



Susanna Bigler und Thomas Bodmer¹

Klinisch-mikrobiologische Aspekte von Infektionen des Zentralnervensystems

Bedeutung des Labors bei der Diagnostik von Infektionen des Zentralnervensystems

Akute Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) sind eines der wichtigsten Probleme in der klinischen Medizin: Frühes Erkennen, effektive, zeitnahe diagnostische Algorithmen und schnelle therapeutische Intervention können lebensrettend sein. Der vorliegende Beitrag beschreibt die Bedeutung des Labors bei der Diagnostik von Infektionen des ZNS beim Erwachsenen und erläutert die durch die privilegierte Anatomie des ZNS (Blut-Hirn-Schranke; Blut-Liquor-Schranke) [1] entstehenden diagnostischen Besonderheiten.

Meningitis bezeichnet einen vorwiegend auf den Subarachnoidalraum beschränkten entzündlichen Prozess der Hirnhäute. Bei überwiegender Beteiligung von Hirngewebe, z.B. im Rahmen einer Virusinfektion, spricht man von Enzephalitis. Davon zu unterscheiden sind fokale Infektionen des Hirngewebes: Zerebritis (ohne Kapselbildung), Hirnabszess (mit Kapselbildung) und septische Sinusvenenthrombose [1].

Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus und/oder Wesensveränderung

Die oft mit einer akuten ZNS-Infektion assoziierten klinischen Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus und/oder Wesensveränderung bzw. Verwirrtheit sind hinsichtlich Ätiologie wenig spezifisch und umfassen eine breite Differentialdiagnose: neben ZNS-Infektionen auch nicht-infektiöse Entzündungsreaktionen des ZNS, nicht-infektiöse, nicht-entzündliche neurologische Erkrankungen sowie infektiöse Prozesse ausserhalb des ZNS und andere Systemerkrankungen [2]. Die Anamnese hinsichtlich vorbestehender Systemerkrankungen und damit im Zusammenhang stehender Therapien (z.B. Immunsuppressiva, psychoaktive Substanzen, Antikoagulantien usw.), Infektionskrankheiten (z.B. HIV-Infektion u.a. sexuell übertragbare Infektionen) sowie Reise- und Freizeitaktivitäten kann bereits erste diagnostische Hinweise liefern. Dabei gilt es auch die lokale Epidemiologie der bereisten Gebiete (wie z.B. Amöben, *Trypanosoma cruzi*, West-Nil-Virus, Japanische-Enzephalitis-Virus, *Plasmodium falciparum*, *Taenia solium* u.a.) und damit verbundene, präventive Massnahmen (z.B. Impfungen, Chemoprophylaxe) zu berücksichtigen. Trotzdem: «Clinical characteris-

tics fail to differentiate between neurological infections and other diagnoses, and CSF analysis is the main contributor to the final diagnosis.» Zu diesem Schluss kommen die Autoren einer kürzlich publizierten prospektiven Studie basierend auf der Auswertung von 363 Episoden mit vermutterter ZNS-Infektion bei Erwachsenen [2].

Grundlagen der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik

Vor diesem Hintergrund erscheint eine breit gefächerte Herangehensweise bei der initialen Labordiagnostik mehr als gerechtfertigt, lassen sich doch «Versäumnisse der ersten Stunde» nicht mehr oder nur noch mit unverhältnismässig hohem Aufwand ausgleichen. Bei klinischem Verdacht auf eine akute Infektion des ZNS umfasst daher eine umsichtige Labordiagnostik neben der üblichen Notfallanalytik (wie z.B. Zellzahl und -differenzierung im Liquor; Glucose, Lactat und Gesamteiwiss in Serum und Liquor; Erregernachweis im Liquor) auch die Entnahme und Einsendung von ausreichend Liquor und Serum für eine allfällig erforderliche weiterführende Diagnostik [2].

Zur mikrobiologischen Abklärung gehört neben der Abnahme von Blutkulturen auch der Erregernachweis im Liquor mittels Gramfärbung, Antigen-tests, Kultur und – besonders bei vermuteter akuter viraler Enzephalitis – auch molekularbiologischer Tests. Die

Sensitivität von Gramfärbung und Antigen-tests ist allerdings eingeschränkt und ein negatives Ergebnis schliesst demnach eine Infektion durch die getesteten Erreger nicht aus. Bakteriologische Kulturen sind demgegenüber sensitiver und haben den Vorteil, dass der Erreger isoliert wird und für weiterführende Charakterisierungen, wie z.B. Resistenzprüfung, zur Verfügung steht; allerdings liegen die Resultate solcher Untersuchungen erst Tage später vor.

Durch den Einsatz von neuen molekularbiologischen Erregerbatterien kann in einer Patientenprobe eine Vielzahl von potentiellen Pathogenen gesucht werden. Die Zusammensetzung der Erregerbatterien ist fix und basiert auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger. Die Entwicklung und Verfügbarkeit solcher hoch integrierter, automatisierter molekulargenetischer Verfahren aus mittels Lumbalpunktion entnommenem Liquor stellt einen wichtigen ersten Schritt in Richtung einer zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregerdiagnostik bei klinischem Verdacht auf akute infektiöse Meningitis bzw. akute infektiöse Enzephalitis dar [3]. Gleichzeitig angelegte bakteriologische Kulturen erlauben im Falle einer bakteriellen Meningitis die Anzucht der Erreger und erfassen auch nicht in Panels enthaltene bakterielle Pathogene.

Die Möglichkeiten der neuen Syndrom-orientierten Formate klingen

¹ Dr. pharm. Susanna Bigler, FAMH Klinische Chemie; FAMH Mikrobiologie und PD Dr. med. Thomas Bodmer, FAMH Mikrobiologie, labormedizinisches zentrum Dr Risch, Bern Liebefeld



Aspects clinico-microbiologiques des infections du système nerveux central

vielsprechend und rücken die zeitnahe Verfügbarkeit von mikrobiologischen Ergebnissen erstmals in greifbare Nähe; klinische Nützlichkeit und mögliche Limitierungen müssen im Rahmen sorgfältig geplanter klinischer Studien weiter untersucht werden. Gleiches gilt vermutlich auch für noch umfassendere Verfahren, wie z.B. «Next Generation Sequencing», welche den heute bekannten Rahmen von Labordiagnostik sprengen [3]. Ein negativer direkter Erregernachweis schliesst eine infektiöse Ätiologie nicht aus; bei bestimmten Erregern (typischerweise bei Neuroborreliose, Neurosyphilis, FSME) ist der sog. indirekte, d.h. der Nachweis einer erregerspezifischen Wirtsantwort im Liquor, dem direkten Erregernachweis überlegen. Dabei wird der erregerspezifische Antikörperindex berechnet

durch parallele Bestimmung der erregerspezifischen Antikörper in Liquor und Serum. Allerdings können erhöhte Indizes über Jahre persistieren und müssen daher immer im klinischen Kontext und ggf. zusammen mit weiterführenden Untersuchungen des Liquors beurteilt werden. Die gleichzeitige Bestimmung von Gesamtprotein, Albumin und der Immunglobuline in Liquor und Serum erlaubt die Berechnung der entsprechenden Liquor-Serum-Quotienten. Daraus lassen sich das Ausmass einer allfällig bestehenden Schrankenstörung und die sog. intrathekale Synthese von erregerspezifischen Immunglobulinen berechnen und im Reiber-Diagramm darstellen. Die Klasse von intrathekal synthetisierten Immunglobulinen ist stark vom jeweiligen Erreger abhängig und ändert sich im Verlauf wenig, weil im ZNS im

En cas d'infections du système nerveux central, une détection précoce, des algorithmes diagnostiques actuels et efficaces, ainsi qu'une intervention thérapeutique rapide peuvent sauver des vies. La triade clinique associant céphalées, fièvre et syndrome méningé s'avère peu spécifique, raison pour laquelle un diagnostic de laboratoire initial attentif est indiqué. Le bilan microbiologique comprend la mise en évidence directe d'agents pathogènes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR): à cet effet, outre la mise en culture, il est aussi de plus en plus possible de recourir à des techniques de biologie moléculaire pour la détection de bactéries pathogènes, permettant une disponibilité rapide des résultats microbiologiques. L'utilité clinique et les limites éventuelles de ces techniques doivent toutefois faire l'objet d'études cliniques supplémentaires. Pour certains agents pathogènes (par ex. ceux responsables de la neuroborréliose, de la neurosyphilis ou de l'encéphalite à tiques), la mise en évidence de la réponse de l'hôte sur la base de l'index d'anticorps spécifiques est supérieure à la détection directe. Un index élevé persiste durant des années et doit être évalué dans le contexte clinique; le cas échéant, des analyses complémentaires du LCR doivent être prescrites.

Gegensatz zum peripheren Immunsystem der Wechsel von der IgM- zur IgG-Klasse ausbleibt. Dies bildet die Grundlage von krankheitstypischen Immunreaktionsmustern [4]. Als erweiterte Analytik gilt die Bestimmung der oligoklonalen IgG mittels Isoelektrischer Fokussierung. Damit lassen sich fünf Bandenmuster [4] unterscheiden, die Hinweise auf eine akute oder lang zurückliegende Infektion mit weiterhin bestehender Immunantwort oder auch auf eine polyspezifische Antwort bei Autoimmunerkrankungen des ZNS liefern. Alle Befunde lassen sich in Form eines integrierten Liquorbefundes grafisch darstellen (Abbildung 1).

Korrespondenz:
Thomas.Bodmer@risch.ch

Referenzen

- Dando SJ et al. Pathogens Penetrating the Central Nervous System: Infection Pathways and the Cellular and Molecular Mechanisms of Invasion. Clin. Microbiol. Rev. 2014; 27: 691–726.
- Katib U et al. Adults with suspected central nervous system infection: A prospective study of diagnostic accuracy. J Infect 2017; 74: 1–8.
- He T et al. Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infection. Curr. Infect. Dis. Rep. 2016; 18: 35–43.
- Reiber H. Proteindiagnostik, Seiten 187ff. In: Klinische Liquordiagnostik. UK Zettl, R Lehmitz, E Mix (Hrsg.), 2. Aufl. 2009, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin.

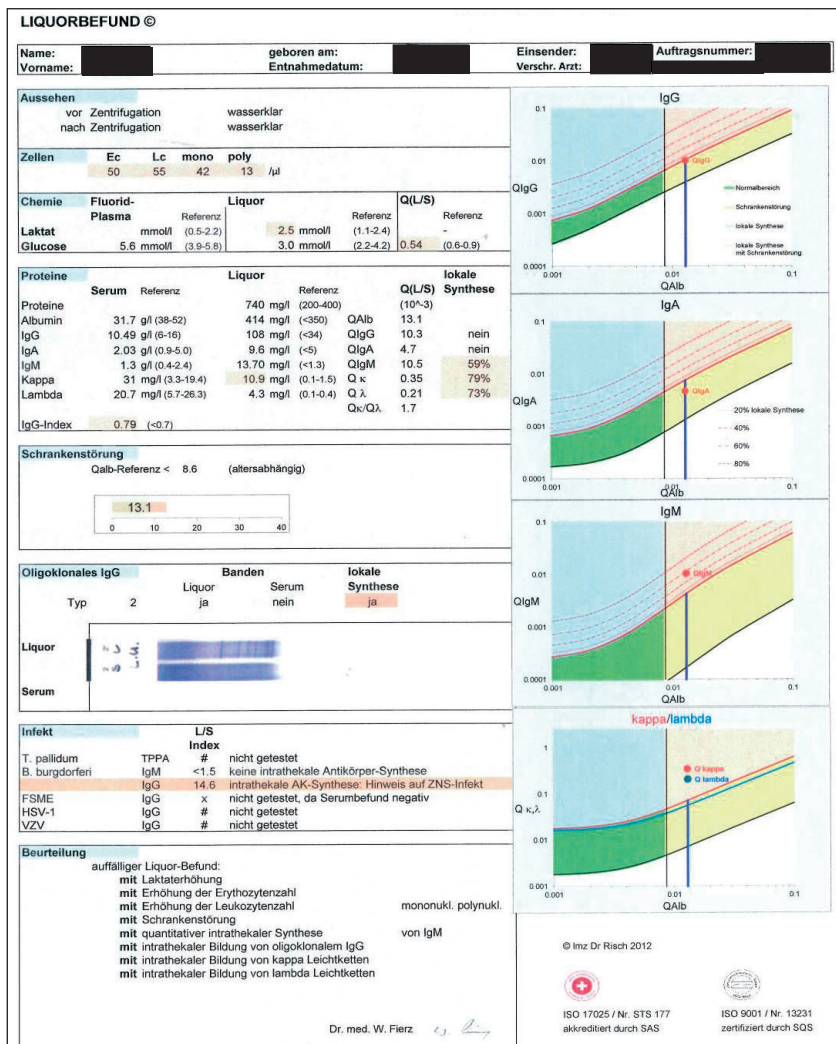


Abbildung 1: Die im integrierten Liquorbefund dokumentierten Laborergebnisse einer 69-jährigen Schweizerin mit Fazialisparese nach Zeckenbiss erhärten die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose. Der gleichzeitig veranlasste direkte Erregernachweis im Liquor mittels PCR war negativ.