

Neuropsychologische Langzeitfolgen der bakteriellen Meningitis

S. Merkelbach, H. Sittinger¹, I. Schweitzer, M. Müller

Neurologische und ¹Psychiatrische Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

Zusammenfassung

Um die klinische Relevanz persistierender Langzeitfolgen nach einer bakteriellen Meningitis zu beurteilen, untersuchten wir die Prävalenz neuropsychologischer Auffälligkeiten und das Verhältnis dieser Störungen zu neurologischen Defiziten. Einundzwanzig Patienten (53±18 Jahre, 8 Frauen, 13 Männer) wurden im Mittel 33±12 Monate nach der Akutphase einer bakteriellen Meningitis neurologisch und anhand einer standardisierten Testbatterie neuropsychologisch untersucht. Insgesamt 10 der untersuchten Patienten wurden als neuropsychologisch auffällig eingestuft mit im Vordergrund stehender psychomotorischer Verlangsamung, Einschränkung von Aufmerksamkeit und Verminderung der visuellen Aufnahme- bzw. Verarbeitungskapazität. Es ergab sich keine Korrelation zwischen neuropsychologischen Auffälligkeiten und neurologischen Defiziten. Die Untersuchung belegt die hohe Frequenz von Langzeitfolgen im Verlauf nach bakteriellen Meningitiden, wobei neurologische und neuropsychologische Störungen unabhängig voneinander persistieren können und damit für rehabilitative Aspekte gesondert zu beachten sind.

Schlüsselwörter: Bakterielle Meningitis, Langzeitfolgen, Neuropsychologie

Neuropsychological long-term sequelae of bacterial meningitis

S. Merkelbach, H. Sittinger, I. Schweitzer, M. Müller

Abstract

To evaluate the clinical relevance of persistent sequelae of bacterial meningitis we investigated the prevalence of neuropsychological sequelae and their relationship to long-term neurological deficits. Twenty-one patients (mean age 53±18 years, 8 women, 13 men) were investigated 33±12 months after the acute stage of the meningitis by neurological examination and neuropsychological test battery. Ten of the patients were classified as neuropsychologically altered, predominantly by means of slowed psychomotor performance, decreased attention and diminished visuoperceptive capacity. There was no correlation between neurological and neuropsychological deficits. The results confirm the high frequency of long-term sequelae after bacterial meningitis. Neurological and neuropsychological deficits do not correlate with one another and have to be considered on their own regarding rehabilitation treatment.

Key words: bacterial meningitis, long-term sequelae, neuropsychological deficits

Neurol Rehabil 1999; 5 (4): 203-207

Einleitung

Als ursächlich für die ungeachtet der Entwicklungen in der Intensivmedizin und auf dem Gebiet neuer Antibiotika auch heute eingeschränkte Prognose der bakteriellen Meningitis werden Faktoren auf seiten der Erreger (bakteriologische Spezifikation, Resistenzen), der Patienten (Alter, immunologische Defizite, prädisponierende Faktoren) und interkurrenter Komplikationen angesehen. Komplikationen betreffen sowohl den Gesamtorganismus (z. B. Sepsis, Schock, Pneumonie) als auch speziell das Zentralnervensystem [7, 10, 12, 13]. Hier stehen die Erhöhung des intrakraniellen Drucks infolge eines Hirnödems, die Entwicklung eines Hydrozephalus, Hirnabszesse und, in letzter Zeit zunehmend diskutiert, das Auftreten zerebrovasku-

lärer Störungen im Vordergrund [9, 10, 12]. Die Letalität wird entsprechend mit 20-50% angegeben. Aber auch für die Überlebenden ist die Prognose aufgrund persistierender Langzeitfolgen nicht als unproblematisch einzustufen. In sozialmedizinischer Hinsicht reicht die Spannweite zum Beispiel von leichten Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit über eine Reduktion der allgemeinen täglichen Aktivitäten bis hin zum kompletten sozialen Rückzug und schwerster Pflegebedürftigkeit. Bewertungsunterschiede bezüglich der Relevanz von Langzeitfolgen in der Literatur ergeben sich dabei vor allem dadurch, daß unterschiedliche Patientengruppen (Erreger, Schweregrad) zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Krankheitsverlaufs (bei stationärer Entlassung oder nach Ablauf einer entsprechenden Stabilisierungsphase) beurteilt werden.

Hinsichtlich des Bewertungsmaßstabes wurde bisher im wesentlichen auf neurologische Defizite eingegangen [2, 6, 10]. Die Darstellung neuropsychologischer Funktionsstörungen blieb ungeachtet der hohen alltagsrelevanten Bedeutung auf wenige und überdies z. T. selektionierte Patienten beschränkt. Das Ziel der hier durchgeführten Untersuchung war, die Frequenz und das Muster neuropsychologischer Störungen und die Beziehung dieser Befunde zum neurologischen Status an einer unselektierten Patientengruppe nach einer bakteriellen Meningitis zu erfassen.

Patienten und Methoden

Einundzwanzig Patienten wurden im Mittel 33 ± 12 Monate nach der Akutphase einer bakteriellen Meningitis untersucht. Die Patientendaten und Angaben zu den nachgewiesenen Erregern sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Diagnose der bakteriellen Meningitis in der Akutphase basier-

Patientendaten:	21 Patienten
Alter:	53 ± 18 Jahre
Geschlecht:	8 Frauen, 13 Männer
Erreger:	Streptococcus pneumoniae (n=7) unterschiedliche Staphylokokken (n=4) Borrelia Burgdorferi (n=3) Streptococcus pyogenes (n=1) Mycobacterium tuberculosis (n=1) Listeria monozytogenes (n=1) E. choli (n=1) Corynebacterium diphtheroides (n=1) kein Erregernachweis (n=2)

Tab. 1: Patientendaten

te auf den typischen klinischen Zeichen (Fieber, Meningismus, Kopfschmerz), dem bakteriologischen Erregernachweis beziehungsweise in Fällen, in denen dieser nicht gelang, auf einer polymorphnukleären Pleozytose von $>1000/\mu\text{l}$.

In der Nachuntersuchung wurden die Patienten nach einer neurologischen Standarduntersuchung dichotom als auffällig beziehungsweise unauffällig klassifiziert. Zur Gewichtung möglicher Langzeitdefizite wurde der klinische Zustand zusätzlich anhand der Glasgow-Outcome-Scale (GOS: GOS1 = Tod; GOS2 = Apallisches Syndrom; GOS3 = Schwere Behinderung; GOS4 = Mäßige Behinderung; GOS5 = Gute Erholung [8]) eingestuft.

Alle Patienten wurden zur Erfassung unterschiedlicher Leistungsaspekte zusätzlich einer neuropsychologischen Testbatterie unterzogen (Tab. 2). Da die kognitive Leistungsfähigkeit durch eine begleitende Depression reduziert werden kann, kam zusätzlich das Beck'sche Depressions Inventar (BDI) zum Einsatz. BDI Werte über 17 wurden als Hinweis auf eine klinisch relevante Depression eingestuft. Neuropsychologische Störungen wurden angenommen, wenn alterskorrigierte Perzentilwerte (MWT-B, WIP-1 bis WIP-4, d2, ZVT) oder bei fehlenden Perzentiltabellen die Rohwerte (WMS) eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts von Normierungskollektiven fielen. Für den Benton-Test und den BDI wurden publizierte Grenzwerte verwendet.

Ergebnisse

Bei der Nachuntersuchung berichteten 15 von 21 Patienten über z. T. anhaltende, z. T. fluktuierende subjektive Beschwerden (Müdigkeit, Antriebsmangel, Reizbarkeit, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen u. a.). Hinsichtlich des BDI-Wertes war ein Patient als depressiv einzustufen.

Funktion	Testverfahren
Prä-morbide Intelligenz	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)
Allgemeine Intelligenz	Deutsche Kurzform der Wechsler Intelligenzskala (WIP)
Semantische Merkfähigkeit und Orientierung	WIP-Untertest 1: Allgemeines Wissen, WMS-Untertests 1 und 2
Verbal-logische Abstraktionsfähigkeit	WIP-Untertest 2: Gemeinsamkeiten finden
Visuoperzeptive Leistungen	WIP-Untertest 3: Bilder ergänzen
Visuokonstruktive Leistungen	WIP-Untertest 4: Mosaiktest
Aufmerksamkeit/Konzentration	d2-Test (Anzahl der richtig bearbeiteten Zielreize bzw. relative Fehlerzahl), WMS-Untertest 3
Geschwindigkeit von Auffassung, Informationsverarbeitung und Psychomotorik	d2-Test (d2-GZ: Anzahl aller bearbeiteten Zielreize), Zahlenverbindungstest (ZVT)
Allgemeine Merkfähigkeit	Wechsler-Memory-Scale (WMS)
Verbal-logische Merkfähigkeit	WMS-Untertest 4
Behalten und Verarbeitung numerischer Informationen	WMS-Untertest 5
Visuelle Reproduktion, nonverbale Merkfähigkeit	WMS-Untertest 6, Benton Test (BVRT)
Assoziatives Lernen	WMS-Untertest 7

Tab. 2: Abkürzungen

MWT-B Mehrfachwahl-Wortschatz-Test;
WIP Deutsche Kurzversion des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (WIP-1: Allgemeines Wissen; WIP-2: Gemeinsamkeiten finden; WIP-3: Bilder ergänzen; WIP-4: Mosaiktest);
WMS Wechsler Memory Scale (WMS-1: Allgemeine Information; WMS-2: Orientierung; WMS-3: »Mental Control«; WMS-4: Verbal-logisches Gedächtnis; WMS-5: Zahlenspanne; WMS-6: Visuelle Reproduktion; WMS-7: Assoziatives Gedächtnis);
BVRT Benton Test (Anzahl der korrekten Wiedergaben);
d2-Test (d2-GZ: Gesamtzahl der bearbeiteten Zielreize im d2-Test; d2-F: Prozentuale Fehlerquote im d2-Test);
ZVT Zahlen-Verbindungs-Test)

In der klinischen Untersuchung fanden sich bei 15 Patienten pathologische Befunde in folgender Verteilung: Hirnnervenstörungen (n=9), organisches Psychosyndrom (n=8), Störungen der Motorik (n=8), der Sensibilität (n=6), Ataxie (n=6), vegetative Störungen (n=2). Die Ausprägung der Störungen war überwiegend gering. Der mediane Wert [Interquartilen] für die GOS lag bei 5 [4, 5].

Die medianen Ergebnisse der Testbatterie lagen mit Ausnahme des ZVT im Normbereich. Unabhängig vom Medianwert lagen die Ergebnisse bei einer z. T. beträchtlichen Anzahl von Patienten jenseits der definierten Grenzwerte (Abb. 1). Lediglich im MWT-B und in den Untertests WMS-1 und WMS-2 wurden bei keinem Patienten Einzelergebnisse als pathologisch eingestuft. Ein einziger Patient zeigte unauffällige Testergebnisse in allen Untertests. Bei je 5 Patienten ergaben sich auffällige Resultate in einem beziehungsweise zwei Untertests, bei 4 Patienten in drei Tests, bei je einem Patienten in 4, 5, 7 oder 8 Untertests und bei zwei Patienten in 6 Untertests. Eine Korrelation der Testleistungen mit dem Depressionsscore konnte bei unse-

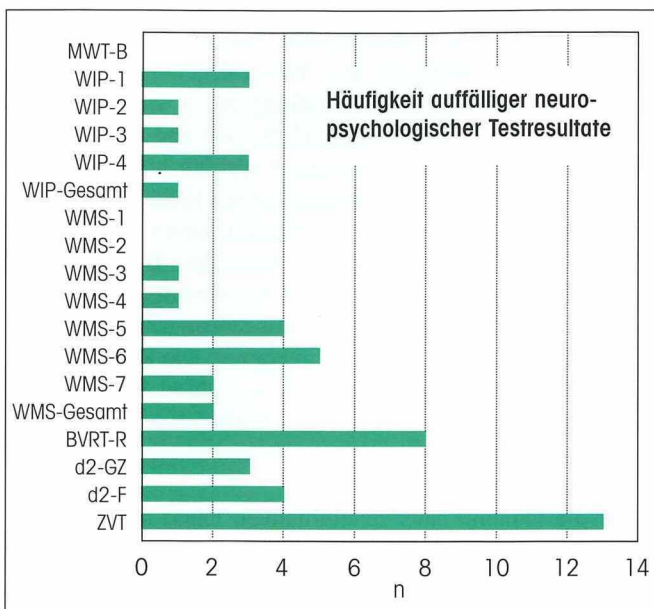


Abb. 1: Anzahl der Patienten mit auffälligen neuropsychologischen Testleistungen in den einzelnen Untertests (Abkürzungen siehe Tab. 2)

ren Patienten nicht belegt werden. Im Vordergrund der neuropsychologischen Testbefunde stand die z. T. deutliche psychomotorische Verlangsamung, die Einschränkung von Aufmerksamkeit und die Verminderung der visuellen Aufnahme- bzw. Verarbeitungskapazität. Handlungsorientierte Leistungen waren insgesamt deutlich stärker und häufiger betroffen als Leistungen in verbal-intellektuellen Untertests (Tab. 3).

Um neuropsychologische Testresultate mit möglicherweise zufallsbedingt pathologischer Verteilung nicht überzubewerten, wurden für die weitere Auswertung nur Patienten mit mehr als zwei auffälligen Einzelergebnissen als neuropsychologisch auffällig klassifiziert. Dies war bei 10 der untersuchten 21 Patienten der Fall.

Verbale orientierte Leistungen		Handlungsorientierte Leistungen	
MWT-B	0	WIP-3	1
WIP-1	3	WIP-4	3
WIP-2	1	BVRT	8
WMS-1	0	d2	4
WMS-2	0	ZVT	13
WMS-4	1		
gesamt	5		29

Tab. 3: Neuropsychologisches Prädominanzmuster: Anzahl auffälliger Testleistungen in neuropsychologischen Untertests (Abkürzungen siehe Tab. 2)

	Neuropsychologisch	
	auffällige	unauffällige Patienten
Neurologisch auffällige Patienten	7	8
Neurologisch unauffällige Patienten	3	3

Tab. 4: Vergleich neurologischer und neuropsychologischer Defizite nach bakterieller Meningitis

Eine Häufung von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit neurologischen Defiziten in der Nachuntersuchung konnte statistisch (X^2 -Test) nicht belegt werden (Tab. 4). Auch zur Ausprägung der neurologischen Defizite anhand der GOS ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Einfluß höheren Alters auf die Rohwertergebnisse in den Untertests WMS-6 ($r=-0.59$), Benton-Fehler ($r=0.45$) und Benton-Richtige ($r=-0.44$). Bei Betrachtung der alterskorrigierten Perzentilwerte der anderen Tests machte sich dieser Einfluß nicht bemerkbar. Die Gesamtzahl auffälliger Testleistungen pro Patient nahm mit dem Alter nicht zu.

Diskussion

Die Beschreibung von Langzeitfolgen nach bakteriellen Meningitiden in der Literatur variiert zum Teil deutlich. Die Ursache hierfür dürfte bei den jeweils untersuchten Patientenkollektiven (unterschiedliche Schweregrade der durchgemachten Meningitis, unterschiedliche Erreger), genauso aber auch beim jeweiligen Untersucher (Auswahl der Nachuntersuchungsmethode und Latenzzeit zwischen der Akutphase und der Nachuntersuchung) liegen, womit eine schwankende Rate persistierender Defizite letztlich vorgegeben wird. Das Hauptaugenmerk bei der Beschreibung des Outcomes wurde zudem in der Mehrzahl der Publikationen auf die Sterblichkeitsrate gerichtet [3, 7]. Die Erfassung von neurologischen Langzeitfolgen bei den Überlebenden erfolgte hingegen mit nur eingeschränkt vergleichbaren Untersuchungsmethoden. Einige Autoren dokumentieren lediglich das Vorhandensein von Langzeitfolgen [4, 11, 14], andere gebrauchen selbstdefinierte Scores und belegen damit eine Rate an Langzeitfolgen von 54% [2], zu denen unsere Daten durchaus in Übereinstimmung stehen. Auch die vergleichende Bewertung der bisher zur Frage persistierender neuropsychologischer Defizite nach einer

bakteriellen Meningitis durchgeführten Untersuchungen gestaltet sich schwierig. Zunächst variieren die eingesetzten Testbatterien. Die in mehreren Publikationen erfolgte Vorselektion der neuropsychologisch untersuchten Patienten läßt eine Bewertung der Prävalenz neuropsychologischer Langzeitdefizite nicht zu [11, 14]. Entsprechend sind Angaben von geringen Störungen in 13% und mäßigen Störungen in 23% der Patienten nur unter Einschränkungen statistisch verwertbar [14]. Aus einer Arbeit ohne erkennbare Vorauswahl der Patienten wurden bei immerhin 42% der Untersuchten neuropsychologische Langzeitprobleme angenommen, wobei allerdings hier Angaben zur Art der Auffälligkeiten fehlen [4].

Die hier vorgelegte Untersuchung bestätigt die hohe Frequenz von Langzeitfolgen nach einer bakteriellen Meningitis und unterstreicht damit die eingangs beschriebene Auffassung einer weiterhin ernsten Prognose dieser Erkrankung. Während die subjektiven Beschwerdeangaben, die von der Mehrzahl der Patienten in vergleichbarer Form berichtet wurden, nur schwer zu fassen sind, ist die hohe Rate auffälliger neurologischer Befunde in der Nachuntersuchung durchaus als objektiver zu bewerten. Im klinischen Bild dominieren Pathologika im Sinne eines Psychosyndroms und von seiten der Motorik.

Die Testergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen sprechen selbst nach Ausschluß möglicher Ausreißerresultate in einzelnen Untertests für eine relevante intellektuelle Leistungsminderung bei immerhin der Hälfte der Patienten. Im Vordergrund der Befunde stehen dabei die Verlangsamung der basalen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Psychomotorik, die verminderte Geschwindigkeit vor allem visuoperzeptiver und visuokonstruktiver Funktionen, die reduzierte Aufmerksamkeit und Sorgfalt sowie eingeschränkte Gedächtnisleistungen, letztere gleichfalls mit Betonung im visuellen Bereich. Verbale Gedächtnisfunktionen waren im Vergleich nur gering betroffen. Die Leistungen im MWT-B als Hinweis auf die prämotorische, sogenannte kristallisierte Intelligenzleistung zeigten sich bei keinem der Patienten eingeschränkt. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von *Bohr* und Mitarbeitern [4], die bei Patienten nach Pneumokokkenmeningitiden Gedächtnisstörungen und eine Verlangsamung visuomotorischer Fähigkeiten, begleitet von einer konstruktiven Apraxie, beschrieben. Probleme im abstrakten Denken, bei Konzentration, Gedächtnis und Aufmerksamkeit, zusätzlich auch in emotionaler Hinsicht, fanden sich bei einer allerdings stark vorselektionierten Patientengruppe mit Meningokokken [11]. Störungen bei Prüfung der Gedächtnisfunktionen werden auch nach einer Borreliose berichtet, wobei hier andererseits die psychomotorische Verlangsamung weniger bedeutsam schien [1]. Die übereinstimmend beschriebenen Phänomene wie Verlangsamung, Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses lassen sich unter topographischen Gesichtspunkten am ehesten im Sinne einer subkortikalen Funktionsstörung interpretieren [5]. Korrespondierend findet sich eine vergleichsweise geringere Beeinträchtigung

typisch kortikaler Funktionen, wie die in der hier vorgegebenen Testbatterie überwiegend guten sprachlichen Leistungen widerspiegeln. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten könnte dieses Verteilungsmuster z.B. auf die Erhöhung des intrakraniellen Druckes in der Akutphase zurückgeführt werden. Weitere Faktoren wie z.B. das Ausmaß inflammatorischer Veränderungen oder auch das Auftreten von Perfusionsstörungen im mikro- und makrozerebrovaskulären System sind zu diskutieren. Untersuchungen zu dieser Frage sind uns jedoch nicht bekannt.

Hervorzuheben bleibt, daß in unserer Untersuchung neuropsychologische Störungen weder an die Präsenz noch an das Ausmaß neurologischer Defizite gekoppelt waren. Bei immerhin der Hälfte der neurologisch unauffälligen Patienten fanden sich auffällige Testergebnisse, umgekehrt blieb die Neuropsychologie bei der Hälfte der neurologisch auffälligen Patienten ohne Befund. Entsprechend ist zur Beurteilung der Häufigkeit und Relevanz von Langzeitfolgen nach bakteriellen Meningitiden eine kombinierte Untersuchung neurologischer und neuropsychologischer Funktionen erforderlich.

Für die praktische Betreuung von Patienten mit bakterieller Meningitis ergeben sich aus diesen Ergebnissen mehrere Konsequenzen: Auch wenn Prädiktoren für neuropsychologische Langzeitdefizite lediglich in Analogie zu neurologischen Langzeitdefiziten vermutet werden können, halten wir zur präventiven Vermeidung entsprechender Funktionsstörungen die Behandlung zerebraler Komplikationen in der Akutphase für wichtig. Eine besondere Bedeutung hat hier die Senkung eines erhöhten intrakraniellen Druckes, dem in Anbetracht des gefundenen Störungsmusters wahrscheinlich eine Schlüsselrolle zukommt. Die Relevanz weiterer Faktoren, wie zum Beispiel vaskulärer Komplikationen, ist noch zu überprüfen. Möglicherweise ergeben sich hier weitere Therapieansätze zur langfristigen Verbesserung des Outcomes.

Für die Planung einer rehabilitativen Phase sind die Auswahlkriterien für zu rehabilitierende Patienten zu überdenken. Eine Beschränkung auf sogenannte neurologisch auffällige Patienten ist nach den vorgestellten Daten nicht sinnvoll. Gerade unter Berücksichtigung steigender Anforderungen im beruflichen Alltag und der im Hinblick auf die beschriebenen Einschränkungen im Bereich Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis geradezu vorprogrammierten Be- und Überlastungssituationen scheint eine Förderung defizitärer neuropsychologischer Funktionen in der Planung der RehaMaßnahme erforderlich.

Korrespondenzadresse:

Dr. S. Merkelbach
Neurologische Universitätsklinik
66421 Homburg/Saar

Literatur

1. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E: Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 353-357
2. Bohr V, Paulson OB, Rasmussen N: Pneumococcal meningitis: Late neurological sequelae and features of prognostic impact. *Arch Neurol* 1984; 41: 1045-1049
3. Bohr VA, Rasmussen N: Neurological sequelae and fatality as prognostic measures in 875 cases of bacterial meningitis. *Danish Med Bull* 1988; 35: 92-95
4. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B et al.: Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect* 1985; 10: 143-157
5. Brown RG, Marsden CD: Subcortical dementia: The neuropsychological evidence. *Neuroscience* 1988; 25: 363-387
6. Bruyn GAW, Kremer HPH, de Marie S, Padberg GW, Hermans J, van Furth R: Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 695-700
7. Hodges GR, Perkins RL: Acute bacterial meningitis. An analysis of factors influencing prognosis. *Am J Med Sci* 1975; 270: 427-440
8. Jennet B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage – a practical scale. *Lancet* 1975; 2: 480-484
9. Merkelbach S, Müller M, Huber G, Schimrigk K: Alteration of cerebral blood flow in patients with bacterial and viral meningoencephalitis. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 433-438
10. Müller M, Merkelbach S, Hermes M, Schimrigk K: Relationship between Short-term Outcome and Occurrence of Basal Cerebral Artery Stenosis in Survivors of Bacterial Meningitis. *J Neurol* 1998; 245: 87-92
11. Naess A, Halstensen A, Nyland H et al.: Sequelae one year after meningococcal disease. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 139-142
12. Pfister HW, Feiden W, Einhäupl KM: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol* 1992; 50: 575-581
13. Swatz MN: Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. *N Engl J Med* 1984; 311: 912-914
14. Zahner B, Harrer M, Erbguth F, Stefan H, Neundörfer B: The acute purulent Meningoencephalitis. *Fortschr Neurol Psychiat* 1995; 63: 220-226