



Tuberkulöse Meningitis

Michèle Richert, Alessandra Angelini, Carmen Lienert

Medizinische Universitätsklinik, Bruderholz

Fallbeschreibung

Eine 40-jährige Patientin stellte sich wegen seit etwa zwei Wochen progredienten frontal betonten Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie intermittierendem Fieber auf der Notfallstation vor. Die Patientin stammt aus Kosovo-Albanien und lebt seit 14 Jahren in der Schweiz. Bei Eintritt präsentierte sich eine subfebrile Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, somnolent bei Glasgow Coma Scale von 13, zeitlich und örtlich desorientiert und ohne Meningismus. In der klinischen Untersuchung fielen eine periphere Fazialisparese links sowie diskrete Abduzensparesen beidseits auf. Die Pupillen reagierten beidseits träge auf Licht, die Fundoskopie ergab Stauungspapillen beidseits. Der übrige Neurostatus sowie die kraniale Computertomographie erwiesen sich als unauffällig. Im Liquor fanden sich 938 Zellen/ μl , davon 75% mononukleäre und 25% polymorph-nukleäre, ein Glukosewert von 0,40 mmol/l bei einer Serumglukose von 6,6 mmol/l, ein erhöhter Totalproteinwert von 3,45 g/l und ein Laktat von 11,7 mmol/l (Tab. 1 ). Der Liquoreröffnungsdruck im Liegen war mit >50 cm Wassersäule deutlich erhöht. Die Liquor-PCR für Herpes-simplex-Virus 1 und 2, Varizella-Zoster-Virus, *Borrelia burgdorferi*, Lues, Bruzellen und *Listeria monocytogenes* waren unauffällig. Im konventionellen Thoraxröntgenbild liessen sich verkalkte hiläre Lymphknoten beidseits nachweisen, am ehesten als St. n. pulmonaler Tbc zu interpretieren. Das MRI des Neurokraniums zeigte eine basal betonte bis zum Vertex reichende rechts betonte Leptomeningitis sowie geringe Pachymeningitis mit Kontrastmittelanreicherung in sämtlichen Hirnnerven, vereinbar mit einer tuberkulösen Meningoenzephalitis (Abb. 1 ). Sofort nach der Liquorpunktion wurde bis zum Erhalt der PCR-Resultate eine empirische Therapie mit Ceftriaxon, Amoxicillin und Aciclovir durchgeführt. Zudem

wurde eine tuberkulostatische Behandlung (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) mit Vitamin-B₆-Gabe eingeleitet in Kombination mit Prednison.

Die Tbc-PCR war bei kleiner Liquormenge negativ, bei jedoch positivem Tbc-Spot [T-Lymphozyten-Stimulation durch M.-tuberculosis-spezifische Antigene über die Detektion des dabei freigesetzten Interferon-(IFN- γ) im Plasma]. Das Grampräparat war ebenfalls negativ. In der bakteriologischen Liquorkultur liess sich nach vier Wochen *Mycobacterium tuberculosis* (sensibel auf Streptomycin, Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid) nachweisen.

Vier Tage nach Spitaleintritt wurde die Patientin unter der etablierten tuberkulostatischen Therapie zunehmend somnolent. Das kraniale Verlaufs-CT zeigte eine Zunahme der Ventrikelweite im Sinne eines Hydrocephalus malresorptivus. Der Liquor wurde während fünf Tagen lumbal drainiert. Die dabei abgenommene Liquor-Tbc-PCR erwies sich ebenso als negativ.

Im Verlauf kam es unter der tuberkulostatischen Therapie sowie Steroid- und Diamox®-Gabe zu einer allmählichen Zustandsbesserung. Bei Spitalentlassung (elf Hospitalisationswochen inklusive Neurorehabilitation) war die Patientin an einem Stock gehfähig und für die Alltagstätigkeiten mit Haushaltshilfen selbständig funktionsfähig.

Diskussion

Die ZNS-Tuberkulose stellt ca. 1% aller Tbc-Formen und ca. 6% aller extrapulmonalen Manifestationen bei immunkompetenten Patienten dar. Sie beinhaltet drei klinische Kategorien: Meningitis, intrakranielle Tuberkulome und spinale tuberkulöse Arachnoiditis. Alle Formen werden in Ländern beschrieben, in welchen die Tbc-Inzidenz hoch ist. In Westeuropa und in Nordamerika, wo die Inzidenzrate niedrig ist, wird die extrapulmonale Krankheitsmanifestation primär im Rahmen einer reaktivierten Tuberkulose diagnostiziert, dabei ist die Meningitis die häufigste zerebrale Form. Eine empirische tuberkulostatische Therapie sollte unverzüglich bei Patienten mit dem klinischen Bild einer lymphozytären Meningitis eingeleitet werden, wenn

- der Liquor die für die tuberkulöse Meningitis typische Konstellation (s. unten) zeigt und Zeichen einer extrameningealen Tuberkulose vorliegen,
- im Liquor ein Umschlagen der granulozytären in eine lymphozytäre Pleozytose, eine Eiweisserhöhung und ein Abfall des Glukosewertes bei negativen bakteriologischen Kulturen nachzuweisen sind.

Tabelle 1. Laborwerte bei Spitaleintritt.

Aussehen vor Zentrifugation	Leicht trüb
Aussehen nach Zentrifugation	Klar, farblos
Liquorglukose (2,25–3,50 mmol/l)	0,40 mmol/l
Serumglukose (3,6–5,6 mmol/l)	6,6 mmol/l
Liquor-Totalprotein (0,15–0,45 g/l)	3,45 g/l
Liquorlaktat (1,20–2,10 mmol/l)	11,7 mmol/l
Zellzahl (<3/ μl)	938/ μl
Mononukleäre Zellen	75%
Polymorph-nukleäre Zellen	25%

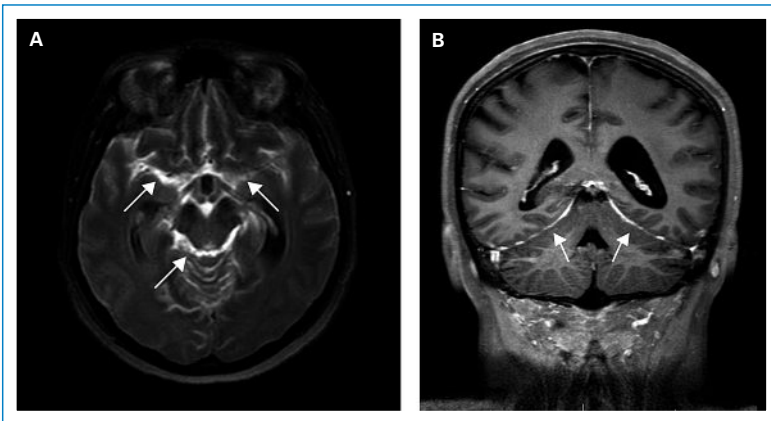


Abbildung 1

- A** Zeichen der schweren basalen Leptomeningitis (Pfeile: hyperintens, wo dunkel dargestellter Liquor sein sollte). MRI-Spezialaufnahme FLAIR post KM.
- B** Anreicherung und Verdickung des Tentoriums, einer Pachymeningitis entsprechend (Pfeile). MRI cor T1 post KM FS.

Die Zellzahlen liegen im Bereich von diskreten Erhöhungen um 10 bis 1000 Zellen/ μ l. In Ausnahmefällen kommen normale Zellzahlen, aber auch Erhöhungen bis zu 4000 Zellen/ μ l vor. Bei ca. 75% der Patienten ist auch nach erfolgreicher Therapie eine Pleozytose mit rückläufiger Tendenz noch mehrere Monate nachweisbar.

Der Patient mit tuberkulöser Meningitis präsentiert sich meistens mit einem subakuten Status febrilis. Die Krankheit ist durch drei Phasen charakterisiert [1]:

- Prodromalphase: Malaise, Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen. Dauer: 2 bis 3 Wochen.
- Meningitische Phase: Meningismus, Lethargie, Verwirrtheit, Hirnnervenbefall, protrahierte Kopfschmerzen und Nausea.
- Paralytische Phase: Stupor, Koma, epileptische Anfälle, Hemiparesen.

Die schwierige Diagnostik beinhaltet die Liquoranalyse. Hierbei zeigt sich meistens eine mononukleäre Pleozytose mit hohem Protein- und niedrigem Glukoseanteil. Im Ziehl-Neelsen-Präparat oder mittels Auraminfärbung können säurefeste Stäbchen sofort nachgewiesen werden. In der Kultur wird die Diagnose nach 4 bis 6 Wochen gesichert. Die PCR-Sensitivität für Mykobakterien liegt bei ca. 56–60% (Spezifität von ca. 98%) bei repetitiven Liquorpunktionen [2]. In der zerebralen Bildgebung finden sich Zeichen eines Hydrozephalus, eines Hirnödems sowie basal betonte meningeale Kontrastmittelanreicherungen.

Die Behandlung sollte früh und blind bei einem «high index of suspicion» eingeleitet werden. Zum jetzigen

Zeitpunkt gibt es keine randomisierten kontrollierten Trials zur Etablierung der optimalen Medikamentenkombination, -dosierung sowie Therapiedauer. Empfohlen wird eine initiale tuberkulostatische Vierertherapie (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) während zweier Monate. Danach kann eine Reduktion der Medikation auf Isoniazid und Rifampicin gemäss Resistenzprofil erfolgen. Diese Zweierkombination sollte während mindestens 7 bis 10 Monaten durchgeführt werden.

Ergänzend sollte eine Prednison- oder Dexamethasontherapie eingeleitet werden zur Reduktion der Mortalitätsrate und der Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Therapie (insbesondere Isoniazid- und Rifampicin-Hepatopathie [3]).

Prognose

Die Prognose hängt vom Beginn der tuberkulostatischen Therapie sowie der Steroidgabe ab. Die Therapie sollte so früh wie möglich bei suspekter Klinik und richtungsweisendem Liquorbefund vor Erhalt bakteriologischer Resultate eingeleitet werden. Morbidität und Mortalität sind mit 15–40% weiterhin hoch. Die Entwicklung eines Syndroms der inadäquaten ADH-Freisetzung und tiefe Serumcholesterinwerte sind mit einer schlechten Prognose verbunden. Zu den möglichen Komplikationen gehören ischämische zerebrale Insulte und, auch bei adäquater Therapie, die späte Entwicklung von zerebralen Tuberkulomen [4].

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. R. Krapf für die kritische Durchsicht des Manuskripts und Herrn Dr. med. H. W. Ott für die freundliche Bilderzusammenstellung.

Korrespondenz:

Dr. med. A. Angelini
Medizinische Universitätsklinik
CH-4101 Bruderholz
alessandra.angelini@ksbh.ch

Literatur

- 1 Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al. Tuberculosis meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:987
- 2 Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:337.
- 3 Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1741–51.
- 4 Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603.