

Tuberkulöse Meningitis

Andreas Holbro^a, Giorgio Tamborrini^b, Thomas Bregenzner^c, Marc Michot^d

^a Medizinische Klinik, Universitätsspital Basel, ^b Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, ^c Infektiologie, Kantonsspital Aarau,

^d Medizinische Intensivstation, Kantonsspital Aarau

Summary

Tuberculous meningitis

The case is reported of a 74-year-old patient presenting at the emergency department with confusion and fever. The initial diagnosis was pneumonia and empiric antibiotic therapy was started. The patient's condition worsened and urinary incontinence developed. Lumbar puncture was performed and tuberculous meningitis was diagnosed when mycobacteria were detected in cerebrospinal fluid both by polymerase chain reaction and detection of mycobacteria in acid-proof staining. Antituberculous therapy was initiated immediately. Tuberculous meningitis and current therapy recommendations are reviewed and discussed.

Fallbeschreibung

Ein 74-jähriger aus der Schweiz stammender Mann ohne Grunderkrankungen wurde uns wegen eines seit vier Tagen bestehenden Verwirrheitszustandes zugewiesen.

Er war zeitlich desorientiert, hatte einen Strabismus, einen ataktischen Gang und fehlende Achillessehnenreflexe beidseits. Der Allgemeinzustand war reduziert, und der Mann hatte axillär 38,8 °C Fieber. Der Kreislauf war kompensiert, es bestanden keine pathologischen Herzgeräusche. Pulmonal wurden frühinspiratorische Rasselgeräusche links basal auskultiert. Das Abdomen war unauffällig. Perianal bestanden kleine Ulzerationen. Die Lymphknotenstationen waren frei.

Aus der persönlichen Anamnese war eine unklare Pleuritis vor ungefähr 40 Jahren bekannt. Ob je eine Tuberkulose diagnostiziert oder therapiert

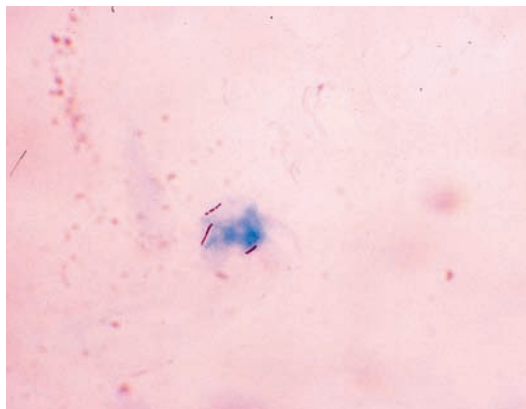


Abbildung 1

Mykobakterien in der Ziehl-Neelsen-Färbung (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Ivo Heinzer, Mikrobiologisches Institut, Kantonsspital Aarau).


worden war, wusste der Patient nicht. Ausserdem war er im Frühling 2004 von einer Zecke gebissen worden und hatte vor Jahren eine einseitige Augenverätzung erlitten. Die Umgebungs- und Familienanamnese war unauffällig. An Medikamenten nahm der Patient Acetylsalicylsäure (100 mg täglich) und Diclofenac (50 mg) bei Bedarf ein.

Die Laboruntersuchungen zeigten folgende pathologischen Befunde: BSR: 21 mm/h; Na: 123 mmol/L (N: 136–146 mmol/L); Serumosmolalität: 264 mosmol/L (N: 280–300 mosmol/L); Gesamtkreatinkinase: 655 IU/L (N: 35–235 IU/L) und Aspartataminotransferase: 40 IU/L (N: 15–37 IU/L). Das Blutbild und das CRP waren normal. Die Urinosmolalität betrug 456 mosmol/kg (N: 50–1400 mosmol/kg). In der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax bestand ein diskretes Infiltrat links basal.

Computertomographisch konnten keine intrakraniellen Pathologien dargestellt werden. Aufgrund des klinischen und konventionell radiologischen Verdachts auf eine Pneumonie wurde mit Amoxicillin/Clavulansäure (2,2 g intravenös alle acht Stunden) und Clarithromycin (500 mg peroral alle zwölf Stunden) behandelt.

Innerhalb von 48 Stunden nahm die Verwirrtheit des Patienten zu. Im Mini-Mental-Test erreichte er lediglich 8 Punkte (N: >25 Punkte). Zusätzlich trat eine Urininkontinenz auf. Das EEG ergab mittelschwere diffuse Allgemeinveränderungen ohne Herdbefunde. Die Lumbalpunktion zeigte einen xanthomatösen Liquor mit 510/mm³ Leukozyten, davon 456/mm³ Mononukleäre (N: <5/mm³) und 54/mm³ Polynukleäre (N: <5/mm³), die Glukose war erniedrigt bei 1,19 mmol/L (die gleichzeitige Serumglukose betrug 6,7 mmol/L, der Liquor/Serum-Quotient 0,18), das Laktat im Liquor lag bei 8,5 mmol/L (N: 0,6–2,2 mmol/L), das Gesamtprotein bei 2,2 g/L (N: 0,15–0,45 g/L).

Aufgrund dieser Befunde wurde die empirische antibiotische Therapie für eine Meningoenzephalitis auf Ceftriaxon (2 g intravenös alle zwölf Stunden), Amoxicillin (2 g intravenös alle vier Stunden) (gegen Listerien) und Acyclovir (750 mg intravenös alle acht Stunden) (gegen Herpes simplex) umgestellt. Urin- und Blutkulturen sowie die Serologien für Borrelien, Lues, Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus, Frühsommer-Meningoenzephalitis und HIV im Serum waren negativ.

Die Ziehl-Neelsen-Färbung des Liquors zeigte säurefeste Stäbchen (Abb. 1 ). Die PCR auf *Mycobacterium tuberculosis complex* war positiv.

Diese Befunde wurden im Verlauf kulturell bestätigt. In der bronchoalveolären Lavage und im Abstrich der analen Ulzerationen konnte *Mycobacterium tuberculosis complex* ebenfalls mittels PCR bestätigt werden. Kulturell wurde *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen. Die Resistenzprüfung zeigte eine Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol.

Zusammenfassend ergab sich die Diagnose einer disseminierten Tuberkulose mit Meningoenzephalitis, pulmonaler und kutaner Beteiligung (*Lupus vulgaris*), wahrscheinlich als Reaktivierung einer residuellen latenten Tuberkulose nach einer Pleuritis tuberculosa vor 40 Jahren.

Der Patient wurde isoliert und eine Therapie mit Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid (Rifater®) und Ethambutol (Myambutol®) eingeleitet. Vitamin B₁ und B₆ wurden substituiert und zusätzlich Prednisolon (50 mg/d peroral) eingesetzt.

Nach zwei Wochen waren die bronchoalveoläre Lavage und die analen Abstriche sowohl im Direktpräparat als auch in der PCR negativ, und die Isolation wurde aufgehoben.

Beim Übertritt in die Rehabilitation zeigte der Patient auch noch nach vier Wochen eine Verlangsamung sowie eine fluktuierende Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung.

Diskussion

Die Inzidenz der Tuberkulose ist in der Schweiz in den letzten 15 Jahren zurückgegangen. Waren es 1990 über 800 Tuberkuloseerkrankungen, wurden 2004 noch 593 Fälle gemeldet. Die Gesamtinzidenz betrug 2004 8/100 000 und bei Personen schweizerischer Nationalität 3,6/100 000. Global liegt die Tuberkuloseinzidenz bei 140/100 000, in Indien sogar bei 168/100 000 (Quelle: WHO, 2003).

Eine Beteiligung des ZNS ist eine seltene Manifestation der Tuberkulose. In der Schweiz wurden dem Bundesamt für Gesundheit zwischen 2001 und 2004 14 Fälle (1% aller gemeldeten Tuberkulosefälle) gemeldet [1].

Die Klinik der tuberkulösen Meningoenzephalitis ist unspezifisch. Häufig zeigen sich in einer zwei- bis dreiwöchigen Prodromalphase Symptome wie Unwohlsein, Schwäche, Kopfschmerzen, Fieber und Persönlichkeitsveränderungen. Später stehen persistierende Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Meningismus und zuletzt neurologische Ausfälle, Koma sowie Krampfanfälle im Vordergrund. Diese Symptomvielfalt kann eine frühe Diagnose erschweren und die Einleitung der Therapie verzögern. Unbehandelt führt die Krankheit durchschnittlich innerhalb von fünf bis acht Wochen zum Tod. Trotz Behandlung beträgt die Mortalität ungefähr 30%.

Um die Diagnose stellen zu können, ist eine Liquorpunktion unerlässlich. Diese zeigt eine mono-

nukleäre Pleozytose (100–500/mm³), ein erhöhtes Gesamteiweiss (zwischen 1 und 5 g/L) sowie eine tiefe Glukose (<2,5 mmol/L). Der Liquor wird mittels Ziehl-Neelsen-Färbung (Nachweis von säurefesten Stäbchen, Abb. 1) und Kultur (Goldstandard für die Differenzierung der Spezies, aber zeitaufwendig) untersucht, wobei die Sensitivität dieser Abklärungen von der Keimdichte abhängt. Eine Resistenzprüfung ist unerlässlich. Die PCR (Resultat innerhalb von 24 h; Sensitivität im allgemeinen etwas geringer als jene der Kultur, ungefähr 60–70% bei negativer Mikroskopie) hilft, um frühzeitig *Mycobacterium tuberculosis complex* von anderen Mykobakterien zu unterscheiden [3].

Weltweit zeigen tuberkulöse Mykobakterien gemäss WHO [2] in etwa 10% der Fälle eine Resistenz gegen mindestens ein Tuberkulostatikum. Für die empirische Therapie ist es essentiell, die Resistenzlage aus der Herkunftsregion des Patienten zu berücksichtigen.

Prinzipiell wird bei der Tuberkulose des ZNS eine längere Therapiedauer als bei den anderen Manifestationen empfohlen. Alle Patienten sollten initial mit Isoniazid (5 mg/kg KG), Rifampicin (10 mg/kg KG), Pyrazinamid (25 mg/kg KG) und Ethambutol (15 mg/kg KG) oder Streptomycin (15 mg/kg KG) behandelt werden [3]. Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid sind bakterizid. Aus diesem Grund sollte der allgemeine Begriff «Tuberkulostatika» durch «Antituberkulotika» ersetzt werden.

Die Antituberkulotika penetrieren unzuverlässig durch die Blut-Hirn-Schranke. Gut dokumentiert ist die Penetration für Isoniazid und Streptomycin, weniger gut für Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol, die vor allem bei entzündeten Meningen eindringen. Analog zur pulmonalen Tuberkulose wird nach zwei Monaten, wenn keine Resistenz vorliegt, auf eine Zweierkombination aus Isoniazid und Rifampicin umgestellt. Die notwendige Dauer der Therapie wurde bisher nicht durch grosse randomisierte Studien untersucht. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt gemäss europäischen Empfehlungen zwölf Monate [3, 4]. Dabei erfolgt die Vierfachtherapie während zwei Monaten, die Konsolidierungsphase der Therapie wird während zehn Monaten fortgeführt. Eine längere Therapie (18–24 Monate) ist bei einer Multiresistenz zu erwägen.

Eine grössere, randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie mit 545 Patienten aus Vietnam [5] hat den Effekt von zusätzlichem Dexamethason in der Behandlung der tuberkulösen Meningitis auf Mortalität und schwere Invalidität untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität, jedoch kein relevanter Unterschied im neurologischen Outcome nach neun Monaten Beobachtungszeit. In der Behandlungsgruppe wurden weniger antituberkulotikaassoziierte Nebenwirkungen beobachtet. Pathophysiologisch wurde durch die ste-

roidvermittelte Hemmung der proinflammatorischen Reaktion der Gewebeschaden minimiert. Zusammenfassend führen die unspezifischen Initialsymptome der tuberkulösen Meningoenzephalitis häufig zu einer Verzögerung von Diagnose und Therapie. Die Prognose ist abhängig

von einer frühen Therapie. Zusätzlich zur anti-tuberkulösen Behandlung sind Steroide zur Reduktion der inflammatorischen Reaktion und zur Verbesserung der Prognose indiziert.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Holbro
Innere Medizin
Universitätsklinik
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
aholbro@uhbs.ch

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Tuberkulose in der Schweiz: 2001–2004. Bulletin. 2006;22(22):428–33.
- 2 World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO; 2004.
- 3 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Lungenliga Schweiz. Handbuch Tuberkulose. 2. Auflage. Bern: BAG; 2007.
- 4 Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003;52:1–77 (No. RR-11).
- 5 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51.