron-specific enolase, S-100b protein and creatine kinase BB isoenzyme. *Rinsho Shinkeigaku* 29(5), 568-573
- Nau R, Brück W (2002): Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 25(1), 38-45
- Nau R, Gerber J, Bunkowski S, Brück W (2004): Axonal injury, a neglected cause of CNS damage in bacterial meningitis. *Neurology* 62(3), 509-511
- Nigrovic LE, Chiang VW (2000): Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(8), 817-821
- Noack R: Meningitis; in: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen; hrsg. v. Scholz H, u.a; 3. Auflage; Futura Med Verlag, München 2000, 765-773

## 7. Literaturverzeichnis

---

Nowak DA, Boehmer R, Fuchs H (2003): A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol*, 10(3), 271-280

Nygaard O, Langbakk B, Romner B (1997): Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and Serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem* 43, 541-543

Peltola HO (1982): C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1982, 1, 980-982

Pfister HW: Meningitis. 1. Auflage; Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2002

Pfister HW: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis: Pfister HW unter Mitarbeit namhafter Autoren, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html>, 2008

Pfister HW, Feiden W, Einhäupl KM (1993): The spectrum of complications during bacterial Meningitis in adults: Results of a prospective clinical study. *Arch Neorol* 50(6), 575-580

Pong A, Bradley JS (1999): Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Clin Dis North Am* 13(3), 711-733

Powers WJ (1985): Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis. *Am J Med* 79(2), 216-220

Ramers C, Billmann G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH 2000: Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 283(20), 2680-2685

Robert Koch-Institut (2000): Meningokokkenerkrankungen. *Epidemiol Bull* 35, 279-283

Robert Koch-Institut (2001): Wichtige Infektionskrankheiten in Deutschland - zur Situation im Jahr 2000 (Infektionen des Zentralnervensystems). *Epidemiol Bull* 48, S. 367

Roos KL: Bacterial meningitis; in: *Central Nervous Infectious Diseases and Therapy*; Hrsg. v. Roos KL; 1. Auflage, Marcel Dekker Ltd., New York 1997, S. 99-126

Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM: Bacterial meningitis in children and adults; in: *Infections of the central nervous system*; Hrsg. v. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT; 2. Auflage, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, S. 335-401

Rosén H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C (1998): Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 29(2), 473-477

Ross D, Rosegay H, Pons V (1988): Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg* 69(5), 669-674

Rotbart HA (1990): Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 177(1), 85-89

## 7. Literaturverzeichnis

---

Rotbart HA: Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome; in: Infections of the central nervous system; hrsg. v. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT; 2. Auflage, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, S. 23-46

Rotbart HA (2000): Viral meningitis. *Semin Neurol* 20(3), 277-292

Sawyer MH, Holland D, Aintablian N (1994): Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 13(3), 177-182

Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch C, Nau R (2005): Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 129(2), 333-45

Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T, Goerdt C, Djukic M, Heimann B, Wallesch CW, Nau R (2006): Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(4), 554-558

Schmidt H, Gerber J, Stuert K, Djukic M, Bunkowski S, Fischer FR, Otto M, Nau R (2010): S100B in the cerebrospinal fluid-A marker for glial damage in the rabbit model of pneumococcal meningitis. *Neurosci Lett* 475(2), 104-107

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD (1997): Bacterial Meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 337(14), 970-976

Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W (2000): Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28(6), 1828-1832

Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S (1997): Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year overview. *Arch Intern Med* 157(4), 425-430

Smith OP, White B (1999): Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 104(2), 202-207

Süssmuth SD, Reiber H, Tumani H (2001): Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 300(2), 95-98

Swartz MN (1984): Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. *N Engl J Med* 311(14), 912-914

Swartz MN, Dodge PR (1965): Bacterial Meningitis: a review of selected aspects. I. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med* 272, 725-731

Tavares W, Machado A, Matushita H, Plese J (2006): CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arq Neuropsiquiatr* 64(3A), 592-595

## 7. Literaturverzeichnis

---

Teasdale B, Jennett B (1974): Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974, 2, 81-84

Tunkel AR: Clinical Presentation, Diagnosis; in: *Bacterial Meningitis*; Hrsg. Tunkel AR; Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia 2000, S. 86-118

Tyler KL (2004): Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11, Suppl 2, 57A-64A

Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC (1999): High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28(6), 1313-1316

Viallon A, Pouzet V, Zeni F, Tardy B, Guyomarch S, Lambert C, Page Y, Bertrand JC (2000): Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin. *Presse Med* 29(11), 584-588

Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW (1975): A protein essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 72(5), 1858-1862

Wellmer A, Prange J, Gerber J, Zysk G, Lange P, Michel U, Eiffert H, Nau R (2001): D- and L-lactate in rabbit and human bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 33(12), 909-913

Wenger J, Hightower A, Facklam R, Gaventa S, Broome CV (1990): Bacterial Meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 162(6), 1316-1323

WHO (2000): Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 2nd edition. Internet WHO/EMC Webseite

Winningham-Major F, Staecker JL, Barger SW, Coats S, Van Eldik LJ (1989): Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol* 109(6), 3036-3071.

Wooley AL, Kirk KA, Neumann AM Jr (1999): Risk factors of hearing loss from meningitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(5), 509-514

Youden W (1950): Index rating for Diagnostic Test. *Cancer* 3(1), 32-35

Zysk G, Brück W, Gerber J, Brück Y, Prange HW, Nau R (1996): Anti-inflammatory treatment influences neuronal apoptotic cell death in the dentate gyrus in experimental pneumococcal meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 55(6), 722-728

### Danksagung

Nach Beendigung meiner Dissertation gilt mein ganz besonderer Dank PD Dr. Holger Schmidt, der mir zu jeder Zeit ein geduldiger, treuer und hilfsbereiter Betreuer und Doktorvater war. Nicht nur in der Klinik, sondern auch in seinen privaten Räumlichkeiten fühlte ich mich immer willkommen. Gerade in problematischen Fragen im Rahmen der Arbeit stand er mir mit Vorschlägen, Lob und konstruktiver Kritik zur Seite. Durch seine zielstrebige und auch humorvolle Arbeitsweise hat er es verstanden, mich immer wieder zu motivieren und zu begeistern. Dank seiner mehrmaligen Korrektur der Arbeit hat diese die entsprechende Form und Farbe bekommen. Herzlichen Dank!

Zusätzlich möchte ich mich an dieser Stelle bei Prof. Dr. Roland Nau bedanken, der in den ersten Jahren der Studie diese erst ermöglichte und mir zu Beginn der Untersuchungen in Hinblick auf Planung und Durchführung immer ein hilfsbereiter Ansprechpartner war.

Neben den unmittelbar beteiligten Personen möchte ich auch den Mitarbeitern des neurochemischen Labors der Universität Göttingen danken, die mir in Rat und Tat bei meinem Screening zur Seite standen. In ganz besonderer Weise möchte ich mich bei Frau Barbara Cziesielczyk und Herrn Peter Lange bedanken, die mir bei den laborchemischen Messungen sehr weiter geholfen haben.

Nicht zuletzt verdanke ich auch einen Teil meiner Arbeit meiner Frau Franziska, die mit kritischem Hinterfragen und fachlichen Anregungen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

### Lebenslauf

Ich wurde am 18. Mai 1976 als Sohn von Annegret Christa Goerdt, Arzthelferin und Michael Heinrich Goerdt, Dipl.-Hotelkaufmann in Mannheim geboren. Nach einem Umzug nach Neu-Ulm/Bayern besuchte ich von 1982 bis 1986 die Grundschule in Neu-Ulm/Pfuhl und wechselte danach an das Bertha-von-Suttner Gymnasium. Nach einem erneuten Umzug nach Bad Oldesloe in Schleswig-Holstein ging ich bis zu meinem Abitur im Jahre 1996 auf die Theodor-Mommsen-Schule in Bad Oldesloe. Anschließend arbeitete ich als Trainee im Mandarin-Oriental-Hyde Park Hotel in London, England. Nach meiner Rückkehr nach Deutschland leistete ich von 1997 bis 1998 meinen Wehrdienst beim Instandsetzungsbataillon 6 in Boostedt ab. Daran schloss sich mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen an. Im Rahmen meiner klinischen Ausbildung famulierte ich in den Fächern Gynäkologie, Urologie, Chirurgie und Radiologie. Mein Wahltertial des Praktischen Jahres absolvierte ich in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Göttingen, mein Chirurgie-Tertial im Regionalspital Ilanz, Schweiz. Am 30. Mai 2006 habe ich mit Bestehen des 3. Staatsexamens mein Studium beendet. Während meines Studiums begann ich bereits die Arbeit an meiner Promotion in der Neurologie mit der Thematik neuronaler Destruktionsmarker bei bakterieller Meningitis. Im Anschluss an mein Studium begann ich die Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin. Nach meiner ersten Weiterbildungsstelle im Klinikum Salzgitter Lebenstedt war ich in der Abteilung für Innere Medizin im Herzogin-Elisabeth-Hospital in Braunschweig als Assistenzarzt angestellt. Im weiteren Verlauf der Weiterbildung wechselte ich in die ambulante Patientenversorgung. Nach acht Monaten Tätigkeit in einem interdisziplinären Medizinischen Versorgungszentrum im Braunschweiger Stadtteil Volkmarode bin ich in der Praxis Dr. Brucker in Destedt im Kreis Wolfenbüttel angestellt. Nach Abschluss meiner Weiterbildung strebe ich die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin an, die auch ein Schwerpunkt der Weiterbildungspraxis ist. Zu meinen privaten Interessen zählen das Musizieren, Tauchen und Angeln. Ich bin verheiratet und habe zwei Kinder.