

# Intrakraniell trycksänkande behandling vid akut bakteriell meningit ökade överlevnaden

**MARTIN GLIMÅKER**, med dr, överläkare, enheten för infektionssjukdomar, institutionen för medicin, Solna

**BIBI JOHANSSON**, specialistläkare, enheten för infektionssjukdomar, institutionen för medicin, Huddinge; båda Karolinska institutet och infektionskliniken

**HALLA HALLDORSODTIR**, specialistläkare

**MICHAEL WANECEK**, med dr, överläkare; båda anestesikliniken

**ADRIAN ELMI-TERANDER**, med dr, specialistläkare

**BO-MICHAEL BELLANDER**, docent, överläkare; båda klinisk neurovetenskap, sektionen för neurokirurgi; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

bo-michael.bellander@karolinska.se

Akut bakteriell meningit är ett livshotande tillstånd med risk för neurologiska sequelae [1-3], och en mortalitet på 40–60 procent har rapporterats hos medvetlösa patienter [4, 5]. Ofta föreligger ökat intrakraniellt tryck [6-9] som kan orsaka hjärnstamsinklämning [10]. Inom neurotraumatologin är trycksänkande behandling vid traumatiska hjärnskador väletablerad [11]. Lovande resultat från sådan behandling i samband med bakteriell meningit har rapporterats från mindre kontrollerade studier av svår bakteriell meningit [7-9], men robusta vetenskapliga bevis saknas [12, 13]. Vi testade hypotesen att behandling som sänker det intrakraniella trycket minskar mortaliteten vid akut bakteriell meningit hos vuxna.

## METOD

Patienter, 16–75 år, med akut bakteriell meningit inkluderades mellan september 2004 och januari 2012. Diagnosen fastställdes med positiv odling och/eller polymeraskedjereaktion i likvor, och/eller positiv blododling med bakterier associerade med akut bakteriell meningit (*S pneumoniae*, *N meningitidis*, *H influenzae*, *L monocytogenes*) tillsammans med likvorfynd (pleocytos och/eller laktatstegring och/eller sänkt likvor/serumkvot av glukos) och/eller kliniska tecken på akut bakteriell meningit (feber, huvudvärk och nackstyvhet). Inklusionskriterium var påverkat medvetande, definierat som Glasgow coma scale (GCS)  $\leq 10$  eller Reaction level scale (RLS)

»Tidig och adekvat handläggning är helt avgörande vid akut bakteriell meningit ...«

$\geq 3b$  (RLS 3 innefattande lokalisering av smärtstimuli motsvarande GCS 5 för motorisk reaktion) [7, 14].

Studien [15] godkändes av lokala etiska nämnden vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna och innefattade en retrospektiv analys av Svenska infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för akut bakteriell meningit som kontrollgrupp. Primärt utfallsmått var överlevnad efter 2 månader. Sekundärt utfallsmått var bestående neurologiska sequelae inklusive nytillkommen hörselnedsättning 2–6 månader efter insjuknandet.

**Interventionsgruppen** rekryterades prospektivt från sjukhus i Stockholm. Informerat samtycke erhöles från närmast anhörig. Totalt 59 patienter bedömdes preliminärt möjliga att inkludera i interventionsgruppen, men sju exkluderades: ej konfirmerad akut bakteriell meningit ( $n = 2$ ); svår koagulopati ( $n = 3$ ); död vid ankomst till sjukhuset ( $n = 1$ ); platsbrist på NIVA (neurointensivvårdsavdelning) ( $n = 1$ ). Interventionsgruppen bestod alltså av 52 patienter.

**Kontrollgruppen** utgjordes av patienter som inkommit till läns- eller universitetssjukhus utanför Stockholm. Dessa inkluderades retrospektivt baserat på prospektivt registrerade kliniska data i Svenska infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för akut bakteriell meningit. Av 651 patienter som registrerats i kvalitetsregistret under den aktuella inklusionsperioden uppfyllde 149 (23 procent) kriterierna för inklusion, det vill säga purulent meningit med sänkt medvetandegrad. För att undvika snedvridning exkluderades patienter: 1) som inte behandlats enligt nationella riktlinjer med initiala steroider och adekvata antibiotika ( $n = 4$ ); 2) som inte behandlats på intensivvårdsavdelning med respirator och sedering ( $n = 3$ ); 3) från Stockholmsregionen där NIVA inte kontaktats för inklusion i interventionsgruppen ( $n = 12$ ); 4) som erhöles behandling på annan NIVA utanför Stockholm ( $n = 20$ ); 5) som preliminärt var inkluderade i interventionsgruppen ( $n = 57$ ).

Slutligen kom 53 patienter att utgöra kontrollgrupp. Ingen av dessa patienter hade nekats trycksänkande behandling på annan NIVA på grund av dålig prognos och således inte riskerade att oförtjänt försämra utfallet för kontrollgruppen. Medvetandegraden bedömdes med GCS hos samtliga interventionspatienter samt i 14 kontrollfall, medan 39 kontrollfall bedömdes med RLS.

## Intensivvård och trycksänkande behandling

Alla kontrollpatienter behandlades på intensivvårdsavdel-

### FAKTA 1. Glasgow outcome scale, GOS [4].

**GOS 1.** Patienten är avliden.

**GOS 2.** Persisterande vegetativt tillstånd. Patienten är inte kontaktbar och helt hjälpberoende.

**GOS 3.** Svåra bestående men. Patienten är beroende av andras hjälp dagligen pga hjärnskadorna.

**GOS 4.** Medelsvåra bestående men. Patienten är ej beroende av daglig tillsyn men oförmögen till tidigare livsföring.

**GOS 5.** Återställd. Vissa mindre sequelae såsom yrsel, koncentrationssvårigheter och huvudvärk kan förekomma.

### SAMMANFATTAT

**Intrakraniellt trycksänkande** behandling av patienter med samhällsförvärd bakteriell meningit och påverkad medvetandegrad minskar mortaliteten och ökar andelen helt återställda jämfört med konventionell intensivvårdsbehandling.

**Trots avsaknad av en** randomiserad studie förordar vi därför att man tidigt överväger trycksänkande behandling på neurointensivvårdsavdelning av vuxna meningitpatienter med svårt påverkad medvetandegrad vid ankomst till sjukhus.

**TABELL 1. Demografiska och kliniska data, laboratorievärden och etiologi för interventions- och kontrollgrupperna påvisade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende någon av parametrarna, inklusive Reaction level scale (RLS) konverterad från Glasgow coma scale (GCS) i interventionsgruppen [15]. Där data saknas anges antalet patienter inom klammer.**

	Interventionsgrupp; n=52	Kontrollgrupp; n=53	P-värde <sup>e</sup>
Kvinnor/män	28/24	24/29	0,44
Ålder (median)	16–74 (55)	18–74 (58)	0,74
Immunsupprimerad	20 <sup>a</sup> = 38 %	[n = 52] 15 <sup>b</sup> = 29 %	0,41
Duration av CNS-symtom före ankomst till sjukhus	[n = 51]	[n = 48]	
>24 h	6 = 12 %	5 = 10 %	1,00
12–24 h	15 = 29 %	17 = 35 %	0,67
<12 h	30 = 59 %	26 = 54 %	0,69
Krampanfall vid ankomst till sjukhus	13 = 25 %	[n = 51] 11 = 22 %	0,82
GCS ≤ 7/RLS ≥ 5 vid ankomst till sjukhus	27 = 52 %	21 = 40 %	0,24
GCS ≤ 4/RLS = 8 vid ankomst till sjukhus	5 = 10 %	3 = 6 %	0,49
Spinalt likvortryck >400 mm H <sub>2</sub> O vid ankomst till sjukhus	[n = 21] 20 = 95 %	[n = 10] 9 = 90 %	1,00
Median (spridning) likvorceller × 10 <sup>6</sup> /l vid ankomst till sjukhus	[n = 47] 2 400 (7–34 100)	[n = 44] 2 550 (10–30 500)	
<1 000	16 = 34 %	16 = 36 %	0,83
<100	4 = 9 %	5 = 11 %	0,73
Median (spridning) likvorlaktat mmol/l vid ankomst till sjukhus	[n = 43] 12,4 (6,0–30,8)	[n = 33] 14,6 (5,0–33,0)	0,92
Trombocyter × 10 <sup>9</sup> /l i blod vid ankomst till sjukhus		[n = 51]	
<100	10 = 19 %	6 = 12 %	0,42
<50	0	2 = 4 %	0,24
Tid från ankomst till primärsjukhus till start av behandling med antibiotika och steroider			
<2 h	37 = 71 %	29 = 56 %	0,71
<1 h	17 = 33 %	19 = 37 %	0,84
S pneumoniae	41 = 79 %	36 = 68 %	0,27
N meningitidis	8 = 15 %	8 = 15 %	1,00
Andra bakterier	3 <sup>c</sup> = 6 %	9 <sup>d</sup> = 17 %	0,12

<sup>a</sup>Malignitet/immunsuppression: n=10; alkoholism: n=5; diabetes: n=3; splenektomi: n=1; likvorläckage: n=1  
<sup>b</sup>Malignitet/immunsuppression: n=5; alkoholism: n=3; diabetes: n=3; splenektomi: n=2; likvorläckage: n=2  
<sup>c</sup>S aureus: n=2; L monocytogenes: n=1  
<sup>d</sup>S aureus: n=4; H influenzae: n=2; L monocytogenes: n=1; S pyogenes grupp C: n=1; E cloacae: n=1  
<sup>e</sup>Fishers exakta test (tvåsvansat) för proportioner och Students t-test för normalfördelade värden

ningar med adekvata antibiotika och steroider samt intensivvård i linje med aktuella rekommendationer avseende akut bakteriell meningit [12].

Interventionspatienterna respiratorbehandlades och genomgick datortomografi (DT) av hjärnan varefter ett ventrikeldränage anlades för monitorering av det intrakraniella trycket (n = 50). Fyra patienter erhöll intraparenkymal tryckmätare (Codman, Johnson och Johnson Nordic AB, Stockholm) på grund av sammanfallet ventrikelsystem (n = 2), tekniska problem (n = 1) och medelsvår koagulopati (n = 1). Intrakraniellt tryck och cerebralt perfusionstryck registrerades kontinuerligt i ett datoriserat övervakningssystem (ICU-pilot, µ-dialysis AB, Solna) med patienterna i 30° höjd huvudända. Behandlingsmål var intrakraniellt tryck <20 mm Hg och cerebralt perfusionstryck >50 mm Hg. Intrakraniell hypertension definierades som intrakraniellt tryck >20 mm Hg i mer än 5 minuter.

Det intrakraniella trycket sänktes vanligen genom dränering av likvor via ventrikeldränage. Cerebralt ödem behandlades med hyperton koksaltlösning. Intrakraniell hypertension orsakad av högre cerebralt blodflöde än vad den cerebrala metabolismen kräver, så kallad hyperemi, diagnostiserades med transkraniell doppler och/eller jugularisbulbmonitorering och behandlades med moderat hyperventilation (pCO<sub>2</sub> 4,0–4,5 kPa) för att på så sätt åter få balans mellan cerebralt blodflöde och metabolism. Paracetamolresistent feber behandlades med extern kylning (Thermo-wrap). 1 g metylprednisolon intravenöst eller barbituratcoma användes vid några enstaka

tillfällen mot behandlingsresistent intrakraniell hypertension.

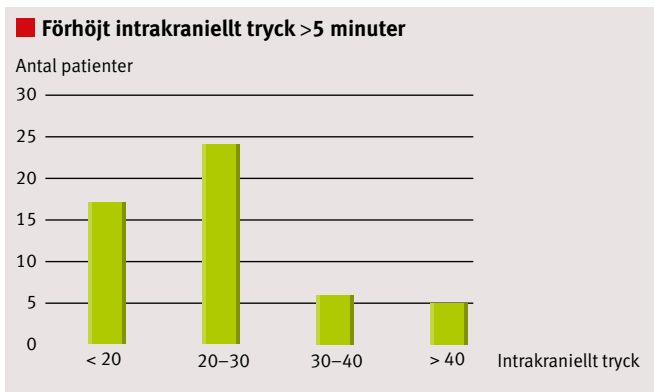
### Kliniska kontroller och uppföljning

Kliniska och etiologiska data, laboratoriefynd, medvetandegrad, samt durationen mellan ankomst och påbörjad antibiotika- och steroidbehandling registrerades prospektivt i Svenska infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för akut bakteriell meningit (Tabell 1). DT-undersökning av skallev genomfördes på samtliga interventionspatienter och på 50 av 53 i kontrollgruppen. EEG utfördes som kontinuerlig monitorering vid barbituratkomabehandling, men även i utvalda fall för att utesluta icke konvulsiv status epilepticus. Uppföljning av Glasgow outcome scale (GOS) (Fakta 1), neurologiska sequelae och hörselpåverkan genomfördes 2–6 månader efter utskrivning i enlighet med kvalitetsregistret. Audiometri genomfördes på vissa patienter baserat på klinisk grund.

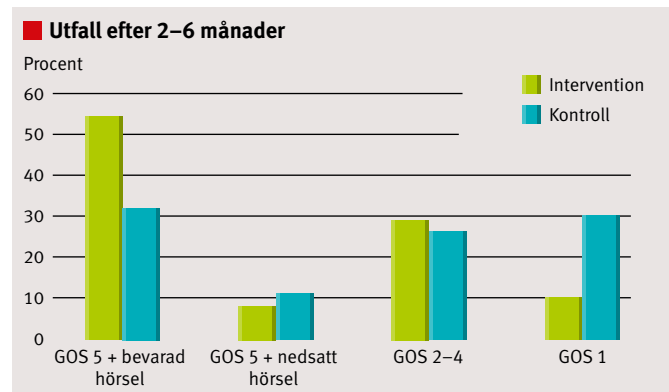
### Statistisk analys

Beräkning av statistisk styrka baserades på mortalitetsdata i litteraturen på 40 procent för patienter med akut bakteriell meningit och svårt påverkad medvetandegrad [5, 7–9]. En hypotetisk mortalitet på 20 procent bedömdes möjlig med trycksänkande neurointensivvård. Minst 50 patienter beräknades till respektive grupp för att nå en sannolikhet på 80 procent att detektera en skillnad på 20 procentenheter i mortalitet med 95 procentens konfidensintervall. Fishers test användes avseende utfall, demografi, etiologi och kliniska data och Stu-

## KLINIK &amp; VETENSKAP ORIGINALSTUDIE



**Figur 1.** Maximalt intrakraniellt tryck i mer än 5 minuter under vårdtiden på NIVA efter initial operation (n=52).



**Figur 2.** Utfall efter 2–6 månader i interventions- och kontrollgrupperna. GOS = Glasgow outcome score. Dubbelsidigt Fishers test användes för att jämföra grupperna.

dents t-test för laboratorievärden och multivariatanalys för att analysera möjliga skillnader i »case-mix« mellan studiegrupperna.

## RESULTAT

Demografi, etiologi, klinik- och laboratoriedata uppvisade ingen signifikant skillnad mellan grupperna (Tabell I). DT-undersökning av skalle visade tillklämda sulci, hjärnödem, komprimerade basala cisterner eller hydrocephalus hos 22 av 52 (42 procent) interventionspatienter. I kontrollgruppen saknades DT-fynd då dessa inte rapporteras in till kvalitetsregistret. Tid mellan ankomst till sjukhus och påbörjad mätning av det intrakraniella trycket var 8 timmar och 26 minuter i median (spridning: 1 h 27 min–96 h), och trycket mättes under 5 dygn i median (spridning: 1,5–16 dygn).

### Intrakraniellt tryck i interventionsgruppen

Fem patienter behandlades med mannitol vid ankomst till sjukhuset på grund av tecken till mycket kraftig stegring av det intrakraniella trycket (helt komprimerade sidoventriklar eller lumbalt likvortryck >50 cm H<sub>2</sub>O) (Tabell II). Högt intrakraniellt tryck noterades under operationen hos 38 patienter (79 procent) då likvor tömdes under tryck när ventrikeldrånaget applicerades. På NIVA uppvisade 35 av 52 patienter (67 procent) förhöjt intrakraniellt tryck (>20 mm Hg >5 minuter), men ytterligare 11 patienter behandlades med likvordrånage för kortvarig tryckökning (>20 mm Hg <5 minuter) (Figur 1). Totalt genomfördes likvordrånage hos 46 av 52 patienter (88 procent). Högsta intrakraniella tryck noterades regelmässigt under de första 48 timmarna, förutom hos en patient med högsta tryck under dygn tre. Tre av fyra patienter med intraparenkymatös tryckmätare (Codman) behandlades med annan trycksänkande behandling än likvordrånage.

### Kliniskt utfall

Interventionsgruppen uppvisade signifikant lägre mortalitet (5/52 = 10 procent) än kontrollgruppen (16/53 = 30 procent; relativ riskreduktion 68 procent; P < 0,05) (Figur 2), samt en signifikant högre andel helt återställda patienter (GOS 5 + bevarad hörsel 28/52; 54 procent) jämfört med kontrollgruppen (17/53; 32 procent). Av de 28 patienterna i interventionsgruppen som blev helt återställda uppvisade 19 (68 procent) signifikant intrakraniell hypertension på NIVA, och hos ytterligare fyra patienter noterades förhöjt intrakraniellt tryck under den initiala operationen. Patienterna som avled uppvisade fler episoder med tryck >20 mm Hg >5 minuter i förhållande till dem som överlevde (P < 0,01). Hos tre av de fem avlidna patienterna omöjliggjorde komprimerade ventriklar dränering av likvor. Flertalet dödsfall inträffade första veckan (3 av 5 i

**TABELL II. Trycksänkande behandling i interventionsgruppen (n = 52). NIVA = neurointensivvårdsavdelning.**

Ventrikeldrånage (n = 48), Codman (n = 4)	n	%
Mannitol före intervention	5	10
Likvordrånage peroperativt	48	92
Likvordrånage på NIVA	46	88
Hyperosmolär behandling	21	40
Hyperventilation	13	25
Extern kylning	9	17
Metylprednisolon	3	6
Barbituratkoma	2	4
Ingen trycksänkande behandling utöver sedering, mekanisk ventilation och 30° höjd huvudända	3	6

interventionsgruppen och 11 av 16 i kontrollgruppen), och samtliga dödsfall inträffade inom fyra veckor. Dödsorsaken var cerebral inklämning hos 4 av 5 (80 procent) i interventionsgruppen och 13 av 16 (81 procent) i kontrollgruppen. I övriga dödsfall bedömdes orsaken vara septisk chock och/eller multiorgansvikt. Två av de avlidna i interventionsgruppen och 6 i kontrollgruppen var immunsupprimerade (Tabell I). Streptococcus pneumoniae var agens hos samtliga avlidna i interventionsgruppen och hos 9 av 16 i kontrollgruppen. Mortaliteten hos de som genomgick lumbalpunktion (LP) var 6 procent (3/47) i interventionsgruppen och 27 procent (12/44) i kontrollgruppen. Ingen av dessa patienter avled inom 24 timmar efter LP, och i interventionsgruppen noterades ingen signifikant klinisk försämring kort tid efter LP.

## DISKUSSION

Akut bakteriell meningit är en utmaning för klinikern, speciellt om medvetlöshet föreligger vid ankomst till sjukhus, då mortalitet på upp emot 62 procent noterats [4, 5]. I gruppen med trycksänkande behandling var mortaliteten lägre än i kontrollgruppen (10 procent respektive 30 procent), och andelen helt återställda högre (54 procent jämfört med 32 procent). Två tredjedelar av patienterna som blev helt återställda uppvisade kraftigt förhöjt intrakraniellt tryck under vårdtiden, vilket vittnar om vikten av trycksänkande behandling. Som i tidigare studier noterades de högsta trycken tidigt under sjukdomsförloppet [7–9], extrema trycknivåer hos de avlidna [8–10], och cerebral herniering/infarcering var dominerande dödsorsak [6–9]. I linje med tidigare studier [10, 16] uppvisade patienterna som dog en mycket aggressiv bakteriell meningit. Dekompressiv kraniektomi med överlevnad har beskrivits i ett fåtal liknande fall [17].

Orsaken till ökat intrakraniellt tryck vid akut bakteriell

meningit är multifaktoriell. Frisättning av bakteriella komponenter med åtföljande inflammatoriskt svar, ökad permeabilitet över blod-hjärnbarriären med utveckling av extracellulärt ödem, påverkad absorption av likvor med ökad likvorum, utveckling av cytotoxiskt hjärnödem och ökat cerebralt blodflöde bidrar till förhöjt tryck [18]. Vår studie visar att högt intrakraniellt tryck är en viktig orsak till mortalitet och morbiditet vid akut bakteriell meningit och att trycksänkande behandling signifikant kan påverka utfallet positivt, vilket stämmer med resultat från tidigare studier [7, 8].

### Tidig handläggning avgörande

Utöver likvordränage genomfördes även osmoterapi med hypertont koksaltlösning [9] och hyperventilation vid hyperemi hos flera patienter [7]. Dessa behandlingsmodaliteter kräver tryckmonitorering. Svår koagulopati (n = 3) är en begränsande faktor för ventrikeldränage då intrakraniella ingrepp är riskfyllda. I fall med mer modest koagulationspåverkan kan dock en intraparenkymatös tryckmätare övervägas [9]. Tidig och adekvat handläggning är helt avgörande vid akut bakteriell meningit, vilket uppnåddes genom tidig LP i många fall i denna studie. Några komplikationer till LP kunde inte noteras. Komplikationer till ventrikeldränage i form av blödning och infektion är välkända [19, 20], men ingen patient i föreliggande studie drabbades av detta.

Avsaknaden av randomisering är en begränsning i vår studie. Hos majoriteten av kontrollpatienterna bedömdes medvetandegrad enligt RLS medan alla i interventionsgruppen bedömdes enligt GCS, vilket kan leda till missförstånd, men GCS kan konverteras tillförlitligt till RLS [14]. I Svenska infektionsläkarförningens kvalitetsregister för akut bakteriell meningit anges endast RLS 3, varför vi kontrollerat i respektive journal huruvida det var 3a eller 3b. Förekomst av komorbiditet i de båda grupperna registrerades inte i kvalitetsregistret före 2008 varför vi inte kunnat inkludera denna information. Kontrollpatienterna saknade vidare studieprotokoll varför vård och behandlingsrutiner kan skilja sig mellan centra genom olika lokala protokoll. I Stockholm missades 12 patienter för neurointervention på NIVA, och 20 patienter exkluderades från kontrollgruppen på grund av NIVA-behandling utanför Stockholm. Man kan inte säkert utesluta att detta lett till viss snedfördelning.

Trots detta måste de två grupperna betraktas som jämför-

bara. Alla kontrollpatienter behandlades adekvat med antibiotika, steroider och konventionell intensivvård i enlighet med gällande riktlinjer. Någon snedfördelning i materialet avseende fall med mycket försenad start med antibiotika och steroidbehandling har inte kunnat påvisas. Ingen patient i kontrollgruppen nekades trycksänkande behandling på grund av dålig prognos. Den stora vinsten i minskad mortalitet och morbiditet talar för trycksänkande neurointensivvård av selekterade patienter med akut bakteriell meningit. Trots avsaknad av en randomiserad studie förordar vi därför att man tidigt överväger trycksänkande behandling på neurointensivvårdsavdelning av vuxna meningitpatienter med svårt påverkad medvetandegrad vid ankomst till sjukhus.

Avslutningsvis visar denna studie vikten av interdisciplinärt samarbete mellan infektionsläkare, neurokirurger och neurointensivvårdsläkare vid svår bakteriell meningit med medvetandepåverkan.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Artikeln är en svensk version av referens 15.*

### SUMMARY

To evaluate the efficacy of intracranial pressure (ICP)-targeted treatment, compared to standard intensive care, in adults with community acquired acute bacterial meningitis (ABM) and severely impaired consciousness, a prospectively designed intervention-control comparison study was performed. Included were patients with confirmed ABM and severely impaired mental status on admission. Fifty-two patients, given ICP-targeted treatment at a neuro-intensive care unit, and 53 control cases, treated with conventional intensive care, were included. All patients received intensive care with mechanical ventilation, sedation, antibiotics and corticosteroids according to current guidelines. ICP-targeted treatment was performed in the intervention group, aiming at ICP <20 mmHg and a cerebral perfusion pressure of >50 mmHg. The mortality was significantly lower in the intervention group compared to controls, 5/52 (10%) versus 16/53 (30%). Furthermore, only 17 patients (32%) in the control group fully recovered, compared to 28 (54%) in the intervention group. Early neuro-intensive care using ICP-targeted therapy reduces mortality and improves the overall outcome in adult patients with ABM and severely impaired mental status on admission.

### REFERENSER

- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016-25.
- van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1623-4.
- Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. 2008;57:449-54.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-4.
- Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, et al. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:348-54.
- Kramer AH, Bleck TP. Neurocritical care of patients with central nervous system infections. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:201-11.
- Edberg M, Furebring M, Sjölin J, et al. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:732-9.
- Grände PO, Myhre EB, Nordström CH, et al. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:264-70.
- Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, et al. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:384-90.
- Winkler F, Kastenbauer S, Yousry TA, et al. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *J Neurol*. 2002;249:1292-7.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS; Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S37-44.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44-53.
- van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693-702.
- Starmark JE, Stålhammar D, Holmgren E, et al. A comparison of the Glasgow Coma Scale and the Reaction Level Scale (RLS85). *J Neurosurg*. 1988;69:699-706.
- Glimåker M, Johansson B, Halldorsdottir H, et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91976.
- Akpede GO, Ambe JP. Cerebral herniation in pyogenic meningitis: prevalence and related dilemmas in emergency room populations in developing countries. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:462-9.
- Bordes J, Boret H, Lacroix G, et al. Decompressive craniectomy guided by cerebral microdialysis and brain tissue oxygenation in a patient with meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:130-3.
- Scheld WM, Koedel U, Nathan B, et al. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 2:S225-33.
- Gardner PA, Eng J, Atteberry D, et al. Hemorrhage rates after external ventricular drain placement. *J Neurosurg*. 2009;110:1021-5.
- Scheithauer S, Burgel U, Ryang YM, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1381-5.