

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Virale Meningoenzephalitis

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:

Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version 1.1

Vollständig überarbeitet: 14. Januar 2018

Gültig bis: 13. Januar 2023

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte
Krankheiten

Zitierhinweis

Meyding-Lamadé U. et al., Virale
Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, 2018;
in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
(Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und
Therapie in der Neurologie. Online:
www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am
TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

meyding-lamade.uta@khnw.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

8. Juli 2020 – Bitte beachten Sie:

Aufgrund eines Rote-Hand-Briefs zu Brivudin, Stand 12.05.2020, wurde auf S. 21 folgender Absatz ergänzt:

*Als alternative Therapie bei Varizellen- und Zosterenzephalitis kann auch Brivudin, 15 mg/kg KG/Tag eingesetzt werden. **Cave:** Die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil oder verwandten Substanzen ist kontraindiziert. Nach aktuellen Sicherheitsdaten (Rote-Hand-Brief Mai 2020) haben Fluoropyrimidine wie bspw. Fluorouracil (5-FU), Capecitabin, Tegafur und Flucystin bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig oder innerhalb von vier Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin eine potenziell tödliche Toxizität.*

Was gibt es Neues?

- Das Medikamentenspektrum für Viruskrankheiten wurde in den letzten Jahren erweitert. Zu nennen sind die Neuraminidasehemmer mit Wirksamkeit bei Orthomyxoviren (Zanamivir (inhalativ), Oseltamivir (oral) und Peramivir (i.v.)), die Breitspektrum-Antiherpetika Adefovir (auch gegen HIV und HBV wirksam) sowie Lobucavir. Allerdings liegt für keines der genannten Präparate bislang eine kontrollierte Studie über die Wirksamkeit bei viralen Meningoenzephalitiden vor.
- Für die Therapie der durch Influenza-Viren bedingten ZNS-Infektionen können mit den Neuraminidasehemmern klinisch wirksame Medikamente eingesetzt werden (CDC 2009). Die Empfindlichkeit der zirkulierenden Virusstämme wird im Rahmen nationaler und internationaler Surveillance-Systeme überwacht.
- Für die Differenzialdiagnostik zwischen bakteriellen und viralen Meningoenzephalitiden bietet sich die Bestimmung der Procalcitonin-Konzentration im Serum an; sie ist nur bei bakteriellen Erkrankungen erhöht. Neben dem Procalcitonin im Serum ist das Laktat im Liquor für die Differenzierung: „viral – bakteriell“ sehr gut geeignet, hier steht jetzt auch eine „Point-of-care“-Bestimmungsmöglichkeit zur Verfügung. Die Erregerdiagnostik wird über den Liquor (Lumbalpunktion) meist mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt.

- Differenzialdiagnostisch in den Vordergrund rücken Autoimmunenzephalitiden (v.a. ADEM, NMDA-Rezeptor-Ak, VGKC-Ak,), die für ca. 10–20% der bislang ungeklärten meningoenzephalitischen Krankheitsbilder verantwortlich sind (Granerod et al. 2010; Graus et al. 2016).
- Ungewöhnliche Erreger viraler Meningoenzephalitiden werden in den westlichen Ländern zwar noch vereinzelt, aber zunehmend häufiger gefunden – z.B. das Nipah-Virus aus der Familie der Paramyxoviren, das West-Nil-Virus (WNV) und das Japanische Enzephalitis-B-Virus (JEV) aus der Familie der Flavi-Viren sowie das Toskana-Virus (Phleboviren). Tollwut stellt weltweit nach wie vor mit geschätzt jährlich 55.000 Todesfällen die zehnthäufigste Infektionskrankheit dar, wobei die Dunkelziffern in Afrika und Asien hoch sind. Für das Jahr 2013 wurden in Europa und den angrenzenden Nachbarstaaten noch 5.350 Tollwutfälle gemeldet, 2016 wurden nur noch 5 Tollwutfälle gemeldet, wobei v.a. Russland, die Ukraine, Polen und die Türkei betroffen waren (Quelle: Rabies Bulletin Europe/WHO, <http://www.who-rabies-bulletin.org>). Der letzte Tollwutfall in Deutschland trat 2007 bei einem Marokko-Touristen nach einem Hundebiss auf (RKI 15, 2009). Zuvor waren Patienten im Rahmen einer Transplantation von infizierten Spenderorganen erkrankt, die von einer Indien-Touristin stammten. Bei Erhebung der Auslandsanamnese sollte stets daran gedacht werden, dass Tollwut eine variable Inkubationszeit von 3 Wochen bis 3 Monaten, in Einzelfällen bis zu mehreren Jahren hat. Nach den Kriterien der Weltorganisation für Tiergesundheit gilt Deutschland seit Ende 2008 als frei von klassischer Tollwut. Bei einheimischen Fledermäusen kommen ebenfalls Tollwutviren vor, die zu Infektionen und Erkrankungen des Menschen führen können. Im August 2010 ereignete sich der letzte Fall von Fledermaus-Tollwut in Rheinland-Pfalz.
- Ebola
Der Ebola-Ausbruch in Westafrika hat seit Ende Dezember 2013 8.371 Todesopfer gefordert, insgesamt wurden 21.171, davon 13.397 laborbestätigte Krankheitsfälle registriert (Quelle: CDC, Stand: 10.1.2015). Die klinische Symptomatik reicht von Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen bis hin zu einer Enzephalitis. Mit einer Letalität von 70–90% entwickeln sich multifokale noduläre Enzephalitiden mit perivaskulären Hämorrhagien. Der Tod tritt meist nach 6 bis 9 Tagen infolge eines hypovolämischen Schocks ein. Für die Labordiagnostik stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

PCR, Virusisolierung und der serologische Nachweis mittels ELISA, wobei die Diagnostik in Deutschland nur in bestimmten Laboren durchgeführt werden darf. Auch der Probenversand untersteht strengen Richtlinien (weitere Informationen über www.rki.de).

- **Zika-Virus (ZIKV)**

Seit 2015 breitet sich das Zika-Virus in Mittel- und Südamerika aus, der erste Ausbruch mit epidemischem Ausmaß wurde aus Brasilien berichtet. Durch Reisende wurde das Virus auch in die USA und nach Europa eingeschleppt. Der im Februar 2016 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deklarierte globale Gesundheitsnotstand (Global Public Health Emergency) wurde im November 2016 beendet, dennoch gibt es immer noch erhebliche Infektionsgefahren. Durch das ZIKV kann es auch zu einer Enzephalitis, Meningoenzephalitis, peripheren Nervus-facialis-Parese, Myelitis sowie zum Guillain-Barré-Syndrom (GBS) kommen. Kongenital können durch ZIKV-Infektionen Mikrozephalien, multiple ZNS-Malformationen und Dysphagien auftreten.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Verdacht auf eine Virusenenzephalitis basiert auf Anamnese/Fremdanamnese, klinischer Untersuchung und der Untersuchung des Liquors sowie auf dem Erregernachweis (gemäß den Leitlinien in der Liquordiagnostik der DGLN (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie)).
- Beim enzephalitischen Syndrom sind die MRT-Untersuchung und EEGs indiziert. Die CCT ist für die frühe Diagnose unzureichend und hat lediglich einen Stellenwert als Screening-Test.
- Bei enzephalitischer Symptomatik und dem Verdacht auf eine Herpes-Virus-Ätiologie sollte die i.v.-Gabe von Aciclovir möglichst ohne zeitliche Verzögerung begonnen werden. Bei Patienten mit Hirndruckzeichen oder anderen Kontraindikationen gegen eine Lumbalpunktion sollte beim klinischen Verdacht auf eine Herpesenzephalitis ohne Liquordiagnostik unverzüglich mit Aciclovir begonnen werden.

- Aciclovir kann auch bei der Zosterenzephalitis eingesetzt werden, Ganciclovir und Foscarnet bei der Zytomegalievirus-(CMV-)Enzephalitis. Eine Wirksamkeit von Kortikoiden als begleitende Therapie ist nicht erwiesen.
- Patienten mit akuten viralen Enzephalitiden sollten auf der Intensivstation betreut werden.
- Die blande Virusmeningitis soll symptomatisch antipyretisch und analgetisch behandelt werden.

Inhalt

1	Einleitung.....	8
1.1	Definition des Gesundheitsproblems.....	8
1.2	Klassifikation der Krankheitsbilder	8
1.3	Epidemiologie.....	10
2	Diagnostik	11
3	Therapie	17
3.1	Allgemeine Therapieprinzipien.....	17
3.2	Spezielle Therapie	18
4	Besonderheiten für die Schweiz und Österreich.....	27
5	Expertengruppe	27
6	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	28
7	Finanzierung	29
8	Methodik der Leitlinienentwicklung.....	29
8.1	Zusammensetzung.....	29
8.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	29
8.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	29
9	Literatur	30

1 Einleitung

1.1 Definition des Gesundheitsproblems

Virale Enzephalitiden werden bei immunologisch kompetenten Patienten in den gemäßigten Breiten hauptsächlich durch eine kleine Gruppe von Viren ausgelöst: Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Mumps-, Masern- und Entero-Viren. Die Prognose hängt wesentlich von der Art des Erregers ab, zudem von Allgemeinzustand und Alter des Patienten. Die Herpes-simplex-Virusenzephalitis (HSVE) verläuft unbehandelt in 70 von 100 Fällen tödlich. Unter virustatischer Therapie beträgt die Letalität noch immer 20–30%. Für die HSVE gibt es gute Therapiemöglichkeiten, vorausgesetzt, die Verdachtsdiagnose wird früh gestellt und die Behandlung unverzüglich eingeleitet. Einige in Europa seltene Viruserkrankungen wie Tollwut (Rabies), West-Nil-Enzephalitis (WNE) und die Japanische Enzephalitis B (JEV) haben bei fehlender spezifischer Therapie eine hohe Sterblichkeit (Solomon et al. 2003). Zunehmend durch Migration und Auslandsreisen treten auch in Europa Fälle von viralen Erkrankungen wie bspw. des Zika-Virus (ZIKV) auf.

Rasche Diagnosestellung und Einleitung entsprechender Therapiemaßnahmen haben einen großen Einfluss auf das Überleben und das Ausmaß bleibender Hirnschäden (Steiner et al. 2010).

Die Entwicklung neuer bildgebender (MRT) und molekularbiologischer (z.B. PCR) Diagnostikverfahren brachte erhebliche Fortschritte für die Identifizierung viraler ZNS-Erkrankungen und die Etablierung kausaler Therapieverfahren. Die selektiven Neuraminidasehemmer (De Clercq 2002) eröffneten neue therapeutische Optionen für Krankheiten durch Orthomyxoviren (Rotbart 2000; Lit.59). Peramivir für eine i.v.-Anwendung ist nur über die Auslandsapothekette erhältlich.

1.2 Klassifikation der Krankheitsbilder

Die virale Meningitis geht mit Kopfschmerz, Übelkeit, manchmal auch Erbrechen, Nackensteife sowie Licht- und Lärmscheu einher. Neurologische Herdzeichen und Bewusstseinsstörungen gehören nicht zum Krankheitsbild. Die Liquorzellzahl ist erhöht (< 1000 Zellen pro µl). Liquor-Protein und -Laktat steigen nur leicht an oder

bleiben im Normalbereich. Die akute Symptomatik klingt auch ohne Therapie nach Tagen bis wenigen Wochen ab.

Die akute virale (Meningo-)Enzephalitis ist charakterisiert durch quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen und oft, aber nicht obligatorisch durch neurologische Herdsymptome wie Paresen, aphasische Störungen, fokale oder generalisierte Anfälle, der Meningismus kann fehlen. Typischerweise geht der (Meningo-)Enzephalitis eine Allgemeinkrankheit voraus (Röteln, Masern, Mumps, Varizellen, Exanthema subitum (Dreitagefieber), Ringelröteln) oder ein katarrhalisches Prodromalstadium (HSV-Enzephalitis, FSME, Enteroviruserkrankungen einschließlich der Poliomyeloenzephalitis).

Die wichtigsten in Europa vorkommenden viralen Meningitiden und Meningoenzephalitiden und ihre Erreger sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Akute und subakute neurologische Syndrome durch virale Erreger (die in Mitteleuropa besonders relevanten Erreger sind fettgedruckt)

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
Aseptische Meningitis	Kopf-/ Nackenschmerzen, Fieber, Meningismus, Licht-/Lärmscheu, Abgeschlagenheit, Myalgien	Coxsackievirus , Echovirus, Adenovirus, HSV-2 , VZV , Phlebovirus (Toskana-Fieber/Italien), Polioviren, Masern, FSME , Mumps , EBV, Röteln, Enterovirus 71, HIV , Parvovirus B19, HHV-6, Denguevirus
Meningoenzephalitis	wie aseptische Meningitis; zusätzlich: Vigilanzstörungen, delirante Syndrome, epileptische Anfälle, Aphasie, Apraxie, Hemiparesen, kognitive Störungen. Komplikationen: Status epilepticus, Hirnödem	HSV , VZV , Adenoviren, FSME , Masern, CMV , Rabies, Enterovirus 71 , Vaccinia, HIV , Lassavirus, Japanische Enzephalitis (JBE), West-Nil-Virus, Polioviren, Hantaviren
Enzephalopathie	chronisch: demenzieller Abbauprozess. (Sub)akut: Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Bewusstseinsstörung	HIV , Polyomaviren (JCV), Gelbfieber, Hepatitis C, Lassavirus
Hämorrhagisches Fieber (mit ZNS-Beteiligung)	Fieber, Kopf-, Bauch-, Muskelschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Schock,	Hantaviren (z.B. Hantaan-, Puumalavirus), Filoviren (Marburg- und Ebolavirus)

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
	Nierenversagen, Meningismus, zerebrale Anfälle, Bewusstseinsstörungen, Zeichen der Koagulopathie	
Hirnnervenparesen	Ausfall einzelner Hirnnerven	VZV, HSV, CMV, HIV, FSME , Mumps, Polioviren, Hepatitis-C-Virus
Augenbeteiligung	z.B. Chorioretinitis mit Sehstörungen und ggf. Augenschmerzen	CMV, HSV, VZV
Slow-virus-Infektion des ZNS	Verlauf in 4 Stadien: Wesensänderungen, Myoklonien und Krampfanfälle, choreoathetoide Bewegungsstörungen, Dezerebrationsstarre	Masernvirus, Rubellavirus

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der viralen ZNS-Infektionen liegt in den USA mit 10–20/100.000 deutlich höher als die der bakteriellen Meningitis (Hammer 1992; Rotbart 2000). In gemäßigten klimatischen Regionen liegt die Inzidenz viraler Enzephalitiden vermutlich zwischen 1,5 und 7 Fällen/100.000, Epidemien sind hiervon ausgeschlossen (Boucher et al. 2017). Zu den häufigsten Erregern zählen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echoviren), gefolgt von Mumpsvirus, Arboviren (Flavi-, Bunya- und Alpha-Viren), Herpesviren, HIV und dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV). Die aktive Mumpsimpfung hat seit 1980 zu einem deutlichen Rückgang der Mumps-Meningoenzephalitis geführt. Virale Enzephalitiden weisen eine regional unterschiedliche Inzidenz und ein variierendes Erregerspektrum auf. In Nordamerika spielen Arboviren eine größere Rolle als in Europa. Hier sind die Infektionen durch das FSME-Virus von besonderer Bedeutung. Im Jahr 2016 verursachte das FSME-Virus in Deutschland 348 Erkrankungsfälle, bis Mitte August 2017 wurden schon 230 Fälle gemeldet (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>), in Österreich waren es 2016 95, in der Schweiz 202 Fälle. Für die Rötelnvirus-assoziierte Enzephalitis wird hier nur eine Zahl von 1/24.000 angegeben (Meyding-Lamadé et al. 2004), 2016 wurden 30 Rötelnfälle gemeldet. Trotz Impfeempfehlungen traten in den letzten Jahren wieder

vermehrt Fälle von Masern auf, seit 2015 wurden 3.667 Fälle gemeldet (2015: 2.465 Fälle; 2016: 325 Fälle; 2017: 877 Fälle).

Die HSVE ist mit ca. 5 Erkrankungen pro 1 Million die häufigste sporadische Enzephalitis in Westeuropa. Einzelfälle wurden nach Schutzimpfungen (Cholera, Pertussis) beobachtet; Ehrengut (2004) ging von einem Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Herpesenzephalitis auf immunpathogenetischer Basis („Hypersensitivity“) aus. Die Rabies (Tollwut) mit den Tierreservoirs Füchse, Hunde und Fledermäuse gilt bei uns als überwunden; weltweit sterben jährlich noch etwa 55.000 Menschen an der Tollwut. Es gibt jedoch Tollwutviren in einheimischen Fledermäusen, die zu Infektionen und ZNS-Erkrankungen des Menschen führen können. Da die Inkubationszeit der Erkrankung sehr variabel ist, besteht bei Immigranten (in Abhängigkeit von ihrer Herkunftsregion) die Möglichkeit, dass die Krankheit noch Monate nach der Einwanderung manifest wird.

Zur Häufigkeit von Virusmanifestationen bei Immundefizienz werden folgende Zahlen angegeben (Brodt et al. 2000): HSV mit nekrotisierenden Hauterscheinungen (selten Enzephalitis) 4,0%; VZV-Komplikationen (Zoster, seltener Enzephalitis) 4,8%; progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) 1,8%; CMV-Retinitis und -Enzephalitis 3,2% der Betroffenen.

Die Epidemiologie verändert sich ständig mit Entwicklung neuer Therapeutika und der Entstehung oder dem Wiederauftauchen von Krankheitserregern durch die Veränderung der Umwelt oder der menschlichen Aktivitäten sowie der Risikoexposition.

2 Diagnostik

An die Virusätiologie eines akuten oder subakuten ZNS-Prozesses ist bei folgenden anamnestischen Fakten zu denken:

- Umgebungsfälle von Viruserkrankungen (Mumps, Varizellen, Polio),
- Zeckenstiche (FSME), Insektenstiche (andere Arbovirus-Erkrankungen) oder Tierbisse (Rabies),
- Zugehörigkeit zu AIDS-Risikogruppen,
- Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten, Organtransplantation (HIV, CMV, Parvovirus B19),

- krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression (CMV, JCV, VZV, HHV 6, EBV, HSV1 u. 2),
- Auslandsaufenthalte (weltweit verbreitet: Rabies-, Denguevirus; Italien: Toskana-Virus, östlicher Mittelmeerbereich: West-Nil-Virus; Südostasien: Japanische Enzephalitis und Nipah-Virusinfektionen, Nord- und Mittelamerika: West-Nil-Virus, verschiedene Alpha-Virus-Enzephalitiden, Zentral- und Westafrika: Lassavirus).

Die Diagnostik stützt sich auf mikrobiologische und klinische Untersuchungen sowie auf bildgebende Verfahren. Das EEG hat eine wesentliche diagnostische Bedeutung für die SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis) und die HSVE.

1. *Blutuntersuchungen:* Für eine virale Infektion des ZNS sprechen eine relative Lymphozytose bei normalen, leicht erhöhten oder sogar erniedrigten Gesamtleukozyten und das normale Procalcitonin (immer unter 0,5 ng/ml), es ist bei akuten bakteriellen ZNS-Infektionen stets erhöht (Menager et al. 2002; Taskin et al. 2004). In der Regel erbringen die übrigen Blutwerte normale oder nicht richtungsweisende Befunde. So kann das C-reaktive Protein auch bei akuten viralen ZNS-Krankheiten moderat ansteigen, erreicht aber selten Werte über 50 mg/l.
2. Der *Liquor cerebrospinalis* kann in den ersten 4–48 Stunden oft eine Misch-Pleozytose (25–1000 Zellen/ μ l) mit Lympho-, Mono- und Granulozyten aufweisen, die dann in ein lymphozytäres Zellbild übergeht. Gesamtprotein und Laktat sind normal (Virusmeningitis) oder nur gering erhöht (Virusenzephalitis: immer $\leq 4,0$ mmol/l). Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese ist bei der Virusmeningitis nicht und bei der akuten Virusenzephalitis in der Initialphase noch nicht zu erwarten. Sie entwickelt sich v.a. bei Enzephalitiden durch HSV, VZV, CMV und FSME in den ersten Krankheitswochen (> 10 Tagen). Dasselbe trifft für die intrathekale Produktion erregerspezifischer Antikörper zu, die über den Antikörperindex (AI) bestimmt werden. Bei chronischen Virusenzephalitiden ist hingegen oft eine intrathekale Immunglobulin-Synthese einschließlich der Produktion erregerspezifischer Antikörper (AI > 1,5) vorhanden (Reiber & Felgenhauer 1987):

$$\text{AI:} \quad \frac{(\text{Antikörper im Liquor}) \times (\text{Serum-IgG})}{(\text{Liquor-IgG}) \times (\text{Antikörper im Serum})}$$

Virologische Diagnostik: Die exakte Identifizierung des Erregers gelingt bei ca. 40% der Patienten mit Enzephalitisverdacht. Allerdings lässt sich bei einer zunehmenden Zahl (10–20%) mit fehlendem Erregernachweis eine autoimmune Genese (Autoimmunenzephalitis, ADEM) feststellen (Granerod et al. 2010). Das 2016 veröffentlichte Positionspapier zu Autoimmunenzephalitiden stellt einen praktischen Leitfaden zur Diagnosesicherung dar. Bei Zutreffen aller drei folgenden Diagnosekriterien ist eine Autoimmunenzephalitis anzunehmen:

- (1) subakuter Beginn von Gedächtnisstörungen (< 3 Monate), psychiatrische Symptome oder Bewusstseinsveränderungen
- (2) mindestens eine übereinstimmende Aussage
 - neue fokale ZNS-Befunde
 - Liquorpleozytose
 - Krampfanfälle, nicht erklärbar
 - MRT-Befund (hyperintenses Signal auf T2-gewichteten Fluid-attenuierten Inversions-Recovery-Sequenzen oder in multifokalen Bereichen mit grauer oder weißer Substanz oder beide mit Demyelinisierung oder Entzündung sind kompatibel)
- (3) begründeter Ausschluss alternativer Ursachen (Graus et al. 2016).

Folgende Nachweisverfahren stehen zur Verfügung (EFNS/ENS Guidelines: Viral Meningoencephalitis, Steiner et al. 2010; EAN Guidelines Tick-borne Encephalitis, Taba et al. 2017):

- direkter Nachweis viraler DNA oder RNA mittels PCR bzw. RT-PCR aus nicht zentrifugiertem Liquor (z.B. HSV, VZV, CMV, EBV, Polyoma-JC-Virus, Flavi- und Enteroviren), kosteneffiziente Point-of-care-Tests (Enteroviren) (Giulieri et al. 2015)
 - Nachweis von erregerspezifischen IgM-Antikörpern in Liquor und/oder Serum mittels IgM ELISA (z.B. bei der WNV-Enzephalitis (Solomon et al. 2003))
 - Nachweis der intrathekalen Produktion erregerspezifischer Antikörper (Ermittlung des AI)
 - Der direkte Erregernachweis mittels kultureller Verfahren aus Körperflüssigkeiten, Abstrichen oder bioptisch gewonnenem Hirnmaterial spielt für die klinische Praxis keine Rolle mehr. Er kann

für den Nachweis von Enteroviren und/oder VZV aus dem Liquor von Kindern eingesetzt werden, wenn molekularbiologische Techniken (PCR) nicht verfügbar sind.

3. *Bildgebendes Verfahren (MRT, nur ersatzweise CCT):* Das MRT dient der Differenzialdiagnose (Frage nach raumfordernden oder andersartigen entzündlichen Prozessen wie Abszessen oder der ADEM) und der Erfassung krankheitstypischer Verteilungsmuster des entzündlichen Prozesses (die CCT-Veränderungen kommen für die Diagnosestellung i.d.R. zu spät) (Swanson et al. 2017):
 - asymmetrischer Stammganglienbefall oft bei Arboviren (FSME, JEV)
 - temporobasale, periinsuläre und singuläre kortikale Herde bei HSVE.
4. *EEG-Befund:* Radermecker-Komplexe bei Slow-virus-Krankheiten (bspw. Creutzfeld-Jakob-Krankheit, subakute sklerosierende Panenzephalitis, progressive multifokale Leukoenzephalitis) {Vgl. Kapitel 3.2.7} pathognomonisch, temporale periodische paroxysmale Dysrhythmie (PLEDS) bei der HSVE.

Abbildung 1

Diagnostisches Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

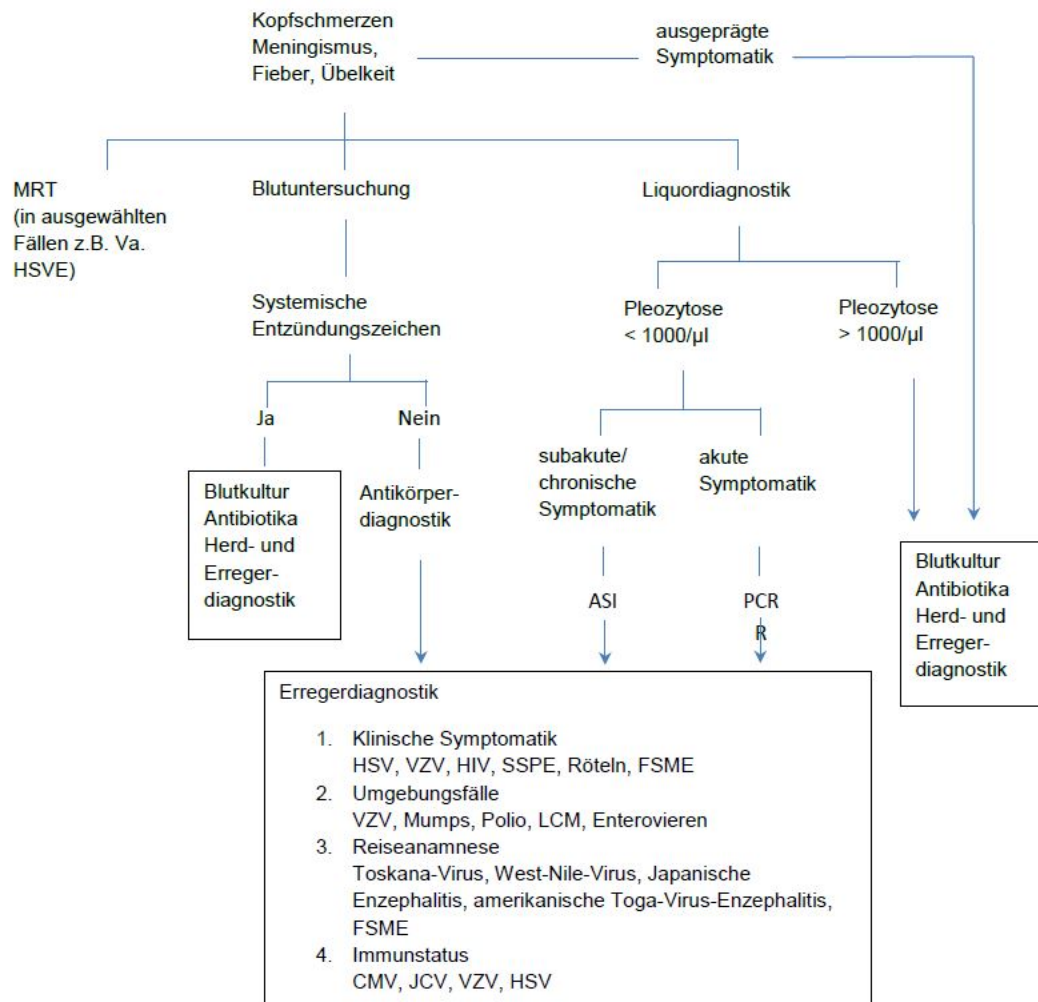


Tabelle 2. Stufendiagnostik neurotroper Viren bei Erwachsenen (modifiziert nach Kniehl et al.: MiQ-Standards 17/2001); im Zweifelsfall Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen nationalen Referenzlabor oder dem Robert Koch-Institut empfohlen.

	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Stufe 1: spezifisch behandelbare Virusinfekte		
Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/2)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Zytomegalievirus (CMV)	DNA-PCR	ASI, Antigen (pp65)-Nachweis in Liquor und Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)	RNA-PCR, Blutserologie	ASI
Stufe 2: Viren, bei denen potenziell wirksame Substanzen bekannt, aber nicht verfügbar, nicht ausreichend erprobt oder noch nicht zugelassen sind		
Epstein-Barr-Virus (EBV)	DNA-PCR	spezielle Serologie
Echoviren, Coxsackieviren	RNA-PCR, Serologie	Erregerisolation
Nipah-Virus	RNA-PCR	Serologie
Stufe 3: häufigere Viren (Westeuropa), die bisher nicht spezifisch behandelbar sind		
Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (FSME)	Serologie in Blut und Liquor (ASI)	RNA-PCR (früh!)
Adenoviren	Serologie	Erregerisolation
Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)	Serologie (ASI)	DNA-PCR
Humane Herpesviren 7, 8 (HHV 7/8)	DNA-PCR	Serologie
Influenzavirus A und B, Parainfluenza	Serologie	RNA-PCR
Masernvirus	Serologie (ASI)	RNA-PCR
Rubellavirus	Serologie (ASI)	RNA-PCR
JC-Virus (Polyomavirus-Gruppe)	DNA-PCR	Serologie
Stufe 4: spezielle Konstellationen		
A) spezielle klinische Syndrome		
schlaife Paresen: Poliovirus	Virusanzucht aus Liquor und Stuhl	RNA-PCR, Serologie
spastische Paraparese: HTLV-1	RNA-PCR, Serologie	
Tollwutverdacht: Rabiesvirus	RNA-PCR	direkte Immunfluoreszenz
Kontakt mit Nagern: LCM-Virus	Serologie	PCR
Kontakt mit Ausscheidungen von Mäusen und Ratten: Hantaviren	Serologie (ASI)	RNA-PCR
Hepatitis: Hepatitis-C-Infektion	RNA-PCR	Serologie
B) Auslandsaufenthalt (siehe oben; ggf. Kontakt mit Tropeninstitut aufnehmen)		

3 Therapie

3.1 Allgemeine Therapieprinzipien

1. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis durch Viren der Herpesgruppe (bes. HSV, VZV), der in der Frühphase bei allen schweren Enzephalitiden gegeben ist, sollte ohne zeitlichen Verzug ein Antiherpetikum (in der Regel Aciclovir) verabreicht werden. Andere Virusenzephalitiden sind nach dem Erregernachweis entsprechend den Empfehlungen spezifisch zu behandeln.
2. Ist eine bakterielle ZNS-Erkrankung differenzialdiagnostisch nicht sicher auszuschließen, wird empfohlen, zunächst zusätzlich Antibiotika zu geben (z.B. Cephalosporine der Gruppe 3 plus Ampicillin; cave: Listerien-Meningoenzephalitis).
3. Die passive Immunisierung mit Hyperimmunseren ist bei der FSME nicht indiziert und wird auf andere ungewöhnliche Erreger beschränkt bleiben (z.B. bei Rabiesverdacht unmittelbar nach der Exposition oder wenn die Übertragung einer schweren Virusinfektion aus epidemiologischen oder sonstigen Gründen naheliegt).
4. Die empfohlenen allgemeinen Therapiemaßnahmen sind bei allen schwer verlaufenden Enzephalitiden gleich:
 - Hirnödembehandlung: Osmotherapeutika, der therapeutische Effekt der Entlastungsstrepantation ist bisher nicht gesichert.
 - Glukokortikoide wurden analog zu ihrem Einsatz bei der Pneumokokkenmeningitis und der HSVE durch RCTs geprüft. Als Einzelfallentscheidungen werden bei kritischen Anstiegen des intrakraniellen Drucks höhere Glukokortikoiddosen eingesetzt.
 - Eine antikonvulsive Therapie ist erst beim Auftreten von hirnorganischen/epileptischen Anfällen oder beim Status epilepticus indiziert (siehe DGN-Leitlinie „Status epilepticus im Erwachsenenalter“).
 - Analgetika und Sedativa werden nach Bedarf eingesetzt. Bei der Gabe von Neuroleptika (Haloperidol, Melperon, Olanzapin) ist die Senkung der Krampfschwelle zu bedenken.
 - Ein niedrig dosiertes subkutanen Heparinpräparat ist als Thrombose- und Lungenembolie-Prophylaxe bei allen bettlägerigen Patienten indiziert.

- Symptomatisch werden vegetative Entgleisungen, Temperatur- und Atemstörungen, ein Salzverlustsyndrom oder der Diabetes insipidus behandelt. Auf eine ausreichende Ernährung und ein optimales Temperaturmanagement ist besonderer Wert zu legen.
5. Für einige Viruskrankheiten mit potenzieller ZNS-Beteiligung (z.B. Masern) liegt der Schwerpunkt auf der Prophylaxe, insbesondere der aktiven Impfung. Die Zahl der Früh- und Spätkomplikationen durch Masern, Röteln, Mumps und Poliomyelitis konnte durch frühzeitige Impfung der Bevölkerung drastisch gesenkt werden (Krugman 1983). Für sporadische oder endemisch auftretende Viruserkrankungen wie FSME oder Tollwut wird empfohlen, exponierte Personengruppen aktiv zu immunisieren. Namentlich für die FSME gibt es regionale Impfeempfehlungen, diese sind über die Webseiten der ständigen Impfkommision (STIKO) des RKI einzusehen (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_inhalt.html).

3.2 Spezielle Therapie

3.2.1 Herpes-simplex-Enzephalitis (HSVE)

Die HSVE ist keiner bestimmten Jahreszeit zuzuordnen, was sie von anderen Enzephalitiden unterscheidet (bspw. FSME). Die jährliche Inzidenz liegt ungefähr bei 0,2–0,4/100.000. In Westeuropa liegt die aus früheren Studien berechnete Inzidenz bei 5/1.000.000, dies ist aber möglicherweise überschätzt. 1/3 der HSVE kommt bei Patienten unter 20 Jahren, die Hälfte bei Patienten über 50 Jahren vor.

Sie ist unbehandelt bei mindestens 70% der Fälle letal. Personen mit rekurrendem Herpes labialis sind nicht gehäuft betroffen. Bei Erwachsenen und älteren Kindern ist die akute nekrotisierende Enzephalitis nahezu immer durch HSV-Typ 1 bedingt, während der Typ 2 bei ihnen eher eine gutartige Meningitis hervorruft. Bei Neugeborenen führt der Typ 2 dagegen zu einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalitis diffusen Charakters und ist – anders als bei Erwachsenen – nicht auf rhinenzephal Strukturen begrenzt.

Symptomatik: Die HSV-1-Enzephalitis ist durch ihren zweiphasigen Verlauf gekennzeichnet:

1. grippales Vorstadium (Kopfschmerz, hohes Fieber), danach oft kurzzeitige Besserung, dann

2. psychotische Symptome, aphasische Symptome, Hemiparese, Krampfanfälle (komplex-fokal mit sekundärer Generalisierung) sowie quantitative Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Zusatzdiagnostik: Die Zusatzdiagnostik dient der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose, die virustatische Therapie ist jedoch ohne Verzug schon beim klinischen Verdacht auf eine HSVE einzuleiten. Die Ergebnisse der Zusatzdiagnostik (z.B. PCR) dürfen nicht abgewartet werden. Der Liquor weist initial häufig eine gemischtzellige Pleozytose, spätestens nach wenigen Tagen eine lymphozytäre Pleozytose von 5–350 Zellen/ μ l auf (teilweise können auch höhere Zellzahlen vorkommen); initial normale Liquorzellzahlen kommen bei 5% der Fälle vor (Whitley et al. 1982), eine mäßige bis deutliche Eiweißerhöhung und ein leichter Anstieg des Laktats (max. 4,0 mmol/l) sind typisch. Im MRT sind die enzephalitischen Herde in der grauen Substanz medio-temporo-basal von Anfang an mit dem Auftreten der klinischen Symptomatik als Hyperintensitäten in der Diffusions- und FLAIR-Wichtung zu identifizieren. Hämorrhagien sind spätere Merkmale (Sartor et al. 2006). Ein negatives MRI macht die HSVE unwahrscheinlich. Das CCT ist in den ersten 4 Tagen nach Einsetzen der Symptome unauffällig und deshalb zur Frühdiagnose nicht verwertbar. Später werden temporo- und frontobasale Hypodensitäten und eine Beteiligung des G. cinguli erkennbar. Das EEG ist früh pathologisch mit einer generalisierten Verlangsamung und der typischen periodisch paroxysmalen fokalen Dysrhythmie (PLEDS), die mit den klinischen Herdzeichen korrelieren kann. Die Verifizierung der Diagnose erfolgt durch die Liquor-PCR in den ersten Tagen (Sensitivität 95–100% je nach Vergleichsgruppe, Aurelius et al. 1991; Guffond et al. 1994) oder verzögert durch Nachweis steigender Liquorantikörper bzw. einer intrathekalen Antikörpersynthese (Sensitivität 97%, Spezifität 73–100%, je nach Vergleichswert, Kahlon et al. 1987) ab Ende der 2. Krankheitswoche. Der Virus-DNA-Nachweis mittels PCR kann im weiteren Krankheitsverlauf wieder negativ werden. Bei bis zu 25% der Patienten wird ein rekurrerender Verlauf beobachtet, der durch Virusreaktivierung, aber auch durch Immunmechanismen bedingt sein kann. Bei einer zunehmenden Zahl an Patienten lassen sich in diesem Zusammenhang NMDA-Rezeptor-Antikörper nachweisen. Neben einer antiherpetischen Therapie war bei den publizierten Fallberichten und -serien meist der zusätzliche Einsatz von hochpotenten Immunsuppressiva wie Rituximab oder Cyclophosphamid erforderlich (Leypoldt et al. 2013; Hachon et al. 2014; Armangue et al. 2014).

Therapie: Die Effektivität von Aciclovir wurde in 2 Studien gesichert (Sköldenberg et al. 1984; Whitley et al. 1986). Durch frühzeitigen Therapiebeginn lässt sich die Letalität auf 20% senken. Aciclovir sollte dementsprechend schon im Verdachtsfall ohne zeitlichen Verzug verabreicht werden, da eine Zunahme der Letalität bei verzögertem Therapiebeginn (< 24 h nach Aufnahme) beobachtet werden konnte (Poissy et al. 2009). Die adjuvante Gabe von Dexamethason ist tierexperimentell als günstig gezeigt worden, eine klinische Studie zur Gabe von Dexamethason (GACHE – German Trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-Encephalitis) wurde initiiert und musste aufgrund der geringen Rekrutierungszahlen abgebrochen werden. Vorläufige Daten zeigen, dass bei der Kombinationstherapie (Dexamethason – Aciclovir) die Patienten kein schlechteres Outcome zeigten und dass mehr Patienten in der Kombinationsgruppe ein sehr gutes Outcome hatten, dennoch sind die Daten ohne statistische Signifikanz aufgrund der niedrigen Fallzahlgröße. Deshalb ist der Gebrauch in der Kombination von Aciclovir und Dexamethason immer eine Einzelfallentscheidung und Off-Label (noch nicht veröffentlichte Daten; Meyding-Lamadé 2017).

Bei der Studie CASG-204 wurde überprüft, ob eine orale Anschlusstherapie mit Valaciclovir über 90 Tage nach initialer Aciclovir-Gabe das Ausmaß der kognitiven Folgeschäden reduziert. Die Ergebnisse von CAGS-204 zeigen, dass die orale Gabe von Valaciclovir nach der i.v.-Gabe von Aciclovir kein besseres Outcome aufweist (Gnann et al. 2015).

Dosierung: Aciclovir i.v. 3-mal 10 mg/kg für mindestens 14 Tage (auf ausreichende Hydrierung achten, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz). Wenn die HSV-PCR im Liquor negativ ist, der klinische Verdacht fortbesteht und es nicht gelingt, eine andere Krankheitsursache zu finden, soll die Aciclovir-Therapie mindestens 10 Tage lang durchgeführt werden (Kennedy 2004; Steiner et al. 2010).

Bei Patienten mit AIDS und nach Organtransplantation sind Aciclovir-resistente HSV-Stämme beschrieben. In diesen Fällen ist alternativ Foscarnet (60 mg/kg i.v. innerhalb von 1 h infundiert) alle 8 h über 3 Wochen zu geben.

3.2.2 Varizellen- und Zosterenzephalitis

VZV ist die zweithäufigste infektiöse Enzephalitis in Industriestaaten, in 55% der Fälle mit neurologischen Komplikationen (Boucher et al. 2017). Bei einer Varizelleninfektion (Windpocken) kommt es in etwa 0,1% der Erkrankungen zu ZNS-Manifestationen. Die Varizellenenzephalitis manifestiert sich 4–8 Tage nach den

Hauterscheinungen. In der Hälfte der Fälle geht sie mit zerebellären Symptomen einher. Ansonsten steht die zerebrale oder zerebrospinale Symptomatik im Vordergrund. Das Verabreichen von Aciclovir in o.g. Dosierung (3.2.1) ist zu empfehlen, wenngleich hier keine größeren randomisierten Studien vorliegen (Wallace et al. 1992). Als alternative Therapie kann auch Brivudin, 15 mg/kg KG/Tag eingesetzt werden. **Cave:** Die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil oder verwandten Substanzen ist kontraindiziert. Nach aktuellen Sicherheitsdaten (Rote-Hand-Brief Mai 2020) haben Fluoropyrimidine wie bspw. Fluorouracil (5-FU), Capecitabin, Tegafur und Flucystin bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig oder innerhalb von vier Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin eine potenziell tödliche Toxizität.

Für die Behandlung des unkomplizierten Zoster stehen folgende Präparate zur Verfügung: Aciclovir (5-mal 800 mg oral für 7–10 Tage), Famciclovir (3-mal 250–500 mg oral) und Brivudin (125 mg/d; Therapiebeginn innerhalb der ersten 72 Stunden nach Auftreten der Effloreszenzen für 7 Tage).

Der Zoster ophthalmicus wird mit Aciclovir i.v. behandelt (s. Tabelle 3).

Eine Zosterenzephalitis als Komplikation des Zoster oder als eigenständige Enzephalitis betrifft vorzugsweise Personen mit Leukämie, Lymphomen und sonstigen Immundefekten. Die ZNS-Symptomatik entwickelt sich typischerweise wenige Tage bis Wochen nach Auftreten der kutanen Bläschen, die meistens am Kopf lokalisiert sind.

Für die Zosterenzephalitis wird die i.v.-Aciclovir-Therapie empfohlen (siehe Tabelle 3). Die Zosterenzephalitis kann ähnlich wie die HSV-1-Enzephalitis ablaufen, allerdings mit geringerer Progredienz und zumeist weniger schwerem Krankheitsbild. Residuen oder ein letaler Ausgang sind auch hier nicht ungewöhnlich. Der frühe Therapiebeginn mit Aciclovir ist entscheidend für die Prognose. Wenn Aciclovir ungenügend wirksam ist, kann bei VZV-Infektionen alternativ Foscarnet (Dosis siehe CMV-Infektionen) verabreicht werden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Verfügbare antivirale Substanzen mit wahrscheinlicher oder gesicherter Effektivität bei ZNS-Befall (nach Balfour 1999)

Antivirale Substanz	Wirksamkeit gesichert (↑↑↑)	Wirksamkeit möglich	Pharmakologische Eigenschaften
Aciclovir/Valaciclovir	Herpes-simplex-, Varicella-Zoster-, Herpes-simiae-Virus	Epstein-Barr-Virus	orale Bioverfügbarkeit 10–20%, Plasma-HWZ: 2–3 h; intrazelluläre HWZ: 1–2 h
Penciclovir/Famciclovir	Herpes-simplex-, Varicella-Zoster-Virus	Herpes-simplex-Enzephalitis (keine Studie), Hepatitis B	orale Bioverfügbarkeit 77%, Plasma-HWZ: 2 h; intrazelluläre HWZ: 7–20 h
Ganciclovir/Valganciclovir	Zytomegalievirus (CMV)	HSV, VZV, EBV, HHV 8, Herpes-simiae-Virus	orale Bioverfügbarkeit: 8–9%, Plasma-HWZ: 2,5 h; intrazelluläre HWZ: 12 h
Foscarnet	CMV, Aciclovir-resistente VZV und HSV	HHV 8, HIV 1	orale Bioverfügbarkeit: 0% (nur i.v.-Gabe!); Plasma-HWZ: 6 h, triphasische Elimination wegen Ablagerung in der Knochenmatrix
Ribavirin	Hantaanviren (hämorrhagisches Fieber), Hepatitis C (zusammen mit Interferon-α)	Hantavirus (pulmonale Syndrome), Masern, Parainfluenza, Influenza A und B	orale Bioverfügbarkeit: 32%, Plasma-HWZ: 32 h; auch als Aerosol applizierbar
Interferon-α	Hepatitis B und C, HHV 8		orale Verfügbarkeit: 0% (nur i.v.-Gabe!) Plasma-HWZ: 2–3 h
Cidofovir (mit Probenecid)	CMV-Retinitis*	HSV, VZV, EBV, JC-Virus**	orale Verfügbarkeit: 0% Plasma-HWZ: 3 h; intrazelluläre HWZ: 24–65 h
Pleconaril		Enterovirus-Meningoenzephalitis***	Bioverfügbarkeit: günstig für orale Anwendung; Eliminations-HWZ: 18–35 h****

*(Rahhal et al. 1996);

** (Genet et al. 1997);

***günstige Einzelbeobachtungen, kontrollierte Studien noch nicht abgeschlossen (Whitley & Gnann 2002; Kak-Shan Shia et al. 2002);

**** (Abdel-Rahman & Kearns 1999)

3.2.3 Infektionen durch Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus (CMV) kann prä- oder perinatal schwere Enzephalitiden und Defektsyndrome verursachen. CMV-Infektionen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter verlaufen oft inapparent. Die seltenen akuten Erkrankungen verlaufen meist ähnlich einer infektiösen Mononukleose. Nahezu ausschließlich bei Immunkompromittierten kommen akute oder chronische Infektionen des Nervensystems vor. Sie treten als opportunistische Infektionen bei AIDS auf – vor allem als Enzephalitis und/oder Chorioretinitis. Im Liquor findet sich dann mitunter eine granulozytäre Pleozytose. Verbindliche Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der CMV-Krankheit mit Beteiligung des ZNS wurden vom International Herpes Management Forum (IHMF) erarbeitet (Griffiths 2004): Für die Diagnostik wird die Liquor-PCR gefordert. Die Therapien der CMV-Enzephalitis und -Retinitis sind noch unbefriedigend und bestehen in der Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg alle 12 h i.v. Da die Effektivität dieses Präparates bei der CMV-Enzephalitis nicht sehr hoch ist, wird in der Phase der initialen Therapie (3 Wochen) eine Kombination mit Foscarnet (60 mg/kg alle 8 h oder 90 mg/kg i.v. alle 12 h) empfohlen. Anschließend wird eine Ganciclovir-Monotherapie angeschlossen, die bei immunologisch kompetenten Personen 3 Wochen und bei immunologisch kompromittierten Patienten 6 Wochen dauern soll. Falls eine orale Einnahme möglich ist, kann anstelle von Ganciclovir auch Valganciclovir (2-mal 900 mg/d über 3 Wochen, später 1-mal 900 mg/d) gegeben werden. Valganciclovir entfaltet bei CMV-Retinitis eine gute Effektivität; für die Anwendung bei CMV-Enzephalitis liegen keine Studien vor (Martin et al. 2002). Als Mittel der zweiten Wahl steht Cidofovir (Vistide®) 5 mg/kg i.v. einmal pro Woche (zu verabfolgen mit Probenecid 2 g 3 h vor und 2 bzw. 8 h nach der Infusion) zur Verfügung. Foscarnet und Cidofovir sind toxischer als Ganciclovir. Cidofovir kann auch bei Ganciclovir-Resistenz wirksam sein; die Substanz gilt als karzino- und mutagen (Keating 1999; Griffiths 2004). Der Therapieerfolg ist wiederum bei der Chorioretinitis oft gut, bei den anderen Manifestationen unsicher. Treten CMV-Infektionen im Rahmen einer AIDS-Erkrankung auf, ist zur Rezidivprophylaxe im Anschluss an die Akutbehandlung eine Erhaltungstherapie notwendig (Ganciclovir 5 mg/kg i.v. an 5–7 Tagen/Woche oder Foscarnet 90 mg/kg/d i.v.) (Balfour et al. 1996). Falls unter der sehr wirksamen HAART-Therapie die Zahl der CD4+-Zellen für 6 Monate $> 100 \text{ c/mm}^3$ verbleibt, kann die Chemotherapie beendet werden (Griffiths 2004).

3.2.4 Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis

EBV-Enzephalitiden kommen vorzugsweise bei immunsupprimierten Personen, beispielsweise Organempfängern, vor und äußern sich in Fieber, Verwirrtheit, auch Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinstörung. Herdsymptome und ein Meningismus sind ungewöhnlich. Auch der EEG-Befund ist unspezifisch. Die diagnostische Verifizierung erfolgt über den EBV-DNA-Nachweis (PCR) im Liquor, die intrathekale Antikörperproduktion (AI) ist bei Immunsupprimierten unzuverlässig. Therapieversuche wurden sowohl bei Immunkompetenten als auch -supprimierten vor allem mit Aciclovir oder Valaciclovir unternommen, meist in Kombination mit einer hoch dosierten Kortikoidgabe (Raman 2014; Hayton 2012; Di Carlo 2011).

3.2.5 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch das JC-Virus, ein hüllenloses DNA-Virus aus der Gruppe der Polyomaviren hervorgerufen, das überwiegend Oligodendrozyten, aber auch Neuronen und zerebelläre Granulazellen befällt. Die Durchseuchung der erwachsenen Population mit dem JC-Virus liegt bei 92%. Eine PML wird aber fast ausschließlich bei Personen mit Immundefekten, neoplastischen Erkrankungen oder nach therapeutischer Immunsuppression beobachtet. Der größte Anteil der Fälle betrifft Kranke mit HIV-Infektion (85%). Bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, aber auch bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind z.B. nach der Gabe von Natalizumab, aber auch Rituximab und Mitoxantron Fälle von PML aufgetreten. Hier konnte teilweise auch durch eine Plasmapherese der klinische Verlauf dieser häufig tödlich verlaufenden Erkrankung günstig beeinflusst werden.

Cave: Schwab et al. (2017) postulieren, das Risiko, eine virusinduzierte PML unter Natalizumab zu entwickeln, sei möglicherweise höher als bisher angenommen. Unter anderem führen sie dies auf mathematische Schwächen bei der Risikobewertung auf der Basis der Behandlungsdauer zurück. Das kumulative Risiko sei ausschlaggebend für die Patienten.

Die Klinik beginnt meist mit neuropsychologischen Auffälligkeiten und Sehstörungen. Des Weiteren treten Paresen, aphasische Symptome, Krampfanfälle, Ataxie, Dysarthrie und Kopfschmerzen auf, aber auch unspezifische Symptome wie Schwindel können erste Auffälligkeiten sein. Die Endphase ist durch Demenz, Ataxie, Tetraparesen, kortikale Blindheit und präfinal Dezerebrationszeichen gekennzeichnet. Die Verdachtsdiagnose folgt aus der Anamnese (HIV-Infektion,

Immunsuppression, lymphoproliferative Erkrankung, Therapie mit monoklonalen Antikörpern), dem neurologischen Status und dem MRT-Befund. Die Verifizierung der Diagnose ergibt sich durch den Virusnachweis mittels PCR im Liquor (Weber et al. 1997), wobei die Sensitivität durch Hypermutation der Virusstämme herabgesetzt ist. Daher sollte bei hochgradigem Verdacht und negativer PCR eine erneute Bestimmung auch in verschiedenen Referenzlaboren erfolgen. Falls der PCR-Nachweis nicht gelingt, kann in Einzelfällen eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung in Erwägung gezogen werden.

Eine wirksame Therapie ist bisher nicht bekannt. In der Vergangenheit hat man den Krankheitsverlauf mit Cidofovir, Camptothecin oder β -Interferon in Fallberichten positiv beeinflussen können (Vollmer-Haase et al. 1997; Huang et al. 1998; Taofik et al. 1998; De Luca et al. 1999; Happe et al. 1999), auch mit Mirtazapin (Wirkmechanismus: Verhinderung der viralen Zellinvasion durch Blockade des serotonergen 5HT_{2A}R-Rezeptors) konnte in Einzelfällen erfolgreich behandelt werden (Wagner et al. 2017; Pavlovic et al. 2015); bei AIDS-Patienten kann durch die HAART-Therapie und den damit verbundenen Anstieg der Immunkompetenz die Symptomatik verbessert werden. Bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, wird nach dem sofortigen Therapiestopp eine Plasmapheresebehandlung zur Elimination des Wirkstoffes empfohlen, möglicherweise ist die Kombination aus Plasmapherese und Immunadsorption wirksamer. Allerdings ist im Anschluss als Komplikation mit einem Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) zu rechnen, welches hoch dosiert mit Kortikoiden therapiert wird (Schröder et al. 2010). Trotz uneindeutiger Studienlage werden in vielen Zentren Mefloquin und Mirtazapin als empirische antivirale Therapie eingesetzt. Die Prognose bei der Natalizumab-assoziierten PML ist aufgrund der besseren Reversibilität der Immunsuppression günstiger als bei der HIV-assoziierten PML, mit einer geschätzten Letalität von 20–25%.

3.2.6 Mollaret-Meningitis

Sie stellt eine Sonderform der sogenannten benignen chronisch rezidivierenden Meningitis dar. Vermutlich sind Herpes-simplex-Viren (häufiger HSV 2) Auslöser der Erkrankung. Im Liquor findet sich typischerweise eine Pleozytose mit großen endothelialen Zellen (sogenannten Mollaret-Zellen), die allerdings nicht pathognomisch sind. Der HSV-2-PCR-Nachweis gelingt gelegentlich. Im Allgemeinen verläuft die Erkrankung selbstlimitierend, wobei ein mehrjähriger rezidivierender

Verlauf möglich ist. Differenzialdiagnostisch ist an die medikamenteninduzierte aseptische Meningitis (DIAM) zu denken. Diese weist eine identische Symptomatik auf und entwickelt sich nach Gabe vor allem von NSAR (z.B. Ibuprofen) und verschiedener Antibiotika (Hopkins et al. 2005; Diaz-Hurtado et al. 2006).

3.2.7 Chronische Enzephalitiden (früher „Slow virus“-Krankheiten des ZNS)

Die beiden Erkrankungen mit nachgewiesener „Slow virus“-Pathogenese sind die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) und progressive Rubella-Panenzephalitis (PRP). Gemeinsame Charakteristika der beiden Krankheitsbilder sind die besonders langen Inkubationszeiten (Monate bis Jahre) sowie die protrahierte, chronisch-progrediente Symptomatik, die in der Regel zum Tode führt. Vom klinischen Verlauf her sind die Krankheiten ähnlich. SSPE und PRP treten praktisch nur im Kindes- und Jugendalter auf. Es kommt zu Verhaltensstörungen, Persönlichkeitsverfall und Demenz. Typisch für SSPE sind myoklonische Entäußerungen. Die Diagnose der SSPE wird durch Nachweis einer exzessiven intrathekalen Antikörperproduktion gegen Masernviren (AI > 1,5) bzw. SSPE-Antigen gesichert. Nahezu pathognomonisch ist auch das EEG-Muster der Radermecker-Komplexe. Die Häufigkeit der SSPE hat seit Einführung der Masernschutzimpfung drastisch abgenommen, dennoch sind in den letzten Jahren die gemeldeten Fallzahlen gemäß IfSG schwankend. Im Jahr 2015 waren es 2.464 Fälle, 2016 325 Fälle, und 2017 sind es bisher 462 Fälle. Sie tritt sporadisch mit einer Inzidenz von ca. 1 : 1 Mio./Jahr, bei Kindern unter fünf Jahren mit einer Inzidenz von 1 : 3.300 auf und bevorzugt das Jugendalter und das männliche Geschlecht (Schönberger et al. 2013). Betroffen sind Kinder, die nicht oder nicht rechtzeitig gegen Masern geimpft wurden. Dies betrifft besonders Kinder aus Familien mit Migrationshintergrund und aus sozial schwachen Familien. Beide Leiden sind therapeutisch nicht beeinflussbar und führen über ein Coma vigile zum Tod. Die Anwendung von Interferon- β vermag möglicherweise den Verlauf zu verzögern; die Studienergebnisse sind widersprüchlich.