

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Virale Meningoenzephalitis



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Uta-Meyding-Lamadé, Frankfurt

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: Oktober 2014

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 25.08.2015

Gültig bis: 29. September 2017

Kapitel: Entzündliche und erreggerbedingte Krankheiten

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

## Korrespondenz

[meyding-lamade.uta@khnw.de](mailto:meyding-lamade.uta@khnw.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Das Medikamentenspektrum für Viruskrankheiten wurde in den letzten Jahren erweitert. Zu nennen sind die Neuraminidase-Hemmer 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. Der Canyon-Blocker Pleconaril zur empirischen Behandlung der Enterovirus-Enzephalitis steht nicht mehr zur Verfügung.
- [ Für die Therapie der durch Influenza-Viren bedingten ZNS-Infektionen können mit den Neuraminidase-Hemmern klinisch wirksame Medikamente eingesetzt werden (CDC 2009). Die Empfindlichkeit der zirkulierenden Virusstämme wird im Rahmen nationaler und internationaler Surveillance-Systeme überwacht.
- [ Für die Differentialdiagnostik 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) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt.
- [ 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 5350 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 Marokkotouristen nach einem Hundebiss auf (RKI 15, 2009). Zuvor waren Patienten im Rahmen einer Transplantation von infizierten Spenderorganen erkrankt, die von einer Indientouristin stammten. Bei Erhebung der Auslandsanamnese sollte stets daran gedacht werden, dass Tollwut eine variable Inkubationszeit von 3 Wochen bis 3 Monate, in Einzelfällen bis zu mehreren Jahren hat. Nach den Kriterien der Weltorganisation der Tiergesundheit gilt Deutschland seit Ende 2008 als frei von klassischer Tollwut. Bei einheimischen Fledermäusen kommen ebenfalls Tollwut-Viren vor, die zu Infektionen und Erkrankungen des Menschen führen können. Im August 2010 ereignete sich der letzte Fall von Fledermaus-Tollwut in Rheinland-Pfalz.
- [ Differentialdiagnostisch 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).
- [ Ebola: Der Ebola-Ausbruch in Westafrika hat seit Ende Dezember 2013 8371 Todesopfer gefordert, insgesamt wurden 21.171 davon 13.397 Labor-bestätigte 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](http://www.rki.de)).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [ Der Verdacht auf eine Virus-Enzephalitis basiert auf Anamnese/Fremdanamnese, klinischer Untersuchung und der Untersuchung des Liquors sowie auf dem Erregernachweis (gemäß den Leitlinien in der Liquordiagnostik der DGLN (Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie, DGLN).
- [ 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 Zoster-Enzephalitis eingesetzt werden, Ganciclovir und Foscarnet bei der Cytomegalie-Virus (CMV) Enzephalitis. Eine Wirksamkeit von Kortikoiden als begleitende Therapie ist bisher nicht erwiesen.
- [ Patienten mit akuten viralen Enzephalitiden sollten auf der Intensivstation betreut werden.
- [ Die blande Virusmeningitis soll symptomatisch antipyretisch und analgetisch behandelt werden.

## Einleitung

### 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 Enteroviren. Die Prognose hängt wesentlich von der Art des Erregers ab, zudem vom Allgemeinzustand und Alter des Patienten. Die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (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 Viruskrankheiten 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). Die 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 Neuraminidase-Hemmer (De Clerq 2002) eröffneten neue therapeutische Optionen für Krankheiten durch Orthomyxoviren (Rotbart 2000). Peramivir für eine i.v.-Anwendung ist nur über die Auslandsapotheke erhältlich.

## 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  $\mu$ l) 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, aphatische 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
<b>Aseptische Meningitis</b>	Kopf-/Nackenschmerzen, Fieber, Meningismus, Licht-/Lärmscheu, Abgeschlagenheit, Myalgien	<b>Coxsackievirus</b> , ECHO-Virus, Adenovirus, <b>HSV-2</b> , <b>VZV</b> , Phlebovirus (Toskana-Fieber/Italien), Polioviren, Masern, <b>FSME</b> , <b>Mumps</b> , EBV, Röteln, Enterovirus 71, <b>HIV</b> , Parvovirus B19, HHV-6, Denguevirus,
<b>Meningoenzephalitis</b>	Wie aseptische Meningitis; zusätzlich: Vigilanzstörungen, delirante Syndrome, epileptische Anfälle, Aphasie, Apraxie, Hemiparesen, kognitive Störungen. Komplikationen: Status epilepticus, Hirnödem	<b>HSV</b> , <b>VZV</b> , Adenoviren, <b>FSME</b> , Masern, <b>CMV</b> , Rabies, <b>Enterovirus 71</b> , Vaccinia, <b>HIV</b> , Lassavirus, Japanische Enzephalitis (JBV), West-Nile-Virus, Polioviren, Hantaviren
<b>Enzephalopathie</b>	[ Chronisch: Dementieller Abbauprozess. [ (Sub)akut: Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Bewusstseinsstörung	<b>HIV</b> , <b>Polyomaviren</b> (JCV), Gelbfieber, Hepatitis C, Lassa-Virus
<b>Hämorrhagisches Fieber (mit ZNS Beteiligung)</b>	Fieber, Kopf-, Bauch-, Muskelschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Schock, Nierenversagen, Meningismus, zerebrale Anfälle, Bewusstseinsstörungen, Zeichen der Koagulopathie	<b>Hantaviren</b> (z.B. Hantaan-, Puumalavirus), Filoviren (Marburg- und Ebolavirus)
<b>Hirnnervenparesen</b>	Ausfall einzelner Hirnnerven	<b>VZV</b> , <b>HSV</b> , <b>CMV</b> , <b>HIV</b> , <b>FSME</b> , Mumps, Polioviren, Hepatitis C-Virus
<b>Augenbeteiligung</b>	z.B. Chorioretinitis mit Sehstörungen und ggf. Augenschmerzen	<b>CMV</b> , <b>HSV</b> , <b>VZV</b>
<b>Slow-virus-Infektion des ZNS</b>	Verlauf in 4 Stadien: Wesensänderungen, Myoklonien und Krampfanfälle, choreoathetoide Bewegungsstörungen, Dezerebrationsstarre	<b>Masernvirus</b> , <b>Rubellavirus</b>

## Epidemiologie

Die Inzidenz der viralen ZNS-Infektionen liegt in den USA mit 10–20/100000 deutlich höher als die der bakteriellen Meningitis (Hammer 1992, Rotbart 2000). Zu den häufigsten Erregern zählen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echo-Viren), gefolgt von Mumps-Virus, Arboviren (Flavi-, Bunya- und Alpha-Viren), Herpesviren, HIV und dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV). Die aktive Mumps-Impfung 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 2013 verursachte das FSME-Virus in Deutschland 420 Erkrankungsfälle (RKI, Epidem. Bulletin 2014), in Österreich waren es 63, in der Schweiz 96 Patienten. Für die Röteln-Virus assoziierte Enzephalitis wird hier nur eine Zahl von 1/24.000 angegeben (Meyding-Lamadé et al. 2004). 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 Herpes-Enzephalitis auf immunpathogenetischer Basis („Hypersensitivity“) aus. Die Rabies (Tollwut) mit den Tierreservoirien Füchse, Hunde und Fledermäuse gilt bei uns als überwunden; weltweit sterben jährlich noch 35.000–100.000 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 (Brodth 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.

## Diagnostik

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

- [ Umgebungsfälle von Viruserkrankungen (Mumps, Varizellen, Polio)
- [ Insektenstiche (FSME, andere Arbovirus-Erkrankungen) oder Tierbisse (Rabies)
- [ Zugehörigkeit zu AIDS-Risikogruppen
- [ Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten, Organtransplantation (HIV, CMV, Parvo-Virus B19)
- [ Krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression (CMV, JCV, VZV, HHV 6, EBV, HSV1 u.2)
- [ Auslandsaufenthalte (weltweit verbreitet: Rabies-, Dengue-Virus; Italien: Toskana-Virus, östlicher Mittelmeer-Bereich: West-Nil Virus; Südostasien: Japanische Enzephalitis und Nipah-Virus-Infektionen, Nord- und Mittelamerika: West-Nil Virus, verschiedene Alpha-Virus-Enzephalitiden, Zentral- und Westafrika: Lassa-Virus)

Die Diagnostik stützt sich auf mikrobiologische und klinische Untersuchungen sowie 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 als neueres

Kriterium 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/ $\mu$ 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 nie 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):

$$\text{AI: (Antikörper im Liquor) x (Serum-IgG) / (Liquor-IgG) x (Antikörper im Serum)}$$

*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).

Folgende Nachweisverfahren stehen zur Verfügung (ENS Guidelines: Viral Meningoencephalitis, Steiner et al. 2010):

- [ 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.

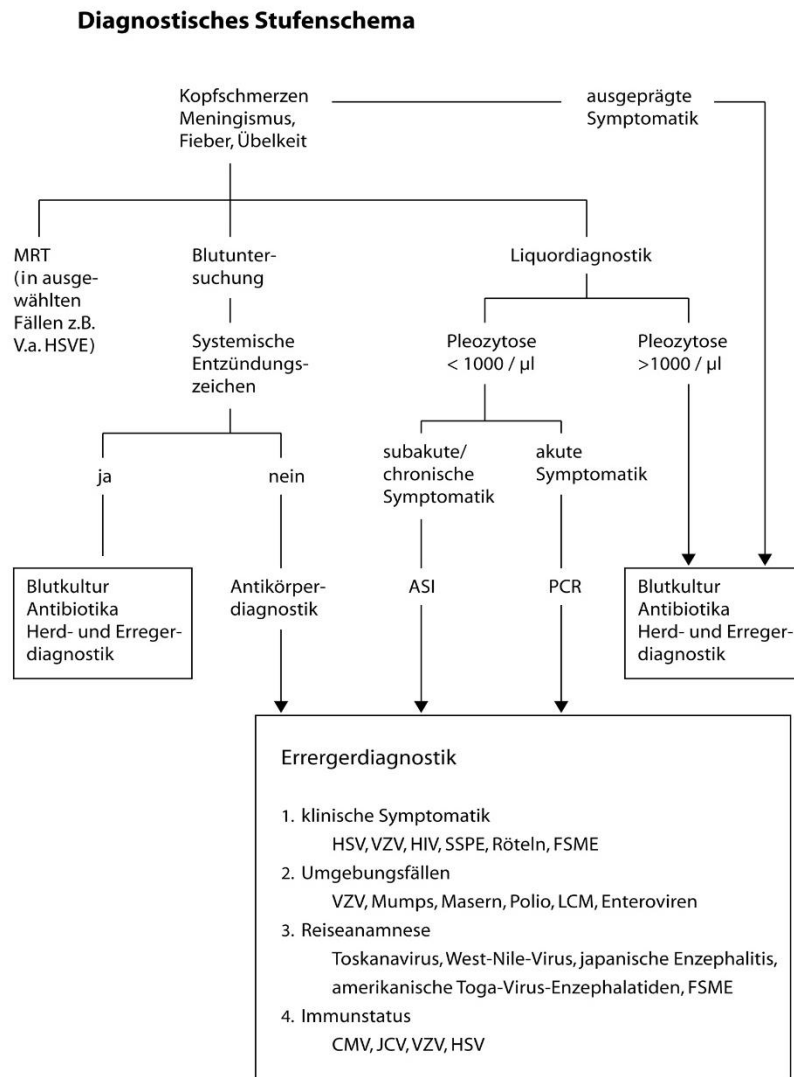
3. *Bildgebendes Verfahren* (MRT, nur ersatzweise CCT): Das MRT dient der Differentialdiagnose (Frage nach raumfordernden oder andersartigen entzündlichen Prozessen wie Abszessen oder der ADEM) und der Erfassung krankheitstypischer Verteilungsmuster des entzündlichen Prozesses (die CCT-Veränderungen kommen für die Diagnosestellung i.d.R. zu spät):



- [ Asymmetrischer Stammganglienbefall oft bei Arboviren (FSME, JEV)
- [ Temporobasale, periinsuläre und zinguläre kortikale Herde bei HSVE

4. *EEG-Befund*: Radermecker-Komplexe bei slow-virus-Krankheiten 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.**

Stufendiagnostik	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
<b>Stufe 1: spezifisch behandelbare Virusinfekte</b>		
Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/2)	DNS-PCR	AI (nach 2 Wochen)
Varizella-zoster-Virus (VZV)	DNS-PCR	AI (nach 2 Wochen)
Zytomegalievirus (CMV)	DNS-PCR	AI, Antigen (pp65)-Nachweis in Liquor und Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)	RNS-PCR, Blut-Serologie	AI
<b>Stufe 2: Viren bei denen potentiell wirksame Substanzen bekannt aber nicht verfügbar, nicht ausreichend erprobt oder noch nicht zugelassen sind</b>		
Epstein-Barr Virus (EBV)	DNS-PCR	spezielle Serologie
Echoviren, Coxsackieviren	RNS-PCR, Serologie	Erregerisolation
Nipah-Virus	RNS-PCR	Serologie
<b>Stufe 3: häufigere Viren (Westeuropa), die bisher nicht spezifisch behandelbar sind</b>		
Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (FSME)	Serologie in Blut und Liquor (AI)	RNS-PCR (früh!)
Adenoviren	Serologie	Erregerisolation
Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)	Serologie (AI)	DNS-PCR
Humane Herpesviren 7, 8 (HHV7/ 8)	DNS-PCR	Serologie
Influenza-Virus A und B, Parainfluenza	Serologie	RNS-PCR
Masern-Virus	Serologie (AI)	RNS-PCR
Rubella-Virus	Serologie (AI)	RNS-PCR
JC-Virus (Polyoma-Virusgruppe)	DNS-PCR	Serologie
<b>Stufe 4: (spezielle Konstellationen)</b>		
<i>A) spezielle klinische Syndrome</i>		
Schlaffe Paresen: Polio-Virus	Virusanzucht aus Liquor und Stuhl	RNS-PCR, Serologie
Spastische Paraparese: HTLV-1	RNS-PCR, Serologie	
Tollwutverdacht: Rabies-Virus	RNS-PCR	direkte Immunfluoreszenz
Kontakt mit Nagern: LCM-Virus	Serologie	PCR
Kontakt mit Ausscheidungen von Mäusen und Ratten: Hanta-Viren	Serologie (AI)	RNS-PCR
Hepatitis: Hepatitis-C-Infektion	RNS-PCR	Serologie
<i>B) Auslandsaufenthalt (siehe oben; ggf. Kontakt mit Tropeninstitut aufnehmen)</i>		

# Therapie

## 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 differentialdiagnostisch nicht sicher auszuschließen, wird empfohlen zunächst zusätzlich Antibiotika zu geben (z.B. Ceftriaxon 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 Rabies-Verdacht unmittelbar nach der Exposition, oder wenn die Übertragung einer schweren Virusinfektion aus epidemiologischen oder sonstigen Gründen nahe liegt).
4. Die empfohlenen allgemeinen Therapiemaßnahmen sind bei allen schwer verlaufenden Enzephalitiden gleich:
  - [ Hirnödembehandlung: Osmotherapeutika, der therapeutische Effekt der Entlastungstrepanation ist bisher nicht gesichert.
  - [ Glukokortikoide werden analog zu ihrem Einsatz bei der Pneumokokkenmeningitis aktuell bei der HSVE geprüft. Ihr Effekt konnte bisher nicht belegt werden, zumal eine Unterdrückung der körpereigenen Abwehr zu befürchten ist. Als ultima ratio sind höhere Glukokortikoiddosen bei kritischen Anstiegen des intrakraniellen Drucks vertretbar.
  - [ Eine antikonvulsive Therapie ist erst beim Auftreten von hirnorganischen Anfällen oder beim Status epilepticus indiziert (siehe DGN-Leitlinien „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 subkutanes 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 Temperatur-Management ist besonderer Wert zu legen.
5. Für einige Viruskrankheiten mit potentieller 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 Impfempfehlungen.

## Spezielle Therapie

### Herpes-simplex-Enzephalitis (HSVE)

Die HSVE 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 rhinenzephalische 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 (komplexfokal 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/ $\mu$ l auf; 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. 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 rekurrender 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 Frage nach dem Nutzen einer adjuvanten Kortisontherapie für das Outcome wird möglicherweise die mittlerweile abgeschlossene, aber noch in Auswertung befindliche GACHE-Studie (German Trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-Encephalitis) beantworten können. In einer weiteren Studie (CASG-204) wird überprüft, ob eine orale Anschluss-Therapie mit Valaciclovir über 90 Tage nach initialer Aciclovirgabe das Ausmaß der kognitiven Folgeschäden reduzieren kann

Dosierung: Aciclovir i.v. 3 mal 10 mg/kg für mindestens 14 Tage (auf ausreichende Hydratierung 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.

## Varizellen- und Zosterenzephalitis

Bei einer Varizelleninfektion (Windpocken) kommt es in etwa 0,1% der Erkrankungen zu ZNS-Manifestationen. Die Varizellen-Enzephalitis 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 (siehe Kapitel „Spezielle Therapie bei Herpes-simplex-Enzephalitis (HSVE)“) ist zu empfehlen, wenngleich hier keine größeren randomisierten Studien vorliegen (Wallace et al. 1992). Als alternative Therapie kann auch Brivudin, 15 mg/kgKG/Tag eingesetzt werden. Cave: die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil oder verwandten Substanzen ist kontraindiziert.

Für die Behandlung des unkomplizierten Zoster stehen folgende Präparate zur Verfügung: Aciclovir (5mal 800 mg oral für 7–10 Tage), Famciclovir (3mal 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 Zoster-Enzephalitis 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 Zoster-Enzephalitis 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
<b>Aciclovir/ Valaciclovir</b>	Herpes simplex-, Varicella-Zoster-, Herpes simiae-Virus	Epstein-Barr-Virus	Orale Bioverfügbarkeit 10–20%, Plasma-HWZ: 2–3 h, Intrazelluläre HWZ: 1–2 h
<b>Penciclovir/ Famciclovir</b>	Herpes simplex-, Varicella-Zoster-Virus	Herpes-simplex- Enzephalitis (keine Studie), Hepatitis B	Orale Bioverfügbarkeit 77%, Plasma- HWZ: 2h; intrazelluläre HWZ : 7–20 h
<b>Ganciclovir/ Valganciclovir</b>	Cytomegalie-Virus (CMV)	HSV, VZV, EBV, HHV 8, Herpes-simiae-Virus	Orale Bioverfügbarkeit: 8–9 %, Plasma-HWZ: 2,5 h; intrazelluläre HWZ: 12 h
<b>Foscarnet</b>	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
<b>Ribavirin</b>	Hantaan-Viren (hämorrhagisches Fieber), Hepatitis C (zusammen mit Interferon- $\alpha$ )	Hanta-Virus (pulmonale Syndrome), Masern, Para- influenza, Influenza A und B	Orale Bioverfügbarkeit: 32%, Plasma-HWS: 32 h; auch als Aerosol applizierbar
<b>Interferon-<math>\alpha</math></b>	Hepatitis B und C, HHV 8		Orale Verfügbarkeit: 0% (nur i.v.-Gabe !), Plasma-HWZ: 2–3 h
<b>Cidofovir (mit Probenecid)</b>	CMV-Retinitis*	HSV, VZV, EBV, JC-Virus**	Orale Verfügbarkeit: ? Plasma-HWZ: 3 h; intrazelluläre HWZ: 24–65 h
<b>Pleconaril</b>		Enterovirus- Meningoenzephalitis***	Biofügbarkeit: 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)

## Infektionen durch Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus (CMV) kann prä- oder perinatal schwere Enzephalitiden und Defektsyndrome verursachen. CMV-Infektionen im Kindes-, Jugend und Erwachsenen-Alter 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 Therapie 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 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 2g 3h 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 5mg/kg i.v. an 5–7 Tagen/Woche oder Foscarnet 90 mg/d i.v.) (Balfour et al. 1996). Falls unter der sehr wirksamen HAART-Therapie die Zahl der CD4+-Zellen für 6 Monate > 100 c/mm<sup>3</sup> verbleiben, kann die Chemotherapie beendet werden (Griffiths 2004).

## 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 Immunsupprimierten vor allem mit Aciclovir oder Valaciclovir unternommen, meist in Kombination mit einer hochdosierten Kortikoidgabe (Raman 2014, Hayton 2012, Di Carlo 2011).

## 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%). Daneben erkranken Patienten unter der Therapie mit monoklonalen Antikörpern (u.a. Natalizumab bei Multipler Sklerose, Rituximab). Die Klinik beginnt meist mit neuropsychologischen Auffälligkeiten und Sehstörungen. Desweiteren treten Paresen, aphasische Symptome, Krampfanfälle, Ataxie, Dysarthrie und Kopfschmerzen auf. 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  $\beta$ -Interferon in Fallberichten positiv beeinflussen können (Vollmer-Haase et al. 1997, Huang et al. 1998, Taofik et al. 1998, DeLuca et al. 1999, Happe et al. 1999); bei AIDS-Patienten kann durch die HAART-Therapie und dem 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 hochdosiert 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%.

## 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.



Differentialdiagnostisch ist an die medikamenten-induzierte 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).

## 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 Tod 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. 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-beta vermag möglicherweise den Verlauf zu verzögern; die Studienergebnisse sind widersprüchlich.

## Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

Aktuell keine

## Verfahren zur Konsensbildung

### Expertengruppe

Prof. Dr. Dr. B. Krone, früher Institut für Virologie, Universität Göttingen jetzt Labor Dr. Staber und Kollegen, Kassel

Prof. Dr. P. Meylan, Institut de Microbiologie et Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Prof. Dr. em. Hilmar Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen

PD Dr. B. Pfausler, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. E. Schmutzhardt, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. V. Schuchardt, Neurologische Klinik Lahr

Dr. C. Schranz, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Frankfurt

**Federführend**

Prof. Dr. U. Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Steinbacher Hohl 2-26, 60488 Frankfurt, Tel. 069-76013246, Fax. 069-76014440, E-Mail: meyding-lamadé.uta@khnw.de

## Finanzierung

Es erfolgte keine externe finanzielle Unterstützung.

## Methodik der Leitlinienentwicklung

- [ **Zusammensetzung:** Es wurden keine Interessensgruppen beteiligt.
- [ **Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege:** Literaturaktualisierung durch die Mitglieder der Expertenkommission. Diese Leitlinie entstand als Überarbeitung aus der Version aus dem Jahr 2012.
- [ **Verfahren zur Konsensfindung:** Diese Leitlinie entstand - ausgehend von der Version aus dem Jahr 2012 - im modifizierten Delphiverfahren mit mehrfachem Umlauf des überarbeiteten Manuskripts. Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## Literatur

- [ Abdel-Rahman S, Kearns GL Single oral dose escalation pharmacokinetics of pleconaril capsules in adults. J Clin Pharmacol 1999; 39: 613–618
- [ Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. Ann Neurol 2014;75:317–23.
- [ Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B et al. Rapid diagnosis of herpes encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Lancet 1991; 337: 189–192
- [ Balfour HH. Antiviral drugs. J Engl J Med 1999; 340 : 1253–1266
- [ Balfour HH, Fletcher CV, Erice A et al. Effect of foscarnet on quantities of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus in blood of persons with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40 : 2721–2726

- [ Brantsaeter AB, Liestol K, Goplen AK et al. CMV disease in AIDS patients: incidence of CMV disease and relation to survival in a population-based study from Oslo. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 50–55
- [ Brodt H-R, Helm EB, Kamps BS: AIDS 2000; Diagnostik und Therapie. Steinhäuser- Verlag Wuppertal 2000
- [ Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA et al. Neonatal coxsackie B virus infection – a treatable disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 223–228
- [ Centers for Disease Control Morbidity & Mortality Weekly Report 2003; 52: 761–764
- [ Centers for Disease Control Morbidity & Mortality Weekly Report 2009; 58: 773–778
- [ Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996; 335: 721–729
- [ De Clercq E. Highlights in the development of new antiviral agents. *Mini Rev Med Chem* 2002; 2: 163–175
- [ De Luca A, Fantoni M, Tartaglione T et al. Response to cidofovir after failure of antiretroviral therapy alone in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52: 891–892
- [ Diaz-Hurtado M, Vidal-Tolosa A: Drug-induced aseptic meningitis: A physician’s challenge. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:457
- [ Di Carlo P, Trizzino M, Titone L, Capra G, Colletti P, Mazzola G, Pistoia D, Sarno C. Unusual MRI findings in an immunocompetent patient with EBV encephalitis: a case report. *BMC Med Imaging* 2011; 11:6
- [ Genet P et al. Treatment of progressive leukoencephalopathy in patients with aids with cidofovir. Abstract 611. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV- Infection 1997
- [ Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, Hugli O, Pinget C, Wasserfallen JB, Sahli R, Jatton K, Marchetti O, Meylan P. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. *J Clin Virol* 2015; 62:58–62
- [ Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MPT, Rirani SR, Brown DWG, Crowcroft NS on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:835–44
- [ Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 95A-104A
- [ Guffond T, Dewilde A, Lobert PE et al. Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 744–749
- [ Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord* 2014;29:90–6.
- [ Hammer SM, Connolly KJ. Viral aseptic meningitis in the United States: Clinical features, viral etiologies und differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12: 1–25

- [ Happe S, Besselmann M, Matheja P et al. : Cidofovir (Vistide®) in der Therapie der Progressiven Multilokalen Leukenzephalopathie (PML) bei AIDS. *Nervenarzt* 1999; 70: 935–943
- [ Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniotomy, corticosteroids and acyclovir. *Pract Neurol* 2012;12(4): 234–7
- [ Hopkins S, Jolles S: Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 285-297
- [ Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ et al. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol* 1998; 4: 324–332
- [ Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD et al. Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 38-44
- [ Kak-Shan Shia, Wen-Tai Li, Chung-Min Chang et al. Design, Synthesis and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones : a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1644–1655
- [ Kamei S, Takasu T, Morishima T et al. Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 596–601
- [ Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1266–1283
- [ Kennedy PGE. Viral encephalitis-causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:i10–i15 (suppl.)
- [ Kniehl E, Dörries H, Geiss RK, Matz B, Neumann-Häfelin D, Pfister H-W, Prange H, et al. Infektionen des Zentralnervensystems. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Band 17 (MIQ 17 2001) Verlag Urban & Fischer München Jena 2001
- [ Kniehl E, Geiss HK, Neumann-Häfelin D, Pfister H-W, Prange H, Schlüter D, Spencker F-B. Leitlinien: Diagnostik akuter ZNS Infektionen. *Der Mikrobiologe* 2002; 12: 91–95
- [ Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 37: 349–354
- [ Krugman S. Further-attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 477–481
- [ Leitlinie der DGLN: Enzephalitis und Meningitis. [www.uke.de/extern/dgln/leitlinien/htm](http://www.uke.de/extern/dgln/leitlinien/htm)
- [ Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Virologie: Mertens T, Haller O, Klenk HD. Diagnostik und Therapie der Viruskrankheiten. Urban & Fischer. München 2004
- [ Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, Teegen B, Lütgehetmann M, Rosenkranz M, Magnus T, Dalmau J. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013;81(18):1637–9.
- [ Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119–1126
- [ Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamadé U. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter,

- multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol* 2008; 8:40
- [ Menager ME, Moulin F, Stos B et al. Procalcitonine et meningites virales : reduction des traitements antibiotiques inutiles par le dosage en routine au cours d`une epidemie. *Arch Pediatre* 2002 ; 9 : 358–364
  - [ Meyding-Lamade U, Martinez-Torres F, Völcker D. Die virale Meningoenzephalitis. *Aktuelles zu Klinik und Therapie. Psychoneuro* 2004; 30: 661–666
  - [ Poissy J, Wolff M, Dewilde A, Rozenberg F, Raschilas F, Blas M, Georges H, Chaffaut C, Yazdanpanah Y. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:560–4
  - [ Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparantly immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010; 49: 151–157
  - [ Raman L, Nelson M. Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection. *J Clin Virol* 2014; 59(4): 264–7
  - [ Rahhal FM, Arevalo JF, Chavez de la Paz E et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal cidofovir in patients with AIDS: a preliminary report. *Ann Intern Med* 1996; 125: 98–103
  - [ Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantification of the humoral immune respnse within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319–328
  - [ Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101–122
  - [ RKI. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C im Jahr 2003. *Epidemiol Bulletin* 2004; 37: 307–317
  - [ RKI. Tollwut. *Epidemiol Bulletin* 2009; 15
  - [ RKI. FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: April 2014) *Epidemiol Bulletin* 2014;15\_14: 121–136
  - [ Rotbart HA. Pleconaril treatment of enterovirus and rhinovirus infections. *Infect med* 2000; 17: 488–494
  - [ Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000; 3: 277–292
  - [ Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010, 67(11): 1391–4
  - [ Sköldenberg B, Fosgren M, Alestig K et al. Acyclovir versus vidarabin in herpes simplex encephalitis; randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707–11
  - [ Solomon T, Dung NM, Wills B et al. Interferon alfa-2q in Japanese encephalitis: a randomised double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 821-826
  - [ Solomon T, Mong How Ooi, Beasley DWC, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326: 865–869
  - [ Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching NJ (on behalf of the National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups). Management of suspected viral encephalitis in adults –

- Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012; 64: 347–373
- [ Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PGE. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999–1009
  - [ Taofik Y, Gasnault J, Karaterki A et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1998; 178: 1816–1820
  - [ Taskin E, Turgut M, Kilic M et al. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators of Inflammation* 2004; 13: 269–273
  - [ Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. 1997; *Lancet* 349: 1366
  - [ Wallace MR, Bowler WA, Murray NB et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117 : 358–363
  - [ Weber T, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. *Intervirology* 1997; 40: 98–111
  - [ Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Herpes simplex encephalitis: vidarabin versus acyclovir therapy. *N Engl J Med* 1986 ; 314: 144–149
  - [ Whitley RJ, Tilles J, Linnemann C et al. Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247: 317–32
  - [ Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *Arch Intern Med* 1998; 158: 957–969
  - [ Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359: 507–514



## Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

### Kommission Leitlinien der DGN

**Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

**Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

**Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

### Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller,  
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org