

Virale Enzephalitis/Meningitis

Sanjay Menon, Uta Meyding-Lamadé

Übersicht

| | |
|---------------------------|-----|
| Einleitung | 133 |
| Ätiologie und Pathogenese | 134 |
| Klinik | 136 |
| Diagnostik | 137 |
| Therapie | 138 |

Einleitung

Akute lymphozytäre Meningitis. Die akute lymphozytäre Meningitis ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems. Von einer *aseptischen Meningitis* spricht man, wenn die Bakterienkultur des Liquors negativ ist [1], wobei eine mögliche antibiotische Anbehandlung bedacht werden muss, die zu falsch negativen Befunden führen kann.

Die akute lymphozytäre Meningitis wird oft von Viren, mitunter aber auch von anderen Erregern (z. B. Mykobakterien, Mycoplasmen, Leptospiren) hervorgerufen. Typische virale Erreger sind z. B. Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), HIV und der Erreger der lymphozytären Choriomeningitis (LCMV) [2].

Aufgrund des oft blanden Verlaufs bleiben viele Virusmeningitiden undiagnostiziert, sodass eine exakte Inzidenz nicht bekannt ist. In moderaten Klimazonen sieht man eine signifikante Häufung der Fälle insbesondere in den Sommer- und Herbstmonaten. Ursache dafür ist das saisonale Vorherrschen von Enteroviren und Arboviren, den Hauptverursachern der aseptischen Meningitis.

Das wichtigste Kriterium bei der Differenzialdiagnose ist der Ausschluss nicht-viraler Ursachen, z. B. bakterielle Meningitiden, parameningeale Infektionen, infektiöse Meningitiden durch andere Erreger (Mykobakterien/Tuberkulose, Pilze, Parasiten) sowie neoplastische Meningitiden und nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, Morbus Behçet).

Normalerweise dauern virale Meningitiden über 10–14 Tage, nur 10% zeigen einen protrahierten Verlauf.

Akute virale Meningoenzephalitis. Bei dieser Erkrankungsgruppe handelt es sich um seltene Erkrankungen, welche aber häufig eine intensivmedizinische Behandlung erfordern sowie eine rasche Diagnostik und Therapie. Hierbei ist neben den Meningen zusätzlich das Hirnparenchym von Viren infiziert (Meningoenzephalitis) – selten kommen auch rein isolierte Enzephalitiden vor. In manchen Fällen ist zudem das Rückenmark betroffen (Meningoenzephalomyelitis) oder auch die Nervenwurzeln (Meningoenzephalomyeloradikulitis).

Die akute virale Meningoenzephalitis tritt meist sporadisch auf. Zu den häufigsten Erregern zählen in Europa Enteroviren (90%). Zu dieser Gattung werden Picornaviren (Coxsackie-, Echo-, Polio- sowie humane Enteroviren 68 und 71) gerechnet. Die zweithäufigsten

Erreger sind Arboviren (diverse Alpha-, Flavi-, und Bunyaviren). Darüber hinaus kommen auch Masern-, Mumps- und Epstein-Barr-Viren (EBV) sowie HI-Viren und das Lymphocytic-choriomeningitis-Virus (LCMV) vor (www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbtor/arbofact.htm) [3]. In manchen Regionen Europas sind allerdings durch Arthropoden übertragene Enzephalitiden wie die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) endemisch.

Die klinischen Symptome sind oft unspezifisch und erlauben nur selten eine diagnostische Zuordnung. Die Entwicklung neuer neuroradiologischer und molekularbiologischer Methoden brachte jedoch erhebliche Fortschritte bei der frühzeitigen Identifizierung von ZNS-Infektionen und der Therapiekontrolle. Trotzdem wird nur bei etwa einem Drittel der Patienten die Ursache der Enzephalitis geklärt, bei einem weiteren Drittel wird die Ursache aufgrund von Klinik, Therapieeffekt und grenzwertigen serologischen Befunden vermutet.

Zwar nimmt die Zahl der antiviralen Substanzen stetig zu, dennoch gibt es weiterhin virale Enzephalitiden, die aufgrund mangelnder spezifischer Therapiemöglichkeiten letal enden können.

Bei stärkeren Bewusstseinsstörungen (z. B. Sopor, Koma), Krampfanfällen oder anderen fokalen-neurologischen Symptomen muss bei ZNS-Erkrankungen durch Viren an eine Beteiligung des Hirnparenchyms gedacht werden.

Ätiologie und Pathogenese

Erregerinvasion. Zur Infektion des Nervensystems kommt es meist im Rahmen eines systemischen Virusinfekts. Beim direkten Erregerbefall gelangen die Viren am häufigsten auf hämatogenem Weg ins ZNS.

Im Gegensatz zu früheren Annahmen scheinen die Viren die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht überwinden zu können.

Der ZNS-Befall hängt wohl vom Ausmaß der Virämie und die Virämie wiederum von der Verfassung des Immunsystems ab. Man vermutet, dass die Viren die Gefäßendothelzellen entweder direkt befallen oder durch Pinozytose/Exozytose durch die Zellen hindurchtransportiert werden. Einige Viren (Rabies, HSV) können durch retrograden axonalen Transport peripherer Nerven in das ZNS gelangen.

Sicher müssen mehrere ungünstige Faktoren zusammenwirken, damit sich aus einer der häufigen Virusinfektionen eine Enzephalitis entwickelt. In der Regel gehen die infizierten Nervenzellen zugrunde. Dadurch werden z. B. entzündliche Reaktionen ausgelöst, die weiteren Schaden anrichten können.

Bei Immundefizienten (z. B. erworbene Immunschwäche [HIV], Tumorpatienten mit Chemotherapie, Transplantatempfänger unter Immunsuppression) treten gehäuft akute Virusinfektionen und hierbei gelegentlich ZNS-Manifestationen (Inzidenz in %) auf:

- Zytomegalie-Virus: Retinitis und Enzephalitis (3%),
- Varizella-zoster-Virus (VZV; 5%),
- Herpes-simplex-Virus (HSV; 4%),
- progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) im Rahmen einer HIV-Infektion (2%).

Begleitumstände. Verdachtsmomente für eine virale Genese eines sich akut oder subakut entwickelnden ZNS-Prozesses sind:

- Epidemien (Mumps, VZV, Polio),
- Insektenstich oder Tierbiss (Arboviren bzw. Rabies),
- Immunsuppression,
- Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten (Infektion durch Virenhaltigkeit des Blutproduktes),
- vorhergehender Auslandsaufenthalt.

Saisonale Erkrankungshäufigkeiten ermöglichen eine weitere Eingrenzung häufig auftretender Virusinfektionen, so z. B. Arbovirus und Enterovirus vermehrt im Sommer und v. a. Mumps- und LCMV-Infektionen im Winter. Nach einem Aufenthalt in Südostasien sind v. a. an die japanische Enzephalitis und das Nipah-Virus (Paramyxovirus), in Zentral- und Westafrika an das Ebola-Virus und in Nordamerika an das West-Nile-Virus (WNV), St.-Louis-Enzephalitis-Virus, California-Enzephalitis-Virus oder die Toga-Virus-Enzephalitiden zu denken.

Tab. 1 gibt einen Überblick über häufige Erreger viraler Meningoenzephalitiden und deren Symptomatik, Diagnostik und Verlauf.

Tabelle 1
Häufige Erreger viraler Meningoenzephalitiden mit Symptomen, Diagnostik und Verlauf

| | neurologische Manifestation* | klinische Besonderheiten | Diagnostik 1. und 2. Wahl | Verlauf |
|---|--|--|---|--|
| Arboviren | | | | |
| FSME | M (25%), ME (75%) nach Zeckenstich | neurologische Manifestation bei 10%, biphasischer Verlauf | 1. ASI 2. RNA-PCR | Letalität 0,8–2%, gelegentlich schwerer polioähnlicher Verlauf |
| Enteroviren | | | | |
| Coxsackie-Virus A | M, selten ME | Herpangina, Sommergrippe | 1. PCR/Serologie 2. Erregerisolation | gelegentlich polioähnlicher Verlauf mit guter Prognose |
| Coxsackie-Virus B | M, selten ME | Bornholmer-Krankheit, Pleurodynie, Myo- und Perikarditis | 1. PCR/Serologie 2. Erregerisolation | |
| Poliomyelitis-Virus Typ 1–3 | Poliomyelitis | biphasischer Verlauf mit katarrhalischer Vorphase und paralytisch-meningitischem Stadium | 1. Serologie 2. PCR | Letalität 10%, Restparesen bei ca. 30% |
| ECHO-Viren | M, ME | Gastroenteritis, Konjunktivitis, Exanthem, gelegentlich Leberbeteiligung, gutartige ME | 1. PCR/Serologie 2. Erregerisolation | vorwiegend gutartiger Verlauf |
| Reisekrankheiten | z. B. Eastern Equine Encephalitis (EEE), West-Nile-Virus-Enzephalitis, japanische Enzephalitis, St.-Louis-Enzephalitis | | | |
| Arenaviren | | | | |
| LCM-Virus (lymphozytäre Choriomeningitis) | ME, MM Übertragung durch Nagetiere | langes Prodromalstadium mit Müdigkeit, Rücken- und Muskelschmerzen | 1. Serologie 2. PCR | gelegentlich schwerer Verlauf, Letalität 2,5% |
| Herpesviren | | | | |
| HSV-1 | M, ME | typische fokale Enzephalitis mit Befall des Temporallappens | 1. PCR 2. ASI | Letalität 80%, seit Möglichkeit der antiviralen Behandlung < 20%, jedoch häufig Residualschäden |
| Varizella-zoster-Virus (VZV) | ME, Zerebellitis, Vaskulitis | meist 1–2 Wochen nach Windpockeninfektion, Zoster ophthalmicus | 1. PCR 2. ASI | Letalität 5–10%, Residualschäden bei 20% |
| | Zosterganglionitis, -radikulitis, selten -myelitis | Herpes-zoster-Exanthem | s.o | postherpetische Neuralgie in 10%, gehäuft bei Älteren |
| Epstein-Barr-Virus (EBV) | M, ME (Hirnstamm-enzephalitis), Zerebellitis, Polyneuritis | Mononukleosis infectiosa (Pfeiffer-Drüsenfieber) | 1. PCR 2. Serologie | meist gutartig, Letalität 2–5% |
| Zytomegalie-Virus (CMV) | ME, Myelitis (oft Reaktivierung nach Immunsuppression oder Knochenmarkstransplantation, Polyneuritis) | 50–60% der Bevölkerung seropositiv, manchmal mit Hepatitis, Myokarditis, Pneumonie | 1. PCR 2. ASI und Antigen-nachweis im Blut | schwerer Verlauf bei Immunsupprimierten, tritt auf mit (CMV-Pneumonie, -Colitis, -Retinitis) oder ohne systemischen Befall |

Fortsetzung siehe folgende Seite

Tabelle 1

(Fortsetzung)

| | neurologische Manifestation* | klinische Besonderheiten | Diagnostik 1. und 2. Wahl | Verlauf |
|--|------------------------------|--|---|--|
| Paramyxoviren | | | | |
| Influenza-A und -B-Virus | ME und parainfektöse ME | Grippe, Bronchitis, Pneumonie, Myalgien, Exanthem | 1. Serologie 2. PCR | meist gutartiger Verlauf, gelegentlich schwerer Verlauf, Letalität 10% |
| Mumpsvirus | M, ME | gelegentlich Meningitis, vorher Parotitis, Orchitis, Pankreatitis, Oophoritis | 1. ASI 2. PCR | |
| Masernvirus | parainfektöse Enzephalitis | 2.–5. (bis 33.) Tag nach makulopapulösem Exanthem, manchmal Bronchopneumonie | 1. ASI 2. PCR | Letalität 10–20%, Defektheilung bei 50% |
| Rhabdoviren | | | | |
| Rabies (Tollwut) | Tollwut (Lyssa)-Enzephalitis | Prodromalstadium mit Kopfschmerz, Fieber, Exzitationsstadium mit Erregungszuständen, paralytisches Stadium und Tod | 1. PCR 2. Abklatschpräparat der Kornea | Mortalität 100% |
| * M: Meningitis, ME: Meningoenzephalitis, MM: Meningoenzephalomyelitis, ASI: Antikörperspezifikationsindex, s. S. 138. | | | | |

Klinik

Die klinischen Symptome einer viralen Enzephalitis sind immer diagnostisch wegweisend, andererseits aber nur selten hinreichend spezifisch.

In bis zu 60% der Fälle geht einer akuten viralen Enzephalitis ein Prodromalstadium voraus, meist mit Abgeschlagenheit, grippalem Infekt oder gastro-intestinalen Beschwerden. In vielen Fällen setzen die Symptome akut aus voller Gesundheit ein und erreichen bereits am ersten Tag ihren Höhepunkt.

Leitsymptome. Die Leitsymptome der Enzephalitis sind neben *Fieber* (70%) und *Kopfschmerzen* meist eine *veränderte Bewusstseinslage* (Somnolenz, Koma), *Verhaltensauffälligkeiten* (Desorientiertheit, Psychosen) sowie fokale oder diffuse neurologische Symptome (bei jeweils 20% Halbseitensymptome, Dysphasie/Aphasie und Hirnstamm-/Kleinhirnstörung, bei 50% epileptische Anfälle).

Oft fällt bei der neurologischen Untersuchung eine begleitende meningeale Reizung (ca. 60%) als Zeichen der *Meningoenzephalitis* auf. Leitsymptome einer viralen Meningoenzephalitis sind Fieber, Kopfschmerzen,

Bewusstseinsbeeinträchtigung und fokale-neurologische Ausfälle. Hautveränderungen können Hinweise auf eine Masern-, Röteln- oder Varizella-zoster-Enzephalitis sein.

Die meningeale Reizung und die erhöhte Temperatur können bei Säuglingen, immunschwachen Patienten oder älteren Menschen fehlen.

Symptomatik. Die Symptomatik hängt von der Lokalisation und dem Entwicklungstempo des entzündlichen Prozesses ab. Die Enteroviren führen z. B. zu einem Befall des Hirnstamms mit dem klinischen Bild einer Rhombenzephalitis, das Herpes-simplex-Virus (HSV) betrifft dagegen vor allem die Temporallappen.

Bei schwerem Verlauf kann es innerhalb weniger Tage aufgrund einer zytotoxischen Hirnschwellung mit konsekutiv erhöhtem intrakraniellen Druck zum Tod kommen. Etwa ein Drittel der Fälle akuter Enzephalitiden wird zeitweilig auf der Intensivstation behandelt. Die häufigsten Indikationen zur intensivmedizinischen Behandlung sind die Bewusstseinsstörung, epileptische Anfälle, erhöhter Hirndruck durch die rasche Ödemreaktion sowie Schluck- und Atemantriebsstörungen.

■ Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE)

Die HSVE ist die häufigste sporadische virale Enzephalitis in hiesigen Breitengraden (5 : 100 000) [4]. Bevorzugt betroffen ist der Temporallappen, verbunden mit einem erheblichen Ödem und hämorrhagischen Nekrosen. Bei Erwachsenen ist das HSV Typ 1 in 95% der Fälle verantwortlich für die letal verlaufenden sporadischen viralen Enzephalitiden [5]. Ursache der Erkrankung ist meist eine Reaktivierung des latent im menschlichen Körper vorliegenden Virus.

Das Auftreten eines Herpes labialis korreliert jedoch nicht mit dem Auftreten einer Herpes-Enzephalitis.

Die Symptome der HSVE entsprechen denen einer viralen Meningoenzephalitis, wobei Aphasien, Krampfanfälle, Parästhesien oder kognitive Störungen häufiger mit einem erhöhten Hirndruck oder gar Herniationen einhergehen. Daher kann die HSVE einen schweren Verlauf mit letalem Ausgang nehmen. Ohne spezifische Therapie endet sie in 80% der Fälle tödlich. Eine spezifische frühzeitige Therapie kann die Mortalität auf 20% senken, wobei ein Großteil der Überlebenden (90%) jedoch leichte bis schwere kognitive Defizite zurückbehält [6].

■ Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Die FSME gehört zur Gruppe der Arbovirosen und wird durch den Stich der Zecke *Ixodes ricinus* übertragen. Aufgrund des Entwicklungszyklus der Zecke tritt die Erkrankung vorwiegend saisonal von März bis Oktober auf.

Durchseuchte Zeckenpopulationen finden sich vornehmlich in Süddeutschland, Österreich, Tschechien, Ungarn und der Slowakei [7]. In den Jahren 2001–2004 wurden durchschnittlich 262 Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet, 2005 waren es bereits 431 Erkrankungen und 2006 dann 541 Fälle.

Dieser Anstieg unterstreicht, wie wichtig ein vollständiger Impfschutz ist.

Derzeit wird in Studien untersucht, ob die Schwere der Erkrankung als Ausdruck einer gesteigerten Neurovirulenz zunimmt.

Zur klinischen Manifestation kommt es nur in 30% der Fälle. Es werden meningitische (50%), meningoenzephalitische (40%) und myelitische (10%) Verlaufsformen beobachtet. Das pathologische Korrelat ist eine fleckförmige Polioenzephalitis mit meningealer Beteiligung. Hauptmanifestationsorte sind Hirnstamm,

Diencephalon, Kleinhirn, Kortex und Vorderhörner des Hals- und oberen Thorakalmarks. Je nach der Verteilung der Herde werden Hirnnervenausfälle, Kleinhirnzeichen, spastische und schlaffe Lähmungen, Krampfanfälle, Hyperkinesien und Myoklonien beobachtet.

Der meist biphasische Krankheitsverlauf beginnt mit einer 3–7 Tage andauernden grippeähnlichen Prodromalphase. Die Letalität einer manifesten Erkrankung beträgt beim westlichen Erregersubtyp 1–2% (bei der myelitischen Form 20%), beim östlichen Subtyp 20%. Bei 27% der Patienten finden sich lang anhaltende neuropsychologische oder neurologische Defizite.

■ Herpes-zoster (VZV)-Enzephalitis

Die tatsächliche Inzidenz der Herpes-zoster-Enzephalitis ist nicht bekannt. Gefährdet durch schwere Verläufe sind immunsupprimierte Patienten, CMV-seronegative Transplantatempfänger (reduzierte Antikörperbildung) und Malignompatienten während einer Chemotherapie. Ein besonders hohes Risiko besteht für AIDS-Patienten im Stadium IV (Chorioretinitis).

Die VZV-Enzephalitis tritt geschätzt bei 1–2 von 10 000 Fällen einer VZV-Infektion auf, meist 1–2 Wochen nach dem typischen Exanthem.

Zu den typischen Manifestationen zählt eine Meningoenzephalitis oder Zerebellitis im Anschluss an eine Windpockeninfektion. Insbesondere bei Abwehrgeschwächten kann eine Enzephalitis auch im Rahmen einer Zosterneuritis (Gürtelrose) vorkommen, die als Polioenzephalitis oder seltener als multifokale Leukenzephalopathie verlaufen kann.

Diagnostik

Blutbild. Gelegentlich findet sich bei Patienten mit viraler Meningoenzephalitis im Labor eine Leukopenie.

Liquoruntersuchung. Die obligatorische Liquoruntersuchung ist bei viraler Meningitis oder viraler Enzephalitis durch eine lymphozytäre Pleozytose charakterisiert – häufig mit initialem granulozytärem Zellbild. Die Zellzahl liegt meist zwischen 20–1500/ μ l – doch mitunter können auch Werte bis 3000 Zellen/ μ l nachgewiesen werden. Der Liquor selbst ist dabei klar, zeigt gewöhnlich eine leichte Eiweißerhöhung (< 150 mg/l) und oft einen erhöhten Quotienten aus Liquor- und Serumglucose (> 60%) [8].

Praxistipp

Typische Liquorbefunde bei viraler Meningoenzephalitis

- Zellen: Pleozytose: 20 – 1500/μl (selten < 3000)
- Zytologie: anfangs granulozytär, später mononukleär
- Protein: meist < 150 mg/l (selten bis 500 mg/dl)
- Lactat: < 2,5 mmol/l
- Glucose: > 60 (Liquor/Serum in Prozent)

Bei Virusenzephalitis kann anfangs die Zellzahl normal sein und in bis zu 40 % der Fälle eine Eiweiß-erhöhung im Liquor fehlen.

Mit der Liquor-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) können Genombestandteile diverser Erreger, z. B. HSV-1, EBV, CMV, VZV und Enteroviren, nachgewiesen werden. Sie ist daher der Goldstandard zur Diagnostik der Virusenzephalitiden. Die Ergebnisse liegen bereits nach rund 24 Stunden vor. Die Liquor-PCR hat für HSV-1 eine Spezifität von nahezu 95 % [5,9].

Auch wenn die PCR rund um die Uhr erhältlich ist, darf in der Akutsituation keinesfalls auf das PCR-Ergebnis gewartet werden. Bei Verdacht auf eine virale Enzephalitis muss probatorisch antiviral behandelt werden.

Mit dem Antikörperspezifikationsindex (ASI) lässt sich die lokale Synthese erregerspezifischer Antikörper berechnen [10]:

$$\text{ASI} = \frac{\text{spezifische Antikörper im Liquor} \times \text{Serum-IgG}}{\text{Liquor-IgG} \times \text{spezifische Antikörper im Serum}}$$

Erregerspezifische Antikörper können allerdings über Jahre im Liquor persistieren und zur Fehldiagnose einer ZNS-Infektion führen [11].

MRT. Meist sind mit der neuroradiologischen Bildgebung Differenzialdiagnosen, die ggf. einer neurochirurgischen Intervention bedürfen (z. B. Hirnabszesse, Hirninfarkte, zerebrales Lymphom; Tab. 2), gut zu unterscheiden. Eine entscheidende Rolle spielt die zerebrale Bildgebung auch zur Verlaufskontrolle bei einem steigenden Hirndruck, wenn eine Entscheidung über die Anlage einer externen Ventrikeldrainage getroffen werden muss.

Bei der HSVE erkennt man typischerweise in der MRT im T2w Bild oder in der FLAIR-Sequenz signalintensive Läsionen in den medialen Temporallappen, den infe-

Tabelle 2

Differenzialdiagnosen der viralen Meningoenzephalitis

- vaskuläre Erkrankungen (Vaskulitis, zerebraler Infarkt, Sinus-/Venenthrombose)
- Abszess und Empyem
- Pilzinfektionen (Kandidose, Kryptokokkose, Aspergillom)
- parasitäre Infektionen (Malaria, Neurozystizerkose, Toxoplasmose)
- Rickettsien-Infektionen (Q-Fieber, Rocky Mountain spotted fever)
- Tuberkulose
- Tumoren (Metastasen, Meningeosis)
- toxische Enzephalopathie
- subdurales Hämatom
- systemischer Lupus erythematodes
- limbische Enzephalitis
- ADEM (Akute disseminierte Enzephalomyelitis)
- Prionen-Erkrankungen

rioren Frontallappen und in der Insel, welche ödematösen Veränderungen entsprechen [12,13]. Auch kann es in diesen Regionen zu einer Kontrastmittelaufnahme kommen.

EEG. EEG-Veränderungen bei viraler Enzephalitis sind in der Regel weniger spezifisch als sensitiv und zeigen häufig diffuse Abnormitäten. Bei einer durch die Liquor-PCR bestätigten HSVE kann in bis zu 90% eine auf den Temporallappen beschränkte Spike- und Slow-wave Aktivität im EEG nachgewiesen werden, was aber unspezifisch ist.

Therapie

Symptomatische Therapie. Bei den meisten viralen Enzephalitiden ist die Therapie symptomatisch ausgerichtet, was in der Regel eine intensivmedizinische Betreuung und Überwachung einbezieht. Hierzu gehören:

- Prophylaxe bzw. adäquate Behandlung eines erhöhten Hirndrucks (Oberkörperhochlagerung mit 30–45°, Intubation, Sedierung, Normoventilation, Osmo- und Kreislauftherapie),
- Fiebersenkung,
- Kontrolle von Elektrolyt- und Wasserhaushalt,
- engmaschige Kontrolle der Atmungsparameter.

Eine Isolation der Erkrankten ist in der Regel nicht notwendig. Bei schwer verlaufenden bakteriellen Meningitiden (Pneumokokken) kommt es häufiger zu endogener HSV-Reaktivierung (Herpes labialis).

Trepanation. Bei schweren Verläufen aufgrund einer fokalen Hirnswellung kann im Einzelfall eine osteoklastische Trepanation ein gutes Ergebnis bringen [14]. Insbesondere kann bei klinischen oder neuroradiologischen Zeichen einer Hirnstamm-Kompression eine neurochirurgische Dekompression für ein sehr gutes neurokognitives Outcome sorgen [15]. Als Besonderheit in der intensivmedizinisch-supportiven Therapie bei viralen ZNS-Infektionen kann in diesem Zusammenhang ggf. die Anlage einer externen Ventrikel-drainage (eVD) oder eine Hirndrucksonde bei z.B. Liquorzirkulationsstörungen erforderlich werden.

Antikonvulsive Therapie. Eine antikonvulsive Therapie ist bei Anfällen oder klinischem Verdacht auf

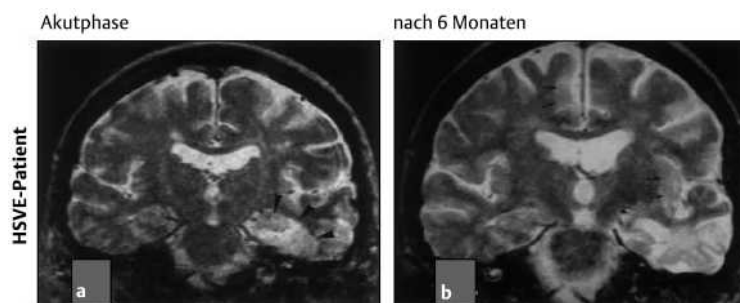


Abb. 1 PD-gewichtete Sequenz bei HSVE mit rechts mesio-temporopolarer Läsion.

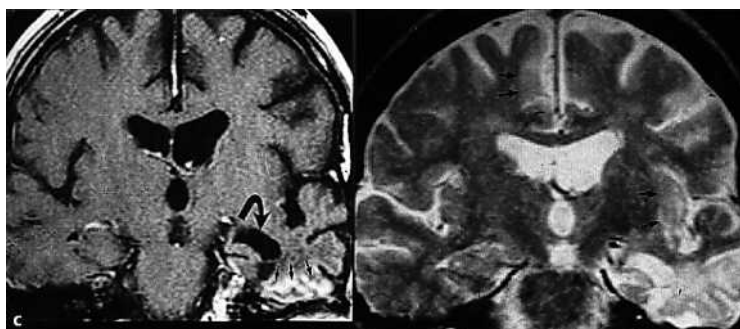


Abb. 2 DWI-gewichtete Sequenz bei HSVE mit Diffusionsstörung im linken medialen Temporallappen bei positiver HSV-DNA-PCR.

nicht-convulsive Anfälle indiziert und beinhaltet Präparate wie z. B. Carbamazepin.

Antivirale Therapie. In neueren Studien zeigte der Kapsidblocker Pleconaril bei Enterovirusinfektionen vielversprechende Ergebnisse (Verkürzungsdauer der Symptome) bei guter oraler Bioverfügbarkeit. [16].

Bei klinischem Verdacht auf eine Herpes-simplex-Enzephalitis sollte umgehend eine Therapie mit i. v. verabreichtem Aciclovir eingeleitet werden (10 mg/kgKG alle 8 Stunden über 14 Tage).

Aciclovir hemmt die DNA-Synthese der Herpesviren und ist überwiegend bei HSV-1 und HSV-2, weniger bei VZV wirksam. Patienten mit Immundefekten oder mangelndem Ansprechen auf die Therapie können mit einer höheren Dosierung und einer längeren Therapiedauer (21 Tage) behandelt werden [17]. Bei der seltenen Aciclovir-Resistenz oder Unverträglichkeit kann man als Alternative Vidarabin oder Foscarnet einsetzen.

Bei möglicher, aber nicht gesicherter HSVE, wird ebenfalls eine i. v. Therapie mit Aciclovir über 10 Tage mit anschließend oraler Gabe für weitere 4 Tage empfohlen. Bei Nachweis einer anderen Diagnose kann die Therapie mit Aciclovir beendet werden.

Praxistipp

Aciclovir-Therapie (Zovirax)

- Dosierung: 10 mg/kgKG i. v. alle 8 h, Infusionsdauer 1 h
- bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung:
 - bei Kreatinin-clearance 25–50 ml/h: Dosierungsintervall alle 12 h
 - bei Kreatinin-clearance 25–10 ml/h: Dosierungsintervall alle 24 h
 - bei Kreatinin-clearance < 10 ml/h: halbe Dosis alle 24 h
- Nebenwirkungen: Hautausschlag, Schwindel, Verwirrheitszustand, Schläfrigkeit, Psychose, Krampfanfall, Kopfschmerzen, Niereninsuffizienz
- Tagestherapiekosten: 311,90 €
- Bemerkungen:
 - optimale Therapiedauer unbekannt, üblich sind 10–14 Tage
 - pro Gramm Aciclovir sollte der Patient 1 l Flüssigkeit ausscheiden
 - Probenecid hemmt die Ausscheidung

Kernaussagen

Meist entstehen Infektionen des zentralen Nervensystems auf dem Boden einer Allgemeininfektion, die bei zerebraler Manifestation zu einer Enzephalitis, Meningitis, Myelitis, Radikulomyelitis oder zu isolierten Hirnnervenläsionen führen kann. Die häufigste entzündliche Erkrankung des ZNS ist die virale Meningitis, welche meist recht blande verläuft. Bei stärkeren Bewusstseinsstörungen (z. B. Sopor, Koma), Krampfanfällen oder anderen fokal-neurologischen Symptomen muss bei ZNS-Erkrankungen durch Viren an eine Beteiligung des Hirnparenchyms

gedacht werden. Abhängig vom Erreger und Immunstatus des Patienten kann die virale Meningoenzephalitis sogar einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und schwere Folgeschäden verursachen. Akute virale Enzephalitiden können durch eine Vielzahl von Viren ausgelöst werden, wobei die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) aufgrund ihres Schweregrades die wichtigste ist. Sie spricht gut auf eine spezifische Aciclovir-Therapie an. Bereits beim Verdacht auf eine HSVE sollte unverzüglich eine i. v. Therapie mit Aciclovir begonnen werden, da damit

eine Reduktion der Mortalität von 80% auf 20% erreicht werden kann. Die neuroradiologische Diagnostik mit der MRT ermöglicht häufig eine Unterscheidung der Enzephalitis von einem Hirnabszess oder Hirninfarkt. Darüber hinaus ermöglicht eine Analyse des Liquors mit virusspezifischer DNA-PCR häufig den Nachweis des Virus. Bei den meisten viralen Enzephalitiden ist die Therapie symptomatisch ausgerichtet, wobei dies häufig eine intensivmedizinische Betreuung beinhaltet.

Aciclovir ist ein relativ nebenwirkungsarmes Medikament, die Dosierung muss jedoch an die Nierenfunktion angepasst werden, da eine renale Toxizität nicht auszuschließen ist.

Kombinationstherapie. Bei der Pathogenese der Herpesenzephalitis spielen auch Autoimmunmechanismen eine wichtige Rolle. Unter einer kombinierten Therapie mit Aciclovir und Dexamethason scheint das Outcome besser zu sein als unter alleiniger Aciclovir-Therapie [18]. Dies wird derzeit in der GACHE-Studie (German Trial of Aciclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis, <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/GACHE-Studie.4223.0.html>) untersucht.

Therapiekontrolle. Die antivirale Therapie reduziert die Zahl der Viruskopien im Liquor. In den meisten Fällen führt die Aciclovirgabe somit zu einer raschen Reduktion der Antigenkonzentration im Liquor, sodass in den meisten Fällen innerhalb von 15 Tagen die Liquor-PCR negativ ausfällt [19]. Bei persistierend positiver Liquor-PCR sollte an eine zusätzliche oder alternative antivirale Therapie gedacht werden.

Über die Autoren

Sanjay Menon



Dr. med. Jahrgang 1977. Studium der Humanmedizin an der Universität Frankfurt a. M. und an der Tufts University School of Medicine (TUSM), Boston, USA, mit weiteren Studienaufenthalten in New York und San Francisco, USA, Melbourne, Australien, Bangalore, Indien, und Basel, Schweiz. 2006 Promotion.

2005 – 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Assistenzarzt am Institut für Neuroradiologie der Universitätsklinik Frankfurt a. M. Seit Oktober 2006 Assistenzarzt an der neurologischen Klinik am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt. 2008 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin. Aktuelle Projekte: Projektmanager GACHE-Studie, Uniklinik Heidelberg.

Uta Meyding-Lamadé



Prof. Dr. med. Jahrgang 1961. Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg, Glasgow, London (Queen's Square) und Memphis University of Tennessee, USA. AIP in der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Heidelberg, im Anschluss Facharztausbildung in der neurologischen Abteilung bei Prof.

Hacke. 1999 Facharztprüfung. 2000 Habilitation, Oberärztin der Universitätsklinik Heidelberg. 2003 geschäfts-

führende Oberärztin. Seit 2005 Chefärztin der neurologischen Abteilung des Krankenhauses Nordwest in Frankfurt. 2005 Ernennung zur Professorin. Aktuelle Projekte: GACHE-Studie, Heidelberger Boxer-Studie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. U. Meyding-Lamadé
Neurologische Klinik
Krankenhaus Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2–26
60488 Frankfurt am Main
E-mail: meyding-lamade.uta@khnw.de

Literatur

- 1 Lee Bonita E. Aseptic meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007; 20: 272 – 277
- 2 Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57 – 63
- 3 Kennedy PGE. Viral Encephalitis. *J Neurol* 2005; 252: 268 – 272
- 4 Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242 – 250
- 5 Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 237 – 238
- 6 Utley TF, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson NE. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 180 – 189
- 7 Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 [Suppl 33]: 58 – 61
- 8 Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 2003; 26: 1 – 28
- 9 Baringer JR. Herpes Simple virus encephalitis. In: Davis LE, Kennedy PGE (eds). *Infectious Diseases of the Nervous System*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2002: 139 – 164
- 10 Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 1992; 1: 28 – 37
- 11 Jakobi C, Reiber H. Quantification of the specific and polyspecific intrathecal immune response in herpes simplex encephalitis, subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002; 9 [Suppl 2]: 132 – 133
- 12 Davis LE. Diagnosis and treatment of acute encephalitis. *Neurologist* 2000; 6: 145 – 159
- 13 Heiner L, Demaerel P. Diffusion-weighted MR imaging findings in a patient with herpes simplex encephalitis. *Eur J Radiol* 2003; 45: 195 – 198
- 14 Schwab S, Junger E, Spranger M, Dorfler A, Albert F, Steiner HH, Hacke W. Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology* 1997; 48: 412 – 417
- 15 Adamo MA, Deshaies EM. Emergency decompressive craniectomy for fulminating infectious encephalitis. *J Neurosurg* 2008; 108: 174 – 176
- 16 Florea NR, Maglio D, Nicolau DP. Pleconaril, a novel antipicornaviral agent. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 339 – 348
- 17 Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 [Suppl 10]: i10 – i15
- 18 Kamei S. Trends in the management of herpes simplex encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 2006; 46: 950 – 953
- 19 Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 169 – 178

CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Sie können uns die entsprechenden Antworten entweder online unter <http://cme.thieme.de> oder durch das CME-Teilnahmeheft hinten in dieser Zeitschrift zukommen lassen. Jeweils eine Antwort ist richtig.

Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

1

Wodurch wird die häufigste sporadische Virusenzephalitis ausgelöst?

- A Epstein-Barr-Virus
- B Herpes-simplex-Virus
- C HIV
- D Zytomegalievirus
- E Masernvirus

2

Bei welchen der folgenden Symptome sollte an eine Enzephalitis gedacht werden?

- A Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Meningismus
- B Schwindel, Muskelschmerzen, Sehstörungen
- C Fieber, Kopfschmerzen, Aphasie
- D Erbrechen, Parästhesien, Tinnitus
- E Tachykardie, makulöses Exanthem, Keratokonjunktivitis

3

Welche Aussage ist falsch?

- A Der retrograde axonale Transport ermöglicht manchen Viren den Zutritt in das ZNS
- B Bei Enzephalitis gehen in der Regel die infizierten Neuronen zugrunde
- C Offenbar können Viren die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht überwinden
- D Der häufigste Weg der Viren nach Infektion in das ZNS ist der lymphatische
- E Das Ausmaß der Virämie und der Immunstatus des Patienten sind für den ZNS-Befall verantwortlich

4

Was macht bei einer HSV-Enzephalitis häufig eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich?

- A intrakranielle Druckerhöhung, epileptische Krampfanfälle und Herniation
- B ischämische Hirninfarkte
- C hohes Risiko einer Hirnblutung
- D Psychose
- E hohes Fieber

5

Welche Aussage ist richtig?

- A Die FSME geht beim westlichen Erregertyp mit einer hohen Letalität von ca. 40% einher
- B Die VZV-Enzephalitis hat keinen Zusammenhang mit einer Windpockeninfektion
- C Eine frühzeitige spezifische Therapie bei HSV-Enzephalitis kann die Mortalität um 60% senken
- D Ein Herpes labialis erhöht das Risiko, an einer HSV-Enzephalitis zu erkranken, um ein Vielfaches
- E In den letzten Jahren ist ein Rückgang der FSME-Erkrankungen in Deutschland zu verzeichnen

6

Was zeigt der typische Liquorbefund bei einer viralen Meningoenzephalitis?

- A Pleozytose mit über 3000 Zellen/ μ l, Glucose über 60% (L/S), ausschließlich granulozytäres Zellbild
- B normale Zellzahl, Lactat 1,0 mmol/l, Protein über 500 mg/dl
- C Pleozytose mit 20–1500/ μ l, Glucose über 60% (L/S), Protein unter 150 mg/dl
- D lymphozytäres Zellbild, Lactat über 2,5 mmol/l, Protein 1500 mg/dl
- E Zellzahl 40/3 Zellen, Glucose 20% (L/S), erhöhtes Protein

CME-Fragen

Virale Enzephalitis/Meningitis

7

Was ist der Goldstandard in der Diagnostik der Virusenzephalitiden?

- A Western Blot
- B ELISA
- C Liquor-PCR der Virus-DNA
- D FACS-Analyse
- E Immunfixation

8

Was ermöglicht die kraniale MRT?

- A Unterscheidung zwischen bakterieller Meningitis und viraler Enzephalitis
- B Diagnose der HSVE mit letzter Sicherheit
- C genaue Prognose einer Virusenzephalitis
- D rechtzeitiges Erkennen von Komplikationen, z. B. eines Hydrozephalus
- E MRT macht eine Liquorpunktion überflüssig

9

Welche Aussage ist falsch?

- A Die meisten viralen Enzephalitiden haben eine spezifische Therapie
- B Die HSV-Enzephalitis ist eine der wenigen viralen Enzephalitiden mit spezifischer Therapie
- C Eine intensivmedizinische Betreuung mit Hirndrucktherapie und Intubation ist bei viralen Meningoenzephalitiden häufig notwendig
- D Bei Krampfanfällen bei einer Enzephalitis ist eine antikonvulsive Therapie indiziert
- E Bei schwerem Verlauf kann eine osteoklastische Trepanation notwendig werden

10

Welche Aussage trifft zu?

- A Aciclovir hat starke Nebenwirkungen
- B Eine Resistenz gegen Aciclovir ist häufig
- C Pleconaril heilt häufig Meningoenzephalitiden ohne Residualschäden
- D Bei Verdacht auf eine HSV-Enzephalitis sollte umgehend eine Aciclovir-Therapie begonnen werden
- E Eine Virusenzephalitis ist immer letal