

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Günter Höglinger, FEAN

**Pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte
neuroinfektiologischer Erkrankungen**

**Kumulative Habilitationsschrift
für das Fach Klinische Neurologie**



Vorgelegt von

Dr. med. Ilias Masouris

2025

The future of humanity and microbes likely will unfold as episodes of a suspense thriller that could be titled Our Wits Versus Their Genes.

- Joshua Lederberg, Molekularbiologe, 2000

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>EINLEITUNG</u>	<u>4</u>
2.	<u>WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN ZU NEUROINFEKTIologischen ERKRANKUNGEN</u>	<u>7</u>
2.1.	PATHOPHYSIOLOGISCHE UND THERAPEUTISCHE ANSÄTZE BEI DER PNEUMOKOKKENMENINGITIS	7
2.2.	PATHOPHYSIOLOGISCHE UND THERAPEUTISCHE ANSÄTZE BEI DER MENINGOKOKKENMENINGITIS.....	18
2.3.	DIAGNOSTISCHE MARKER IN NEUROINFEKTIologischen ERKRANKUNGEN	21
2.4.	PROTEOMANALYSE DES LIQUORS VON PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER PERIPHERER FAZIALISPAESE.....	28
2.5.	KLINISCHE ASPEKTE VON PILZINFEKTIONEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS	31
3.	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</u>	<u>34</u>
4.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>36</u>
5.	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>43</u>
6.	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>44</u>
7.	<u>VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN</u>	<u>45</u>
8.	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>48</u>

1. Einleitung

Neuroinfektiologische Erkrankungen gehören weltweit immer noch zu den Haupttodesursachen bei Infektionskrankheiten im Erwachsenen und Kindesalter, obwohl sich in den vergangenen Jahrzehnten die Behandlungsoptionen entscheidend verbessert haben. Überlebende leiden oft an bleibenden neurologischen Defiziten (Nath et al., 2022). Unter einer Meningitis versteht man eine Entzündung von Pia mater und Arachnoidea, unter Enzephalitis den Befall des Hirnparenchyms. Das Erregerspektrum umfasste Bakterien Viren, Pilze und Parasiten. Während in westlichen Ländern die Inzidenz der bakteriellen Meningitis mit ca. 1–3 Erkrankten/100.000/Jahr durch flächendeckende Impfprogramme gegen *Haemophilus influenzae Typ B*, *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) und *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) in den letzten 20 Jahren abgenommen hat, ist in ärmeren Ländern, vor allem in den Tropen weiterhin häufig mit einer Inzidenz von ca. 70 Erkrankten/100.000/Jahr (Castelblanco et al., 2014). Pneumokokken sind die häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis, gefolgt von Meningokokken und *Listeria monocytogenes* (Koelman et al., 2021). Die Inzidenz der viralen Meningitis beträgt etwa 10–12/100.000 Personen und Jahr (Kohil et al., 2021).

Klinisch äußert sich die Meningitis durch die klassische Trias Kopfschmerzen, Nackenschmerzen/-steifigkeit und Fieber (Domingo et al., 2013). Häufig geht als Erstsymptom ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Myalgien, Arthralgien, Rückenschmerzen und Abgeschlagenheit dem meningitischen Krankheitsbild voraus (van de Beek et al., 2004). Eine zusätzliche qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung kann bereits in der Frühphase beobachtet werden. Eine virale Meningitis ist ebenfalls charakterisiert durch Kopfschmerzen, Fieber und Meningismus, allerdings in geringerer Ausprägung als bei der bakteriellen Meningitis (Kohil et al., 2021). Nausea, Übelkeit und Erbrechen können begleitend vorhanden sein. Eine Enzephalitis wird durch zusätzliche fokale-neurologische Symptome und/oder eine neuropsychologische Funktionsstörung definiert.

Insbesondere bei der unbehandelt letal verlaufenden bakteriellen Meningitis ist eine rasche Diagnose mit Erregernachweis notwendig, um unverzüglich eine spezifische antibiotische Therapie einzuleiten (Pfister H.-W., 2023). Zur Sicherung der Diagnose ist grundsätzlich eine Lumbalpunktion anzustreben. Während bei einer bakteriellen Meningitis klassischerweise eine granulozytäre Pleozytose bis zu mehreren 1000 Zellen/ μ l mit erhöhtem Liquorprotein, Glukoseverbrauch und erhöhtem Laktat vorkommt, findet sich bei der viralen Meningitis typischerweise ein klarer Liquor mit lymphozytärer Pleozytose (bis max. 1000 Zellen/ μ l), mäßiggradig erhöhtem Eiweiß sowie normalem Zucker und Laktat (Jaijakul et al., 2017; Koelman et al., 2022). Bei einer neurologischen Herdsymptomatik, Bewusstseinsstörung oder beim klinischen Verdacht eines erhöhten intrakraniellen Druckes soll vor der Lumbalpunktion eine zerebrale Computertomografie oder Magnetresonanztomografie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis darf die Zusatzdiagnostik jedoch zu keiner Therapieverzögerung führen, da diese mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Proulx et al., 2005). Mit der empirischen antibiotischen Therapie ist somit bereits vor der Bildgebung zu beginnen, vor der Antibiotikagabe muss eine Blutkultur abgenommen werden (van de Beek, Cabellos, et al., 2016). Die empirische antibiotische Therapie bei ambulant erworbener Meningitis besteht aus Ceftriaxon und Ampicillin, die gegen die häufigsten Erreger der bakteriellen

Meningitis gut wirksam sind (Thønnings et al., 2016). Bei Verdacht auf virale Meningitis wird empirisch Aciclovir verabreicht.

Im Verlauf einer (bakteriellen) Meningitis können verschiedene Komplikationen auftreten. Hierzu zählen Hirninfarkte, intrakranielle Blutungen, Sinusthrombosen, diffuses Hirnödem, Hydrozephalus und Hirnabszess (Klein et al., 2011). Bei bis zu 40 % der Patienten komplizieren generalisierte und/oder fokale zerebrale Krampfanfälle den Verlauf (van de Beek et al., 2004).

Die Gesamtmortalität der bakteriellen Meningitis liegt bei ungefähr 10 %, wobei sie je nach Erreger variiert: *Haemophilus-influenzae-Typ-B* zeigt eine Letalität von 2–5 %, Meningokokken eine etwa 5-%ige Letalität und bei begleitender Sepsis bis zu 20 %, Pneumokokken eine Letalität von 20–37 % (Lucas et al., 2016). Auch der Anteil von neurologischen Residuen bei Überlebenden einer bakteriellen Meningitis ist mit ca. 20% hoch trotz antibiotischer Therapie (Edmond et al., 2010). Vor allem das Ausmaß der sekundären Hirnschädigung durch das komplexe Zusammenspiel der Bakterien und des Immunsystems bestimmt die Prognose.

Sobald Bakterien in den subarachnoidalen Raum eindringen, kommt es zunächst aufgrund der physiologisch niedrigen Immunglobulinkonzentration, der geringen Komplementbestandteile und der fehlenden Leukozyten zu einer ungehinderten Bakterienvermehrung (McGill et al., 2016). Die bakterielle Replikation oder Lyse führt zur Freisetzung von Zellwandbestandteilen. Diese rufen die Synthese und Freisetzung von Zytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren in den Liquor, z. B. reaktive Sauerstoffspezies oder Stickstoffmonoxid, durch ortsansässige Immunzellen wie Makrophagen hervor. Diese Mediatoren aktivieren polymorphkernige Leukozyten und führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und Granulozyten. Dadurch wird die transendotheliale Passage von Granulozyten in den Subarachnoidalraum gefördert. Die eingewanderten Granulozyten werden durch bakterielle Zerfallsprodukte oder Zytokine dazu angeregt, weitere inflammatorisch wirkende Substanzen freizusetzen. Diese verursachen eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, eine direkte Neurotoxizität, eine Veränderung des zerebralen Blutflusses und Steigerung des Hirndrucks (McGill et al. 2016(van de Beek, Brouwer, et al., 2016; van de Beek et al., 2021)).

Da die sekundäre Hirnschädigung durch die Immunreaktion die wichtigste Rolle für die Langzeitprognose der bakteriellen Meningitis spielt, sind adjuvante immunmodulatorische Ansätze ein interessanter therapeutischer Aspekt der Behandlung der bakteriellen Meningitis. Bislang fand jedoch nur Dexamethason den Weg in die klinische Routine. Eine Meta-Analyse zeigte, dass durch eine adjuvante Dexamethasontherapie neurologische Langzeitfolgen der Pneumokokkenmeningitis vermindert werden können (Brouwer et al., 2015). Zusätzlich kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität, sofern die Behandlung in einem Land mit hohem medizinischen Standard erfolgt (Buchholz et al., 2016). Die erste intravenöse Dexamethasondosis von 10 mg sollte unmittelbar vor oder mit der ersten Antibiotikagabe erfolgen, eine Applikation später als 4 Stunden reduzierte den therapeutischen Effekt drastisch. Bei Meningokokken oder anderen Bakterien konnte eine Beeinflussung der Morbidität und Mortalität durch die Kortisonbehandlung nicht nachgewiesen werden, bei Fortführen der Kortisontherapie tritt jedoch auch keine zusätzliche Schädigung auf (Brouwer et al., 2015). Weitere ähnliche immunmodulatorische Ansätze könnten in Zukunft das klinische Outcome der bakteriellen Meningitis günstig beeinflussen.

Pilzinfektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind seltener als bakterielle oder virale Infektionen und treten als schwerwiegende und oft letale Komplikation meistens bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt auf (Raman Sharma, 2010). Das klinische Bild hängt vom Ausmaß und der Lokalisation des Pilzbefalls sowie vom jeweiligen Erreger ab (Nathan et al., 2021). Während sich die zerebrale Candidiasis und Kryptokokkose meistens als Meningitis manifestieren, kommt es bei der zerebralen Aspergillose oder Mucormykose zu einem granulomatösen Hirnbefall mit Abszessbildung (Góral ska et al., 2018). Die Diagnose wird mikrobiologisch durch mikroskopischen (Tuschepräparat) und/oder kulturellen Pilznachweis aus Blut, Liquor oder Gewebebiopsat gestellt (Schwartz et al., 2018). Die Therapie besteht aus Antimykotika und zusätzlich operativen Maßnahmen bei großen intraparenchymatösen Läsionen oder Abszessen (Schwartz et al., 2018). Die Mortalität ist trotz antimykotischer Therapie hoch, oft aufgrund des meist immunkompromitierten Status und der Schwere der Grunderkrankung (Góral ska et al., 2018).

Im Fokus der hier vorgelegten Habilitationsarbeit stehen verschiedene pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte neuroinfektionologischer Erkrankungen. Dabei war eine zentrale Frage, welche Faktoren im Zusammenspiel zwischen Erreger und Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Immunreaktion und sekundären Hirnschädigung bei der bakteriellen Meningitis spielen. Zudem wurden neue therapeutische Ansätze in Mausmodellen der Pneumokokken- und Meningokokkenmeningitis angewendet, die das Potenzial zur Translation in klinische Studien aufweisen. Ein anderer wichtiger Aspekt war die Identifikation von laborchemischen und bildgebenden Markern, die neuroinfektiologische Erkrankungen von anderen neurologischen Erkrankungen besser differenzieren und die Dauer bis zur korrekten Diagnose und Therapiebeginn der neuroinfektiologischen Erkrankungen verkürzen könnten. Auch wurde anhand einer Proteomanalyse des Liquors versucht, Hinweise auf die Ätiologie der idiopathischen Fazialisparese zu erhalten. Zuletzt wurden wichtige klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte von Pilzinfektionen des zentralen Nervensystems in einer retrospektiven Analyse erarbeitet.

2. Wissenschaftliche Arbeiten zu neuroinfektiologischen Erkrankungen

2.1. Pathophysiologische und therapeutische Ansätze bei der Pneumokokkenmeningitis

Zierhut M, Dyckhoff S, Masouris I, Klein M, Hammerschmidt S, Pfister HW, Ayata K, Idzko M, Koedel U. Role of purinergic signaling in experimental pneumococcal meningitis. Sci Rep. 2017 Mar 16;7:44625.

Der häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis in Europa und Nordamerika ist mit ca. 2/3 der Fälle *Streptococcus (S.) pneumoniae* (Bijlsma et al., 2016). Die Infektion durch Pneumokokken löst eine starke entzündliche Reaktion aus, die wesentlich zum Meningitis-assoziierten Hirnschaden beiträgt (van de Beek, Brouwer, et al., 2016). Diese Reaktion wird eingeleitet, wenn ansässige Immunzellen die Präsenz der Pneumokokken durch sogenannte pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) über eine Gruppe von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs), insbesondere Toll-like Rezeptoren (TLR), erkennen (Koedel et al., 2010; van de Beek, Brouwer, et al., 2016). Die Aktivierung der TLRs führt zur Produktion einer großen Anzahl pro-entzündlicher Zytokine und Chemokine, was wiederum eine massive Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in die Leptomeningen zur Folge hat (Hoegen et al., 2011; Zwijnenburg et al., 2003). Aktivierte Neutrophile setzen zahlreiche zytotoxische Faktoren frei, die zwar die Bakterien abtöten sollen, aber auch Schaden an eigenen Hirnzellen verursachen können.

Daten von Patienten und Tierexperimenten haben gezeigt, dass eine übermäßige Produktion des Zytokins Interleukin (IL-) 1 β eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Pneumokokkenmeningitis (PM) spielt (Saukkonen et al., 1990; Zwijnenburg et al., 2003). Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass sowohl menschliche als auch murine Neutrophile IL-1 β in Reaktion auf ATP freisetzen (Karmakar et al., 2016). Während verschiedener pathologischer Zustände, insbesondere bei Entzündungen, wird ATP aus seinen intrazellulären Speichern in den extrazellulären Raum freigesetzt, zudem kann es passiv aus sterbenden Zellen nach der Auflösung der Zell- und Kernmembran freigesetzt werden (Idzko et al., 2014). Einmal im extrazellulären Raum, kann ATP als "Gefahrensignal" fungieren und direkt eine Familie Plasmamembranrezeptoren, die sogenannten P2-Rezeptoren (P2R), aktivieren (Idzko et al., 2014). Diese Rezeptoren sind an der Modulation von Immunantworten durch verschiedene Mechanismen beteiligt (Vitiello et al., 2012).

In einer Studie wurde die funktionelle Relevanz von ATP und der P2R bei der PM bewertet (Zierhut et al., 2017). In unserem etablierten Pneumokokkenmeningitis-Mausmodell wurden Mäuse vor der Infektion mit Suramin oder Brilliantblau G (BBG), zwei bekannten P2R-Antagonisten, behandelt, im Anschluss mit Pneumokokken (D39-Stamm) infiziert und 16 Stunden später untersucht. Die Vorbehandlung mit Suramin oder BBG hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung der Meningitis (Abbildung 1). 16 Stunden nach der Infektion war die Anzahl der Leukozyten im Liquor vergleichbar zwischen den Mäusen mit und ohne Vorbehandlung. Entsprechend wurden die Liquor-Konzentrationen von IL-1 β durch die Behandlung mit Suramin oder BBG nicht verändert.

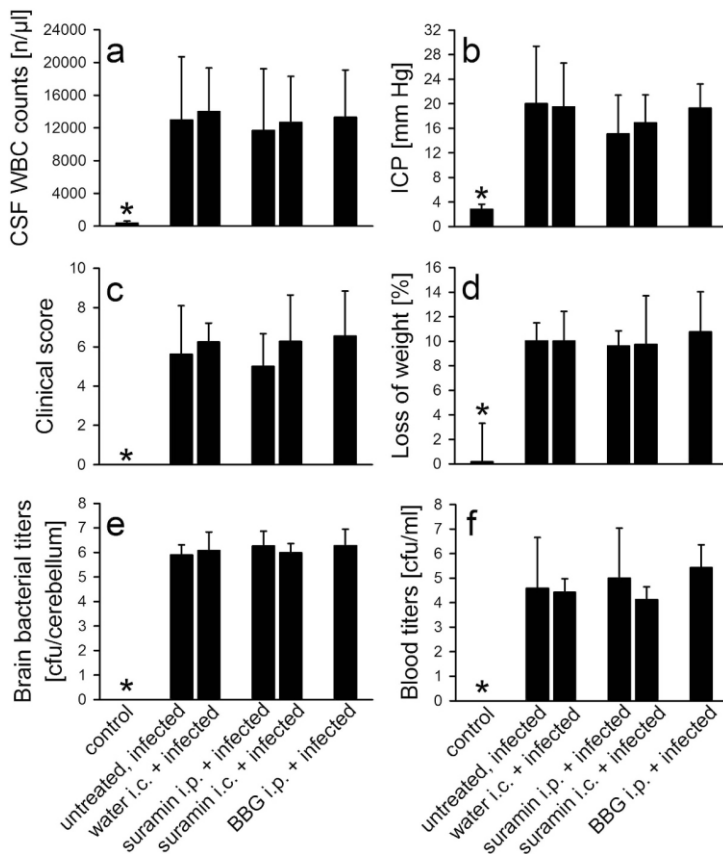


Abbildung 1: Die Antagonisierung von P2-Rezeptoren (P2R) hat keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Pneumokokken-Meningitis (PM). Mäuse wurden mit Suramin oder Brilliantblau G (BBG) oder Kontrollflüssigkeit behandelt. Die Pneumokokken-Meningitis wurde durch eine intrazisternale Injektion von *Streptococcus pneumoniae* (Stamm D39) induziert. Sechzehn Stunden später wurden die Tiere untersucht. Die Anzahl der Leukozyten im Liquor (a), der intrakranielle Druck (ICP) (b), der klinische Zustand (c), das Körpergewicht (d) sowie der Pneumokokkentiter im Gehirn (e) und im Blut (f) waren zwischen Mäusen, die P2R-Antagonisten erhielten, und solchen, die mit Kontrollflüssigkeit injiziert wurden, vergleichbar. Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. *P < 0,05.

Um mögliche Erklärungen für den ausbleibenden Effekt des P2R-Antagonismus in vivo zu finden, untersuchten wir die Expression von P2Rs und ATP in murinen Gehirnen im Verlauf der PM. PM führte zu einer erheblichen Herunterregulierung der meisten P2R-Subtypen. Auch die ATP-Spiegel im Liquor sanken im Verlauf der Krankheit deutlich und waren 16 Stunden und 40 Stunden nach der Pneumokokkeninokulation kaum nachweisbar. In weiteren in-vitro-Experimenten wurden lebende Pneumokokken in Ab- oder Anwesenheit von murinen Makrophagen in Medium mit ATP gezüchtet. Das Pneumokokkenwachstum in zellfreiem Medium wurde von einem zeitabhängigen Anstieg der ATP-Spiegel begleitet. Dieser Anstieg wurde durch die Anwesenheit von Makrophagen abgeschwächt oder sogar vollständig verhindert, so dass diese Zellen eine Rolle beim meningitis-assoziierten Rückgang der ATP-Konzentration im Liquor spielen könnten.

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass P2-Rezeptor-Antagonismus keinen Einfluss auf Inflammation, intrakranielle Komplikationen und das kurzfristige Outcome bei PM hatte. Dies könnte durch eine erhebliche Herabregulierung der P2R-Subtyp-Expression im Gehirn und den Verlust von ATP im Liquor erklärt werden, vermutlich durch einen erhöhten Abbau durch Makrophagen.

Schmidt F, Kakar N, Meyer TC, Depke M, **Masouris I**, Burchhardt G, Gómez-Mejía A, Dhople V, Håvarstein LS, Sun Z, Moritz RL, Völker U, Koedel U, Hammerschmidt S. In vivo proteomics identifies the competence regulon and AliB oligopeptide transporter as pathogenic factors in pneumococcal meningitis. *PLoS Pathog.* 2019 Jul 29;15(7):e1007987.

Eine weitere Studie widmete sich der Suche nach Virulenzfaktoren der Pneumokokken, die für deren Wachstum und Überleben im ZNS sowie die Regulation der Immunantwort von zentraler Bedeutung sind (Schmidt et al., 2019). Obwohl bereits verschiedene Virulenzfaktoren der Pneumokokken, wie Lipoproteine und Pneumolysin, identifiziert wurden, die eine Immunreaktion auslösen können (Hoegen et al., 2011; Wall et al., 2012), können Infektionen mit Pneumokokken-Serotypen, die die bekannten Virulenzfaktoren exprimieren, mit unterschiedlichen Entzündungsreaktionen, Gewebeschäden und klinischen Verläufen einhergehen (Østergaard et al., 2004). Dies weist darauf hin, dass zusätzliche, noch nicht identifizierte bakterielle Faktoren zur Regulierung der meningealen Entzündung bzw. Hirnschädigung und somit zum klinischen Ausgang der Krankheit beitragen könnten. Obwohl Proteine die Schlüsselakteure in bakteriellen Infektionsprozessen sind, wurde eine umfassende Analyse der Proteomsignaturen von Pneumokokken unter infektionsrelevanten Bedingungen bislang nicht durchgeführt. Der Hauptfokus der Studie lag daher darauf, Protein-Faktoren zu identifizieren, die in der Pathophysiologie der Pneumokokken-Meningitis involviert sind. In der Studie wurden Proteom-Analysen von Pneumokokken durchgeführt, die vor und 18 Stunden nach der Infektion aus dem Liquor von Mäusen gewonnen wurden.

Der Proteomvergleich der Pneumokokken vor und 18 Stunden nach Infektion zeigte eine erhöhte Expression von ComDE und AliB während der Infektion. ComDE ist ein Schlüsselspieler in der Kompetenz als auch in der Virulenz von *S. pneumoniae* (Zu et al., 2019). AliB ist Teil des ATP-Bindungskassetten-Transporters und an der Aufnahme von kleinen Peptiden beteiligt (Alloing et al., 1994). Um die funktionelle Rolle von AliB und ComDE bei pneumokokkenbedingter Meningitis zu entschlüsseln, wurden Mäuse mit *S. pneumoniae* (D39-Stamm) oder dessen isogenen ComDE-defizienten, AliB-defizienten oder AliB-ComDE-doppelt-defizienten Mutanten intrazisternal infiziert (Abbildung 2). Mäuse, die mit den defizienten Mutanten infiziert wurden, zeigten signifikant niedrigere Leukozytenzahlen im Liquor. Zudem hatten sie niedrigere CXCL2-Konzentrationen im Liquor, jedoch waren die IL-1 β -Konzentrationen im Liquor bei allen Mäusen ähnlich. Die weniger ausgeprägte Pleozytose bei Mäusen, die mit den Mutanten infiziert wurden, könnte auch auf niedrigere Wachstumsraten im Gehirn und im Blut zurückzuführen sein, was durch eine verringerte bakterielle Fitness unter diesen spezifischen Bedingungen verursacht sein könnte. Es wurden jedoch ähnliche Mengen an Pneumokokken in den Gehirnen aller infizierten Mäuse gefunden, unabhängig davon, ob sie mit dem mutierten oder dem Wildtyp-Stamm infiziert wurden. Weiterhin zeigten Mäuse, die mit den Mutantenstämmen infiziert wurden, signifikant höhere motorische Aktivitäten und Körpertemperaturen sowie niedrigere klinische Score-Werte im Vergleich zu den mit Wildtypstamm infizierten Mäusen, und somit eine geringere klinische Beeinträchtigung. Der Gewichtsverlust war bei Mäusen, die mit dem doppelt-defizienten Mutanten inokuliert wurden, signifikant weniger ausgeprägt als bei den mit Wildtyp-Pneumokokken inokulierten Mäusen. Die klinische Beeinträchtigung ist zumindest teilweise das Ergebnis von meningitisbedingten pathologischen Veränderungen des Gehirns, denn die Anzahl der intrakraniellen Hämorrhagien war bei Mäusen, die mit den jeweiligen Mutantenstämmen infiziert wurden, signifikant niedriger als bei Mäusen, die mit Wildtyp-Pneumokokken infiziert wurden.

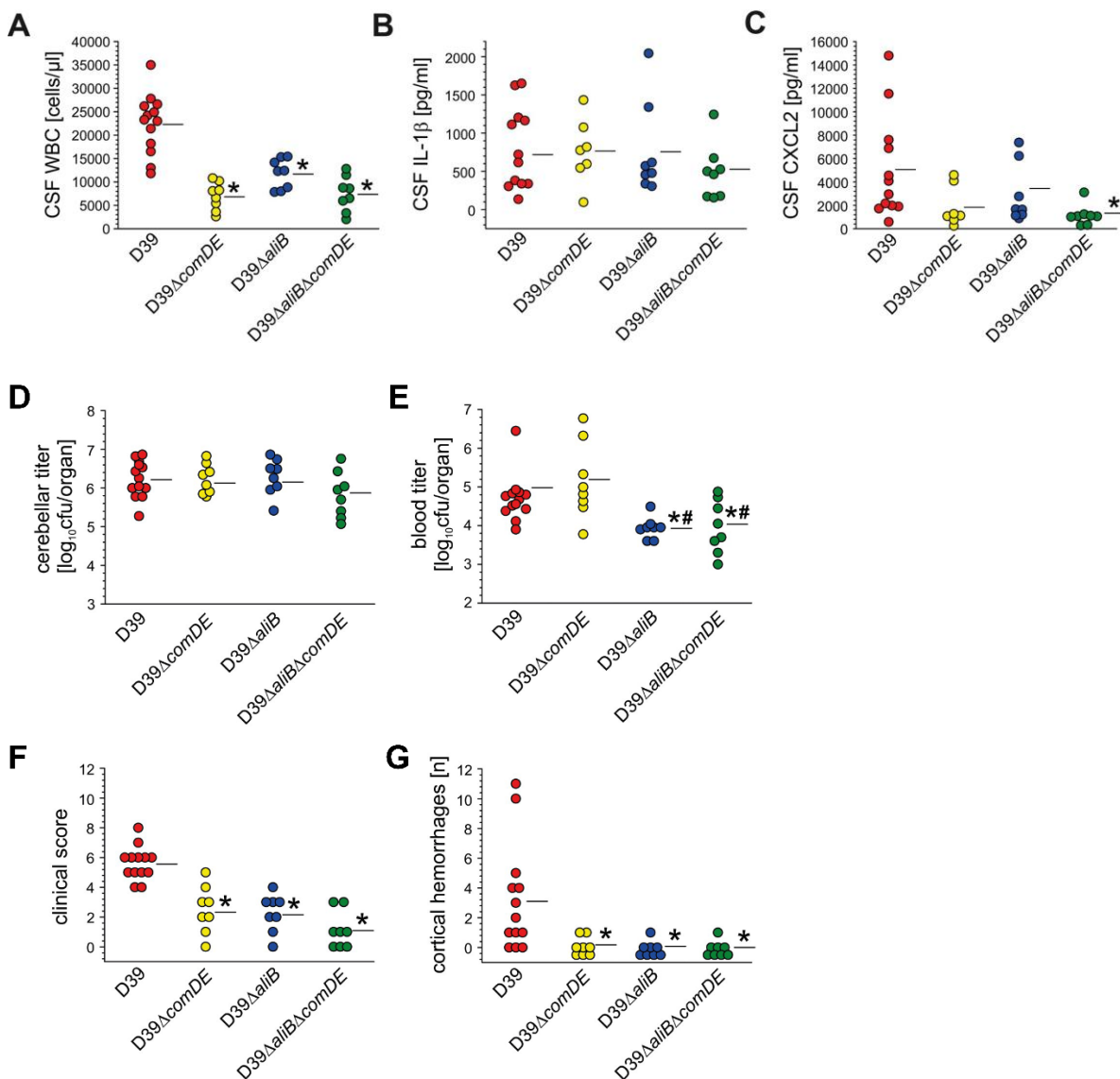


Abbildung 2: Der Mangel an ComDE und/oder AliB in Pneumokokken führt zu einer abgeschwächten Entzündungsreaktion und besserem klinischen Outcome im Pneumokokkenmeningitis-Mausmodell. Mäuse wurden intrazisternal mit Wildtyp *S. pneumoniae* D39 (n = 13) oder seinen isogenen ComDE-defizienten, AliB-defizienten oder AliB-ComDE-doppeldefizienten Mutanten (jeweils n = 8) infiziert. Achtzehn Stunden nach Infektion zeigten Mäuse, die mit den Mutanten infiziert wurden, signifikante Abnahmen der Leukozytenzahl im Liquor (A). Die Konzentrationen von IL-1 β im Liquor waren bei allen Mäusen ähnlich (B), während Mäuse, die mit Mutantenstämmen infiziert waren, niedrigere CXCL2-Konzentrationen im Liquor als jene, die mit Wildtypstamm infiziert waren, zeigten (C). Der Bakterientiter im Gehirn (D) war bei allen Mäusen vergleichbar, jedoch wiesen Mäuse, die mit AliB-Mutanten infiziert waren, signifikant niedrigere Bakterienkonzentrationen im Blut auf (E). Mäuse, die mit defizienten Pneumokokken infiziert waren, zeigten weniger Krankheitssymptome (angezeigt durch niedrigere klinische Score-Werte) (F). Die Anzahl intrazerebraler Blutungen war bei Mäusen, die mit den Mutantenstämmen infiziert waren, niedriger (G). Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ SD angegeben. * P < 0,05.

Zusammenfassend sprachen unsere Untersuchungen für eine wichtige Bedeutung der beiden Proteine AliB und ComDE in der Pathogenese der PM.

Fritscher J, Amberger D, Dyckhoff S, Bewersdorf JP, **Masouris I**, Voelk S, Hammerschmidt S, Schmetzer HM, Klein M, Pfister HW, Koedel U. Mast Cells Are Activated by *Streptococcus pneumoniae* In Vitro but Dispensable for the Host Defense Against Pneumococcal Central Nervous System Infection In Vivo. *Front Immunol.* 2018 Mar 19;9:550.

Neben humoralen Faktoren auf bakterieller und Immunabwehrebene spielen auch die zelluläre Immunkomponenten eine wichtige Rolle bei der sekundären Hirnschädigung bei der Pneumokokkenmeningitis. Den neutrophilen Granulozyten scheint dabei die Hauptrolle bei der Immunreaktion und sekundären Hirnschädigung zuzukommen; diese Zellpopulation ist im gesunden Gehirn nicht oder in sehr geringer Zahl vorhanden und muss folglich erst an den Ort der Infektion gelockt werden. Somit ist anzunehmen, dass andere Immunzellarten als Wächter einer bakteriellen Invasion des Gehirns und Liquors sowie als Initiatoren der Immunantwort fungieren. Mögliche zelluläre Wächter im Gehirn und Liquor sind die Mastzellen. Sie befinden sich typischerweise nicht nur in den Meningen und im Plexus choroideus, sondern auch im Gehirnparenchym, meistens an oder in der Nähe von Gefäßen (Dropp, 1976; Iovino et al., 2016). In vitro wurde früher beobachtet, dass Mastzellen bei Exposition gegenüber *S. pneumoniae* antimikrobielle Aktivität aufweisen (Barbuti et al., 2006). In-vivo-Studien zeigten jedoch ein komplexeres Bild: Abhängig von der Art der Mutation, die zu einem Mastzelldefizit führt, sowie von Art und Schwere der Infektion können Mastzellen die Entzündung und Schwere der Infektionskrankheit verschlimmern oder abschwächen oder aber keinen Einfluss haben. (Rodewald & Feyerabend, 2012; Trivedi et al., 2013; van den Boogaard et al., 2014). Um einen Einblick in die Rolle von Mastzellen bei der PM zu bekommen, wurden in einer experimentellen Studie unserer Arbeitsgruppe der Phänotyp von zwei verschiedenen mastzelldefizienten Mausstämmen sowie die Behandlungseffekte des sogenannten „Mastzellstabilisators“ Cromoglycat im Mausmodell der PM bewertet (Fritscher et al., 2018).

In initialen in-vitro-Experimenten zeigte sich, dass murine Mastzellen aus dem Knochenmark auf Pneumokokken mit Degranulation und Freisetzung von verschiedenen Zytokinen reagieren, jedoch deren Reaktion zwischen verschiedenen Pneumokokken-Serotypen variiert und von PLD aber nicht von TLR-Aktivierung abhängig ist. Im PM-Mausmodell wurde bei Wildtyp-Mäusen eine verringerte Anzahl metachromatisch gefärbter Mastzellen im Gehirn festgestellt, was auf eine Degranulation oder den Tod von Mastzellen während der Infektion hindeutet. Untersuchungen mit WBB6F1-Kit^{W/W^v}-Mäusen, die eine Mastzelldefizienz aufweisen, zeigten, dass diese Mäuse ähnlich anfällig für PM wie die Wildtyp-Mäuse waren, ohne signifikante Unterschiede in klinischen Scores, Körpertemperatur, Gewichtsverlust oder bakterieller Last in Gehirn und Blut (Abbildung 3). Allerdings wurden im Liquor signifikant höhere Leukozytenzahlen bei infizierten WBB6F1-Kit^{W/W^v}-Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen gefunden. Die Analyse der Zytokinexpressionsprofile zeigte eine ähnliche Entzündungsreaktion in Gehirnen von mastzelldefizienten und korrespondierenden Wildtyp-Mäusen. Zusätzliche Experimente mit einer anderen mastzelldefizienten Mauslinie (C57BL/6 Kit^{W^{sh}/W^{sh}}) und Wildtyp-Mäusen nach Behandlung mit dem Mastzellstabilisator Cromoglycat bestätigten den fehlenden Einfluss der Mastzellen auf das Wachstum und die Verbreitung von Pneumokokken bei der Meningitis.

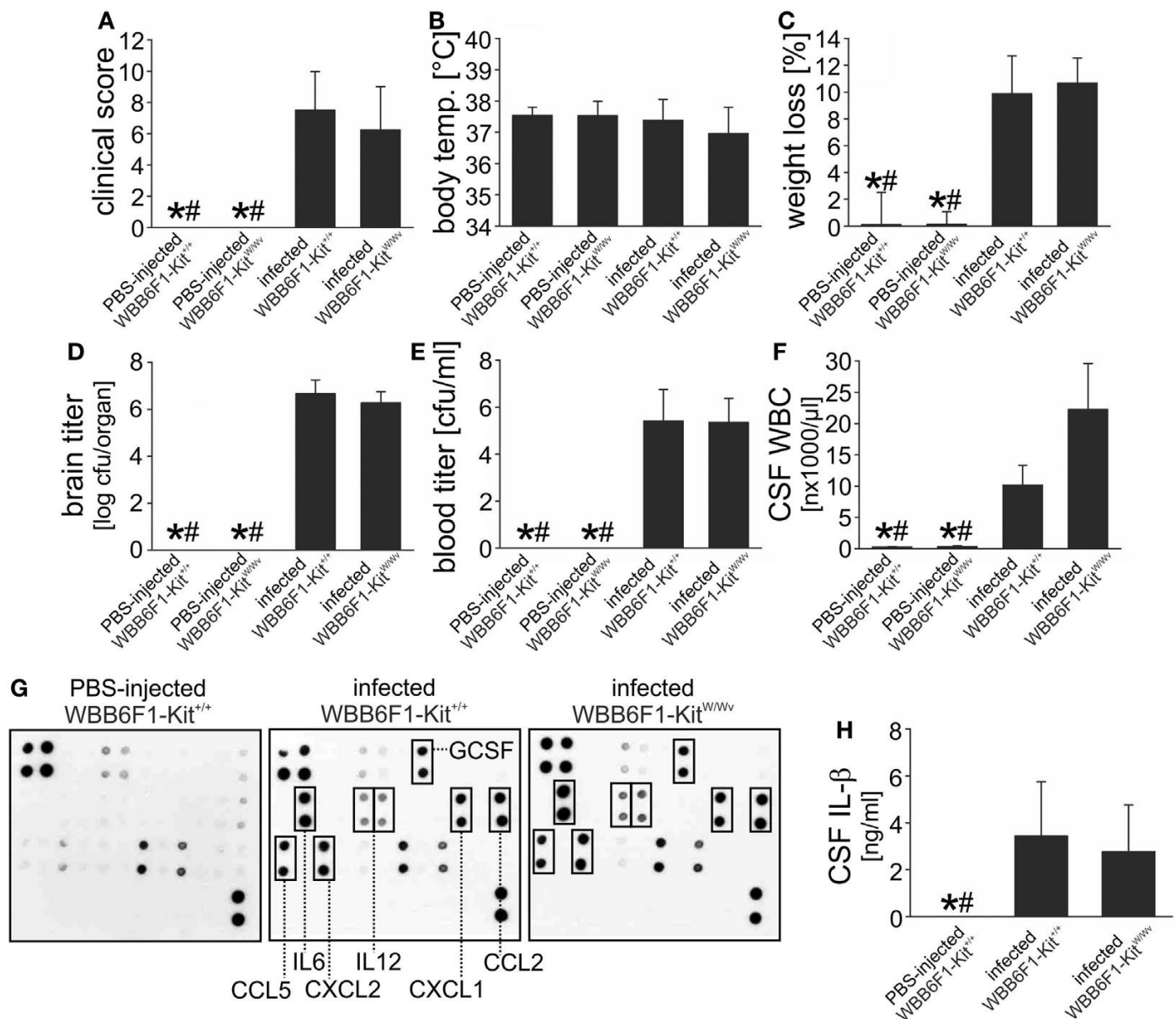


Abbildung 3: WBB6F1-Kit^{W/Wv}-Mäuse sind suszeptibel für eine Pneumokokken-Meningitis. Die Pneumokokken-Meningitis wurde durch intrazisternale Injektion von *S. pneumoniae* induziert. Achtzehn Stunden später wurden die Tiere untersucht. Abgesehen von einer erhöhten Anzahl von Leukozyten im Liquor (F) zeigten WBB6F1-Kit^{W/Wv}-Mäuse einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie WBB6F1-Kit^{+/+}-Mäuse, was durch ähnliche Werte für den klinischen Score (A), Körpertemperatur (B), Gewichtsverlust (C) sowie bakterielle Titer im Gehirn und Blut (D,E) belegt wurde. Der Anstieg der Leukozyten im Liquor war nicht mit einer erhöhten Expression von Entzündungsmediatoren im Zentralnervensystem assoziiert, wie Protein-Array-Analysen von Gehirnhomogenaten (G) und Interleukin (IL)-1β-ELISA-Tests von Liquorproben (H) zeigten. Die Daten sind als Mittelwerte ± SD angegeben. *P < 0,05.

Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass Mastzellen entgegen der früheren Annahme, sie seien entscheidend für den Schutz vor bakteriellen Infektionen, für die Bekämpfung der PM verzichtbar sind. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Mastzellen als Wächter der Pneumokokkeninvasion und als Initiatoren der Wirtsimmunantwort im Liquor fungieren. Die Untersuchung liefert damit neue Einblicke in die Rolle von Mastzellen bei ZNS-Infektionen und betont die Notwendigkeit, über die Funktion von Mastzellen in verschiedenen Krankheitsmodellen und unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen weiter zu forschen.

Dyckhoff-Shen S*, **Masouris I***, Islam H, Hammerschmidt S, Angele B, Marathe V, Buer J, Völk S, Pfister HW, Klein M, Koedel U, Kirschning CJ. Combining antibiotic therapy with TLR2 and TLR13 blockade averts brain pathology in murine pneumococcal meningitis JCI Insight. 2024 Feb 15:e165737. *Contributed equally

Heute gilt als gesichert, dass die Detektion bestimmter Pathogen-assoziiertes molekularer Muster (PAMPs) durch Mustererkennungsrezeptoren („pattern recognition receptors“, PRRs) auf und in den Immunzellen das Initialereignis der Immunaktivierung infolge einer Pneumokokken-Infektion des Liquorraums darstellt, was zu einer überschießenden Aktivierung von Zellen und potenziell irreversiblen Kollateralschäden am Nervengewebe führen kann (Loughran et al., 2019; Nau & Eiffert, 2002). In früheren Studien wurde gezeigt, dass Mäuse ohne das myeloid-differentiation-primary response-adaptor-protein (MyD) 88, dass von den meisten TLRs aktiviert wird, eine stark reduzierte Inflammation und geringere Gewebsschäden im Gehirn zeigen (Koedel et al., 2004). Dies deutet darauf hin, dass TLRs entscheidend zur Erkennung von *S. pneumoniae* im Liquor beitragen könnten (Odendall & Kagan, 2019). Ferner zeigten TLR2- und -4-defiziente Mäuse eine reduzierte Immunzellaktivierung und einen schwereren Krankheitsverlauf als Wildtyp-Mäuse, jedoch war die Ausprägung dieser Veränderungen milder als bei den MyD-88-defizienten Mäusen (Klein et al., 2008). Dies spricht dafür, dass weitere TLRs zum Krankheitsphänotyp bei MyD-88-Defizienz beitragen könnten. Weiter wurde gezeigt, dass Mäuse ohne endosomale TLR-Aktivität (TLR 7/9/13) ebenfalls eine reduzierte Inflammation und eine schwerere und rasch progredientere PM wie Myd88-defiziente Mäuse aufweisen (Famà et al., 2020). Mit dem Ziel, die TLRs zu identifizieren, die entscheidend für die Erkennung von Pneumokokken im Liquor sind, untersuchten wir Mäuse mit verschiedenen TLR-Defizienzen in unserem PM-Mausmodell und identifizierten TLR2 und TLR13 als primäre Sensoren für die Erkennung der Pneumokokkeninfektion im murinen Liquor (Dyckhoff-Shen et al., 2024). Ferner untersuchten wir die Antagonisierung von TLR2 und -13 als eine mögliche adjuvante Therapiemaßnahme bei der PM in einem kliniknahen PM-Mausmodell (mit Antibiotikabehandlung).

Im ersten Schritt sollte die minimale Kombination von TLR-Defizienzen im Mausmodell identifiziert werden, die mit einem Krankheitsphänotyp einhergeht, der dem der Myd88-defizienten Mäuse gleicht. Letztendlich zeigte sich bei 3d/TLR2/4-defizienten Mäusen, die zusätzlich zur fehlenden Expression von TLR2 und -4 keine endosomale TLR-Aktivität aufweisen, eine deutlich ausgeprägtere Immundysfunktion, die derjenigen von Myd-88-Mäusen entsprach. Dies spiegelte sich in einer starken Zunahme der bakteriellen Last im Gehirn sowie in einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs wider. Mäuse mit einer kombinierten TLR2- und -13-Defizienz zeigten den gleichen Phänotyp wie 3d/TLR2/4-defiziente Mäuse. Dies deutete darauf hin, dass TLR2 und -13 die zentralen PRR bei der Detektion einer Pneumokokken-Infektion des Liquorraums sind.

Im nächsten Schritt untersuchten wir, ob Mäuse mit PM von einer kombinierten Blockade von TLR2 und -13, die adjuvant zur antibiotischen Therapie initiiert wurde, profitieren würden. Dafür verwendeten wir den monoklonalen Anti-TLR2-Antikörper T2.5 und den endosomalen TLR-Inhibitor Chloroquin, einem auf Chinin basierenden Antimalariamittel, das seit 80 Jahren etabliert ist (Kuznik et al., 2011; Reilly et al., 2013). Die duale TLR2- und -13-Blockade wirkte signifikant protektiver bei der murinen PM als Dexamethason, dem Standardmedikament zur adjuvanten Behandlung einer PM bei erwachsenen Patienten: Die TLR-Blockade reduzierte die Inflammation signifikant und verbesserte das klinische Ergebnis im Vergleich zu Placebobehandlungen, unabhängig von einer zusätzlichen

Dexamethasonbehandlung (Abbildung 4). Weiter wurde untersucht, ob die duale TLR-Blockade auch nach Beginn der Antibiotikatherapie wirksam bleibt. Es zeigte sich, dass eine Blockade vor oder gleichzeitig mit der bakteriellen Zellauflösung einen zusätzlichen therapeutischen Vorteil bot, während eine spätere Gabe keinen therapeutischen Effekt mehr hatte.

Da Menschen und andere Primaten TLR13 im Gegensatz zu Mäusen nicht exprimieren, aber dafür TLR8 mit ähnlicher Funktion (Krüger et al., 2015), führten wir im Hinblick auf eine mögliche zukünftige Translation in die Klinik zusätzliche in-vitro-Experimente durch. Dabei analysierten wir die Effekte der doppelten TLR-Blockade in Kombination mit einer Antibiotikabehandlung (Ceftriaxon) in murinen, aus Knochenmark stammenden Makrophagenkulturen sowie in menschlichen Monozyten, die aus peripheren Blutproben gesunder Probanden gewonnen wurden. Die jeweiligen Zellen wurden dabei mit lebenden *S. pneumoniae* infiziert, (in der Regel) vier Stunden später behandelt und die Überstände 20 Stunden später für Zytokinbestimmungen gewonnen. Die duale Blockade von TLR2 und TLR13 (bei den murinen Zellen) bzw. TLR8 (bei den humanen Zellen) verhinderte die Produktion von IL-1 β , IL-6 und TNF- α signifikant, unabhängig von der An- oder Abwesenheit von Dexamethason. Dies legt nahe, dass eine adjuvante TLR2- und -8-Blockade bei Meningitispatienten zu Beginn der Antibiotikatherapie ein vielversprechender therapeutischer Ansatz sein könnte.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine duale TLR-Blockade eine vielversprechende adjuvante Behandlungsmaßnahme der Pneumokokken-Meningitis sein könnte, ohne die therapeutische Aktivität von Dexamethason zu beeinflussen oder von ihr beeinflusst zu werden. Die Blockade von TLR2 und -13 bzw. TLR8 könnte dabei wesentlich wirksamer (protektiver) sein als die gegenwärtige adjuvante Standardtherapie mit Dexamethason (als adjuvante Monotherapie verabreicht).

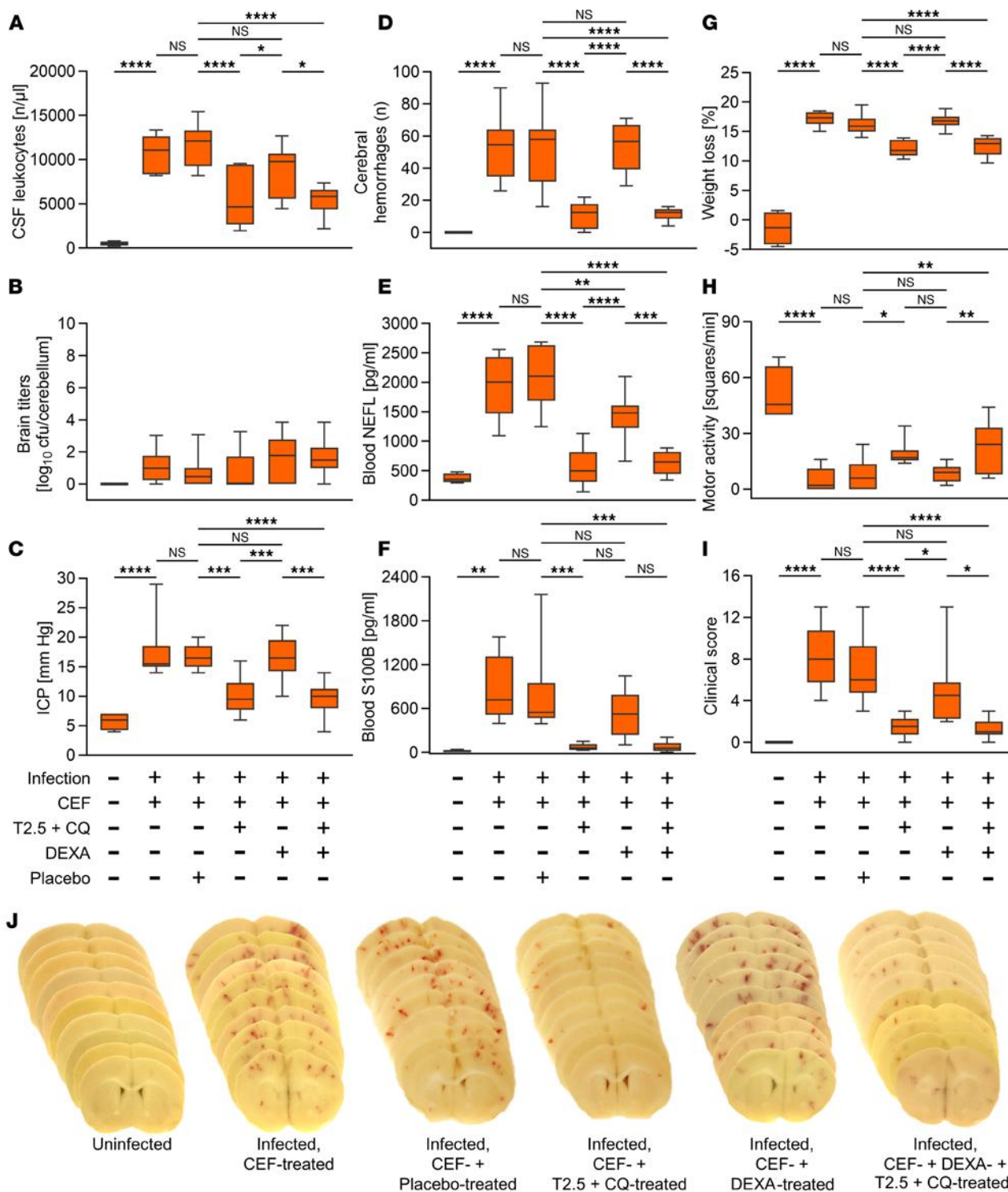


Abbildung 4: TLR2- und -13-Blockade als adjuvante Therapie bei der Pneumokokkenmeningitis im Mausmodell. Die Pneumokokken-Meningitis wurde durch intrazisternale Injektion von *Streptococcus pneumoniae* ausgelöst (PBS = Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung als Negativkontrolle). Achtzehn Stunden nach der Infektion wurden die Tiere mit Ceftriaxon (n = 10) und einer Mischung aus neutralisierendem anti-TLR2-Antikörper (T2.5) und Chloroquin (CQ) (n = 10) behandelt, ergänzt durch (n = 10) oder alternativ ersetzt durch (n = 12) die Verabreichung von Dexamethason (DEXA) oder Placebo (n = 14). 42 Stunden nach Infektion wurden die Leukozytenzahlen im Liquor (A), die bakterielle Last (B), der intrakranielle Druck (ICP) (C), die Anzahl zerebraler Blutungen (D) sowie die Plasmakonzentrationen von Neurofilament-Leichtkette (NEFL) (E) und S100B (F) — zwei Biomarker für Hirnschäden — untersucht. Die Mäuse wurden außerdem klinisch untersucht, einschließlich Gewichtsverlust (G), motorische Aktivität (H) und klinischer Scores (I). (J) Gehirnschnitte von repräsentativen Mäusen aus den untersuchten Gruppen. Die Daten werden als Median mit 25%- bis 75%-Perzentilbereich (Boxgrenzen) sowie Minimum und Maximum (Whisker) dargestellt. ****P < 0,0001; ***P < 0,001; **P < 0,01; *P < 0,05; NS, nicht signifikant; CEF, Ceftriaxon.

Masouris I, Klein M, Dyckhoff S, Angele B, Pfister HW, Koedel U. Inhibition of DAMP signaling as an effective adjunctive treatment strategy in pneumococcal meningitis. *J Neuroinflammation*. 2017 Nov 2;14(1):214.

Während die PAMP-Erkennung eine wichtige Rolle bei der Initiierung der Inflammation bei der PM spielt, könnten weitere Faktoren zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der Immunantwort – insbesondere unter antimikrobieller Therapie – beitragen und folglich potenziell interessante Angriffspunkte für adjuvante immunmodulatorische Ansätze darstellen. Wenn die neutrophilen Granulozyten in den Liquor rekrutiert und ihre antimikrobiellen (zytotoxischen) Stoffe freisetzen, können auch Wirtszellen im Gehirn geschädigt werden oder gar sterben (Zysk et al., 2000). Dabei setzen sie endogene Alarmsignale frei, die sogenannten danger-associated molecular patterns (DAMPs), die die Immunreaktion aufrechterhalten und Hirnschäden vorantreiben könnten, selbst nach Eliminierung der Bakterien durch Antibiotika (Kono & Rock, 2008; Viallon et al., 2005). Zu diesen Alarmsignalen gehören das myeloide Protein migration inhibitory factor-related protein 14 (MRP14) und das High Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) (Bianchi, 2009; Chan et al., 2012). HMGB1 wird bei Entzündungen von Immunzellen ausgeschüttet oder von sterbenden Zellen freigesetzt und fördert die Zytokinsynthese und die Akkumulation von Granulozyten (Lamkanfi et al., 2010). MRP14 wird hauptsächlich in myeloiden Zellen als Reaktion auf mikrobielle Komponenten und entzündliche Zytokine exprimiert und ausgeschüttet, kann aber auch aus nekrotischen Zellen freigesetzt werden (Urban et al., 2009). Es führt ebenfalls zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (Vogl et al., 2007). Frühere Studien haben gezeigt, dass große Mengen von MRP14 und HMGB1 während der akuten PM im Liquor nachweisbar sind und dass die Blockade ihrer Aktivität durch Paquinimod, einen MRP14-Inhibitor, bzw. Ethylpyruvat, einen HMGB1-Inhibitor, in einem experimentellen Mausmodell der Pneumokokken-Meningitis vorteilhaft war (Höhne et al., 2013; Wache et al., 2015). In dieser Studie wurde die therapeutische Wirksamkeit von Paquinimod und einem Anti-HMGB1-Antikörper, allein oder in Kombination, als adjuvante Behandlungsmethode in unserem PM-Mausmodell getestet und mit anderen adjuvanten Medikamenten wie Dexamethason und Daptomycin verglichen (Masouris et al., 2017).

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Wirksamkeit von Paquinimod, einem Anti-HMGB1-Antikörper und einer Kombination aus beiden Substanzen als adjuvante Therapien getestet. Diese Substanzen wurden 21 Stunden nach der Infektion unmittelbar vor dem Beginn der Antibiotikabehandlung appliziert; die Mäuse wurden 24 Stunden später, also 45 Stunden nach der Infektion, klinisch evaluiert. Das klinische Outcome war bei Mäusen, die adjuvant mit Paquinimod oder Anti-HMGB1-Antikörpern behandelt wurden, besser als die entsprechenden positiven Kontrollgruppen (Meningitis-Tiere, die nur mit Ceftriaxon oder mit Ceftriaxon und den Vehikelsubstanzen der Inhibitoren behandelt wurden), jedoch nicht bei denen, die mit ihrer Kombination behandelt wurden (Abbildung 5). Die Kombinationstherapie zeigte eine schlechtere bakterielle Elimination aus Blut und ZNS, was möglicherweise mit der drastischen Reduktion der Liquor-Pleozytose verbunden war, die bei diesem Behandlungsansatz im Vergleich zu den oben genannten positiven Kontrollgruppen beobachtet wurde. Da die adjuvante Kombinationstherapie den Monotherapien deutlich unterlegen war und Anti-HMGB1 klinisch leicht besser abschnitt als Paquinimod, lag der Fokus in den folgenden Experimenten auf der adjuvanten Anti-HMGB1-Therapie. Die Verabreichung von Anti-HMGB1 3 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie zeigte keine der positiven Effekte mehr, die bei gleichzeitiger Gabe beobachtet wurden. Die Kombination von Anti-HMGB1 mit Dexamethason zeigte eine vergleichbare Effektivität wie

die Anti-HMGB1-Monotherapie. Schließlich wurde untersucht, ob die Kombination eines PAMP-Antagonisten (Daptomycin) mit einem DAMP-Antagonisten (dem Anti-HMGB1-Antikörper) synergistische Schutzeffekte in unserem PM-Modell erzeugen könnte. Die Kombination führte zu einem klinischen Ergebnis, das dem nach adjuvanter Therapie mit Daptomycin oder Anti-HMGB1 allein ähnlich war, und zeigte keine synergistischen Effekte, was darauf hindeutet, dass PAMP- und DAMP-Freisetzung serielle Ereignisse darstellen.

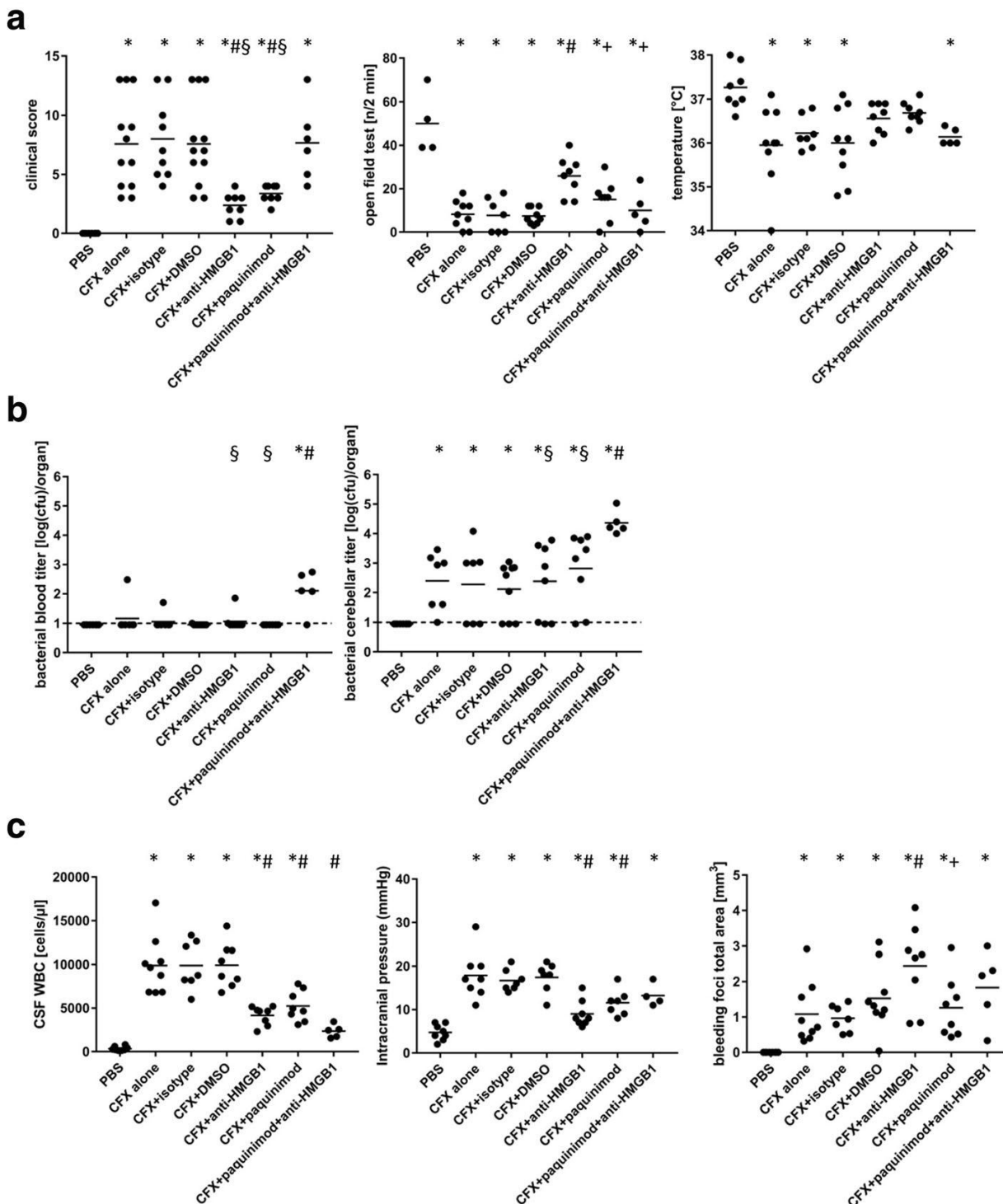


Abbildung 5: Paquinimod und anti-HMGB1-Antikörper als adjuvante Therapien in der Behandlung der Pneumokokken-Meningitis. Mäuse wurden 21 Stunden nach intrazisternaler Injektion von Pneumokokken mit Ceftriaxon (CFX) behandelt (Negativkontrollen mit PBS injiziert). DMSO (Träger für Paquinimod) und Isotyp-Antikörper wurden als Placebo-Kontrollen verwendet. Klinischer Zustand (a), bakterielle Titer (b) und pathophysiologische Parameter (c) wurden 24 Stunden nach Beginn der Behandlung erhoben. Die Linie innerhalb jeder Gruppe von Punkten stellt den Mittelwert dar. Für den Blut- und Kleinhirntiter stellt die gestrichelte Linie die untere Nachweisgrenze dar. *p < 0,05 im Vergleich zu PBS; #p < 0,05 im Vergleich zu positiven Kontrollen (CFX allein, CFX + Isotyp und CFX + DMSO); §p < 0,05 im Vergleich zu CFX + Paquinimod + anti-HMGB1; +p < 0,05 im Vergleich zu CFX + anti-HMGB1.

Zusammenfassend besitzt die Blockade von HMGB1 ein gutes Potenzial als adjuvante therapeutische Strategie in der PM, da es das klinische Ergebnis verbessert und zusammen mit der Standardbehandlung aus Antibiotika und Dexamethason verabreicht werden kann. Daher könnte es für zukünftige klinische Studien in Betracht gezogen werden.

2.2. Pathophysiologische und therapeutische Ansätze bei der Meningokokkenmeningitis

Colicchio R, Pagliuca C, Ricci S, Scaglione E, Grandgirard D, **Masouris I**, Farina F, Pagliarulo C, Mantova G, Paragliola L, Leib SL, Koedel U, Pozzi G, Alifano P, Salvatore P. Virulence Traits of a Serogroup C Meningococcus and Isogenic cssA Mutant, Defective in Surface-Exposed Sialic Acid, in a Murine Model of Meningitis. *Infect Immun*. 2019 Mar 25;87(4):e00688-18.

Neisseria meningitidis ist weiterhin weltweit nach den Pneumokokken die zweithäufigste Ursache für eine bakterielle Meningitis, obwohl die Inzidenz durch die vorhandenen Impfungen in Industrieländern deutlich gesunken ist (van de Beek et al., 2021). Die Meningokokken-Meningitis (MM) ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer Letalitätssrate von 5-10% ((Heckenberg et al., 2008; Pace & Pollard, 2012). Die Immunreaktion des Wirts auf die Infektion sowie die direkte Zytotoxizität bakterieller Faktoren tragen zum Gehirnschaden bei (Liechti et al., 2015). Die Sterblichkeit und neurologischen Folgen aufgrund der MM ergeben sich aus systemischen und intrakraniellen Komplikationen (Edmond et al., 2010). Um den pathophysiologischen Ablauf der MM besser zu verstehen und in Zukunft neue spezifische therapeutische Ansätze zu entwickeln, ist das Verständnis der Virulenzmechanismen der Meningokokken essentiell.

Unter den bisher bekannten Virulenzfaktoren der Meningokokken nehmen oberflächenexponierte Sialinsäuren als wichtige Bestandteile der Lipooligosaccharide und Kapselpolysaccharide eine prominente Position ein (Tzeng et al., 2016). Sie spielen eine Schlüsselrolle in vielen physiologischen und pathologischen Prozessen, einschließlich der Regulierung des Immunsystems und bakterieller sowie viraler Infektionen. Die Expression der Polysialinsäure-Kapsel ist für die bakterielle Überlebensfähigkeit innerhalb menschlicher Zellen wichtig, vermittelt die Interaktion von Bakterien mit Wirtszellen während der Infektion und schützt die Bakterien vor kationischen antimikrobiellen Peptiden (John et al., 2016; Stephens, 2009). Der Verlust oder die Herabregulierung der Polysialinsäure-Kapsel-Expression erleichtert die Meningokokken-Anhaftung und Biofilmbildung (Spinosa et al., 2007). In einer Studie wurde die Rolle von oberflächenexponierten Sialinsäuren bei der Etablierung einer MM in Mäusen untersucht (Colicchio et al., 2019). Zu diesem Zweck wurde eine isogene Mutante des Serogruppe C Stammes von *Neisseria meningitidis* verwendet, die durch eine Insertionsinaktivierung ein defektes cssA-Gen aufweist. Dieses Gen kodiert für die UDP-N-Acetylglucosamin-2-Epimerase, die für die Biosynthese der Sialinsäuren wichtig ist.

Unter in vitro Bedingungen zeigte die cssA-Mutante Wachstumsraten und Koloniemorphologien, die mit denen des Wildtyp-Stammes vergleichbar waren und wies eine leichte Hochregulierung der Expression von Virulenz-assoziierten Oberflächenadhäsinen auf, obwohl diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Im MM-Mausmodell ging eine Infektion mit der cssA-defekten Mutante mit einer signifikant erhöhten Überlebensrate der Mäuse im Vergleich zum Wildtyp-Stamm einher, was auf eine reduzierte Virulenz hindeutete (Abbildung 6). Die Mutante replizierte sich deutlich schlechter im Mäusegehirn und wurde im Verlauf weitestgehend eliminiert. Histologische Analysen und

bakterielle Immunfärbungen zeigten, dass der Wildtyp-Stamm eine schwerere Meningitis induzierte, mit einer bevorzugten Lokalisierung im Corpus callosum und assoziierten Blutungen, was auf einen bestimmten Tropismus von *N. meningitidis* für diese Gehirnstruktur hinwies. Im Gegensatz dazu zeigten Mäuse, die mit der *cssA*-defekten Mutante infiziert waren, reduzierte intrazerebrale Blutungen und weniger schwere Krankheitsmerkmale (Abbildung 7).

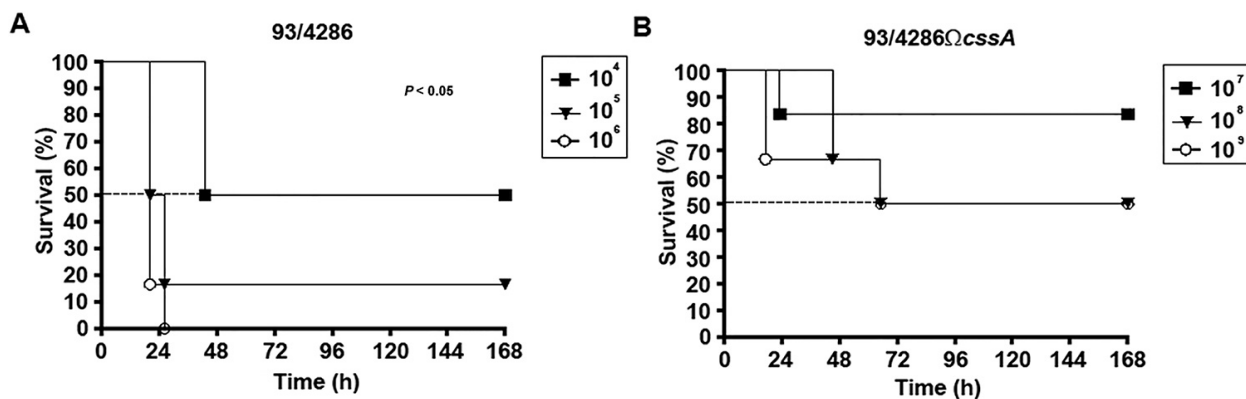


Abbildung 6: Überleben von Mäusen, die mit einem Wildtyp- oder einem *cssA*-defekten *N. meningitidis*-Stamm infiziert wurden. Drei Gruppen von BALB/c-Mäusen ($n = 6$ /Dosis) wurden intrazisternal mit verschiedenen koloniebildenden Einheiten (CFU) des Wildtyp-Meningokokkenstammes 93/4286 (A) sowie der *cssA*-defekten Mutante (B) infiziert. Die Mäuse wurden über eine Woche beobachtet. Die Ergebnisse werden als Prozentsatz des Überlebens bei unterschiedlichen Dosen im Zeitverlauf dargestellt.

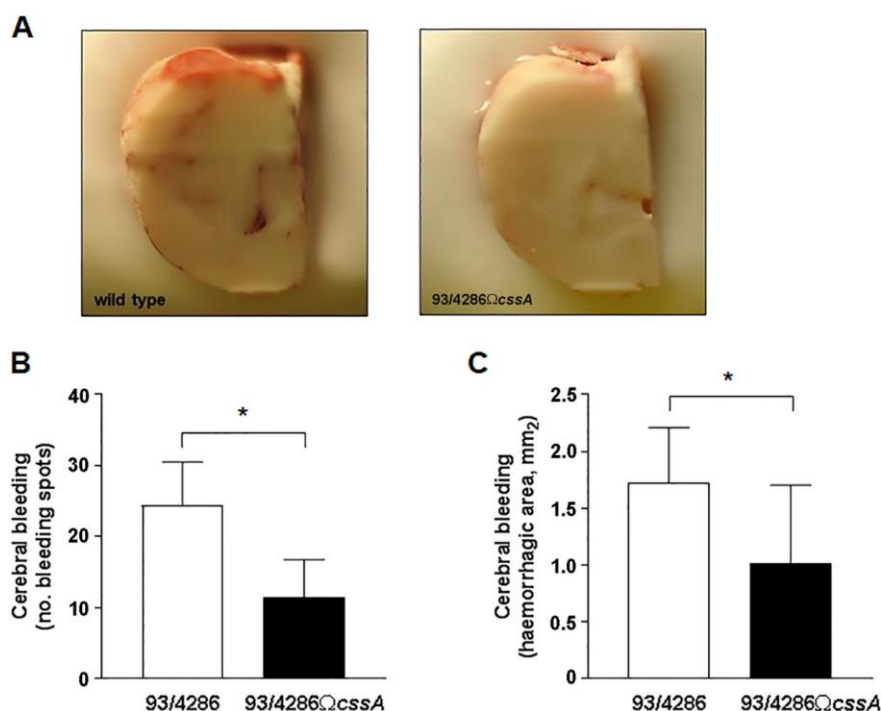


Abbildung 7: Hirnblutungen bei Mäusen, die mit dem Meningokokken-Wildtypstamm 93/4286 oder dem 93/4286 Δ cssA-defizienten Stamm infiziert wurden. Mäuse wurden entweder mit dem Wildtyp-Stamm 93/4286 ($n = 8$) oder dem Mutanten-Stamm 93/4286 Δ cssA ($n = 8$) infiziert und nach 48 Stunden getötet. Die Gehirne wurden entnommen und sofort in Trockeneis eingefroren. Die Hemisphären wurden in 30- μ m-Kryoschnitten geschnitten und fotografiert, um die Anzahl der hämorrhagischen Stellen sowie die Blutungsbereiche zu bestimmen. (A) Makroskopische Beispiele von Hirnblutungen bei Tieren, die mit dem Wildtyp- oder dem Mutanten-Stamm exponiert wurden. (B, C) Die Anzahl und Gesamtfläche der Hirnblutungen wurden an fünf vergleichbaren Gehirnschnitten pro Maus durchgeführt. Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) dargestellt. $*$ $P < 0,05$.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass eine *cssA*-Defizienz von *Neisseria meningitidis* mit einer eingeschränkten bakteriellen Replikationsrate im ZNS und einem benigneren Krankheitsverlauf vergesellschaftet war, was auf eine wichtige Rolle des *cssA*-Gens für die Virulenz und das Überleben des Bakteriums im Wirt hinwies.

Ricci S, Grandgirard D, **Masouris I**, Braccini T, Pozzi G, Oggioni MR, Koedel U, Leib SL. Combined therapy with ceftriaxone and doxycycline does not improve the outcome of meningococcal meningitis in mice compared to ceftriaxone monotherapy. *BMC Infect Dis.* 2020 Jul 13;20(1):505

Wie vorher beschrieben, ist Dexamethason als adjuvante Behandlung für die PM zugelassen, nicht jedoch bei der MM, da bislang kein positiver Effekt gezeigt werden konnte. Daher besteht ein dringender Bedarf an adjuvanten Therapien bei MM. Matrixmetalloproteinasen (MMPs) spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der bakteriellen Meningitis, indem sie die Inflammation, die Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke, den Austritt polymorphkerniger Zellen und den Gewebsuntergang fördern (Baranger et al., 2014; Parks et al., 2004). MMPs sind im Liquor von Patienten mit BM erhöht, und hohe Level von MMP-9 sind signifikant mit einem erhöhten Risiko für neurologische Folgen und Tod assoziiert (Lindberg et al., 2006; Roine et al., 2014). Experimentelle Modelle haben gezeigt, dass die pharmakologische Hemmung von MMPs die Überlebensrate von Tieren mit bakterieller Meningitis erhöht (Baranger et al., 2014). Unter den getesteten MMP-Inhibitoren konnte Doxycyclin die Sterblichkeit und Gehirn- sowie Cochleaschäden bei mit *S. pneumoniae* infizierten Ratten reduzieren (Meli et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von Doxycyclin als adjuvante Therapie zusammen mit Ceftriaxon in einem MM-Mausmodell untersucht (Ricci et al., 2020). Die Wirkung der adjuvanten Behandlung mit Doxycyclin (DOX) wurde 48 Stunden nach der Infektion mit Meningokokken evaluiert; dabei wurden die bakteriellen Titer, die Überlebensrate, die klinischen Symptome der Mäuse, Gehirnschäden sowie die Spiegel von MMPs und verschiedenen Zytokinen und Chemokinen im Liquor untersucht.

Am Versuchsende betrug der klinische Score unbehandelter, überlebender Mäuse $2,7 \pm 0,4$ ($n = 10$). Die Antibiotikatherapie verbesserte den klinischen Zustand der Tiere signifikant im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen (auf $3,5 \pm 0,5$ bei Mäusen, die nur Ceftriaxon (CEF) erhalten hatten [$p = 0,0018$; $n = 17$] bzw. auf $3,4 \pm 0,6$ Punkte bei Mäusen, denen CEF und DOX in Kombination gegeben worden war [$p = 0,0062$; $n = 21$]). Allerdings gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, die mit CEF oder CEF + DOX behandelt wurden. Die Überlebensrate der mit CEF oder CEF + DOX behandelten Tiere lag bei 94,4 % bzw. 95,5 %, während die Überlebensrate der Kontrolltiere lediglich 66,7 % betrug. Diese Ergebnisse zeigten, dass CEF und CEF + DOX gleichermaßen effektiv waren, um das Überleben der Mäuse zu erhöhen (Abbildung 8). Die Bakterientiter, die klinischen Scorewerte sowie die Anzahl der Hirnblutungen waren in mit CEF- bzw. CEF + DOX-behandelten Mäusen gleichermaßen besser als bei unbehandelten Mäusen. Ferner gab es keine signifikanten Unterschiede in den MMP-9-Spiegeln sowie den Konzentrationen verschiedener Chemokine zwischen Tieren, die nur mit CEF behandelt wurden, und denen, die die Kombinationstherapie erhielten. All dies deutete darauf hin, dass DOX keinen zusätzlichen Effekt auf das klinische Ergebnis der infizierten Mäuse hatte.

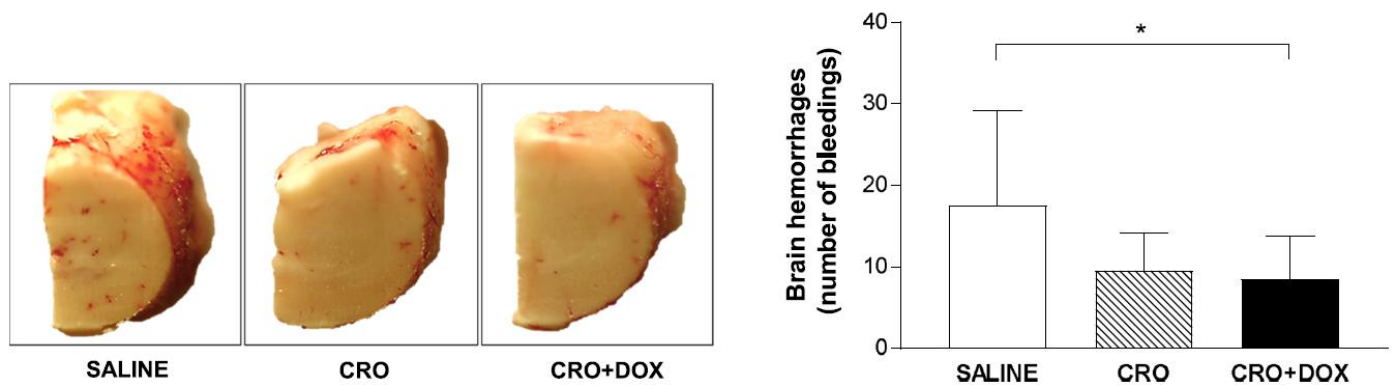
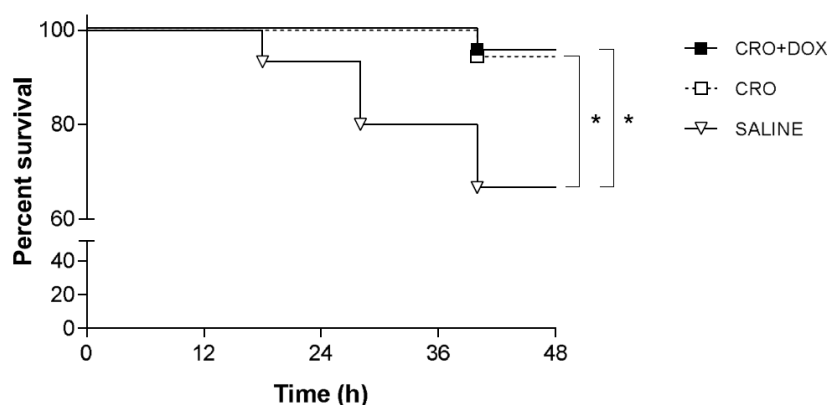
A**B**

Abbildung 8: Auswirkung der adjuvante Behandlung mit Doxycyclin im MM-Mausmodell auf Hirnblutungen und Überleben. (A) Mausgehirne wurden 48 Stunden nach intrazisternaler Infektion mit Meningokokken entnommen, in 30-µm-Kryoschnitte geschnitten und mit einer Digitalkamera fotografiert, um die Anzahl der Blutungen zu bestimmen. Pro Maus wurden mindestens 5 Schnitte untersucht. Makroskopische Beurteilung von Hirnblutungen (links) und Auszählung der Hirnblutungen (rechts) bei Tieren, die mit Ceftriaxon (CRO) (n = 17), Ceftriaxon und Doxycyclin (CRO + DOX) (n = 21) oder Kochsalzlösung (Kontrollen, n = 10) behandelt wurden. (B) Überlebensraten der Mäuse, die mit CRO (n = 18), CRO + DOX (n = 22) oder Kochsalzlösung (Kontrollen, n = 15). Die Mäuse wurden 48 Stunden post infectionem getötet. * P < 0,05.

Zusammenfassend zeigten die Untersuchungen, dass eine Kombinationstherapie aus Ceftriaxon und Doxycyclin effektiv bei der Behandlung der Meningokokkenmeningitis war, allerdings verbesserte sie das Ergebnis im Vergleich zur Ceftriaxon-Monotherapie nicht. Dieser negative Befund ist wichtig, da er die Unterschiede zwischen MM und PM unterstreicht und die Notwendigkeit betont, weiter nach adjuvanten Therapiemöglichkeiten in präklinischen Studien der MM zu suchen.

2.3. Diagnostische Marker in neuroinfektiologischen Erkrankungen

Um schwere Komplikationen und Folgeschäden von neuroinfektiologischen Erkrankungen zu verhindern, muss eine schnelle Diagnose und ein frühzeitiger Behandlungsbeginn das Ziel bei vielen infektiösen ZNS-Erkrankungen sein. Allerdings stellen ZNS-Infektionen oft eine diagnostische Herausforderung dar, besonders in der Notaufnahme. Aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen Erreger und der Manifestationen neuroinfektiologischer Erkrankungen sowie deren klinischer, laborchemischer und bildgebender Befunde ist der Erregernachweis und die Unterscheidung von nicht infektiösen Erkrankungen des Nervensystems oft schwierig (Dorsett & Liang, 2016; Klein & Hunter, 2017). Deshalb

wird weiterhin nach Biomarkern im Liquor gesucht, die neuroinfektiologische Erkrankungen von anderen Differentialdiagnosen zu unterscheiden und deren (frühe) Diagnose erleichtern könnten.

Masouris I, Manz K, Pfirrmann M, Dreyling M, Angele B, Straube A, Langer S, Huber M, Koedel U, Von Baumgarten L. CXCL13 and CXCL9 CSF Levels in Central Nervous System Lymphoma-Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Front Neurol*. 2021 Mar 26;12:654543.

Eine wichtige Differentialdiagnose neuroinfektiologischer Erkrankungen mit enzephalitischem/cerebrischem Muster ist das Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNSL). Es macht etwa 1–5% aller Gehirntumoren aus und umfasst zwei Formen: primäres und sekundäres ZNSL (PZNSL, SZNSL) (Shiels et al., 2016). Ohne Behandlung kann ein ZNSL innerhalb von 2–3 Monaten tödlich sein, mit einer auf Methotrexat basierenden Chemotherapie kann für bis zu einem Drittel der Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden (Mendez & Grommes, 2018). Die rasch fortschreitende Natur des ZNSL erfordert eine zeitnahe Diagnose und den sofortigen Beginn der Therapie. Allerdings stellt die diagnostische Verzögerung immer noch ein großes Problem dar (Haldorsen et al., 2005). Ein MRT allein ermöglicht keine zuverlässige Unterscheidung zwischen ZNSL und anderen wichtigen Differentialdiagnosen (Jiménez de la Peña et al., 2017). In weniger als 15% der Fälle kann ein positiver Befund im Liquor das Lymphom nachweisen (Morell et al., 2019). Demzufolge ist für die Mehrheit der ZNSL-Patienten eine Gehirnbiopsie erforderlich, die jedoch das Risiko von Komplikationen wie Blutungen und Infektionen birgt (Kreth et al., 2001). Daher besteht ein Bedarf an alternativen diagnostischen Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität sowie begrenzten Risiken, die zu einer kürzeren Diagnosezeit und schnelleren Behandlung führen. Liquormarker scheinen ein großes Potenzial als diagnostisches Werkzeug bei ZNSL zu haben. In den letzten Jahren wurden mehrere Kandidatenmoleküle als diagnostische Biomarker für ZNSL im Blut und Liquor identifiziert, insbesondere CXCL13 (van Westrhenen et al., 2018). CXCL13 ist im Liquor von Patienten mit ZNSL hochreguliert, seine Konzentration sinkt unter Therapie und korreliert negativ mit dem Überleben der Patienten (Rubenstein et al., 2013). Ziel dieser Studie war es, relevante diagnostische Marker im Liquor von Patienten mit PZNSL zu identifizieren und ihr diagnostisches Potenzial gegenüber Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik bzw. ähnlichen Läsionsmustern in einer prospektiven, monozentrischen Studie zu validieren.

Zunächst wurde versucht, relevante diagnostische Biomarker für das ZNSL zu identifizieren. Drei vielversprechende Biomarker wurden identifiziert: CXCL13 und IL10, die bereits bei ZNSL-Patienten bekannt waren, sowie CXCL9, das bisher nicht als Biomarker für das ZNSL beschrieben wurde. Aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität wurde CXCL13 für weitere prospektive Untersuchungen ausgewählt, ebenso wurde das diagnostische Potenzial von CXCL9 analysiert.

Im nächsten Schritt wurden prospektiv 155 Patienten mit Gehirnläsionen verschiedener Ätiologie eingeschlossen, darunter 46 mit ZNSL. Es wurde festgestellt, dass die Liquorspiegel von CXCL13 und CXCL9 beim ZNSL signifikant höher waren als bei Patienten mit anderen Läsionsursachen, inklusive neuroinfektiologischen Erkrankungen (Abbildung 9). Die CXCL13-Liquorspiegel waren bei Patienten mit Meningeosis lymphomatosa signifikant höher. Für CXCL9 zeigte sich eine positive Korrelation mit der Liquorprotein-Konzentration. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität von CXCL13 und CXCL9 wurden mittels ROC-Kurven bewertet, wobei CXCL13 eine höhere Sensitivität und Spezifität aufwies als

CXCL9. Basierend auf den Youden's Index wurden diagnostische Cut-off-Werte für beide Marker festgelegt. Eine logistische Regressionsanalyse bestätigte CXCL13 als überlegenen prognostischen Faktor im Vergleich zu anderen Variablen wie Alter, Geschlecht und CXCL9. CXCL13 und CXCL9 wurden auch als Parameter zur Überwachung der Krankheitsaktivität untersucht, wobei ihre Level bei Patienten in kompletter Remission signifikant reduziert waren.

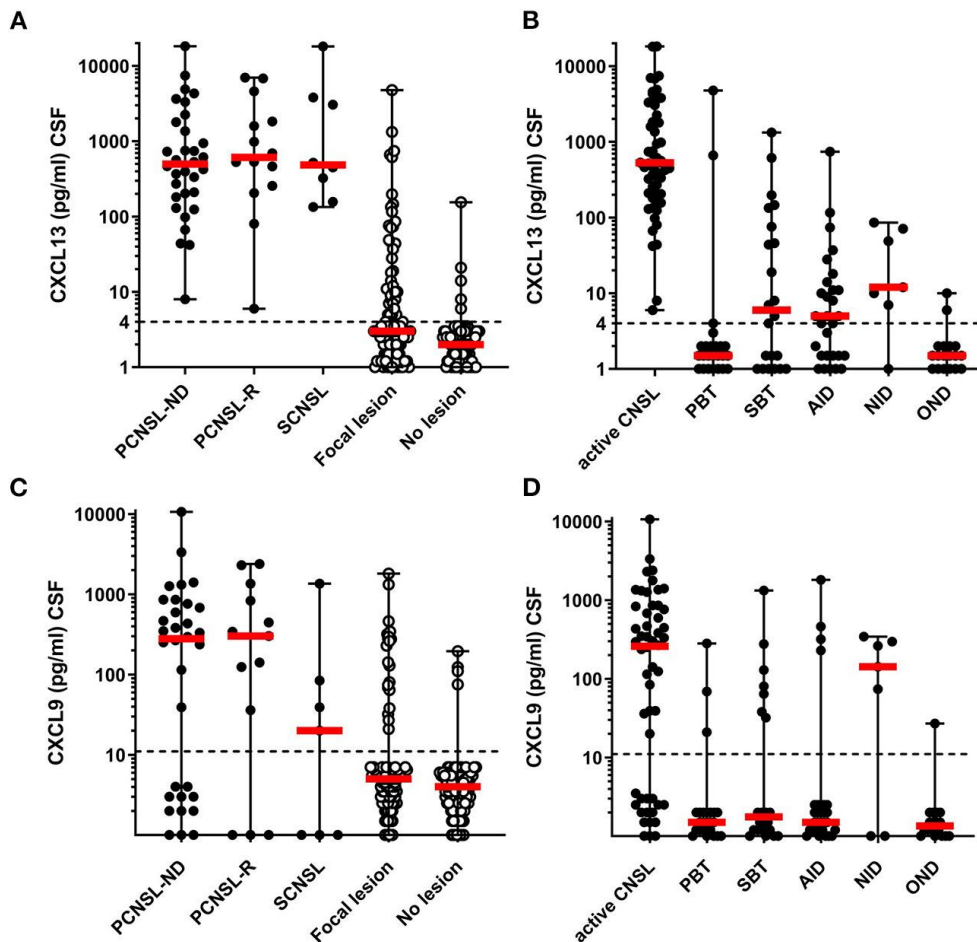


Abbildung 9: CXCL13- und CXCL9-Liquorspiegel bei ZNSL und Läsionen anderer Ursachen. (A, C) Die Liquorwerte von CXCL13 und CXCL9 wurden zwischen Patienten mit neu diagnostiziertem primärem ZNS-Lymphom (PCNSL-ND), PCNSL im Rezidiv (PCNSL-R), sekundärem ZNS-Lymphom (SCNSL) sowie allen Läsionen anderer Ursache zusammengefasst (Focal lesion) und Patienten mit anderen nicht-läsionalen Pathologien als Negativkontrollen (No lesion) verglichen. (B, D) CXCL13- und CXCL9-Liquorspiegel wurden zwischen allen Patienten mit ZNSL und jenen mit anderen läsionalen Pathologien verglichen, die weiter unterteilt wurden in primäre Hirntumore (PBT), sekundäre Hirntumore (SBT), autoimmune neuroinflammatorische Erkrankungen (AID), neuroinfektiöse Erkrankungen (NID) und andere Läsionen (OND). Die gestrichelte Linie in jedem Diagramm zeigt die Nachweisgrenze des jeweiligen Chemokins an. Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden für Berechnungsprozesse als 0 gewertet, jedoch im Diagramm mit anderen Werten dargestellt, um die Anzahl der Proben unterhalb der Nachweisgrenze besser zu visualisieren.

Zusammenfassend bestätigt diese Studie das Potenzial von CXCL13 als wesentliches klinisches Werkzeug in der Diagnose und Krankheitsüberwachung des ZNS; das diagnostische Potential von CXCL9 ist als deutlich geringer zu bewerten als dasjenige von CXCL13. CXCL13 scheint ein geeigneter Marker zu sein, um das ZNSL von neuroinfektiologischen Erkrankungen mit enzephalitischem/zerebrischem Muster, wie. Z. B. Tuberkulose oder zerebralen Abszessen, abzugrenzen.

Masouris I, Klein M, Ködel U. The potential for CXCL13 in CSF as a differential diagnostic tool in central nervous system infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Sep;18(9):875-885

Diese Übersichtsarbeit/Review setzt sich mit der Frage nach der diagnostischen Rolle von CXCL13 bei neuroinfektiologischen Erkrankungen, insbesondere Neuroborreliose und Neurosyphilis, auseinander (Masouris et al., 2020). Eine Lyme-Neuroborreliose (LNB) wird durch eine Infektion mit Spirochäten des *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato-Komplexes nach einem Zeckenstich verursacht (Cardenas-de la Garza et al., 2019). Die Diagnose der akuten LNB erfordert das Vorliegen typischer neurologischer Symptome, den Nachweis einer ZNS-Entzündung (Pleozytose im Liquor) und eines erhöhten *B. burgdorferi*-spezifischen Antikörper-Liquor-zu-Serum-Index (Bb-AI) (Koedel et al., 2015). Die intrathekale Bb-Antikörpererkennung fehlt jedoch in etwa 10–30% der Fälle in der Frühphase der Erkrankung (Koedel et al., 2015; Koedel & Pfister, 2017). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse identifizierte einen optimalen Schwellenwert von 162 pg/mL für CXCL13 im Liquor mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 96% für die Diagnose einer LNB (Rupprecht et al., 2018). CXCL13 im Liquor könnte zudem auch ein nützlicher Marker für die therapeutische Antwort sein, korreliert jedoch nicht mit dem klinischen Ergebnis oder der Schwere und Dauer der Symptome (Gyllemark et al., 2017).

Syphilis ist eine durch *Treponema pallidum* verursachte Krankheit (Janier et al., 2014). Die Spirochäte kann innerhalb von Tagen nach der Primärinfektion das Nervensystem befallen (Neurosyphilis (NS)) (Ropper, 2019). Die Diagnose von NS kann ebenfalls herausfordernd sein und erfordert typische neurologische Symptome, Liquor-Pleozytose und erhöhtes Liquorprotein, einen positiven VDRL-Test im Liquor oder einen positiven TPPA im Serum und Liquor plus einen FTA-ABS-Test im Serum oder einen hohen intrathekalen *Treponema pallidum*-spezifischen Antikörperindex (Janier et al., 2014; Schöfer et al., 2015). Bei NS-Patienten wurden ebenfalls erhöhte CXCL13-Werte im Liquor beobachtet (Masouris et al., 2020). CXCL13 erreichte als Biomarker für NS in den meisten Studien Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von >80% (Yan et al., 2017). Nach der Behandlung wurde eine drastische Reduktion der Liquor-CXCL13-Werte beschrieben (Masouris et al., 2020). Im Gegensatz zur LNB waren die Serumwerte von CXCL13 bei NS höher als bei Kontrollen, so dass der Liquor/Serum-Index möglicherweise zur Abgrenzung zwischen diesen beiden Erkrankungen geeignet ist (Rupprecht et al., 2007).

Zusammenfassend hat die CXCL13-Messung im Liquor ein erhebliches Potenzial als diagnostischer und therapieüberwachender Marker bei der Neuroborreliose und vermutlich auch bei der Neurosyphilis. Unterschiede im Studiendesign, in den Kontrollgruppen und in den klinischen Parametern zwischen den Studien beeinflussen jedoch Sensitivität, Spezifität und Cut-off-Werte, was die Notwendigkeit weiterer Studien unterstreicht, um diese Probleme zu adressieren und den Weg in die klinische Praxis zu ebnen.

Study	number of patients LNB/ controls	type of study	CXCL13 cut-off		
			value	sensitivity	specificity
Ljøstad et al. 2008	37/52	cs	> 0 ng/g	100%	63%
Senel et al. 2010	28/98	cs	337 ng/g	96,4%	96,9%
van Burgel et al. 2011 ⁺	45/210	cc	250 pg/ml	88%	89%
Schmidt et al. 2011	25/178	cs	1,229 pg/ml	100.0%	93,3%
Cerar et al. 2013	46/142	cc	18,9 pg/ml	76.0%	83.0%
Bremell et al. 2013	16/66	cs	61 pg/ml	90.0%	88.0%
Hytönen et al. 2014	62/239	cc	415 pg/ml	100.0%	99,7%
Picha et al. 2016	110/134	cs	29 pg/ml	90.0%	72,2%
Barstad et al. 2017 ⁺	59/126	cs	213 pg/ml	91.0%	100.0%
Remy et al. 2017 ⁺	53/91	cc	55 pg/ml	96,6%	98,1%
Wagner et al. 2017	20/439	cc	93.83 pg/ml	95%	97%
Waiß et al. 2017	10/51	cc	200 pg/ml	100%	92,4%
Henningsson et al. 2018 ⁺	44/125	cs	160 pg/ml	88.00%	89.00%

Tabelle 1. CXCL13 Cut-off Werte im Liquor für die Diagnose einer Neuroborreliose (LNB) in verschiedenen Studien. + markiert Studien bei Kindern.

cc = case-control study, cs = cross-sectional study

Spitzer P, Lang R, Oberstein TJ, Lewczuk P, Ermann N, Huttner HB, **Masouris I**, Kornhuber J, Ködel U, Maler JM. A Specific Reduction in Aβ1-42 vs. a Universal Loss of Aβ Peptides in CSF Differentiates Alzheimer's Disease From Meningitis and Multiple Sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2018 May 24;10:152.

Zusätzlich zur Ablagerung amyloider Plaques ist die Neuroinflammation eines der neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit (AK) (Heneka et al., 2015). Die Sekretion von Amyloid- β (Ab)-Peptiden während einer Entzündung und die Beobachtung antimikrobieller Eigenschaften von Ab-Peptiden unterstützen die Hypothese, dass die Produktion von Ab-Peptiden eine Immunabwehr darstellt (Spitzer et al., 2016). Diese und andere Erkenntnisse führten zur Formulierung der Infektionshypothese der AK (Miklossy, 2011). Gemäß dieser Hypothese ist die Amyloid-Ablagerung die Folge einer andauernden Neuroinflammation, die durch einen Erreger ausgelöst wird, der dem Immunsystem entgeht. Bei der Diagnose der AK werden verringerte Konzentrationen des löslichen Ab-Peptids 1-42 (Ab1-42) im Liquor weithin als Surrogat für die Gehirn-Amyloidose akzeptiert (Lewczuk et al., 2018). Passend zur Infektionshypothese wurden reduzierte Ab42-Werte auch bei Patienten mit Gehirninfectionen wie bakterieller Meningitis, Herpesenzephalitis oder HIV-assoziiierter Demenz festgestellt (Krut et al., 2013). Ab1-42 wird während der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) gebildet. Neben Ab1-42 entstehen bei diesem Prozess mehrere andere Ab-Peptid-Varianten mit unterschiedlichen C- und N-Termini (Wiltfang et al., 2002). Es wird angenommen, dass nicht die Überproduktion von Ab42 zu dessen Ablagerung führt, sondern ein Ungleichgewicht zwischen den verschiedenen Ab-Peptid-Varianten (Jan et al., 2008). Dementsprechend wurde festgestellt, dass die Konzentration von Ab1-42 im Verhältnis zu Ab1-40, der am häufigsten vorkommenden Ab-Peptid-Variante, als Biomarker für Alzheimer besser geeignet ist als Ab1-42 allein (Niemantsverdriet et al., 2017). Sollte dieses Ungleichgewicht zwischen Ab42 und Ab40, das bei AK beobachtet wird, auch bei entzündlichen Gehirnerkrankungen festgestellt werden, würde dies die Infektionshypothese der AD weiter untermauern. Daher untersuchte eine Studie, ob die Veränderungen der Ab1-42-

und Ab1-40-Konzentrationen im Liquor bei der AK denen ähneln, die bei Multipler Sklerose (MS) und bakterieller Meningitis beobachtet werden, und ob sich das Ab-Verhältnis (Ab1-42/Ab1-40) zwischen diesen Erkrankungen unterscheidet.

Wie erwartet, war die Konzentration von Ab1-42 in den AK-Proben reduziert. Auch bei MS und bakterieller Meningitis waren die Konzentrationen von Ab1-42 verringert (Abbildung 10). Die Konzentration von Ab1-40 tendierte ebenfalls dazu, bei MS und Meningitis reduziert zu sein, jedoch nicht bei AD. Folglich war das Verhältnis von Ab1-42/Ab1-40 nur bei AK reduziert. Ein festgelegter Cut-off-Wert des Verhältnisses Ab1-42/Ab1-40 von 0,05 ermöglichte die Unterscheidung der AK-Patientenproben von Kontrollproben und Proben von MS- und Meningitispatienten mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 91%.

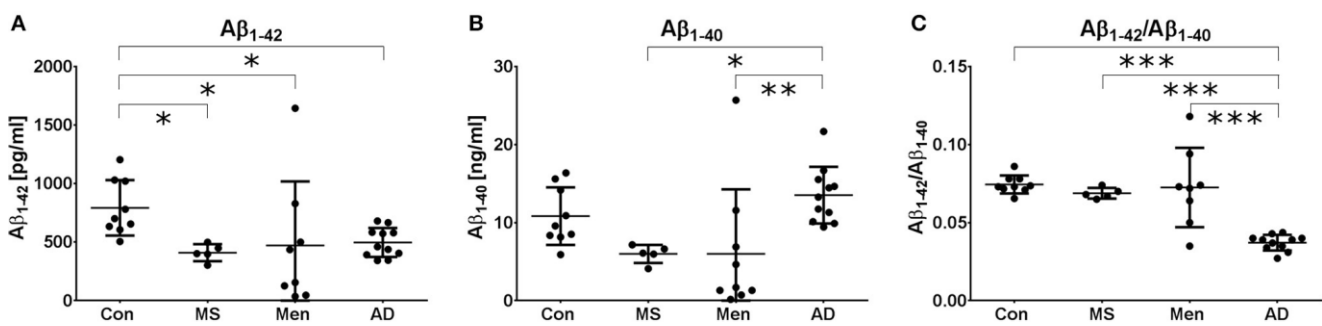


Abbildung 10: Unterschiedliche Ab-Peptid-Profil bei Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose und bakterieller Meningitis. Ab1-42 (A), Ab1-40 (B) sowie das Verhältnis (Ab1-42/Ab1-40) (C) wurden mittels ELISA im Liquor von gesunden Kontrollpersonen (Con) und Patienten mit Multipler Sklerose (MS), Meningitis (Men) und Alzheimer-Krankheit (AD) quantifiziert. Die Ergebnisse werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Zusammenfassend deutet diese Studie auf unterschiedliche Mechanismen hin, die zu reduzierten Ab1-42-Leveln im Liquor von Patienten mit AK, bakterieller Meningitis oder MS führen. Das Ab1-42/Ab1-40-Verhältnis könnte helfen, AK von neuroinflammatorischen Krankheiten zu unterscheiden, wobei weitere Studien benötigt werden, um diese Befunde zu bestätigen.

Wischmann J, Bartos LM, Brendel M, Albert NL, Forbrig R, Straube A, Masouris I. Translocator protein (TSPO)-PET as diagnostic and monitoring tool in COVID-19 related MRI-negative brainstem encephalitis: a case report. J Neurol. 2023 Jun;270(6):2853-2856.

Die Corona-Pandemie stellte die Gesundheitssysteme global vor vielen Herausforderungen. Abseits der akuten COVID-Infektion und deren Komplikationen wurden während der Pandemie mehrere Fälle von Enzephalitis und Myelitis im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung und -Infektion berichtet. Meistens zeigten MRT-Scans keine Veränderungen und die Liquoranalyse wies keine Anzeichen von Neuroinflammation auf. Therapeutische Regime, einschließlich Prednison, Plasmapherese und intravenösem Immunglobulin (IVIG), haben zu heterogenen klinischen Ergebnissen geführt. Die neuropathogenen Mechanismen im Zusammenhang mit COVID-19 werden noch diskutiert. In einer

Kasuistik wurde von einem Fall von COVID-19-assoziiierter Hirnstammenzephalitis berichtet, bei dem TSPO (Translocator Protein) -PET verwendet wurde, um fokale Läsionen zu identifizieren und die immunsuppressive Therapie zu überwachen (Wischmann et al., 2023).

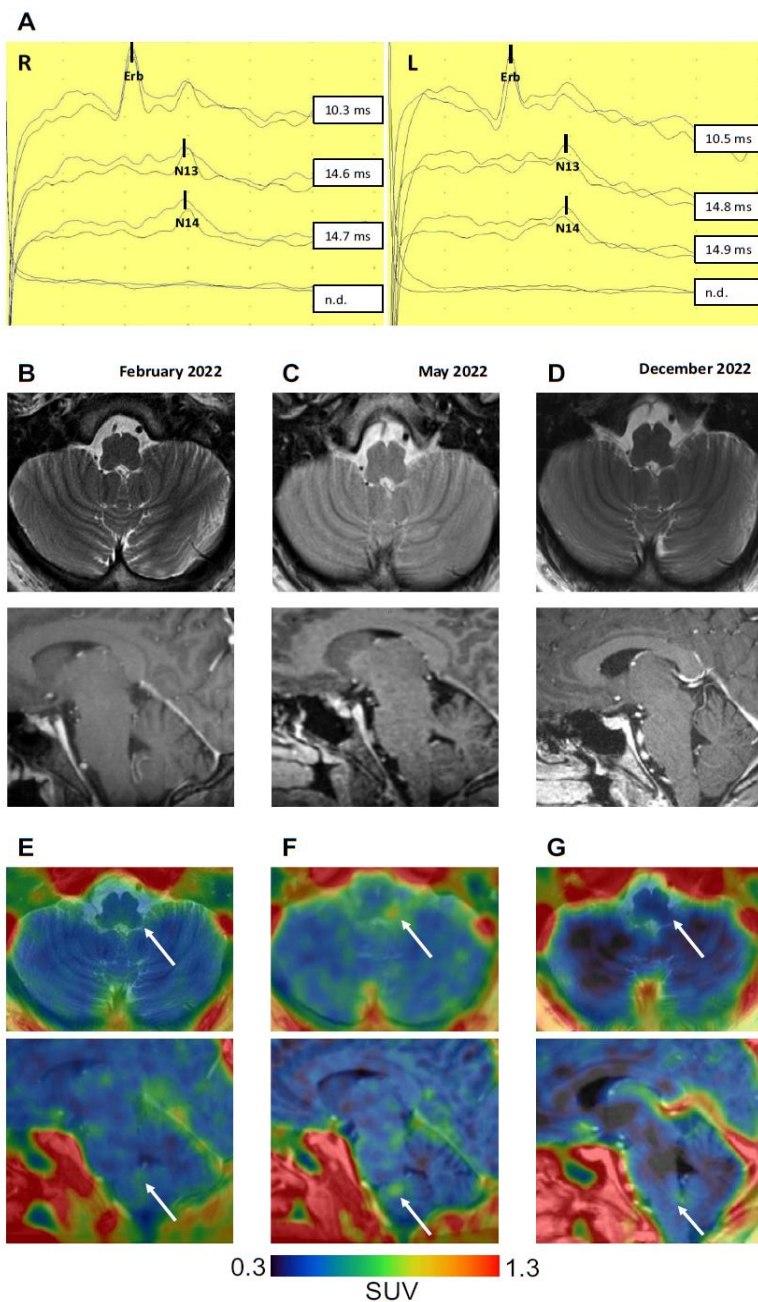


Abbildung 11: Patient mit COVID-assoziiierter Hirnstammenzephalitis. (A) Somatosensorisch evozierte Potenziale des rechten (R) und linken (L) Nervus medianus sowie die entsprechenden gemessenen Latenzzeiten. Stimulusantworten wurden an Erb's Point (Erb), C7 (N13), C2 (N14) und kortikal (N20) erfasst. n.d. = nicht detektierbar. (B–D) Axiale T2- und sagittale, kontrastverstärkte T1-MRT-Sequenzen des Gehirns mit TSPO-PET-Überlagerungen (E–G). Bilder wurden zu drei Zeitpunkten aufgenommen: zu Beginn nach einer Prednisolon-Pulstherapie (linke Spalte), bei klinischer Verschlechterung drei Monate später (mittlere Spalte) und nach Cyclophosphamid-Therapie weitere 6 Monate später (rechte Spalte). Die Tracer-Anreicherung (weiße Pfeile) wurde durch den standardisierten Uptake-Wert (SUV) in einer tracer-dosierungs- und körpertgewichtsabhängigen Weise gemessen. Die SUV sind absolute Werte ohne Normalisierung auf eine Referenzregion. Alle TSPO-Bilder wurden mit einem einheitlichen SUV-Bereich von 0,3–1,3 dargestellt, um die visuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Eine schwache fokale Traceraufnahme wurde visuell hauptsächlich in der sagittalen Ansicht innerhalb der dorsalen Medulla oblongata zu Beginn festgestellt (SUV: 0,44; E). Die klinische Verschlechterung korrelierte mit einer fortschreitenden verstärkten Mikroglia-Aktivierung innerhalb des dorsalen Pons und der Medulla oblongata (SUV: 0,71; F). Nach der Cyclophosphamid-Therapie wurde keine pathologische Traceraufnahme mehr gemessen (SUV: 0,41; G)."

Ein 34-jähriger männlicher Patient wurde zwei Wochen nach Erhalt der zweiten COVID-Impfung und anschließender COVID-Infektion mit fortschreitender Gangstörung, Doppelbildern und Parästhesien aller Extremitäten ins Krankenhaus eingeliefert. Die initiale Liquoranalyse zeigte eine leichte lymphozytäre Pleozytose, aber keine spezifischen oligoklonalen Banden. MRTs des Gehirns und des Rückenmarks lieferten keine pathologischen Befunde. Eine anschließende TSPO-PET zeigte eine erhöhte Mikroglia-Aktivierung in der Medulla oblongata, passend zur neurologischen Klinik (Abbildung 11). Die Therapie mit Cyclophosphamid und später Methotrexat führte zu einer anhaltenden klinischen Stabilisierung und Rückgang des TSPO-PET-Befundes. Die TSPO-PET wurde somit als vielversprechendes diagnostisches und therapieüberwachendes Werkzeug bei COVID-bedingter MRT-negativer fokaler Enzephalitis identifiziert.

2.4. Proteomanalyse des Liquors von Patienten mit idiopathischer peripherer Fazialisparese

Masouris I, Klein M, Angele B, Groß B, Goswami N, Mashood F, Gesell Salazar M, Schubert S, Pfister HW, Koedel U, Schmidt F. Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic facial nerve palsy. *Eur J Neurol.* 2023 Apr;30(4):1048-1058

Die akute periphere uni- oder bilaterale Fazialisparese ist eine der häufigsten Hirnnervenerkrankungen (Glass & Tzaferis, 2014). Sie ist eine entstellende Erkrankung mit großen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, da die Mimik dauerhaft beeinträchtigt werden kann. Zudem können die anderen Funktionen des N. facialis betroffen sein, vor allem der Geschmack sowie die Tränen- und Speichelproduktion (Somasundara & Sullivan, 2017). In etwas mehr als 2/3 der Fälle findet sich keine Ursache, man spricht dann von einer idiopathischen Fazialisparese (IFP), auch als Bellsche Parese bekannt (Glass & Tzaferis, 2014; Grzybowski & Kaufman, 2007). Bei dem restlichen 1/3 der Fälle sind die häufigsten Ursachen Herpes-simplex-Virus (HSV), Varicella-zoster-virus (VZV), Borreliose, Autoimmunerkrankungen (z. B. Miller-Fisher-Syndrom, Sarkoidose, Melkersson-Rosenthal-Syndrom) und Kompression, z. B. von einem Tumor (Basić-Kes et al., 2013). Der pathophysiologische Mechanismus der IFP ist bis heute unbekannt. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Hypothesen aufgrund experimenteller Hinweise gestellt (Glass & Tzaferis, 2014). Die am weitesten verbreitete postulierte Ursache ist eine intraneurale Reaktivierung von HSV oder VZV, jedoch konnte bisher ein kausaler Zusammenhang nicht bestätigt werden (Murakami et al., 1996). Weitere postulierte Ursachen sind autoimmune Ursachen oder ischämische Ereignisse. Die primäre Therapie der IFP ist Kortison (Somasundara & Sullivan, 2017). Bei ca. 75-90% der Patienten mit IFP kommt es zu einer vollständigen Remission unter Prednisolon, somit profitieren nicht alle Patienten von der Standardtherapie (Gagyor et al., 2019). Mit Hinblick auf die Hypothese, dass Herpesviren eine IFP verursachen können, wurden die Virostatika Aciclovir und Valaciclovir als mögliche Therapien erforscht, jedoch brachten sie keine klinische Besserung als Monotherapie. Als adjuvante Therapie zeigten Virostatika zu Prednisolon keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich Vollremission, allerdings wurde eine leichte Besserung schwerer Defizite dokumentiert (Gagyor et al., 2019). Aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität ist eine weitere Erforschung des Pathomechanismus der IFP für die Entwicklung spezifischerer Behandlungsmaßnahmen und demzufolge eine bessere klinische Prognose dringend notwendig. Da funktionelle/strukturelle Veränderungen des Nervengewebes in der Protein-Zusammensetzung des Liquors reflektiert werden können, wurden in einer Studie

Liquorproben von Patienten gesammelt, die akut mit einer peripheren Fazialisparese vorstellig wurden. Ein integrativer proteomischer Ansatz wurde angewendet, um veränderte Proteinexpressionsmuster im Liquor von IFP-Patienten zu identifizieren, die möglicherweise Rückschlüsse auf Pathophysiologie erlauben.

Insgesamt wurden Proben von 34 Patienten mit akuter peripherer Fazialisparese verwendet. Vier Patienten wurden mit einer durch das Varizella-Zoster-Virus verursachten Fazialisparese (VZV-FP) diagnostiziert. Bei den anderen 30 Patienten wurde klinisch die Diagnose IFP gestellt, jedoch hatten nur 17 von diesen normale Leukozytenzahlen und Proteinwerte. Die verbleibenden 13 Patienten zeigten leicht abnormale Liquorparameter: 5 zeigten eine leicht erhöhte Leukozytenzahl (6 – 10 Leukozyten/ μ l, als IFP mit Liquorpleozytose bezeichnet); 8 zeigten erhöhte Proteinwerte (59 – 73 mg/dl) und eine normale Leukozytenzahl (als IFP mit erhöhtem Liquorprotein bezeichnet). Als negative Kontrollen wurden 5 Patienten mit primärem Spannungskopfschmerz in die Studie aufgenommen.

In der Proteomanalyse wurden insgesamt 555 Proteine nachgewiesen. Da die Gruppe der IFP-Patienten mit Liquorpleozytose hinsichtlich der Routine-Liquorparameter sehr heterogen mit einem deutlichen Ausreißer war, wurden sie von der weiteren detaillierten Analyse der Proteine ausgeschlossen. 119 Proteine wiesen in mindestens einer Patientengruppe im Vergleich zu Kontrollpatienten unterschiedliche Konzentrationen auf. IFP-Patienten mit normalen Parametern zeigten ein ähnliches Proteom-Profil wie Kontrollen, während IFP-Patienten mit erhöhtem Liquorprotein und VZV-FP-Patienten vergleichbare Proteinexpressionsmuster im Liquor aufwiesen. Im nächsten Schritt verglichen wir die Ergebnisse mit etablierten Pathway-Datenbanken, um spezifische hoch- oder herunterregulierte biologische Signalwege zwischen den FP-Gruppen zu identifizieren. Im Vergleich zu IFP mit normalen Liquorparametern zeigten VZV-FP-Patienten viele inflammationsassoziierte hochregulierte Pfade. Bei IFP-Patienten mit erhöhtem Liquorprotein betrafen die Expressionsänderungen vergleichbare Signalwege (vorwiegend Signalwege, die für die Regulation von Entzündungsreaktionen relevant sind) wie bei den VZV-FP-Patienten.

Die Proteomanalyse mit Hilfe der Massenspektroskopie gilt allgemein als gute Methode zum Nachweis von Änderungen im Expressionsprofil von Proteinen in einer Probe; diese Methode hat jedoch einige Einschränkungen. Insbesondere für Zytokine und Chemokine, deren Konzentrationen in Körperflüssigkeiten vergleichsweise niedrig sind, ist die Sensitivität der Proteomanalyse als gering zu bewerten (Anderson & Anderson, 2002). Da diese Faktoren eine wichtige Rolle bei Entzündungen spielen, wurden die Liquorwerte wichtiger Zytokine und Chemokine bei den IFP-Patienten mit Fazialisparese zusätzlich mit einem Multiplex-Array bestimmt. IFP-Patienten mit normalen Liquorparametern zeigten ähnlich niedrige Werte wie die Kontrollen, während bei VZV-FP-Patienten die Liquorwerte von CXCL1, CXCL10, CCL5 und CXCL8 signifikant höher waren als im Liquor von IFP-Patienten mit normalen Liquorparametern. IFP-Patienten mit erhöhtem Liquorprotein hatten ebenfalls höhere Liquorwerte für CCL11 und CXCL8 als IFP-Patienten mit normalen Liquorparametern.

Da eine (para)infektiöse Ursache zu den führenden Hypothesen für die Ursache von IFP gehört, wurden Liquorproben aller Patienten mit Fazialisparese auf kausale Pathogene mithilfe eines Multiplex-PCR-Panels untersucht. Bei Patienten mit VZV-FP wurde VZV-DNA nachgewiesen. In allen anderen Proben konnten weder VZV noch andere im Panel enthaltene Erreger nachgewiesen werden.

Zusammenfassend spricht diese Studie dafür, dass die IFP keine homogene Krankheitsentität darstellt, sondern diesem Krankheitsbild vielmehr unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Wenn die Liquordiagnostik erhöhte Proteinwerte aufzeigt, scheint eine entzündliche/infektiöse Genese wahrscheinlich. Diese spezielle Gruppe von Patienten könnte möglicherweise eine andere, zusätzliche Behandlung benötigen als diejenigen mit normalem Liquor. Weitere Studien sind notwendig, um die Relevanz von routinemäßigen Liquoranomalien bei IFP-Patienten für den klinischen Verlauf und die Behandlung zu bewerten.

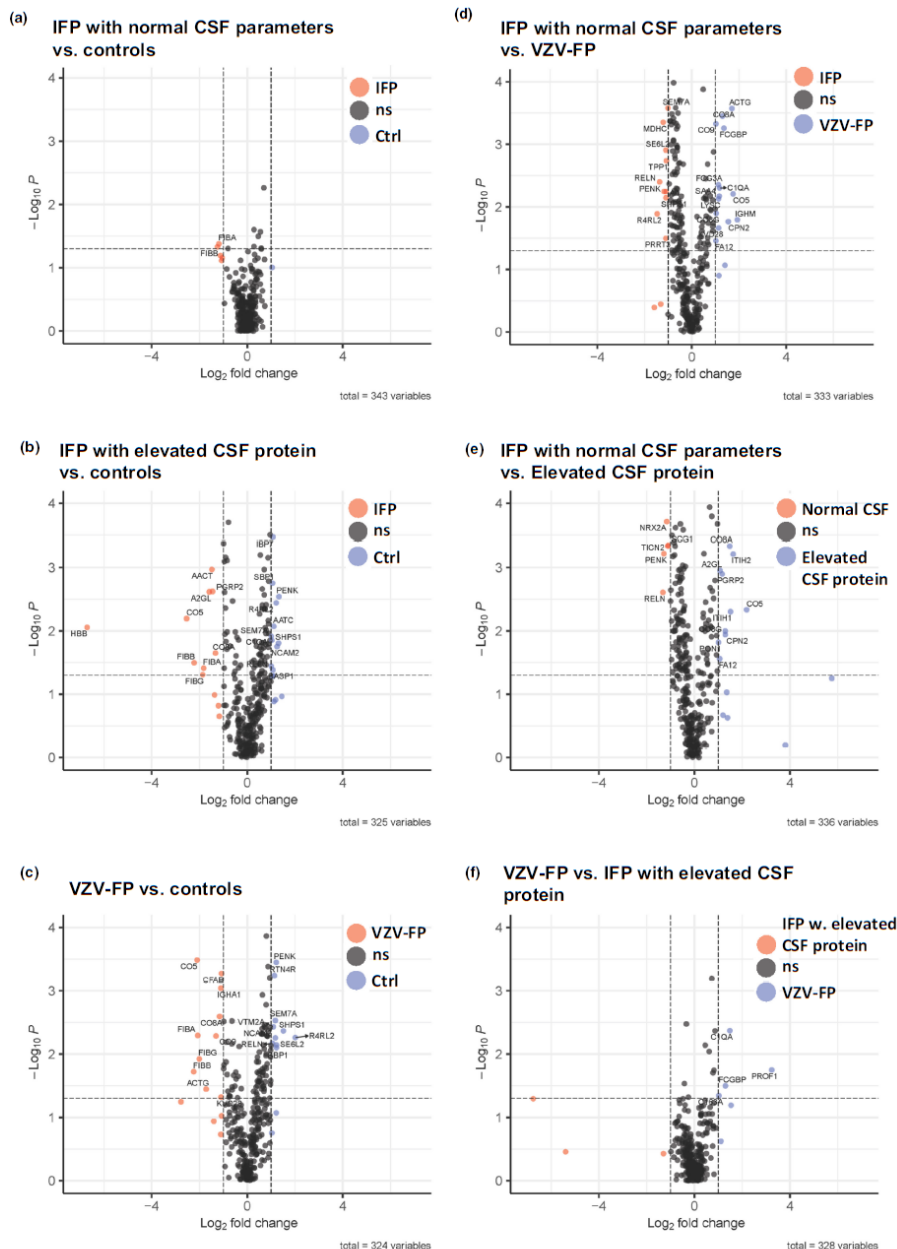


Abbildung 12: Vergleich der Proteomprofile von Patienten mit Fazialisparese (FP). (a–f). Volcano-Plots zeigen die Effektgröße der relativen Häufigkeit von Proteinen im Liquor zwischen den verglichenen Gruppen. Die horizontale gestrichelte Linie stellt die Signifikanzgrenze von $p = -\log_{10}(0,05) = 1,3$ dar. Die vertikalen gestrichelten Linien repräsentieren den definierten Grenzwert der Effektgröße $> \pm 2$. Jeder Punkt stellt ein Protein dar. Farbige Punkte (rot oder blau) sind hochregulierte Proteine mit einer Effektgröße $> \pm 2$ für die jeweilige Patientengruppe. Ctrl = Kontrolle; IFP = idiopathische Gesichtslähmung; ns = nicht signifikant; VZV-FP = durch Varizella-Zoster-Virus induzierte Gesichtslähmung.

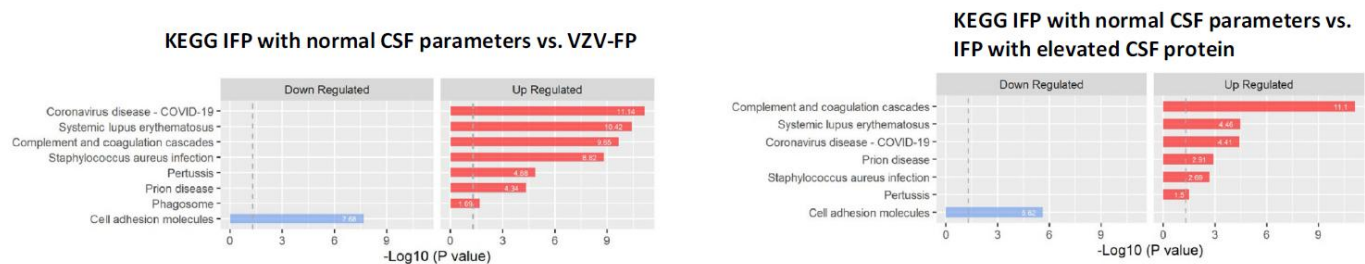


Abbildung 13: Biometrische Analyse des Liquorproteoms von Patienten mit Fazialisparese (FP). Das Liquorproteom von 17 Patienten mit idiopathischer Gesichtslähmung (IFP) und normalen Liquorparametern wurde mit dem Liquorproteom von VZV-FP-Patienten (links) und von IFP-Patienten mit erhöhtem Liquorprotein (rechts) unter Verwendung der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)-Datenbank verglichen. Aufwärts (rot) oder abwärtsregulierte (blau) Signalwege, die einen p-Wert < 0,05 ($\log_{10}p > 1,3$) aufwiesen, sind dargestellt.

2.5. Klinische Aspekte von Pilzinfektionen des zentralen Nervensystems

Masouris I, Klein M, Schichor C, Stemmler J, Koedel U, Pfister HW. Clinical, diagnostic and therapeutic challenges in CNS fungal infections: a single-center retrospective data analysis (2025). *J Neurol*, 272(3), 214.

Die Beteiligung des ZNS ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation von Pilzinfektionen, die vor allem Patienten mit hereditärem oder erworbenem Immundefekt betrifft (McCarthy et al., 2014; Raman Sharma, 2010). Aufgrund der zunehmenden Entwicklung und Anwendung immunsuppressiver oder -modulatorischer Therapiestrategien sowie der fortschreitenden Entwicklung der Organtransplantation nimmt die Häufigkeit von Pilzinfektionen weltweit zu (Lass-Flörl & Steixner, 2023). Die ZNS-Beteiligung erfolgt in der Regel durch hämatogene oder lokale Ausbreitung aus dem kraniofazialen Bereich. *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. und *Mucorales* spp. sind die häufigsten Pilze (Schwartz et al., 2018). Die Diagnose erfolgt in erster Linie durch klinische Untersuchung in Kombination mit laborchemischen, mikrobiologischen und bildgebenden Verfahren (Schwartz et al., 2018). Trotz der kontinuierlichen Fortschritte in den Diagnosemethoden bleibt die Diagnose einer ZNS-Pilzinfektion eine Herausforderung (Jia & Thakur, 2019). In vielen Fällen ist eine Biopsie erforderlich, obwohl sie das Risiko erheblicher Komplikationen birgt (Schwartz et al., 2018). Diese Umstände können zu Verzögerungen bei der Diagnose und dem Beginn der Therapie führen (Bratton et al., 2012), was sich negativ auf die Ergebnisse auswirken kann. Trotz des globalen Anstiegs von Pilzinfektionen sind Daten zu klinischen Symptomen, diagnostischen Befunden und Behandlungen von ZNS-Manifestationen weiterhin spärlich. In einer Studie wurden retrospektiv klinische Daten von Patienten mit ZNS-Pilzinfektionen systematisch analysiert, die zwischen 2007 und 2023 in den Abteilungen für Neurologie, Neurochirurgie und Onkologie des Universitätsklinikums München behandelt wurden, mit dem Ziel, die diagnostischen Herausforderungen im Zusammenhang mit dem breiten klinischen, diagnostischen und therapeutischen Spektrum von ZNS-Pilzinfektionen zu beleuchten (Masouris et al., 2025). Mit nur 58 identifizierten Patienten in 17 Jahren waren ZNS-Pilzinfektionen außergewöhnlich selten. In der untersuchten Patientenkohorte waren vier Pilze für die ZNS-Infektionen verantwortlich, wobei *Aspergillus* spp. am häufigsten vorkam, gefolgt von *Cryptococcus* spp., *Mucorales* spp. und *Candida* spp..

Candida-Patienten präsentierten sich meist mit Kopfschmerzen und Fieber, gefolgt von kognitiven Veränderungen und Bewusstseinsstörung. Krebs war der führende immunsuppressive Faktor, gefolgt von neurochirurgischen Operationen. Eine systemische Dissemination war in weniger als der Hälfte der Patienten vorhanden. Wie erwartet war eine

Meningitis die häufigste klinische Manifestation. Die Liquoruntersuchung zeigte typische Liquorergebnisse (neutrophile Dominanz, niedriger Glukoseindex) sowie positive Liquorkultur und Antigentests. Überraschenderweise betrug die mediane Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Diagnose der ZNS-Candidiasis 24 Tage, was deutlich länger war als bei den anderen Pilzinfektionen. Meistens wurde initial eine bakterielle Meningitis vermutet und eine Pilzinfektion erst nach ausbleibender klinischer Verbesserung in Betracht gezogen. Dennoch betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 86%.

Die ZNS-Kryptokokkose präsentierte sich ebenfalls hauptsächlich als Meningitis mit Kopfschmerzen und Fieber. Zerebelläre Symptome waren jedoch auffällig häufig, was mit dem MRT-Nachweis von zerebellären Läsionen korrelierte. Mehr als die Hälfte der Kryptokokkose-Patienten waren HIV-positiv. Interessanterweise wurde bei fünf von sechs HIV-positiven Patienten die Krankheit gleichzeitig mit der Kryptokokkose diagnostiziert, was ungewöhnlich ist, da die Kryptokokkose normalerweise erst später im Krankheitsverlauf auftritt. Die Liquorbefunde waren typisch für die Kryptokokkenmeningitis (lymphozytäre Dominanz, niedriger Glukoseindex). Die mikrobiologische Diagnose wurde durch die Entwicklung des Biofire Multiplex-PCR-Panels für Meningitis/Enzephalitis erheblich erleichtert und beschleunigt. Allerdings sind falsch negative Befunde für *Cryptococcus* im PCR-Panel bekannt (Tansarli & Chapin, 2020). In den hier untersuchten Fällen waren nur 5 von 8 Patienten im PCR-Panel positiv, die anderen drei wurden durch Antigentests und Kulturen diagnostiziert. Das 2-Jahres-Überleben war mit 80% ebenfalls gut.

Da sich die rhinocerebrale Mukormykose in der Regel durch kontinuierliche Ausbreitung von den Nasennebenhöhlen manifestiert, waren die häufigsten Symptome Kopfschmerzen, Fieber, Bewusstseinsstörung und Hirnnervenaneurysmen. Interessanterweise kam Diabetes insgesamt selten vor, obwohl er als führender immunsuppressiver Faktor gilt. Stattdessen waren hämatologische Malignome, begleitet von einer Panzytopenie, der vorherrschende Faktor. Die Diagnose wurde meistens durch eine Biopsie gestellt, während die Liquordiagnostik für die Diagnose irrelevant war. In Übereinstimmung mit der bekannten hohen Sterblichkeitsrate hatten Patienten mit Mukormykose trotz kombinierter chirurgischer und antimykotischer Therapie die niedrigste Überlebensrate (24%) im Vergleich zu den anderen ZNS-Pilzinfektionen. Die einzigen beiden Langzeitüberlebenden erreichten nur eine partielle Remission durch Operation und antimykotische Behandlung, erhielten jedoch während des gesamten verfügbaren Follow-ups eine antifungale Konsolidierungstherapie, um die Pilzinfektion unter Kontrolle zu halten.

Patienten mit einer zerebralen Aspergillose präsentierten sich im Vergleich zu anderen Pilzinfektionen mit einem breiteren Spektrum neurologischer Symptome. Während Kopfschmerzen und Fieber immer noch die häufigsten Symptome waren, traten sie nur bei der Hälfte der Patienten auf. Fokale neurologische Defizite variierten je nach Weg der ZNS-Invasion, wobei Hirnnervenaneurysmen und Sehbeeinträchtigungen hauptsächlich bei lokaler Ausbreitung aus den Nebenhöhlen vorkamen, während fokale neurologische Defizite (z. B. Paresen, Aphasie) bei hämatogener Ausbreitung beobachtet wurden. Aspergillose-Patienten wiesen auch ein größeres Spektrum von immunsuppressiven Faktoren auf, wobei Krebs, Organtransplantationen und Diabetes die häufigsten waren. Bemerkenswerterweise waren 14% der Aspergillose-Patienten immunkompetent. Im Gegensatz zu Patienten mit Mukormykose wurde bei Aspergillose-Patienten oft eine Lumbalpunktion durchgeführt, wobei einige Patienten eine Liquorpleozytose mit neutrophiler Dominanz zeigten. Zudem war der Aspergillus-Antigen-Test im Liquor in etwa zwei Dritteln der Fälle

positiv, was auf den diagnostischen Wert der Lumbalpunktion bei ZNS-Aspergillose hinweist. Bei Patienten mit lokaler Ausbreitung wurde häufig eine Biopsie durchgeführt, ähnlich wie bei Mukormykose-Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate für Aspergillose-Patienten war mit 41,9% gering. Interessanterweise hatten Patienten mit lokaler Ausbreitung eine Überlebensrate von 70%, während das Überleben bei Patienten mit hämatogenen intrakraniellen Läsionen extrem niedrig war (10%).

Insgesamt sollten Patienten mit klinischem Verdacht auf Neuroinfektionen oder akuten neurologischen Defiziten auf Pilzinfektionen untersucht werden, insbesondere wenn sie immungeschwächt sind. Angesichts der zunehmenden Berichte über ZNS-Pilzinfektionen bei immunkompetenten Patienten könnten ZNS-Pilzinfektionen in der täglichen neurologischen Praxis noch relevanter werden.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnten die wissenschaftlichen Arbeiten des Antragstellers wichtige Erkenntnisse zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von neuroinfektiologischen Erkrankungen erbringen.

Besonders bei der bakteriellen Meningitis, vor allem verursacht durch Pneumokokken und Meningokokken, konnten wichtige Daten zur Pathophysiologie und Therapie erhoben werden. Es wurden Virulenzfaktoren beider Erreger identifiziert, die die Infektion und Inflammation im ZNS vorantreiben. Weiter wurden pathophysiologische Mechanismen der Immunabwehr entschlüsselt. Zudem wurden in Meningitis-Mausmodellen präklinische therapeutische Ansätze für adjuvante Therapien untersucht, die das Potential auf eine eventuelle zukünftige klinische Umsetzung hatten. In weiteren Studien sollen die pathophysiologischen Mechanismen der komplexen Interaktion zwischen Erreger und Immunabwehr weiter erforscht werden. Zum Einen soll in geeigneten Mausmodellen überprüft werden, ob die duale TLR-Blockade auch bei anderen (invasiven) Pneumokokkenerkrankungen wie Sepsis und Pneumonie wirksam ist. Zudem soll die Wirksamkeit der kombinierten TLR-Blockade auch in einem Meningokokken-Mausmodell analysiert werden, da für diese meningitische Erkrankung bislang keine adjuvante Therapie einen positiven Effekt auf das klinische Outcome hatte. Ferner soll überprüft werden, ob die TLR-Blockade bei den für den Menschen klinisch relevantesten Pneumokokken-Serotypen ähnlich gut funktioniert wie im PM-Mausmodell.

Des Weiteren konnte der Antragssteller Möglichkeiten zur besseren differentialdiagnostischen Einordnung von neuroinfektiologischen Erkrankungen mittels laborchemischer und bildgebender Marker erarbeiten. Insbesondere autoimmune, neoplastische und neurodegenerative Differentialdiagnosen können die Diagnose aufgrund klinischer, bildgebender und laborchemischer Ähnlichkeiten erschweren und verzögern, weswegen neue diagnostische Marker essentiell sind. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Suche nach diagnostischen Markern bei Verdacht auf Ventrikulitis ohne Keimnachweis bei Neurointensivpatienten mit extraventrikulärer Drainage, um septische von aseptischen Formen differenzieren zu können und die Therapie zu optimieren.

Zudem konnte der Antragssteller mittels Proteomanalyse des Liquors die Kenntnisse über die Pathophysiologie der idiopathischen peripheren Fazialisparese erweitern. Dabei zeigten sich unterschiedliche Formen der IFP, die anscheinend anhand des Liquoreiweißes differenziert werden können. In einem Folgeprojekt sollen prospektiv IFP-Patienten in einer Registerstudie eingeschlossen, um durch Erfassung klinischer, laborchemischer, mikrobiologischer und technisch-apparativer Befunde den klinischen Verlauf 6 Monate nach Auftreten der IFP zu dokumentieren und mögliche weitere Unterschiede zwischen den Unterformen zu identifizieren, die in der vorangegangenen Publikation definiert wurden. Darauf aufbauend soll zudem in einem weiteren Schritt untersucht werden, ob bei IFP-Patienten mit einem erhöhten Liquoreiweiß, was auf eine inflammatorische/infektiöse Genese hinzuweisen scheint, eine Kombinationstherapie mit Kortison und antiviralen Mitteln den klinischen Verlauf günstig beeinflusst.

Die Erkenntnisse aus der Proteomanalyse des Liquors von IFP-Patienten soll zudem auf weitere häufige idiopathische isolierten Hirnnervenaffektionen übertragen werden. Insbesondere soll sich eine Studie mit der Frage beschäftigen, ob sich bei der Neuritis vestibularis im Liquor ähnliche Proteinexpressionsmuster wie bei der IFP nachweisen lassen. Hierzu sollen klinische, laborchemische, mikrobiologische und technisch-apparative Befunde erhoben und zusätzlich eine Liquorpunktion für Biomarkeruntersuchungen durchgeführt werden. Im Liquor soll eine Proteomanalyse erfolgen,

um Proteine und Signalwege nachzuweisen, die genauere Hinweise auf die Ätiologie der Neuritis vestibularis liefern könnten.

Somit zeichnet sich aus der Vielzahl der Studien mit unterschiedlichen Themengewichtung eine Weiterentwicklung verschiedener Aspekte von neuroinfektiologischen Erkrankungen ab, insbesondere neue Therapiemöglichkeiten der bakteriellen Meningitis und diagnostische Werkzeuge zur Differenzierung neuroinfektiologischer Erkrankungen von neurologischen Erkrankungen anderer Ursache mit ähnlicher Manifestation.

4. Literaturverzeichnis

- Alloing, G., de Philip, P., & Claverys, J. P. (1994). Three highly homologous membrane-bound lipoproteins participate in oligopeptide transport by the Ami system of the gram-positive *Streptococcus pneumoniae*. *J Mol Biol*, 241(1), 44-58. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1472>
- Anderson, N. L., & Anderson, N. G. (2002). The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics*, 1(11), 845-867. <https://doi.org/10.1074/mcp.r200007-mcp200>
- Baranger, K., Rivera, S., Liechti, F. D., Grandgirard, D., Bigas, J., Seco, J., Tarrago, T., Leib, S. L., & Khrestchatisky, M. (2014). Endogenous and synthetic MMP inhibitors in CNS physiopathology. *Prog Brain Res*, 214, 313-351. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63486-3.00014-1>
- Barbuti, G., Moschioni, M., Censini, S., Covacci, A., Montecucco, C., & Montemurro, P. (2006). *Streptococcus pneumoniae* induces mast cell degranulation. *Int J Med Microbiol*, 296(4-5), 325-329. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.11.009>
- Basić-Kes, V., Dobrota, V. D., Cesarik, M., Matovina, L. Z., Madzar, Z., Zavoreo, I., & Demarin, V. (2013). Peripheral facial weakness (Bell's palsy). *Acta Clin Croat*, 52(2), 195-202.
- Bianchi, M. E. (2009). HMGB1 loves company. *J Leukoc Biol*, 86(3), 573-576. <https://doi.org/10.1189/jlb.1008585>
- Bijlsma, M. W., Brouwer, M. C., Kasanmoentalib, E. S., Kloek, A. T., Lucas, M. J., Tanck, M. W., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2016). Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 16(3), 339-347. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00430-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00430-2)
- Bratton, E. W., El Husseini, N., Chastain, C. A., Lee, M. S., Poole, C., Stürmer, T., Juliano, J. J., Weber, D. J., & Perfect, J. R. (2012). Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS One*, 7(8), e43582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043582>
- Brouwer, M. C., McIntyre, P., Prasad, K., & van de Beek, D. (2015). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(9), Cd004405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004405.pub5>
- Buchholz, G., Koedel, U., Pfister, H. W., Kastenbauer, S., & Klein, M. (2016). Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care*, 20(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1498-8>
- Cardenas-de la Garza, J. A., De la Cruz-Valadez, E., Ocampo-Candiani, J., & Welsh, O. (2019). Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38(2), 201-208. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1>
- Castelblanco, R. L., Lee, M., & Hasbun, R. (2014). Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*, 14(9), 813-819. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70805-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70805-9)
- Chan, J. K., Roth, J., Oppenheim, J. J., Tracey, K. J., Vogl, T., Feldmann, M., Horwood, N., & Nanchahal, J. (2012). Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*, 122(8), 2711-2719. <https://doi.org/10.1172/jci62423>
- Colicchio, R., Pagliuca, C., Ricci, S., Scaglione, E., Grandgirard, D., Masouris, I., Farina, F., Pagliarulo, C., Mantova, G., Paragliola, L., Leib, S. L., Koedel, U., Pozzi, G., Alifano, P., & Salvatore, P. (2019). Virulence Traits of a Serogroup C Meningococcus and Isogenic *cssA* Mutant, Defective in Surface-Exposed Sialic Acid, in a Murine Model of Meningitis. *Infect Immun*, 87(4). <https://doi.org/10.1128/iai.00688-18>
- Domingo, P., Pomar, V., de Benito, N., & Coll, P. (2013). The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis*, 13, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-108>
- Dorsett, M., & Liang, S. Y. (2016). Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*, 34(4), 917-942. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013>
- Dropp, J. J. (1976). Mast cells in mammalian brain. *Acta Anat (Basel)*, 94(1), 1-21. <https://doi.org/10.1159/000144540>
- Dyckhoff-Shen, S., Masouris, I., Islam, H., Hammerschmidt, S., Angele, B., Marathe, V., Buer, J., Völk, S., Pfister, H. W., Klein, M., Koedel, U., & Kirschning, C. J. (2024). Combining antibiotic with anti-TLR2/TLR13 therapy prevents brain pathology in pneumococcal meningitis. *JCI Insight*, 9(6). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.165737>
- Edmond, K., Clark, A., Korczak, V. S., Sanderson, C., Griffiths, U. K., & Rudan, I. (2010). Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 10(5), 317-328. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70048-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70048-7)
- Famà, A., Midiri, A., Mancuso, G., Biondo, C., Lentini, G., Galbo, R., Giardina, M. M., De Gaetano, G. V., Romeo, L., Teti, G., & Beninati, C. (2020). Nucleic Acid-Sensing Toll-Like Receptors Play a Dominant Role in Innate Immune Recognition of Pneumococci. *mBio*, 11(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00415-20>
- Fritscher, J., Amberger, D., Dyckhoff, S., Bewersdorf, J. P., Masouris, I., Voelk, S., Hammerschmidt, S., Schmetzer, H. M., Klein, M., Pfister, H. W., & Koedel, U. (2018). Mast Cells Are Activated by *Streptococcus pneumoniae* In Vitro

- but Dispensable for the Host Defense Against Pneumococcal Central Nervous System Infection In Vivo. *Front Immunol*, 9, 550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00550>
- Gagyor, I., Madhok, V. B., Daly, F., & Sullivan, F. (2019). Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd001869. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001869.pub9>
- Glass, G. E., & Tzafetta, K. (2014). Bell's palsy: a summary of current evidence and referral algorithm. *Fam Pract*, 31(6), 631-642. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmu058>
- Góralaska, K., Blaszkowska, J., & Dzikowiec, M. (2018). Neuroinfections caused by fungi. *Infection*, 46(4), 443-459. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>
- Grzybowski, A., & Kaufman, M. H. (2007). Sir Charles Bell (1774-1842): contributions to neuro-ophthalmology. *Acta Ophthalmol Scand*, 85(8), 897-901. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00972.x>
- Gyllemark, P., Forsberg, P., Ernerudh, J., & Henningsson, A. J. (2017). Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study. *J Neuroinflammation*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0789-6>
- Haldorsen, I. S., Espeland, A., Larsen, J. L., & Mella, O. (2005). Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. *Acta Oncol*, 44(7), 728-734. <https://doi.org/10.1080/02841860500256272>
- Heckenberg, S. G. B., de Gans, J., Brouwer, M. C., Weisfelt, M., Piet, J. R., Spanjaard, L., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2008). Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 87(4), 185-192. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318180a6b4>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., . . . Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 14(4), 388-405. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70016-5)
- Hoegen, T., Tremel, N., Klein, M., Angele, B., Wagner, H., Kirschning, C., Pfister, H. W., Fontana, A., Hammerschmidt, S., & Koedel, U. (2011). The NLRP3 inflammasome contributes to brain injury in pneumococcal meningitis and is activated through ATP-dependent lysosomal cathepsin B release. *J Immunol*, 187(10), 5440-5451. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100790>
- Höhne, C., Wenzel, M., Angele, B., Hammerschmidt, S., Häcker, H., Klein, M., Bierhaus, A., Sperandio, M., Pfister, H. W., & Koedel, U. (2013). High mobility group box 1 prolongs inflammation and worsens disease in pneumococcal meningitis. *Brain*, 136(Pt 6), 1746-1759. <https://doi.org/10.1093/brain/awt064>
- Idzko, M., Ferrari, D., & Eltzschig, H. K. (2014). Nucleotide signalling during inflammation. *Nature*, 509(7500), 310-317. <https://doi.org/10.1038/nature13085>
- Iovino, F., Seinen, J., Henriques-Normark, B., & van Dijk, J. M. (2016). How Does Streptococcus pneumoniae Invade the Brain? *Trends Microbiol*, 24(4), 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.12.012>
- Jaijakul, S., Salazar, L., Wootton, S. H., Aguilera, E., & Hasbun, R. (2017). The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis*, 59, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.010>
- Jan, A., Gokce, O., Luthi-Carter, R., & Lashuel, H. A. (2008). The ratio of monomeric to aggregated forms of Abeta40 and Abeta42 is an important determinant of amyloid-beta aggregation, fibrillogenesis, and toxicity. *J Biol Chem*, 283(42), 28176-28189. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803159200>
- Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., Unemo, M., Tiplica, G. S., Potočník, M., French, P., & Patel, R. (2014). 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(12), 1581-1593. <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
- Jia, D. T., & Thakur, K. (2019). Fungal Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol*, 39(3), 343-357. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688916>
- Jiménez de la Peña, M. D., Vicente, L. G., Alonso, R. C., Cabero, S. F., Suárez, A. M., & de Vega, V. M. (2017). The Multiple Faces of Nervous System Lymphoma. Atypical Magnetic Resonance Imaging Features and Contribution of the Advanced Imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*, 46(2), 136-145. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2016.04.004>
- John, C. M., Phillips, N. J., Din, R., Liu, M., Rosenqvist, E., Høiby, E. A., Stein, D. C., & Jarvis, G. A. (2016). Lipooligosaccharide Structures of Invasive and Carrier Isolates of Neisseria meningitidis Are Correlated with Pathogenicity and Carriage. *J Biol Chem*, 291(7), 3224-3238. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.666214>
- Karmakar, M., Katsnelson, M. A., Dubyak, G. R., & Pearlman, E. (2016). Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in response to ATP. *Nat Commun*, 7, 10555. <https://doi.org/10.1038/ncomms10555>

- Klein, M., Koedel, U., Pfefferkorn, T., Zeller, G., Woehrl, B., & Pfister, H. W. (2011). Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis. *Crit Care*, 15(6), R281. <https://doi.org/10.1186/cc10565>
- Klein, M., Obermaier, B., Angele, B., Pfister, H. W., Wagner, H., Koedel, U., & Kirschning, C. J. (2008). Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Infect Dis*, 198(7), 1028-1036. <https://doi.org/10.1086/591626>
- Klein, R. S., & Hunter, C. A. (2017). Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity*, 46(6), 891-909. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.012>
- Koedel, U., Fingerle, V., & Pfister, H. W. (2015). Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*, 11(8), 446-456. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.121>
- Koedel, U., Klein, M., & Pfister, H. W. (2010). Modulation of brain injury as a target of adjunctive therapy in bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*, 12(4), 266-273. <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0116-1>
- Koedel, U., & Pfister, H. W. (2017). Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis*, 30(1), 101-107. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000332>
- Koedel, U., Rupprecht, T., Angele, B., Heesemann, J., Wagner, H., Pfister, H. W., & Kirschning, C. J. (2004). MyD88 is required for mounting a robust host immune response to Streptococcus pneumoniae in the CNS. *Brain*, 127(Pt 6), 1437-1445. <https://doi.org/10.1093/brain/awh171>
- Koelman, D. L. H., Brouwer, M. C., Ter Horst, L., Bijlsma, M. W., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2022). Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. *Clin Infect Dis*, 74(4), 657-667. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab477>
- Koelman, D. L. H., van Kassel, M. N., Bijlsma, M. W., Brouwer, M. C., van de Beek, D., & van der Ende, A. (2021). Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*, 73(5), e1099-e1107. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1774>
- Kohil, A., Jemmeh, S., Smatti, M. K., & Yassine, H. M. (2021). Viral meningitis: an overview. *Arch Virol*, 166(2), 335-345. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04891-1>
- Kono, H., & Rock, K. L. (2008). How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol*, 8(4), 279-289. <https://doi.org/10.1038/nri2215>
- Kreth, F. W., Muacevic, A., Medele, R., Bise, K., Meyer, T., & Reulen, H. J. (2001). The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*, 143(6), 539-545; discussion 545-536. <https://doi.org/10.1007/s007010170058>
- Krüger, A., Oldenburg, M., Chebrolu, C., Beisser, D., Kolter, J., Sigmund, A. M., Steinmann, J., Schäfer, S., Hochrein, H., Rahmann, S., Wagner, H., Henneke, P., Hornung, V., Buer, J., & Kirschning, C. J. (2015). Human TLR8 senses UR/URR motifs in bacterial and mitochondrial RNA. *EMBO Rep*, 16(12), 1656-1663. <https://doi.org/10.15252/embr.201540861>
- Krut, J. J., Zetterberg, H., Blennow, K., Cinque, P., Hagberg, L., Price, R. W., Studahl, M., & Gisslén, M. (2013). Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. *J Neurol*, 260(2), 620-626. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6688-y>
- Kuznik, A., Bencina, M., Svajger, U., Jeras, M., Rozman, B., & Jerala, R. (2011). Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol*, 186(8), 4794-4804. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000702>
- Lamkanfi, M., Sarkar, A., Vande Walle, L., Vitari, A. C., Amer, A. O., Wewers, M. D., Tracey, K. J., Kanneganti, T. D., & Dixit, V. M. (2010). Inflammasome-dependent release of the alarmin HMGB1 in endotoxemia. *J Immunol*, 185(7), 4385-4392. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000803>
- Lass-Flörl, C., & Steixner, S. (2023). The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med*, 94, 101215. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215>
- Lewczuk, P., Riederer, P., O'Bryant, S. E., Verbeek, M. M., Dubois, B., Visser, P. J., Jellinger, K. A., Engelborghs, S., Ramirez, A., Parnetti, L., Jack, C. R., Jr., Teunissen, C. E., Hampel, H., Lleó, A., Jessen, F., Glodzik, L., de Leon, M. J., Fagan, A. M., Molinuevo, J. L., . . . Kornhuber, J. (2018). Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*, 19(4), 244-328. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1375556>
- Liechti, F. D., Grandgirard, D., & Leib, S. L. (2015). Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies. *Future Microbiol*, 10(7), 1195-1213. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.43>

- Lindberg, R. L., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Hoffmann, F., Mellanen, L., Kappos, L., Schaad, U. B., Leib, S. L., & Leppert, D. (2006). Gelatinase B [matrix metalloproteinase (MMP)-9] and collagenases (MMP-8/-13) are upregulated in cerebrospinal fluid during aseptic and bacterial meningitis in children. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 32(3), 304-317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00729.x>
- Loughran, A. J., Orihuela, C. J., & Tuomanen, E. I. (2019). Streptococcus pneumoniae: Invasion and Inflammation. *Microbiol Spectr*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018>
- Lucas, M. J., Brouwer, M. C., & van de Beek, D. (2016). Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect*, 73(1), 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.009>
- Masouris, I., Klein, M., Angele, B., Groß, B., Goswami, N., Mashood, F., Gesell Salazar, M., Schubert, S., Pfister, H. W., Koedel, U., & Schmidt, F. (2023). Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic facial nerve palsy. *Eur J Neurol*, 30(4), 1048-1058. <https://doi.org/10.1111/ene.15663>
- Masouris, I., Klein, M., Dyckhoff, S., Angele, B., Pfister, H. W., & Koedel, U. (2017). Inhibition of DAMP signaling as an effective adjunctive treatment strategy in pneumococcal meningitis. *J Neuroinflammation*, 14(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0989-0>
- Masouris, I., Klein, M., & Ködel, U. (2020). The potential for CXCL13 in CSF as a differential diagnostic tool in central nervous system infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 18(9), 875-885. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1770596>
- Masouris, I., Klein, M., Schichor, C., Stemmler, J., Koedel, U., & Pfister, H. W. (2025). Clinical, diagnostic and therapeutic challenges in CNS fungal infections: a single-center retrospective data analysis. *J Neurol*, 272(3), 214. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-12954-z>
- McCarthy, M., Rosengart, A., Schuetz, A. N., Kontoyiannis, D. P., & Walsh, T. J. (2014). Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*, 371(2), 150-160. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216008>
- McGill, F., Heyderman, R. S., Panagiotou, S., Tunkel, A. R., & Solomon, T. (2016). Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*, 388(10063), 3036-3047. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30654-7)
- Meli, D. N., Coimbra, R. S., Erhart, D. G., Loquet, G., Bellac, C. L., Täuber, M. G., Neumann, U., & Leib, S. L. (2006). Doxycycline reduces mortality and injury to the brain and cochlea in experimental pneumococcal meningitis. *Infect Immun*, 74(7), 3890-3896. <https://doi.org/10.1128/iai.01949-05>
- Mendez, J. S., & Grommes, C. (2018). Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma: From Chemotherapy to Small Molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 38, 604-615. https://doi.org/10.1200/edbk_200829
- Miklossy, J. (2011). Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*, 13, e30. <https://doi.org/10.1017/s1462399411002006>
- Morell, A. A., Shah, A. H., Cavallo, C., Eichberg, D. G., Sarkiss, C. A., Benveniste, R., Ivan, M. E., & Komotar, R. J. (2019). Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: a systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy. *Neurooncol Pract*, 6(6), 415-423. <https://doi.org/10.1093/nop/npz015>
- Murakami, S., Mizobuchi, M., Nakashiro, Y., Doi, T., Hato, N., & Yanagihara, N. (1996). Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med*, 124(1 Pt 1), 27-30. https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-1_part_1-199601010-00005
- Nath, A., Smith, B. R., & Thakur, K. T. (2022). Major advances in neuroinfectious diseases in the past two decades. *Lancet Neurol*, 21(4), 308-310. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00093-x)
- Nathan, C. L., Emmert, B. E., Nelson, E., & Berger, J. R. (2021). CNS fungal infections: A review. *J Neurol Sci*, 422, 117325. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117325>
- Nau, R., & Eiffert, H. (2002). Modulation of release of proinflammatory bacterial compounds by antibacterials: potential impact on course of inflammation and outcome in sepsis and meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 15(1), 95-110. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.1.95-110.2002>
- Niemantsverdriet, E., Ottoy, J., Somers, C., De Roeck, E., Struyfs, H., Soetewey, F., Verhaeghe, J., Van den Bossche, T., Van Mossevelde, S., Goeman, J., De Deyn, P. P., Mariën, P., Versijpt, J., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., Wyffels, L., Albert, A., Ceyssens, S., Stroobants, S., . . . Engelborghs, S. (2017). The Cerebrospinal Fluid Aβ1-42/Aβ1-40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis*, 60(2), 561-576. <https://doi.org/10.3233/jad-170327>
- Odendall, C., & Kagan, J. C. (2019). Host-Encoded Sensors of Bacteria: Our Windows into the Microbial World. *Microbiol Spectr*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAI-0011-2019>
- Østergaard, C., Brandt, C., Konradsen, H. B., & Samuelsson, S. (2004). Differences in survival, brain damage, and cerebrospinal fluid cytokine kinetics due to meningitis caused by 3 different Streptococcus pneumoniae serotypes: evaluation in humans and in 2 experimental models. *J Infect Dis*, 190(7), 1212-1220. <https://doi.org/10.1086/423852>

- Pace, D., & Pollard, A. J. (2012). Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*, 30 Suppl 2, B3-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
- Parks, W. C., Wilson, C. L., & López-Boado, Y. S. (2004). Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 4(8), 617-629. <https://doi.org/10.1038/nri1418>
- Ambulant erworbene bakterielle Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, (2023).
- Proulx, N., Fréchette, D., Toye, B., Chan, J., & Kravcik, S. (2005). Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *Qjm*, 98(4), 291-298. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci047>
- Raman Sharma, R. (2010). Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *Int J Surg*, 8(8), 591-601. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.07.293>
- Reilly, M., Miller, R. M., Thomson, M. H., Patris, V., Ryle, P., McLoughlin, L., Mutch, P., Gilboy, P., Miller, C., Broekema, M., Keogh, B., McCormack, W., & van de Wetering de Rooij, J. (2013). Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I, healthy subjects study of intravenous OPN-305, a humanized anti-TLR2 antibody. *Clin Pharmacol Ther*, 94(5), 593-600. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.150>
- Ricci, S., Grandgirard, D., Masouris, I., Braccini, T., Pozzi, G., Oggioni, M. R., Koedel, U., & Leib, S. L. (2020). Combined therapy with ceftriaxone and doxycycline does not improve the outcome of meningococcal meningitis in mice compared to ceftriaxone monotherapy. *BMC Infect Dis*, 20(1), 505. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05226-w>
- Rodewald, H. R., & Feyerabend, T. B. (2012). Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity*, 37(1), 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.07.007>
- Roine, I., Pelkonen, T., Bernardino, L., Lauhio, A., Tervahartiala, T., Lappalainen, M., Kataja, M., Pitkäranta, A., Sorsa, T., & Peltola, H. (2014). Predictive value of cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 33(7), 675-679. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000249>
- Ropper, A. H. (2019). Neurosyphilis. *N Engl J Med*, 381(14), 1358-1363. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
- Rubenstein, J. L., Wong, V. S., Kadoch, C., Gao, H. X., Barajas, R., Chen, L., Josephson, S. A., Scott, B., Douglas, V., Maiti, M., Kaplan, L. D., Treseler, P. A., Cha, S., Hwang, J. H., Cinque, P., Cyster, J. G., & Lowell, C. (2013). CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*, 121(23), 4740-4748. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-476333>
- Rupprecht, T. A., Kirschning, C. J., Popp, B., Kastenbauer, S., Fingerle, V., Pfister, H. W., & Koedel, U. (2007). *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. *Infect Immun*, 75(9), 4351-4356. <https://doi.org/10.1128/iai.01642-06>
- Rupprecht, T. A., Manz, K. M., Fingerle, V., Lechner, C., Klein, M., Pfirrmann, M., & Koedel, U. (2018). Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 24(12), 1234-1240. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.007>
- Saukkonen, K., Sande, S., Cioffe, C., Wolpe, S., Sherry, B., Cerami, A., & Tuomanen, E. (1990). The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med*, 171(2), 439-448. <https://doi.org/10.1084/jem.171.2.439>
- Schmidt, F., Kakar, N., Meyer, T. C., Depke, M., Masouris, I., Burchhardt, G., Gómez-Mejía, A., Dhople, V., Håvarstein, L. S., Sun, Z., Moritz, R. L., Völker, U., Koedel, U., & Hammerschmidt, S. (2019). In vivo proteomics identifies the competence regulon and AliB oligopeptide transporter as pathogenic factors in pneumococcal meningitis. *PLoS Pathog*, 15(7), e1007987. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007987>
- Schöfer, H., Weberschock, T., Bräuninger, W., Bremer, V., Dreher, A., Enders, M., Esser, S., Hamouda, O., Hagedorn, H. J., Handrick, W., Krause, W., Mayr, C., Münstermann, D., Nast, A., Ochsendorf, F., Petry, U., Potthoff, A., Prange, H., Rieg, S., . . . Brockmeyer, N. (2015). S2k guideline* "Diagnosis and therapy of syphilis"--short version. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13(5), 472-480. <https://doi.org/10.1111/ddg.12574>
- Schwartz, S., Kontoyiannis, D. P., Harrison, T., & Ruhnke, M. (2018). Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol*, 17(4), 362-372. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30030-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30030-9)
- Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Besson, C., Clarke, C. A., Morton, L. M., Nogueira, L., Pawlish, K., Yanik, E. L., Suneja, G., & Engels, E. A. (2016). Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*, 174(3), 417-424. <https://doi.org/10.1111/bjh.14073>
- Somasundara, D., & Sullivan, F. (2017). Management of Bell's palsy. *Aust Prescr*, 40(3), 94-97. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.030>

- Spinosa, M. R., Progida, C., Talà, A., Cogli, L., Alifano, P., & Bucci, C. (2007). The *Neisseria meningitidis* capsule is important for intracellular survival in human cells. *Infect Immun*, 75(7), 3594-3603. <https://doi.org/10.1128/iai.01945-06>
- Spitzer, P., Condic, M., Herrmann, M., Oberstein, T. J., Scharin-Mehlmann, M., Gilbert, D. F., Friedrich, O., Grömer, T., Kornhuber, J., Lang, R., & Maler, J. M. (2016). Amyloidogenic amyloid- β -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity. *Sci Rep*, 6, 32228. <https://doi.org/10.1038/srep32228>
- Stephens, D. S. (2009). Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 27 Suppl 2(Suppl 2), B71-77. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.070>
- Tansarli, G. S., & Chapin, K. C. (2020). Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 26(3), 281-290. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.016>
- Thønnings, S., Knudsen, J. D., Schønheyder, H. C., Søgaaard, M., Arpi, M., Gradel, K. O., & Østergaard, C. (2016). Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*, 22(8), 725-730. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.006>
- Trivedi, N. H., Guentzel, M. N., Rodriguez, A. R., Yu, J. J., Forsthuber, T. G., & Arulanandam, B. P. (2013). Mast cells: multitasking facilitators of protection against bacterial pathogens. *Expert Rev Clin Immunol*, 9(2), 129-138. <https://doi.org/10.1586/eci.12.95>
- Tzeng, Y. L., Thomas, J., & Stephens, D. S. (2016). Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. *Crit Rev Microbiol*, 42(5), 759-772. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2015.1022507>
- Urban, C. F., Ermert, D., Schmid, M., Abu-Abed, U., Goosmann, C., Nacken, W., Brinkmann, V., Jungblut, P. R., & Zychlinsky, A. (2009). Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog*, 5(10), e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>
- van de Beek, D., Brouwer, M., Hasbun, R., Koedel, U., Whitney, C. G., & Wijdicks, E. (2016). Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.74>
- van de Beek, D., Brouwer, M. C., Koedel, U., & Wall, E. C. (2021). Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*, 398(10306), 1171-1183. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00883-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00883-7)
- van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., Leib, S. L., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H. W., Read, R. C., Sipahi, O. R., & Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 22 Suppl 3, S37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
- van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J. B., & Vermeulen, M. (2004). Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 351(18), 1849-1859. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
- van den Boogaard, F. E., Brands, X., Roelofs, J. J., de Beer, R., de Boer, O. J., van 't Veer, C., & van der Poll, T. (2014). Mast cells impair host defense during murine *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *J Infect Dis*, 210(9), 1376-1384. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu285>
- van Westrhenen, A., Smidt, L. C. A., Seute, T., Nierkens, S., Stork, A. C. J., Minnema, M. C., & Snijders, T. J. (2018). Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review. *Br J Haematol*, 182(3), 384-403. <https://doi.org/10.1111/bjh.15410>
- Viallon, A., Guyomarc'h, P., Guyomarc'h, S., Tardy, B., Robert, F., Marjollet, O., Caricajo, A., Lambert, C., Zéni, F., & Bertrand, J. C. (2005). Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care*, 9(4), R344-350. <https://doi.org/10.1186/cc3722>
- Vitiello, L., Gorini, S., Rosano, G., & la Sala, A. (2012). Immunoregulation through extracellular nucleotides. *Blood*, 120(3), 511-518. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-406496>
- Vogl, T., Tenbrock, K., Ludwig, S., Leukert, N., Ehrhardt, C., van Zoelen, M. A., Nacken, W., Foell, D., van der Poll, T., Sorg, C., & Roth, J. (2007). Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*, 13(9), 1042-1049. <https://doi.org/10.1038/nm1638>
- Wache, C., Klein, M., Ostergaard, C., Angele, B., Häcker, H., Pfister, H. W., Pruenster, M., Sperandio, M., Leanderson, T., Roth, J., Vogl, T., & Koedel, U. (2015). Myeloid-related protein 14 promotes inflammation and injury in meningitis. *J Infect Dis*, 212(2), 247-257. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv028>
- Wall, E. C., Gordon, S. B., Hussain, S., Goonetilleke, U. R., Gritzfeld, J., Scarborough, M., & Kadioglu, A. (2012). Persistence of pneumolysin in the cerebrospinal fluid of patients with pneumococcal meningitis is associated with mortality. *Clin Infect Dis*, 54(5), 701-705. <https://doi.org/10.1093/cid/cir926>

- Wiltfang, J., Esselmann, H., Bibl, M., Smirnov, A., Otto, M., Paul, S., Schmidt, B., Klafki, H. W., Maler, M., Dyrks, T., Bienert, M., Beyermann, M., Rüther, E., & Kornhuber, J. (2002). Highly conserved and disease-specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. *J Neurochem*, 81(3), 481-496. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00818.x>
- Wischmann, J., Bartos, L. M., Brendel, M., Albert, N. L., Forbrig, R., Straube, A., & Masouris, I. (2023). Translocator protein (TSPO)-PET as diagnostic and monitoring tool in COVID-19 related MRI-negative brainstem encephalitis: a case report. *J Neurol*, 270(6), 2853-2856. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11691-5>
- Yan, Y., Wang, J., Qu, B., Zhang, Y., Wei, Y., Liu, H., & Wu, C. (2017). CXCL13 and TH1/Th2 cytokines in the serum and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients. *Medicine (Baltimore)*, 96(47), e8850. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008850>
- Zierhut, M., Dyckhoff, S., Masouris, I., Klein, M., Hammerschmidt, S., Pfister, H. W., Ayata, K., Idzko, M., & Koedel, U. (2017). Role of purinergic signaling in experimental pneumococcal meningitis. *Sci Rep*, 7, 44625. <https://doi.org/10.1038/srep44625>
- Zu, Y., Li, W., Wang, Q., Chen, J., & Guo, Q. (2019). ComDE Two-component Signal Transduction Systems in Oral Streptococci: Structure and Function. *Curr Issues Mol Biol*, 32, 201-258. <https://doi.org/10.21775/cimb.032.201>
- Zwijnenburg, P. J., van der Poll, T., Florquin, S., Roord, J. J., & Van Furth, A. M. (2003). IL-1 receptor type 1 gene-deficient mice demonstrate an impaired host defense against pneumococcal meningitis. *J Immunol*, 170(9), 4724-4730. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.9.4724>
- Zysk, G., Bejo, L., Schneider-Wald, B. K., Nau, R., & Heinz, H. (2000). Induction of necrosis and apoptosis of neutrophil granulocytes by Streptococcus pneumoniae. *Clin Exp Immunol*, 122(1), 61-66. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01336.x>

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, S. 8:	Figure 2 aus (Zierhut et al., 2017)
Abbildung 2, S. 10:	Figures 3 und 4 aus (Schmidt et al., 2019)
Abbildung 3, S. 12:	Figure 4 aus (Fritscher et al., 2018)
Abbildung 4, S. 15:	Figure 3 aus (Dyckhoff-Shen et al., 2024)
Abbildung 5, S. 17:	Figure 1 aus (Masouris et al., 2017)
Abbildung 6, S. 19:	Figure 2 aus (Colicchio et al., 2019)
Abbildung 7, S. 19:	Figure 6 aus (Colicchio et al., 2019)
Abbildung 8, S. 21:	Figures 1 und 2 aus (Ricci et al., 2020)
Abbildung 9, S. 23:	Figure 1 aus (Masouris et al., 2020)
Abbildung 10, S. 28:	Figure 1 aus (Spitzer et al., 2016)
Abbildung 11, S. 30:	Figure 1 aus (Wischmann et al., 2023)
Abbildung 12, S. 33:	Figure 3 aus (Masouris et al., 2023)
Abbildung 13, S. 33:	Figure 4 aus (Masouris et al., 2023)

6. Abkürzungsverzeichnis

Ab	Amyloid beta
AID	Autoimmune diseases
AK	Alzheimer Krankheit
APP	Amyloid Precursor protein
Bb	Borrelia burgdorferi
Bb-AI	Borrelia burgdorferi-Antibody index
BBG	Brilliantblau G
CEF/CFX/CRO	Ceftriaxon
CFU	Colony forming unit
CQ	Chloroquin
DAMP	Danger-associated molecular patterns
DEXA	Dexamethason
DOX	Doxycyclin
FTA-Abs	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test
HIV	Humaner Immundefizienzvirus
HMGB1	High mobility group box 1
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICP	Intracranial pressure
IFP	Idiopathische Fazialisparese
IL	Interleukin
IVIG	intravenöses Immunglobulin
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LNB	Lyme-Neuroborreliose
MM	Meningokokkenmeningitis
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MRP14	Migration inhibitory factor-related protein 14
MRT	Magnetresonanztomogramm
MS	Multiple Sklerose
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88
NEFL	Neurofilamentprotein
NID	Neuroinfectious diseases
ns	Not significant
NS	Neurosyphilis
OND	Other neurological diseases
P2R	Purinergic receptor
PAMP	Pattern-associated molecular patterns
PBT	Primary brain tumors
PCR	Polymerase-chain-reaction
PM	Pneumokokkenmeningitis
PRR	Pattern recognition receptor
PZNSL	Primäres ZNS-Lymphom
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
SBT	Secondary brain tumors
SD	Standardabweichung
Spp.	Subspezies
SZNSL	Sekundäres ZNS-Lymphom
TLR	Toll-like-Rezeptor
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination
TSPO-PET	Translocatorprotein-Positronenemissionstomographie
VDRL	Venereal disease research laboratory test
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZNSL	Lymphom des zentralen Nervensystems

7. Verzeichnis der Originalarbeiten

Die im Abschnitt 2 detailliert beschriebenen Originalarbeiten sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Übersicht: 91 kumulativer Impact, 141 Zitierungen; 10 H-Index; Stand 01/2025

Kategorie	Anzahl	Kumulativer IF	Zitierungen
Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	8	40,8	39
Originalarbeiten als Koautor	9	37,6	93
Übersichtsarbeiten als Erstautor	1	5,1	10
Kasuistiken/Case reports als Letztautor	2	7,5	7
Sonstige Veröffentlichungen	2	-	-

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

	Publikation	IF (im Jahr der Publikation)	Zitierungen
1	Masouris I., Klein M., Schichor C., Stemmler J., Koedel U., & Pfister H. W. (2025). Clinical, diagnostic and therapeutic challenges in CNS fungal infections: a single-center retrospective data analysis. J Neurol, 272(3), 214.	4,8	0
2	Masouris I, Kellert L, Müller R, Fuhry L, Hamann GF Pfefferkorn T, Rémi JM, Schöberl F. Performance and clinical outcomes in telestroke remain robust during the COVID pandemic: insight into the NEVAS network. (accepted) Journal of Neurology. 2024 Jul 20.	4,8	0
3	Dyckhoff-Shen S*, Masouris I*, Islam H, Hammerschmidt S, Angele B, Marathe V, Buer J, Völk S, Pfister HW, Klein M, Koedel U, Kirschning CJ. Combining antibiotic therapy with TLR2 and TLR13 blockade averts brain pathology in murine pneumococcal meningitis JCI Insight. 2024 Feb 15:e165737.	6,3	1
4	Masouris I, Kellert L, Pradhan C, Wischmann J, Schniepp R, Müller R, Fuhry L, Hamann GF, Pfefferkorn T, Rémi JM, Schöberl F. Telemedical stroke care significantly improves patient outcome in rural areas – long-term analysis of the German NEVAS network Int J Stroke. 2024 Jun;19(5):577-586.	6,3	2
5	Masouris I, Wischmann J, Schniepp R, Müller R, Fuhry L, Hamann GF, Trumm C, Liebig T, Kellert L, Schöberl F. Basilar artery occlusion: drip-and-ship versus direct-to-center for mechanical thrombectomy within the Neurovascular Network of Southwest Bavaria (NEVAS), J Neurol. 2024 Apr;271(4):1885-1892.	4,8	1
6	Masouris I, Klein M, Angele B, Groß B, Goswami N, Mashood F, Gesell Salazar M, Schubert S, Pfister HW, Koedel U, Schmidt F. Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic facial nerve palsy. Eur J Neurol. 2023 Apr;30(4):1048-1058.	4,5	0
7	Masouris I, Manz K, Pfirrmann M, Dreyling M, Angele B, Straube A, Langer S, Huber M, Koedel U, Von Baumgarten L. CXCL13 and CXCL9 CSF Levels in Central Nervous System Lymphoma-Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Relevance. Front Neurol. 2021 Mar 26;12:654543.	4,1	16
8	Masouris I, Klein M, Dyckhoff S, Angele B, Pfister HW, Koedel U. Inhibition of DAMP signaling as an effective adjunctive treatment strategy in pneumococcal meningitis. J Neuroinflammation. 2017 Nov 2;14(1):214.	5,2	19
	<u>Summe</u>	40,8	39

Originalarbeiten als Koautor

	Publikation	IF (im Jahr der Publikation)	Zitierungen
1	Wischmann J, Masouris I, Keidel L, Tiedt S, Trumm CG, Zimmermann H, Liebig T, Höglinger G, Kellert L; German Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET) Investigators. Periprocedural unfractionated heparin bolus during endovascular treatment in acute ischemic stroke does more harm than good. J Neurointerv Surg. 2023 Jul 26;jnis-2023-020551	4,5	2
2	Patzig M, Forbrig R, Küpper C, Eren OE, Masouris I, Saam T, Kellert L, Liebig T, Schöberl F. Evaluation of vessel-wall contrast-enhancement on high-resolution MRI in European patients with Moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2023 May 23;107187. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107187	2,0	1
3	Fischbeck AJ, Ruehland S, Ettinger A, Paetzold K, Masouris I, Noessner E, Mendl AN. Tumor Lactic Acidosis: Protecting Tumor by Inhibiting Cytotoxic Activity Through Motility Arrest and Bioenergetic Silencing. Front Oncol. 2020 Dec 8;10:589434. doi: 10.3389/fonc.2020.589434.	6,2	25
4	Ricci S, Grandgirard D, Masouris I, Braccini T, Pozzi G, Oggioni MR, Koedel U, Leib SL. Combined therapy with ceftriaxone and doxycycline does not improve the outcome of meningococcal meningitis in mice compared to ceftriaxone monotherapy. BMC Infect Dis. 2020 Jul 13;20(1):505.	3,1	1
5	Schmidt F, Kakar N, Meyer TC, Depke M, Masouris I, Burchhardt G, Gómez-Mejía A, Dhople V, Håvarstein LS, Sun Z, Moritz RL, Völker U, Koedel U, Hammerschmidt S. In vivo proteomics identifies the competence regulon and AliB oligopeptide transporter as pathogenic factors in pneumococcal meningitis. PLoS Pathog. 2019 Jul 29;15(7):e1007987.	6,2	22
6	Colicchio R, Pagliuca C, Ricci S, Scaglione E, Grandgirard D, Masouris I, Farina F, Pagliarulo C, Mantova G, Paragliola L, Leib SL, Koedel U, Pozzi G, Alifano P, Salvatore P. Virulence Traits of a Serogroup C Meningococcus and Isogenic cssA Mutant, Defective in Surface-Exposed Sialic Acid, in a Murine Model of Meningitis. Infect Immun. 2019 Mar 25;87(4):e00688-18.	3,2	10
7	Spitzer P, Lang R, Oberstein TJ, Lewczuk P, Ermann N, Huttner HB, Masouris I, Kornhuber J, Ködel U, Maler JM. A Specific Reduction in Aβ1-42 vs. a Universal Loss of Aβ Peptides in CSF Differentiates Alzheimer's Disease From Meningitis and Multiple Sclerosis. Front Aging Neurosci. 2018 May 24;10:152.	3,6	14
8	Fritscher J, Amberger D, Dyckhoff S, Bewersdorf JP, Masouris I, Voelk S, Hammerschmidt S, Schmetzer HM, Klein M, Pfister HW, Koedel U. Mast Cells Are Activated by Streptococcus pneumoniae In Vitro but Dispensable for the Host Defense Against Pneumococcal Central Nervous System Infection In Vivo. Front Immunol. 2018 Mar 19;9:550.	4,7	9
9	Zierhut M, Dyckhoff S, Masouris I, Klein M, Hammerschmidt S, Pfister HW, Ayata K, Idzko M, Koedel U. Role of purinergic signaling in experimental pneumococcal meningitis. Sci Rep. 2017 Mar 16;7:44625.	4,1	9
	<u>Summe</u>	37,6	93

Übersichtsartikel/Review

	Publikation	IF (im Jahr der Publikation)	Zitierungen
1	Masouris I, Klein M, Ködel U. The potential for CXCL13 in CSF as a differential diagnostic tool in central nervous system infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Sep;18(9):875-885.	5,1	10

Kasuistiken/Case reports

	Publikation	IF (im Jahr der Publikation)	Zitierungen
1	Wischmann J, Borowski K, Havla J, Thaler FS, Winkler T, Jung T, Straube A, Masouris I. Case report: Anti septin-5-encephalitis as a treatable cause of cerebellar ataxia and psychiatric symptoms. Front. Neurol. 14:1220295.	2,7	4
2	Wischmann J, Bartos LM, Brendel M, Albert NL, Forbrig R, Straube A, Masouris I. Translocator protein (TSPO)-PET as diagnostic and monitoring tool in COVID-19 related MRI-negative brainstem encephalitis: a case report. J Neurol. 2023 Jun;270(6):2853-2856.	4,8	3

Sonstige Veröffentlichungen

	Publikation	
1	Masouris I, Klein M. Notfallcheckliste: Fazialisparese. Die linke Gesichtshälfte hängt schief [Emergency check list: facial palsy. My left face is drooping]. MMW Fortschr Med. 20124 2024; 166 (12). German. Jul;166(12):48-49.	
2	Masouris I, Klein M. Hängender Mundwinkel am Morgen [Facial asymmetry in the morning]. MMW Fortschr Med. 2018 Jun;160(11):34-36. German.	
3	Masouris I, Klein M. SOP-Hirnabszess. Intensivmedizin up2date 2025; 21(01): 7-13	
4	Masouris, I. Schlafapnoesyndrom (SAS) und Schlaganfall: SAS-Therapie ohne Effekt auf die Kognition. InFo Neurologie + Psychiatrie 2025; 27(6)	

8. Danksagung

Ich danke meinen Mentoren und Vorbildern, Herrn Prof. Dr. Hans-Walter Pfister und Herrn Prof. Dr. Uwe Ködel, die mich zu Beginn des langen Weges zu Habilitation und Facharzt in ihre Arbeitsgruppe aufgenommen haben, für die Möglichkeit mich unter ihrer Leitung wissenschaftlich zu entwickeln. Unschätzbaren Wert hatten ihre Begeisterung für Wissenschaft, ihr Ideenreichtum und ihre Gabe für Datenanalyse und Interpretation.

Meiner Arbeitsgruppe Neuroinfektiologie danke ich für die großartige Unterstützung über viele Jahre, die spannenden Diskussionen, die sinnvolle Anreize und Ideen und ein stets tolles Klima. Besonders Matthias Klein, Barbara Angele, Susanne Dyckhoff-Shen, Stefanie Völk, Jan Bewersdorf und zahlreichen ehemaligen medizinischen Doktoranden.

Meinen Kooperationspartnern innerhalb der Klinik, deutschlandweit und im Ausland danke ich für die großartige Zusammenarbeit über die Jahre. Frau Prof. Dr. Susanna Ricci aus Siena danke ich für die schöne Zusammenarbeit bei der Untersuchung von pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten bei der Meningokokkenmeningitis und für die spannende neue Erkenntnisse. Herrn Prof. Dr. Frank Schmid aus Greifswald sowie aus dem fernen Qatar danke ich für die reibungslose Kooperation bei der Proteomanalyse des Liquors von Patienten mit Fazialisparese. Allen weiteren Kooperationspartnern danke ich für die Möglichkeit, kleinere und größere aber stets interessante Projekte mit viel Freude bei der Forschung umzusetzen, besonders Louisa Baumgarten, Florian Schöberl, Jan Rémi, Lars Kellert, Andreas Straube, Markus Pfirrmann, Johannes Wischmann

Mein Dank gilt auch den Direktoren der Neurologischen Klinik und Poliklinik in den Jahren meiner klinischen und wissenschaftlichen Weiterbildung, Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich für die Begleitung meiner klinischen Laufbahn bis zum Facharzt und Herrn Prof. Dr. Günter Höglinger, dem aktuellen Leiter der Neurologischen Klinik, für die Annahme als Habilitand und die unkomplizierte und rasche Unterstützung meiner Forschungsvorhaben. Ich danke besonders den Fachmentoren Prof. Dres. Uwe Ködel und Bernhard Weiß.

Besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, auf deren großzügiger Mitwirkung die hier dargelegten Forschungsarbeiten aufbauen. Ebenso bin ich den vielen Mäusen großem Dank verpflichtet, mit deren Hilfe die Ergebnisse vieler meiner Projekte zur bakteriellen Meningitis gewonnen wurden.

Zuletzt großer Dank an meine Familie für die Unterstützung auf den langen Durststrecken der Forschung. Insbesondere meiner Frau Lilla danke ich für ihre unerschütterliche Geduld, Liebe und Unterstützung während dieser intensiven Zeit. Ohne ihre Ermutigung und ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Zusätzlich möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, die mich immer bei allem, was ich getan habe, unterstützt haben. Ihre Werte und ihre Unterstützung haben mir den Weg geebnet, die Habilitation zu verwirklichen.