

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 030/100

Entwicklungsstufe: 1

Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

Virale Meningoenzephalitis

Was gibt es Neues?

- Das Medikamentenspektrum für Viruskrankheiten wurde in den letzten Jahren erweitert um die Neuraminidasehemmer mit Wirksamkeit bei Orthomyxoviren (Zanamivir und Oseltamivir), um sog. Canyon-Blocker (Pleconaril) gegen Picorna-Viren (z. B. Coxsackie-Viren) und um die Breitspektrum-Antiherpetika Adefovir (auch gegen HIV und HBV wirksam) sowie Lobucavir. Allerdings liegt für keines der vorgenannten Präparate bislang eine kontrollierte Studie über die Wirksamkeit bei viralen Meningoenzephalitiden vor.
- Verdichtet haben sich die Hinweise, dass eine aktive Hepatitis-C-Infektion bei einem kleinen Teil der Patienten mit ZNS-Komplikationen insbesondere mit affektiven und kognitiven Funktionsstörungen einhergehen kann. Bei nahezu 7000 Hepatitis-C-Neuinfektionen in Deutschland pro Jahr wird man sich in Zukunft auch den neurologischen Implikationen dieser viralen Erkrankung zuwenden müssen, zumal die Therapie der Hepatitis C relativ erfolgversprechend ist (siehe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen - DGVS).
- Für die Differenzialdiagnostik zwischen bakteriellen und viralen Meningoenzephalitiden bietet sich neben dem Liquor die Procalcitonin-Konzentration im Serum an; sie ist nur bei bakteriellen Erkrankungen erhöht.
- Ungewöhnliche Erreger viraler Meningoenzephalitiden werden in den westlichen Ländern zunehmend häufiger gefunden - nämlich Hantaan- und Puumula-Virus aus der Familie der Bunya-Viren, Nipah-Virus aus der Familie der Paramyxoviren sowie West-Nil-Virus (WNV) und Japanisches Enzephalitis-Virus (JEV) aus der Familie der Flavi-Viren. Eine kürzlich abgeschlossene Therapiestudie mit Interferon alpha-2a bei JEV blieb ohne Wirkungsnachweis (Solomon et al. 2003a, b) (↓↓). Für Nipah-Virus-Infektionen soll Ribavirin eine Therapieoption darstellen (Snell 2004) (⇒).
- Tollwut stellt nach wie vor weltweit die zehnthäufigste Infektionskrankheit dar und unlängst sind in Deutschland seit Jahrzehnten wieder die ersten Patienten an Tollwut erkrankt, unglücklicherweise im Rahmen einer Transplantation von Spenderorganen. Der Organspender hatte sich in Indien infiziert. Bei Erhebung der Auslandsanamnese sollte stets daran gedacht werden, dass Tollwut eine variable Inkubationszeit von meist 3 Wochen bis 3 Monate, in Einzelfällen bis zu mehreren Jahren hat.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei Verdacht auf Virusmeningitis CCT und Lumbalpunktion durchführen (Liquordiagnostik gemäß Leitlinie "Diagnostik akuter ZNS-Infektionen der DGHM") (A).
- Beim enzephalitischen Syndrom ist die MRT-Untersuchung erforderlich (A).
- Bei enzephalitischer Symptomatik und Verdacht auf eine Herpes-Virus-Ätiologie ist die i. v. Gabe von Aciclovir ohne Verzug einzuleiten (A).
- Die blande Virusmeningitis ist symptomatisch antipyretisch und analgetisch zu behandeln. Patienten mit akuten viralen Enzephalitiden sind auf der Intensivstation zu betreuen (B).

1. Definition

Die durch Viren ausgelöste reine Meningitis ist harmlos und nicht speziell therapiebedürftig, solange es sich allein um ein Reizsyndrom der Hirnhäute handelt. Auch die viralen Meningoenzephalitiden haben oft eine gute Prognose. Die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) verläuft unbehandelt in 70 von 100 Fällen tödlich. Behandelt beträgt die Letalität immer noch bis zu 20%. 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), WNE und JEV-Enzephalitis haben bei fehlender spezifischer Therapie eine hohe Sterblichkeit (Solomon et al. 2003).

Die Entwicklung neuer bildgebender (MRT) und molekularbiologischer (z. B. PCR) Diagnoseverfahren brachte erhebliche Fortschritte für die Identifizierung viraler ZNS-Erkrankungen und die Etablierung kausaler Therapieverfahren. Die Zahl effektiver und gut verträglicher antiviraler Substanzen steigt ständig. In den letzten Jahren wurden unter anderem das Imidazolidinon-Analogon Pleconaril eingeführt, das sich nach aktueller Studienlage als therapeutisch effektiv bei Enterovirus-Meningoenzephalitiden erwies, sofern die Therapie nicht erst in der Phase des Multiorganversagens einsetzte (Kak-Shan Shia 2002, Bryant et al. 2004) (↑). Das Präparat ist derzeit nur über die Auslandsapotheke verfügbar. Die selektiven Neuraminidasehemmer (De Clerq 2002) könnten neue therapeutische Optionen für Krankheiten durch Orthomyxoviren eröffnen (Rotbart 2000).

2. Klassifikation und Krankheitsbilder

Eine **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 ml); Liquor-Protein und -Laktat steigen nur leicht an oder verbleiben 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. Hinzu kommen oft neurologische Herdsymptome wie fokale oder generalisierte Anfälle, Paresen, aphasische Störungen und oft ein Meningismus. Der

(Meningo-)Enzephalitis geht typischerweise eine Allgemeinerkrankung (Röteln, Masern, Mumps, Varizellen, Exanthema subitum, Ringelröteln) oder ein katarrhalisches Prodromalstadium voraus (Enteroviruserkrankungen einschließlich Poliomyeloenzephalitis, HSV-Enzephalitis, FSME).

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 fett gedruckt)

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
Aseptische Meningitis	Kopf-/Nackenschmerzen, Fieber, Meningismus, Licht-/Lärmscheu, Abgeschlagenheit, Myalgien	Coxsackievirus , ECHO-Virus, Adenovirus, HSV-2 , VZV , Phlebovirus (Toskana-Fieber/Italien), Polioviren, Masern, FSME , Mumps , EBV, Röteln, Enterovirus 71, HIV , Parvovirus B19, HHV-6, Dengue- Virus
Meningoenzephalitis	Wie aseptische Meningitis; zusätzlich: Vigilanzstörungen, delirante Syndrome, epileptische Anfälle, Aphasie, Apraxie, Hemiparesen, kognitive Störungen Komplikationen: Status epilepticus, Hirnödeme	HSV , VZV , Adenoviren, FSME , Masern, CMV , Rabies, Enterovirus 71 , Vaccinia, HIV , Lassa-Virus, Japanische Enzephalitis (JBE), West-Nil-Virus, Polioviren, Hantaviren
Enzephalopathie	Chronisch: demenzieller Abbauprozess (Sub)akut: Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Bewusstseinsstörung	HIV , Polyomaviren (JCV), Gelbfieber, Hepatitis C, Lassa-Virus
Hämorrhagisches Fieber (mit ZNS-Beteiligung)	Fieber, Kopf-, Bauch-, Muskelschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Schock, Nierenversagen, Meningismus, zerebrale Anfälle, Bewusstseinsstörungen, Zeichen der Koagulopathie	<i>Hantaviren</i> (z. B. Hantaan-, Puumala-Virus), Filoviren (Marburg- und Ebola-Virus)
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, choreoathetische Bewegungsstörungen, Dezerebrationsstarre	Masernvirus, Rubellavirus

3. Epidemiologie

Die Inzidenz der viralen ZNS-Infektionen liegt in den USA mit 10-20/100000 deutlich höher als die der bakteriellen Meningitis (Hammer et al. 1992, Rotbart 2000). Zu den häufigsten Erregern zählen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echo-Viren), gefolgt von Mumps, Arboviren (Flavi-, Bunya- und Toga-Viren), Herpesviren, HIV und dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV). Durch Vakzination wurde seit einigen Jahren ein Rückgang der Mumps-Meningoenzephalitis erreicht. Virusmeningitiden treten beim männlichen Geschlecht häufiger auf als beim weiblichen. Virale Enzephalitiden weisen eine regional unterschiedliche Inzidenz bei variierendem Erregerspektrum auf. In Nordamerika spielen Arboviren eine größere Rolle als in Europa. In Mitteleuropa verursachte das FSME-Virus 238 Erkrankungsfälle im Jahre 2007 (RKI 2008). Für die Röteln-Virus-assoziierte Enzephalitis wird hier nur eine Zahl von 1/24000 angegeben (Meyding-Lamadé et al. 2004). Die HSVE ist mit 5/100000 die häufigste sporadische Enzephalitis in Westeuropa. Die Rabies (Tollwut) gilt bei uns als überwunden; weltweit sterben jährlich noch 35000-100000 Menschen an der Tollwut. Da die Inkubationszeit des Leidens sehr lang sein kann, 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 (Herpes zoster, seltener Enzephalitis) 4,8%; PML-Enzephalitis 1,8%; CMV-Retinitis und -enzephalitis 3,2% der Betroffenen.

4. Diagnostik

An die Virusätiologie eines akuten oder subakuten ZNS-Prozesses sollte man bei folgenden anamnestischen Fakten 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, Hepatitis A, -B, -C, CMV, Parvo-Virus B19)
- Krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression (CMV, Polyomavirus, VZV)
- Auslandsaufenthalte (Italien: Toskana-Virus, östlicher Mittelmeer-Bereich: West-Nil-Virus, Südostasien: Japanische Enzephalitis und Nipah-Virus-Infektionen, Nord- und Mittelamerika: verschiedene Toga-Virus-Enzephalitiden, Zentral- und Westafrika: Lassa-Virus, weltweit verbreitet: Dengue-Virus)

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

Abbildung 1 zeigt das diagnostische Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen. Die Stufendiagnostik neurotroper Viren bei Erwachsenen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Abbildung 1: Diagnostisches Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

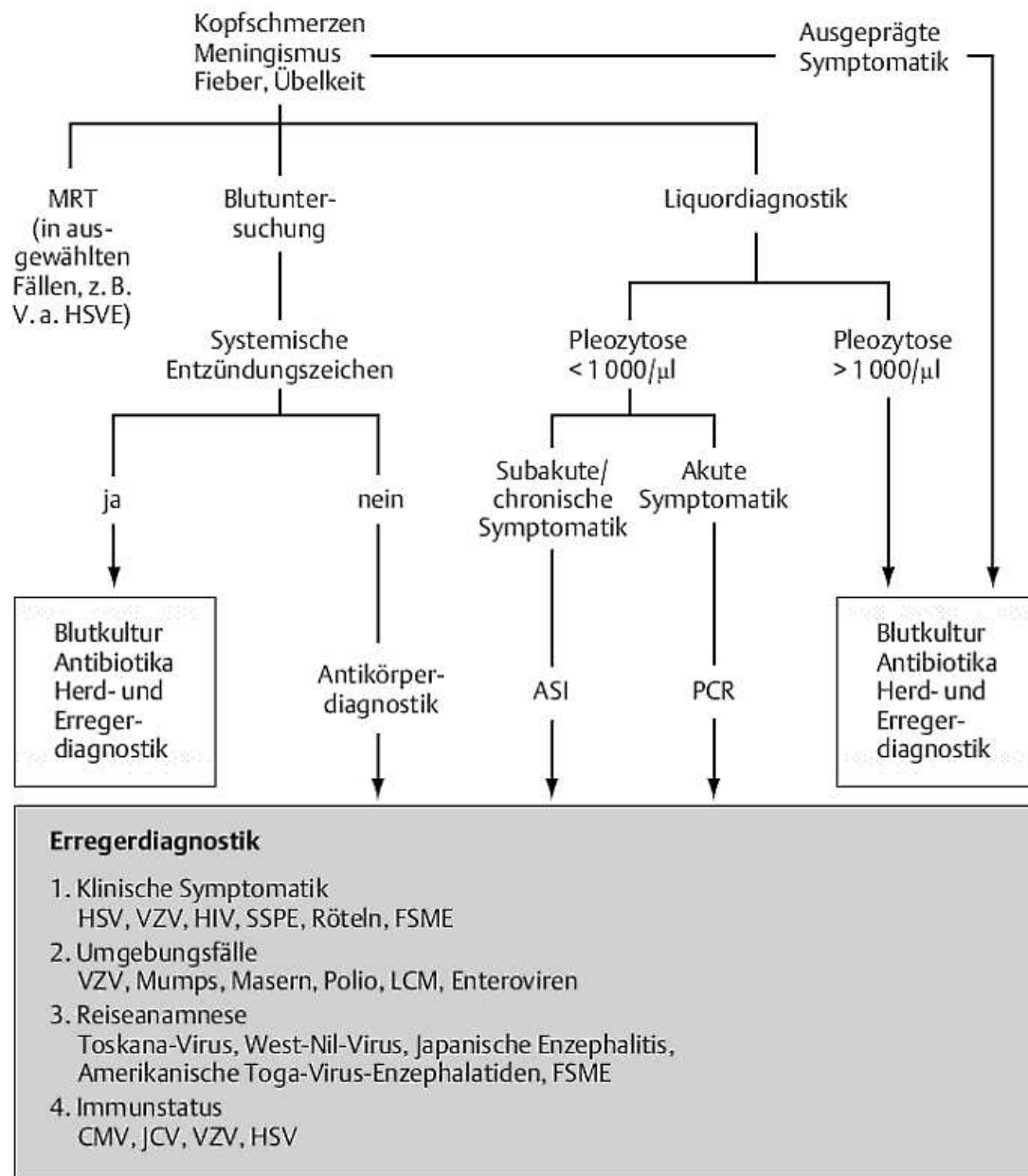


Tabelle 2: Stufendiagnostik neurotroper Viren bei Erwachsenen (modifiziert nach Kniehl et al.: MiQ-Standards 17/2001). Im Zweifelsfall wird die Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Nationalen Referenzlabor oder dem Robert-Koch-Institut empfohlen

Stufe 1: Spezifisch behandelbare Virusinfekte	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/2)	DNS-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Varizella-zoster-Virus (VZV)	DNS-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Zytomegalievirus (CMV)	DNS-PCR	ASI, Antigen-(pp65-)Nachweis in Liquor und Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)	RNS-PCR, Blut-Serologie	ASI
Stufe 2: Viren bei denen potenziell wirksame Substanzen bekannt, aber nicht verfügbar, nicht ausreichend erprobt oder noch nicht zugelassen sind	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Epstein-Barr Virus (EBV)	DNS-PCR	Spezielle Serologie
ECHO-Viren, Coxsackieviren	RNS-PCR, Serologie	Erregerisolation
Nipah-Virus	RNS-PCR	Serologie
Stufe 3: Häufigere Viren (Westeuropa), die bisher nicht spezifisch behandelbar sind	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (FSME)	Serologie in Blut und Liquor (ASI)	RNS-PCR (früh!)

Adenoviren	Serologie	Erregerisolation
Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)	Serologie (ASI)	DNS-PCR
Humane Herpesviren 7, 8 (HHV 7/8)	DNS-PCR	Serologie
Influenza-Virus A und B, Parainfluenza	Serologie	RNS-PCR
Masern-Virus	Serologie (ASI)	RNS-PCR
Rubella-Virus	Serologie (ASI)	RNS-PCR
JC-Virus (Polyoma-Virusgruppe)	DNS-PCR	Serologie
Stufe 4: Spezielle Konstellationen		
A. Spezielle klinische Syndrome		
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 (ASI)	RNS-PCR
Hepatitis: Hepatitis-C-Infektion	RNS-PCR	Serologie
B. Auslandsaufenthalt (ggf. Kontakt mit Tropeninstitut aufnehmen)		

4.1 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 praktisch immer 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 ansteigen.

4.2 Liquoruntersuchung

Der Liquor cerebrospinalis weist in den ersten 4-48 Stunden oft eine polymorphnukleäre Pleozytose (25-1000 Zellen/µl) auf, die dann rasch in ein mononukleäres Zellbild übergeht. Gesamtprotein und Laktat sind normal (Virusmeningitis) oder gering erhöht (Virusenzephalitis: immer ≤ 4,0 mmol/l). Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese ist bei Virusmeningitis nie und bei akuter Virusenzephalitis in der Initialphase nicht zu erwarten; sie entwickelt sich vor allem bei Enzephalitiden durch HSV, VZV, CMV und FSME in den ersten Krankheitswochen. Dasselbe trifft für die intrathekale Produktion spezifischer Antikörper zu, die über den Antikörperspezifitätsindex (ASI) bestimmt werden. Bei chronischen Virusenzephalitiden ist hingegen zum Zeitpunkt der Diagnostik oft eine intrathekale Immunglobulin-Synthese einschließlich der Produktion spezifischer Antikörper (ASI > 1,5) vorhanden (Reiber u. Felgenhauer 1987).

$$\text{ASI} = \frac{\text{Spezifische Antikörper im Liquor} \times (\text{Serum-IgG} / \text{Liquor-IgG}) \times \text{Spezifische Antikörper im Serum}}{\text{Spezifische Antikörper im Serum}}$$

4.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die exakte Identifizierung des Erregers gelingt in weniger als 50% der Fälle. Folgende Nachweisverfahren stehen zur Verfügung (Leitlinien "Diagnostik akuter ZNS-Infektionen" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie - DGHM 2002):

- Direkter Nachweis von viraler DNA oder RNA mittels PCR aus nicht zentrifugiertem Liquor (z. B. HSV, VZV, CMV, EBV, JC-Virus, Flavi- und Enteroviren)
- Antigen-Nachweis im Liquor (z. B. CMV, HSV) (Kamei et al. 1999)
- Nachweis von erregerspezifischen IgM-Antikörpern in Liquor und/oder Serum mittels IgM-Elisa (z. B. WNV-Enzephalitis) (Solomon et al. 2003)
- Nachweis der intrathekalen Produktion erregerspezifischer Antikörper (Ermittlung des ASI)
- Der direkte Erregernachweis aus Körperflüssigkeiten, Abstrichen oder biotisch gewonnenem Hirnmaterial spielt in der klinischen Praxis keine Rolle mehr.

4.4 Bildgebende Verfahren (CCT, MRT)

Sie dienen der Differenzialdiagnose (Frage nach raumfordernden oder andersartigen entzündlichen Prozessen wie Abszessen oder der ADEM) und der Erfassung krankheitstypischer Verteilungsmuster des entzündlichen Prozesses:

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

4.5 EEG-Befund

Radermecker-Komplexe bei Slow-Virus-Krankheiten pathognomonisch, temporale periodische paroxysmale Dysrhythmie (PLEDS) bei der HSVE.

5. Therapie

5.1 Allgemeine Therapieprinzipien

1. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis durch Viren der Herpesgruppe (vor allem HSV, VZV), der in der Frühphase bei allen schweren Enzephalitiden gegeben ist, muss ohne zeitlichen Verzug ein Antitherpetikum (in der Regel Aciclovir) verabreicht werden (**A**).
2. Ist eine bakterielle ZNS-Erkrankung differenzialdiagnostisch nicht sicher auszuschließen, wird zunächst zusätzlich ein Antibiotikum (z. B. Ampicillin; cave: Listerien-Meningoenzephalitis) gegeben (**B**).
3. Die passive Immunisierung mit Hyperimmunseren ist bei der FSME nicht indiziert und wird auf spezielle Fälle 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) (**A**).
4. Die allgemeinen Therapiemaßnahmen sind bei allen schwer verlaufenden Enzephalitiden gleich (**B**):
 - Hirnödembehandlung: Bedarfsentsprechend Osmotherapeutika und in Ausnahmefällen eine Thiopental-Dauernarkose; der therapeutische Effekt der Entlastungstherapie 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 ist die Gabe höherer Glukokortikoiddosen bei kritischen ICP-Anstiegen 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 je 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 potenzieller ZNS-Beteiligung (z. B. Masern) liegt der Schwerpunkt auf der Prophylaxe, insbesondere der Vakzination (**A**). Die Zahl der Früh- und Spätkomplikationen durch Masern, Röteln, Mumps und Poliomyelitis konnte durch frühzeitige Impfung der Bevölkerung drastisch gesenkt werden. Für sporadische oder endemisch auftretende Viruserkrankungen wie FSME oder Tollwut ist es ausreichend, besonders exponierte Personengruppen aktiv zu immunisieren.

5.2 Spezielle Therapie

5.2.1 Herpes-simplex-Enzephalitis (HSVE)

Die HSVE ist unbehandelt bei mindestens 70 % 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 können 2. aphasische Symptome, Hemiparese, kurze psychotische Episoden, Krampfanfälle (komplex-fokal beginnend mit sekundärer Generalisation) sowie quantitative Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auftreten.

Diagnostik:

Der Liquor weist eine lymphozytäre Pleozytose (5-350/µl; initial normale Liquorzellzahl bei 5%) (Whitley et al. 1982), mäßige bis deutliche Eiweißerhöhung und einen leichten Anstieg des Laktats (max. 4,0 mmol/l) auf. Das CCT ist in den ersten 4 Tagen nach Einsetzen der Symptome ohne Normabweichungen. Später werden temporo- und frontobasale Hypodensitäten und eine Beteiligung des G. cinguli erkennbar. Diese Herde sind im MRT von Anfang an als mediotemporobasale Hyperintensitäten in der Diffusions- und FLAIR-Wichtung zu identifizieren. 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 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.

Therapie:

Die Effektivität von Aciclovir (††) wurde in 2 großen Studien gesichert (Sköldenberg et al. 1984, Whitley et al. 1986). Durch rechtzeitigen Therapiebeginn lässt sich die Letalität auf 20 % senken. Aciclovir wird dementsprechend schon im Verdachtsfall ohne zeitlichen Verzug verabreicht (**A**):

- **Aciclovir** i. v. 3 × 10 mg/kg für mindestens 14 Tage (auf ausreichende Hydrierung achten, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz)

5.2.2 Varizellenenzephalitis

Sie 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. Die Verabfolgung von **Aciclovir** in vorgenannter Dosierung ist zu empfehlen, wenngleich hier keine größeren randomisierten Studien vorliegen (Wallace et al. 1992) (†) (**B**). Als alternative Therapie wird auch **Brivudin**, 15 mg/kgKG/d genannt (siehe Leitlinie der DGPI: Varizellen-Zoster 1998).

Cave

Bei gleichzeitiger Gabe von Fluorouracil oder verwandten Substanzen kann es durch Brivudin zu stärkeren Nebenwirkungen (Inappetenz, Schläfrigkeit, Schwindel) kommen.

5.2.3 Zosterenzephalitis

Für die Behandlung des **Zoster** stehen folgende Präparate zur Verfügung:

- **Aciclovir** (5 × 800 mg oral für 7-10 Tage),
- **Famciclovir** (3 × 250-500 mg oral) und
- **Brivudin** (125 mg/d; Therapiebeginn innerhalb der ersten 72 Stunden nach Auftreten der Effloreszenzen).

Eine Enzephalitis als Komplikation des Zoster betrifft vorzugsweise Personen mit Leukämie, Lymphomen und sonstigen Immundefekten. Die ZNS-Symptomatik entwickelt sich wenige Tage bis Wochen nach Auftreten der kutanen Bläschen, die meistens am Kopf lokalisiert sind. Eine i.v. Aciclovir-Therapie wird empfohlen (**Tab. 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 (**A**). Wenn Aciclovir ungenügend wirksam ist, kann bei VZV-Infektionen alternativ **Foscarnet** (Dosis siehe CMV-Infektionen) verabreicht werden (⇔) (**Tab. 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 2h 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	Hantaan-Viren (hämorrhagisches Fieber), Hepatitis C (zusammen mit Interferon-α)	Hanta-Virus (pulmonale Syndrome), Masern, Para-Influenza, Influenza A und B	Orale Bioverfügbarkeit 32% Plasma-HWS 32 h Auch als Aerosol applizierbar
Interferon-α	Hepatitis B und C, HHV 8		Orale Bioverfügbarkeit 0% (nur i. v. Gabe!) Plasma-HWZ 2-3 h
Cidofovir (mit Probenecid)	CMV-Retinitis ¹	HSV, VZV, EBV, JC-Virus ²	Orale Verfügbarkeit 0% (nur i.v. Gabe) Plasma-HWZ 3h Intrazelluläre HWZ 24-65 h
Pleconaril		Enterovirus-Meningoenzephalitis ³	Bioverfügbarkeit: günstig für orale Anwendung Eliminations-HWZ 18-35 h ⁴

¹ Rahhal et al. 1996; ² Genet et al. 1997; ³ günstige Einzelbeobachtungen, kontrollierte Studien noch nicht abgeschlossen (Whitley u. Gnann 2002, Kak-Shan Shia et al. 2002); ⁴ Abdel-Rahman u. Kearns 1999.

Tabelle 4: Kosten der antiviralen Therapie

Antivirale Substanz	Wochendosis	Kosten pro Packung	Kosten pro Woche	Nebenwirkungen
Aciclovir	15750 mg i. v. (= 7 × 2250 mg)	5 × 250 mg 62,99 € 5 × 500 mg 105,15 €	706,18 €	< 3% Übelkeit, Erbrechen; Kristallurie bei ungenügender Flüssigkeitsaufnahme
Famciclovir	5250 mg oral (= 7 × 750 mg)	21 × 250 mg 227,77 €	227,77 €	Gelegentlich Kopfschmerz, Übelkeit
Ganciclovir	5250 mg i. v. (= 7 × 750 mg)	1 × 500 mg 76,06 €	1064,84 €	Myelotoxisch; 6% ZNS-Symptome (Psychose, Tremor)
Foscarnet	52500 mg i. v. (= 7 × 7500 mg)	6 × 250 ml 413,79 €	620,68 €	Nephrotoxisch; selten Neutropenie, Penisulzerationen
Ribavirin	8400 mg oral	84 × 200 mg 511,84 € (= 16800 mg = 2-Wochen-Dosis)	255,92 €	Hämolytische Anämie, Blutdruckabfall, Exantheme
Interferon-α	13,5 Mio E s. c.	Pen Set 2 × 60 Mio E 1529,52 €	172,07 €	Grippe-ähnliche Symptome, Depressionen
PEG-Interferon-α	1,5 µg/kg/Wo z. B. 80 kg = 120 µg	4 Amp. à 150 µg 1539,78 €	384,94 €	Grippe-ähnliche Symptome, Depressionen

Cidofovir Probenecid	187,5 mg (2 g)	375 mg 914,21 € 20 × 500 mg 19,90 €	914,21 €3,98 €	Nephrotoxisch; Exanthem, Fieber, Haarausfall
Pleconaril (Picovir)	1400-2400 mg	In Deutschland noch nicht im Handel		Bei hoher Dosis: Kristallurie

5.2.4 Infektionen durch Zytomegalievirus (CMV)

Das Zytomegalievirus kann prä- oder perinatal schwere Enzephalitiden und Defektsyndrome verursachen. CMV-Infektionen im Erwachsenenalter verlaufen oft inapparent. Nahezu ausschließlich bei beeinträchtigter Immunität 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 ist manchmal bei der Enzephalitis eine granulozytäre Pleozytose nachweisbar. Verbindliche Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der CMV-Komplikationen im ZNS wurden vom International Herpes Management Forum (IHMF) erarbeitet (Griffiths 2004). Für die Diagnostik wird die Liquor-PCR gefordert (A). Die Therapie der CMV-Enzephalitis und -Retinitis besteht in der Gabe von **Ganciclovir** 5 mg/kg alle 12 Stunden i.v. über 21 Tage (B); die Effektivität dieses Präparates ist bei der CMV-Enzephalitis nicht sehr hoch ((f)). Falls eine orale Einnahme möglich ist, kann auch **Valganciclovir** (2 × 900 mg/d über 3 Wochen, später 1 × 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 stehen **Foscarnet** (täglich 2 × 90 mg/kg als einstündige Infusion über 2-3 Wochen) und **Cidofovir** (Vestide, 5 mg/kg i. v. einmal pro Woche; zu verabfolgen mit Probenecid 2 g 3 Stunden vor und 2 bzw. 8 Stunden nach der Infusion) zur Verfügung. Beide Substanzen sind toxischer als Ganciclovir. Da Cidofovir kein Nucleosidanalogon ist, kann es 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/d i.v. (Balfour et al. 1996) (f). Falls unter der sehr wirksamen HAART-Therapie die CD 4⁺-Zellen für 6 Monate > 100 c/mm³ verbleiben, kann die Chemotherapie beendet werden (Griffiths 2004) (C).

5.2.5 Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis

EBV-Enzephalitiden kommen vorzugsweise bei immunsupprimierten Personen, beispielsweise Organempfängern, vor und äußern sich in Fieber, Verwirrtheit, auch Übelkeit, Erbrechen und Eintrübung. Herdsymptome und Meningismus sind ungewöhnlich. Auch der EEG-Befund ist unspezifisch. Die diagnostische Verifizierung erfolgt über die Liquor-PCR; die intrathekale Antikörperproduktion (ASI) ist bei Immunsupprimierten unzuverlässig. Ein Therapieversuch mit **Ganciclovir** (5 mg/kg 2x täglich über 3 Wochen; Dosisreduktion bei renaler Funktionsstörung) ist gerechtfertigt (McGinley et al. 2001) (⇒).

5.2.6 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch das JC-Virus, ein hüllenloses, ubiquitäres DNA-Virus aus der Gruppe der Polyomaviren, hervorgerufen. Die Virusdurchseuchung der erwachsenen Population liegt bei 92%. Eine PML tritt aber nur bei Personen mit Immundefekten, neoplastischen Erkrankungen oder nach therapeutischer Immunsuppression auf. Die Krankheit beginnt mit Kopfschmerz, Gesichtsfelddefekten und kognitiven Störungen, geht in ihrem Verlauf mit Paresen, Visusstörungen, Aphasie, Krampfanfällen, Ataxie und Dysarthrie, schließlich mit Demenz, Ataxie, Tetraparesen, kortikaler Blindheit und präfinalen Dezerebrationszeichen einher. Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus der Anamnese (z. B. HIV-Infektion oder bekannte lymphoproliferative Erkrankung), dem neurologischen Status und dem MRT-Befund. Die Verifizierung der Diagnose erfolgt durch Liquor-PCR (Weber u. Major 1997) und Hirnbiopsie. Eine zuverlässig wirksame Therapie ist nicht bekannt. In Einzelfällen hat man den Krankheitsverlauf mit Cidofovir, Camptothecin oder b-Interferon positiv beeinflussen können (Vollmer-Haase et al. 1997, Huang et al. 1998, Taofik et al. 1998, DeLuca et al 1999, Happe et al 1999) (⇒). Eine Stärkung der Immunabwehr durch die wirksame HAART-Therapie ist ebenfalls therapeutisch günstig (C).

5.2.7 Mollaret-Meningitis

Sie stellt eine Sonderform der benignen sogenannten chronisch rezidivierenden Meningitis dar. Vermutlich sind Herpes-simplex-Viren (häufiger HSV-2) Trigger der Erkrankung. Bei pädiatrischen Patienten scheinen auch HHV-6-Viren eine Rolle zu spielen. Im Liquor findet sich eine Pleozytose mit typischerweise großen endothelialen Zellen (sogenannten "Mollaret-Zellen"), die allerdings nicht pathognomonisch für die Erkrankung sind. Der HSV-2-PCR-Nachweis gelingt gelegentlich. Im Allgemeinen verläuft die Erkrankung selbstlimitierend, wobei teilweise ein mehrjähriger rezidivierender Verlauf besteht. Differenzialdiagnostisch ist auch an die medikamenteninduzierte aseptische Meningitis (DIAM) zu denken. Diese weist eine identische Symptomatik auf und entwickelt sich nach Gabe bestimmter Medikamente, wie beispielsweise NSAR (vor allem Ibuprofen), aber auch nach Verabreichung verschiedener Antibiotika. Der rezidivierende Charakter der DIAM kommt durch Nichterkennen der Krankheitsursache und Reexpositionen zustande (Hopkins et al. 2005, Diaz-Hurtado et al. 2006).

5.2.8 "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, Demenz und Persönlichkeitsverfall. Typisch für SSPE sind myoklonische Entäusserungen. Die Diagnose der SSPE wird durch Nachweis einer exzessiven intrathekalen Antikörperproduktion gegen Masernviren (ASI >> 1,5) bzw. SSPE-Antigen gesichert (A). Nahezu pathognomonisch ist auch das EEG-Muster der Radermecker-Komplexe. Die Häufigkeit der SSPE nimmt seit Einführung der Masernschutzimpfung rapide ab. 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 (⇒).

Clinical Pathway – Virale Meningoenzephalitis

Anamnese <input type="checkbox"/> Umgebungsfälle, Insektenstiche oder Tierbisse <input type="checkbox"/> Zugehörigkeit zu AIDS-Risikogruppen <input type="checkbox"/> Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten, Organtransplantation <input type="checkbox"/> Krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression <input type="checkbox"/> Auslandsaufenthalte Blutuntersuchungen <input type="checkbox"/> Lymphozytose <input type="checkbox"/> Procalcitonin (immer unter 0,5 ng/ml; bei akuten bakteriellen ZNS-Infektionen praktisch immer erhöht) Liquordiagnostik <input type="checkbox"/> Erregerdiagnostik (siehe Tab. 1) Bildgebung (CT/MRT) <input type="checkbox"/> Abgrenzung gegen raumfordernde oder andersartige entzündliche Prozesse <input type="checkbox"/> Krankheitstypisches Verteilungsmuster des entzündlichen Prozesses: <input type="checkbox"/> Asymmetrischer Stammganglienbefall oft bei Arboviren (FSME, JEV) <input type="checkbox"/> Temporobasale, perinsuläre und zinguläre kortikale Herde bei HSV2 Basistherapie <input type="checkbox"/> Thromboseprophylaxe <input type="checkbox"/> Symptomatische Therapie von Komplikationen: <input type="checkbox"/> Vegetative Entgleisungen <input type="checkbox"/> Temperatur- und Atemstörungen <input type="checkbox"/> Salzverlustsyndrom <input type="checkbox"/> Diabetes insipidus	<input type="checkbox"/> Symptomatische Therapie <input type="checkbox"/> Himnödem <input type="checkbox"/> Elektischer Anfall <input type="checkbox"/> Unruhe/Agitiertheit <input type="checkbox"/> Hinweise auf bakterielle Meningitis <input type="checkbox"/> Hinweise auf Herpes-Enzephalitis: <input type="checkbox"/> Klinik: grippales Vorstadium, Wernicke-Aphasie bei Befall der dominanten Hemisphäre, Hemiparese, psychotische Episoden, Krampfanfälle (komplex-fokal beginnend mit sekundärer Generalisation), Bewusstseinstörung bis zum Koma <input type="checkbox"/> Liquor: <input type="checkbox"/> Lymphozytäre Pleozytose, leichte Laktaterhöhung (max. 4,0 mmol/l) PCR <input type="checkbox"/> Anstieg der Antikörper (in Serum und Liquor) <input type="checkbox"/> Intrathekale Antikörpersynthese (spezifischer Antikörperindex) <input type="checkbox"/> Bildgebung: <input type="checkbox"/> CCT: temporo- und frontobasale Hypodensitäten, Beteiligung des G. cingul (nach >4 d) <input type="checkbox"/> MRT (Diffusions- und FLAIR-Wichtung): mediotemporobasale Hyperintensitäten <input type="checkbox"/> Hinweise auf Varizellenenzephalitis <input type="checkbox"/> Erkrankung nach den Hauterscheinungen <input type="checkbox"/> Zerebelläre Symptome <input type="checkbox"/> Hinweise auf Zoster-Enzephalitis <input type="checkbox"/> Risikogruppe (Leukämie, Lymphom, sonstige Immundefekte) <input type="checkbox"/> Erkrankungsbeginn wenige Tage bis Wochen nach Auftreten der kutanen Zosterbläschen	<input type="checkbox"/> Osmotherapie <input type="checkbox"/> Ggf. Thiopental-Dauemarkose <input type="checkbox"/> Atikrampfprophylaxe <input type="checkbox"/> Sedierung (Cave: Senkung der Krampfschwelle durch Neuroleptika) <input type="checkbox"/> Antibiose <input type="checkbox"/> Aciclovir <input type="checkbox"/> Aciclovir i.v. <input type="checkbox"/> Alternativ Brivudin, 1,5 mg/kg/kg/d (Erwachsene 125 mg/d) <input type="checkbox"/> Aciclovir i.v. <input type="checkbox"/> Wenn ungenügend wirksam: Foscarnet	
	<input type="checkbox"/> Spezifische Therapie <input type="checkbox"/> Hinweise auf CMV-Enzephalitis: <input type="checkbox"/> Risikogruppe: Immundefekte (z.B. AIDS) <input type="checkbox"/> Liquor: granulozytäre Pleozytose, PCR auf CMV <input type="checkbox"/> Hinweise auf EBV-Enzephalitiden: <input type="checkbox"/> Risikogruppe: immunsupprimierte Personen, Organempfänger <input type="checkbox"/> Klinik: Fieber, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Eintrübung <input type="checkbox"/> Liquor: PCR, intrathekale Antikörpersynthese <input type="checkbox"/> Hinweise auf PML: <input type="checkbox"/> Risikogruppe (Immundefekte, neoplastische Erkrankungen, therapeutische Immunsuppression) <input type="checkbox"/> Klinik: Kopfschmerz, Gesichtsfelddefekte, kognitive Störungen, Paresen, Visusstörungen, Krampfanfälle, Ataxie und Dysarthrie, Demenz, kortikale Blindheit und präfrontale Dezyberationszeichen <input type="checkbox"/> MRT-Befund <input type="checkbox"/> Liquor-PCR	<input type="checkbox"/> 1. Wahl: <input type="checkbox"/> Ganciclovir 5 mg/kg alle 12 h i.v. über 21 Tage oder <input type="checkbox"/> Valganciclovir (2x 900 mg/d über 3 Wochen, später 1x 900 mg/d) <input type="checkbox"/> 2. Wahl: <input type="checkbox"/> Foscarnet 2x 900 mg/kg als einstündige Infusion über 2–3 Wochen oder <input type="checkbox"/> Cidofovir (Vistide) 5 mg/kg i.v. 1x pro Woche (zu verabfolgen mit Probenecid 2 g 3 h vor und 2 bzw. 8 h nach der Infusion) bei AIDS <input type="checkbox"/> Erhaltungstherapie (Ganciclovir 5 mg/kg i.v. an 5–7 Tagen/Woche oder Foscarnet 900 mg/d i.v.) <input type="checkbox"/> Therapieversuch mit Ganciclovir (Dosierung 2x 5 mg/kg täglich über 3 Wochen; Dosisreduktion bei renaler Funktionsstörung)	Möglichkeiten (Einzelfallberichte): <input type="checkbox"/> Cidofovir <input type="checkbox"/> Camptothecin <input type="checkbox"/> β -Interferon <input type="checkbox"/> HAART-Therapie
	<input type="checkbox"/> Hinweise auf subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) und progressive Rubella-Panenzephalitis (PRP): <input type="checkbox"/> Klinik: Verhaltensstörungen, Demenz und Persönlichkeitsverfall; Myoklonien (SSPE) <input type="checkbox"/> Liquor: exzessive intrathekale Antikörperproduktion gegen Masernviren (ASI > 1,5) bzw. SSPE-Antigen <input type="checkbox"/> EEG: Radermecker-Komplexe <input type="checkbox"/> V.a. Rabies	<input type="checkbox"/> Interferon-beta (verzögert möglicherweise den Verlauf) <input type="checkbox"/> Passive Immunisierung	

Literatur

- Abdel-Rahman S, Kearns GL. Single oral dose escalation pharmacokinetics of pleconaril capsules in adults. J Clin Pharmacol 1999; 39:613-618.
- 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. Wuppertal: Steinhäuser-Verlag, 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.
- 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 Ass 2006;98:457.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
23. Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. Mayo Clin Proc 1999;74:1266-1283.
 24. Kniehl E, Dörries H, Geiss RK, Matz B, Neumann-Häfelin D, Pfister H-W, et al. Infektionen des Zentralnervensystems. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Band 17 (MIQ 17 2001). München, Jena: Urban & Fischer, 2001.
 25. 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.
 26. Leitlinie der DGHM. Diagnostik akuter ZNS-Infektionen. www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/067.
 27. Leitlinie der DGPI. Varizellen-Zoster. www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/048.
 28. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Virologie: Mertens T, Haller O, Klenk HD. Diagnostik und Therapie der Viruskrankheiten. München: Urban & Fischer, 2004. Leitlinien der DGVS: Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol 2004;42:714-719.
 29. 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.
 30. MacGinley R, Bartley PB, Sloots T, Johnson DW. Epstein-Barr virus encephalitis in a renal allograft recipient diagnosed by polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and successfully treated with ganciclovir. Nephrol Dial Transplant 2001;16:197-198.
 31. 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 Pediatr 2002;9:358-364.
 32. Meyding-Lamadé U, Martinez-Torres F, Völcker D. Die virale Meningoenzephalitis. Aktuelles zu Klinik und Therapie. Psychoneuro 2004;30:661-666.
 33. 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.
 34. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantification of the humoral immune response within the central nervous system. Clin Chim Acta 1987;163:319-328.
 35. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci 2001;184: 101-122.
 36. RKI. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C im Jahr 2003. Epidemiol Bulletin 2004;37:307-317.
 37. RKI. FSME: Risikogebiete in Deutschland. Epidemiol Bulletin 2008; 17:134-140.
 38. Rotbart HA. Pleconaril treatment of enterovirus and rhinovirus infections. Infect Med 2000;17:488-494.
 39. Rotbart HA. Viral meningitis. Semin Neurol 2000;3:277-292.
 40. Sköldenberg B, Fosgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabin in herpes simplex encephalitis; randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984;2:707-711.
 41. Snell NJ. Ribavirin therapy for Nipah virus infection. J Virol 2004; 78:10211.
 42. Solomon T, Dung NM, Wills B, et al. Interferon alfa-2q in Japanese encephalitis: a randomised double blind placebo-controlled trial. Lancet 2003a;361:821-826.
 43. Solomon T, Mong How Ooi, Beasley DWC, Mallewa M. West Nile encephalitis. Br Med J 2003b;326:865-869.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet 1997;349: 1366.
 47. 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.
 48. Weber T, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. Intervirology 1997;40:98-111.
 49. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Herpes simplex encephalitis: vidarabin versus acyclovir therapy. N Engl J Med 1986;314: 144-149.
 50. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. Lancet 2002;359:507-514.
 51. 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.
 52. Whitley RJ, Tilles J, Linnemann C, et al. Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. J Am Med Ass 1982;247:317-32.

Verfahren zur Konsensbildung

Expertengruppe

PD Dr. Dr. Bernd Krone, Institut für Virologie, Universität Göttingen
 Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Frankfurt
 Prof. Dr. em. Hilmar Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen
 PD Dr. Bettina Pfausler, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck
 Prof. Dr. Erich Schmutzhardt, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck
 Dr. Corinna Schranz, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Frankfurt
 Prof. Dr. Volker Schuchardt, Neurologische Klinik Lahr

Federführend:

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

Erstellungsdatum:

01/2003

Letzte Überarbeitung:

10/2008

Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 10.02.2009; 15:30:41