

Aus dem Institut für Tropenmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologie und Klinik der schwer verlaufenden Meningitis in
Südruanda

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kirsten Pörtner

aus Tübingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Ignatius
2. Prof. Dr. med. Prof. h. c. H. Feldmeier
3. Univ.-Prof. Dr. med. E. Schmutzhard

Datum der Promotion: 24.02.2012

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHUB	Centre Hospitalier Universitaire de Butare
CIA	Central Intelligence Agency
CMV	Zytomegalievirus
<i>C. neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
CT	Computertomographie
DHS	Demographic and Health Survey
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCR	Polymerasekettenreaktion
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
TB	Tuberkulose
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UNDP	United Nations Development Programme
UNICEF	United Nations International Children´s Emergency Fund
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Einführung	6
1.2 Meningitis	6
1.2.1 Akute Meningitis	8
1.2.2 Chronische Meningitis	10
1.3 Die Situation Afrikas südlich der Sahara	14
1.4 Ruanda	16
1.4.1 Das ruandische Gesundheitssystem	18
1.5 Fragestellungen	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiengebiet	22
2.2 Studienort – Das Universitätskrankenhaus Butare	22
2.3 Studiendesign und Datenerhebung	23
2.4. Studienpopulation	24
2.5 Definition Meningitis	24
2.5.1 Definition purulente Meningitis	25
2.5.2 Definition tuberkulöse Meningitis	25
2.5.3 Definition Kryptokokkenmeningitis	26
2.5.4 Definition virale Meningitis	27
2.5.5 Definition unklare Meningitis	27
2.6 Auswahl der Subgruppen	27
2.7 Statistik	28
2.8 Ethische Aspekte	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Purulente Meningitiden	29
3.1.1 Soziodemographische Merkmale	29
3.1.2 HIV-Status	29
3.1.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen	29
3.1.4 Symptombeginn	30
3.1.5 Symptome bei Aufnahme	30
3.1.6 Vorbehandlung	31
3.1.7 Liquorbefunde	32
3.1.8 Therapie	33
3.1.9 Liegedauer, Verlauf und Überleben	34
3.1.10 Vergleich Meningokokken-/Pneumokokkenmeningitis	35
3.1.11 Prognosebestimmende Faktoren	36
3.2 Tuberkulöse Meningitiden	37
3.2.1 Soziodemographische Merkmale	37
3.2.2 HIV-Status	37
3.2.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen	38
3.2.4 Symptombeginn	38
3.2.5 Symptome bei Aufnahme	39
3.2.6 Vorbehandlung	40
3.2.7 Liquorbefunde	41

3.2.8 Therapie	42
3.2.9 Liegedauer, Verlauf und Überleben	42
3.2.10 Prognosebestimmende Faktoren	44
3.3 Kryptokokkenmeningitiden	45
3.3.1 Soziodemographische Merkmale	45
3.3.2 HIV-Status	45
3.3.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen	46
3.3.4 Symptombeginn	47
3.3.5 Symptome bei Aufnahme	47
3.3.6 Vorbehandlung	48
3.3.7 Liquorbefunde	48
3.3.8 Liegedauer und Verlauf	49
3.3.9 Therapie, Nebenwirkungen und Überleben	50
Amphotericin B	50
Amphotericin B und Fluconazol	51
Fluconazol	51
3.3.10 Überlebenschancen	52
3.3.11 Prognosebestimmende Faktoren	52
3.4 Vergleich der Charakteristika der drei Erregergruppen	54
3.5 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Meningitis	55
3.6 Jahreszeitlich bedingter Verlauf der Neuaufnahmen, insbesondere der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis	58
4 Diskussion	61
4.1 Diskussion der Methoden	61
4.2 Diskussion der Ergebnisse	63
4.2.1 Erregerspektrum	63
4.2.2 Klinische Präsentation und Verlauf	64
Soziodemographie	64
Chronische versus akute Meningitis	65
Symptome bei Aufnahme: Vergleich der drei Erregergruppen	66
HIV-Infektionen	67
Liquorbefunde	67
Diagnosestellung und Verlauf	68
4.3 Purulente Meningitiden	69
4.4 Tuberkulöse Meningitiden	70
4.5 Kryptokokkenmeningitiden	72
4.6 Diagnostischer Algorithmus: Vorgehen bei Verdacht auf Meningitis	74
4.7 Jahreszeitliche Verteilung der Kryptokokkenmeningitiden	77
5 Zusammenfassung	79
6 Literaturverzeichnis	81
7 Erklärung	93
8 Lebenslauf und Danksagungen	94
9 Anhang: Studienprotokoll	96

1 Einleitung

1.1 Einführung

Schon vor mehr als 2000 Jahren beschrieb Hippokrates in seinem Werk "De morbis" eine Erkrankung, die mit Fieber, Kopfschmerzen, Photophobie und Hirnödemen einherging und oft letal verlief. Heute wissen wir, dass er von der Meningitis sprach, und dass in den meisten Fällen Viren, Bakterien oder Pilze dafür verantwortlich sind. Trotz moderner Pharmaka und Intensivmedizin ist die Meningitis auch heute noch weltweit eine lebensbedrohliche Erkrankung, die schwere neurologische oder psychopathologische Schäden nach sich ziehen kann und selbst bei früher Diagnose und optimaler Behandlung immer noch eine hohe Letalität aufweist. Diese liegt in den Industrienationen abhängig vom Erkrankungsalter und vom Erregertyp zwischen 10 und 20% und ist am höchsten bei durch *Escherichia (E.) coli* und *Mycobacterium (M.) tuberculosis* hervorgerufenen Meningitiden (Masuhr *et al.*, 2007). Auffallend sind geographische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz der Erkrankung und des Erregerspektrums. Vor allem in den Entwicklungsländern, allen voran den Ländern Afrikas südlich der Sahara, in denen die Menschen nicht nur mit Mangelernährung, schlechten hygienischen Verhältnissen und chronischen Infektionen zu kämpfen haben, sondern die medizinische Versorgung auch noch sehr limitiert ist, gehört die Meningitis zu den häufigsten Todesursachen. In den Industrienationen wird die Inzidenz der Meningitiden und Enzephalitiden auf 15/100000 geschätzt (Masuhr *et al.*, 2007).

1.2 Meningitis

Abhängig von Alter, Geschlecht, Immun- bzw. Impfstatus, Vorerkrankungen und Exposition können zahlreiche Erreger eine Meningitis hervorrufen. Die Infektion des Nervensystems erfolgt hämatogen, per continuitatem oder durch direkte Einbringung des Erregers, z. B. nach Schädelhirntrauma oder neurochirurgischen Eingriffen. Greift die Entzündung auf das Hirnparenchym über, spricht man von einer Meningoenzephalitis. Die Meningitis kann hinsichtlich der Erreger (Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten) unterteilt werden. In Deutschland sind am häufigsten Entero-, Mumps-, Herpes-, Influenza-, Adeno- oder Arboviren für eine Meningitis verantwortlich. An zweiter Stelle stehen bakterielle Meningitiden, die weltweit in 80% aller Fälle durch *Neisseria (N.) meningitidis*, *Streptococcus (S.) pneumoniae* und *Haemophilus (H.)*

influenzae hervorgerufen werden (WHO, 2003a). Des Weiteren kommen, v. a. bei immunsupprimierten Patienten, Pilze, z. B. *Cryptococcus (C.) neoformans*, *Candida albicans* oder *Aspergillus* als Erreger in Betracht. Infektionen mit Parasiten, z. B. *Angiostrongylus cantonensis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus*, Schistosomen oder *Taenia solium* sind in Deutschland selten und betreffen meist Personen mit Reiseanamnese oder immunsupprimierte Patienten. Diese Erreger verursachen in der Regel neben zerebralen fokalen Defekten eine Enzephalitis oder Meningoenzephalitis.

Die Lumbalpunktion ist bei klinischem Verdacht auf eine Meningitis die wichtigste diagnoseweisende Untersuchung, die ohne Zeitverzögerung durchgeführt werden sollte. Anhand typischer Liquorveränderungen (Tabelle 1) und der Möglichkeit einer Erregeranzucht aus dem Liquor sowie Antikörper- und Antigennachweise lässt sich die Diagnose einer Meningitis stellen. Bei einigen viralen Meningitiden oder Meningoenzephalitiden (z. B. durch Herpesvirus, JC-Virus, Enteroviren) erfolgt der Erregernachweis durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR).

Tabelle 1 Liquorveränderungen bei viraler, bakterieller, tuberkulöser und durch Kryptokokken hervorgerufener Meningitis modifiziert nach Mandell *et al.* (2005)

Erreger	Makroskopie	Zellen/μl	Zellbild	Glukose (mg/dl)	Protein (mg/dl)
Viral	Klar	50-1000	Lymphozytär	>45	<200
Bakteriell	trüb bis eitrig	1000-5000	Granulozytär	<40	100-500
Tuberkulös	"Spinnwebgerinnsel"	50-300	lymphozytär	<45	50-300
Kryptokokken	Klar	20-500	Lymphozytär	<40	>45

Neben der Einteilung nach Erregern kann eine Einteilung abhängig vom Verlauf vorgenommen werden. Es wird zwischen der häufigeren akuten (Helbok *et al.*, 2009) und der chronischen Meningitis unterschieden. Die akute Meningitis ist durch das Auftreten typischer Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteife, oft gefolgt von Bewusstseinsverminderungen bis hin zum Koma innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen gekennzeichnet. Die chronische Meningitis zeichnet sich durch ähnliche klinische Symptome aus, hat aber einen protrahierten Verlauf über Wochen oder Monate. So spricht man von einer chronischen Meningitis, wenn die neurologische Symptomatik sowie die typischen Liquorveränderungen ohne adäquate Therapie über

mindestens vier Wochen bestehen (Anderson and Willoughby, 1987; Ellner and Bennett, 1976). Diese Einteilung erscheint jedoch als unzureichend, da der Übergang von akut zu chronisch fließend ist und die Infektionen mit einigen Erregern einer chronischen Meningitis, z. B. *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *Candida albicans*, *Treponema pallidum* und einigen Viren, auch einen subakuten Verlauf nehmen können. Zudem kann eine Chronifizierung einer ursprünglich akuten Meningitis, z. B. aufgrund einer unvollständigen medikamentösen Therapie, erfolgen. Da sich die verschiedenen Formen der Meningitis grundlegend in Ätiologie, Therapie und Prognose unterscheiden, ist die genaue Diagnosestellung bedeutend für das weitere Prozedere.

1.2.1 Akute Meningitis

Die häufigsten Erreger einer akuten Meningitis sind Viren, die zu einer aseptischen Meningitis führen. Die Viren erreichen das zentrale Nervensystem (ZNS) entweder hämatogen oder entlang der Nerven. Für bis zu 95% aller viralen Meningitiden sind Enteroviren verantwortlich (Mandell *et al.*, 2005), die fäkal-oral übertragen werden und hauptsächlich bei Neugeborenen und Kleinkindern eine Meningitis hervorrufen, aber auch für die meisten aseptischen Meningitiden bei Erwachsenen verantwortlich sind. Auch das Mumpsvirus gehört – abhängig von der Durchimpfungsrate der Bevölkerung – zu den häufigen Erregern einer aseptischen Meningitis oder Enzephalitis. So erkranken 10-30% aller Mumpspatienten an einer symptomatischen Meningitis (Mandell *et al.*, 2005). Auch hier sind vornehmlich Kinder betroffen. Meningitiden, hervorgerufen durch das Herpes-simplex-Virus (HSV), machen bis zu ca. 3% aller aseptischen Meningitiden aus (Mandell *et al.*, 2005) und sind aufgrund der Möglichkeit der Entwicklung einer foudroyant verlaufenden Meningoenzephalitis gefürchtet. Im Allgemeinen verlaufen virale Meningitiden jedoch blande und benötigen keine spezifische Therapie.

Die bakterielle Meningitis stellt einen neurologischen Notfall dar. Von der Entzündung sind überwiegend die Hirnhäute der Konvexität befallen. Daher spricht man auch von einer "Haubenmeningitis". Zwei Drittel aller akuten bakteriellen Meningitiden betreffen Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren (Schmutzhard, 2000). In der Regel gelangen die Erreger durch hämatogene Aussaat, fortgeleitet von Infektionen aus dem Nasen-Rachen-Raum oder durch direkte Infektion, z. B. bei Schädeltrauma, ins ZNS. Schwerwiegende Komplikationen sind ansteigender Hirndruck mit Gefahr der Hirnstammeinklemmung, aber auch vaskulär-entzündliche Prozesse oder

Venenthrombosen mit konsekutiven Ischämien oder Blutungen. Prognosebestimmend sind die unverzügliche Diagnostik und die antibiotische Therapieeinleitung. Prognostisch ungünstige Symptome im Verlauf sind rasch fortschreitende Bewusstseinsverminderungen, früh auftretende epileptische Anfälle sowie Atem- und Herzinsuffizienz. Während die Letalität in der Vorantibiotika-Ära fast 100% betrug, liegt sie heutzutage bei Kindern bei 3-7%, bei Erwachsenen bei ca. 10-25% (Schmutzhard, 2000). Die relative Häufigkeit, mit der die einzelnen Erreger eine purulente Meningitis verursachen, ist altersabhängig (Tabelle 2).

Tabelle 2 Erreger der purulenten Meningitis und prädisponierende Faktoren sowie Antibiotikatherapie modifiziert nach Karow *et al.* (2008)

Alter/Prädisposition	Bakterienspezies	Antibiotika 1. Wahl
<1 Monat	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Cefotaxim + Ampicillin
1–23 Monat	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxon, Cefotaxim
2–50 Jahre	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxon, Cefotaxim
>50 Jahre, Immunsuppression	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , Enterobacteriaceae	Ampicillin + Ceftriaxon
Posttraumatisch, postneurochirurgisch	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Enterobacteriaceae	Ceftazidim + Vancomycin, Ceftriaxon, Cefotaxim

In den Industrienationen ist *S. pneumoniae* der häufigste Erreger der Meningitis des Erwachsenen. Pneumokokken sind für ca. 47% der bakteriellen Meningitiden verantwortlich, und diese haben mit 30% die höchste Letalität unter den purulenten Meningitiden des Erwachsenen (Mandell *et al.*, 2005). Oft geht der Erreger von einem Herd wie z. B. einer Pneumonie oder einer Otitis media aus. Die Pneumokokkenmeningitis betrifft vor allem ältere oder immunsupprimierte sowie splenektomierte Patienten. Für Personen über 60 Jahre sowie Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche, Asplenie oder chronischer Krankheit besteht daher eine Impfeempfehlung. Ebenso sollten alle Kinder bis zu einem Alter von 24 Monaten gegen Pneumokokken geimpft werden (RKI, 2008).

In den Industrienationen kommen durch *N. meningitidis* hervorgerufene Meningitiden nur noch vereinzelt oder in Form von kleineren Ausbrüchen vor. Die durch Aerosole

übertragene Infektion betrifft vor allem Kinder und Jugendliche und weist eine Letalität von 3-13% auf (Mandell *et al.*, 2005). Die jährliche Inzidenz beträgt derzeit in Deutschland 0,5-5/100000 (RKI, 2010). Anders ist die Situation in Afrika und Asien, wo es regelmäßig zu Meningokokken-Epidemien kommt, von denen nicht nur Kinder und Jugendliche, sondern auch junge Erwachsene betroffen sein können. Für die Serogruppen A, C, Y und W135 stehen Impfstoffe zur Verfügung. Seit Juli 2006 wird auch in Deutschland die Meningokokken-C-Impfung für alle Kinder ab dem Beginn des zweiten Lebensjahres empfohlen, die im Anschluss durch eine Impfung mit dem polyvalenten Impfstoff ergänzt werden sollte. Ebenso besteht eine Impfempfehlung mit dem polyvalenten Impfstoff für Immunsupprimierte sowie Aspleniker und für Reisende in Endemiegebiete (RKI, 2008).

Die meisten *H. influenzae*-Meningitiden werden durch den Typ B verursacht und betreffen hauptsächlich Kinder oder immunsupprimierte Erwachsene. Die Letalitätsrate beträgt bis zu 6% (Mandell *et al.*, 2005). Die Zahl der durch *H. influenzae* Typ B hervorgerufenen Meningitiden ist in den Industrienationen in den vergangenen Jahren seit Einführung der Impfung um mehr als 90% zurückgegangen (Mandell *et al.*, 2005). Die Impfung wird allen Säuglingen ab dem zweiten Lebensmonat sowie Patienten mit funktioneller oder anatomischer Asplenie empfohlen (RKI, 2008).

1.2.2 Chronische Meningitis

Eine chronische Meningitis kann durch zahlreiche infektiologische aber auch nicht-infektiologische (z. B. toxisch, paraneoplastisch) Ursachen hervorgerufen werden und stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Da bis zu einem Drittel der chronischen Meningitiden undiagnostiziert bleibt (Ginsberg *et al.*, 2008; Helbok *et al.*, 2009; Mandell *et al.*, 2005), sind eine genaue Anamnese, die klinische sowie paraklinische Untersuchung, allen voran die Lumbalpunktion, bedeutsam, auch um die chronische Meningitis von der akuten zu unterscheiden. Mögliche Differentialdiagnosen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Differentialdiagnosen der chronischen Meningitis modifiziert nach Mandell *et al.* (2005)

Infektiologische Ursachen	Nicht-infektiologische Ursachen
Aseptische Meningitis	Gehirntumor
Anbehandelte purulente Meningitis	Riesenzellarthritis
Parameningeale Infektionen	Metabolische Enzephalopathien
Virale Enzephalitis	Multiple Sklerose
Bakterielle Endokarditis	Sarkoidose
	Subarachnoidalblutung
	Subduralhämatom
	Systemischer Lupus erythematodes
	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Wie bei der akuten Meningitis gibt es auch bei der chronischen Meningitis regionale Unterschiede im Erregerspektrum und der Inzidenz. *M. tuberculosis* ist jedoch weltweit für die meisten chronischen Meningitiden verantwortlich (Mandell *et al.*, 2005b; Schmutzhard, 2000). Aufgrund der weltweiten Zunahme der Neuerkrankungen mit HIV haben auch andere chronische Meningitiden, z. B. hervorgerufen durch *C. neoformans*, an Bedeutung gewonnen. Bei HIV-Patienten ist *C. neoformans* der häufigste Erreger einer Meningitis (Mandell *et al.*, 2005) und kommt typischerweise im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung vor (CD4-Zellzahl < 100/ μ l) (Bicanic *et al.*, 2004; Jarvis *et al.*, 2007)). Durch *M. tuberculosis* und *C. neoformans* hervorgerufene Meningitiden werden aufgrund ihres häufigen Vorkommens und ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit im Folgenden im Besonderen besprochen.

Seit 2005 ist die Inzidenzrate der Tuberkulose (TB) weltweit stabil oder sogar zurückgegangen. Diese Zahlen kommen allerdings durch die schnell wachsende Bevölkerung zustande, denn die Anzahl der Neuerkrankungen nimmt nach wie vor zu. Global wird die Inzidenz auf 139/100000 geschätzt (WHO, 2010e). Ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Erreger infiziert, 90% der Infizierten leben in Entwicklungsländern (The Global Fund, 2010a). Risikofaktoren sind Unterernährung, Armut und HIV sowie andere immunsupprimierende Erkrankungen. Jeden Tag sterben ca. 4800 Menschen an den Folgen einer Tuberkulose (WHO, 2010a). 5-15% aller extrapulmonalen Tuberkulosen betreffen das ZNS (Mackert *et al.*, 2008). Diese wiederum sind bis zu 50% mit einer HIV-Infektion assoziiert (Schmutzhard, 2000). Bei

einer HIV-Infektion können neben *M. tuberculosis* auch Mykobakterien wie *M. bovis* und *M. avium-intracellulare* eine Meningitis auslösen. In der Regel entsteht eine tuberkulöse Meningitis durch hämatogene Streuung des Erregers aus einem Primärkomplex, wobei eine Vorerkrankung an Tuberkulose häufig nicht bekannt ist. Die tuberkulöse Meningitis präsentiert sich typischerweise als "Basalmeningitis", bei der sich eine exsudative Entzündung im Bereich der basalen Zisternen findet. Diese kann zu Hirnnervenlähmungen, einem Hydrocephalus occlusus sowie zu Vaskulitiden mit konsekutiver zerebraler Ischämie, v. a. im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna führen. Oft ist das Hirnparenchym mitbeteiligt, so dass eine Meningoenzephalitis vorliegt. Bei 4,5-28% der Patienten mit tuberkulöser Meningitis kommt es zur Bildung von Tuberkulomen (Malone *et al.*, 1990). In Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz ist die tuberkulöse Meningitis vor allem eine Erkrankung des Kindesalters, in Ländern mit niedriger Tuberkuloseinzidenz sind vorwiegend Erwachsene betroffen (Mackert *et al.*, 2008). Aufgrund der Zunahme der HIV-Infektionen kommt es jedoch auch in Ländern, in denen vorrangig Kinder betroffen sind, vermehrt bei Erwachsenen zur Ausbildung einer tuberkulösen Meningitis. Die Symptomatik ist unspezifisch mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber und Abgeschlagenheit. Ein Meningismus findet sich nur bei einem Drittel der Patienten. Später im Verlauf kann es zu einem organischen Psychosyndrom, Bewusstseinsverminderungen bis hin zum Koma und zu neurologischen Herdsymptomen kommen. Der klinische Status, die Progredienz der Erkrankung und somit die Einschätzung der Prognose werden in der Regel anhand der vom British Medical Research Council vorgeschlagenen Schweregradeinteilung (Grad I-III) bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Schweregradeinteilung der tuberkulösen Meningitis anhand des klinischen Stadiums entsprechend den Empfehlungen des British Medical Research Council (Schmutzhard, 2000)

Stadium	Symptome
Stadium I	unspezifische Symptome, keine Bewusstseinsstörung, kein neurologisches Defizit
Stadium II	Meningismus, geringgradige neurologische Defizite (Hirnnervenparesen), organisches Psychosyndrom, beginnende Somnolenz, kognitive Störung
Stadium III	abnorme Bewegungen (Hyperkinesien, Chorea, Athetose, Hemiballismus), epileptische Anfälle, Sopor oder Koma, schwere neurologische Herdsymptome (Paresen, Aphasie)

Für die Diagnose ist eine Lumbalpunktion obligat. Häufig gelingt der mikroskopische Mykobakteriennachweis im Liquor mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung nicht. Er ist allerdings die rascheste diagnostische Methode. Goldstandard der Diagnostik bleibt auch nach Einführung der PCR die Erregeranzucht. Selbst in den Industrienationen gelingt der definitive Erregernachweis jedoch bei 10-40% der Fälle nicht (Mackert *et al.*, 2008). Somit muss die Diagnose nach Berücksichtigung aller Befunde aus Klinik, Liquordiagnostik, mikrobiologischer sowie molekularer Diagnostik und Bildgebung gestellt werden. Bei fehlendem Erregernachweis kann die tuberkulöse Meningitis auch aufgrund des Ansprechens des Patienten auf die Therapie diagnostiziert werden. So ist eine sofortige, empirische Therapie mit Tuberkulostatika bei typischen Liquorveränderungen und Hinweisen auf eine frühere Tuberkulose-Infektion indiziert, auch in Anbetracht der Tatsache, dass der Zeitpunkt der Therapieeinleitung mit der Prognose korreliert. Die Therapie besteht in der Initialphase aus einer Vierfachkombination gefolgt von einer Kontinuitätsphase mit einer Zweierkombination, sollte mindestens ein Jahr andauern und sich nach der regionalen Resistenzsituation richten. Die optimale Therapieart und -dauer sind unbekannt, die jüngsten Studien hinsichtlich einer adjuvanten Kortikoidsteroidtherapie nicht eindeutig (Portegies *et al.*, 2004; Thwaites *et al.*, 2000, Thwaites *et al.*, 2005). Die Letalität liegt bei fortgeschrittener Erkrankung bei bis zu 30% (Schmutzhard, 2000).

C. neoformans ist nach *M. tuberculosis* die zweithäufigste Ursache einer erregerbedingten, chronischen Meningitis. Während Infektionen mit *C. neoformans* var. *neoformans* und var. *grubii* gehäuft bei HIV-Patienten, Patienten unter immunsuppressiver Therapie, bei Sarkoidose und bei Patienten mit lymphoretikulären Malignomen wie dem Hodgkin-Lymphom vorkommen, können auch Patienten ohne prädisponierende Faktoren von einer Infektion mit *C. neoformans*, meist var. *gattii*, betroffen sein. *C. neoformans*, ein weltweit vorkommender, bekapselter Sproßpilz, wird hauptsächlich in Vogelkot, in der Erde oder auf Baumrinden gefunden und per inhalationem aufgenommen. Es folgt eine größtenteils asymptomatische, oft chronische Pneumonie, die bei Immunkompetenz meist spontan ausheilt, ggf. bilden sich Granulome. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu einer Reaktivierung der pulmonalen Herde, hämatogener Aussaat und Befall des ZNS kommen. In der Regel manifestiert sich die Kryptokokkenmeningitis als eine subakute oder chronische Meningoenzephalitis und unterscheidet sich somit in ihrer klinischen Präsentation nicht

von anderen Ursachen einer chronischen Meningitis. Selten kommt es zu einem fulminanten Verlauf über wenige Tage. Typischerweise findet sich eine basal akzentuierte Meningitis, und es kann, ähnlich wie bei der tuberkulösen Meningitis, zu einem Hydrozephalus, Hirnnervenpareesen und Begleitvaskulitiden sowie zur Ausbildung von Kryptokokkemen kommen. Unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Übelkeit sind häufig. Ein Meningismus ist nur bei etwa der Hälfte der Patienten vorhanden, Herdsymptome sind selten. Im Verlauf kann es rasch zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma kommen. Zur Diagnosestellung ist auch hier eine Lumbalpunktion erforderlich. Die Kapsel des Erregers kann nach Tuschefärbung im Liquor mikroskopisch dargestellt werden. Neben dem Tuschepräparat ist die Erregeranzucht auf Sabouraud-Agar anzustreben. Die sicherste und schnellste Nachweismethode einer Kryptokokkose ist der Nachweis von Kryptokokken-Antigenen im Liquor oder Serum mittels Latexagglutinations-Test. Da Kryptokokken-Antigene noch Jahre nach einer Infektion persistieren können, ist ein positiver Test jedoch nicht beweisend für eine floride Infektion. Genauso schließt ein negatives Ergebnis eine Kryptokokkenmeningitis nicht aus. Daher sollten Tuschepräparat, Kultur und Latexagglutinations-Test als sich gegenseitig ergänzende diagnostische Mittel betrachtet werden. Die Therapie der Kryptokokkenmeningitis ist kompliziert und langwierig. Da die Erkrankung ohne Therapie letal verläuft, sollte eine antimykotische Kombinationstherapie mit Amphotericin B und Flucytosin, gefolgt von einer Monotherapie mit Fluconazol unverzüglich eingeleitet werden. Nach zwei Wochen Kombinationstherapie gelingt der Nachweis von Kryptokokken im Liquor in rund 60% der Fälle nicht mehr (Saag *et al.*, 2000). Immunsupprimierten Patienten wird eine Sekundärprophylaxe mit Fluconazol empfohlen. Dank Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist die Letalität in den Ländern, in denen diese Therapie zur Verfügung steht, zurückgegangen, ist aber mit 6-20% (Saag *et al.*, 2000) noch immer sehr hoch.

1.3 Die Situation Afrikas südlich der Sahara

Nicht zuletzt aufgrund der teilweise desolaten hygienischen Zustände, ungenügender Gesundheitserziehung, Unterernährung, der klimatischen Bedingungen, unzureichender Impfkampagnen und mangelnder medizinischer Versorgung im Allgemeinen, ist die infektiologische Meningitis gerade in Afrika südlich der Sahara eine häufige Erkrankung.

N. meningitidis spielt dabei eine entscheidende Rolle, da die Serogruppen A, C und W135 Epidemien hervorrufen können. So kommt es im 1963 erstmals beschriebenen Meningitisgürtel (Lapeyssonnie, 1963), der sich vom Senegal im Westen bis nach Äthiopien im Osten quer über den Kontinent zieht und ca. 300 Millionen Menschen beheimatet, regelmäßig zu Ausbrüchen mit Tausenden Betroffenen und Toten (WHO, 2010d) (Abbildung 1).

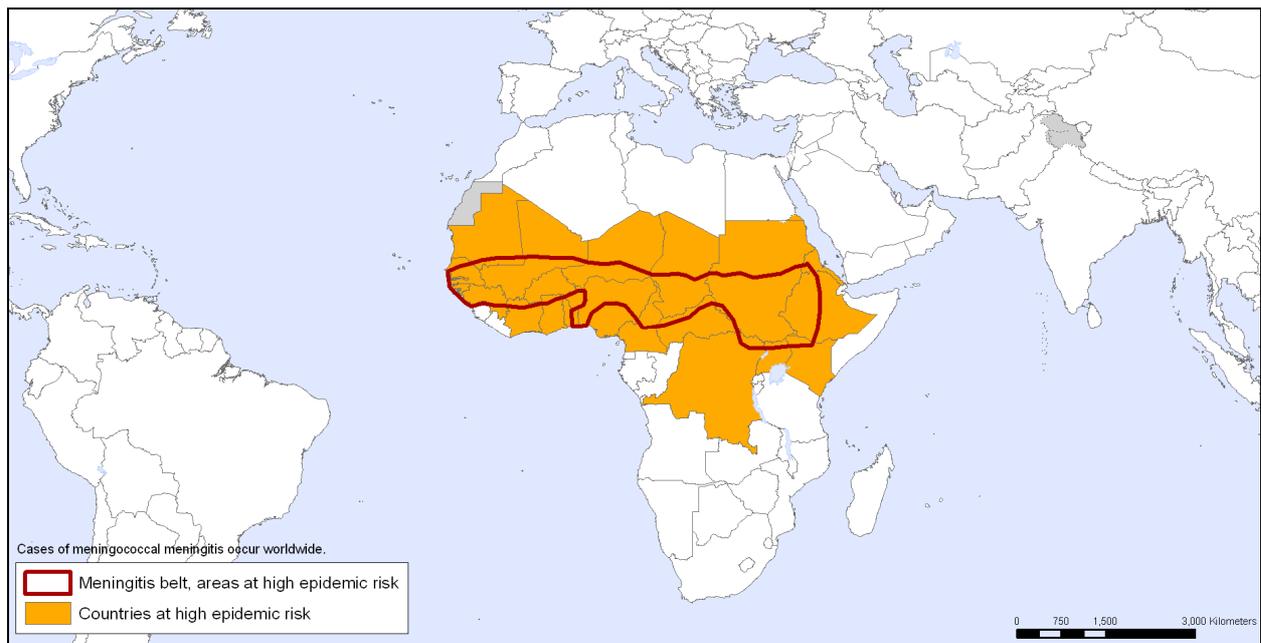


Abbildung 1 Meningitisgürtel und Länder mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Epidemien (WHO, 2009)

Dieser Meningitisgürtel scheint sich nach Süden auszubreiten. So war auch die Region der Großen Seen (Ruanda, Burundi, Tansania) in den letzten Jahren von Epidemien betroffen (WHO, 2003b).

Doch auch andere Meningitiserreger fordern in Afrika jährlich Todesopfer. Angesichts der sich nach wie vor weltweit ausbreitenden HIV-Pandemie mit einer durchschnittlichen Prävalenz in Afrika südlich der Sahara von derzeit 5,2% (UNAIDS, 2010) rücken opportunistische Erreger der Meningitis wie *C. neoformans* oder *M. tuberculosis* in den Vordergrund. Neusten Berechnungen zufolge fordert die Kryptokokkenmeningitis in Afrika südlich der Sahara womöglich mehr Tote als die Infektion mit Tuberkulose und nimmt hinter Malaria, Durchfallerkrankungen und Kinderkrankheiten den vierten Rang auf der Liste der häufigsten infektiologischen Todesursachen (HIV-Infektion ausgeschlossen) ein (Park *et al.*, 2009). Auch wenn sich

die Zahlen der Neuinfektionen mit HIV in Teilen Afrikas stabilisiert haben oder in Ländern Ostafrikas, u. a. auch in Ruanda, rückläufig sind (USAID, 2009), ist HIV/AIDS die häufigste Todesursache in dieser Region (WHO, 2004).

Auch hinsichtlich der Tuberkulose und der tuberkulösen Meningitis nimmt Afrika südlich der Sahara eine Sonderrolle ein. Mit einer Tuberkuloseinzidenz von ca. 350/100000 und einer Mortalität von 48/100000 hat Afrika die höchsten Zahlen weltweit (WHO, 2010e). Insuffiziente Gesundheitssysteme, die Ausbreitung von Resistenzen und nicht zuletzt die Zunahme an HIV-Infektionen spielen dabei eine entscheidende Rolle. Dabei ist die Beziehung zwischen der HIV-Infektion und der Tuberkulose wechselseitig. So ist das Risiko bei einem HIV-positiven Patienten, an einer Tuberkulose zu erkranken, etwa um das 20- bis 37-fache erhöht, verglichen mit einem immunkompetenten Patienten (UNAIDS Reference Group on HIV and Human Rights, 2010). Andererseits führt die Tuberkulose, vermutlich durch eine Steigerung der Virusreplikation, zu einem Fortschreiten der Immundefizienz bei HIV-infizierten Personen (Toossi, 2003). Im Jahr 2006 kamen 85% der weltweiten HIV-positiven Tuberkulosefälle in Afrika vor (The Global Fund, 2010b). Da die Wahrscheinlichkeit einer tuberkulösen Meningitis als Komplikation einer Tuberkulose bei einer HIV-Infektion verglichen mit immunkompetenten Patienten wiederum um das Fünffache erhöht ist (Mandell *et al.*, 2005) und man die höchsten Inzidenzzahlen für HIV und Tuberkulose in Afrika findet, ist auch das Risiko einer tuberkulösen Meningitis in Afrika hoch.

1.4 Ruanda

Ruanda, das "Land der tausend Hügel", ist ein dicht bevölkerter Binnenstaat im zentralafrikanischen Hochland südlich des Äquators. Im Norden grenzt Ruanda an Uganda, im Westen des Landes liegt der Kivu-See, der eine natürliche Grenze zum Kongo bildet. Burundi grenzt im Süden an Ruanda, während der Akagera-Nationalpark im Osten an Tansania grenzt (Abbildungen 2 und 3, (CIA, 2010b)).



Abbildung 2 Lage Ruandas innerhalb Afrikas



Abbildung 3 Geographie Ruandas

Ruanda liegt auf einem Hochplateau mit einer durchschnittlichen Höhe von 1500 m über dem Meeresspiegel, so dass es trotz der Äquatornähe tagsüber eher mild ist und die Temperaturen nur selten 30°C überschreiten. Über's Jahr verteilt gibt es keine großen Temperaturschwankungen, allerdings gibt es zwei Regenzeiten entsprechend den ostafrikanischen Monsunregen, die kleine Regenzeit zwischen September und Dezember sowie die große Regenzeit zwischen Februar und Anfang Juni. Zwischen März und Mai fallen 40% der jährlichen Niederschläge.

Mit über 10 Millionen Einwohnern und 26338 km² (CIA, 2010b) ist Ruanda das Land mit der höchsten Bevölkerungsdichte in Afrika (394 Bewohner pro km²; zum Vergleich: Deutschland 235 Bewohner pro km² (Worldbank, 2009)). Zugleich ist Ruanda eines der rohstoffärmsten Länder des Kontinents. Die Überbevölkerung und die derzeitige Bevölkerungswachstumsrate von 2,8% (CIA, 2010b) sind die zentralen Strukturprobleme des Landes. Die verfügbaren landwirtschaftlichen Nutzflächen werden durch den Bevölkerungsdruck immer kleiner.

Fast die Hälfte der ruandischen Bevölkerung ist unter 15 Jahre alt, die mittlere Lebenserwartung liegt bei 57 Jahren. Etwa 60% der Bevölkerung leben unterhalb der Armutsgrenze, d. h., sie haben weniger als 1 US\$ pro Tag zur Verfügung. Insgesamt sind knapp 90% der Bevölkerung von Subsistenzwirtschaft abhängig (CIA, 2010b). 33% der Gesamtbevölkerung und 18% der unter 5-jährigen sind unterernährt (WHO, 2010c). Die HIV-Rate wird auf 3% geschätzt (3,6% der Frauen, 2,3% der Männer (Institut National de la Statistique *et al.*, 2005)). Das jährliche Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, beträgt laut WHO 2% (WHO, 2004). Nicht zuletzt wegen des Bürgerkriegs

von 1990 bis 1994 zählt das Land mit einem Bruttoinlandsprodukt von ca. 1000 US\$ pro Kopf zu den ärmsten Ländern der Welt (CIA, 2010b). Auf dem Human Development Index, ein Index der UNDP, der Kaufkraftparität, Lebenserwartung und Bildungsgrad der Bevölkerung berücksichtigt, nahm Ruanda 2010 von 169 Plätzen Platz 152 ein (UNDP, 2010).

Durch den Krieg, der im Genozid der Hutu an den Tutsi kumulierte und bei dem fast eine Million Menschen ums Leben kam, wurde das Land in weiten Bereichen der Entwicklung zurückgeworfen. Erst heute ist es wieder auf dem Stand von vor 1994. Frieden und politische Stabilität sind wieder hergestellt, Demokratie und Versöhnung werden unterstützt. Die ruandische Wirtschaft konnte für 2008 einen Zuwachs von 11,2% verzeichnen (CIA, 2010b). Zu einer der Errungenschaften der Nachkriegszeit gehören der hohe Prozentsatz der Kinder (86%), die eine Grundschule besuchen (UNICEF, 2010). Tabelle 5 fasst wichtige Indikatoren Ruandas zusammen und stellt sie den benachbarten Ländern Uganda und Tansania gegenüber.

Tabelle 5

Vergleich wichtiger Indikatoren von Ruanda und der benachbarten Länder Uganda und Tansania

	<i>Ruanda</i>	<i>Uganda</i>	<i>Tansania</i>
Einwohnerzahl (CIA, 2010a, b, c)	11055976	33398682	41892895
Fläche in km ² (CIA, 2010a, b, c)	26 338	241 038	947 300
Bevölkerungswachstum (CIA, 2010a, b, c)	2,8%	3,6%	2,0%
Lebenserwartung (CIA, 2010a, b, c)	57	53	52
Altersmedian (CIA, 2010a, b, c)	19	15	18
Anteil der Bevölkerung unter 15 Jahren (CIA, 2010a, b, c)	43%	50%	43%
Anteil der Menschen, die unterhalb der Armutsgrenze leben (CIA, 2010a, b, c)	60%	35%	63%
Anteil der Kinder < 5 Jahre mit Untergewicht (WHO, 2010c)	18%	16%	17%
Alphabetisierungsrate unter Erwachsenen (WHO, 2010c)	65%	74%	72%
Human Development Index Rang (UNDP, 2010)	152	143	148

1.4.1 Das ruandische Gesundheitssystem

Das Gesundheitssystem Ruandas war nach 1994 völlig zusammengebrochen, ein Großteil des medizinischen Personals getötet oder geflohen sowie die Infrastruktur in großen Teilen zerstört. In den vergangenen Jahren hat die Regierung beträchtliche

Anstrengungen unternommen, um den Menschen wieder eine Gesundheitsversorgung anbieten zu können und die Millennium Development Goals im Bereich Gesundheit zu erreichen. So gibt Ruanda 19% seines Haushalts für Gesundheit aus, wobei fast die Hälfte der Gesamtausgaben für Gesundheit aus dem Ausland kommt (WHO, 2010c). Eine Neuerung im Gesundheitssystem war, dank finanzieller Unterstützung durch die Geberländer, die Einführung einer obligatorischen Krankenversicherung im Jahr 2005. Aktuell sind 85% der Bevölkerung Mitglied einer Krankenversicherung (Ministry of Health Republic of Rwanda, 2009). Der Mitgliedsbeitrag beträgt ca. 1,50 € pro Familie im Jahr, von den Behandlungskosten müssen 10% privat getragen werden. Die Ärmsten der Armen sowie HIV-positive Patienten sind von der Beitragspflicht befreit. Seit 2005 ist zudem die antiretrovirale Therapie für HIV-Patienten kostenfrei zugänglich, Tuberkulostatika gibt es seit den 90er Jahren kostenfrei. Seit der Einführung der Krankenversicherung wurde ein signifikanter Anstieg der Nutzung von Gesundheitseinrichtungen verzeichnet (Logie *et al.*, 2008; Schneider *et al.*, 2006). Momentan ist das Verhältnis Arzt/Patient 1:18000 (zum Vergleich: Deutschland: 1:287) (WHO, 2010c), das Verhältnis Krankenschwester/Patient 1:1690 (Ministry of Health Republic of Rwanda, 2009). Es gibt drei Referenzkrankenhäuser, 28 Distriktkrankenhäuser und 398 Gesundheitsposten sowie 165 HIV-Zentren (Ministry of Health Republic of Rwanda, 2009). Die Hauptprobleme des Gesundheitssystems sind eine unzureichende Infrastruktur, Finanzierungsprobleme sowie der Mangel an medizinischem und paramedizinischem Fachpersonal bei gleichzeitiger Armut, Unterernährung und unbefriedigenden hygienischen Verhältnissen sowie fehlender Gesundheitserziehung und Analphabetismus (35% der Bevölkerung über 15 Jahre) (WHO, 2010c). Tabelle 6 vergleicht wichtige Indikatoren des Gesundheitsbereichs Ruandas mit seinen Nachbarstaaten Uganda und Tansania.

Tabelle 6 Vergleich wichtiger Indikatoren des Gesundheitsbereichs Ruandas, Ugandas und Tansanias (WHO, 2010c)

	<i>Ruanda</i>	<i>Uganda</i>	<i>Tansania</i>
TB Inzidenz	397/100000	355/100000	312/100000
TB Prävalenz	562/100000	561/100000	459/100000
HIV-Rate unter Erwachsenen	3%	5%	6%
Anteil der HIV-Patienten unter HAART	52%	27%	14%
Anzahl der jährlichen Sterbefälle hervorgerufen durch HIV/AIDS	232/100000	316/100000	365/100000
Anzahl der Ärzte pro 10000 Einwohnern	< 1	< 1	< 1
Säuglingssterblichkeit	97/100000	78/100000	74/100000
Anteil der Regierung an den Gesamtausgaben für Gesundheit	63,7%	27%	59,2%
Ausgaben der Regierung für Gesundheit pro Kopf pro Jahr	32 US\$	25 US\$	18 US\$
Anteil der privaten Ausgaben an den Gesamtausgaben für Gesundheit	36,3%	73%	40,8%

1.5 Fragestellungen

Neben wenigen Studien zu Meningokokkenmeningitis-Epidemien, u. a. in den Flüchtlingslagern im angrenzenden Kongo (damaliges Zaire) nach dem Krieg 1994, gibt es bisher nur eine Studie zu Meningitiden des Erwachsenen in Ruanda. Bogaerts *et al.* (Bogaerts *et al.*, 1999) analysierten in den Jahren 1983-1992 3476 Liquorproben von insgesamt 2824 erwachsenen Patienten des Krankenhauses Kigali (heutiges Centre Hospitalier Universitaire de Kigali), die mit den Symptomen einer Meningitis aufgenommen worden waren. Da *C. neoformans* mit 19% aller Erreger der am häufigsten diagnostizierte Erreger der Meningitis war, legte die Studie ihren Schwerpunkt auf die Untersuchung epidemiologischer sowie diagnostischer Charakteristika der Kryptokokkenmeningitis und zeigte eine stetige Zunahme der Inzidenz über die Jahre, eine jahreszeitlich bedingte Verteilung sowie das Überwiegen männlicher Patienten.

Das Interesse der vorliegenden Dissertationsarbeit gilt dagegen den verschiedenen Formen der schwer verlaufenden Meningitis, die in Ruanda aufgrund ihrer hohen Inzidenz bei gleichzeitiger Limitation diagnostischer Möglichkeiten eine diagnostische Herausforderung darstellen. Für die Datenerhebung wurde das

Universitätskrankenhaus Butare (Centre Hospitalier Universitaire de Butare, CHUB) als Referenzkrankenhaus der Südprovinz ausgewählt. Auf Basis von der Dokumentation klinischer Präsentation, Liquorveränderungen, Therapie und Verlauf in Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger wurden die einzelnen Formen der Meningitis verglichen. Die von Bogaerts *et al.* erstmals beschriebene jahreszeitliche Verteilung der Kryptokokkenmeningitis sollte weiter beleuchtet und ein Zusammenhang zwischen den klimatischen Bedingungen und der Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis überprüft werden. Zudem galt es, einen diagnostischen Algorithmus zu erarbeiten, der die rasche Diagnose und Therapieeinleitung bei Verdacht auf Meningitis ermöglicht und auf aufwändige laborchemische Untersuchungen verzichtet.

Vor diesem Hintergrund wurden folgende Fragen in der vorliegenden Dissertationsarbeit bearbeitet:

1. Wie häufig sind schwer verlaufende Meningitiden im Süden Ruandas, evaluiert anhand der Daten des einzigen Referenzkrankenhauses der Region? Welche Erreger können für sie verantwortlich gemacht werden?
2. Inwieweit unterscheiden sich die Meningitiden, hervorgerufen durch unterschiedliche Erreger, in ihrer klinischen und paraklinischen Präsentation sowie im Verlauf? Was sind die prognosebestimmenden Faktoren und wie kann die Prognose ggf. beeinflusst werden?
3. Lässt sich ein Algorithmus auf der Grundlage einfacher klinischer sowie paraklinischer Daten entwickeln, der eine rasche und zuverlässige Diagnose zulässt?
4. Gibt es eine jahreszeitlich bedingte Inzidenz der Meningitis, insbesondere der Kryptokokkenmeningitis? Welchen Einfluss haben klimatische Bedingungen, z. B. der Niederschlag, auf die Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis? Gibt es Unterschiede in der jahreszeitlich bedingten Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis bei Frauen und Männern?

2 Material und Methoden

2.1 Studiengebiet

Butare befindet sich ca. 130 km südlich der Hauptstadt Kigali in der Südprovinz, einer der fünf Provinzen des Landes. Butare ist Hauptstadt des Distrikts Huye und mit 80000 Einwohnern nach Kigali zweitgrößte Stadt Ruandas. In Butare ist die Nationale Universität Ruandas ansässig, weswegen Butare oft als kulturelles und intellektuelles Zentrum Ruandas bezeichnet wird.

2.2 Studienort – Das Universitätskrankenhaus Butare

Butare ist Sitz des Universitätskrankenhauses CHUB, des Distriktkrankenhauses Kabutare sowie mehrerer Gesundheitsposten und zahlreicher Apotheken. Das CHUB ist eines der drei Referenzkrankenhäuser des Landes und hauptsächlich Überweisungskrankenhaus. Nur im Notfall kann man direkt das CHUB konsultieren. Die Patienten werden sowohl aus umliegenden Distriktkrankenhäusern als auch aus Gesundheitsposten überwiesen. Oft macht der Mangel an diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten eine Überweisung aus den ländlichen Gebieten in das CHUB erforderlich. Das Einzugsgebiet des CHUB umfasst die drei ehemaligen Provinzen Butare, Cyangugu und Gikongoro mit einer Gesamtbevölkerung von ca. zwei Millionen Menschen (University Teaching Hospital of Butare, 2002).

Das CHUB hat ca. 500 Betten, die sich auf die vier Disziplinen Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Innere Medizin aufteilen. Des Weiteren gibt es jeweils eine Abteilung für Radiologie (Sonographie und Röntgen sind vorhanden, für ein CT ist eine Überweisung nach Kigali nötig), für Dermatologie, Anästhesie, HNO, Augenheilkunde, Psychiatrie sowie für Stomatologie. Es gibt eine allgemeinmedizinische Intensivstation mit fünf Betten, davon zwei Betten mit Beatmungsmöglichkeit. Jede Station hat ihre eigene Notaufnahme, eine allgemeine Notaufnahme gibt es nicht. Zum Krankenhaus gehören außerdem eine Pathologie, eine Bibliothek, ein Labor, eine Abteilung für Physiotherapie, eine Apotheke, ein HIV-Zentrum und ein Zentrum für unterernährte Kinder. Die Behandlung wird, wie in allen öffentlichen Gesundheitseinrichtungen, zu 90% von den Krankenkassen finanziert, soweit eine Überweisung vorliegt. Die restlichen 10% der Kosten müssen von den

Patienten aufgebracht werden. Den Aufenthalt, die Labordiagnostik und die Medikamente kann sich somit fast jeder Ruander leisten, ein CT in der Hauptstadt bleibt allerdings der Mehrheit vorenthalten (Kostenpunkt für Transport und Bildgebung umgerechnet ca. 30 €).

Das Labor des CHUB besteht aus den Abteilungen Hämatologie, Bakteriologie, Parasitologie und Serologie. Das Labor hat trotz seines Status als Labor eines Universitätskrankenhauses seine diagnostischen Grenzen. Bezüglich der Liquordiagnostik stehen die Gramfärbung, das Tuschepräparat zum Nachweis von Kryptokokken, die Ziehl-Neelsen-Färbung sowie neben der Sabouraud Agar Kultur zum Pilznachweis Kulturen für den bakteriellen Nachweis (Blutagar, Kochblutagar, Mitis-Salivarius-Agar, Mac Conkey Agar) zur Verfügung. Die Löwenstein-Jensen Kultur zum Nachweis von Mykobakterien wird seit einigen Jahren nur noch auf spezielle Anforderung im Nationalen Referenzlabor in Kigali durchgeführt. Diagnostische Möglichkeiten zum Nukleinsäure-Nachweis, z. B. PCR, stehen dem Labor des CHUB nicht zur Verfügung. Virale Meningitiden können somit nur klinisch und anhand der Zytologie des Liquors diagnostiziert werden. HIV wird mit dem Determine®-HIV1/2 Schnelltest nachgewiesen.

2.3 Studiendesign und Datenerhebung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Epidemiologie und zum Verlauf schwer verlaufender infektiologischer Meningitiden im Süden Ruandas. Es wurden alle Patienten mit der Entlassungsdiagnose Meningitis der Jahre 2000 bis einschließlich 2008, die in der Inneren Abteilung stationär behandelt worden waren, erfasst. Anschließend wurde anhand der Akten ein Fragebogen ausgefüllt, der klinische, immunologische, laborchemische und therapeutische Daten beinhaltete (siehe Anhang).

Während des neunjährigen Studienzeitraums hatten 267 von insgesamt 12362 hospitalisierten internistischen Patienten eine Meningitis. Davon konnten für die Datenerhebung aufgrund der oft lückenhaften Akten die Daten von 203 Patienten ausgewertet werden.

2.4. Studienpopulation

Da das CHUB Überweisungskrankenhaus ist, kommen die Patienten selbst aus weit entfernten Gegenden nach Butare. Die meisten Patienten werden allerdings aus den umliegenden Distriktkrankenhäusern und Gesundheitsposten im Süden und Südwesten des Landes nach Butare überwiesen. Das Einzugsgebiet des CHUB zählt zu den ärmsten Regionen Ruandas. Wie im ganzen Land, Kigali ausgenommen, leben auch hier etwa 95% der Bevölkerung von Ackerbau und Viehzucht. Es werden diverse Grundnahrungsmittel sowie Kaffee und Tee für den Export angebaut. Tabelle 7 stellt die Merkmale der Studienpopulation dar.

Tabelle 7 Merkmale der Studienpopulation

Alter	36 (\pm 12)*	n=203
Geschlechterverhältnis m:w	1:1,4	n=203
Bekannte HIV-Infektion	91 (87%)	n=105
CD4-Zellzahl/ μ l bei bekannter HIV-Infektion	110/ μ l (\pm 169)*	n=22
Symptomatik länger als vier Wochen	37 (18%)	n=177
Zeit vom Symptombeginn bis zur Therapieeinleitung, Tage	23 (\pm 43)*	n=169
Zeit von der Aufnahme bis zur Therapieeinleitung, Tage	3 (\pm 5)*	n=196
Liegedauer	22 (\pm 32)*	n=203
Tödlicher Verlauf	85 (48%)	n=176

*Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern Standardabweichung

2.5 Definition Meningitis

Voraussetzung für den Studieneinschluss war stets die Entlassungsdiagnose Meningitis. Klinisch wurde in Abhängigkeit vom Verlauf zwischen akuten (Symptome bestanden kürzer als vier Wochen) und chronischen (Symptome bestanden länger als vier Wochen) Meningitiden differenziert. Abhängig von den einzelnen Erregern und der Symptomatik wurden purulente Meningitis, tuberkulöse Meningitis, Kryptokokkenmeningitis, virale Meningitis, unklare und andere Meningitiden wie folgt unterschieden.

2.5.1 Definition purulente Meningitis

Als purulente Meningitiden wurden die Fälle mit mikroskopischem (Gram-Färbung) oder kulturellem Nachweis eines typischen Erregers (z. B. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*) erfasst. Ein purulenter Liquor allein ohne Erregernachweis wurde ebenfalls als purulente Meningitis definiert, genauso wie eine granulozytäre Liquorpleozytose von > 500 Zellen/ μ l bei typischer Klinik. Diese Zellzahl und die granulozytäre Dominanz schließen bei einer typischen Klinik mit akutem Verlauf und rascher Progredienz über wenige Tage sowohl Viren als auch *M. tuberculosis*, Pilze und Protozoen als ursächlichen Erreger weitestgehend aus. Auch wenn Mandell *et al.* (Mandell *et al.*, 2005) für die purulente Meningitis eine Zellzahl von 1000-5000 Zellen/ μ l angeben (vergleiche Tabelle 1, S. 7), wurde in der vorliegenden Arbeit ein Grenzwert von 500 Zellen/ μ l bei entsprechender Klinik und weiteren typischen Liquorparametern sowie antibiotischer Vorbehandlung als gerechtfertigt angesehen. In anderen Veröffentlichungen wurden für die purulente Meningitis Richtlinien von > 100 Zellen/ μ l (Campagne *et al.*, 1999; Coyle, 1999; Gordon *et al.*, 2000) bzw. 1000/ μ l (AWMF, 2008) angegeben.

2.5.2 Definition tuberkulöse Meningitis

Die Falldefinition der tuberkulösen Meningitis gestaltete sich schwieriger, da es an standardisierten diagnostischen Kriterien zur tuberkulösen Meningitis fehlte. In vorherigen Studien wurden somit unterschiedliche Definitionen angewandt (Marais *et al.*, 2010). Eine Kultur zum Nachweis von *M. tuberculosis* oder *M. bovis* wurde in Ruanda zum Studienzeitpunkt nur im nationalen Referenzlabor in Kigali auf Anfrage angelegt. Im Labor des CHUB wurde zum Nachweis von Mykobakterien die Ziehl-Neelsen Färbung durchgeführt, die nur eine Sensitivität von 10-20% besitzt (Thwaites *et al.*, 2000; Thwaites *et al.*, 2002). Das Robert Koch-Institut gibt in seinen Falldefinitionen aus dem Jahr 2007 alternativ zum direkten Erregernachweis von *M. tuberculosis* und *M. bovis* mittels Kultur neben dem mikroskopischen Nachweis eine Bestätigung durch einen Nukleinsäure-Nachweis, z. B. durch PCR, im Material des gleichen Organs an (RKI, 2006). Dies war im Labor des CHUB nicht möglich. Somit gelang im Studienzeitraum bei keinem Patienten mit Verdacht auf tuberkulöse Meningitis der direkte Erregernachweis, noch war eine der Ziehl-Neelsen-Färbungen des Liquors oder des Sputums zum Nachweis einer pulmonalen TB positiv. Alle Patienten mit

tuberkulöser Meningitis sind demnach mögliche, keine definitiven Fälle. Ausschlaggebend waren neben der typischen Anamnese und Klinik (pulmonale/spinale TB in der Vorgeschichte, chronischer Verlauf), dem klinischen Bild und der Bildgebung der Lunge eine Liquorpleozytose von < 1000 Zellen/ μl bei gemischt lymphozytär-granulozytärem Zellbild oder eine Liquorproteinerhöhung von > 1000 mg/dl. Mandell *et al.* geben eine Liquorproteinkonzentration von 50-300 mg/dl für die tuberkulöse Meningitis an (Mandell *et al.*, 2005). Um in der vorliegenden Arbeit die tuberkulöse Meningitis bei fehlendem Erregernachweis von anderen Meningitiden ausreichend abzugrenzen, wurde ein höheres Minimum der Liquorproteinkonzentration als Voraussetzung für die Diagnose der tuberkulösen Meningitis gewählt. Andere Autoren nennen einen Richtwert von 100-1000 mg/dl (Mackert *et al.*, 2008). Diese relativ hohe Liquorproteinkonzentration in der Definition der tuberkulösen Meningitis könnte dazu geführt haben, dass die tuberkulöse Meningitis in dieser Studie unterdiagnostiziert wurde. Die Liquorpleozytose von < 1000 Zellen/ μl erschien plausibel, auch wenn Mandell *et al.* wesentlich niedrigere Zellzahlen von 50-300 Zellen/ μl angeben (Mandell *et al.*, 2005), da andere Autoren auch höhere Zellzahlen von 33-1000 Zellen/ μl (Mackert *et al.*, 2008) bzw. 100-1000 Zellen/ μl (Thwaites *et al.*, 2000) angegeben haben. Neben diesen Liquorveränderungen führte gemäß den in dieser Studie verwendeten Definitionen auch die klinische Besserung unter Tuberkulostatika zur Diagnose der tuberkulösen Meningitis. Diese Definition der tuberkulösen Meningitis ist aufgrund der Schwierigkeit des Erregernachweises verbreitet und allgemein anerkannt (Bergemann *et al.*, 1996; Mandell *et al.*, 2005; Thwaites *et al.*, 2002)

2.5.3 Definition Kryptokokkenmeningitis

Die Diagnose einer Kryptokokkenmeningitis wurde bei positivem Tuschepräparat (n=70 von 72 gefärbten Liquorproben) bei wiederholter Liquorpunktion oder positivem Kryptokokken-Antigen (n=2 von 4 Antigen-Tests) im Serum als gesichert angesehen. Bei einem Patienten wurde trotz negativem Tuschepräparat aufgrund der Anamnese (Unterbrechung der Sekundärprophylaxe mit Fluconazol 400 mg nach Entlassung) bei klinisch eindeutigen Zeichen eine Kryptokokkenmeningitis vermutet. Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund der charakteristischen Klinik und der deutlichen klinischen Besserung unter Amphotericin B-Therapie trotz eines negativen Antigens eine Kryptokokkenmeningitis als am wahrscheinlichsten angenommen. Unterstützt wird

diese Annahme durch die Tatsache, dass der Kryptokokken-Antigen-Test, z. B. aufgrund geringer Antigen-Titer, trotz hoher Sensitivität und Spezifität vereinzelt jedoch negativ ausfallen kann (Cohen, 1984; Currie *et al.*, 1993; Jaye *et al.*, 1998; Kauffman *et al.*, 1981). Zudem wurden falsch-negative Testergebnisse bei HIV-positiven Patienten beschrieben (Hamilton *et al.*, 1991). Der im CHUB benutzte Latex-Agglutinationstest Crypto-LA® (International Biological Labs) hatte zudem in vorherigen Studien eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 93-100% und ist somit weniger sensitiv als andere Latex-Agglutinationstests (Tanner *et al.*, 1994).

2.5.4 Definition virale Meningitis

Ähnlich wie mit den tuberkulösen Meningitiden verhielt es sich mit den viralen Meningitiden, die (nach Ausschluss der nachweisbaren Erreger) anhand der Anamnese, dem Verlauf, dem typischen Liquorbefund unter Ausschluss der nachweisbaren Erreger definiert wurden.

2.5.5 Definition unklare Meningitis

Alle Fälle, die nicht die Kriterien der o. g. Meningitiden erfüllten, wurden als unklare Meningitiden klassifiziert. Hierunter fielen auch die Patienten mit purulenter Meningitis, die auf Distriktebene schon antibiotisch vorbehandelt worden waren und bei denen somit im CHUB weder der Erregernachweis gelang noch ein für eine purulente Meningitis typischer Liquorbefund gesehen werden konnte.

2.6 Auswahl der Subgruppen

In Anbetracht der kleinen Fallzahlen der Patienten mit einer viralen (n=12) oder unklaren Meningitis (n=33) wurden nur die Daten der purulenten (n=50), tuberkulösen (n=34) oder Kryptokokkenmeningitiden (n=74) ausgewertet. Der kleine Anteil der Patienten, die mit einer viralen Meningitis aufgenommen wurden, lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass eine virale Meningitis im Allgemeinen milder als eine bakterielle oder durch Pilze hervorgerufene Meningitis verläuft und somit diese Patienten schon auf Distriktebene medizinisch versorgt und nur selten ins CHUB überwiesen wurden. Durch die limitierten labordiagnostischen Möglichkeiten sowie die

antibiotische Vorbehandlung auf Distriktebene ergab sich auch eine größere Gruppe von Patienten mit unklaren Meningitiden. In diesen Fällen konnte kein Erreger gefunden werden, und das klinische Bild sowie die Analyse des Liquors waren hinsichtlich der Diagnose nicht richtungsweisend. Abbildung 4 stellt die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Erreger der Meningitis dar.

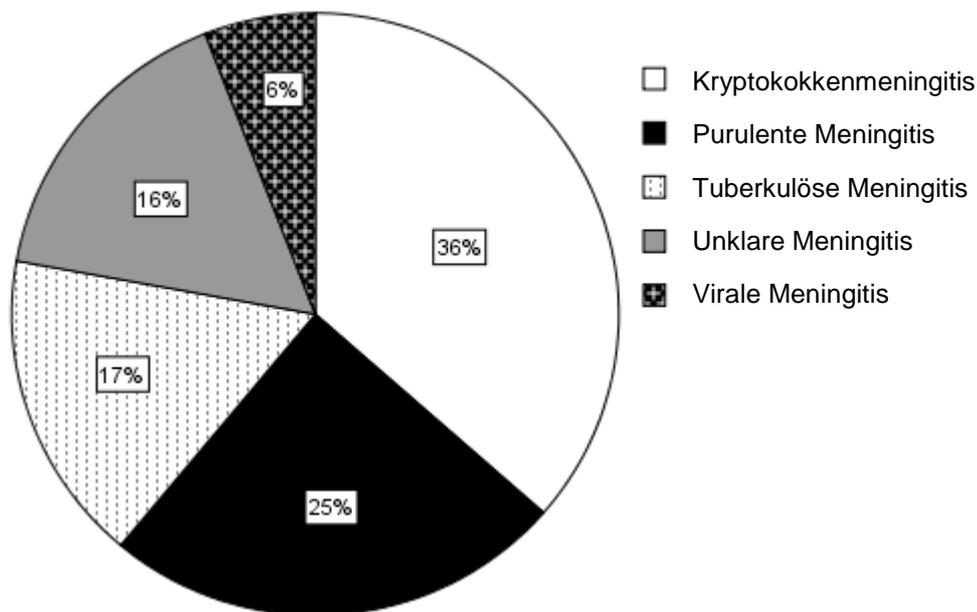


Abbildung 4 Entlassungsdiagnosen in ihrer prozentualen Häufigkeit

2.7 Statistik

Der Fragebogen wurde mit der Software Epidata 3.1 erstellt und ausgefüllt. Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 17 verwendet. Die Daten sind als absolute Werte, Prozente, Mittelwerte oder Mediane angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

2.8 Ethische Aspekte

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Butare genehmigt. Alle Daten wurden anonym erhoben und vertraulich behandelt.

3 Ergebnisse

3.1 Purulente Meningitiden

3.1.1 Soziodemographische Merkmale

Die 50 Patienten mit einer purulenten Meningitis waren im Schnitt 33 Jahre alt, 27 (54%) waren weiblichen, 23 (46%) männlichen Geschlechts. Die Männer waren im Schnitt 34 Jahre alt, die Frauen mit 31 Jahren etwas jünger. 98% kamen aus der Südprovinz und 78% von 37 Patienten, von denen Daten über ihre Beschäftigung vorlagen, arbeiteten als Bauern.

3.1.2 HIV-Status

Von den 12 auf HIV getesteten Patienten wiesen acht (67%) eine positive und vier (33%) eine negative Serologie auf.

3.1.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen

Abbildung 5 stellt die zeitliche Verteilung der Erkrankungen an purulenter Meningitis im Beobachtungszeitraum dar. Auffällig ist der Peak im Jahr 2002, der Ausdruck der in diesem Jahr in Ruanda herrschenden Meningokokken-Epidemie mit insgesamt 636 Erkrankungen und 83 Toten ist (WHO, 2010b). Der Peak in 2006 lässt eine kleinere Epidemie in diesem Jahr vermuten.

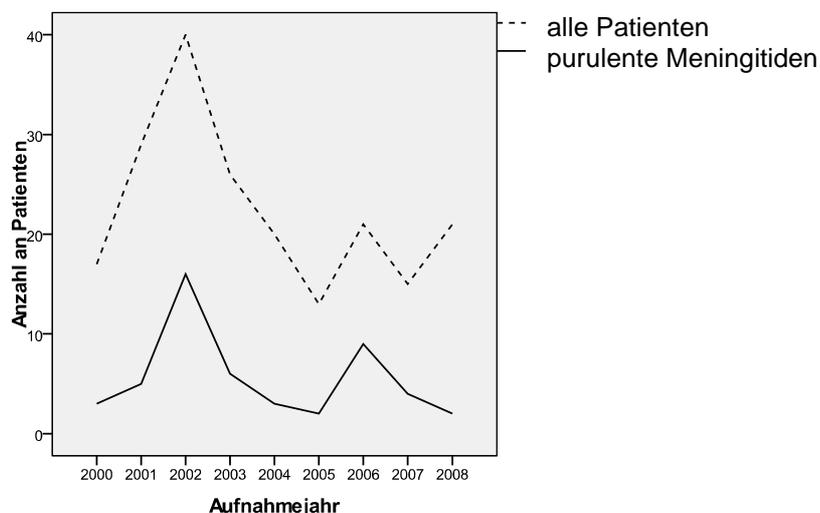


Abbildung 5 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen an purulenter Meningitis

3.1.4 Symptombeginn

43 der 45 (96%) Patienten, von denen der Zeitpunkt des Symptombeginns bekannt war, stellten sich mit einer akuten Symptomatik im Sinne einer akuten Meningitis (d. h. der Symptombeginn lag weniger als vier Wochen zurück) vor. Die beiden anderen Patienten litten schon seit über vier Wochen an meningitischen Beschwerden und wurden daher als Meningitiden mit chronischen Verläufen definiert. Im Median lag der Symptombeginn drei Tage zurück. Bei zehn Patienten war der Krankheitsbeginn perakut, mit einer Dauer von wenigen Stunden bis zu einem Tag.

3.1.5 Symptome bei Aufnahme

Abbildung 6 zeigt die Symptome bei Aufnahme in ihrer prozentualen Häufigkeit. Fieber und Kopfschmerzen wiesen 36 Patienten (88% von 41 Patienten, von denen diese Information vorlag) auf. 26 Patienten (63% bei n=41) zeigten zudem Bewusstseinsveränderungen. Mit Fieber, Kopfschmerzen, veränderter Bewusstseinslage und Nackensteife gleichzeitig stellte sich mit 21 (51%) der 41 Patienten, von denen diese Informationen vorlagen, etwas mehr als die Hälfte vor. Die klassische Trias bestehend aus Fieber, Nackensteife und Bewusstseinsveränderung zeigte sich bei 27 (55%) der 49 Patienten, von denen sich Angaben darüber in den Krankenakten fanden.

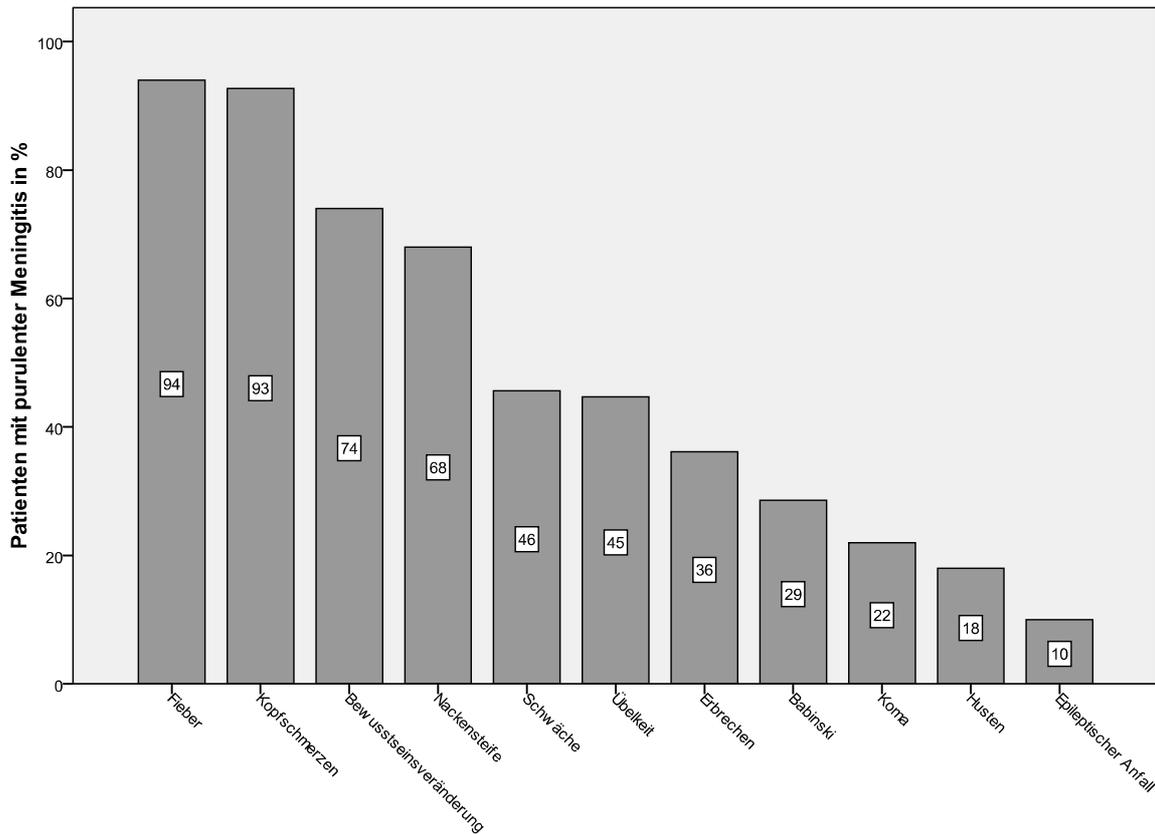


Abbildung 6 Symptome der Patienten mit purulenter Meningitis bei Aufnahme im CHUB. "Koma" ist nicht nur als eigenes Symptom zu betrachten sondern, fließt ebenfalls bei "Bewusstseinsveränderungen" mit ein.

3.1.6 Vorbehandlung

68% der an einer purulenten Meningitis erkrankten Patienten wurden vor Vorstellung im CHUB mit einem oder mehreren Anti-Malaria-Medikamenten, einem oder mehreren Antibiotika oder mit einem oder mehreren Medikamenten aus beiden Medikamentengruppen antherapiert (Abbildung 7). Bei keinem der Patienten, von denen sich Einträge über den Verlauf fanden (n=36), wurde unter der Therapie eine klinische Verbesserung verzeichnet.

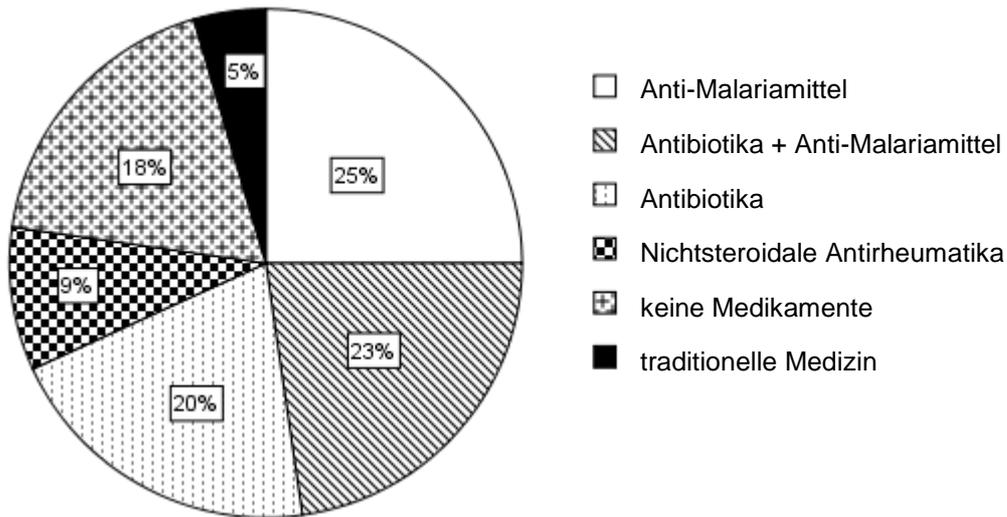


Abbildung 7 Medikamentöse Behandlung der Patienten mit purulenter Meningitis vor Aufnahme ins CHUB ins Prozent

3.1.7 Liquorbefunde

Alle 50 Patienten erhielten eine Lumbalpunktion, die Liquorveränderungen entsprachen den für eine purulente Meningitis typischen Befunden (Tabelle 8).

Tabelle 8 Charakteristika der Liquorproben der Patienten mit purulenter Meningitis*

	Purulente Meningitis	Norm (Herold, 2004)
Makroskopie	56% purulent	Klar
Zytologie	87% granulozytär	-
Zellzahl/ μ l	8576 (\pm 18602)	0-5/ μ l
Protein, mg/dl	489 (\pm 324)	12-50
Glukose, mg/dl	25 (\pm 37)	49-74
L/S-Glukose	0,18 (\pm 0,19)	> 0,5

*Absolute Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern die Standardabweichung

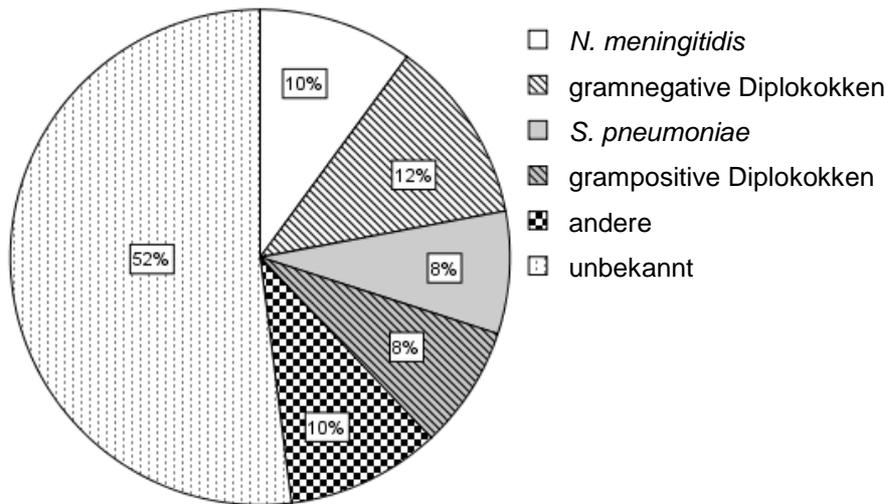


Abbildung 8 Erregerspektrum der purulenten Meningitiden

Abbildung 8 macht das Erregerspektrum gemäß Gramfärbung und Kultur deutlich. Davon ausgehend, dass bei den kulturell negativen, jedoch mikroskopisch positiven Fällen grampositive Diplokokken Pneumokokken und gramnegative Diplokokken Meningokokken entsprachen, betrug der jeweilige Anteil der Erreger, bezogen auf das Gesamtkollektiv der purulenten Meningitiden, 22% Meningokokken (11 Patienten) und 16% Pneumokokken (8 Patienten). Somit wurden insgesamt 38% der purulenten Meningitiden durch einen der beiden Erreger hervorgerufen. Im Folgenden werden diese wahrscheinlichen Fälle mit den kulturell gesicherten Fällen zusammengefasst.

3.1.8 Therapie

36 Patienten wurden mit Chloramphenicol in einer durchschnittlichen Dosis von 3,4 g/d behandelt, 14 mit Ceftriaxon oder Cefotaxim, jeweils 12 mit Penicillin G oder Ampicillin und 11 mit Gentamycin in Kombination mit Chloramphenicol. Zusätzlich erhielten vier Ciprofloxacin, drei Cotrimoxazol und einer Cefuroxim. Adjuvant erhielten 62% der medikamentös behandelten Patienten (n=47) Steroide. Die am häufigsten zur Anwendung gekommene Kombinationstherapie bestand aus Chloramphenicol und Ampicillin. Fast genauso häufig wurde Chloramphenicol mit Penicillin G kombiniert. Eine adäquate antibiotische Therapie wurde bei den Patienten, von denen diese Daten vorlagen, im Median fünf Tage nach Krankheitsbeginn und am Tag der Aufnahme im CHUB begonnen.

3.1.9 Liegedauer, Verlauf und Überleben

Die mediane Liegedauer betrug 10 Tage. Zu Komplikationen im Verlauf kam es bei 27 Patienten (Abbildung 9), darunter drei Patienten, die vor Einleitung einer medikamentösen Therapie verstarben.

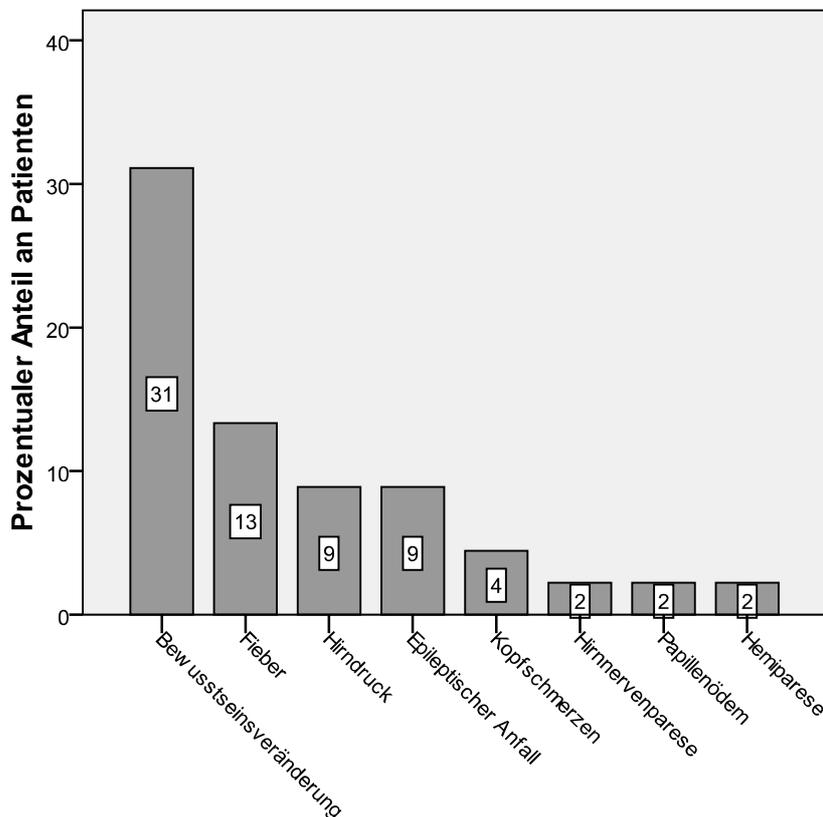


Abbildung 9 Komplikationen im Verlauf bei Patienten mit purulenter Meningitis

29 (59%) der Patienten mit purulenter Meningitis überlebten die Erkrankung und konnten in deutlich gebessertem klinischem Zustand das Krankenhaus verlassen. Bei 20 (41%) verlief die Erkrankung tödlich. Von diesen Patienten hatten 75% initial eine veränderte Bewusstseinslage oder waren über 60 Jahre alt. Bei einem Patienten fand sich in der Akte kein Eintrag darüber, ob er die Erkrankung überlebte. Die Wahrscheinlichkeit, am zehnten Tag nach Aufnahme noch am Leben zu sein, betrug 60%. Die mittlere Überlebenszeit betrug 96 Tage (Standardabweichung ± 24) (Abbildung 10).

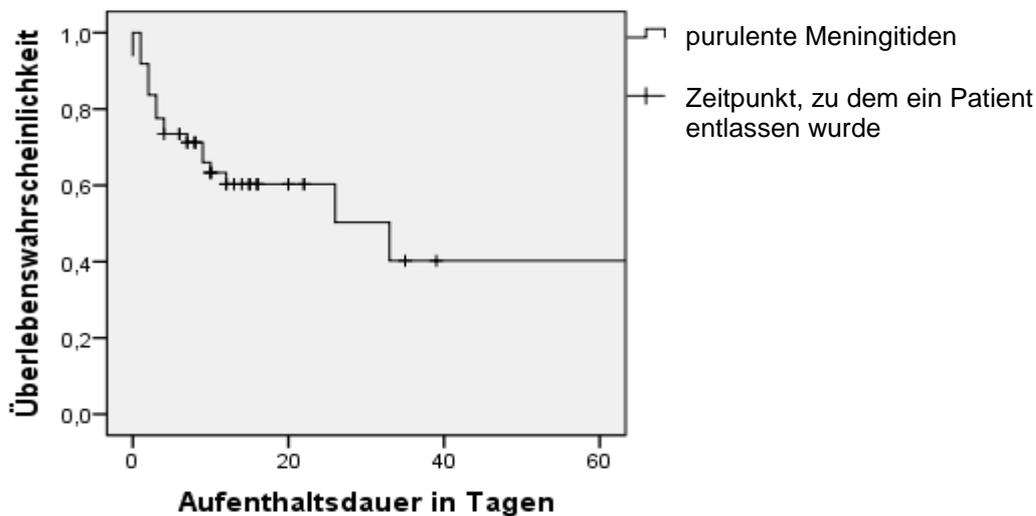


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Methode: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Patienten mit purulenter Meningitis

3.1.10 Vergleich Meningokokken-/Pneumokokkenmeningitis

Um mögliche Unterschiede zwischen den Patienten, die an einer Meningokokkenmeningitis erkrankt waren und denen mit einer Pneumokokkenmeningitis zu erarbeiten, wurden verschiedene Charakteristika dieser beiden Patientengruppen miteinander verglichen (Tabelle 9).

Tabelle 9 Vergleich Meningokokken/Pneumokokkenmeningitiden

	<i>Meningokokken (n=11)</i>	<i>Pneumokokken (n=8)</i>
Alter	27 (\pm 12,1)*	37 (\pm 15,6)*
Geschlechterverhältnis m:w	1:1,2	1:1,7
Bekannte HIV-Infektion	0	1
Liegedauer, Tage	12 (\pm 9)*	13 (\pm 12)*
Liquorzellzahl, μ l	21287 (\pm 31176)*	5214 (\pm 3290)*
Liquorprotein, mg/dl	637 (\pm 300)*	713 (\pm 498)*
Liquorglukose, mg/dl	7,6 (\pm 10)*	14,7 (\pm 14)*
Komplikationen	4 (36%)	5 (63%)
Epileptischer Anfall im Verlauf	1 (9%)	2 (25%)
Hemiparese	0	1 (17%)
Tödlicher Verlauf	2 (18%)	3 (38%)

*Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern Standardabweichung

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten für keine Variable festgestellt werden. Auch bezüglich eines unterschiedlichen saisonalen Auftretens fand sich keine Signifikanz obwohl im Jahr 2002 viele Meningokokkenmeningitiden im Rahmen der damaligen ostafrikanischen Meningokokken-Epidemie auftraten (Abbildung 11). Diese Ergebnisse können aufgrund der kleinen Fallzahlen zustande gekommen sein.

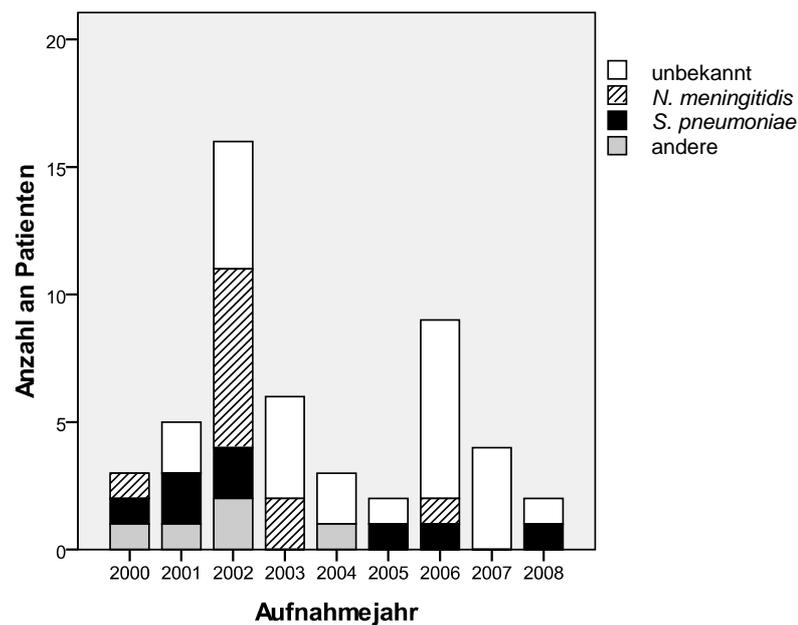


Abbildung 11 Erreger der purulenten Meningitis über den Beobachtungszeitraum

3.1.11 Prognosebestimmende Faktoren

Um prognosebestimmende Faktoren hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit einer purulenten Meningitis zu ermitteln, wurden uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. In die Analysen gingen alle 50 Patienten ein. Signifikanzen zeigten sich hinsichtlich der Dauer der Kopfschmerzen bei Aufnahme sowie der Dauer bis zur Therapieeinleitung. Hochsignifikant bezüglich der Prognose war das Auftreten von Komplikationen im Verlauf (Tabelle 10).

Das Risiko, innerhalb der ersten vier Tage nach Aufnahme zu versterben, war signifikant größer als das Sterberisiko vier Tage oder mehr nach Aufnahme ($p < 0,001$, Odds Ratio 0,019).

Tabelle 10 Prognosebestimmende Faktoren für das Überleben der purulenten Meningitis

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)
Dauer der Kopfschmerzen	0,049	1,25 (1,01-1,56)	0,048 ¹	1,32 (1,01-1,74)
Dauer bis zur Therapieeinleitung	0,157	1,05 (0,98-1,13)	0,04 ²	1,3 (1,01-1,68)
Auftreten von Komplikationen	<0,001	-	<0,001 ³	-
Bewusstseinsverminderung	0,002	0,1 (0,02-0,41)	0,037 ⁴	0,15 (0,025-0,89)
Fieber	0,027	0,08 (0,01-0,75)	0,558 ⁵	0,44 (0,03-6,7)
Andere Hirndruckzeichen	<0,001	-	<0,001 ⁶	-

¹ adjustiert für Alter, Geschlecht, Auftreten von epileptischen Anfällen in der Anamnese
² adjustiert für Bewusstseinslage bei Aufnahme, epileptische Anfälle in der Anamnese, Liquorzellzahl, Liquorproteinkonzentration, Liquorglukosekonzentration
³ adjustiert für Bewusstseinslage bei Aufnahme, epileptische Anfälle in der Anamnese, Dauer bis zur Therapieeinleitung
⁴ adjustiert für andere Hirndruckzeichen und Fieber
⁵ adjustiert für Bewusstseinsverminderung und andere Hirndruckzeichen
⁶ adjustiert für Bewusstseinsverminderung und Fieber

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2 Tuberkulöse Meningitiden

3.2.1 Soziodemographische Merkmale

Während des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 34 Patienten mit der Entlassungsdiagnose einer tuberkulösen Meningitis stationär aufgenommen. 18 davon waren männlichen, 16 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre, wobei die Männer im Schnitt 43 und die Frauen 35 Jahre alt waren. 88% der Patienten kamen aus der Südpfalz und 11 von 22, für die diese Informationen vorlagen, arbeiteten als Bauern.

3.2.2 HIV-Status

Von 21 auf HIV getesteten Patienten zeigte sich bei 18 Patienten ein positives, bei drei Patienten ein negatives Testergebnis. Bei fünf weiteren Patienten war eine HIV-Infektion aufgrund des Bestehens einer weiteren opportunistischen Infektion neben der

Tuberkulose wahrscheinlich. Im Folgenden werden die wahrscheinlichen Fälle mit den serologisch gesicherten Fällen zusammengefasst.

3.2.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen

Die Erkrankungen verteilten sich gleichmäßig über den Beobachtungszeitraum (Abbildung 12). Peaks wie bei der purulenten Meningitis kamen nicht vor.

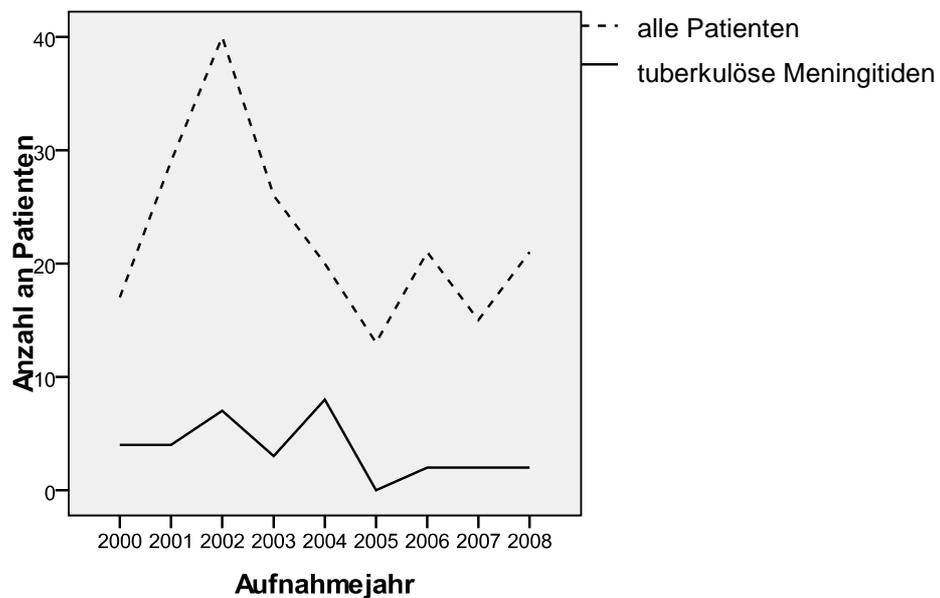


Abbildung 12 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen an tuberkulöser Meningitis

3.2.4 Symptombeginn

Von den 27 Patienten, bei denen der Symptombeginn bekannt war, stellten sich 14 mit einer chronischen Symptomatik vor, bei der die Beschwerden schon seit über vier Wochen bestanden. Bei den übrigen 13 Patienten lag der Symptombeginn nicht länger als vier Wochen zurück, so dass diese Erkrankungen nicht der Definition einer chronischen Meningitis entsprachen.

3.2.5 Symptome bei Aufnahme

Häufigste Symptome bei Aufnahme waren Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteife (Abbildung 13). Diese drei Symptome gleichzeitig (klassische Trias) fanden sich bei 22 Patienten (65%).

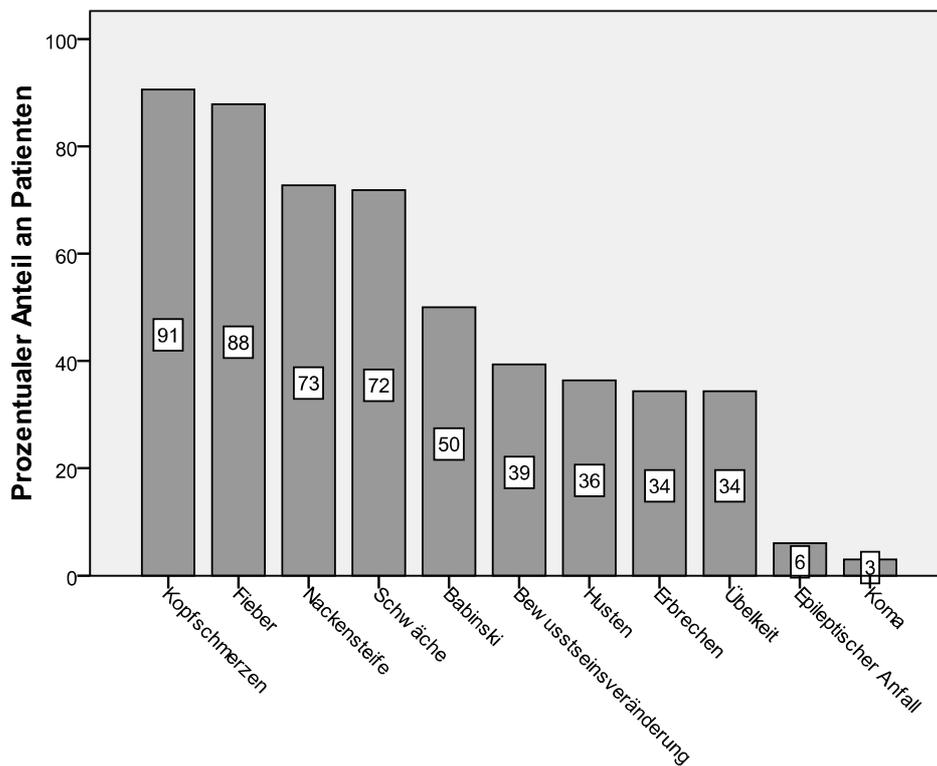


Abbildung 13 Symptome bei der Patienten mit tuberkulöser Meningitis bei Aufnahme im CHUB. "Koma" ist nicht nur als eigenes Symptom zu betrachten, sondern fließt ebenfalls bei "Bewusstseinsveränderungen" mit ein.

Bei jeweils etwa einem Drittel fanden sich für die TB typische Allgemeinsymptome, radiologische Hinweise auf eine pulmonale TB oder Daten bezüglich einer TB in der Vorgeschichte oder im familiären Umfeld (Abbildung 14).

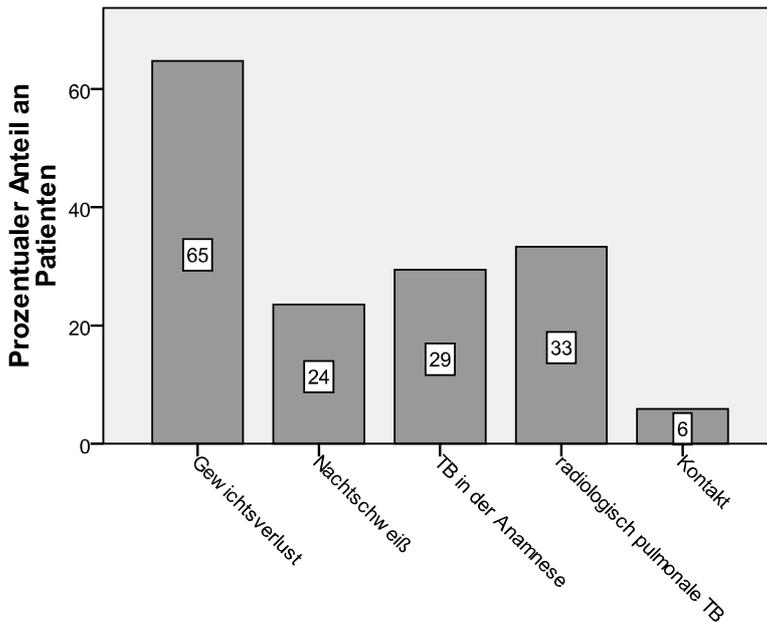


Abbildung 14 Für die TB typische Anamnese und Befunde

Bei der Aufnahmeuntersuchung im CHUB befanden sich acht Patienten im klinischen Stadium I entsprechend den "British Medical Research Council" Kriterien der tuberkulösen Meningitis (vergleiche Tabelle 4, S.12), 19 Patienten mit Zeichen meningealer Reizung und leichten neurologischen Defiziten im Stadium II und sieben Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen und Herdsymptomatik im Stadium III. Unter den Patienten mit neurologischem Defizit hatte zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Patient eine Fazialisparese, einer eine Hemiparese, einer eine Hemiparese und Aphasie und ein Patient eine Paraparese.

3.2.6 Vorbehandlung

Von 24 Patienten, für die Informationen hierüber vorlagen, erhielten 16 (67%) im überweisenden Krankenhaus Anti-Malaria-Medikamente, Antibiotika (ausgenommen Tuberkulostatika) oder beides (Abbildung 15). Drei Patienten erhielten schon vor Aufnahme ins CHUB eine adäquate Therapie mit Tuberkulostatika. Zwei dieser Patienten waren in der Vergangenheit an einer pulmonalen Tuberkulose erkrankt und befanden sich noch unter antituberkulöser Therapie, der dritte Patient hatte eine typische Anamnese und Klinik und befand sich zudem im Stadium III, so dass schon im überweisenden Krankenhaus an eine tuberkulöse Meningitis gedacht und eine

entsprechende Therapie eingeleitet worden war. Bei keinem der Patienten war es unter der Therapie vor Aufnahme ins CHUB zu einer klinischen Verbesserung gekommen.

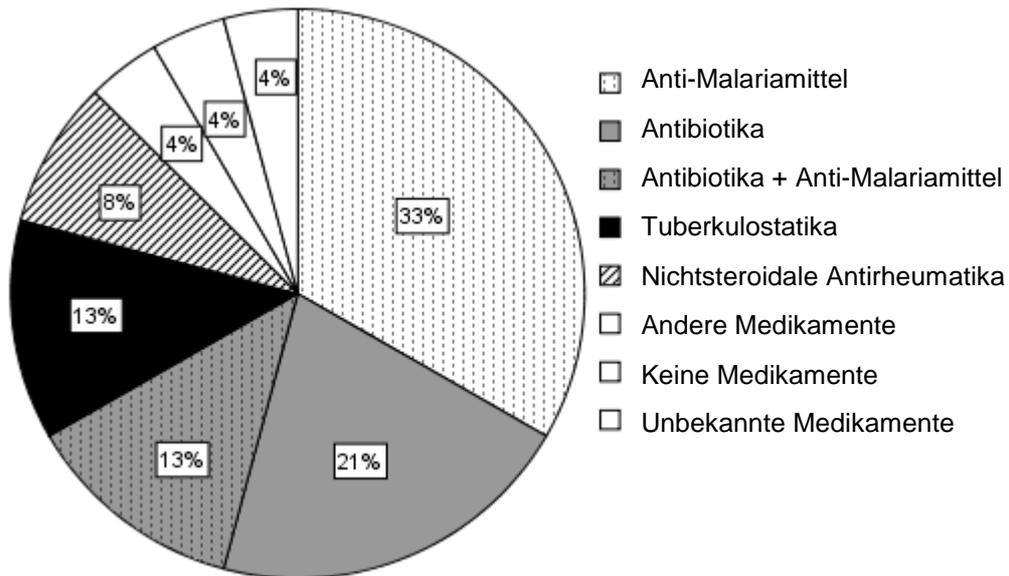


Abbildung 15 Medikamentöse Behandlung der Patienten mit tuberkulöser Meningitis vor Aufnahme ins CHUB in Prozent

3.2.7 Liquorbefunde

Bei allen Patienten mit der Entlassungsdiagnose tuberkulöse Meningitis wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt (Tabelle 11). Die Liquorveränderungen waren typisch für die einer tuberkulösen Meningitis. In der Bakteriologie fanden sich weder mikroskopisch noch kulturell Erreger. Eine Kultur zur Anzucht von Mykobakterien wurde in keinem Fall angelegt.

Tabelle 11 Charakteristika der Liquorproben der Patienten mit tuberkulöser Meningitis*

	TB Meningitis	Norm (Herold, 2004)
Makroskopie	81% klar	Klar
Zytologie	97% lymphozytär	-
Zellzahl/ μ l	376 (\pm 390)	0-5
Protein, mg/dl	643 (\pm 873)	12-50
Glukose, mg/dl	29 (\pm 22)	49-74
L/S-Glukose	0,26 (\pm 0,18)	> 0,5

*Absolute Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern die Standardabweichung

3.2.8 Therapie

Da sich in den Akten oft keine genaue Aufschlüsselung der tuberkulostatischen Therapie fand, muss davon ausgegangen werden, dass die Therapie entsprechend dem nationalen Protokoll Ruandas für die Behandlung einer tuberkulösen Meningitis mit einer Kombination aus Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid über zwei Monate, gefolgt von einer Therapie mit Isoniazid und Rifampicin über weitere vier Monate durchgeführt wurde (Ministry of Health Republic of Rwanda, 2002). 29 Patienten (85%) erhielten eine tuberkulostatische Therapie während des stationären Aufenthalts, drei Patienten verstarben, ein Patient verließ das Krankenhaus vor Therapiebeginn und über einen Patienten fand sich in der Akte nur ein Eintrag über die Gabe von Streptomycin als Monotherapie. Zusätzlich zur tuberkulostatischen Therapie erhielten 12 Patienten (35%) Steroide. Eine adäquate Therapie wurde im Median 30 Tage nach Symptombeginn und fünf Tage nach Aufnahme ins CHUB begonnen.

3.2.9 Liegedauer, Verlauf und Überleben

Die mediane Liegedauer betrug 25 Tage. 21 der stationär behandelten 30 Patienten (70%) entwickelten im Verlauf Komplikationen (Abbildung 16).

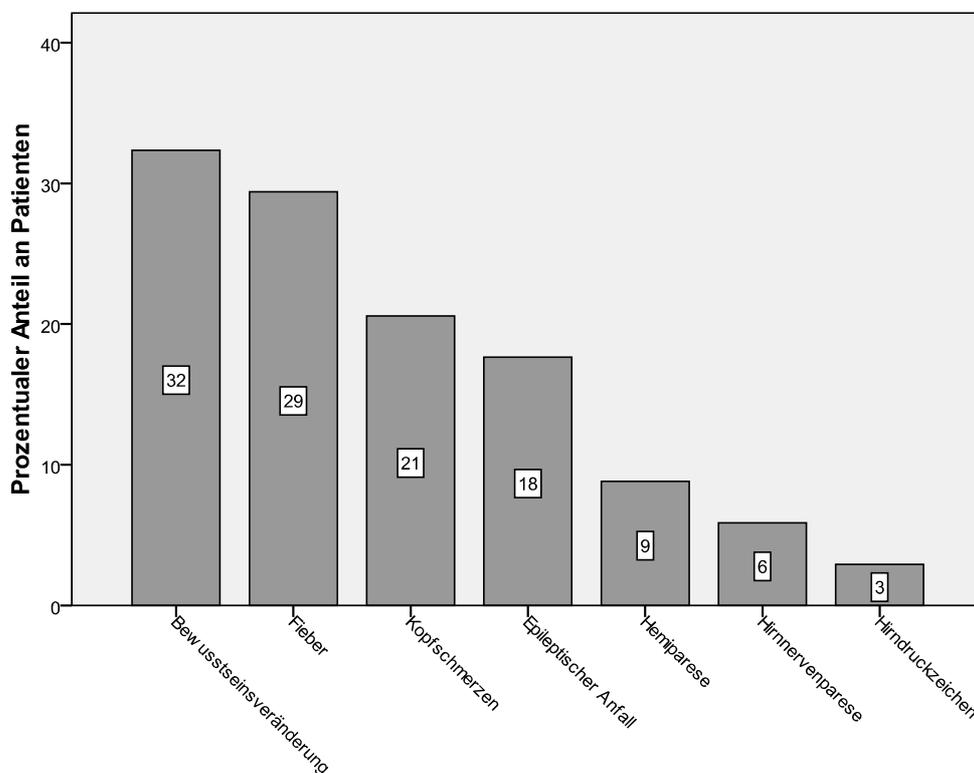


Abbildung 16 Komplikationen im Verlauf bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis

19 (66%) der 29 Patienten, von denen die Daten vorlagen, konnten in einem gebesserten klinischen Zustand das Krankenhaus verlassen. 10 (34%) Patienten verstarben im Krankenhaus, bei den restlichen fünf der 34 Patienten mit tuberkulöser Meningitis fand sich in der Krankenakte kein Eintrag über den Zustand bei Entlassung. Die mittlere Überlebenszeit unabhängig vom klinischen Stadium bei Aufnahme betrug 150 Tage (± 33). Hinsichtlich der klinischen Stadieneinteilung bei Aufnahme zeigten die Patienten des Stadiums III die schlechtesten Überlebenschancen. So war aus dieser Gruppe von einem der sieben Patienten bekannt (14%), dass er überlebte, während es aus der Gruppe der Patienten, die im Stadium II aufgenommen worden waren, neun von 19 (47%) und aus der Gruppe der Patienten, die im Stadium I aufgenommen worden waren, fünf von acht (63%) waren. Abbildungen 17 und 18 zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt waren.

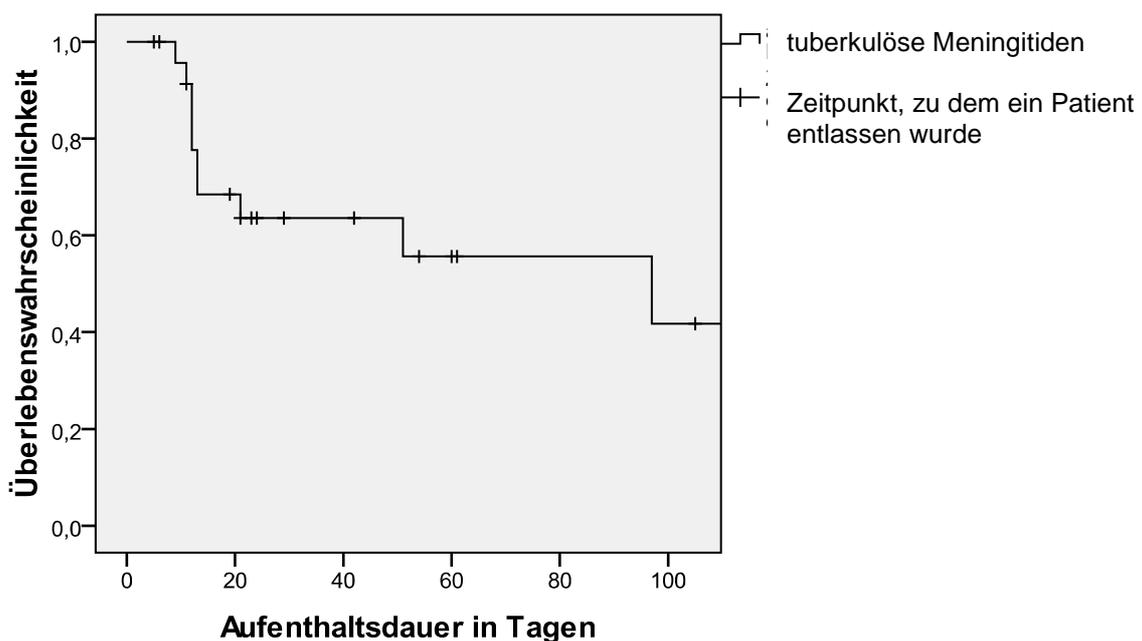


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Methode: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Patienten mit tuberkulöser Meningitis unabhängig vom klinischen Stadium bei Aufnahme

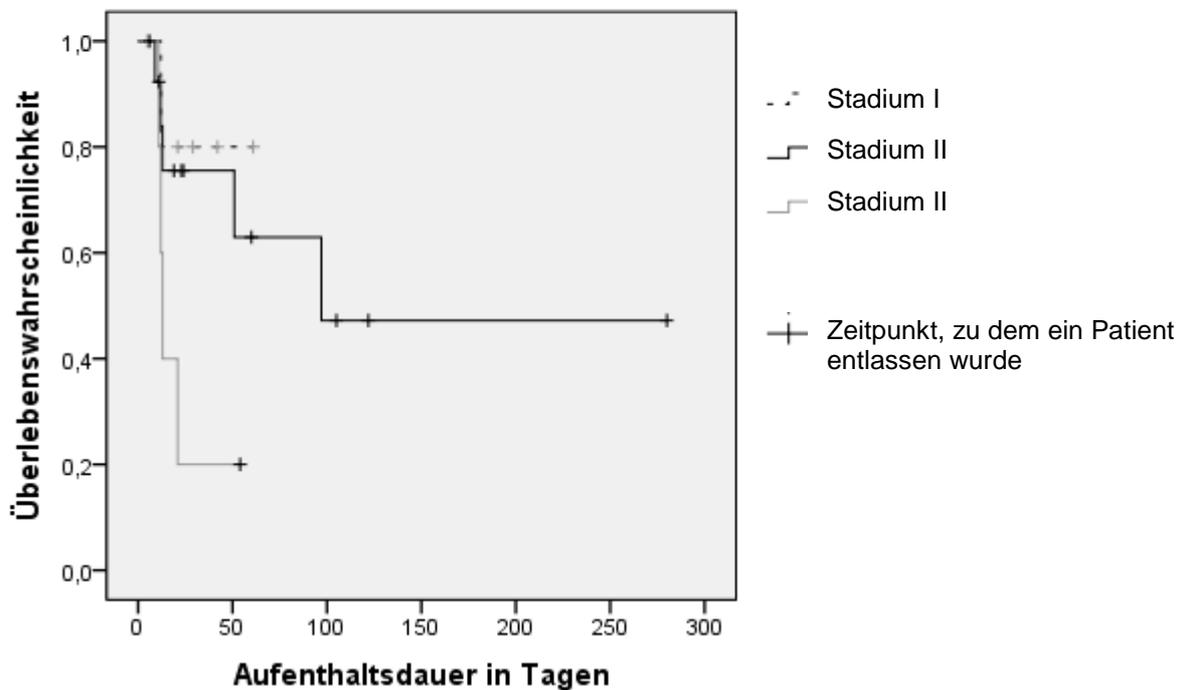


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Methode: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Patienten mit tuberkulöser Meningitis abhängig vom klinischen Stadium bei Aufnahme

Der Log Rank Test ergab, wahrscheinlich bedingt durch die kleinen Fallzahlen, keine Signifikanz ($p=0,112$) bezüglich der Unterschiede zwischen den drei klinischen Stadien hinsichtlich des Überlebens. Allerdings hatte das klinische Stadium bei Aufnahme in der multivariaten logistischen Regression, d. h. nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren, einen signifikanten Einfluss ($p=0,049$) auf das Überleben (vergleiche Tabelle 12, S. 45).

3.2.10 Prognosebestimmende Faktoren

Zur Ermittlung von prognosebestimmenden Faktoren wurden erneut uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, wobei alle 34 Patienten in die Analysen einbezogen wurden. Die adjuvante Steroidtherapie hatte interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,87$). Dagegen waren eine niedrige Liquorglukosekonzentration, das Auftreten von Komplikationen im

Verlauf sowie die Dauer bis zur Therapieeinleitung signifikante prognosebestimmende Faktoren (Tabelle 12). Wie in anderen Studien (Berenguer *et al.*, 1992; Bossi *et al.*, 1997; Porkert *et al.*, 1997) wurde auch in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der prognosebestimmenden Faktoren kein Unterschied zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten gesehen.

Tabelle 12 Prognosebestimmende Faktoren für das Überleben der tuberkulösen Meningitis

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)
Niedrige Liquorglukosekonzentration	0,054	0,92 (0,85-1,0)	0,037 ¹	0,89 (0,79-0,99)
Auftreten von Komplikationen	<0,001	-	0,001 ²	-
Bewusstseinsverminderung	0,05	0,17 (0,03-0,99)	0,036 ³	0,01 (0,0-0,73)
Klinisches Stadium bei Aufnahme	0,056	4,59 (0,96-21,87)	0,049 ⁴	151,2 (1,01-22540,07)
Dauer bis zur Therapieeinleitung	0,083	1,05 (0,99-1,1)	0,039 ⁵	1,2 (1,01-1,42)

¹ adjustiert für HIV-Status (n=19)
² adjustiert für Alter, Stadium bei Aufnahme, Dauer bis zur Therapieeinleitung, Liegedauer
³ adjustiert für andere Hirndruckzeichen, Stadium bei Aufnahme, Liegedauer
⁴ adjustiert für Alter, Dauer bis zur Therapieeinleitung
⁵ adjustiert für Stadium bei Aufnahme

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.3 Kryptokokkenmeningitiden

3.3.1 Soziodemographische Merkmale

Mit der Entlassungsdiagnose Kryptokokkenmeningitis fanden sich im Beobachtungszeitraum 74 Patienten, darunter 49 Frauen (66%) und 25 Männer (34%) mit einem Durchschnittsalter von jeweils 38 Jahren. Unter den 56 Patienten, von denen der Beruf bekannt war, fanden sich 24 Angestellte (43%) und 24 Bauern (43%). 70 der 74 Patienten (95%) kamen aus der Südpinz.

3.3.2 HIV-Status

53 der 74 Patienten wurden auf eine HIV-Infektion getestet. Bei zwei Patienten (3%) fiel das Testergebnis negativ aus. Einer dieser beiden Patienten litt an einer generalisierten

Tuberkulose. Von dem anderen Patienten war als einziger Risikofaktor ein Diabetes mellitus bekannt. Die Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine Kryptokokkenmeningitis wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Kiertiburanakul *et al.*, 2006; Martos *et al.*, 1989; Satishchandra *et al.*, 2007). Ggf. muss davon ausgegangen werden, dass dieser Patient an einer weiteren, nicht diagnostizierten Immunschwäche litt oder der HIV-Test falsch-negativ ausgefallen war. Die anderen 51 getesteten Patienten (96%) waren HIV-positiv.

Da die Kryptokokkose eine opportunistische AIDS-definierende Erkrankung ist, muss davon ausgegangen werden, dass sich unter den 21 nicht getesteten weitere HIV-positive Patienten befanden, auch unter dem Aspekt, dass einige dieser Patienten zusätzlich an anderen opportunistischen Infektionen (Herpes zoster, Soor, Tuberkulose) litten. Bei 12 Patienten wurde die CD4-Zellzahl bestimmt (Median 32/ μ l).

3.3.3 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen

Während des Studienzeitraums kam es nicht zu größeren Schwankungen in den Fallzahlen der Kryptokokkenmeningitiden (Abbildung 19).

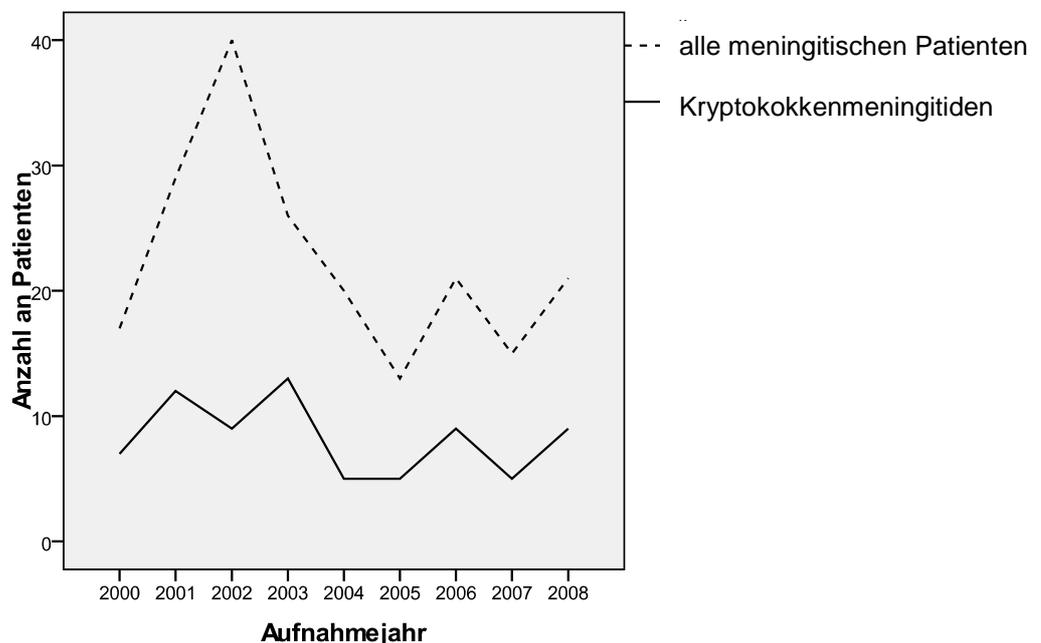


Abbildung 19 Zeitliche Verteilung der Erkrankungen an Kryptokokkenmeningitis

3.3.4 Symptombeginn

17 (26%) der 65 Patienten, von denen die Symptombdauer bekannt war, gaben bei Aufnahme an, länger als vier Wochen an den Beschwerden zu leiden und hatten somit eine chronische Meningitis. 48 Patienten (74%) wurden dagegen mit einer akuten Symptomatik mit einer medianen Symptombdauer von sieben Tagen aufgenommen. Sieben Patienten (10%) hatten in der Vergangenheit schon einmal eine Kryptokokkenmeningitis. Ein Patient hatte vor Aufnahme prophylaktisch Fluconazol eingenommen.

3.3.5 Symptome bei Aufnahme

Das im Vordergrund stehende Symptom war bei 93% der Patienten der Kopfschmerz (Abbildung 20). Bei vier Patienten (5%) waren bei Aufnahme neurologische Defizite vorhanden. Zwei Patienten zeigten eine Hemiparese, einer eine Paraparese und ein Patient eine Läsion des Nervus facialis und des Nervus cochlearis.

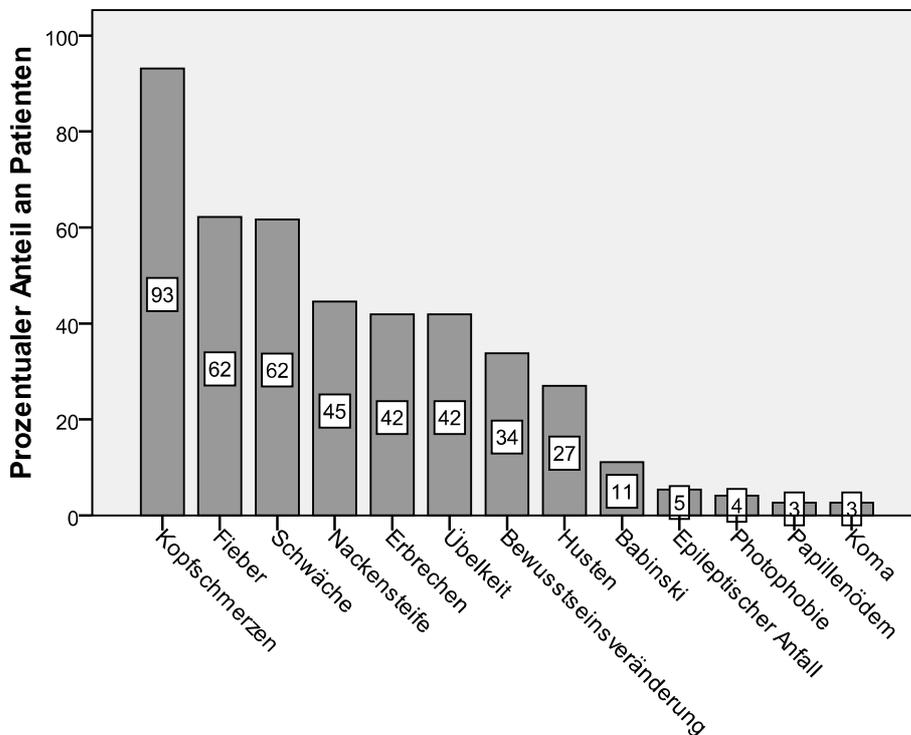


Abbildung 20 Symptome der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis bei Aufnahme im CHUB. "Koma" ist nicht nur als eigenes Symptom zu betrachten, sondern fließt ebenfalls bei "Bewusstseinsveränderungen" mit ein.

3.3.6 Vorbehandlung

Insgesamt 27 der 55 (49%) Patienten, bei denen Daten über die Vorbehandlung in der Anamnese erhoben worden waren, erhielten vor Vorstellung im CHUB Anti-Malaria-Medikamente oder Antibiotika oder beides (Abbildung 21). Bei einem Patienten war unter der therapeutischen Behandlung mit Fluconazol im Distriktkrankenhaus eine Verbesserung gesehen worden. Dieser wurde zur Fortführung der Fluconazol-Therapie aufgrund von Medikamentenmangel im peripheren Krankenhaus ins CHUB überwiesen.

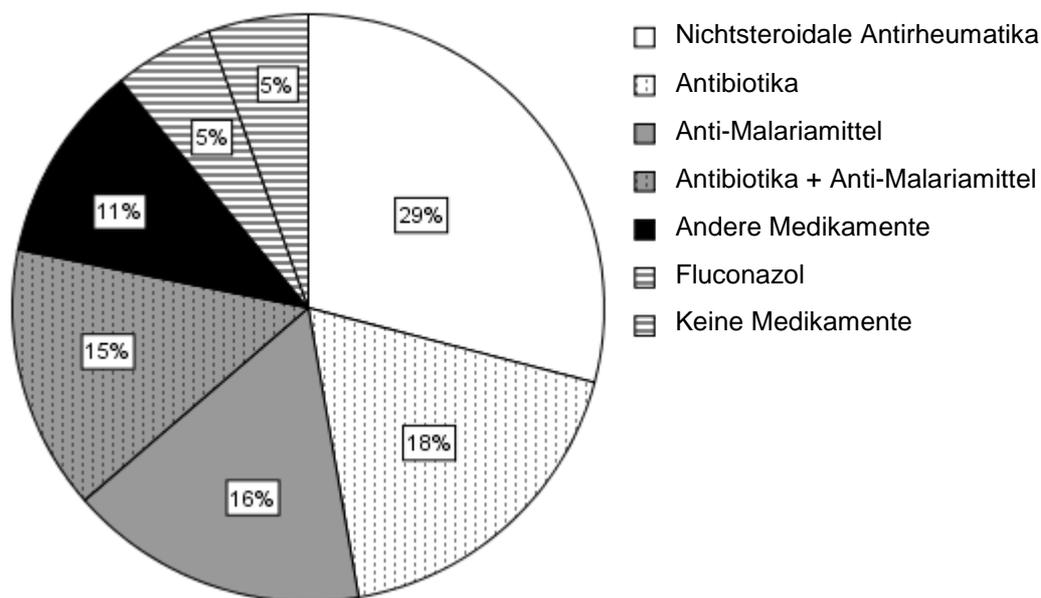


Abbildung 21 Medikamentöse Behandlung der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis vor Aufnahme

3.3.7 Liquorbefunde

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Liquorveränderungen (Tabelle 13) stimmten mit den typischen Veränderungen bei Kryptokokkenmeningitis überein. Bei 6 von 54 Patienten (11%), von denen Daten sowohl über Liquorzellzahl, -proteinkonzentration und -glukosekonzentration vorlagen, waren diese Werte jedoch nicht pathologisch verändert. Trotz des Erregernachweises mittels Tuschepräparat hatten sie ein ansonsten normales Liquorbild.

Tabelle 13 Charakteristika der Liquorproben der Patienten mit Kryptokokkenmeningitiden*

	Kryptokokkenmeningitis	Norm (Herold, 2004)
Makroskopie	99% klar	Klar
Zytologie	91% lymphozytär	-
Zellzahl/ μ l	165 (\pm 315)	0-5
Protein, mg/dl	131 (\pm 101)	12-50
Glukose, mg/dl	42 (\pm 28)	49-74
L/S-Glukose	0,38 (\pm 0,18)	> 0,5

*Absolute Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern Standardabweichung

3.3.8 Liegedauer und Verlauf

Die mediane Liegedauer der Patienten betrug 15 Tage. Zu Komplikationen kam es bei 50 der 74 Patienten (Abbildung 22).

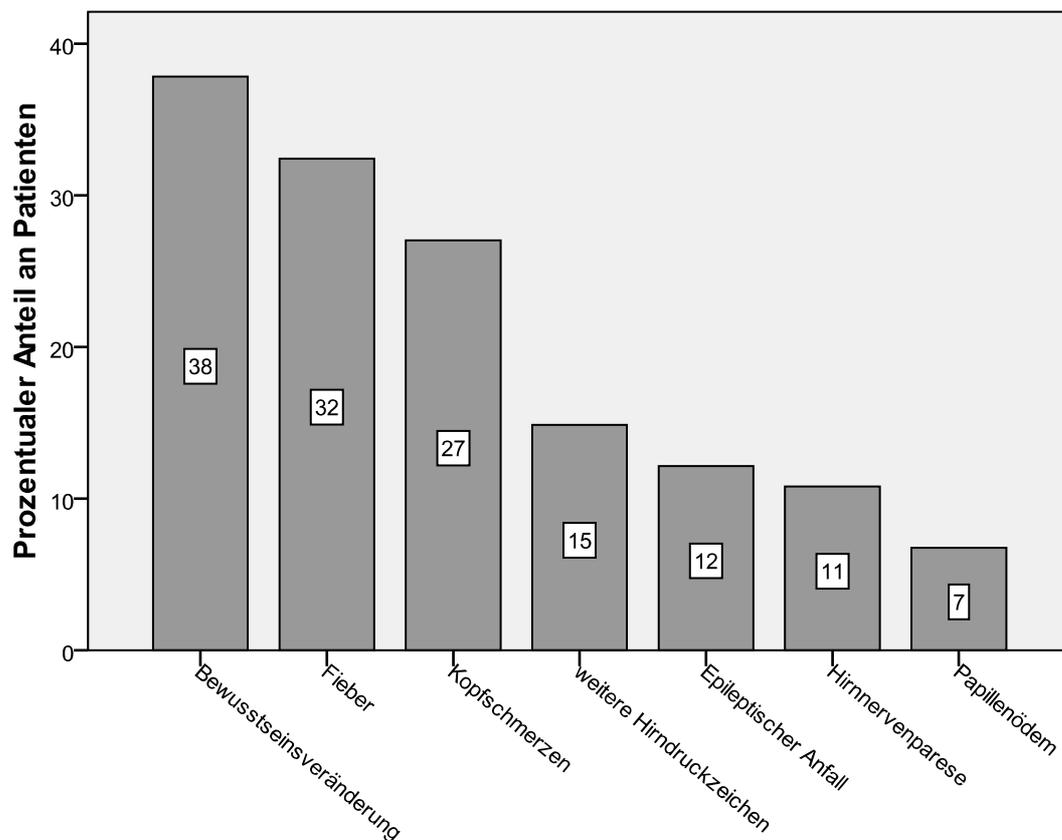


Abbildung 22 Komplikationen im Verlauf bei Patienten mit Kryptokokkenmeningitis

3.3.9 Therapie, Nebenwirkungen und Überleben

59 der 74 Patienten (80%) wurden mit Amphotericin B in einer durchschnittlichen Dosis von 38 mg/d behandelt (entsprechend 0,76 mg/kg KG/d bei einem geschätzten durchschnittlichen Körpergewicht von 50 kg, empfohlene Therapie gemäß nationalem ruandischen Protokoll (Ministry of Health Republic of Rwanda, 2002) 0,7 - 1,0 mg/kg KG/d für 14 Tage, gefolgt von Fluconazol 400 mg/d für acht bis 10 Wochen, im Anschluss Sekundärprophylaxe mit Fluconazol 200 mg/d), 17 dieser Patienten erhielten zusätzlich oder im Anschluss Fluconazol (durchschnittliche Dosierung 435 mg/d). Acht Patienten erhielten als Antimykotikum ausschließlich Fluconazol (durchschnittliche Dosierung 550 mg/d, als Monotherapie nicht empfohlen), da Amphotericin zum jeweiligen Zeitpunkt nicht verfügbar war. 53 Patienten erhielten neben der antimykotischen Therapie Steroide. Die antimykotische Therapie wurde im Median zwei Tage nach Vorstellung im CHUB bzw. 15 Tage nach Symptombeginn angesetzt. Sieben Patienten wurden nicht antimykotisch behandelt, da die Diagnose entweder zu spät gestellt wurde, die Patienten sich die Medikamente finanziell nicht leisten konnten oder die Medikamente nicht vorrätig oder kontraindiziert waren. Sechs dieser sieben Patienten verstarben innerhalb von fünf Tagen, einer der sieben wurde nach 21 Tagen Aufenthalt ohne Therapie und ohne klinische Besserung entlassen. Insgesamt verstarben 35 der 68 Patienten (52%), von denen die Daten über den Verlauf vorhanden waren.

Amphotericin B

Zu Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Amphotericin B kam es bei 11 der 42 Patienten. Dies waren erhöhte Nieren- (21%) bzw. Leberfunktionswerte (3%) und Magen-Darm-Beschwerden (5%). Bei drei Patienten musste die Therapie mit Amphotericin B aufgrund von nephro- bzw. neurotoxischen Nebenwirkungen abgebrochen, bei zwei Patienten die Dosis reduziert werden. Bei sieben Patienten konnte die Therapie mit Amphotericin B nicht fortgeführt werden, da das Medikament entweder nicht vorrätig oder für den Patienten zu teuer geworden war. So wurden die 18 Patienten, von denen bekannt war, dass sie die Erkrankung bis zu ihrer Entlassung überlebten, im Schnitt für 12 Tage mit Amphotericin B behandelt. Von 11 dieser Patienten war bekannt, dass sie im Anschluss an die stationäre Therapie mit Amphotericin B ambulant mit Fluconazol entsprechend dem nationalen Protokoll

(Ministry of Health Republic of Rwanda, 2002) weiterbehandelt wurden. Während des stationären Aufenthalts starben 18 (43%) der 42 Patienten, die eine alleinige Amphotericin B Behandlung erhalten hatten.

Amphotericin B und Fluconazol

In der Gruppe der Patienten, die sowohl mit Amphotericin B als auch mit Fluconazol behandelt wurden, entwickelten acht der 17 Patienten Nebenwirkungen (erhöhte Nierenfunktionswerte, Magen-Darm-Beschwerden, erhöhte Leberfunktionswerte, Fieber). Bei vier Patienten führten die Nebenwirkungen zum Absetzen der Amphotericin B-Medikation. Zwei Patienten konnten im Laufe des stationären Aufenthalts aufgrund von Geld- oder Medikamentenmangel nicht mit Amphotericin B weiterbehandelt werden, und die Therapie wurde alleinig mit Fluconazol fortgeführt. Ein Patient wurde auf eigenen Wunsch ohne ausreichende Therapie entlassen. Die durchschnittliche Therapie der zehn Patienten, die das Krankenhaus lebend verließen, betrug für Amphotericin B 12 und für Fluconazol 13 Tage. Sieben dieser Patienten führten die Therapie ambulant mit Fluconazol fort. Sieben der 17 Patienten (41%) verstarben während des stationären Aufenthalts.

Fluconazol

Unter den acht Patienten, die aufgrund von Nichtverfügbarkeit von Amphotericin B ausschließlich Fluconazol als Antimykotikum erhielten, kam es bei zwei Patienten zu Nebenwirkungen (erhöhte Nieren- und Leberfunktionswerte, Fieber, Magen-Darm-Beschwerden), die jedoch nicht zum Abbruch der Therapie führten. Ein Patient wurde zur adäquaten Weiterbehandlung mit Amphotericin B nach Kigali verlegt, ein Patient verließ das Krankenhaus auf eigenen Wunsch. Bei zwei Patienten wurde die Therapie nach zwei Wochen Fluconazol beendet und die Patienten wurden ohne weitere ambulante Therapie entlassen. Bei den restlichen vier der acht Patienten verlief die Erkrankung noch im CHUB tödlich.

3.3.10 Überlebenswahrscheinlichkeit

Die mittlere Überlebenszeit bei den Patienten mit Kryptokokkenmeningitis betrug 39 Tage (± 8) (Abbildung 23).

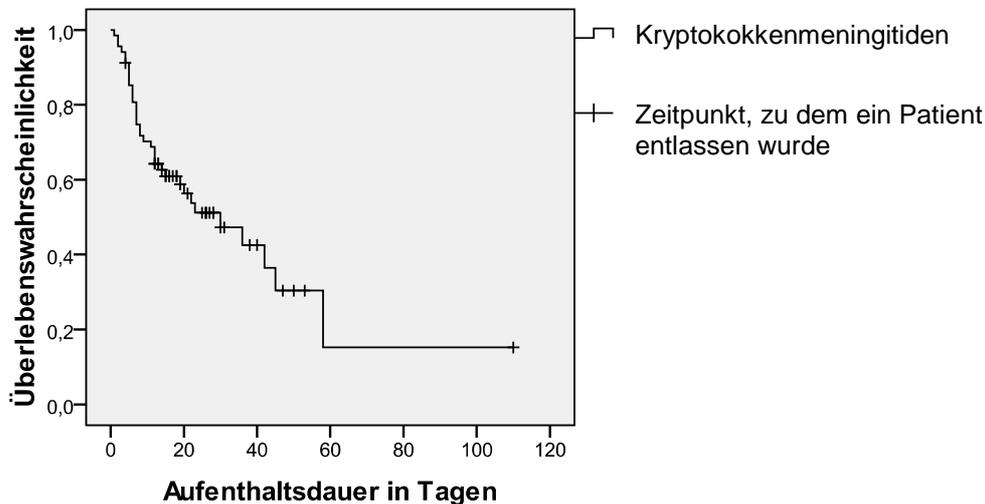


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Methode: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis

3.3.11 Prognosebestimmende Faktoren

Auch für die Patienten, die an einer Kryptokokkenmeningitis erkrankt waren, wurden zur Erarbeitung der prognosebestimmenden Faktoren uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt (vergleiche Tabelle 14, S. 54). In diese Analysen gingen alle 74 Patienten ein. Signifikanzen ergaben sich für das Vorhandensein einer Bewusstseinsverminderung bei Aufnahme sowie das Auftreten von Komplikationen im Verlauf. Die Art der Therapie war hinsichtlich des Überlebens nicht signifikant. Auch der Log Rank Test zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei verschiedenen Therapieformen (Amphotericin-Monotherapie, Fluconazol-Monotherapie, Amphotericin-Fluconazol-Kombinationstherapie) erreichte kein Signifikanzniveau ($p=0,171$). Es ist anzunehmen, dass die fehlende Signifikanz durch die geringen Fallzahlen hervorgerufen wurde. Das Fehlen einer Signifikanz bezüglich der CD4-Zellzahl und die damit verbundene Interpretationsfragwürdigkeit wurde wahrscheinlich ebenfalls durch die geringe Fallzahl von $n=12$, von denen die CD4-Zellzahl bestimmt worden war, hervorgerufen.

Tabelle 14 Prognosebestimmende Faktoren für das Überleben der Kryptokokkenmeningitis

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)
Bewusstseinsverminderung bei Aufnahme	0,043	0,36 (0,13-0,97)	0,048 ¹	0,33 (0,11-0,99)
Auftreten von Komplikationen	0,099	0,43 (0,15-1,18)	0,035 ²	0,23 (0,06-0,9)
Bewusstseinsverminderung	<0,001	0,15 (0,05-0,42)	<0,001 ³	0,13 (0,04-0,41)
Andere Hirndruckzeichen	0,024	0,16 (0,03-0,78)	0,021 ⁴	0,13 (0,02-0,74)
Nackensteife	0,04	0,11 (0,01-0,91)	0,229 ⁵	0,24 (0,02-2,47)
Art der Therapie	0,959	0,99 (0,56-1,72)	0,85 ⁶	1,07 (0,54-2,09)
¹ adjustiert für Alter, Auftreten von Komplikationen, Zeitpunkt des Symptombeginns ² adjustiert für Alter, Bewusstseinsverminderung bei Aufnahme, Liegedauer, Zeitpunkt des Therapiebeginns ³ adjustiert für andere Hirndruckzeichen ⁴ adjustiert für Bewusstseinsverminderung im Verlauf ⁵ adjustiert für Bewusstseinsverminderung im Verlauf, andere Hirndruckzeichen ⁶ adjustiert für Bewusstseinsverminderung bei Aufnahme, Auftreten von Komplikationen, Zeitpunkt des Therapiebeginns				

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.4 Vergleich der Charakteristika der drei Erregergruppen

Um einzelne Unterschiede zwischen den in der vorliegenden Studie beschriebenen drei Erregergruppen zu erarbeiten, wurden univariate Diskriminanzanalysen durchgeführt (Tabelle 15).

Tabelle 15 Univariater Vergleich der Charakteristika der drei Erregergruppen mittels Diskriminanzanalysen

	Purulente Meningitiden n=50	Tuberkulöse Meningitiden n=34	Kryptokokkenmeningitiden n=74	p-Wert
Alter	33 (\pm 13)*	40 (\pm 13)*	38 (\pm 10)*	0,013
Geschlechterverhältnis m:w	1:1,2	1:0,8	1:1,96	0,974
Bekannte HIV-Infektion	8 (16%)	18 (53%)	51 (69%)	0,008
CD4-Zellzahl/ μ l (n=17) bei bekannter HIV-Infektion	457 (\pm 413)*	155 (\pm 171)*	53 (\pm 79)*	0,009
Symptomatik länger als vier Wochen	2 (4%)	14 (52%)	17 (26%)	0,001
Kopfschmerzen	38 (93%)	30 (91%)	68 (93%)	0,959
Fieber	47 (94%)	30 (88%)	46 (62%)	<0,001
Veränderte Bewusstseinslage einschließlich Koma	37 (74%)	14 (39%)	25 (34%)	<0,001
Koma	11 (22%)	1 (3%)	2 (3%)	<0,001
Nackensteife	34 (68%)	25 (73%)	33 (45%)	0,004
Neurologisches Defizit	0	4 (12%)	4 (5%)	0,053
TB in der Vorgeschichte	17 (23%)	10 (29%)	2 (4%)	0,004
Makroskopie	56% purulent	81% klar	99% klar	<0,001
Zytologie	87% granulozytär	97% lymphozytär	91% lymphozytär	<0,001
Zellzahl/ μ l	8576 (\pm 18602)*	376 (\pm 390)*	165 (\pm 315)*	<0,001
Protein, mg/dl	489 (\pm 324)*	643 (\pm 873)*	131 (\pm 101)*	<0,001
Glukose, mg/dl	25 (\pm 37)*	29 (\pm 22)*	42 (\pm 28)*	0,012
L/S-Glukose	0,18 (\pm 0,19)*	0,26 (\pm 0,18)*	0,38 (\pm 0,18)*	0,002
Zeit vom Symptombeginn bis zur Therapieeinleitung, Tage	7 (\pm 10)*	48 (\pm 68)*	28 (\pm 48)*	0,002
Zeit von der Aufnahme bis zur Therapieeinleitung, Tage	1 (\pm 4)*	6 (\pm 5)*	4 (\pm 5)*	<0,001
Komplikationen	23 (47%)	21 (75%)	50 (70%)	0,011
Liegedauer, Tage	18 (\pm 38)*	41 (\pm 51)*	19 (\pm 17)*	0,004
Überlebenszeit, Tage	96 (\pm 24)*	150 (\pm 33)*	39 (\pm 8)*	0,079
Tödlicher Verlauf	20 (41%)	10 (36%)	35 (52%)	0,338

*Zahlen entsprechen Mittelwerten, in Klammern Standardabweichung

Hinsichtlich den Komplikationen fanden sich signifikante Unterschiede im Auftreten von Kopfschmerzen ($p=0,004$), Fieber ($p=0,03$) und einer Hemiparese ($p=0,024$). So traten Kopfschmerzen und Fieber besonders bei den Patienten mit einer Kryptokokkenmeningitis auf. Eine Hemiparese, vermutlich im Rahmen einer Vaskulitis mit konsekutiver Ischämie, entwickelten vornehmlich die Patienten, die an einer tuberkulösen Meningitis litten.

In der Annahme, dass es abhängig von der Länge des Krankenhausaufenthalts zu vermehrten Komplikationen durch z. B. nosokomiale Infektionen kommen kann, wurden erneut multivariate, multinominale Regressionsanalysen unter Berücksichtigung der Liegedauer durchgeführt. Es zeigte sich nach wie vor ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit purulenter Meningitis und denen mit Kryptokokkenmeningitis ($p=0,011$, Odds Ratio 0,366) sowie zwischen den Patienten mit purulenter Meningitis und denen mit tuberkulöser Meningitis ($p=0,043$, Odds Ratio 0,339) hinsichtlich des Auftretens einer Komplikation im stationären Verlauf. Der Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen zwischen Patienten mit Kryptokokkenmeningitis und tuberkulöser Meningitis war nicht signifikant.

Der univariaten Analyse entsprechend hatten die Patienten mit einer tuberkulösen Meningitis nach Berücksichtigung der Liegedauer die meisten Komplikationen, die Patienten mit einer purulenten Meningitis die wenigsten. Dies bedeutet, dass die Länge der Liegedauer nicht ausschlaggebend für das Auftreten von Komplikationen war.

Nach Berücksichtigung der Symptombdauer bei Aufnahme, der Liegedauer sowie des Zeitpunkts des Therapiebeginns und des Auftretens von Komplikationen unterschieden sich die drei Erregergruppen im Sterberisiko nicht signifikant voneinander.

3.5 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Meningitis

Vor dem Hintergrund, dass die meisten Meningitiden in den Entwicklungsländern vorkommen, gerade dort die diagnostischen Möglichkeiten jedoch limitiert sind, wurde in der vorliegenden Dissertationsarbeit versucht, einen Algorithmus zur Diagnose der Meningitis zu entwickeln. Dieser Algorithmus hat zum Ziel, innerhalb von Stunden nach Aufnahme eines Patienten mit den Symptomen einer Meningitis eine Diagnose stellen und eine adäquate Therapie einleiten zu können. Der Algorithmus lässt die Differenzierung zwischen purulenter, tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis zu. In den Algorithmus flossen die Variablen ein, die sich in der univariaten Analyse als

signifikant unterschiedlich zwischen den drei Erregergruppen gezeigt hatten. Es wurden sowohl anamnestische als auch klinische und paraklinische Daten verwendet. Der in Abbildung 24 dargestellte Algorithmus, der die Variablen Liquorzytologie, Liquorzellzahl, Bewusstseinsveränderung, Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteife gleichzeitig bei Aufnahme (klassische Trias), sowie Symptombdauer berücksichtigt, ordnet im Mittel (nach Berücksichtigung des jeweiligen Anteils der durch einen Erreger hervorgerufenen Meningitis an der gesamten Studienpopulation) 82% der Patienten der korrekten Erregergruppe zu (Tabelle 16). Tabelle 17 stellt Sensitivität und Spezifität des Algorithmus für die Diagnose der jeweiligen Meningitis dar.

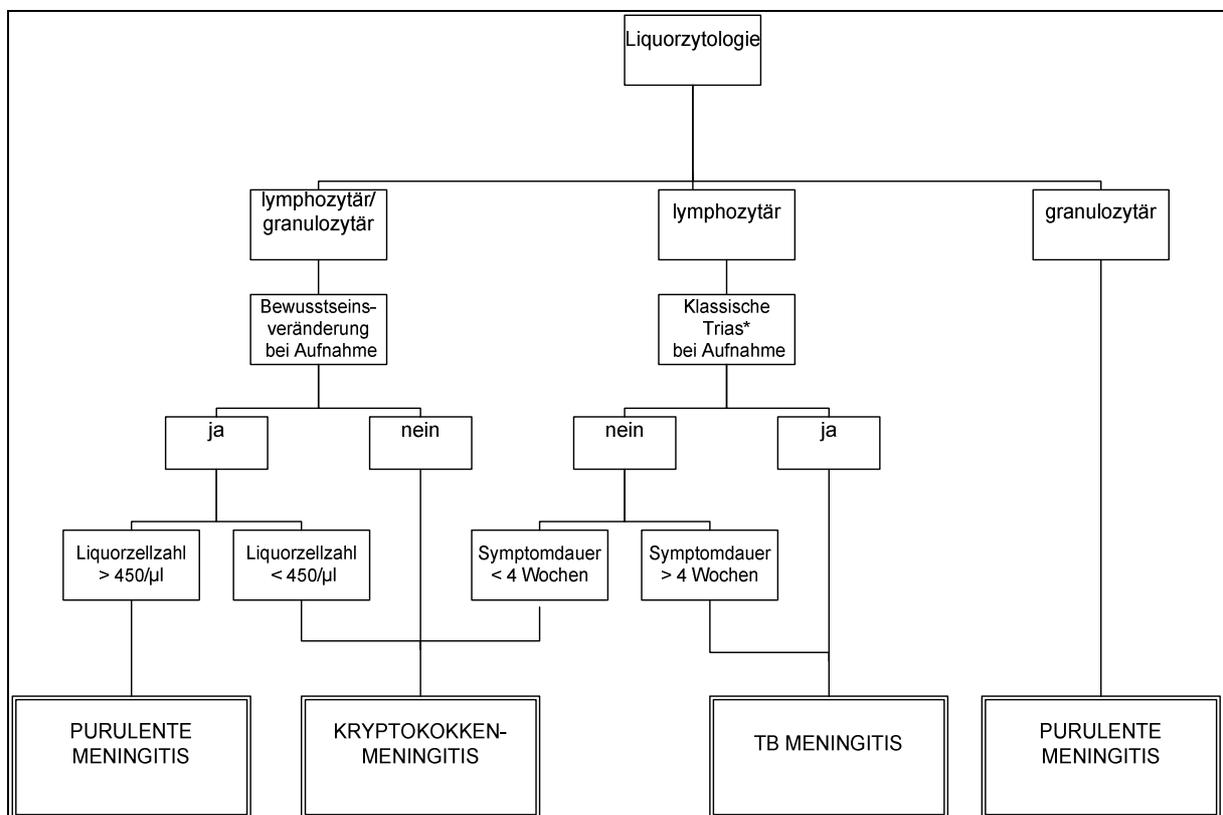


Abbildung 24 Diagnostischer Algorithmus, *Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteife gleichzeitig

Tabelle 16 Klassifizierungsergebnis unter Einbeziehung der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis, tuberkulöser und purulenter Meningitis

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozent korrekt
	Kryptokokkenmeningitis	tuberkulöse Meningitis	purulente Meningitis	
Kryptokokkenmeningitis	57	13	4	77,0%
tuberkulöse Meningitis	6	26	2	76,5%
purulente Meningitis	4	0	46	92,0%
Gesamtprozentsatz	42,4%	24,7%	32,9%	81,6%

Tabelle 17 Sensitivität und Spezifität des Algorithmus

	Sensitivität	Spezifität
Purulente Meningitis	88%	96%
Tuberkulöse Meningitis	67%	93%
Kryptokokkenmeningitis	85%	81%

Bei Anwendung dieses Algorithmus auf sämtliche 203 Patienten, die mit den Symptomen einer Meningitis in den Jahren 2000-2008 im CHUB behandelt worden waren, zeigte sich eine geringere Vorhersagekraft für die Gesamtpopulation (Tabelle 18). Unklare und virale Meningitiden, die in die Formulierung des Algorithmus nicht eingegangen waren, wurden anhand dessen nicht erkannt.

Tabelle 18 Klassifizierungsergebnis unter Einbeziehung sämtlicher meningitischen Patienten

Beobachtet	Vorhergesagt					Prozent korrekt
	Kryptokokkenmeningitis	tuberkulöse Meningitis	virale Meningitis	unklar	purulente Meningitis	
Kryptokokkenmeningitis	57	13	0	0	4	77,0%
tuberkulöse Meningitis	6	26	0	0	2	76,5%
virale Meningitis	8	3	0	0	1	0,0%
unklar	25	7	0	0	1	0,0%
purulente Meningitis	4	0	0	0	46	92,0%
Gesamtprozentsatz	49,3%	24,1%	0%	0%	26,6%	63,5%

3.6 Jahreszeitlich bedingter Verlauf der Neuaufnahmen, insbesondere der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis

In der Studie von Bogaerts *et al.* zu Kryptokokkenmeningitiden in Ruanda aus den Jahren 1983-1992 wurde gezeigt, dass es bei Männern, jedoch nicht bei Frauen während der ersten Jahreshälfte (Januar-Juni) verglichen mit der zweiten Jahreshälfte über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant vermehrt Fälle von Kryptokokkenmeningitiden gab (Bogaerts *et al.*, 1999).

In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob das Auftreten der Kryptokokkenmeningitiden im CHUB für den Studienzeitraum von 2000-2008 ebenfalls jahreszeitlich bedingte Schwankungen aufwies und welche Rolle das Klima hinsichtlich der Anzahl der Neuerkrankungen spielte. Dafür standen Klimadaten für die Stadt Kigali zur Verfügung (Meteo-Rwanda, 2000-2008). Abbildung 25 stellt die monatlichen Neuaufnahmen der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis sowie der Patienten mit tuberkulöser bzw. akuter purulenter Meningitis dar.

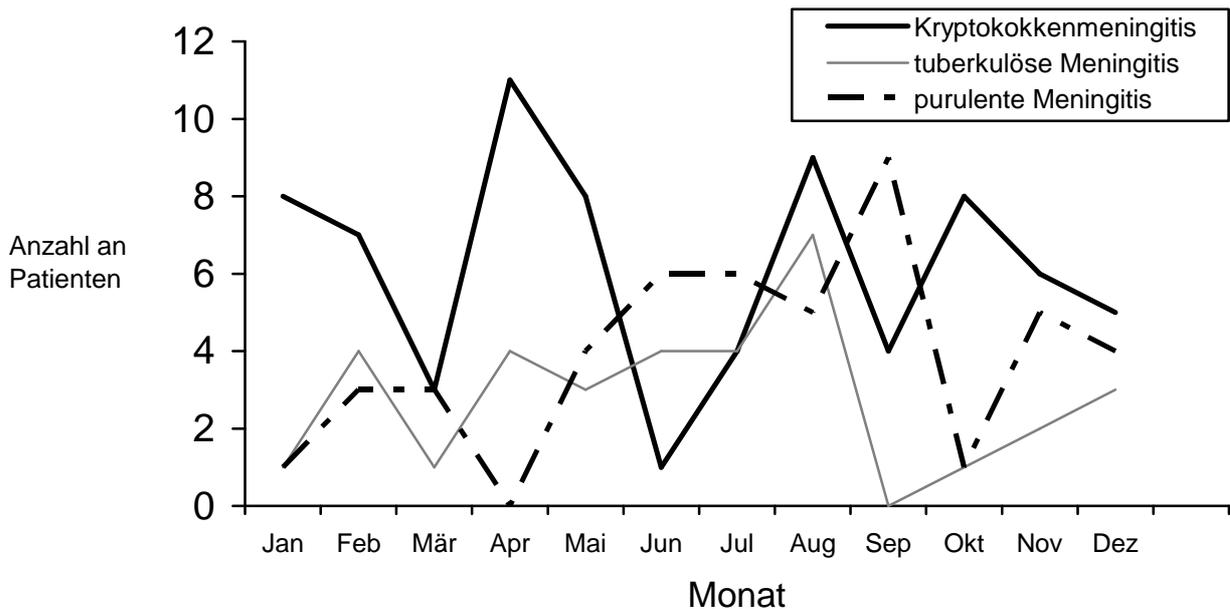


Abbildung 25 Verlauf der monatlichen Neuaufnahmen der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis im Vergleich zu Patienten mit tuberkulöser und purulenter Meningitis über den neunjährigen Beobachtungszeitraum

In den durchgeführten Poisson-Regressionsanalysen konnte kein signifikanter Effekt eines einzelnen Monats auf die Anzahl der monatlichen Neuerkrankungen gezeigt werden ($p=0,336$). Dabei hatte der Monat weder auf die Anzahl der erkrankten Frauen ($p=0,662$) noch auf die der erkrankten Männer ($p=0,868$) einen signifikanten Effekt. Auch nach Berücksichtigung der monatlichen Bettenbelegung der Inneren Abteilung wurde für den Effekt des Monats auf die Verteilung der Kryptokokkenmeningitis kein Signifikanzniveau erreicht ($p=0,402$). Wenn allerdings die Monate Juni und Juli als trockenste und sonnenreichste des Jahres mit allen anderen Monaten hinsichtlich der aufgetretenen Anzahl an Kryptokokkenmeningitiden verglichen wurden, zeigten sich für diese beiden Monate signifikant weniger Neuaufnahmen an Kryptokokkenmeningitiden ($p=0,028$). Auch nach Berücksichtigung der monatlichen Bettenbelegung der Inneren Abteilung gab es in den Monaten Juni und Juli signifikant weniger weibliche und männliche Patienten mit Kryptokokkenmeningitis als in allen anderen Monaten ($p=0,044$).

Bogaerts *et al.* nannten in ihrer Studie die große Regenzeit als möglichen Einflussfaktor auf die Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen an Kryptokokkenmeningitiden. Um den Effekt des Klimas auf die Anzahl der neuerkrankten Patienten mit Kryptokokkenmeningitis zu untersuchen, wurden Poisson-Regressionsanalysen für die

durchschnittliche monatliche Temperatur und den Niederschlag durchgeführt. Dabei korrelierten vermehrte Niederschlagsmengen nicht mit einer signifikanten Zunahme an Neuaufnahmen von Patienten mit Kryptokokkenmeningitis ($p=0,144$). Auch die Temperatur hatte keinen signifikanten Effekt ($p=0,919$) auf die Anzahl der monatlichen Neuaufnahmen an Patienten mit Kryptokokkenmeningitis. Nach Berücksichtigung der Bettenbelegung der Inneren Abteilung konnte weder für die Temperatur ($p=0,6$) noch für den Niederschlag ($p=0,211$) eine Signifikanz für die Neuaufnahmen der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis aufgezeigt werden. Allerdings konnte bei vermehrtem Niederschlag im Gegensatz zur Kryptokokkenmeningitis ein signifikanter Rückgang der tuberkulösen ($p=0,054$, $p=0,033$ nach Berücksichtigung der Bettenbelegung) und der purulenten Meningitiden ($p=0,005$, $p=0,002$ nach Berücksichtigung der Bettenbelegung) festgestellt werden (Abbildung 26).

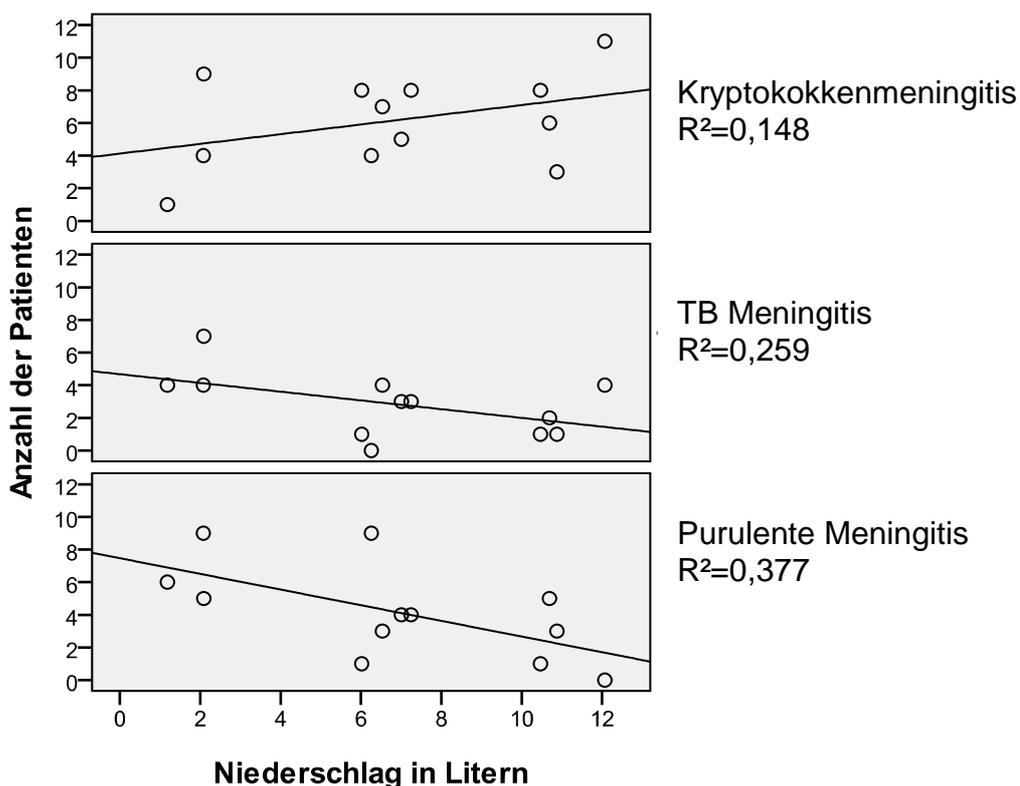


Abbildung 26 Anzahl der Neuaufnahmen in Abhängigkeit von der monatlichen Niederschlagsmenge in Litern nach Diagnose

4 Diskussion

Die Meningitis besitzt v. a. in den Ländern Afrikas südlich der Sahara eine hohe Inzidenz und Letalität. Die Diagnose ist selbst in den Industrienationen schwierig und stellt in einem ressourcenarmen Umfeld eine noch größere Herausforderung dar. Daher besteht der Wunsch nach einfachen diagnostischen Verfahren, um den Patienten zügig eine erregergerechte Therapie zukommen zu lassen und somit die Letalität zu senken. Demzufolge war das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand der Krankenakten eines Referenzkrankenhauses die Meningitis in einem Land Afrikas südlich der Sahara, in unserem Beispiel Ruanda, zu untersuchen und spezifische klinische Charakteristika der einzelnen Erreger sowie prognosebestimmende Faktoren zu ermitteln. Hierzu wurden retrospektiv die Krankenakten von Patienten, die in den Jahren 2000-2008 im CHUB, Ruanda, aufgrund einer Meningitis behandelt worden waren, analysiert. Anhand dieser Daten wurde ein diagnostischer Algorithmus für die Diagnose schwer verlaufender Meningitiden in einem ressourcenarmen Umfeld entwickelt.

Bisher gab es außer einer Studie von Bogaerts *et al.* (1999) zu Kryptokokkenmeningitiden in Ruanda und mehreren Studien zu Meningokokken-Epidemien vornehmlich in den Flüchtlingslagern im benachbarten Kongo (damaliges Zaire) nach dem Krieg von 1990-1994 (Heyman *et al.*, 1998; Niel *et al.*, 1997; Vimont-Vicary *et al.*, 1983) keine Studien zur Meningitis des Erwachsenen in Ruanda. Anknüpfend an Bogaerts *et al.* (1999), deren Arbeit eine Zunahme der Kryptokokkenmeningitis über die Jahre, ein deutliches Überwiegen männlicher Patienten sowie ein vermehrtes Auftreten der Kryptokokkenmeningitis bei männlichen Patienten während der ersten Jahreshälfte zeigte, wurde zusätzlich das Auftreten der Kryptokokkenmeningitis in Ruanda bezüglich einer jahreszeitlichen Verteilung untersucht.

4.1 Diskussion der Methoden

Von insgesamt 264 Patienten, die in den Jahren 2000-2008 mit der Diagnose einer Meningitis im CHUB behandelt worden waren, konnten die Daten von 203 für die Analyse verwendet werden, da bei diesen Patienten eine ausreichende Diagnostik durchgeführt worden war, die Akten vollständig waren und der entwickelte Fragebogen (siehe Anhang) entsprechend ausgefüllt werden konnte. Da das CHUB als Referenzkrankenhaus für die Behandlung schwer verlaufender Erkrankungen

verantwortlich ist, hängt die Anzahl der dort aufgenommenen Patienten von der Überweisungspolitik sowie den diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Distriktkrankenhäuser und Gesundheitszentren ab. Blande verlaufende Meningitiden können bereits in der Peripherie behandelt werden, fulminant verlaufende Meningitiden erreichen ggf. das CHUB nicht rechtzeitig. Außerdem bleibt unklar, wie viele Personen im Krankheitsfall tatsächlich eine Gesundheitseinrichtung aufsuchen oder es vorziehen, aus finanziellen, sozialen oder religiösen Gründen zu Hause zu bleiben bzw. einen traditionellen Heiler aufzusuchen. Die erhobenen Daten können daher nicht als Prävalenzen verstanden werden.

Für die Subgruppenanalyse konnten die Daten von insgesamt 158 Patienten, die entweder an einer schwer verlaufenden purulenten ($n=50$), tuberkulösen ($n=34$) oder durch Kryptokokken hervorgerufenen Meningitis ($n=74$) erkrankt waren, verwendet werden. Die restlichen Patienten hatten eine virale Meningitis ($n=12$) oder eine Meningitis, die durch einen unbekanntem Erreger hervorgerufen worden war ($n=33$). Da viele aus einem Distriktkrankenhaus verlegte Patienten antibiotisch vorbehandelt worden waren, fanden sich in der Gruppe der unklaren Meningitiden vermutlich auch viele Patienten mit einer antherapierten purulenten Meningitis. Diese wurden aufgrund des fehlenden Erregernachweises sowie nicht eindeutigen Liquorbefunds gemäß den Definitionen dieser Arbeit nicht in die Analyse eingeschlossen.

Aufgrund ihres retrospektiven Charakters hat die Studie Limitationen. Einerseits konnten aus den Krankenakten manchmal nicht alle benötigten Daten erhoben werden, andererseits wurde bei keinem Patienten eine Nachuntersuchung (follow-up) nach Entlassung durchgeführt. Demzufolge sind die angegebenen Letalitätszahlen als minimale Zahlen zu verstehen. Dazu kamen die diagnostischen Grenzen des Labors. Da der Erregernachweis nicht in allen Meningitisfällen gelang, wurde die Diagnose der Meningitis anhand von für die Studie entwickelten Definitionen getroffen, die klinische und laborchemische Daten berücksichtigen, den Erregernachweis aber nicht als zwingendes Kriterium beinhalteten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Erregerspektrum

In der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte das Vorherrschen von *C. neoformans* und *M. tuberculosis* als Erreger der Meningitis bei Patienten im CHUB bestätigt werden. Unter den 203 erfassten Patienten fanden sich 74 (36%) mit einer Kryptokokkenmeningitis, 50 (25%) mit einer purulenten, 34 (17%) mit einer tuberkulösen, 12 (6%) mit einer viralen und 33 (16%) mit einer unklaren Meningitis. Dieses Erregerspektrum der Meningitis im CHUB entspricht anderen aktuellen, in afrikanischen Ländern südlich der Sahara durchgeführten Studien. In zwei Krankenhäusern mit Schwerpunktversorgung in Harare, Simbabwe, waren ebenfalls die Kryptokokkenmeningitiden (45%) am häufigsten (Hakim *et al.*, 2000). Auch in vergleichbaren Krankenhäusern in Uganda, Malawi, Sambia und Botswana wurde *C. neoformans* als häufigster Erreger der Meningitis des Erwachsenen identifiziert (Bisson *et al.*, 2008a; Gordon *et al.*, 2000; Mwaba *et al.*, 2001; Trachtenberg *et al.*, 2007). Ferner wurde in kleineren Krankenhäusern in Südafrika und in der Elfenbeinküste das deutliche Überwiegen von tuberkulösen und Kryptokokkenmeningitiden gezeigt (Eholie *et al.*, 2000; Silber *et al.*, 1999).

Die Dominanz von durch *C. neoformans* und *M. tuberculosis* hervorgerufenen Meningitiden in Afrika südlich der Sahara ist eine Konsequenz der sich ausbreitenden HIV-Pandemie. So begünstigt eine HIV-Infektion sowohl die Erkrankung an pulmonaler als auch an extrapulmonaler Tuberkulose (Elliott *et al.*, 1990; Harries, 1990; Hopewell, 1992), und das Risiko einer tuberkulösen Meningitis ist bei bestehender HIV-Infektion verglichen mit HIV-negativen Patienten in etwa um das Dreifache erhöht (Thwaites *et al.*, 2000). *C. neoformans* wiederum ist einer der wichtigsten opportunistischen Erreger mit einer Inzidenz von 10% bei amerikanischen bzw. europäischen HIV-Patienten und 30% bei HIV-Patienten Afrikas südlich der Sahara (Mamidi *et al.*, 2002; Pfaller *et al.*, 1998).

Die ebenfalls erwartete Zunahme an Pneumokokkenmeningitiden im Rahmen der sich ausbreitenden HIV-Pandemie (Bergemann *et al.*, 1996) konnte in der vorliegenden Arbeit, entsprechend anderen afrikanischen Studien (Pallangyo *et al.*, 1992), nicht bestätigt werden.

4.2.2 Klinische Präsentation und Verlauf

Soziodemographie

Das Durchschnittsalter der an einer purulenten (33 ± 13 Jahre), tuberkulösen (40 ± 13 Jahre) oder Kryptokokkenmeningitis (38 ± 10 Jahre) erkrankten Patienten unterschied sich statistisch signifikant voneinander. Entsprechend anderen an vergleichbaren Krankenhäusern in Afrika durchgeführten Studien betraf die Meningitis in der vorliegenden Studie hauptsächlich Erwachsene zwischen 25 und 45 Jahren und damit den erwerbstätigen Teil der Bevölkerung (Hakim *et al.*, 2000; Schutte *et al.*, 2000; Silber *et al.*, 1999). Auffallend im Vergleich zu anderen Studien war in der vorliegenden Arbeit das Geschlechterverhältnis. Während im CHUB im Verhältnis jeweils mehr Frauen von einer purulenten, tuberkulösen oder Kryptokokkenmeningitis betroffen waren, wird in anderen Studien ein Überwiegen männlicher Meningitis-Patienten beschrieben (Bergemann *et al.*, 1996; Checkley *et al.*, 2008; Hakim *et al.*, 2000; Schutte *et al.*, 2000). Möglicherweise suchen Frauen in Ruanda eher Gesundheitseinrichtungen auf, ggf. spielt das leichte Überwiegen von Frauen in der Zusammensetzung der ruandischen Gesellschaft in der Nachkriegszeit eine Rolle (Verhältnis Männer:Frauen 2008 0,93; zum Vergleich: Tansania 0,99 und Uganda 1, (Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, 2008)).

Die Dominanz weiblicher Patienten mit opportunistischen Infektionen durch *C. neoformans* und *M. tuberculosis* kann zudem auf das sowohl in Ruanda als auch in anderen Ländern Afrikas südlich der Sahara bestehende Überwiegen weiblicher HIV-Patienten zurückzuführen sein. So betreffen in Afrika südlich der Sahara ca. 60% aller HIV-Infektionen Frauen (Garcia-Calleja *et al.*, 2006). Moosa *et al.* (1997) beschrieben ebenfalls ein deutliches Überwiegen weiblicher Kryptokokkose-Patienten in Südafrika, ein Land in dem die HIV-Seroprävalenz bei Männern 8,2% und bei Frauen 13,3% beträgt ((U.S. Census Bureau, 2008)). Im Gegensatz dazu erkrankten in den Industrienationen, wo die HIV-Infektion häufiger Männer als Frauen betrifft, mehr Männer an einer Kryptokokkenmeningitis (Moosa *et al.*, 1997).

In der vorliegenden Arbeit fanden sich in der Gruppe der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis fast doppelt so viele Frauen wie Männer, wohingegen Bogaerts *et al.* (1999) in den Jahren 1983-1992 vor dem Krieg in Ruanda ein Geschlechterverhältnis männlich/weiblich von 1:0,58 vorfanden. Dies kann einerseits durch das sich nach dem Krieg gewandelte Geschlechterverhältnis in der Gesellschaft

bedingt sein, andererseits ggf. durch die relative Zunahme weiblicher HIV-Patienten über die Jahre. Bogaerts *et al.* (1999) postulieren die vermehrte Exposition von Frauen gegenüber *C. neoformans* während ihrer Arbeit auf dem Feld bzw. im häuslichen Umfeld als Risikofaktor. Swinne *et al.* (1989) konnten im benachbarten Burundi *C. neoformans* aus dem Staub von privaten Haushalten von Kryptokokkose-Patienten isolieren und den Staub als Infektionsquelle ausmachen. Im Gegensatz zu der Theorie, die als Risikofaktor für eine Infektion mit *C. neoformans* die Exposition gegenüber dem Erreger beinhaltet, wird aktuell auch diskutiert, ob eine Kryptokokkenmeningitis auf die Reaktivierung einer latenten Infektion zurückzuführen ist (Bicanic *et al.*, 2004). Der Ausbruch einer Kryptokokken-Epidemie (*C. neoformans* var. *gattii*) auf Vancouver Island in Kanada (n=38) spricht jedoch gegen die Reaktivierung latenter Infektionen (MacDougall *et al.*, 2006).

Chronische versus akute Meningitis

26% der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis und 52% der Patienten mit tuberkulöser Meningitis, von denen der Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik bekannt war, stellten sich nach einer Symptombdauer von mehr als vier Wochen vor und erfüllten somit die formalen Kriterien einer chronischen Meningitis (Coyle, 1999; Ginsberg *et al.*, 2008). Demgegenüber zeigten 74% der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis und 48% mit tuberkulöser Meningitis einen Verlauf kürzer als vier Wochen. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen verlief die Meningitis bei nur 18% der Patienten „chronisch“, d. h., sie bestand vor Aufnahme länger als vier Wochen. Diese Meningitiden waren im Wesentlichen auf *M. tuberculosis* oder *C. neoformans* zurückzuführen. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die Einteilung der Meningitis hinsichtlich ihres Verlaufs in akut und chronisch und der jeweiligen Erreger unzureichend ist und die Realität nur bedingt wiedergibt. Wahrscheinlich stellen sich viele Patienten mit chronischer Meningitis aufgrund des Leidensdrucks stationär vor, bevor die Symptome für einen Zeitraum von vier Wochen bestehen (Coyle, 1999). Auch in einer thailändischen Studie präsentierten sich nur 30% aller Patienten mit tuberkulöser bzw. durch Kryptokokken hervorgerufener Meningitis nach einem Verlauf von mehr als vier Wochen (Helbok *et al.*, 2006). Somit müssen *C. neoformans* und *M. tuberculosis* als Erreger einer Meningitis, gerade in einem Umfeld mit hoher HIV-Prävalenz, auch bei einer Symptombdauer von weniger als vier Wochen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Symptome bei Aufnahme: Vergleich der drei Erregergruppen

Die Patienten, die an einer purulenten Meningitis erkrankt waren, zeichneten sich im Vergleich zu den Patienten mit tuberkulöser oder durch *C. neoformans* hervorgerufener Meningitis durch Fieber (94% vs. 88%, 62%), eine veränderte Bewusstseinslage (74% vs. 39%, 34%) bei Aufnahme sowie einen akutereren Verlauf aus. Dies stimmt mit anderen afrikanischen Studien an vergleichbaren Krankenhäusern überein (Bekondi *et al.*, 2006; Hakim *et al.*, 2000).

Die Patienten mit tuberkulöser Meningitis präsentierten bei Aufnahme, im relativen Vergleich mit den Patienten mit purulenter und Kryptokokkenmeningitis, am häufigsten Nackensteife (73% vs. 68%, 45%), einen chronischen Verlauf mit einer Beschwerdesymptomatik von mehr als vier Wochen (52% vs. 4%, 26%) und waren am häufigsten bereits zuvor schon einmal an einer Tuberkulose erkrankt (29% vs. 23%, 4%). Auch in anderen Studien wurde Nackensteife signifikant häufiger bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis beobachtet (Cohen *et al.*, 2010), bzw. war eine pulmonale Tuberkulose in der Anamnese ein Risikofaktor für die Entwicklung einer tuberkulösen Meningitis (Bekondi *et al.*, 2006; Silber *et al.*, 1999). Die Kenntnis, dass es zur Ausbildung einer tuberkulösen Meningitis nach hämatogener Streuung des Erregers aus einem Primärkomplex kommt, erklärt das in der vorliegenden Arbeit gefundene Ergebnis.

Helbok *et al.* (2006) beschrieben bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis in Thailand ein signifikant vermehrtes Auftreten eines fokalneurologischen Defizits. In der vorliegenden Studie erreichte das Auftreten eines fokalneurologischen Defizits bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis kein Signifikanzniveau sondern zeigte lediglich eine Tendenz ($p=0,053$). Diese Diskrepanz ist höchstwahrscheinlich durch die geringe Fallzahl der Patienten mit fokalneurologischem Defizit insgesamt ($n=9$) bedingt.

Bei der Aufnahmeuntersuchung unterschieden sich die Patienten mit Kryptokokkenmeningitis signifikant von den Patienten mit tuberkulöser oder purulenter Meningitis durch das Vorliegen einer HIV-Infektion (69% vs. 16%, 53%). Bei Hakim *et al.* (2000) in Simbabwe ($n=406$) und bei Trachtenberg *et al.* (2007) in Uganda ($n=100$) hatten die Patienten mit Kryptokokkenmeningitis signifikant häufiger Kopfschmerzen und waren häufiger HIV-positiv als Patienten mit durch einen anderen Erreger hervorgerufener Meningitis.

HIV-Infektionen

Bei 91 von 203 (45%) Patienten war eine HIV-Infektion bekannt oder der im CHUB durchgeführte Test fiel positiv aus. Die tatsächliche Zahl HIV-positiver Patienten in der Studienpopulation war jedoch sicher höher, da nur bei 105 der 203 Patienten ein Test durchgeführt wurde. In vergleichbaren Krankenhäusern in der Zentralafrikanischen Republik bzw. in Simbabwe waren 78% bzw. 86% aller Patienten mit Meningitis HIV-positiv (Bekondi *et al.*, 2006; Hakim *et al.*, 2000). In beiden Ländern ist die HIV-Prävalenz jedoch wesentlich höher als in Ruanda (Ruanda 3%, Zentralafrikanische Republik 6%, Simbabwe 15%) (WHO, 2010c).

Im CHUB fanden sich die meisten HIV-positiven Patienten mit den niedrigsten medianen CD4-Zellzahlwerten (32/ μ l) in der Gruppe der Kryptokokkenmeningitiden. Da sich die Kryptokokkenmeningitis aufgrund der geringen Virulenz von *C. neoformans* erst bei fortgeschrittenem Immundefekt manifestiert (Bicanic *et al.*, 2004), entspricht dieses Ergebnis den Erwartungen.

Da weitere differentialdiagnostische Überlegungen bei Vorliegen einer HIV-Infektion in Erwägung gezogen werden müssen, sollte in einem Umfeld mit hoher HIV-Prävalenz bei Verdacht auf Meningitis ein HIV-Test durchgeführt werden, insofern die verfügbaren Mittel dies zulassen.

Liquorbefunde

Die Tatsache, dass sich in der vorliegenden Studie purulente, tuberkulöse und Kryptokokkenmeningitiden in vielen klinischen Parametern und in allen erhobenen Liquorwerten signifikant voneinander unterschieden, zeugt von einer guten Definition der jeweiligen Erregergruppe. Zudem entsprechen die Liquorveränderungen den für den jeweiligen Erreger typischen Veränderungen (vergleiche Tabelle 1, S. 7) sowie denen, die in anderen afrikanischen Studien beschrieben wurden (Bergemann *et al.*, 1996; Silber *et al.*, 1999). Während Mandell *et al.* (2005) für die tuberkulöse Meningitis eine durchschnittliche Liquorproteinkonzentration von 50-300 mg/dl angeben, fand sich in der vorliegenden Arbeit eine durchschnittliche Liquorproteinkonzentration von 643 mg/dl. Dies ist zum einen durch die verwendete Definition der tuberkulösen Meningitis mit deutlich höheren Liquorproteinkonzentrationen als in anderen Arbeiten bedingt. Andererseits kann es bei der tuberkulösen Meningitis durch Vorliegen einer

Liquorblockade (Sperrliquor) zu deutlich höheren Werten als 300 mg/dl kommen (Mackert *et al.*, 2008). Bei sechs der 54 Patienten (11%) mit Kryptokokkenmeningitis, von denen Werte für Liquorzellzahl, Liquorprotein- und Liquorglukosekonzentration vorlagen, entsprachen diese Werte der Norm und die Diagnose einer Kryptokokkenmeningitis konnte nur anhand des positiven Tuschepräparats bzw. eines positiven Kryptokokken-Antigen-Tests gestellt werden. Alle sechs Patienten waren HIV-infiziert. Aufgrund der reduzierten Immunantwort bei HIV-Infektion können sich trotz hoher Pilzkonzentration im Liquor normwertige Liquorparameter finden (Hakim *et al.*, 2000; Heyderman *et al.*, 1998; Moosa *et al.*, 1997). In einem Umfeld mit hoher HIV-Prävalenz muss daher selbst bei normalen Liquorwerten differentialdiagnostisch an eine Meningitis, vor allem an eine Kryptokokkenmeningitis, gedacht werden.

Diagnosestellung und Verlauf

Wie auch in anderen Entwicklungsländern beobachtet (Bekondi *et al.*, 2006), stellte sich im CHUB nur ein kleiner Teil der Patienten (17 von 149, 11%) innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn vor. Die Einleitung einer adäquaten Therapie im CHUB erfolgte im Median zwei Tage nach Aufnahme, wobei vom Zeitpunkt des Symptombeginns bis zum Therapiebeginn im Median 11 Tage vergangen waren. Dies trug vermutlich entscheidend zur Prognose bei und erklärt u. U. die hohe Gesamletalität von 48%. Auch in anderen afrikanischen Studien an vergleichbaren Krankenhäusern wurde mit 39-68% eine ähnlich hohe Letalität der Meningitis beobachtet (Bekondi *et al.*, 2006; Hakim *et al.*, 2000; Trachtenberg *et al.*, 2007). Einerseits ist die in der vorliegenden Studie beobachtete späte Einleitung einer adäquaten Therapie nach Symptombeginn durch den Status des CHUB als Überweisungskrankenhaus zu erklären. Andererseits spiegelt sie die defizitäre medizinische Grundversorgung der peripheren Krankenhäuser wider, aufgrund welcher infolge von finanziellem und personellem Mangel Diagnosen nicht gestellt und Therapien nicht durchgeführt werden können. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Therapieeinleitung und Prognose ist eine rasche Diagnose der Meningitis sowohl auf Distriktebene als auch im Referenzkrankenhaus entscheidend für die Prognose der Patienten.

Hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit und des Überlebens unterschieden sich die Patienten mit purulenter, tuberkulöser oder Kryptokokkenmeningitis nicht signifikant

voneinander, was die Ergebnisse anderer Studien bestätigt (Bekondi *et al.*, 2006) und die Schwere der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Erkrankungen verdeutlicht.

4.3 Purulente Meningitiden

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden *N. meningitidis* und *S. pneumoniae* als Erreger der purulenten Meningitis zu nahezu vergleichbaren Anteilen (22% vs. 16%) am häufigsten identifiziert, wobei 52% aller purulenten Meningitiden ohne Erregernachweis blieben. *N. meningitidis* und *S. pneumoniae* werden abhängig vom Auftreten von Meningokokken-Epidemien für die meisten purulenten Meningitiden des Erwachsenen in Afrika südlich der Sahara verantwortlich gemacht, wobei *S. pneumoniae* den häufigsten interepidemischen Erreger darstellt und eine Infektion hiermit mit der höchsten Letalität verbunden ist (Bekondi *et al.*, 2006; Bergemann *et al.*, 1996; Bogaerts *et al.*, 1999; Cadoz *et al.*, 1981; Campagne *et al.*, 1999; Fonkoua *et al.*, 2001; Ford *et al.*, 1994; Gordon *et al.*, 2000; Koumare *et al.*, 1993; Le Tulzo *et al.*, 1994; Okome-Nkoumou *et al.*, 1999; Schutte *et al.*, 2000; Soumare *et al.*, 2005b). Die durch *N. meningitidis* hervorgerufenen Epidemien im Meningitisgürtel sind in zahlreichen Studien dargestellt und untersucht worden. Im Gegensatz dazu gibt es nur wenige Studien zu der purulenten, endemischen Meningitis in Afrika südlich der Sahara.

Die Letalität der Pneumokokkenmeningitis ist in der vorliegenden Studie mit 38% vergleichbar mit anderen afrikanischen Studien (48-71%) (Cadoz *et al.*, 1981; Campagne *et al.*, 1999; Ford *et al.*, 1994; Gallais *et al.*, 1983; Gordon *et al.*, 2000; Soumare *et al.*, 2005b). Selbst in den Industrienationen, in denen *S. pneumoniae* für 47% aller bakteriellen Meningitiden des Erwachsenen verantwortlich ist, liegt die Letalität der Pneumokokkenmeningitis bei 30% (Mandell *et al.*, 2005). Die Gesamtletalität der purulenten Meningitiden war in der vorliegenden Studie 41%, verglichen mit 10-25% in Europa (Schmutzhard, 2000), und entspricht anderen Studien Afrikas südlich der Sahara. Dort ist die Gesamtletalität der purulenten Meningitiden mit 17-69% angegeben (Bergemann *et al.*, 1996; Gordon *et al.*, 2000; Hakim *et al.*, 2000; Silber *et al.*, 1999). Diese erhöhte Letalität in Afrika südlich der Sahara ist u. a. auf die verzögerte Einleitung einer adäquaten medikamentösen Therapie zurückzuführen. Prognosebestimmend waren auch in der vorliegenden Studie der Zeitraum des Vorhandenseins von Kopfschmerzen, die Beschwerdedauer bis zur Therapieeinleitung

sowie das Auftreten von Komplikationen im Verlauf. Der Zusammenhang zwischen antibiotischer Therapieeinleitung und Letalität fand sich auch in anderen Studien (Carpenter *et al.*, 1962; Cartwright *et al.*, 1992; Ford *et al.*, 1996; Robinson *et al.*, 1990). Umso wichtiger scheint es, bei limitierten diagnostischen Möglichkeiten mithilfe einfacher Mittel zügig eine Diagnose stellen und somit eine adäquate Therapie einleiten zu können.

4.4 Tuberkulöse Meningitiden

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Symptome bei Aufnahme und deren Auftretenshäufigkeit machen im Vergleich mit anderen, in Entwicklungsländern durchgeführten Studien die Variabilität der klinischen Präsentation der tuberkulösen Meningitis deutlich. Kopfschmerzen und Fieber fanden sich im CHUB als vorherrschende Symptome in vergleichbar hoher Häufigkeit wie in anderen afrikanischen Studien (Bekondi *et al.*, 2006; Girgis *et al.*, 1998; Hakim *et al.*, 2000). Im CHUB stellten sich 39% der Patienten mit Bewusstseinsveränderungen vor, in vergleichbaren Studien in anderen Entwicklungs- bzw. Schwellenländern 58-96% der Patienten (Enberg *et al.*, 2006; Girgis *et al.*, 1998; Helbok *et al.*, 2006). Im CHUB wurde ein fokalneurologisches Defizit bei 12% der Patienten diagnostiziert, in einer ägyptischen Studie zeigten 44% der Patienten eine Läsion eines Hirnnerven (Kilpatrick *et al.*, 1986), und in einer Studie aus Südafrika hatten 30% der Patienten bei Aufnahme ein fokalneurologisches Defizit (Karstaedt *et al.*, 1998). Im CHUB betrug die Letalität 36%, in anderen afrikanischen Arbeiten 27-70% (Hakim *et al.*, 2000; Karstaedt *et al.*, 1998; Schutte *et al.*, 2000; Silber *et al.*, 1999; Torok *et al.*, 2008; Youssef *et al.*, 2006). Der Zusammenhang zwischen klinischem Stadium bei Diagnosestellung und Überleben konnte in der vorliegenden Arbeit in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Des Weiteren war der Zeitpunkt des Therapiebeginns unabhängig vom klinischen Stadium prognosebestimmend. Auch in anderen Studien (Kashyap *et al.*, 2002; Kilpatrick *et al.*, 1986; Thwaites *et al.*, 2005) hatte ein früher Therapiebeginn eine größere Überlebenschance zur Folge. Im CHUB wurde eine adäquate Therapie bei den Patienten mit tuberkulöser Meningitis signifikant später nach Aufnahme eingeleitet als bei Patienten mit purulenter oder Kryptokokkenmeningitis. Dies verdeutlicht einerseits die Schwierigkeit der Diagnosestellung einer tuberkulösen Meningitis. Andererseits wird der vor Ort herrschende Pragmatismus, mit dem die in Ruanda

arbeitenden Ärzte einen Patienten mit dem klinischen Bild einer Meningitis behandeln, ersichtlich. So werden erst erregerunabhängig Medikamente wie Chloramphenicol, Ceftriaxon oder Penicillin und Ampicillin verabreicht, die die Erreger der akut lebensbedrohlichen purulenten Meningitis angreifen, bevor man zu nebenwirkungsreicheren, langwierigeren, komplizierteren und somit auch teureren Therapien mit Tuberkulostatika greift.

Eine schlechte Prognose korrelierte in der vorliegenden Dissertationsarbeit mit einer niedrigen Liquorglukosekonzentration, entsprechend den Ergebnissen einer in Vietnam durchgeführten Studie (Thwaites *et al.*, 2003). Dies ist insofern schlüssig, da das Ausmaß der Verminderung der Liquorglukose mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Kumar *et al.*, 1999; Thwaites *et al.*, 2002). Die weiteren untersuchten Parameter (Liquorzytologie, Liquorproteinkonzentration, Liquorzellzahl und Liquor/Serum-Glukosequotient) hatten im Gegensatz zu anderen Studien (Torok *et al.*, 2008) in der vorliegenden Arbeit keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben. Ebenso wenig beeinflusste eine adjuvante Steroidtherapie den Verlauf. Dieses Ergebnis ist womöglich auf die kleine Anzahl an Patienten, die neben der antituberkulösen Therapie Steroide erhielten (n=12), zurückzuführen, da in zahlreichen Studien der positive Effekt einer adjuvanten Steroidtherapie bei tuberkulöser Meningitis beschrieben wurde (Ashby *et al.*, 1955; Girgis *et al.*, 1983; Girgis *et al.*, 1991; Girgis *et al.*, 1998; Kumaravelu *et al.*, 1994; Shane *et al.*, 1953; Thwaites *et al.*, 2004). Möglicherweise spielt auch der hohe Anteil an HIV-positiven Patienten (58%) unter den mit Steroiden behandelten Patienten eine Rolle. Die bisher einzige Studie zur adjuvanten Steroidtherapie bei HIV-Patienten mit tuberkulöser Meningitis von Thwaites *et al.* konnte keinen Nutzen einer Dexamethasonbehandlung feststellen (Thwaites *et al.*, 2004). Kontrollierte Studien zur adjuvanten Steroidtherapie bei Infektion mit HIV und Tuberkulose sind daher in Zukunft notwendig.

In der vorliegenden Studie ist unter den Patienten mit tuberkulöser Meningitis von mindestens 68% HIV-positiven Patienten auszugehen. Dieser hohe Anteil an HIV-positiven Patienten wird durch die Tatsache, dass die HIV-Infektion ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer tuberkulösen Meningitis ist, erklärt. In Südafrika waren 54%, 70% bzw. 100% der Patienten mit tuberkulöser Meningitis HIV-positiv (Bergemann *et al.*, 1996; Karstaedt *et al.*, 1998; Silber *et al.*, 1999), in Simbabwe 88% (Hakim *et al.*, 2000). Die mediane CD4-Zellzahl der Patienten mit tuberkulöser Meningitis betrug im CHUB 84 Zellen/ μ l. Ähnlich niedrige CD4-Zellzahlwerte fanden

sich bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis in Studien aus anderen afrikanischen Staaten (131 Zellen/ μ l (Hakim *et al.*, 2000)) und den Industrienationen (72 Zellen/ μ l (Porkert *et al.*, 1997)). In Ländern mit hoher HIV-Prävalenz sollte ein HIV-Test bei der Diagnose einer tuberkulösen Meningitis zur Routinediagnostik gehören.

4.5 Kryptokokkenmeningitiden

In der vorliegenden Studie war *C. neoformans* wie in anderen afrikanischen Studien der am häufigsten diagnostizierte Erreger der Meningitis des Erwachsenen. In Universitätskrankenhäusern in Malawi (Cohen *et al.*, 2010; Gordon *et al.*, 2000), Uganda (Kambugu *et al.*, 2008) und Tansania (Matee *et al.*, 2001) konnten 27% bzw. 43%, 60% und 98% aller Meningitis-Fälle auf *C. neoformans* zurückgeführt werden. Insgesamt finden sich die weltweit höchsten Inzidenz- und Letalitätszahlen der Kryptokokkenmeningitis in Afrika südlich der Sahara (Park *et al.*, 2009). Bei Bogaerts *et al.* (1999) in Ruanda war *C. neoformans* mit 19% ebenfalls der häufigste Erreger einer Meningitis, zudem wurde eine Zunahme der Anzahl an Kryptokokkenmeningitiden über die Jahre 1983-1992 beobachtet.

Die Letalität während des stationären Aufenthalts im CHUB betrug 52%, während die Letalität in den Industrienationen mit 6-20% angegeben wird (Saag *et al.*, 2000). Abhängig von der Verfügbarkeit von Antimykotika wird die Letalität der Kryptokokkenmeningitis in anderen Ländern Afrikas südlich der Sahara mit 27-100% angegeben (Maher *et al.*, 1994; Makadzange *et al.*, 2010; McCarthy *et al.*, 2006; Millogo *et al.*, 2004; Mwaba *et al.*, 2001; Oumar *et al.*, 2008; Soumare *et al.*, 2005a; Soumare *et al.*, 2005b).

Auch wenn sich die Überlebenszeiten der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis in Abhängigkeit von der erhaltenen medikamentösen Therapie in der vorliegenden Studie nicht signifikant voneinander unterscheiden, ist dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur am ehesten auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen. In einer prospektiven, randomisierten Studie, bei der der Erfolg der Therapie anhand der Kryptokokken-Clearance im Liquor gemessen wurde (Brouwer *et al.*, 2004), konnte die Überlegenheit einer Kombinationstherapie (Amphotericin B und Flucytosin oder Amphotericin B und Fluconazol) gegenüber einer Amphotericin B-Monotherapie gezeigt werden. Auch in einer aktuellen thailändisch-amerikanischen Studie konnten bessere Ergebnisse mit der Kombinationstherapie als mit der Amphotericin B-Monotherapie

erreicht werden. Die schlechtesten Überlebenschancen hatten die Patienten, die mit einer Fluconazol-Monotherapie behandelt worden waren (Pappas *et al.*, 2009). Hinsichtlich der Fungizität konnten Bicanic *et al.* (2007) in einer Studie die Überlegenheit von Amphotericin B gegenüber Fluconazol zeigen. Zudem konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus Amphotericin B und Fluconazol eine größere Fungizität als eine Amphotericin B-Monotherapie besitzt und die Kombinationstherapie mit einer größeren Überlebenschance einhergeht (Larsen *et al.*, 2004; Larsen *et al.*, 2005). Unter diesem Aspekt sowie aufgrund der Rezidivgefahr einer Kryptokokkenmeningitis, der Resistenzentwicklung und Gefahr eines IRIS nach Fluconazol-Monotherapie (Bicanic *et al.*, 2006; Jarvis *et al.*, 2007) sollte bei Kryptokokkenmeningitis eine Kombinationstherapie angestrebt werden.

Leider ist Fluconazol in vielen afrikanischen Krankenhäusern das einzige zur Verfügung stehende bzw. finanzierbare Antimykotikum (Harrison, 2009b), selbst wenn Amphotericin B und Flucytosin von der WHO zu essentiellen Medikamenten erklärt worden sind (WHO, 2010f).

Während im CHUB eine große Anzahl an Patienten mit Amphotericin B behandelt werden konnte (insgesamt 80% als Monotherapie bzw. in Kombination mit Fluconazol), stand diese Therapie in anderen Studien Afrikas südlich der Sahara aufgrund hoher Kosten und mangelnder Erhältlichkeit nur einer Minderheit zur Verfügung. So konnte in Tansania (n=64) (Kisenge *et al.*, 2007), Sambia (n=230) (Mwaba *et al.*, 2001) und Simbabwe (n=89) (Heyderman *et al.*, 1998) kein Patient mit Kryptokokkenmeningitis mit Amphotericin B behandelt werden. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Amphotericin B und Flucytosin in weiten Teilen Afrikas südlich der Sahara wird die hochdosierte Fluconazol-Monotherapie eine Therapieoption bleiben. Eine ugandische Studie konnte die Dosisabhängigkeit der fungiziden Wirkung von Fluconazol in der Monotherapie aufzeigen, ohne dass es bei einer höheren Dosisgabe zu vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen kam (Longley *et al.*, 2008). Fluconazol sollte daher bei Nichtverfügbarkeit von Amphotericin B oder Flucytosin sehr viel höher dosiert als bisher (> 1200 mg) verabreicht werden (Hamill, 2006; Harrison, 2009a; Lortholary, 2007).

Die mediane CD4-Zellzahl der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis der vorliegenden Arbeit betrug 32 Zellen/ μ l und verdeutlicht die schwere Immunsuppression der Patienten. Auch in anderen afrikanischen Studien betrug die mediane CD4-Zellzahl der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis weniger als 100 Zellen/ μ l (Bisson *et al.*, 2008b; Heyderman *et al.*, 1998; Kisenge *et al.*, 2007; Makadzange *et al.*, 2010; McCarthy *et al.*,

2006). Die flächendeckende Einführung von HAART und einer Fluconazol-Sekundärprophylaxe muss daher konsequenter angestrebt werden, um die Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis in Afrika südlich der Sahara zu reduzieren (Bicanic *et al.*, 2004).

Neben dem Auftreten von Komplikationen bedeutete eine Bewusstseinsverminderung bei Aufnahme entsprechend anderen Studien eine ungünstige Prognose (Bicanic *et al.*, 2009b; Brouwer *et al.*, 2004; McCarthy *et al.*, 2006; Powderly, 1993; Saag *et al.*, 1992; van der Horst *et al.*, 1997). Andere prognosebestimmende Faktoren wie die Pilzdichte im Liquor (entsprechend dem Titer des Kryptokokken-Antigen-Tests bzw. der Erregerzahl in der quantitativen Kultur) und der Liquoreröffnungsdruck (Bicanic *et al.*, 2009a; Bicanic *et al.*, 2004; Graybill *et al.*, 2000; Saag *et al.*, 1992; van der Horst *et al.*, 1997) wurden im CHUB nicht bei ausreichend vielen Patienten bestimmt, um diese Werte in die Analyse einzubeziehen. Es wird vermutet, dass mehr als 50% aller Patienten mit Kryptokokkenmeningitis im Verlauf einen erhöhten intrakraniellen Druck entwickeln (Bicanic *et al.*, 2004). Neben der antimykotischen Medikation ist daher die Diagnose und Therapie eines erhöhten intrakraniellen Drucks von Wichtigkeit (Graybill *et al.*, 2000; Macsween *et al.*, 2005; Pappas, 2005; Sloan *et al.*, 2009) und serielle Lumbalpunktionen zur Entlastung sind inzwischen Bestandteil der amerikanischen Leitlinien (Saag *et al.*, 2000). In Anbetracht der geringen Kosten einer Liquordruckmessung kann diese auch in einem ressourcenarmen Umfeld vorgenommen werden.

4.6 Diagnostischer Algorithmus: Vorgehen bei Verdacht auf Meningitis

Aufgrund unzureichender diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten, die in Afrika südlich der Sahara das klinische Arbeiten maßgeblich beeinflussen, werden viele Patienten empirisch, auf der Grundlage des klinischen Bildes, behandelt (Bekondi *et al.*, 2006; Bergemann *et al.*, 1996; Ford *et al.*, 1994; Gordon *et al.*, 2000; Hakim *et al.*, 2000; Petti *et al.*, 2006; Schutte *et al.*, 2000; Silber *et al.*, 1999; Soumare *et al.*, 2005b; Trachtenberg *et al.*, 2007). Dies führt häufig zu einer Fehlbehandlung oder einer Verzögerung einer erregergerechten Therapie und somit zu einer erhöhten Letalität. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die Anwendung klinischer Algorithmen den Verlauf lebensbedrohlicher Erkrankungen wie Herzinfarkt (Reilly *et al.*, 2002) oder Pneumonie (Benenson *et al.*, 1999) positiv beeinflussen können. Vor diesem

Hintergrund ist es erstrebenswert, einen Algorithmus zur Diagnose der schweren Meningitis zu entwickeln, der einerseits die HIV- sowie TB-Prävalenz berücksichtigt und andererseits in einem ressourcenarmen Umfeld anwendbar ist.

Der in der vorliegenden Studie ausgearbeitete Algorithmus, der die Variablen Liquorzytologie, Liquorzellzahl, Bewusstseinsveränderung, Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteife sowie Symptombdauer bei Aufnahme berücksichtigt, differenziert zwischen purulenter, tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis und ordnete 82% der Patienten der korrekten Erregergruppe zu. Aufgrund der Tatsache, dass er auf einfachen klinischen und laborchemischen Parametern aufbaut und auf aufwändige Laboruntersuchungen verzichtet, eignet er sich besonders für die Anwendung in einem ressourcenarmen Umfeld. Die Parameter Liquorprotein- bzw. -glukosekonzentration wurden bewusst nicht in den Algorithmus integriert, da diese in manchen Ländern in Afrika südlich der Sahara nicht zu jedem Zeitpunkt zu bestimmen sind (Cohen *et al.*, 2010).

Thwaites *et al.* (2002) entwickelten 2002 in Vietnam auf der Grundlage klinischer Daten und einfacher Laboranalysen (Alter des Patienten, Symptombdauer, Leukozytenanzahl im Serum bzw. im Liquor und Anteil der Neutrophilen im Liquor) einen Index zur schnellen und sicheren Abgrenzung der tuberkulösen von der purulenten Meningitis, ohne allerdings die Kryptokokkenmeningitis zu berücksichtigen. Mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 79% erreichte dieser Index ähnliche Werte wie Kultur und PCR und eignete sich somit sehr gut zur raschen Diagnostik in einem ressourcenarmen Umfeld. In der Studie wurde ebenso wie in der vorliegenden Arbeit bei der Definition der verschiedenen Meningitiden auf den kulturellen Erregernachweis als zwingendes Kriterium verzichtet, so dass der in Vietnam entwickelte Index prinzipiell mit dem in der vorliegenden Studie entwickelten vergleichbar ist, um zwischen tuberkulöser und purulenter Meningitis zu unterscheiden. Um die Anwendbarkeit des Index von Thwaites *et al.* in einem Land mit einer anderen Tuberkulose- und HIV-Prävalenz als die Vietnams zu überprüfen, wandten ihn Checkley *et al.* (2008) zur Diagnose der Meningitis in Malawi an, ein Land mit einer sehr viel höheren TB- und HIV-Prävalenz als Vietnam (zum Vergleich: HIV-Prävalenz Malawi 12%, Vietnam 0,5%, (WHO, 2010c)). Die Spezifität des Index zur Diagnose der tuberkulösen Meningitis sank unter diesen Bedingungen aufgrund des Vorherrschens anderer opportunistischer Meningitiserreger, insbesondere *C. neoformans*, auf 43% ab. Somit eignet sich der

Index nicht zur Anwendung in einem Land mit höheren HIV- und TB-Prävalenzen als Vietnam.

Einen Algorithmus zur Diagnose der Kryptokokkenmeningitis in einem Land Afrikas südlich der Sahara erarbeiteten Trachtenberg *et al.* (2007) in Kampala, Uganda. Dieser Algorithmus hatte zum Ziel, die Kryptokokkenmeningitis von anderen Meningitiden abzugrenzen, um eine schnellere Diagnosestellung möglich zu machen. Auch wenn dieser Algorithmus nützlich erscheint, baut er jedoch auf recht kleinen Fallzahlen auf. So fanden sich in der Gruppe der tuberkulösen Meningitiden nur vier Patienten.

Eine aktuelle Studie von Cohen *et al.* (2010) in Malawi versuchte, einen Algorithmus anhand von einfachen klinischen und laborchemischen Parametern zur Differenzierung zwischen tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis zu entwickeln. Dieser Algorithmus ist mit dem Algorithmus der vorliegenden Arbeit aufgrund von Fallzahlen, Studienpopulation sowie der Dominanz von tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis vergleichbar, auch wenn die Diagnose der tuberkulösen Meningitis bei Cohen *et al.* im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit durch einen kulturellen Erregernachweis gestellt wurde. Auch andere Studien verzichteten jedoch auf einen kulturellen Erregernachweis zur Diagnose der tuberkulösen Meningitis (Thwaites *et al.*, 2004; Torok *et al.*, 2008) und schlossen somit sowohl Patienten mit definitiver (mit Erregernachweis) als auch mit möglicher tuberkulöser Meningitis (fehlender Erregernachweis) in die Arbeiten ein. Cohen *et al.* verwandten andere Parameter (Liquorzellzahl, Nackensteife, Liquoreröffnungsdruck) und erreichten damit eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 58% für die Diagnose der Kryptokokkenmeningitis und damit ein schlechteres Ergebnis als die vorliegende Arbeit. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Diagnostik der tuberkulösen bzw. der Kryptokokkenmeningitis aufwändigerer Laboruntersuchungen bedarf und anhand von einfachen klinischen und laborchemischen Parametern in einem ressourcenarmen Umfeld nicht sichergestellt werden kann.

Ob sich der in der vorliegenden Arbeit entwickelte Algorithmus als diagnostische Ergänzung zu mikrobiologischen Verfahren in einem Land mit ähnlich hoher TB- und HIV-Prävalenz wie Ruanda bewährt oder sogar auf Länder mit anderen TB- und HIV-Prävalenzen übertragen lässt, muss in weiteren Studien überprüft werden.

4.7 Jahreszeitliche Verteilung der Kryptokokkenmeningitiden

In der vorliegenden Studie wurden in den Monaten Juni und Juli signifikant weniger Neuaufnahmen von Patienten mit Kryptokokkenmeningitis, sowohl von Männern als auch von Frauen, verzeichnet. Diese Tatsache könnte ggf. dadurch erklärt werden, dass diese beiden Monate in Ruanda zu den trockensten und sonnenreichsten Monaten des Jahres zählen. Studien haben gezeigt, dass Feuchtigkeit und Wärme einen positiven Einfluss auf das Wachstum von *C. neoformans* haben (Granados *et al.*, 2005, 2006). So kam es z. B. in Kolumbien bei untersuchten Baumrinden während der Regenzeit zu einer größeren Wachstumsrate und Dichte von Kryptokokken (Granados *et al.*, 2005). Sorvillo *et al.* (1997) beschrieben in den USA signifikant mehr Erkrankungen an Kryptokokkose in den Wintermonaten. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Niederschlagsmenge bzw. Temperatur und Auftretenswahrscheinlichkeit der Kryptokokkenmeningitis dargelegt werden. Bei vermehrtem Niederschlag kam es jedoch zu einem signifikanten Rückgang der tuberkulösen und der purulenten Meningitiden, während sich die Anzahl der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis nicht signifikant veränderte (vergleiche Abbildung 26, S. 61). Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Neuaufnahmen von Patienten mit Kryptokokkenmeningitis (weder von männlichen noch von weiblichen Patienten) zwischen der ersten und der zweiten Jahreshälfte, wie sie von Bogaerts *et al.* (1999) für männliche Patienten beschrieben worden war fand sich nicht. Die fehlende Signifikanz hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Klima und Anzahl der Neuaufnahmen kann zum einen durch die Fallzahl, zum anderen durch die Klimadaten, die nur für Kigali und nicht für Butare vorlagen, bedingt sein. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten des CHUB von der Überweisungspolitik der peripheren Krankenhäuser abhängt. Ob es bei vermehrten Niederschlagsmengen tatsächlich zu einer Zunahme an Kryptokokkenmeningitiden kommt, muss somit in zukünftigen Studien untersucht werden. Saisonarbeit und Binnenmigration, die die weniger Neuaufnahmen für die Monate Juni und Juli erklären könnten, gibt es in Ruanda nicht (Bogaerts *et al.*, 1999). Als Infektionsquelle der Kryptokokkose wurde in der Vergangenheit in Studien aus dem benachbarten Burundi neben Hausstaub auch Vogelkot, insbesondere von Tauben, identifiziert (Swinne *et al.*, 1989; 1991). Welche Faktoren letztlich bei der Manifestation einer Kryptokokkenmeningitis ausschlaggebend

sind und welche Rolle das Klima dabei spielen könnte, scheint somit komplex und wird weitere Untersuchungen erfordern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in Ruanda, wie auch in anderen Ländern Afrikas südlich der Sahara, im Rahmen der HIV-Pandemie zu einer deutlichen Dominanz von durch *C. neoformans* und *M. tuberculosis* verursachten Meningitiden gekommen ist, die mit einer hohen Letalität einhergehen. In der Literatur werden diese Meningitiden zu den chronischen Meningitiden gezählt, d. h., dass sie durch einen Verlauf von mehr als vier Wochen gekennzeichnet sind. Die Praxis jedoch zeigt, dass diese Einteilung die Realität nicht ausreichend widerspiegelt und diese Erreger auch bei akuten Verläufen eine Rolle spielen.

Sowohl die tuberkulöse als auch die Kryptokokkenmeningitis sind grundsätzlich therapierbar. Dies setzt jedoch eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung voraus. Auch in den kommenden Jahren muss davon ausgegangen werden, dass in Afrika südlich der Sahara weder ausreichende diagnostische Mittel noch eine flächendeckende medikamentöse Versorgung zur Verfügung stehen werden. Auch wenn Amphotericin B von der WHO zu den essentiellen Medikamenten gezählt wird (WHO, 2010f), also der Gesellschaft jederzeit zu einem finanziell tragbaren Preis zur Verfügung stehen sollte, ist dies in weiten Teilen Afrikas nicht der Fall, so dass die Mehrheit der Patienten nicht leitliniengerecht behandelt werden kann. Eine umso größere Rolle spielt die rasche Diagnostik, die womöglich auch anhand von einfachen klinischen sowie laborchemischen Parametern gestellt werden kann. Es sollte daher in zukünftigen Studien untersucht werden, ob sich der in der vorliegenden Arbeit entwickelte Algorithmus zur Diagnose der tuberkulösen, purulenten und Kryptokokkenmeningitis in einem ressourcenarmen Umfeld eignet.

5 Zusammenfassung

Die Epidemiologie und das klinische Bild der Meningitis haben sich im Rahmen der sich weltweit ausbreitenden HIV-Pandemie gerade in den Entwicklungsländern, insbesondere in den Ländern Afrikas südlich der Sahara, gewandelt. So hat sich das Erregerspektrum um die früher seltenen Erreger einer Meningitis *C. neoformans* und *M. tuberculosis* erweitert, welche jetzt in Afrika südlich der Sahara für einen Großteil der Meningitiden verantwortlich gemacht werden können. Sowohl Diagnostik als auch Therapie der tuberkulösen und der Kryptokokkenmeningitis stellen allerdings, vor allem in einem ressourcenarmen Umfeld, eine große Herausforderung dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Fälle schwer verlaufender Meningitis in Ruanda, mit einem Fokus auf Meningitiden hervorgerufen durch *C. neoformans* und *M. tuberculosis* hinsichtlich Klinik und Paraklinik zu untersuchen. Ebenso sollte ein diagnostischer Algorithmus, der eine zügige Diagnose und Therapieeinleitung ermöglicht und in einem ressourcenarmen Umfeld anwendbar ist, erarbeitet und ein möglicher Zusammenhang zwischen Klima und Inzidenz der Kryptokokkenmeningitis untersucht werden. Dazu wurden die Krankenakten von 267 Patienten retrospektiv analysiert, die in den Jahren 2000-2008 mit der Diagnose einer Meningitis im Universitätskrankenhaus Butare (CHUB) in Ruanda behandelt worden waren. Hiervon waren die Daten von 203 Patienten auswertbar.

Anhand von Klinik, Labor, Mikrobiologie und Bildgebung konnte zwischen purulenter (hervorgerufen durch *S. pneumoniae* und *N. meningitidis*) ($n=50$), tuberkulöser ($n=34$) und Kryptokokkenmeningitis ($n=74$) sowie viraler Meningitis ($n=12$) und Meningitiden hervorgerufen durch einen nicht identifizierten Erreger ($n=33$) unterschieden werden. Bei 91 von 203 (45%) Patienten war eine HIV-Infektion bekannt oder der im CHUB durchgeführte Test fiel positiv aus, wobei sich die meisten HIV-positiven Patienten in der Gruppe der Patienten mit Kryptokokkenmeningitis befanden (69%). Die Patienten mit purulenter, tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis unterschieden sich hinsichtlich Alter ($p=0,013$), HIV-Status ($p=0,008$), CD4-Zellzahl ($p=0,009$), Symptombdauer ($p=0,001$), Auftreten von Fieber ($p<0,001$), veränderter Bewusstseinslage ($p<0,001$) bis hin zum Koma ($p<0,001$), Nackensteife ($p=0,004$), einer Tuberkulose in der Anamnese ($p=0,004$), Auftreten von Komplikationen im Verlauf ($p=0,011$) sowie in den erhobenen Liquorparametern Makroskopie ($p<0,001$), Zytologie ($p<0,001$), Zellzahl ($p<0,001$)

Proteinkonzentration ($p < 0,001$), Glukosekonzentration ($p = 0,0012$), Liquor/Serum-Glukose-Quotient ($p = 0,002$). Das Zeitfenster von der Aufnahme des Patienten bis zur Therapieeinleitung war bei Patienten mit tuberkulöser oder Kryptokokkenmeningitis signifikant größer als bei Patienten mit purulenter Meningitis ($p < 0,001$).

Die Gesamtlealität betrug 48%. Prognosebestimmend waren dabei in erster Linie die Dauer bis zur Therapieeinleitung sowie das Auftreten von Komplikationen im Verlauf. Ein anhand der Variablen Liquorzytologie, Liquorzellzahl, Bewusstseinsveränderung, Vorhandensein der klassischen Trias bei Aufnahme (Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteife gleichzeitig) und Symptombdauer entwickelter diagnostischer Algorithmus zur Unterscheidung zwischen purulenter, tuberkulöser und Kryptokokkenmeningitis hatte eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 93% um die tuberkulöse, bzw. eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 81% um die Kryptokokkenmeningitis zu identifizieren. Ein direkter Zusammenhang zwischen Klima und Auftreten der Meningitis, insbesondere der Kryptokokkenmeningitis, konnte nicht aufgezeigt werden. Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit das Überwiegen opportunistischer Meningitiserreger bei schwer verlaufenden Meningitiden in Südrunda mit hoher Letalität gezeigt werden. Der entwickelte diagnostische Algorithmus vermag es jedoch womöglich, die Zeit der Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei Verdacht auf eine Meningitis relevant zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

Ashby, M., and Grant, H. (1955). Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet* 268, 65-66.

AWMF, ed. (2008). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarbeitete Auflage 2008, Bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis, <http://www.leitlinien.net/>, Zugriff: 05.11.2010.

Bekondi, C., Bernede, C., Passone, N., *et al.* (2006). Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *International Journal of Infectious Diseases* 10, 387-395.

Benenson, R., Magalski, A., Cavanaugh, S., and Williams, E. (1999). Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Academic Emergency Medicine* 6, 1243-1248.

Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F., *et al.* (1992). Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine* 326, 668-672.

Bergemann, A., and Karstaedt, A.S. (1996). The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *QJM: An International Journal of Medicine* 89, 499-504.

Bicanic, T., Brouwer, A.E., Meintjes, G., *et al.* (2009a). Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 23, 701-706.

Bicanic, T., Harrison, T., Niepieklo, A., Dyakopu, N., and Meintjes, G. (2006). Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clinical Infectious Diseases* 43, 1069-1073.

Bicanic, T., and Harrison, T.S. (2004). Cryptococcal meningitis. *British medical bulletin* 72, 99-118.

Bicanic, T., Meintjes, G., Wood, R., *et al.* (2007). Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clinical Infectious Diseases* 45, 76-80.

Bicanic, T., Muzoora, C., Brouwer, A.E., *et al.* (2009b). Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clinical Infectious Diseases* 49, 702-709.

- Bisson, G.P., Lukes, J., Thakur, R., Mtoni, I., and MacGregor, R.R. (2008a). Cryptococcus and lymphocytic meningitis in Botswana. *South African Medical Journal* 98, 724-725.
- Bisson, G.P., Nthobatsong, R., Thakur, R., *et al.* (2008b). The use of HAART is associated with decreased risk of death during initial treatment of cryptococcal meningitis in adults in Botswana. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 49, 227-229.
- Bogaerts, J., Rouvroy, D., Taelman, H., *et al.* (1999). AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983-1992): epidemiologic and diagnostic features. *The Journal of Infection* 39, 32-37.
- Bossi, P., Reverdy, O., Caumes, E., *et al.* (1997). Tuberculous meningitis: clinical, biological and x-ray computed tomographic comparison between patients with or without HIV infection. *Presse médicale* 26, 844-847.
- Brouwer, A.E., Rajanuwong, A., Chierakul, W., *et al.* (2004). Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 363, 1764-1767.
- Cadoz, M., Denis, F., and Mar, I.D. (1981). An epidemiological study of purulent meningitis cases admitted to hospital in Dakar, 1970-1979. *Bulletin of the World Health Organization* 59, 575-584.
- Campagne, G., Schuchat, A., Djibo, S., *et al.* (1999). Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bulletin of the World Health Organization* 77, 499-508.
- Carpenter, R.R., and Petersdorf, R.G. (1962). The clinical spectrum of bacterial meningitis. *The American Journal of Medicine* 33, 262-275.
- Cartwright, K., Reilly, S., White, D., and Stuart, J. (1992). Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *British Medical Journal* 305, 143-147.
- Checkley, A.M., Njalale, Y., Scarborough, M., and Zijlstra, E.E. (2008). Sensitivity and specificity of an index for the diagnosis of TB meningitis in patients in an urban teaching hospital in Malawi. *Tropical Medicine and International Health* 13, 1042-1046.
- CIA (2010a). The World Factbook, Uganda, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ug.html>, Zugriff: 04.11.2010.
- CIA (2010b). The World Factbook: Rwanda, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/rw.html>, Zugriff: 04.11.2010.
- CIA (2010c). The World Factbook: Tanzania, <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/tz.html>, Zugriff: 04.11.2010.
- Cohen, D., and Zijlstra, E. (2010). Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. *Tropical Medicine and International Health* 15, 910-917.

- Cohen, J. (1984). Comparison of the sensitivity of three methods for the rapid identification of *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Clinical Pathology* 37, 332-334.
- Coyle, P.K. (1999). Overview of acute and chronic meningitis. *Neurologic Clinics* 17, 691-710.
- Currie, B.P., Freundlich, L.F., Soto, M.A., and Casadevall, A. (1993). False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *Journal of Clinical Microbiology* 31, 2519-2522.
- Eholie, S.P., Adou-Brynh, D., Domoua, K., *et al.* (2000). Adult non-viral lymphocytic meningitis in Abidjan (Cote d'Ivoire). *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* 93, 50-54.
- Elliott, A.M., Luo, N., Tembo, G., *et al.* (1990). Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross sectional study. *British Medical Journal* 301, 412-415.
- Enberg, G.M., Quezada, B.M.L., de Toro, V.C., and Fuenzalida, L.L. (2006). Tuberculous meningitis in adults: review of 53 cases. *Revista Chilena de Infectologia* 23, 134-139.
- Evans, D.J. (2008). The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: do they improve outcome? *Respiratory Medicine* 102, 793-800.
- Fonkoua, M.C., Cunin, P., Sorlin, P., Musi, J., and Martin, P.M. (2001). Bacterial meningitis in Yaounde (Cameroon) in 1999-2000. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 94, 300-303.
- Ford, H., and Wright, J. (1994). Bacterial meningitis in Swaziland: an 18 month prospective study of its impact. *Journal of Epidemiology and Community Health* 48, 276-280.
- Ford, H., and Wright, J. (1996). Recurrent bacterial meningitis in adults: a case series. *The Journal of Infection* 33, 131-133.
- Gallais, H., De Mel, D., Kadio, A., Raoult, D., and Morvan, D. (1983). Diagnostic and therapeutic aspects of pneumococcal meningitis in Africa (apropos of 119 cases). *Medicine Tropicale* 43, 163-169.
- Garcia-Calleja, Gouws, and Ghys (2006). National population based HIV prevalence surveys in sub-Saharan Africa: results and implications for HIV and AIDS estimates. *Sexually Transmitted Infections* 2006 June 82 (*Suppl* 3), iii64-iii70.
- Ginsberg, L., and Kidd, D. (2008). Chronic and recurrent meningitis. *Practical Neurology* 8, 348-361.
- Girgis, N.I., Farid, Z., Hanna, L.S., Yassin, M.W., and Wallace, C.K. (1983). The use of dexamethasone in preventing ocular complications in tuberculous meningitis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77, 658-659.

- Girgis, N.I., Farid, Z., Kilpatrick, M.E., Sultan, Y., and Mikhail, I.A. (1991). Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 10, 179-183.
- Girgis, N.I., Sultan, Y., Farid, Z., *et al.* (1998). Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 58, 28-34.
- Gordon, S.B., Walsh, A.L., Chaponda, M., *et al.* (2000). Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clinical Infectious Diseases* 31, 53-57.
- Granados, D.P., and Castaneda, E. (2005). Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogota, Colombia, and study of ecological conditions in the area. *Microbial Ecology* 49, 282-290.
- Granados, D.P., and Castaneda, E. (2006). Influence of climatic conditions on the isolation of members of the *Cryptococcus neoformans* species complex from trees in Colombia from 1992-2004. *FEMS Yeast Research* 6, 636-644.
- Graybill, J.R., Sobel, J., Saag, M., *et al.* (2000). Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clinical Infectious Diseases* 30, 47-54.
- Hakim, J.G., Gangaidzo, I.T., Heyderman, R.S., *et al.* (2000). Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS* 14, 1401-1407.
- Hamill, R.J. (2006). Free fluconazole for cryptococcal meningitis: too little of a good thing? *Clinical Infectious Diseases* 43, 1074-1076.
- Hamilton, J.R., Noble, A., Denning, D.W., and Stevens, D.A. (1991). Performance of cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. *Journal of Clinical Microbiology* 29, 333-339.
- Harries, A.D. (1990). Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 335, 387-390.
- Harrison, T.S. (2009a). Amphotericin B plus fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1784-1786.
- Harrison, T.S. (2009b). The burden of HIV-associated cryptococcal disease. *AIDS* 23, 531-532.
- Helbok, R., Broessner, G., Pfausler, B., and Schmutzhard, E. (2009). Chronic meningitis. *Journal of Neurology* 256, 168-175.

Helbok, R., Pongpakdee, S., Yenjun, S., *et al.* (2006). Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology* 26, 37-44.

Herold, G., 2004. *Innere Medizin* (Gerd Herold).

Heyderman, R.S., Gangaidzo, I.T., Hakim, J.G., *et al.* (1998). Cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. *Clinical Infectious Diseases* 26, 284-289.

Heyman, S.N., Ginosar, Y., Niel, L., *et al.* (1998). Meningococcal meningitis among Rwandan refugees: diagnosis, management, and outcome in a field hospital. *International Journal of Infectious Diseases* 2, 137-142.

Hopewell, P.C. (1992). Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 15, 540-547.

Institut National de la Statistique, Ministère des Finances et de la Planification Economique Kigali, and Rwanda and ORC Macro Calverton, M.U. (2005). Rwanda: DHS 2005 - Final Report, <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/FR183/15Chapter15.pdf>, Zugriff: 04.11.2010.

Jarvis, J.N., and Harrison, T.S. (2007). HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 21, 2119-2129.

Jaye, D.L., Waites, K.B., Parker, B., Bragg, S.L., and Moser, S.A. (1998). Comparison of two rapid latex agglutination tests for detection of cryptococcal capsular polysaccharide. *American Journal of Clinical Pathology* 109, 634-641.

Kambugu, A., Meya, D.B., Rhein, J., *et al.* (2008). Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 46, 1694-1701.

Karow, T., and Lang-Roth, R., 2008. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Thomas Karow).

Karstaedt, A.S., Valtchanova, S., Barriere, R., and Crewe-Brown, H.H. (1998). Tuberculous meningitis in South African urban adults. *QJM: An International Journal of Medicine* 91, 743-747.

Kashyap, R.S., Agarwal, N.P., Chandak, N.H., *et al.* (2002). The application of the Mancini technique as a diagnostic test in the CSF of tuberculous meningitis patients. *Medical Science Monitor* 8, MT95-98.

Kauffman, C.A., Bergman, A.G., Severance, P.J., and McClatchey, K.D. (1981). Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests. *American Journal of Clinical Pathology* 75, 106-109.

Kiertiburanakul, S., Wirojtananugoon, S., Pracharktam, R., and Sungkanuparph, S. (2006). Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *International Journal of Infectious Diseases* 10, 72-78.

- Kilpatrick, M.E., Girgis, N.I., Yassin, M.W., and Abu el Ella, A.A. (1986). Tuberculous meningitis--clinical and laboratory review of 100 patients. *The Journal of Hygiene* 96, 231-238.
- Kisenge, P.R., Hawkins, A.T., Maro, V.P., *et al.* (2007). Low CD4 count plus coma predicts cryptococcal meningitis in Tanzania. *BMC Infectious Diseases* 7, 39.
- Koumare, B., Bougoudogo, F., Cisse, M., Doumbia, T., and Keita, M.M. (1993). [Bacteriological aspects of purulent meningitis in Bamako district. Apropos of 1,541 bacterial strains collected from 1979 to 1991]. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 86, 136-140.
- Kumar, R., Singh, S.N., and Kohli, N. (1999). A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Archives of Disease in Childhood* 81, 221-224.
- Kumarvelu, S., Prasad, K., Khosla, A., Behari, M., and Ahuja, G.K. (1994). Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tubercle and Lung Disease* 75, 203-207.
- Lapeyssonnie, L. (1963). [Cerebrospinal Meningitis in Africa.]. *Bulletin of the World Health Organization* 28, SUPPL:1-114.
- Larsen, R.A., Bauer, M., Thomas, A.M., and Graybill, J.R. (2004). Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 985-991.
- Larsen, R.A., Bauer, M., Thomas, A.M., *et al.* (2005). Correspondence of in vitro and in vivo fluconazole dose-response curves for *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 3297-3301.
- Le Tulzo, Y., Bouget, J., and Thomas, R. (1994). [Epidemic bacterial meningitis in adults and the elderly]. *La Revue du Praticien* 44, 2165-2167.
- Logie, D.E., Rowson, M., and Ndagije, F. (2008). Innovations in Rwanda's health system: looking to the future. *Lancet* 372, 256-261.
- Longley, N., Muzoora, C., Taseera, K., *et al.* (2008). Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clinical Infectious Diseases* 47, 1556-1561.
- Lortholary, O. (2007). Management of cryptococcal meningitis in AIDS: the need for specific studies in developing countries. *Clinical Infectious Diseases* 45, 81-83.
- MacDougall, L., and Fyfe, M. (2006). Emergence of *Cryptococcus gattii* in a novel environment provides clues to its incubation period. *Journal of Clinical Microbiology* 44, 1851-1852.
- Mackert, B.M., Conradi, J., Loddenkemper, C., *et al.* (2008). [Neurotuberculosis: a continuing clinical challenge]. *Der Nervenarzt* 79, 153-166.

Macsween, K.F., Bicanic, T., Brouwer, A.E., *et al.* (2005). Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *The Journal of Infection* 51, e221-224.

Maher, D., and Mwandumba, H. (1994). Cryptococcal meningitis in Lilongwe and Blantyre, Malawi. *The Journal of Infection* 28, 59-64.

Makadzange, A.T., Ndhlovu, C.E., Takarinda, K., *et al.* (2010). Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* 50, 1532-1538.

Malone, J.L., Paparello, S., Rickman, L.S., *et al.* (1990). Intracranial tuberculoma developing during therapy for tuberculous meningitis. *The Western Journal of Medicine* 152, 188-190.

Mamidi, A., DeSimone, J.A., and Pomerantz, R.J. (2002). Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *Journal of Neurovirology* 8, 158-167.

Mandell, Bennett, and Dolin (2005). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Churchill Livingstone

Marais, S., Thwaites, G., Schoeman, J., *et al.* (2010). Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infectious Diseases* 10, 803-812.

Martos, J.A., Vendrell, J., Abos, J., and Ribera, G. (1989). Diabetes mellitus as a predisposing factor in cryptococcal meningitis. *Anales de Medicina Interna* 6, 276-277.

Masuhr, K.F., and Neumann, M., 2007. *Neurologie*, 6 edn (Georg Thieme Verlag).

Matee, M.I., and Matre, R. (2001). Pathogenic isolates in meningitis patients in Dar Es Salaam, Tanzania. *East African Medical Journal* 78, 458-460.

McCarthy, K.M., Morgan, J., Wannemuehler, K.A., *et al.* (2006). Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 20, 2199-2206.

Meteo-Rwanda (2000-2008). Kigali Airport Station. (sgakwisi@yahoo.fr), 2 Jun 2009. *Re: reserch on climate*. e-Mail to kirstenpoertner@web.de

Millogo, A., Ki-Zerbo, G.A., Andonaba, J.B., *et al.* (2004). Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 97, 119-121.

Ministry of Health Republic of Rwanda (2002). *Guidelines for the Management of Opportunistic Infections in Adults with HIV-AIDS in Rwanda*.

Ministry of Health Republic of Rwanda (2009).

http://www.moh.gov.rw/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=27&Itemid=27, Zugriff: 05.11.2010.

Moosa, M.Y., and Coovadia, Y.M. (1997). Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human

immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clinical Infectious Diseases* 24, 131-134.

Mwaba, P., Mwansa, J., Chintu, C., *et al.* (2001). Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgraduate medical journal* 77, 769-773.

Niel, L., Lamarque, D., Coue, J.C., *et al.* (1997). Chronical of a declared meningococcal meningitis epidemic (Goma, Zaire, August 1994). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 90, 299-302.

Okome-Nkoumou, M., and Loembe, P.M. (1999). Bacterial meningitis in the adult. Study of 85 cases observed in the infectious disease unit of the Fondation Jeanne Ebori (F.J.E.), Libreville, Gabon. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 92, 288-291.

Oumar, A.A., Dao, S., Ba, M., Poudiougou, B., and Diallo, A. (2008). Epidemiological, clinical and prognostic aspects of cryptococcal meningitis in hospital area of Bamako, Mali. *Revue médicale de Bruxelles* 29, 149-152.

Pallangyo, K., Hakanson, A., Lema, L., *et al.* (1992). High HIV seroprevalence and increased HIV-associated mortality among hospitalized patients with deep bacterial infections in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS* 6, 971-976.

Pappas, P.G. (2005). Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clinical Infectious Diseases* 40, 480-482.

Pappas, P.G., Chetchotisakd, P., Larsen, R.A., *et al.* (2009). A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1775-1783.

Park, B.J., Wannemuehler, K.A., Marston, B.J., *et al.* (2009). Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 23, 525-530.

Petti, C.A., Polage, C.R., Quinn, T.C., Ronald, A.R., and Sande, M.A. (2006). Laboratory medicine in Africa: a barrier to effective health care. *Clinical Infectious Diseases* 42, 377-382.

Pfaller, M., Zhang, J., Messer, S., *et al.* (1998). Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates from Ugandan AIDS patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 32, 191-199.

Population Divison of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2008). *World Population Prospects: The 2008 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>, Zugriff: 05.11.2010.

Porkert, M.T., Sotir, M., Parrott-Moore, P., and Blumberg, H.M. (1997). Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *The American Journal of the Medical Sciences* 313, 325-331.

Portegies, P., Solod, L., Cinque, P., *et al.* (2004). Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology* 11, 297-304.

Powderly, W.G. (1993). Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 17, 837-842.

Reilly, B.M., Evans, A.T., Schaider, J.J., *et al.* (2002). Impact of a clinical decision rule on hospital triage of patients with suspected acute cardiac ischemia in the emergency department. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288, 342-350.

RKI (2006). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern - Ausgabe 2007. http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/resqbo8cCmdrg/PDF/22yDAIlgk34pw.pdf, Zugriff: 08.04.2011

RKI (2008). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30, http://www.rki.de/cln_153/nn_1493664/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/30__08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30_08.pdf, Zugriff: 26.10.2010.

RKI (2010). Meningokokken-Erkrankungen RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblatt für Ärzte, http://www.rki.de/cln_151/nn_494546/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Meningokokken.html#doc200732bodyText1, Zugriff: 26.10.2010.

Robinson, R.O., and Roberts, H. (1990). Acute bacterial meningitis. I: Diagnosis. *Developmental Medicine and Child Neurology* 32, 83-86.

Saag, M.S., Graybill, R.J., Larsen, R.A., *et al.* (2000). Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 30, 710-718.

Saag, M.S., Powderly, W.G., Cloud, G.A., *et al.* (1992). Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine* 326, 83-89.

Satishchandra, P., Mathew, T., Gadre, G., *et al.* (2007). Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India* 55, 226-232.

Schmutzhard, E., 2000. *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems* (Georg Thieme Verlag).

Schneider, P., and Hanson, K. (2006). Horizontal equity in utilisation of care and fairness of health financing: a comparison of micro-health insurance and user fees in Rwanda. *Health Economics* 15, 19-31.

Schutte, C.M., Van der Meyden, C.H., and Magazi, D.S. (2000). The impact of HIV on meningitis as seen at a South African Academic Hospital (1994 to 1998). *Infection* 28, 3-7.

Shane, S.J., and Riley, C. (1953). Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *The New England Journal of Medicine* 249, 829-834.

Silber, E., Sonnenberg, P., Ho, K.C., *et al.* (1999). Meningitis in a community with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. *Journal of the Neurological Sciences* 162, 20-26.

Sloan, D.J., Dedicoat, M.J., and Lalloo, D.G. (2009). Treatment of cryptococcal meningitis in resource limited settings. *Current Opinion in Infectious Diseases* 22, 455-63.

Sorvillo, F., Beall, G., Turner, P.A., *et al.* (1997). Incidence and factors associated with extrapulmonary cryptococcosis among persons with HIV infection in Los Angeles County. *AIDS* 11, 673-679.

Soumare, M., Seydi, M., Ndour, C.T., *et al.* (2005a). Update on neuromeningeal cryptococcosis in Dakar. *Médecine Tropicale* 65, 559-562.

Soumare, M., Seydi, M., Ndour, C.T., *et al.* (2005b). Epidemiological, clinical, etiological features of neuromeningeal diseases at the Fann Hospital Infectious Diseases Clinic, Dakar (Senegal). *Medecine et Maladies Infectieuses* 35, 383-389.

Swinne, D., Deppner, M., Laroche, R., Floch, J.J., and Kadende, P. (1989). Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS-associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 3, 389-390.

Swinne, D., Deppner, M., Maniratunga, S., *et al.* (1991). AIDS-associated cryptococcosis in Bujumbura, Burundi: an epidemiological study. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 29, 25-30.

Tanner, D.C., Weinstein, M.P., Fedorciw, B., *et al.* (1994). Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *Journal of Clinical Microbiology* 32, 1680-1684.

The Global Fund (2010a). Fighting Tuberculosis,
<http://www.theglobalfund.org/en/tuberculosis/?lang=en>, Zugriff: 26.10.2010.

The Global Fund (2010b). Tuberculosis Introduction,
<http://www.theglobalfund.org/en/tuberculosis/background/?lang=en>, Zugriff: 04.11.2010.

Thwaites, G., Chau, T.T., Mai, N.T., *et al.* (2000). Tuberculous meningitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 68, 289-299.

Thwaites, G.E., Chau, T.T., Stepniewska, K., *et al.* (2002). Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 360, 1287-1292.

Thwaites, G.E., Nguyen, D.B., Nguyen, H.D., *et al.* (2004). Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *The New England Journal of Medicine* 351, 1741-1751.

Thwaites, G.E., Simmons, C.P., Than Ha Quyen, N., *et al.* (2003). Pathophysiology and prognosis in vietnamese adults with tuberculous meningitis. *The Journal of Infectious Diseases* 188, 1105-1115.

Thwaites, G.E., and Tran, T.H. (2005). Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurology* 4, 160-170.

Toossi, Z. (2003). Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *The Journal of Infectious Diseases* 188, 1146-1155.

Torok, M.E., Chau, T.T., Mai, P.P., *et al.* (2008). Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLoS ONE* 3, e1772.

Trachtenberg, J.D., Kambugu, A.D., McKellar, M., *et al.* (2007). The medical management of central nervous system infections in Uganda and the potential impact of an algorithm-based approach to improve outcomes. *International Journal of Infectious Diseases* 11, 524-530.

U.S. Census Bureau (2008). Country Profiles, Trends and Patterns of HIV Infection in Selected Developing Countries, www.census.gov/ipc/hiv/southafrica508.xls, Zugriff: 05.11.2010.

UNAIDS (2010). Sub-Saharan Africa, <http://www.unaids.org/en/CountryResponses/Regions/SubSaharanAfrica.asp>, Zugriff: 04.11.2010.

UNAIDS Reference Group on HIV and Human Rights (2010). HIV and tuberculosis: ensuring universal access and protection of human rights, http://data.unaids.org/pub/ExternalDocument/2010/20100324_unaidsrghrtsissuepaperbhrts_en.pdf, Zugriff: 04.11.2010.

UNDP (2010). Human Development Index (HDI) - 2010 Rankings, <http://hdr.undp.org/en/statistics/>, Zugriff: 04.11.2010.

UNICEF (2010). Rwanda Statistic, http://www.unicef.org/infobycountry/rwanda_statistics.html, Zugriff: 04.11.2010.

University Teaching Hospital of Butare (2002). University Teaching Hospital Butare (CHUB), <http://www.chub.org.rw/index.php>, Zugriff: 05.11.2010.

USAID (2009). HIV/AIDS Health Profile East Africa, http://www.usaid.gov/our_work/global_health/aids/Countries/africa/eastafrica.pdf, Zugriff: 04.11.2010.

van der Horst, C.M., Saag, M.S., Cloud, G.A., *et al.* (1997). Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine* 337, 15-21.

Vimont-Vicary, P., and Rogerie, F. (1983). Epidemic of *Neisseria meningitidis* cerebrospinal meningitis in the Ruhengeri health district (Rwanda). *Médecine Tropicale* 43, 155-161.

WHO (2003a). Communicable Disease Control in Emergencies - A Field Manual, <http://www.emro.who.int/sudan/media/pdf/CommuncalDiseases-FildManual.pdf>, Zugriff: 05.11.2010.

WHO (2003b). Meningococcal meningitis Fact sheet N°141, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs141/en/>, Zugriff: 26.10.2010

WHO (2004). The World Health Report 2004 Changing History, http://www.who.int/whr/2004/en/report04_en.pdf, Zugriff: 04.11.2010.

WHO (2009). Meningococcal meningitis, countries or areas at high risk, 2009, http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_MeningitisRisk_ITHRiskMap.png, Zugriff: 04.11.2010

WHO (2010a). 10 facts about Tuberculosis, http://www.who.int/features/factfiles/tb_facts/en/index.html, Zugriff: 26.10.2010

WHO (2010b). Global Alert and Response (GAR), Rwanda, <http://www.who.int/csr/don/archive/country/rwa/en/>, Zugriff: 05.11.2010.

WHO (2010c). Global Health Observatory, <http://apps.who.int/ghodata/?vid=16700>, Zugriff: 04.11.2010.

WHO (2010d). Impact of the problem, <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/impact/en/index.html>, Zugriff: 26.10.2010

WHO (2010e). Tuberculosis Fact sheet N°104, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>, Zugriff: 26.10.2010

WHO (2010f). WHO Model List of Essential Medicines, 16th list (updated), March 2010, <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>, Zugriff: 05.11.2010.

Worldbank (2009). Population density (people per sq. km), <http://data.worldbank.org/indicator/EN.POP.DNST>, Zugriff: 04.11.2010.

Youssef, F.G., Afifi, S.A., Azab, A.M., *et al.* (2006). Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 55, 275-278.

7 Erklärung

Ich, Kirsten Pörtner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: " Epidemiologie und Klinik der schwer verlaufenden Meningitis in Südruanda" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 18.10.2010

Kirsten Pörtner

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Ralf Ignatius bedanken, der sich aus dem 7000 km entfernten Berlin bereit erklärte, mich bei meiner Arbeit zu betreuen. In ihm fand ich einen beispiellosen Doktorvater, der es verstand, mich durch seine Zuverlässigkeit und seinen Optimismus zu motivieren.

Ich danke Dr. Ekkehart Dietz, für seinen Humor, seine unglaubliche Geduld und seine kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Thomas Schneider für seine kritische Kommentierung meiner Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Erich Schmutzhard für seine anfängliche Hilfestellung und die Anregung zur Durchführung dieser Dissertation.

Zu herzlichstem Dank bin ich Dr. Ruth Rottbeck verpflichtet für ihre Motivation, die Beantwortung sämtlicher Fragen und das fachkundige Korrekturlesen. In ihr fand ich nicht nur eine gute Mentorin sondern auch eine Freundin.

Ferner bedanke ich mich bei Aimée Ganza und Dr. Erick Baganizi, die mir den Zugang zum Archiv im CHUB verschafften, mir beim Aufsuchen der Akten halfen und stets den Überblick bewahrten.

Nicht weniger herzlich möchte ich mich bei meinem Freund und meinen Freunden in Deutschland und Ruanda bedanken, die mich ausdauernd unterstützten und motivierten.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern ohne deren Unterstützung die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

9 Anhang: Studienprotokoll

A. Anamnesis

1. Year/Month _____/_____ 2. Days of hospitalisation _____
 3. ID number _____ 4. age _____
 5. sex F
 M
 6. province South
 Kigali
 North
 West
 East
 7. profession farmer
 merchant
 workman
 employee
 student
 other
 not known
 8. transfer from Kabutare
 Kibilizi
 Gakoma
 Nyanza
 Other: _____

B. HIV status

9. HIV status negativ
 positiv
 not known
 if positiv:
 9.1. since when? _____
 9.2. current CD4 _____
 9.3. ARV yes since _____
 no
 9.4. current opportunistic infections Candidiasis
 Herpes
 TB
 Other: _____
 9.5. stage of AIDS I
 II
 III
 IV
 9.6. treatment other than ARV
 Bactrim
 Fluconazol

C. Symptomatology

10. Pertinent neurological findings for at least 4 weeks yes
 no
 11. Symptoms since:
 Headache _____
 Temp. _____ °C _____
 Seizures _____
 Nausea _____
 Vomiting _____
 Fatigue _____

Photophobia
 Neck stiffness
 GCS ____/15
 Cranial nerve deficit : _____
 Diplopia
 Hemiparesis on admission _____
 Babinski positiv
 Central lesion _____
 Papilledema yes
 no

12. Previous treatment _____

13. Improvement under this treatment yes
 no

D. Paraclinical findings

14. CT done yes findings _____
 no

15. Hemoculture done yes result _____
 no

16. VDRL/TPHA yes result _____
 no

17. NFS-VS done yes findings _____
 no

18. Glycemia yes findings _____
 no

19. Cryptococcus-Ag examined yes positiv/negativ
 no

F. LCR findings

20. LCR: macroscopic clear
 xanthochrom
 hemorrhagic

21. LCR: cells _____ percentage _____
 protein _____
 glucose _____

22. LCR opening pressure:
 Date _____ Pressure _____ mmH2O
 Date _____ Pressure _____ mmH2O

23. LCR: Bacteriology Indian ink _____
 Culture _____
 GRAM _____
 Ziehl-Neelsen _____

E. TB findings

24. Sputum BK positiv _____
 BK negativ _____

25. Extrameningeal TB yes where? _____
 no

26. X-ray thorax TB probable
 TB improbable

27. cough yes
 no

28. history of previous TB yes

29. family member with TB no
 yes
 no

G. Diagnosis

30. Diagnosis: Cryptococcus Meningitis
 TB Meningitis
 Viral Meningitis
 Bacterial
 Other _____
 unclaer

H. Therapy/Evaluation

31. Therapy
 Medication _____
 Dose _____
 Since _____
 Period of time _____

32. Improvement of symptoms? yes How _____
 no

33. Complications
 Altered consciousness
 Hemiparesis
 CN palsies
 Others _____

34. Side effects yes fever nausea nephrotoxic hepatotoxic
 no

35. Outcome GOS 5 Patient had a good recovery
 GOS 4 independent but moderately disabled
 GOS 3 severely disabled
 GOS 2 vegetative
 GOS 1 dead
 unknown

36. Therapy when discharged _____



© Kirsten Pörtner