

Sensorische Aphasie unter Therapie mit Metronidazol – eine wichtige Differenzialdiagnose der akuten zerebralen Ischämie

Sensory aphasia during therapy with metronidazole – an important differential diagnosis of acute cerebral ischemia

Autoren

M. Kowar¹ M. Frackowiak¹ C. Friedrich¹ K. Wilhelm² P. Walger³ A.H. Jacobs¹

Institut

¹ Klinik für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik

² Abteilung für Radiologie

³ Abteilung Innere Medizin, Intensivmedizin und Hygiene, Evangelische Kliniken, Johanniter Krankenhaus, Bonn

Zusammenfassung

Anamnese und Aufnahmebefund: Ein 74-jähriger Patient wurde nach operativer Sanierung einer LWK-3-Fraktur bei inkomplettem Cauda-Equina-Syndrom zur weiteren Mobilisation aus der neurochirurgischen Abteilung übernommen. Bei Aufnahme war der Patient allseits orientiert. Im körperlichen Untersuchungsbefund fand sich eine leichtgradige, proximal betonte, schlaffe Parese des rechten Beines. Ziel war eine frührehabilitative geriatrische Therapie zur Erlangung der Selbständigkeit.

Untersuchungsbefunde: Laborchemisch zeigte sich eine normochrome, normozytäre Anämie (Hb 10,4 mg/dl) und erhöhte Infektparameter (CRP 2 mg/dl), die am ehesten im Rahmen des postoperativen Verlaufes interpretiert wurden.

Therapie und Verlauf: Unter einem multimodalen Therapiekonzept mit aktivierender Pflege, Krankengymnastik und Ergotherapie wurde eine Mobilisation am Rollator erreicht. Im Verlauf kam es zu Diarrhoen mit Nachweis von Clostridien in der Stuhlkultur. Am 6. Tag einer Therapie mit Metronidazol kam es zu einer hypertensiven Entgleisung, gefolgt von den Zeichen einer vorwiegend sensorischen, gemischten Aphasie. Im MRT fand sich kein Hinweis auf eine frische zerebrale Ischämie. Die kardiovaskuläre Diagnostik zeigte keine richtungsweisenden Befunde. Die Symptome persistierten auch nach Blutdrucknormalisierung. Erst nach Umstellung von Metronidazol auf Vancomycin besserte sich die Symptomatik rasch bis zur Restitutio ad integrum.

Folgerung: Bei neu auftretendem neurologischem Defizit unter Metronidazol sollte an eine Metronidazol-induzierte Enzephalopathie gedacht werden.

Pharmakotherapie

Schlüsselwörter

- Hirninfarkt
- Aphasie
- Schlaganfall
- Metronidazol

Keywords

- stroke
- aphasia
- metronidazole

Einleitung

Das Nitroimidazol Metronidazol wird bei der Clostridien-Colitis angewandt, aber auch im Rahmen von Infektionen mit Anaerobiern, Protozoen, Trichomonaden, Amoeben und *Helicobacter pylori*. Insgesamt zeichnet es sich durch eine gute Gewebegängigkeit aus. Als Kontraindikationen werden Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), des hämatopoetischen Systems sowie Leberinsuffizienz angesehen. Im hier geschilderten Fall führte eine Therapie mit Metronidazol zu einer seltenen neurologischen Nebenwirkung, die nach Absetzen vollständig zurückging.

Kasuistik

Anamnese

Der 74-jährige Patient wurde nach rezidivierenden Stürzen mit einem inkompletten Cauda-Equina-Syndrom und bildgebenden Zeichen ei-

ner LWK-3-Fraktur und Spinalkanalstenose in die neurochirurgische Abteilung aufgenommen. Dort erfolgte eine Korporektomie mit Spinalkanaldekompensation und Wirbelkörperersatz. Die Verlegung in die geriatrische Abteilung erfolgte zur weiteren Mobilisation. Als Ziel wurde eine alleinige und selbständige Versorgung zu Hause definiert. Zum Zeitpunkt der Übernahme gab der Patient eine Schwäche des rechten Beines und leichte Blasenentleerungsstörungen an. An Vorerkrankungen bestanden eine Herzinsuffizienz, ein Zustand nach Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose, und ein früherer Alkoholabusus mit mehreren Jahren der Abstinenz. Bei Übernahme bestand eine orale Antikoagulation.

Körperlicher Untersuchungsbefund

74-jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand (Gewicht 76 kg, Größe 182 cm, BMI 22,9). Internistisch Eupnoe, Haut und Schleim-

eingereicht 28.02.2014

akzeptiert 14.08.2014

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1387341
Dtsch Med Wochenschr 2014;
139: 2341–2343 · © Georg
Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Andreas H. Jacobs

Klinik für Geriatrie mit
Neurologie und Tagesklinik
Johanniter Krankenhaus Bonn
Johanniter Str. 1-3
53113 Bonn
Tel. 0228/543 2207
Fax 0228/543 2213
eMail andreas.jacobs@ek-
bonn.de

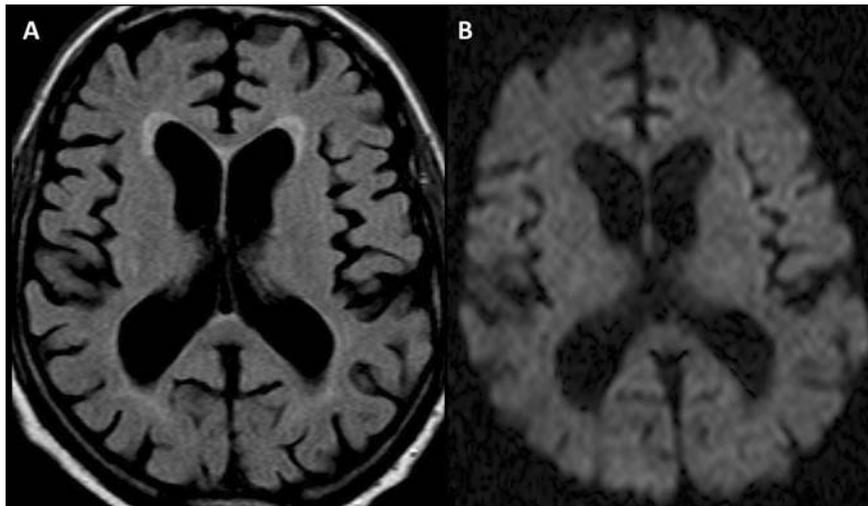


Abb.1 MRT bei einem 74-jährigen Patienten 6 Stunden nach Auftreten einer gemischten, sensorisch betonten Aphasie. FLAIR (A) und DWI (B) zeigen die Zeichen der periventrikulären Mikroangiopathie (A) ohne Nachweis einer Diffusionsstörung.

häute regelrecht, Herztöne rein und rhythmisch, Carotiden ohne Hinweis auf Geräusche, Vesikulärratmung über allen Lungenfeldern, Abdomen mit regelrechten Darmgeräuschen ohne Hinweis auf Resistenzen oder Organomegalien, keine peripheren Ödeme, Fußpulse seitengleich tastbar. Neurologisch kein Meningismus, Hirnnerven allseits regelrecht, Muskeleigenreflexe an Armen seitengleich mittellebhaft, PSR rechts schwächer als links, ASR beidseits nicht sicher auslösbar, Zeichen einer proximal betonten Parese des rechten Beines (Kraftgrad 4) mit Störungen von Aufstehen und Transfer, Zeigeversuche sicher, Stand- und Gangversuche unsicher mit ungerichteter Fallneigung, Sensibilität in allen Qualitäten intakt. Lokal fanden sich lumbal regelrechte Wundverhältnisse nach Operation mit leichter rechts-paravertebraler Klopfdolenz.

Klinisch-chemische Untersuchung

Normochrome normozytäre Anämie (Hb 10,4 mg/dl), leicht erhöhte Infektparameter (CRP 2 mg/dl) und LDH (236 U/l). Normwerte für weißes und Differenzial-Blutbild, Serumelektrolyte, Nieren-, Leber-, und Schilddrüsenfunktionsparameter, Vitamin B₁₂ und Folsäure.

Ergänzende Untersuchungen bei Aufnahme

EKG: Sinusrhythmus 77/min, überdrehter Linkstyp, regelrechte R-Progression, keine signifikanten Erregungsrückbildungsstörungen, keine Extrasystolie. Röntgen-Thorax: altersentsprechender Normalbefund.

Therapie und Verlauf

Die neurologische Symptomatik mit proximaler Beinparese rechts und Blasenentleerungsstörung war nach Angabe des Patienten seit der Operation rückläufig. Es erfolgte eine intensiviertere aktivierende Pflege begleitet von krankengymnastischer und ergotherapeutischer Therapie. Insgesamt war der Patient sehr motiviert und nahm an den Übungen rege teil. Bei nur geringgradig ausgeprägter Anämie und klinischem Wohlbefinden erfolgte keine Substitution von Erythrozytenkonzentraten.

Am Tag nach Übernahme traten Diarrhoen auf. Da der Patient postoperativ Sultamicillin und Cefazolin erhalten hatte, erfolgten bei Verdacht auf Clostridien-Colitis die Isolation und eine Therapie mit Metronidazol in einer Dosis von 3 × 400 mg/d p.o. Im Verlauf war der Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin in der Stuhlkultur positiv. Unter Metronidazol besserte sich die Diarrhoe innerhalb von 72 Stunden. Am 6. Behandlungstag kam es jedoch

zu einer hypertensiven Entgleisung (RR bis 230/120 mmHg) gefolgt von klinischen Zeichen einer ausgeprägten, inkompletten gemischten, sensorisch betonten Aphasie. Diese war begleitet von einer zeitlichen und situativen Desorientierung im Sinne eines Delirs. Mit klinischem Verdacht auf eine linkshirnige zerebrale Ischämie erfolgte die Verlegung auf die Stroke Unit. In der notfallmäßig durchgeführten Computertomographie des Schädels (CCT) konnte eine hypertensive Blutung ausgeschlossen werden. In der Kernspintomographie des Schädels (MRT) nach Stroke-Protokoll fand sich abgesehen von den Zeichen der internen Atrophie und Mikroangiopathie kein Anhalt für eine Diffusionsstörung (▶ Abb.1). Die hypertensiven Blutdruckwerte konnten innerhalb weniger Stunden normalisiert werden. Trotzdem persistierten die Zeichen der Aphasie. Laborchemisch zeigten sich keine neuen richtungsweisenden Befunde. Ein im Verlauf durchgeführtes EEG zeigte eine intermittierende theta-delta-Aktivität vereinbar mit einer Enzephalopathie (Frequenz von 8/s, Amplituden 46 µV) (▶ Abb.2). Die ausführliche kardiovaskuläre Diagnostik ergab keine Hinweise auf eine kardiogene oder arterio-arterielle Emboliequelle. Da das Ereignis unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon bei einer Vorgeschichte mit Lungenembolie aufgetreten war, stellten wir in Zusammenschau aller Befunde den klinischen Verdacht auf eine Metronidazol-induzierte Enzephalopathie (DD ausgelöst durch die Blutdruckentgleisung). Innerhalb von 72 Stunden nach Umstellung von Metronidazol auf Vancomycin ging die Aphasie zurück bis zur Restitutio ad integrum. Die frührehabilitative Therapie wurde fortgeführt. Am 26. Tag wurde der Patient selbständig in sein gewohntes soziales Umfeld entlassen.

Diskussion



Dieser Fall zeigt, dass bei einer ungewöhnlichen Konstellation (akutes neurologisches Defizit unter oraler Antikoagulation) an Metronidazol als mögliche Ursache einer akuten Enzephalopathie gedacht werden sollte. Häufige Nebenwirkungen von Metronidazol sind Übelkeit, allergische Reaktion, Chromurie oder Geschmacksveränderungen [2]. Wechselwirkungen mit SSRI und einem dadurch sich entwickelnden serotonergen Syndrom wurden beschrieben [7]. Als neurologische Nebenwirkung ist am häufigsten eine periphere Neuropathie beschrieben [10], seltener kommt es zu einer Metronidazol-induzierten Enzephalopathie, einem zerebellären Syndrom und generalisierten Krampfanfällen [4]. Der Mechanismus Metronidazol-induzierter zentraler Nebenwirkungen ist bisher nicht geklärt.

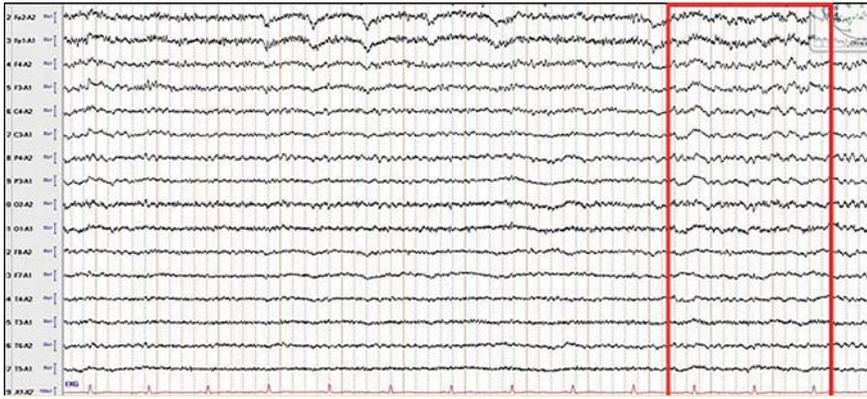


Abb. 2 Das EEG 6 Tage nach dem ersten Auftreten der Aphasie zeigt eine mäßig ausgeprägte und modulierte Alpha-Grundaktivität mit einer Frequenz von 8/s (Amplituden 46 μ V) mit wiederholt eingelagerter Theta-delta-Aktivität fronto-temporal beidseits (roter Kasten) im Sinne einer Enzephalopathie.

Bei unserem Patienten kam es ab dem 6. Behandlungstag mit Metronidazol zum Bild einer Enzephalopathie mit im Vordergrund stehender inkompletter globaler, sensorisch betonter Aphasie, begleitet von Desorientierung. Als Auslöser kann die hypertensive Entgleisung in Erwägung gezogen werden, allerdings persistierte die neurologische Symptomatik trotz Blutdruckregulation. Das MRT ergab keinen richtungsweisenden Befund, insbesondere keine linkshirnige Diffusionsstörung als Ausdruck einer akuten zerebralen Ischämie. In der Literatur wurden im MRT unter Metronidazol hyperintense Veränderungen im Bereich des Nucleus dentatus, dorsaler Pons, Medulla und dem Splenium des Corpus callosum in der T2-Wichtung beschrieben [1, 5, 9]. Hinweis für eine epileptische Genese der Metronidazol-induzierten Enzephalopathie ergaben sich bisher [5] und auch bei unserem Patienten nicht. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Metronidazolgabe und dem Auftreten neurologischer Nebenwirkungen ist variabel. In unserem Fall kam es ab dem 6. Behandlungstag bei einer eher geringen Kumulativdosis von 6,8 g zu der oben beschriebenen Symptomatik. In der Literatur werden zerebrale Nebenwirkungen vor allem bei einer Langzeittherapie (38 Tage) [8] und bei kumulativen Dosen zwischen 4–135 g [6] beschrieben. Bei zerebellärer Symptomatik ist der Verlauf ungünstiger als bei Gedächtnisstörungen oder Krampfanfällen [2]. Insgesamt scheint die Prognose gut zu sein, Todesfälle wurden nur zweimal beschrieben [3, 11]. Eine Restitutio ad integrum ist wie in unserem Fall nach Absetzen der Therapie am häufigsten.

Dem klinischen Verlauf in zeitlichem Zusammenhang mit An- und Absetzen von Metronidazol und den Befunden der Zusatzdiagnostik lässt unter Berücksichtigung der Literatur eine Metronidazol-induzierte Enzephalopathie als Ursache für die Symptomatik (Aphasie) am wahrscheinlichsten erscheinen. Insgesamt ist es wichtig, bei einer neuen neurologischen Symptomatik unter Therapie mit Metronidazol an eine durch das Medikament ausgelöste Enzephalopathie als mögliche Ursache zu denken, um frühzeitig die Therapie umzustellen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ In Einzelfällen führt Metronidazol zu schwerwiegenden neurologischen Ausfällen wie Neuropathie, Krampfanfälle, zerebelläre Symptomatik oder, wie in unserem Fall, zu einer Enzephalopathie mit Aphasie.
- ▶ Nach Absetzen kommt es in der Regel zu einer raschen Besserung der Symptomatik.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Abstract

Sensory aphasia during therapy with metronidazole – an important differential diagnosis of acute cerebral ischemia

History and admission findings: A 74-year old man was admitted after neurosurgical treatment of a lumbar vertebral fracture. He had a slight paresis of the right leg in combination with bladder dysfunction.

Investigations: There were signs of a postoperative anemia (hemoglobin 10.4 mg/dl) and mildly elevated infection parameters (CRP 2 mg/dl). Routine ECG and chest X-ray were normal.

Treatment and course: Physical training was initiated, but diarrhea occurred 2 days after admission. As the patient had received antibiotics after the operation, a treatment with metronidazole was initiated under the suspicion of diarrhoea induced by *Clostridium difficile*. At day 6 of treatment a hypertensive crisis (blood pressure 230/120 mmHg) developed, followed by sensory aphasia. Despite treatment at the stroke unit and blood pressure regulation, the clinical signs of aphasia persisted. MRI could not detect an acute cerebral infarction. After discontinuation of metronidazole complete reconstitution occurred within 72 h.

Conclusion: Metronidazole should be taken into account as cause of severe neurological side effects including ischemia-like syndromes like aphasia.

Literatur

- 1 Desai JA, Dobson J, Melanson M et al. Metronidazole-induced encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 512–513
- 2 Fachinfo. Metronidazol-ratiopharm. ratiopharm GmbH Stand Mai 2011
- 3 Groothoff MV, Hofmeijer J, Sikma MA et al. Irreversible encephalopathy after treatment with high-dose intravenous metronidazole. *Clin Ther* 2010; 32: 60–64
- 4 Hari A, Srikanth BA, Lakshmi GS. Metronidazole induced cerebellar ataxia. *Indian J Pharmacol* 2013; 45: 295–297
- 5 Higashi M, Irioka T, Matsumoto T et al. Metronidazole-induced encephalopathy. *Intern Med* 2013; 52: 843–844
- 6 Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced encephalopathy. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21: 74–78
- 7 Karamanakis PN. The possibility of serotonin syndrome brought about by the use of metronidazole. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74: 679
- 8 Kim E, Na DG, Kim EY et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1652–1658
- 9 Kim E, Na DG, Kim EY et al. Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med* 2002; 346: 68–69
- 10 Kim KH, Choi JW, Lee JY et al. Two cases of metronidazole-induced encephalopathy. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 195–200
- 11 Kuriyama A, Jackson JL, Doi A et al. Metronidazole-induced central nervous system toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 241–247