

Akutt encefalitt, serøs og bakteriell meningitt hos barn i alderen 1 måned – 15 år i Nord-Norge.



En 5. års studentoppgave av Jan Håkon Juul og Knut-Helge Kaspersen.
Veileder: Claus Klingenberg, Barne- og ungdomsklinikken,
Universitetssykehuset Nord-Norge.

Forord

Det har vært spennende å jobbe med vår 5. års oppgave. For det første har vi vært så heldige å få besøke alle sykehusene i Nord-Norge og på den måten blitt litt kjent med forholdene på andre sykehus enn et universitetssykehus. I tillegg har vi fått et innblikk i pediatrik medisin som er utfordrende og krevende, både for helsepersonell og pårørende.

Høsten 2003 begynte vi å samle inn data, og arbeidet har stort sett gått jevnt og trutt med å samle inn og bearbeide journalopplysninger. Deler av arbeidet ble presentert på vårmøtet i Norsk Barnelegeforening i juni 2005. Oppgaven har i stor grad forsterket vårt positive inntrykk av pediatrik medisin og vi har hatt bruk for mye av den teorien vi lærer gjennom studiet. Veileder har også gitt meget god hjelp der vi har trengt det, og har kommet med mange gode råd underveis.

Alt i alt er vi fornøyde med produktet og føler vi har lært mye!

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	3
Innledning	4
1. Introduksjon	5
<i>1.1 Epidemiologi</i>	5
1.1.1 Bakteriell meningitt	6
1.1.2 Serøs meningitt	7
1.1.3 Akutt encefalitt	7
<i>1.2 Patogenese og etiologi</i>	8
<i>1.3 Klinikk</i>	10
<i>1.4 Diagnostikk</i>	14
1.4.1 Spinalvæsken	14
1.4.2 Radiologi	16
1.4.3 EEG	16
1.4.4 Hals og urinprøve	17
1.4.5 Feces	17
<i>1.5 Behandling og profylakse</i>	18
1.5.1 Akutt behandling	18
1.5.2 Vaksiner og forebygging	20
<i>1.6 Prognose</i>	22
2. Resultater	25
<i>2.1 Epidemiologi</i>	25
<i>2.2 Klinikk</i>	28
<i>2.3 Diagnostikk</i>	30
<i>2.4 Behandling</i>	32
<i>2.5 Prognose</i>	33
<i>2.6 Sammenligning av funn ved bakteriell og serøs meningitt</i>	35
<i>2.7 Bakteriell meningitt: sammenligning av pasienter med funn og ikke funn av agens i spinalvæsken</i>	36
3. Diskusjon	38
<i>3.1 Epidemiologi</i>	38
<i>3.2 Patogenese og etiologi</i>	39
<i>3.3 Klinikk</i>	39
<i>3.4 Diagnostikk</i>	40
<i>3.5 Prognose</i>	40
Vedlegg	42
Referanser	43

Innledning

Studiens formål

Det foreligger ingen populasjonsbasert norske studier om serøs meningitt og akutt encefalitt i barnealderen. Kliniske trekk og funn ved akutt bakteriell meningitt er beskrevet hos barn i Norge (37), men en sammenlikning av initial presentasjon mellom serøs og bakteriell meningitt foreligger ikke. Vi vil se på forskjeller i klinisk presentasjon og laboratoriefunn ved serøs meningitt versus bakteriell meningitt. Dette kan være av betydning da det vil være viktig med hurtig og adekvat behandling av en alvorlig bakteriell meningitt, mens man bør unngå å overbehandle en pasient med serøs meningitt. Det foreligger få publiserte data på insidensen av akutt encefalitt og serøs meningitt i barnealderen (0 – 15 år). Studien vil angi insidens av serøs meningitt og akutt encefalitt hos barn i Nord-Norge. Det er heller ingen gode norske data på hvilke agens som forårsaker disse sykdommene. Virus er en vanlig årsak til encefalitt med en ofte vanskelig differensialdiagnose. Spørsmålet er om diagnostikk med bruk av PCR har gjort det lettere å påvise agens? I tillegg beskrives kliniske trekk og hvordan det går med barn som får akutt encefalitt og meningitt i Nord-Norge.

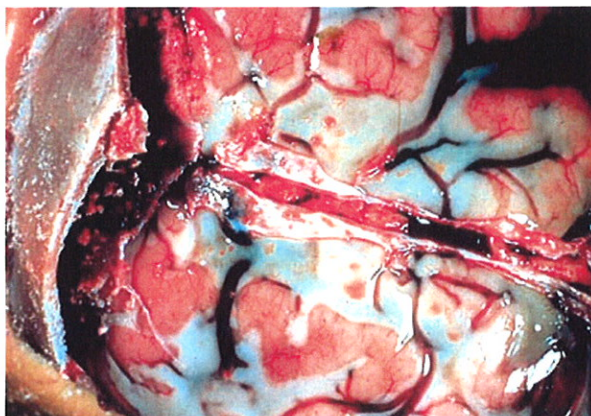
Materiale og metode

Studien er en retrospektiv populasjonsbasert studie. Prosjektet er vurdert av Norsk samfunnsvitenskapelig tjeneste (NSD) og utløser ikke meldeplikt eller konsesjonsplikt etter personopplysningslovens §§ 31 og 33. I tillegg er studien tilrådd av regionale komite for medisinsk forskningsetikk. Alle barn i alderen 1 mnd-15 år som i 12 års perioden 1.1.1992-31.12.2003 har vært innlagt på sykehus i Nordland, Troms og Finnmark med diagnosen meningitt eller akutt encefalitt er forsøkt identifisert. Dette ble gjort ved hjelp av et bredt søk i journalarkivene til de respektive sykehus med aktuelle ICD-9/ICD-10 diagnoser som kan tenkes å innbefatte pasienter med disse tilstandene (se vedlegg). Et eget, anonymisert skjema ble utarbeidet for datainnsamling og visse inklusjonskriterier ble satt for å inkludere de aktuelle pasientene. Kliniske parametere og laboratoriefunn ble så gjennomgått for best å kunne beskrive sykdommen. Primært vil dette være en deskriptiv studie hvor deskriptiv statistikk vil benyttes i analysearbeidet. I sammenlikningen av presentasjon mellom serøs og bakteriell meningitt vil en bruke kji-kvadrat test for nominale data og student T test for intervall data.

1. Introduksjon

Akutt encefalitt, serøs og bakteriell meningitt er infeksjoner som angriper nervesystemet og som kan presentere seg på mange forskjellige måter. Man regner barn og eldre som særlig utsatt for slike infeksjoner.

Meningitt eller leptomeningitt som det også kalles, betyr at man har en inflammasjon i leptomeningene og subarachnoidalrommet. Oftest på grunn av infeksjon, men kan også oppstå på grunn av kjemiske irritanter i subarachnoidalrommet. Infeksiøs meningitt kan deles inn i akutt purulent, akutt viral og kronisk meningitt. Klinisk undersøkelse og korrelasjon med laboratorieundersøkelser gjør at man vanligvis klarer å bestemme seg



Figur 1: Purulent meningitt med puss over meningene og tromboserte vener.

for type infeksjon. Encefalitt er en inflammasjon i hjernens parenkym. Infeksjoner i hjernens parenkym kan være fokale, som ved bakterielle abscesser, mens encefalitt ofttest er en mer generalisert infeksjon, vanligvis på grunn av virus. Dog vil mange encefalitter være lokalisert til spesielle foci i hjernen, for eksempel Herpes simplex virus 1 (HSV-1) som viser en tendens til å angripe temporallappen. Primære meningitter kan også sekundært affisere hjerneparenkymet, tilstanden betegnes da som meningoencefalitt

1.1 Epidemiologi

Barn har ofte infeksjoner og får ofte tilsyn av lege på grunn av foresattes bekymring. Noen infeksjoner er alvorlige og ved sykt barn med omtåket sensorium skal man derfor alltid vurdere sentralnervøs affeksjon.

1.1.1 Bakteriell meningitt

a.) Meningokokksykdom

Antallet meningokokkinfeksjoner har vært fallende i Norge. I perioden 1975-87 var det 250-350 tilfeller årlig, i 1987-1997 ca 100-150 tilfeller per år, mens man i 2004 fikk meldt 34 tilfeller. I 2001 ble det meldt 22 tilfeller av systemisk meningokokksykdom i aldersgruppen 0-19 år i Norge, svarende til en insidens på 1,7 per 100.000 per år. Andre meningitter står for under 100 tilfeller årlig i Norge. Globalt varierer insidensen og man kjenner til enkelte høyendemiske områder, som for eksempel ”meningitt-beltet” i Afrika (figur 2).

Meningokokkproblemet i

verdenssammenheng tilhører Afrika. I sub-Sahara Afrika mellom Gambia og Etiopia forekommer regelmessige utbrudd med gruppe A meningokokker, insidensen under epidemier kan nå 1000 per 100.000 per år. 500 000 av de 550 000 tilfellene som oppstår hvert år finnes der, de fleste som rammes er barn og 50 000 dør (1, 2).

Av norske serogrupper hører 2 av 3 til gruppe B, 1 av 4 til gruppe C, mens gruppe A er svært sjelden, kun ett tilfelle registrert i 2000.

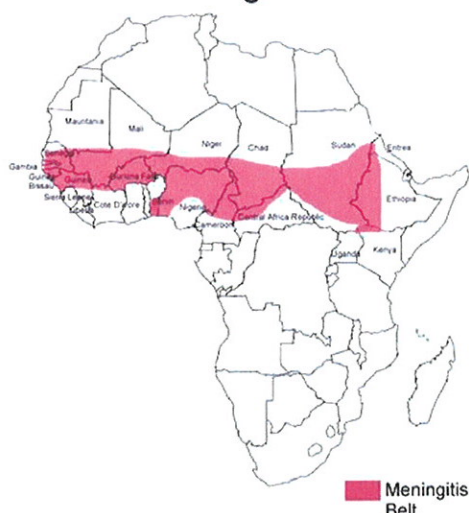
Meningokokkmeningitt rammer først og fremst barn og unge, 1/3 er under 5 år, 1/3 tenåringer, mens bare 1/5 er over 25 år.

Studier som er gjort i England viser at meningokokksykdom forekommer jevnt over hele året, men med en høyere hyppighet om vinteren. Invasiv meningokokksykdom er mest vanlig blant spedbarn/småbarn. Insidensen blant barn er 5.9 per 100 000 sammenlignet med voksne 0.4 per 100 000. I tillegg er det en mye lavere sekundær insidenstopp blant ungdom rundt 18 år (3).

b.) Pneumokokksykdom

Pneumokokkene koloniserer nasopharynx og kan føre til meningitt, pneumoni eller osteomyelitt. Dødeligheten ved pneumokokkmeningitt er fortsatt høy (7-10 %), og alvorlig nevrologisk sekvele og permanent hørselstap rammer 20-30 %. Dette er hyppigere enn ved

African Meningitis Belt



Figur 2: Meningittbeltet i Afrika.

bakteriell meningitt av annen årsak. Insidensen av alvorlig pneumokokksykdom er høyest i aldersgruppen 9–11 måneder. Den avtar raskt blant barn over to år. Det totale antall meldte tilfeller av invasiv pneumokokksykdom hos barn under ti år har vært svakt stigende i Norge i løpet av 1990-årene.

c.) Hib

Et eksempel på resultatet av aktiv vaksinerings er nærmest eradikasjonen av Hemophilus Influenzae type B (Hib) - meningitter. I årene 1989 - 92 var det vel 200 tilfeller per år av alvorlig Hib-infeksjon her i landet. Etter at vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet, er sykdommen nesten forsvunnet i de vaksinerte aldersgruppene. I dag vaksineres barn mot Hib ved 3, 5 og 12 måneders alder.

1.1.2 Serøs meningitt

Serøs meningitt er generelt en benign selvbegrensende sykdom, og antiviral behandling er verken tilgjengelig eller nødvendig. I Norge brukes betegnelsen serøs meningitt om den tilstanden med milde meningittsymptomer, fravær av nevrologiske utfall, og lavt celletall i spinalvæske (vanligvis mindre enn 1000 celler pr ul). Det er imidlertid viktig å klargjøre differensialdiagnostikken opp mot akutt bakteriell meningitt og encefalitt, da disse krever en annen behandling og har en annen prognose. Enterovirus er en av de vanligste årsaker, noen studier viser at opptil 85 % - 95 % av alle serøse meningitter skyldes enterovirus med utbrudd sensommer og høst (4). Dog kan slike infeksjoner oppstå hele året, og de fleste sykehus får inn enkelttilfellene, sjelden kan man snakke om noen spesifikk etiologi. Tyskland har en årlig insidens på 1.8 / 100.000 og USA en årlig insidens på 4,4 / 100.000 (5). Et par tiår tilbake var det også mer vanlig med meningitt i forløpet av en infeksjon med kusmavirus. Etter at vaksinasjon mot kusma, meslinger og røde hunder (MMR vaksine) ble innført, har antall kusmatilfelle gått sterkt ned og parotittmeningitt forekommer praktisk talt ikke lenger her i landet.

1.1.3 Akutt encefalitt

Akutt viral encefalitt ses i alle aldersgrupper, men er mest vanlig blant barn opp til 10 år, med høyeste insidens 1 / 500-1000 blant barn i første halve leveår. I Finland fant man total insidens lik 10,5 / 100.000 barneår blant barn 1 mnd-15 år (6). Hyppigheten av disse infeksjonene varierer fra år til år. I Norge har man i 2000 registrert 56 tilfeller av encefalitt i aldersgruppen 0 - 19 år, mens man i 2004 kun registrerte 23 tilfeller.

1.2 Patogenese og etiologi

De viktigste innfallsporter for infeksjoner i nervevev er via infeksjon i nærliggende vev (bihuler, øre, tenner, benvev), eller via blodbanene (sepsis). Traumbetinget innførsel av smittestoff er mer sjeldent.

Hos småbarn og barn utvikler meningitt seg vanligvis ved at innkapslede bakterier som har kolonisert nasofarynks spres ut i blodet. En viral øvre luftveisinfeksjon forutgår som regel bakteremien. I neste omgang penetrerer organismene "skjøre" steder i blod-hjerne barrieren (plexus choroideus og cerebrale kapillærer) og når subarachnoidalrommet. Meningitt kan også utvikle seg ved direkte spredning av infeksjon fra en paranasal bihule eller fra mellomøret via mastoideus til meningene. Alvorlige hodeskader med skallefraktur kan medføre meningitt, vanligvis forårsaket av *S. pneumoniae*. Bakterier kan også direkte inokuleres i cerebrospinalvæsken via medfødte durale defekter, nevrokirurgiske prosedyrer, penetrerende sår og ekstensjon fra et suppurativt parameningealt fokus. Meningitt medfører en rekke inflammatoriske hendelser, og som hvis ikke behandlet, vil kunne endre CSF-dynamikken (hjerneødem, intrakranial hypertensjon), hjernemetabolismen og den cerebrovaskulære autoreguleringen (reduisert cerebral blodstrøm).

Det er noen sannsynlige og noen usikre faktorer som bidrar til å disponere for meningitt (7).

- Ulike forhold som svekker allmenntilstanden
- Mange mennesker samlet på ett sted (skoler, militærleire) og røyking
- Nærkontakt med et indeksskasus
- Otitis media, sinusitt, skallefrakturer, dura rift og splenectomi disponerer for pneumokokkmeningitt
- Lobær pneumoni, spesielt hos personer som er predisponerte for pneumokokkinfeksjon (alkoholisme, diabetes eller sigdcelleanemi)
- Generaliserte infeksjoner (som for eksempel endokarditt)
- Nevrokirurgiske inngrep / hodeskader
- Immunkompromitterte

Meningitt, betennelse i hjernens bløte hinner kan skyldes ulike bakterier eller virus. *Neisseria Meningitidis* er hyppigste årsak til bakteriell meningitt i Skandinavia. Oftest av gruppe B. Mot gruppe A og C finnes det effektiv vaksine, og ved infeksjon skal primærkontakter vaksineres så raskt som mulig. Parasitter og sopp (*Cryptococcus Neoformans*) kan også forårsake meningitt, spesielt hos immunkompromitterte, men dette er svært sjelden. Blant barn over 5 år er *N. Meningitidis* og *S. Pneumoniae* de vanligste agens. Vanligvis i sporadiske tilfeller, epidemier er sjeldne. Tuberkulose (Tb) er i senere tid blitt mer vanlig med økt innvandring. I nyfødtp perioden kan også gr B streptokokker, *E. Coli* og andre gram negative bakterier gi meningitt

Encefalittene er mer sjeldne, og forårsakes stort sett av de samme agens som serøs meningitt. Eksempler er enterovirus (enteric cytopathic human orphan - ECHO, Coxsackievirus, polio), herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), epstein-barr virus (EBV - gamma-herpesviridae), cytomegalovirus (CMV - beta-herpesviridae), morbillivirus, kusmavirus, rubellavirus. Reiseanamnese vil uansett være viktig på grunn av høyprevalensområder med utbrudd av flavivirus (tick-borne encephalitis – TBE, gulfeber og japansk encefalitt). Serøse meningitter er blitt sjeldnere i løpet av det siste tiåret. Mange vanlige virusinfeksjoner, slik som meslinger, varicella, parotitt og rubella kan i sjeldne tilfeller føre til akutt encefalitt.

Agens	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
<i>N. Meningitidis</i>	Vanlig		
<i>S. Pneumoniae</i>	Vanlig		
Enterovirus		Vanlig	Vanlig
HSV 1 / 2		Vanlig	Vanlig
VZV		(sjelden)	Vanlig
CMV		Sjelden	Sjelden
EBV		Sjelden	Sjelden
Mykoplasma		(vanlig)	Sjelden

Tabell 1 Typiske agens ved infeksjoner i CNS, rangert etter hyppighet.

Enterovirus, HSV 1 og 2 og *M. Pneumoniae* er nå regnet som hyppigste årsaker til serøs meningitt her i landet (9,10).

Morbili og kusmavirus medfører sjelden encefalitt. I senere tid er tilfeller som skyldes meslinger stort sett importerte, men sporadiske tilfeller av encefalitt etter kuma forekommer fortsatt.

TBE forårsakes av et flavivirus kalt skogflått-encefalittvirus (tick-borne encephalitis virus – TBEV). Det er holdepunkter for at det skjer endringer som fører til en nordlig forskyvning av grensen for etablering av TBEV foci i Europa (11).

Primær **HIV infeksjon** kan også presentere seg i form av akutt serøs meningitt.

Mykoplasma pneumoniae regnes ikke for å være en vanlig agens ved akutte encefalitter, men i en amerikansk studie fant man *M. Pneumoniae* som encefalittisk agens blant 6,9 % av pasientene (12). *M. Pneumoniae* kan påvises ved serologiske tester eller ved PCR av CSF og halsprøve og bør vurderes i differensialdiagnostikken ved akutt encefalitt.

Ca. 70 % av alle tilfellene av **HSV-encefalitt** (HSE) skyldes reaktivering av latent infeksjon, 30 % opptrer som følge av en primærinfeksjon. Ved en reaktivering skjer spredningen til hjernen som regel nevrogen, mens ved en primærinfeksjon er hematogen spredning det vanlige, f.eks. ved herpes neonatorum og meningoencefalitt ved primær herpes genitalis. HSE etter neonatalperioden skyldes vanligvis infeksjon med HSV-1 og er den vanligste årsaken til non-endemisk akutt, fokal encefalitt i USA med en insidens på 1:250.000 (20). De har liten grad av sesongvariasjon. Man antar at 96 % av tilfellene skyldes HSV-1 og at HSV-2 er årsak til 4 % av tilfellene, vanligvis på grunn av reaktivering av latent infeksjon. Selv om HSV er kjent som et neurotropt virus har man ingen sikker forklaring på hvorfor encefalitt forekommer så sjelden når HSV-infeksjoner er så utbredt i befolkningen (21)

Mens meningitt og encefalitt er uhyre sjelden ved **VZV-primærinfeksjon** (hos 1-2/10.000 som har vannkopper), er det en ikke uvanlig komplikasjon ved herpes zoster (13, s. 11). Encefalitt er den mest alvorlige komplikasjonen til varicella. Varicella er ikke meldepliktig, men hvis man ekstrapolerer amerikansk insidens til norske forhold, betyr det at man årlig har totalt ca 40.000 nye varicellatilfeller (14). Vanligvis debutterer encefalitten 4-8 dager etter initiale symptomer. Reaktivering av VZV gir hyppigere neurologiske manifestasjoner i form av serøs meningitt og encefalitt hos immunkompetente enn tidligere antatt, også uten samtidig zoster (15). I en større finsk studie var VZV det virus som hyppigst ble assosiert med

encefalitt og meningitt / myelitt, med 29 % av alle bekreftede eller sannsynlige agens. HSV og enterovirus utgjorde 11 % hver (16).

Enterovirus hører til Picornavirusfamilien som er små virus med RNA-genom. De viktigste humane enterovirus er: Poliovirus type 1, 2, og 3, coxsackievirus gruppe A, type 1-24 (unntatt 23), coxsackievirus gruppe B, type 1-6 og echovirus type 1-33 (unntatt 8, 10 og 28 i tillegg til 22 og 23 som nå er klassifisert i en ny genus, Parechovirus). Enterovirus vokser primært i lymfoid vev i mucosa i gastrointestinaltraktus. Infeksjonen kan være asymptomatisk eller være ledsaget av ubetydelige gastrointestinale symptomer. Symptomene kommer etter at virus har spredt seg til andre organer der de kan forårsake til dels alvorlige sykdommer, f. eks. paralytisk poliomyelitt, aseptisk meningitt og myokarditt.

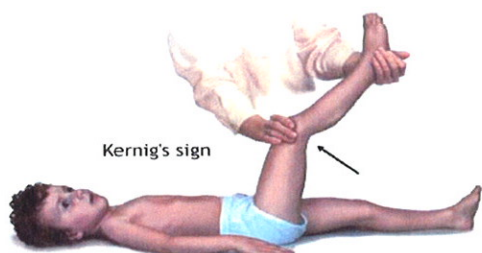
Encefalitt forekommer også etter akutt **Epstein-Barr virusinfeksjon**. Nevrologiske komplikasjoner ved Epstein-Barr-virusinfeksjon inkluderer encefalitt, myelitt og polynevritt. Prognosen ved encefalitt er som regel god, med helbredelse i 85 % av tilfellene, en sjelden gang er sykdomsforløpet alvorlig, spesielt hos eldre barn og unge voksne. Disse kan presentere seg uten virusspesifikke spinalvæskefunn. Aciklovir har vært forsøkt som behandling uten at man har sikker effekt ved sentralnervøs affeksjon.

Postinfeksiøs encefalitt er en tilstand med flere navn; akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM), parainfeksiøs encefalitt og postvaksinøs encefalitt. Denne står sannsynligvis for rundt 10 % av alle kjente tilfeller av encefalitt (18). Sykdommen følger vanligvis i forløpet av en mild virusinfeksjon eller immunisering. Typisk ser man en inkubasjonstid på 2-3 dager fra triggende infeksjon til utviklingen av encefalitt. Vanligvis får man endret eller nedsatt bevissthet. Sykdomsmekanismen er noe uklar, men det er forslått en hypersensitivitetsreaksjon hvor autoreaktive celler og molekyler i immunforsvaret selektivt angriper hvit substans. Primær encefalitt må ekskluderes. Vurdering om det er en primær encefalitt er svært vanskelig, men immunosuppressiv behandling med steroider kan være effektivt.

1.3 Klinikk

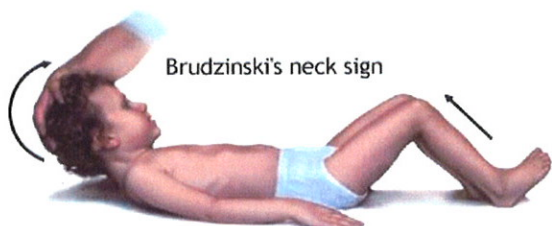
For de minste barna kan det være umulig å skille klinisk mellom serøse og bakterielle infeksjoner da barna har et begrenset repertoar av symptomer å spille på. Betennelse i hjernen,

encefalitt, vil som regel alltid i en viss grad ledsage meningitt, på samme måte som en encefalitt som regel vil ha en medkomponent av meningitt. I tillegg kan spesielt meningokokk meningitt være kombinert med sepsis, hvilket kan maskere spesifikke meningittsymptomer.



Figur 3: Kernigs tegn: Smerte og motstand ved forsøk på å ekstenere i kneet ved flektert hofte.

Infeksjon i nervevev har ofte ukarakteristisk preg. Infeksjon i hjernen trenger ikke å være ledsaget av feber, og laboratoriefunn kan være normale. Hodepine, verk i kroppen, medtatt allmenntilstand, tegn til mental svikt, epileptiforme anfall eller fokale nevrologiske utfall er uspesifikke i forhold til infeksjonsdiagnosen. I klinikken ligner disse 3 sykdommene på hverandre. Intensiteten i symptomene varierer imidlertid mye, og hos barn kan symptomene være enda mindre karakteristiske.



Figur 4: Brudzinki's tegn: Fleksjon av hofte og kne som respons på fleksjon av nakke. Fravær av dette tegn ekskluderer ikke meningitt.

Bakteriell meningitt kan presentere seg med nedsatt allmenntilstand, forandret bevissthetstilstand, feber, utslett (petekkier, eventuelt makulopapuløst eksantem), nevrologiske symptomer (kvalme/brekninger, fotofobi, hodepine og kramper) med meningeal irritasjon (nakke/ryggstivhet). Eventuelt presjokk/sjokk. Irritabilitet, delir og letargi er også mulige symptomer. Tegn på meningeal

irritasjon (nakkestivhet og Kernigs / Brudzinkis tegn er ikke alltid tilstede). I en studie på 297 voksne personer med meningitt fant man nakkestivhet hos kun 30 % (15) (se tabell 2).

	Sensitivitet	Spesifisitet
Kernig og Brudzinkis tegn	5 %	95 %
Nakkestivhet	30 %	68 %

Tabell 2 Tegn på meningeal irritasjon

Nakkestivhet er relativt sjelden hos barn < 12-18 mnd., i alder over dette et vanligere tegn. Kernig/Brudzinski brukes ikke hos barn.

Noen funn er mer agensspesifikke. Petekkier og purpura erupsjoner indikerer vanligvis meningokokkemi. Utslett er sjelden ved pneumokokkinfeksjon, men kan forekomme ved fulminant pneumokokk sepsis hos miltløse pasienter. En rask utvikling av multiple

hemorragiske erupsjoner med en sjokklignende tilstand er stort sett patognomonisk for meningokokkemi (Waterhouse Friderichsen syndrom). Affeksjon av ledd kan forekomme tidlig (suppurativ artritt) eller sent (reaktiv artritt) i forløpet og indikerer meningokokkinfeksjon. Kronisk øredrenasje eller anamnestiske hodetraumer er med på å foreslå pneumokokker som sannsynlig agens.



Figur 5: Glasstest. Persisterende petekkier selv om man trykker på huden.

Bakterielle meningitter ligner ofte på de serøse, men med mer alvorlige symptomer og en raskere sykdomsutvikling med større grad av bevissthetsnedsettelse.

Serøse meningitter kan presentere seg med feber, hodepine, kvalme med oppkast, og også magesmerter og diaré. Meningeal irritasjon med nakke/ryggstivhet er vanligvis tilstede, av og til også kramper, men bevisstheten er normal. Nakkestivhet kan være vanskelig å vurdere. Serøse meningitter er gjerne relativt milde i symptomutformingen og trenger oftest ingen spesiell behandling. De fleste enterovirusmeningitter er klinisk milde serøse meningitter med lett til moderat nakkestivhet, upåvirket sensorium, ingen objektive, nevrologiske utfall og lite påvirket pasient. Forløpet er fredelig og sjelden vil sykdommen være protrauert eller medføre sekveler. Herpes type 2 er en viktig årsak til serøs meningitt, kan være med nevrologiske utfall, men beskjedne i forhold til type-1 infeksjonene. HSV-1 og 2 assosieres med Mollarets Meningitt, en benign, residiverende lymfocytær meningitt (19). Diagnostisk virologisk bekreftelse er viktig av hensyn til herpesrettet antiviral behandling.

Encefalitt presenterer i større grad symptomer hvor pasienten er mentalt påvirket, og det kan opptre epileptiforme anfall. I tillegg vil slike pasienter ha feber og akutt, alvorlig hodepine. Nakkestivhet og fotofobi er mindre vanlig. Virus-encefalitt kan ha alle grader fra et subklinisk

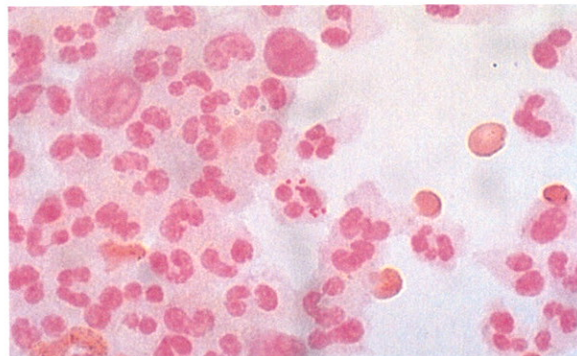
til et fulminant sykdomsbilde. Radiologisk undersøkelse med ensidige eller bilaterale strukturelle forandringer temporoparietalt støtter diagnosen og vil noen ganger foreligge før man har virologiske funn. MR er mest sensitiv. Kliniske tegn på HSV infeksjon kan være tegn på temporallappaffeksjon; hallusinasjoner og personlighetsforstyrrelser.

1.4 Diagnostikk

1.4.1 Spinalvæsken

Spinalvæsken vil ved infeksjon raskt vise forandringer og bør alltid sendes klinisk-kjemisk for undersøkelse med mindre kontraindikasjoner foreligger. Ved infeksjon kan man påvise økt konsentrasjon av **hvite blodceller**, makroskopisk sees dette som en blakket væske når celledtallet er over 2-300 pr mm³. I studien har vi definert forhøyet antall leukocytter i spinalvæske_1 mnd – 15

år hvis $> 5 \times 10^6/l$. **Direkte mikroskopi** av spinalvæsken er også nyttig for å påvise bakterier. Stort antall bakterier pr synsfelt er assosiert med en dårligere prognose. **Dyrkning** gjøres alltid; bakteriologi eventuelt virologi. **Spinalprotein**et stiger nesten alltid ved inflammasjon idet blod-hjernebarrieren blir mindre tett. Spesifikke antistoffer kan også måles, og redusert ratio mellom antistofftiteret i serum og spinalvæske er en indikator på lokal antistoffproduksjon, men tolkning er vanskelig og dette brukes lite. Sammenligning av **glukose-konsentrasjonen** i spinalvæske og serum er nyttig for å påvise bakteriell meningitt. Normalt er konsentrasjonen i spinalvæske mer enn ca halvparten av blodets, ved infeksjon synker denne ratioen. Blodkultur og spinalpunksjon tas før antibiotika gis.

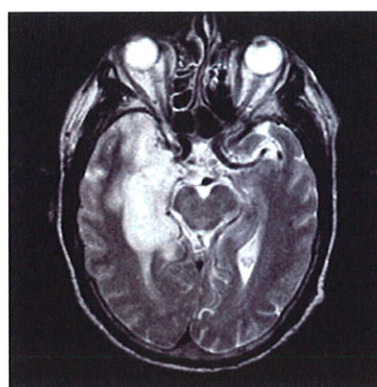


Figur 6: N Meningitidis, gram negative kokker. Inni granulocyt i midten. Gram farging av CSF.

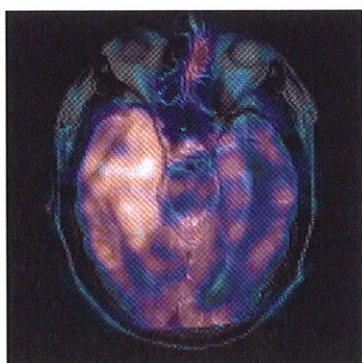
Normal	Bakt. meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Trykk (mm H ₂ O) 150-200	Økt, vanligvis > 200	Normal eller lett økt	Økt.
Protein (mg/dl) 30-45	> 150 (økt)	Lett økt	Lett økt
CSF / s-glukose ratio 60%	< 50 %	Normal	Normal
Celletall < 5 x 10 ⁶ / L	Sterkt forhøyet	Lett forhøyet	Moderat forhøyet
Gramfarging negativ	Positiv 70 – 90 %	Negativ	Negativ
Differensialtelling	Nøytrofil dominans	Lymfocytter dominans	Lymfocytter dominans
Utseende klar	Blakket	Normal / lett blakket	Normal / lett blakket

Tabell 3 Funn i Cerebrospinalvæsken

CT eller MR skal vurderes før spinalpunksjon ved fokale neurologiske tegn som symmetrisk atypiske pupiller eller kardiovaskulær instabilitet. Dette for å først ekskludere hjerneabscess og generalisert cerebralt ødem og for å unngå faren for herniering.



Figur 7: CT av HSE. Hyperdensitet temporalt.



Figur 8: MR av pasient med HSE.

Med genteknologi, **polymerase chain reaction (PCR)**, kan man raskt undersøke RNA eller DNA fra smittestoff som er tilstede i spinalvæske. Gjennom de siste 10-20 årene har PCR-teknikken bidratt til å øke de diagnostiske muligheter og kan være et alternativ man kan bruke for å styrke den neurologiske utredningen. Ennå er det slik at mange virale infeksjoner ikke har kurativ behandling, men differensialdiagnostisk er det likevel viktig å kunne avgjøre sykdomsårsak for å unngå unødvendig behandling med for eksempel bredspektrede antibiotika. En sikker diagnose er også nødvendig for å kunne uttale seg om prognose.

Når det gjelder viral diagnostikk, regnes dyrkning og antigenpåvisning i spinalvæske for å ha for dårlig sensitivitet og anbefales ikke. Tidligere gjorde man av og til hjernebiopsi, men dette har ikke lenger noen rolle i diagnostikken. Påvisning av virusnukleinsyre i spinalvæske ved

PCR er i dag den mest aktuelle diagnostiske metode i akuttfasen (de to første ukene) av sykdommen (21). PCR i spinalvæske anbefales de to første uker etter symptomdebut, dersom en prøve tidlig i forløpet er negativ, bør ny prøve vurderes. Separat påvisning av HSV-1 og HSV-2 bør foretrekkes fremfor felles HSV PCR. VZV settes samtidig opp i egen PCR. Eventuelle antistoffundersøkelser utføres i rekonvalesentperioden (etter 10-14 dager) (21). PCR for mesling- og kusmavirus er rutinemessig ikke tilgjengelig i Norge, og antistoffpåvisning med ratiobestemmelse utføres. Ved mistanke om enterovirusinfeksjon i CNS er i første rekke spinalvæske aktuelt prøvemateriale. Cellekulturer var i mange tiår nærmest enerådende for diagnosen av enterovirusmeningitt, men har i de siste 8-10 år i økende grad blitt erstattet av RT-PCR. Dette går raskere og har høyere sensitivitet. Positivt funn i feces og evt. halsprøve kan imidlertid ha diagnostisk betydning, selv om funn her ikke sikkert påviser årsakssammenheng. Positivt funn i feces kan være et tilfeldig funn.

PCR av spinalvæske for å påvise CMV er en foretrukken diagnostisk modalitet med god sensitivitet, spesifisitet og har god korrelasjon til aktiv sykdom i CNS. EBV påvises også best ved å bruke PCR på blod eller CSF.

1.4.2 Radiologi

Radiologisk brukes CT og MR i diagnostikken av infeksjoner i hjerne og ryggmarg, også som hjelp i differensialdiagnostikken. Ved meningitt kan man se oppladning av kontrast i meningene. CT har begrenset nytte i diagnostikken av akutt, ukomplisert meningitt. Viktigste indikasjon for CT ved klinisk mistanke om meningitt er hvis diagnosen er usikker og man ønsker å vurdere differensialdiagnostikken, for eksempel tumores eller cerebrale abscesser. MR har en høyere sensitivitet for forandringer enn CT. CT gir betydelig strålebelastning og tas derfor ikke som rutine ved serøse eller ukompliserte bakterielle meningitter. MR undersøkelse er imidlertid indisert i differensialdiagnostikken av encefalitt da man må utelukke andre tilstander. MR er bedre enn CT ved inflammatoriske tilstander. MR kan være den mest følsomme metoden ved encefalitt (36).

1.4.3 EEG

EEG er nyttig for å påvise encefalitt. Spesielle EEG forandringer gjør det mulig å ane noe om type infeksjon og er egnet til å følge utviklingen av sykdommen.

1.4.4 Hals – og urinprøve

Hals – og urinprøve tas alltid ved mistanke om meningitt. Halsprøven dyrkes og urin er egnet for påvisning av bakterieantigen.

1.4.5 Feces

Feces kan inneholde smittestoff og kan ofte være eneste materiale viruset kan påvises i ved virusdyrking (enterovirus). Virus skilles ut i feces i ca. 2 måneder etter smittetidspunkt og kan være til diagnostisk hjelp også etter at sykdommen er gjennomgått (10).

Fecesundersøkelsen forsømmes ofte fra klinikerens side. Samtidig bør man gjøre en serologisk utredning, både med tanke på barnesykdommer som kan gi CNS affeksjon og for vurdering av virus antistoff titerstigning / spesifikke IgM.

Prøvetaking ved mistanke om encefalitt / meningoencefalitt:

Det er aktuelt å undersøke:

- spinalvæske. Prøven bør tas tidligst mulig i sykdomsforløpet, sendes nedkjølt og uten tilsetning av transportmedium. Ofte tar man gjerne flere ml slik at man har muligheten til å gjøre flere undersøkelser.
- serumprøve, tatt samtidig med spinalvæsken
- feces, ev. halsprøve ved mistanke om enterovirusinfeksjon
- prøve fra parotis-utførselsgangen, ev. halsprøve i tillegg til spinalvæske ved parotitt

Følgende diagnostiske kriterier betraktes som pålitelige ved virale CNS-infeksjoner:

- påvisning av virus/virusantigen/virusnukleinsyre
- patologisk ratioverdi for spesifikke antistoffer
- signifikant stigning av spesifikke IgG antistoffer i spinalvæske –
påvisning av spesifikt IgM i spinalvæske

Ved encefalitt kan det være vanskelig å påvise utløsende agens, særlig blant yngre pasienter. I en finsk studie hadde man mikrobiologisk sikker diagnose i 10,3 % av pasientene og sannsynlig diagnose i 52,6 % av pasientene (6). Altså 37,1 % uten kjent etiologi. En annen studie med 3231 pasienter med akutte CNS-symptomer suspekterte for viralt origo, påviste man viralt agens i 46 % av tilfellene (16).

1.5 Behandling og profylakse

1.5.1 Akutt behandling

Barn hvor man mistenker infeksjoner i CNS skal raskt henvises til innleggelse på sykehus.

Det er viktig å starte behandling så tidlig som mulig. Antibiotika bør gis så raskt som mulig etter man har sikret seg blodkultur og hvis situasjonen tillater det, spinalpunksjon er gjort.

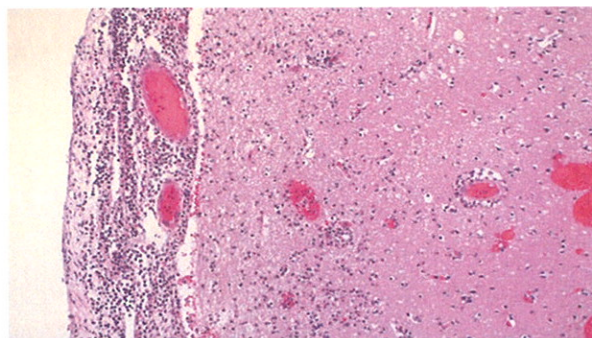
Administrasjon av antibiotika interferer ikke med CSF protein eller glukoseverdier.

Visualiseringen av petekkier forstyrres heller ikke av antibiotikabruk.

Akutt bakteriell meningitt

Alle pasienter med akutt bakteriell meningitt forårsaket av en ennå ikke kjent mikrobe skal behandles med et bredspektret, baktericid virkende antibiotikaregime gitt intravenøst. Er mikroorganismen kjent, innrettes behandling deretter. Som behandling av meningitt forårsaket av ukjent mikrobe foreslås intravenøs behandling på sykehus med enten kombinasjonen *benzylpenicillin* (75 mg/kg x 4 i.v.) / *kloramfenikol* (25 mg/kg x 4 i.v.) eller *cefotaksim* (50 mg/kg x 4 i.v.) alene (22). Selv om noen data tyder på at cefotaksim gir raskere sterilisering av spinalvæsken enn Pc-Kloramfenikol (23), foreligger det ikke entydige argumenter for å velge det ene fremfor det andre, og hver avdeling bør velge ett av alternativene og konsekvent benytte dette. Når sikker bakteriologisk diagnostikk foreligger, anbefales skifte av antibiotika etter bakteriens følsomhet. Antibiotikumet skal kunne penetrere blod-hjernebarrieren. Behandlingslengde avhenger av mikrobe, ved meningokokker anbefales 6-10 dager, ved pneumokokker 14 dager (24). For gram-negative bakterier regner man med å behandle i 3 uker.

Antibiotika er den viktigste behandlingen av akutt bakteriell meningitt. Men faren for komplikasjoner er absolutt tilstede og man må være forberedt på disse. Derfor skal de ha fast vakt til bedring inntre og overvåkes med pulsoksymetri, blodtrykks-, -puls og temperaturmålinger samt eventuelt registrering av timediuere (23).



Figur 9: Mikroskopisk bilde av bakteriell meningitt. Til venstre nøytrofilit betennelsesinfiltrat i meningene med dilaterte kar og ødem i subarachnoidalrommet og cortex. Slikt ødem kan føre til herniering og død.

Bruk av steroider (dexamethason) har lenge vært omdiskutert. Teoretisk har disse en antiinflammatorisk effekt og hemmer frigjøringen av forskjellige cytokiner, og vil på den måten kunne hemme meningittisk inflammasjon. Nivå av inflammatoriske cytokiner (interleukin 1 og 6 samt tumor nekrose faktor- α) er proporsjonal med alvorlighetsgrad av symptomer og risiko for sekveler, steroider kan derfor ha en rolle i adjuvant behandling. Ved Hib meningitt har man holdepunkter for at steroider gir mindre sekvele/hørseltap. Ved pneumokokkmeningitt hos voksne har steroider dokumentert effekt og anbefales rutinemessig. Hos barn foreligger ingen studier som klart kan dokumentere positiv (eller negativ) effekt av steroider på pneumokokk- eller meningokokkmeningitt, Foreløpig foreligger derfor ingen konsensus på steroidenes plass i behandling av bakteriell meningitt hos barn.

Alle pasienter med bakteriell meningitt skal etterundersøkes på Barnepoliklinikken og ØNH-poliklinikk (hørselsundersøkelse) ca. 6 uker etter utskrivning. EEG bør samtidig tas (24).

Encefalitter og serøs meningitt

Encefalitter behandles ofte empirisk med *aciklovir* (20 mg / kg x 3 i.v.). Intravenøs aciklovir er drug of choice for HSE, men skal ikke gis til pasienter med serøs meningitt. Man bør tilstrebe å unngå unødig behandling med aciklovir, som de fleste andre medikamenter har dette flere bivirkninger. Viktigst er nyretoksisitet som kan forebygges ved at pasienten holdes godt hydrert. Krystall-indusert nefropati kan oppstå hvis man overskrider maksimal løselighet av fritt legemiddel (25).

Antiviral behandling med Pleconaril ga signifikant reduksjon av sykkelighet ved enterovirusmeningitt i en studie med 211 pediatriske pasienter, men brukes ikke rutinemessig. (24).

Da *M. pneumoniae* encefalitt er vanskelig å skille fra de virale encefalittene anbefaler noen at man ved samtidig positiv anamnese på prodromal respiratorisk sykdom vurderer antibiotisk behandling i form av kloramfenikol, doxycycline eller kinoloner. Erytromycin passerer ikke blod-hjerne barrieren og er derfor et ulogisk valg.

I tillegg bør man vurdere immunomodulerende terapi (steroider, plasmaferese) på grunn av fare for immunmedierte nevrologiske skader. Det finnes imidlertid ingen konklusive studier

på disse behandlingsstrategiene. Steroider er nyttig ved ADEM, men er ikke like indisert ved primær encefalitt.

Øvrige behandlingsprinsipper legges til etter symptombilde. Respirasjon og sirkulasjon kan være behandlingstrengende. Hjerneødem som leder til økt intrakranielt trykk kan behandles med mannitol. Andre aktuelle tiltak er å legge pasienten i 30° oppreist stilling i sengen ved kliniske tegn på økt intrakranielt trykk. Trykkreduksjon ved hyperventilasjon kan redusere den cerebrale blodstrømmen såpass at det utvikles ischemi og frarådes derfor i dag.

Epileptiske anfall kan kreve behandling, for eksempel med fenytoin som har liten sedativ virkning. Ved temperatur over 38 ° bør man gi paracetamol, da feber øker oksygenforbruket i hjernen.

1.5.2 Vaksiner og forebygging

Meningokokker

Nasjonalt folkehelseinstitutt produserer en norsk variant av meningokokkvaksine som lagres i påvente av en eventuell ny meningokokkepidemi i Norge. På 1970-80 tallet spredte en epidemi seg i Norge og det ble besluttet at det skulle framstilles vaksine. 180 000 ungdommer fra hele landet var med i en større utprøving hvor halvparten av dem fikk vaksine, halvparten fikk placebo.

Initialt fikk vaksinen urettmessig negativ publisitet. Noen sykdomsepisoder blant ungdommer som hadde deltatt i utprøvingen, ble knyttet til vaksinen. Det viste seg imidlertid at den beskytter 80 prosent hvis man gir tre doser av vaksinen. Folkehelseinstituttet har ikke funnet alvorlige bivirkninger. Fremstillingen av vaksinen regnes som vellykket, men det ble aldri iverksatt noen massevaksinasjon av barn og unge. Epidemien flatet etter hvert ut og meningokokkmeningitten var ikke lenger noe stort folkehelseproblem. En årsak til dette kan være effektiv behandling som forhindret videre spredning.

Vanligvis lager man meningokokkvaksine ut fra polysakkarider i kapselen. Renset polysakkarid fra *Neisseria meningitidis*-stammer av serogruppe A, C, Y og W-135 er immunogene i mennesker, mens tilsvarende ikke er tilfellet for serogruppe B-polysakkarid.

Grunnen til dette er trolig at B-polysakkaridet i så stor grad ligner humane glykoprotein at kapselen har lav eller ingen immunogenitet i mennesker. Folkehelseinstituttet forsker på en vaksine mot B som lages av yttermembranen som ligger innenfor kapselen. Denne deles opp i mindre biter med intakte proteiner. Slike yttermembranvesikler er cirka 100 nm i diameter og er antigenet i vaksinen (26). Det finnes kapselpolysakkaridvaksiner mot gruppe A, C, Y og W135. Det finnes foreløpig ingen tilgjengelig vaksine mot sykdom forårsaket av meningokokker gruppe B, men man har i New Zealand begynt å prøve en meningokokk B – vaksine, så man kan forvente at en slik vaksine etter hvert blir tilgjengelig. Vaksinerer skjer etter indikasjon, men generelt gis polysakkaridvaksiner ikke til barn < 2 år på grunn av usikker immunogen effekt. Det kan være aktuelt å gi en meningokokk C konjugatvaksine som også gir beskyttelse til barn > 2 mnd (24).

Alle nærkontakter under 15 år som ofte har sosial omgang med indekstilfellet behandles med peroralt fenoksymetylpenicillin og observeres i hjemmet (27).

HiB

Hib vaksine har vært tilgjengelig fra slutten av 1980-tallet og ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 1992. I årene 1989 - 92 var det vel 200 tilfelle av alvorlig Hib-infeksjon her i landet årlig. Etter at vaksinen ble innført, er sykdommen nesten forsvunnet i de vaksinerte aldersgruppene. Behovet for diagnostikk av Hib og parotismeningitt er således nærmest ikke-eksisterende i vår nåværende epidemiologiske situasjon, som resultat av effektiv vaksinerer.

Pneumokokker

En 23-valent polysakkaridvaksine mot pneumokokker har vært tilgjengelig i noen tid, mens en sjuvalent konjugatvaksine nylig er registrert. Konjugatvaksinen synes å være effektiv og sikker. Hovedproblemet er en relativt høy kostnad. Vaksinasjon mot pneumokokker vil kunne bli et viktig forebyggende tiltak i kampen mot alvorlig pneumokokksykdom hos barn. Noen mener vaksinen bør tas med i det ordinære barnevaksinasjonsprogrammet, subsidiært tilbys gratis til barn som er i risiko for alvorlig pneumokokksykdom (29). Indikasjon for vaksinen: pasienter med manglende miltfunksjon og andre risikoutsatte grupper (28).

Det foreligger en betydelig fremtidig utfordring i å utvikle vaksiner mot de viktigste resistente og tolerante serotyper av *S. Pneumoniae* og *N. Meningitidis*. I november 1999 introduserte

man i Storbritannia et tilbud om vaksinerer av alle barn under 18 år med en meningokokk serogruppe C konjugatvaksine (MenC). 18 måneder etter registrerte man 80 % færre meningokokk C tilfeller i målgruppen (29).

MMR

Ren kusmavaksine finnes, men vaksinen gis oftest som kombinert vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder (MMR-vaksine, innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 1983) ved 15 måneder- og 13 års-alder. Kusmavaksinen består av levende svekket kusmavirus. Grunnvaksinerer med én vaksinedose gir over 95 % beskyttelse. Beskyttelsen varer sannsynligvis livet ut.

1.6 Prognose

Nervesystemet er fokus for flere typer infeksjoner, hvor akutt encefalitt, serøs og bakteriell meningitt er noen av dem. Døde nerveceller kan ikke erstattes. Vanligvis er nervevev godt beskyttet, men ved en infeksjon kan vevet skades enten direkte som følge av smittestoffets invasjon eller indirekte som følge av kroppens immunreaksjon mot smittestoffet. Etter en slik episode kan imidlertid nervevevet være såpass skadet at viktige funksjoner er gått tapt. Nevrologiske sekveler er derfor ikke sjelden. Avhengig av infeksjonens art kan den også være dødelig.

Grunnlaget for vellykket behandling av akutt bakteriell meningitt er tidlig diagnose, store doser antibakterielle midler gitt tidligst mulig i sykdomsforløpet og adekvat behandling av komplikasjoner.

De viktigste senkomplikasjoner etter bakteriell meningitt:

- Hørseltap (vanlig)
- Andre og mer sjeldne kan være hydrocephalus, øyemuskelpareser, synssvekkelse, nevrogen døvhed, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnvansker.
- Sjeldne komplikasjoner er subdural effusjon, epilepsi, diffus kortikal skade og cerebral parese.

Omtrent halvparten av premature og nyfødte barn som overlever det akutte stadium, får nevrologiske utfallssymptomer. Defektene kan være lite uttalte og kan lett oversees.

Pasientene bør derfor kontrolleres med regelmessige mellomrom i 1-2 år etter gjennomgått sykdom(23).

Hos barn etter nyfødtperioden er sekveleraten lavere. I studien fra Tromsø som inkluderte 96 barn lagt inn mellom 1980 og 1993 fant man en mortalitet på 4,3 % og en sekvelerate på ca 15 % for bakteriell meningitt. Hørselstap er vanligste sekvele (30). Bakterielt agens er en viktig prognostisk faktor. Pneumokokkmeningitter regnes for å gi høyest sekvelerate (43 % i denne studien). Perifer vasokonstriksjon, kramper før innleggelse og leukocytter i CSF $< 1000 \times 10^6$ /l ble assosiert med negativ prognose. Prognosen for N. Meningitidis regnes som noe bedre. I populasjonsbaserte studier varierer mortaliteten av meningokokksykdom, både sepsis og meningitt fra 6 til 9 %. Andel med nevrologiske sekveler varierer fra 8 til 29 %.

Mortalitetsraten har i senere tid gått ned. Reduksjonen i mortalitetsraten er ikke en konsekvens av færre syke innlagt barn. Når aktuell mortalitet blant barn med meningokokksykdom sammenlignes med mortalitet predikert av Paediatric Risk Of Mortality Score (PRISM) for å gi en standardisert mortalitetsrate (SMR), ser man at SMR er progressivt redusert over tid.

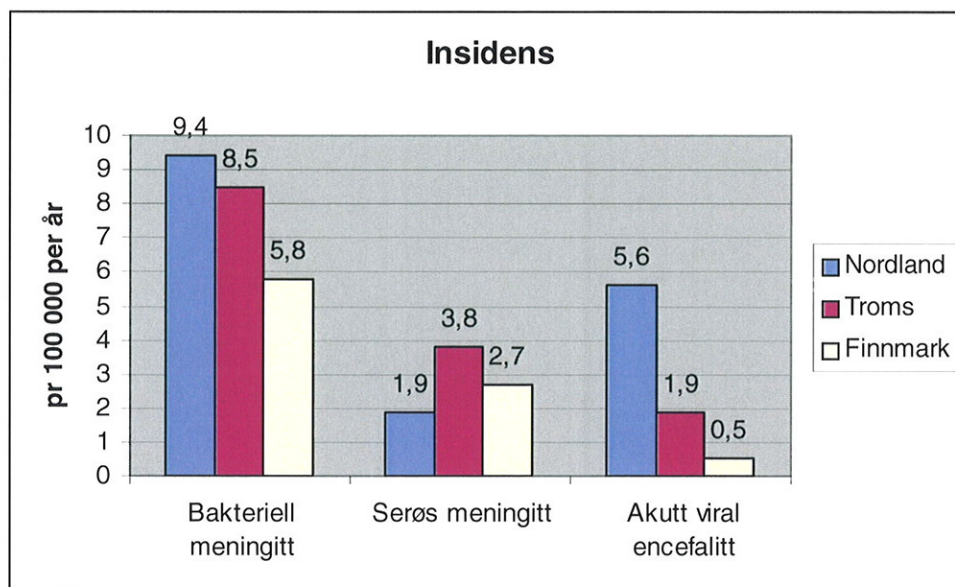
Klinikken ved *serøs meningitt* er generelt fredelig og prognosen er god. Resultater viser til at det kan være klinisk forsvarlig med ambulant diagnostikk og behandling av denne pasientgruppen med foreslåtte kriterier tilstede: alder > 1 år, en ikke-toksisk klinikk, normal Lkc, mild CSF pleocytose, negativ CSF gramfarging og et trygt nettverk rundt pasienten. Slik håndtering av denne pasientgruppen regnes for å være kostnadsbesparende og klinisk trygt (31).

Prognosen ved *akutt encefalitt* varierer noe fra studie til studie. Andel av overlevende pasienter med sekveler varierer fra 8-42 %, men en sekvelerate på opptil 50 % foreligger også. Mortalitetsraten varierer fra 2.8-28 %. Pasienter med høy risiko for sekvele/død har ofte en sykehistorie med kramper > 3 dager, og - eller nedsatt bevissthet (Glasgow Coma Scale – GCS < 10) ved innleggelse. HSE er en av de mest alvorlige CNS infeksjoner på tross av tilgjengelig antiviral behandling. Med behandling reduseres mortaliteten fra ca 70 % til 19 %. Rundt halvparten av overlevende får sekveler (33). I et studie gjort på 55 pasienter (2-17 år) med M. Pneumoniae encefalitt (MPE) fant man at 57 % restituerte fullstendig, 34 % med større eller mindre sekveler og 9 % døde (33). Høye celle- og proteintall i CSF samt høyere alder var assosiert med dårligere prognose.

Prognosen ved viral encefalitt kan til en viss grad estimeres etter ankomst sykehus. Infeksjon med HSV eller M. Pneumoniae dobler risiko for alvorlig sykdom. Alder under ett år og nedsatt bevissthet ved innkomst regnes også for å være negative prognostiske faktorer. Viktigste prognostiske tegn ved innkomst er grad av bevissthet, komatøse pasienter har dårligst prognose.

2. Resultater

2.1 Epidemiologi



Figur 10. Insidensen per 100 000 per år har noe forskjeller fylkene imellom.

Når det gjelder insidens, ser man at det var færre tilfeller av bakteriell meningitt og akutt encefalitt i Finnmark i perioden 92-03. Nordland fylke har høyest insidens når det gjelder bakteriell meningitt og encefalitt.

Alder (år)	Bakteriell meningitt (%)	Serøs meningitt (%)	Akutt encefalitt (%)
	n = 96	n = 30	n = 40
0 – 3	66 (67,8)	3 (10,0)	8 (20,0)
4 – 6	16 (16,6)	8 (26,7)	11 (27,5)
7 – 9	3 (3,1)	8 (26,7)	7 (17,5)
10 – 12	5 (5,1)	9 (30,0)	7 (17,5)
13 - 15	6 (6,2)	2 (6,7)	7 (17,5)

Tabell 4 Aldersfordeling.

2/3 av alle tilfeller med bakteriell meningitt i Nord-Norge denne perioden fant sted hos de yngste barna. Det er liten grad av forskjell i antall barn med serøs meningitt i de ulike aldersgruppene. Det er noe færre i den yngste og eldste gruppen. Akutt encefalitt er jevnt fordelt.

Periode innlagt	Bakteriell meningitt (%)	Serøs meningitt (%)	Akutt encefalitt (%)
92 – 94	44,8	30,0	37,5
95 – 97	17,7	30,0	17,5
98 – 00	24,0	30,0	25,0
01 - 03	13,5	10,0	20,0

Tabell 5 Tidspunkt for innleggelse.

Kvartal innlagt	Bakteriell meningitt (%)	Serøs meningitt (%)	Akutt encefalitt (%)
Januar – mars	27,1	13,3	32,5
April – juni	21,9	13,3	25,0
Juli – september	17,7	33,3	15,0
Oktober - desember	33,3	40,0	25,0

Tabell 6 Kvartal innlagt.

Tabell 5 viser at nær halvparten av tilfellene med bakteriell meningitt i vår studie fant sted i perioden 1992 – 1994. Tabellen over viser at det ikke er noen sammenheng mellom innleggelse og kvartal. Mulig tendens til flere innleggelser på senhøst / vinter.

Blant pasientene med serøs meningitt viser tabell 5 en klar overvekt av pasienter lagt inn på høsten og andre halvdel av året. Det er nesten tre ganger så mange som er lagt inn med denne diagnosen i perioden juli til desember, enn januar til juni.

Tilfeller akutt encefalitt var høy i perioden 1992 – 1994 med 15 tilfeller, mens de andre tre periodene er jevnt fordelt. Diagnosen akutt encefalitt er sjelden i perioden juli – september, mens det er flest tilfeller på våren.

	Bakteriell meningitt n = 96	Serøs meningitt n = 30	Akutt encefalitt n = 40
Meningokokker gr A	1		
Meningokokker gr B	20		
Meningokokker gr C	13		
Streptokokker gr A	1		
Streptokokker gr B	2		
S. Pneumoniae	18		
H. Influenzae	15		
Mycoplasma	1	1	
VZV			1
HSV			1
Enterovirus		7	

Tabell 7 Påviste agens i spinalvæske.

Blant pasientene med bakteriell meningitt er det klar overvekt av meningokokkmeningitter (34/96), 20 av disse er gruppe B. Streptokokkene er representert med 21, herav utgjør S. Pneumoniae 18. Vi har funnet et tilfelle av gruppe A streptokokker som er en sjelden årsak til meningitt. 14 av 15 med H. Influenzae fant sted i tidsrommet 1992 – 1994.

Blant pasientene med serøs meningitt fant man agens i spinalvæsken blant åtte av pasientene. 7 av disse var enterovirus

Blant pasientene med akutt encefalitt fant man ved PCR analyse agens hos 2 pasienter. En med Varizella Zoster og en med Herpes Simplex virus.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Andel	80 / 96	10 / 30	11 / 40

Tabell 8 Andel pasienter med mistanke om (eller bekreftet) utløsende agens

Tabell 8 er en oversikt over andel pasienter hvor man ved andre undersøkelser (halsprøve, serologi eller avføringsprøve) har fått mistanke / bekreftet utløsende agens. Dessverre er diagnostikken ofte suboptimal. Det er mange pasienter hvor man ikke har tatt prøver fra hals eller avføring. For eksempel med tanke på enterovirus-infeksjoner, som er et av de hyppigste virale agens blant de serøse meningittene er det viktig å ta avføringsprøver.

2.2 Klinikk (som er positivt dokumentert i journal).

%	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Nakkestivhet	72,9	70,0	27,5
Kramper	18,8	6,7	52,5
Oppkast	29,2	16,7	22,5
Feber	98,9	96,7	35,0
Nedsatt bevissthet	40,6	6,7	45,0
Utslett	44,7	33,3	7,5
Hodepine		86,7	50,0

Tabell 9 De vanligste symptomer fordelt på diagnosene.

Bakteriell meningitt – klinikk.

67,7 % prosent av alle pasientene med bakteriell meningitt hadde nakkestivhet ved innkomst. Av disse befant 41 seg i alder under 3 år, mens 24 av disse var over 3 år. Etter innkomst er det bare 5,2 % som utviklet nakkestivhet på et senere tidspunkt.

Tabell 9 viser også fordelingen av pasienter med kramper før eller under innleggelse. Vi ser at det er 18,8 % av pasientene med bakteriell meningitt som hadde rapportert kramper. 29,2 % hadde kastet opp før eller under innleggelsen.

82,3 % prosent av pasientene med bakteriell meningitt hadde feber før eller ved innkomst til sykehus. Kun én pasient var afebril under hele oppholdet. Denne pasienten hadde CRP på 108 og CSF- celler på 1104, CSF- protein på 970. CSF- glukosen var på 3,6 og blodglukose på 6,0.

Vi registrerte rapporter om pasientenes bevissthetsgrad i deres journaler. Noen steder ble det benyttet Glasgow Coma Scale, men i de fleste tilfeller ble det brukt betegnelser som "somnolent, søvning, vekkbart" og en rekke andre beskrivelser av pasientenes bevissthet. Vi definerte disse beskrivelsen under tre kategorier, "Normal, Nedsatt/ endret bevissthet og komatøs". 40,6 % av pasientene med bakteriell meningitt hadde endret bevissthet ved innkomst, 6,3 % var komatøse. Ytterligere 2,1 % fikk endret/ nedsatt bevissthet under innleggelsen

Utslett ved bakteriell meningittsykdom er vanlig, og klassisk for meningokokksykdom. Ved innkomst blant våre pasienter var det 43/96 som hadde utslett. Av de som hadde utslett ved eller under innleggelsen hadde de aller fleste petekkier eller ekkymoser.

Av pasientene med meningokokkmeningitt hadde 23 av 34 utslett enten ved innkomst eller under innleggelsen.

Serøs meningitt – klinikk.

70 % av alle med serøs meningitt i studien hadde nakkestivhet ved innkomst eller under innleggelsen. 60 % hadde nakkestivhet ved innkomst. Bare 2 av de 30 med serøs meningitt hadde kramper, det var ingen tilfeller av kramper hos pasientene under innleggelsen. Av barna med serøs meningitt var det bare to pasienter som ikke hadde feber under oppholdet på sykehus. Av disse to hadde den ene CRP på 4, cerebrospinalvæsken inneholdt 117 celler og 670 mg/l protein. Man fant ingen agens. Pasienten innkom med nedsatt bevissthet, ble utskrevet frisk, uten sekvele. Den andre hadde 50 i CRP, 6 celler i cerebrospinalvæsken og 350 mg/l i proteiner. Det ble ikke funnet agens og pasienten ble skrevet ut frisk. Kun to av pasientene med serøs meningitt hadde nedsatt bevissthet før eller under sykehusoppholdet. 7 pasienter hadde utslett ved innkomst og 3 fikk utslett under oppholdet. Det var like mange med petekkier/ ekkymoser og avblekbare eksantem.

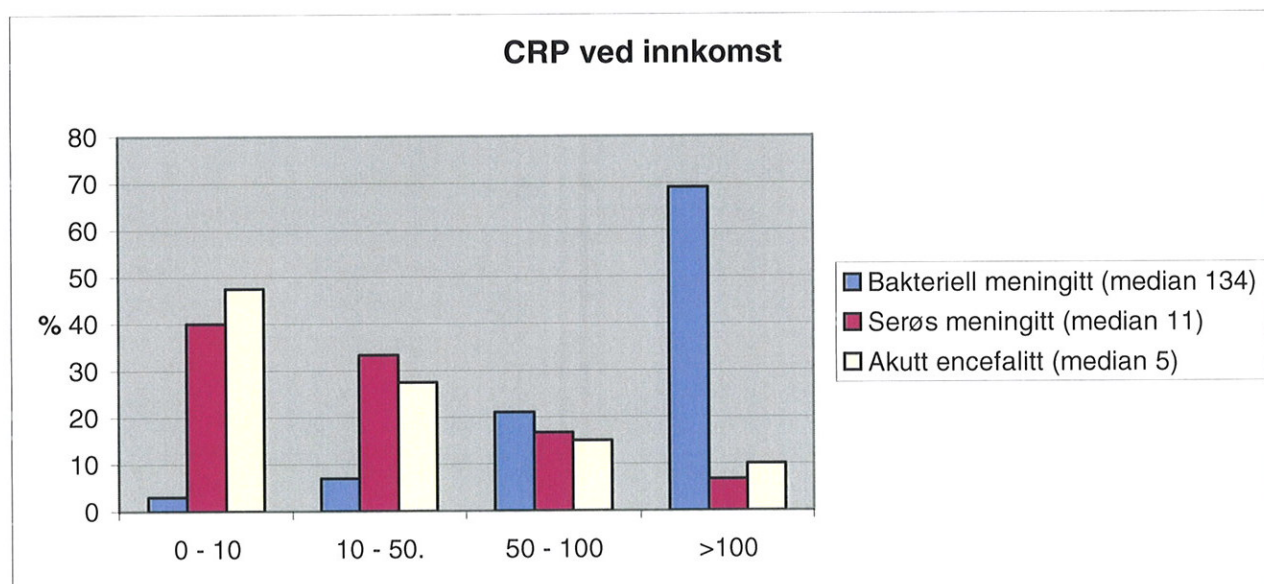
Akutt encefalitt – klinikk.

11/40 med akutt encefalitt ble registrert med nakkestivhet, 9 av disse nakkestive ved innleggelse. 13 av tilfellene med akutt encefalitt hadde kramper før innleggelse og 8 hadde kramper under innleggelsen. Det er vanskelig å si om journalføringen her har vært fullstendig, spesielt med tanke på eventuelle kramper før innleggelse. 22,5 % hadde oppkast før eller under innleggelsen. Dette tallet kan være høyere på grunn av mangelfull journalføring. 14 av de 40 som ble innlagt med akutt encefalitt i vår studie hadde feber. 17 av pasientene hadde

nedsatt bevissthet ved innkomst, to av de med normal bevissthet ved innkomst fikk nedsatt bevissthet under oppholdet. 1 pasient var komatøs ved innkomst, denne pasienten hadde nedsatt bevissthet i 5 dager og hadde funn på MR. Han ble fulgt opp i 2 år og hadde ingen sekveler. Det ble ikke funnet agens i spinalvæsken hans. 29 av pasientene hadde ikke utslett ved innkomst. Ingen av pasientene fikk utslett under oppholdet. 11 pasienter hadde utslett (petekkier/ ekkymoser, eksantem, uspesifisert utslett og vannkopper).

2.3 Diagnostikk

Dette er laboratoriefunn og funn ved utvidede undersøkelser slik de er dokumenterte i journalene.



Tabell 10 CRP-verdier ved innkomst for alle diagnosene.

Bakteriell meningitt.

Blant pasientene med bakteriell meningitt var det 3 stykker med CRP under 10 ved innkomst. Det var 7 stykker med CRP mellom 10 og 50, mens der var 20 stykker med CRP mellom 50 og 100. De resterende 66 hadde over 100 i CRP ved innkomst.

Vi registrerte også maksimal CRP på alle pasientene. Bare 2 av pasientene hadde under 10 i CRP under hele oppholdet, mens det bare var 13 pasienter med under 100 i CRP gjennom hele oppholdet. De resterende 83 pasientene hadde altså på et tidspunkt over 100 i CRP under

oppholdet. Når det gjelder de 2 med CRP under 10 gjennom hele oppholdet, hadde den ene funn av mykoplasmaantistoff i CSF og 100 celler. Den andre hadde ingen agens i CSF, men hadde 320 celler i CSF og feber i en dag. Ble behandlet med antibiotika.

Serøs meningitt.

Hele 73 % av alle med serøs meningitt i vår studie hadde en CRP under 50. Bare 7 % hadde CRP over 100. Bare 10 % av alle pasientene med akutt encefalitt hadde CRP over 100, 47 % hadde verdier under 10.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Agens (%)	74,0	26,7	5,0
Celler /mm ³ : median / mean / interkvartil range	2035, 30372, 218-5978	121, 209, 55-271	12, 76, 5-71
Protein mg/l	80,2 % > 150	80,0 % > 100	95,0 % > 100
Glukose	76,1 % < 4		

Tabell 11 Spinalvæskeprøver.

Akutt encefalitt.

Ved akutt encefalitt vil man vanligvis finne celletall som lett forhøyet. I vår studie hadde 23 % celletall under 5. 38 av pasientene hadde over 100 mg/l protein i cerebrospinalvæsken. Det ble kun diagnostisert agens i spinalvæsken hos to av pasientene med diagnosen akutt encefalitt i vår studie. Den ene hadde funn av Herpes Simplex virus, og den andre hadde varicella zoster - encefalitt.

EEG	
Generalisert patologi	22 / 40 (55,0 %)
Fokal patologi	4 / 40 (10,0 %)
Normalt	9 / 40 (22,5 %)
Ikke tatt	5 / 40 (12,5 %)

Tabell 12 EEG undersøkelser blant pasienter med diagnosen akutt encefalitt

Blant pasientene med akutt encefalitt ble det utført EEG på 35 av 40 pasienter. 55,0 % av disse hadde generalisert patologi, mens 10,0 % hadde lokalisert patologi. 22,5 % hadde normalt EEG.

	CT n = 40	MR n = 40
Normalt	27	6
Patologisk	3	2
Ikke utført	10	32

Tabell 13 Billeddiagnostiske undersøkelser blant pasienter med diagnosen akutt encefalitt.

2.4 Behandling

%	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Antibiotika gitt	97,9	73,3	65,0
Aciklovir gitt		33,3	82,5
Respirator	5,2		7,5
Antiepileptika	11,5		5,0
Gjenopplivning	1,0		2,5
Dexametason	1,0		

Tabell 14 Type behandling pasientene fikk under innleggelse.

Det var bare to pasienter blant de bakterielle meningittene som ikke fikk antibiotika, den ene er registrert uten antibiotikabehandling, men denne pasienten ble lagt i respirator ved innkomst og det ble forsøkt gjenoppliving. Pasienten var uten trykk og man erklærte pasienten død. Den pasienten som det ikke er registrert fikk antibiotika hadde lite opplysninger i journalen, men døde etter to dager på sykehuset. De vanligste typene antibiotika brukt ved sykehusene er kombinasjoner av penicillin og kloramfenikol eller claforan.

De fleste pasientene med bakteriell meningitt i vår studie fikk ingen spesiell type støttebehandling. Det er ikke registrert væskebehandling eller annen type vanlig sykehusbehandling som er generell for alle sykdommer. Som vi ser fikk fem av pasientene respiratorbehandling, en av pasientene ble forsøkt gjenopplivet. Kun en av pasientene fikk dexametason, en behandling som er ment å senke den inflammatoriske prosessen i hjernen for å hindre svelling og økt intrakranielt trykk.

Som vi ser av tabell 14 er så mange som 73,3 % pasienter med serøs meningitt behandlet med antibiotika, 7 av disse er blitt behandlet 1-2 dager, 16 stykker ble behandlet under 5 dager. En pasient ble behandlet i 9 dager. Bare 10 av pasientene er blitt behandlet med Aciklovir. Vi har ikke registrert annen type behandling på pasientene med serøs meningitt.

65,0 % pasienter med akutt encefalitt ble behandlet med antibiotika. 15 av disse ble behandlet i 1 – 5 dager, 1 ble behandlet 14 dager, mens 1 ble behandlet 18 dager.

Av de 40 pasientene som hadde diagnosen akutt encefalitt fikk 33 av dem behandling med Aciklovir. Som vi ser fikk 3 pasienter respiratorbehandling under oppholdet, mens 1 fikk antiepileptika og 1 fikk antiepileptika + gjenoppliving. 1 av pasientene fikk immunglobulin.

2.5 Prognose

Dette kapitlet viser hvilke prognoser vi finner for pasientene i studien. Hvilke utfall sykdommene gir og hvor lenge de ligger på sykehus. I tillegg vil vi vise hvilke bakterielle agens som gir sekvele.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	Akutt encefalitt
Sekvele påvist (%)	17,7	0,0	15,0
Median innleggelsestid (dager)	10	5	11

Tabell 15 De ulike sykdommenes alvorlighetsgrad.

(antall)	Bakteriell meningitt n=96	Serøs meningitt n=30	Akutt encefalitt n=40
Uni/ bilateral døvhets	11		
Epilepsi	2		3
Motorisk sekvele	4		
Psykisk forstyrrelse	1		
Hørsel-, syn- og konsentrasjonsvansker			3

Tabell 16 Type sekveler.

Vi har registrert pasientenes status ved utskrivelse, og de fleste pasientene var registrert som friske ved utskrivelse. Noen hadde normal bevissthet, og var friske, men noen hadde fortsatt hodepine, eller hadde sekvele etter sykdommen. 3 pasienter er registrert døde med bakteriell meningitt i perioden 1992 til 2004 i Nord- Norge. Den ene hadde oppvekst av H. Influenzae i CSF, den andre Streptokokker Gr B. Den tredje baserer diagnosen på funn i spinalvæsken som var 143 celler, 5310 mg/ml proteiner og CSF- glukose på 2,0. Denne spinalvæsken ble ikke dyrket, uvisst av hvilken grunn.

Agens i spinalvæsken	Sekvele påvist	
	Ja	Nei
Meningokokk gr A	0	1
Meningokokk gr B	3	17
Meningokokk gr C	0	13
Streptokokk gr A	0	1
Streptokokk gr B	0	2
S. Pneumoniae	8	10
H. Influenzae	2	13
Mycoplasma	1	0
Ingen påvist	4	20

Tabell 17 Agens og sekvele.

Vi ser altså her at blant pasientene med meningokokkmeningitt hadde bare 3 / 34 sekvele etter sykdommen, alle med gr. B meningokokker. Blant pasientene med pneumokokkmeningitt var det sekveler blant 8 av 18 pasienter.

Alle pasientene med serøs meningitt ble skrevet ut karakterisert som friske og fullstendig restituert. Ingen av pasientene ble innkalt til kontroll og det er ikke registrert sekvele hos noen av disse 30 pasientene.

34 av pasientene blant de med akutt encefalitt ble skrevet ut fullstendig restituert. 6 av pasientene ble skrevet ut med normal bevissthet, men viste tegn til sekvele (se tabell 17).

2.6 Sammenligning av funn ved bakteriell og serøs meningitt.

Sammenligningen av bakteriell meningitt og serøs meningitt er naturlig siden disse to tilstandene ligner hverandre klinisk. Vi sammenligner epidemiologi, klinikk, diagnostikk og prognose.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	P- verdi
Kjønn Gutt	56	22	0,1400
Jente	40	8	
Alder (mean) i år	3,3	7,7	< 0,0001
Dager innlagt (mean)	11,4	4,7	< 0,0001

Tabell 18 Epidemiologi

Pasientene med bakteriell meningitt er yngre og ligger lengre på sykehus.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	P- verdi
Hodepine	26/95	26/30	< 0,0001
Nakkestivhet	69/94	21/30	0,7160
Kramper	22/93	2/30	0,0410
Oppkast	28/95	5/30	0,4760
Feber	92/93	29/30	0,3950
Bevissthet	39/96	2/30	0,0010
Utslett	43/96	10/30	0,2670

Tabell 19 Diagnostikk – symptomer og funn.

Når man sammenligner klinisk presentasjon av sykdommene bakteriell og serøs meningitt i er det ingen signifikant forskjell med tanke på nakkestivhet, oppkast, feber, eller utslett.

Hodepine finner man signifikant hyppigere hos pasientene med serøs meningitt, kramper og nedsatt bevissthet er signifikant hyppigere hos pasienter med bakteriell meningitt.

Gjennomsnitt (mean)	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	P- verdi
Glukose ved innkomst	7,1	6,0	0,0680
Hvite ved innkomst	17,0	10,2	< 0,0001
CRP ved innkomst	159	23	< 0,0001
Max CRP	221	32	< 0,0001
PH ved innkomst	7,41	7,41	0,9170
LKC spinalvæske	30372	209	< 0,0001
			(MWU- test)
Protein i spinalvæske	1879	449	0,0010
Glukose i spinalvæske	2,2	3,5	< 0,0001

Tabell 20 Diagnostikk - laboratorieprøver.

Når vi sammenlignet bakteriell og serøs meningitt med tanke på hvilke utslag disse gir på laboratorieprøver er det ingen forskjell på glukose eller PH blant disse pasientene ved innkomst. Men det er signifikant forskjell i antall hvite, CRP, leukocytter i spinalvæsken, proteiner i spinalvæsken og glukose i spinalvæsken. Alle disse parametrene er høyere hos de med bakteriell meningitt med unntak av glukose i spinalvæsken som er signifikant lavere.

	Bakteriell meningitt	Serøs meningitt	P- verdi
Agens i spinalvæsken	71	8	< 0,0001
Agens påvist	80	10	< 0,0001

Tabell 21 Agens påvist.

Det er signifikant flere blant de med diagnosen bakteriell meningitt som får påvist agens.

2.7 Bakteriell meningitt: sammenligning av pasienter med funn og ikke funn av agens i spinalvæsken.

I dette kapitlet ønsker vi å se om det er noen forskjell på epidemiologi, klinikk eller laboratorieprøver når vi sammenligner pasientene med funn av CSF agens med de med ukjent agens.

	Periode innlagt				Total
	92-94	95-97	98-00	01-03	
Agens Ja	35	9	15	12	71
påvist Nei	8	8	8	1	25
Total	43	17	23	13	96

Tabell 22 Påvist agens vs periode innlagt.

Ved sammenligning av agens påvist i spinalvæsken for bakteriell meningitt i forhold til epidemiologi er det ingen forskjeller med tanke på fylke, kjønn eller dager innlagt (ikke fremstilt i tabell)

Gjennomsnitt	Med funn av agens i CSF	Ingen funn av agens i CSF	Signifikans (p-verdi)
CRP ved innkomst (mg/l)	170	126	Nei (0,0730)
Total hvite ved innkomst	17	18	Nei (0,5020)
Antall leukocytter i CSF	39158	5480	Nei (0,5020)
Protein i CSF (mg / l)	1892	1844	Nei (0,9290)
Glukose i CSF (mmol / l)	2,1	2,3	Nei (0,5320)
S- glukose (mmol / l)	7,2	6,6	Nei (0,3720)

Tabell 23 Sammenligning av laboratorieprøver.

Ved sammenligning av de med funn av agens i spinalvæsken og de uten funn (eller tatt prøve), ser vi av tabell 25 at det ikke er noen forskjell for bakteriell meningitt og akutt encefalitt. Blant de med serøs meningitt ser vi at det er signifikant forskjell blant pasientene for analysene av glukose i spinalvæsken, og blodglukose ved innkomst. Det er signifikant lavere spinalglukose blant de med ikke funn av agens som øker muligheten for at det er bakteriell agens, eventuelt mykoplasma.

3. Diskusjon

I dette kapitlet vil vi se på noen sentrale resultater og sammenligne disse med annen litteratur.

3.1 Epidemiologi

Bakteriell meningitt

Når det gjelder bakteriell meningitt er insidensen synkende. Denne trenden er også beskrevet i andre studier. Selv om vår studie har en høyere insidens per år enn punktstudier gjort tidligere, skyldes dette den høye andelen meningitter i perioden 1992 - 1994.

Meningittsykdom er vanligst blant de små barna, og det er hos disse barna det er vanskeligst å skille bakteriell og serøs meningitt. Både i engelske studier og i vår nordnorske studie finner vi at insidensen er høyest blant de små barna. Dette kan skyldes at denne aldersgruppen er generelt mer preget av infeksjonssykdom og gjennomgår en rekke sykdommer i tidlig barnealder.

Vaksinering av barn mot hib, kuma, meslinger og røde hunder har bidratt til senkningen av antall meningitter i Norge. De tre sistnevnte ser man ikke lenger, heller ikke i vår studie. Vi fant 15 tilfeller av Haemophilus Influenzae B. 14 av disse tilfellene fant sted i perioden 1992-1994. Det siste tilfellet fant sted i perioden 2001- 2003. Det er ukjent om dette barnet var vaksinert.

Serøs meningitt

Serøs meningitt er vanligst sensommer og høst, jevnt fordelt over hele perioden og ingen ulikheter med tanke på alder. Andre studier viser det samme(5).

Akutt encefalitt

I en finsk studie har man sett at akutt viral encefalitt er vanligst blant barn opp til 10 år. Dette ser vi også blant barna i Nord-Norge. Mellom fylkene er det store individuelle forskjeller. Det er mange ganger flere tilfeller diagnostisert i Nordland enn i Finnmark i perioden. Usikkert hva det skulle skyldes, det kan jo tenkes at diagnostisk aggressivitet varierer mellom fylkene.

3.2 Patogenese og etiologi

Bakteriell meningitt

Bakteriell meningitt kan skyldes en rekke ulike typer agens, men i Skandinavia er det hyppigste agens *Neisseria meningitidis*, oftest av type B. Slik er det også i studien vår. Pneumokokker er nest vanligste agens. Av de andre streptokokkene er type A sjelden, men det har vært et tilfelle i Nord-Norge i perioden vi har studert. Haemofilus Influenzae var vanlig før 1992, men er nå så å si utryddet. Til tross for det ser vi at det var et tilfelle i Nord-Norge i perioden 2001- 2003.

Serøs meningitt

Enterovirus regnes for å være hyppigste årsak til serøs meningitt. Dette bekrefter studien vår. Av de pasientene med diagnosen serøs meningitt har man hos kun 1/3 holdepunkter om utløsende agens. Avføringsprøve er et hjelpemiddel for å oppdage enterovirus, denne undersøkelsen er hos mange ikke utført.

Akutt encefalitt

Akutt encefalitt skyldes ofte enterovirus, VZV eller Herpesvirusene. I vår studie hadde vi positiv PCR på 2 spinalvæskeprøver, den ene med HSV og den andre VZV. Det ser ut som om man ikke har utnyttet det diagnostiske repertoar fullt ut.

3.3 Klinikk

Bakteriell meningitt

Det er sjelden nakkestivhet hos de minste barna, men relativt vanlig etter dette. Over 2 / 3 av barna i studien vår var nakkestive, men et klart hyppigere tegn blant barna > 3 år.

Nakkestivhet er et vanlig tegn på meningeal affeksjon, og viktig i klinikken av meningitt.

Utslett er ikke like vanlig og oppstod bare hos halvparten av pasientene våre. Men det er viktig å huske at det er vanligst med utslett hos de med meningokokk- sykdom. I tillegg kan utslett være vanskelig å vurdere og barn kan ha utslett av mange andre årsaker. Atopi og flere av de klassiske barnesykdommene gir utslett som er vanlige hos barn.

Serøs meningitt

Klinikken hos barna med serøs meningitt er ofte mildere i symptomene sammenlignet med bakteriell meningitt. Bakterielle meningitter fører i større grad til nedsatt bevissthet, og disse barna er generelt sykere. Diagnostisk har det tradisjonelt vært vanskelig å skille disse to tilstandene. I tillegg er det mange differensialdiagnoser å tenke på. Vi mistenker at noen av barna som har fått diagnosen bakteriell meningitt egentlig skulle fått diagnosen serøs meningitt.

Akutt encefalitt

Encefalitter presenterer seg i større grad med nedsatt bevissthet. Halvparten hadde kramper og hodepine. Bare en tredjedel hadde feber. En fjerdedel hadde nakkestivhet som gir mistanke om at det har dreid seg om meningoencefalitt.

3.4 Diagnostikk

Følgende undersøkelser foreslår vi som minimum ved mistanke om meningitt av serøs eller bakteriell opprinnelse;

- Grundig anamnese og klinisk undersøkelse
- Spinalvæske (dyrkning samt PCR på agens og analyse på celler, glukose og protein).
- Blod (blodkultur, serologi og infeksjonsparametre)
- Avførings- / halsprøve med dyrkning evt PCR

Ved mistanke om encefalitt bør man i tillegg ta et EEG og vanligvis MR.

3.5 Prognose

Bakteriell meningitt

I vår studie finner vi lavere dødelighet og mindre senskader enn andre studier har gjort. Dette kan skyldes rask diagnostikk og tidlig oppstart med behandling. Skal man beskrive senskader burde man dessuten gjøre en systematisk oppfølgingsstudie for å være nøye med å fange opp alle.

Serøs meningitt

De serøse meningittene er benigne med en relativt fredelig klinikk. Vi har ikke funnet noen med dokumenterte sekveler. Dette er viktig i forhold til de pårørende som ofte opplever sykehusinnleggelse og akuttbehandling av barnet sitt som dramatisk. Ved rask diagnostikk kan man berolige foreldrene med at dette dreier seg om serøs meningitt og at det er en ufarlig tilstand som ofte ikke trenger annet enn symptomatisk behandling.

Akutt encefalitt

Dette er en sjelden sykdom som tidligere er beskrevet med høy dødelighet og hyppige senskader. Vi finner at en del av pasientene får sekvele i form av epilepsi, eller hørselsproblemer.

Vedlegg

Diagnosesøk ICD-10: Fra 1.1.99- til 31.12.03

G00 (alle) Bakteriell meningitt, ikke klassifisert annet sted
G01 (alle) Meningitt ved bakteriesykdommer klassifisert annet sted
G02 (alle) Meningitt ved andre infeksjons- og parasittsykdommer klassifisert annet sted
G03 (alle) Meningitt som har andre og uspesifiserte årsaker
G04 (alle) Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt
G05 (alle) Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved sykdommer klassifisert annet sted
A32.1 Meningitt og meningoencefalitt som skyldes Listeria
A39.0 Meningokokkmeningitt
A81(alle) Atypiske virusinfeksjoner i sentralnervesystemet
A83 (alle) Virusencefalitt overført ved mygg
A84 (alle) Virusencefalitt overført ved flått
A85 (alle) Annen virusencefalitt, ikke klassifisert annet sted
A86 (alle) Virusencefalitt, uspesifisert
A87 (alle) Virus meningitt
A88 (alle) Andre virusinfeksjoner i CNS
A89 (alle) Uspesifisert virusinfeksjon i CNS
B00.3 Herpesmeningitt
B00.4 Herpesencefalitt
B01.0 Varicella meningitt
B01.1 Varicella encefalitt
B02.0 Zosterencefalitt
B02.1 Zostermeningitt
B05.0 Meslinger med encefalitt
B05.1 Meslinger med meningitt
B06.0 Rubella med nevrologiske komplikasjoner
B26.1 Kuma med meningitt
B26.2 Kuma med encefalitt
B34.1 Uspesifisert enterovirusinfeksjon
B97.1 Enterovirus som årsak til sykdom

Diagnosesøk ICD-9: Fra 1.1.92-31.12.98

320 (alle) Bakteriell meningitt
321 (alle) Meningitt forårsaket av andre organismer enn bakterier
322 (alle) Meningitt av uspesifisert årsak
323 (alle) Encefalitt diverse
036.0 Meningokokkmeningitt
036.1 Meningokokkencefalitt
047 (alle) Meningitt som følge av enterovirus
048 (alle) Andre virussykdommer i sentralnervesystemet
049 (alle) Andre ikke arbovirus sykdommer i sentralnervesystemet
062 (alle) Virusencefalitt overført med mygg
063 (alle) Virusencefalitt overført med flått
064 (alle) Virusencefalitt overført av andre årsaker
053 (alle) Herpes Zoster inkl. meningitt
054.3 Herpes encefalitt
054.7 Herpes meningitt
055.0 Meslinge encefalitt
056.0 Røde hunder CNS infeksjon
072.1 Kuma meningitt
072.2 Kuma encefalitt

Referanser

1. Gunnstein Norheim, Einar Rosenqvist, Preben Aavitsland, Dominique A. Caugant. Meningokokksjukdom i Afrika - epidemiologi og førebyggjning: Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1717 utgave.
2. Bjørn-Erik Kristiansen. Vaksine mot fattigdom: Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1717 utgave.
3. P. B. Baines and C. A. Hart: British Journal of Anaesthesia, 2003, Vol. 90, No. 1 72-83.
4. M H Beaman, S L Wesselingh: Acute community-acquired meningitis and encephalitis. MJA 2002; 176: 389-396.
5. Bottner Antje, Daneschnejad Said, Handrick Werner, Schuster Volker, Liebert Uwe Gerd, Kiess Wieland. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects: Pediatric Infectious Disease Journal. 21(12):1126-1132, December 2002.
6. M. Koskiniemi, M. Korppi, K. Mustonen, H. Rantala, M. Muttilainen, E. Herrgård, P. Ukkonen, A. Vaheri: Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. Eur J Pediatr (1997) 156: 541-545.
7. Norsk Elektronisk Legehåndbok: Infeksjoner > Meningitt / Encefalitt.
8. Leif Gjerstad og Ola Hunsbeth Skjeldal, Nevrologi fra barn til voksen, kap 38-39.
9. Bø K, Bruu AL. Økt forekomst av enterovirusmeningitt i Akershus i 2000. MSIS-rapport 2001;19.
10. A Christensen, SA Nordbø. Enterovirusinfeksjoner diagnostisert i Midt-Norge i perioden 1992-2001. Tidsskr Nor Lægeforen nr 22, 2003; 123: 3180-3.
11. Randolph SE. The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europa. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 1045-56.
12. A Britnun, E L Ford-Jones, M Petric, D Macgregor, H Heurter, S Nelson, G Johnson, S Richardson. Acute Childhood Encephalitis and Mycoplasma Pneumoniae: CID 2001;32 p 1874-1684.
13. Norsk Folkehelsinstitutt: Strategimøte mikrobiologisk diagnostikk ved virale CNS-infeksjoner 31. oktober 2002.

14. A Ramm-Pettersen, K-O Wathne. Varicella hos barn Tidsskr Nor Lægeforen nr. 8, 2001; 121: 956–9.
15. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis: Clin Infect Dis 2002 Jul; 35: 46-52.
16. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. J Neurovirol 2001;7:400–8.
17. Xu Yunhe, Zhaori Getu, Vene Sirkka, Shen Kunling, Zhou Yongtau, Magnius Lars O., Wahren Britta, Linde Annika. Prognostic factors in childhood acute encephalitis: Pediatric Infect dis J, 1991;10:441-6.
18. Feng H, Sun W, Wang W, Wang D. Postinfectious encephalitis: Chin Med J (Engl). 2003 Apr;116(4):602-4.
19. Theresa Y Chan, Anil V. Parwani, Angelique Wolf Levi, Syed Z. Ali. Mollaret's meningitis Diagnostic Cytopathology vol 28, No 5 p. 227-231.
20. R J Whitley, J W Gnann. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens: The Lancet; vol 359, feb 9 2002 p 507-513.
21. Bruu A-L. Virologisk diagnostikk ved akutt encefalitt Tidsskr Nor Lægeforening nr 6, 1996;116: 721-5.
22. L. Krogvold, KO Wathne: Behandling av alvorlige infeksjonssykdommer hos barn. Tidsskr Nor Lægeforen nr 4, 2004; 124: 484-7
23. S. Skrede, H. Sjursen, CO Solberg: Behandling av akutt bakteriell meningitt. Tidsskr Nor Lægeforen nr 28, 2001; 121: 3306-9.
24. Diagnostikk og behandling av infeksjoner hos barn, metodebok barneavd. UNN, Kap 3.2-3.3.
25. Felleskatalogen 2005, preparatomtale aciklovir.
26. Norsk Folkehelseinstitutt, www.fhi.no
27. Riemer G, Stenvik Ø, Dahl O-P, Slungaard S, Ringstad J, Bruu A-L. Encefalitt etter akutt Epstein-Barr-virusinfeksjon Tidsskr Nor Lægeforen nr. 15, 2001; 121: 1798–800.
28. K-O Wathne, H O Fjærli, T Flægstad, T G. Abrahamsen. Flere barn bør vaksineres mot pneumokokksykdom Tidsskr Nor Lægeforen nr. 9, 2003; 123: 1198–200
29. K L Davison, M E Ramsay: The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. Arch. Dis. Child. 2003; 88; 662-664.

30. Prognostic factors in childhood bacterial meningitis: *Acta Pædiatri* 84: 873-8. 1995.
31. Y Waisman, Y Lotem, M Hemmo, T Wietzen, B-Z Garty, M Mimouni. Management of children with aseptic meningitis in the emergency department: *Pediatric Emergency Care* vol. 15, no 5 p 314-7.
32. R R Hemphill, F Talavera, J S Huff, J Halamka, S H Plantz. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005 Jan;16(1):17-23.
33. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, Krause R, Assadian O. Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases *J Child Neurol.* 2004 Nov;19(11):865-71.
34. H El Bashir, M Laundry, R Booy *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-620.
35. X. Sáez-Llorens, G. McCracken, Jr. Bacterial meningitis in children *The Lancet* vol 361 june 21, 2003 2139-48.
36. www.radiologforeningen.no
37. Jenssen KT, Selnes LD, Flægstad et al. Invasive pneumokokkinfeksjoner hos barn fra Troms, Nordland og Sør-Trøndelag 1980-95. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:308-11.