

# Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

## Immer noch daran denken!

Bernhard Schmitt<sup>a</sup>, Benedikt Weissbrich<sup>b</sup>, Eugen Boltshauser<sup>a</sup>, Jens Teichler<sup>a</sup>


<sup>a</sup> Abteilung für pädiatrische Neurologie, Universitäts-Kinderklinik Zürich

<sup>b</sup> Institut für Virologie und Immunbiologie Universität Würzburg

### Einleitung

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine subakute Enzephalopathie, die meist im Elektroenzephalogramm (EEG) diagnostiziert wird. Mehr als 15 Jahre wurden solche EEG-Veränderungen nicht mehr am Kinderspital Zürich beobachtet. Grund hierfür war die 1976 in der Schweiz eingeführte Masernimpfung. Erfahrungsgemäss führt sie fünf bis zehn Jahre nach Einführung zu einem deutlichen Abfall der SSPE [1]. Erst 2008 haben wir wieder bei einem Kind eine SSPE diagnostiziert. Auch wenn der vorgestellte Patient nicht im Zusammenhang mit der derzeit grassierenden Masernepidemie und der Impfmüdigkeit in der Schweiz steht, scheint es uns wichtig zu sein, auf diese fast vergessene Erkrankung hinzuweisen.

### Fallvorstellung

Über Schwangerschaft und Geburt liegen keine Angaben zu dem jetzt 6½-jährigen Knaben indischer Abstammung vor. Bis zum 6. Lebensmonat lebte er bei seinen leiblichen Eltern, danach in verschiedenen Heimen in Neu-Delhi. Über diese Zeit gibt es kaum Informationen. Im Alter von 2½ Jahren kam er zu Pflegeeltern in die Schweiz, die ihn später adoptierten. Im Alter von 14 und 17 Monaten wurde er in Indien gegen Masern geimpft. Die Impfung wurde mit fünf Jahren in der Schweiz aufgefrischt. Im Alter von sechs Jahren erfolgte eine Entwicklungsuntersuchung, welche einen Entwicklungsrückstand (EQ 62) und deutliche sprachliche Defizite ergab. Wenige Wochen danach beobachteten die Eltern erstmals ein regelmäßiges Kopfnicken und ein ruckartiges Bewegungsbild. Weiterhin fielen eine Verschlechterung der Sprache und des Gangbildes sowie Abwesenheitszustände und Vergesslichkeit auf. Die EEG-Ableitung zeigte die für SSPE typischen Radermecker-Komplexe (Abb. 1 ) , die in Abständen von 6 bis 10 Sekunden auftraten und jeweils mit Kopfnicken einhergingen. Die Komplexe waren während der gesamten EEG-Aufzeichnung nachweisbar. Die gezielte serologische Abklärung ergab im Liquor positive oligoklonale Banden (IgG gesamt und Masern-IgG), einen deutlich erhöhten Masern-IgG-Antikörperindex mit 27,0 (normal <1,4) sowie eine positive Komplementbindungsreaktion (KBR) mit 1:30. Die Befunde sprachen für eine starke intrathekale Synthese von Masernvirus-spezifischen IgG-Antikörpern. Im Serum waren sehr hohe Masern-KBR-Antikörper von 1:480 und sehr hohe Masern-IgG-Antikörper von 680 000 mIU/ml nachweisbar. Die Masern-IgM-Antikörper waren negativ. Aufgrund dieser Laborbefunde war die Diagnose der SSPE gesichert. Das kraniale MRI (Magnet Resonance Imaging) zeigte mehrere

flächige, unscharf begrenzte FLAIR- bzw. T2-hyperintense, nicht Kontrastmittel aufnehmende Areale temporo-parietal beidseits und eine normale Weite der inneren und äusseren Liquorräume. Die Therapie erfolgte mit Isoprenosine 3× 500 mg und kontinuierlicher Applikation von Interferon-alpha-2a (Roferon®-A) 200 000–300 000 E pro Tag über eine intrathekale Pumpe. Trotz dieser Massnahmen schritten Demenz und Gangstörung weiter fort. Wegen generalisiert tonisch-klonischer Anfälle erfolgte eine antikonvulsive Behandlung mit Levetiracetam.

### Diskussion

Die SSPE tritt vorwiegend zwischen dem 6. und 13. Lebensjahr auf, kann aber auch früher oder erst im Erwachsenenalter auftreten [2]. Ursache ist eine persistierende Infektion des Gehirns mit Wildtyp-Masernvirus nach der Primärinfektion. In Folge der Persistenz mutiert das Masernvirus und exprimiert keine Hüllproteine mehr [3]. Im Gehirn breitet sich das Virus transneuronal auf Nachbarneurone aus und zerstört sie. Im frühen Stadium sind vorwiegend die okzipitalen Regionen, im Verlauf auch die vorderen kortikalen Anteile sowie subkortikale und spinale Strukturen betroffen.

Die Erkrankung ist in Ländern mit hoher Durchimpfung selten. Die Häufigkeit wird mit 4–11 Betroffenen auf 100 000 Masernerkrankungen angegeben [1, 2] und steigt auf 18 Betroffene, wenn die Masernerkrankung im ersten Lebensjahr auftritt. Die Symptome der SSPE stellen sich meist 2–10 Jahre nach primärer Maserninfektion ein.

Klinisch werden vier Stadien unterschieden (Tab. 1 ) [3]. Die ersten Zeichen sind ein subtiler intellektueller Abbau, der sich häufig in einer Verschlechterung der Schulleistungen äussert. Dazu kommen Irritabilität, Vergesslichkeit und ein auffälliges Verhalten. Der mentale Abbau wird in der Folge immer offensichtlicher. Es kommt zu Verständnisproblemen und zu einer Verschlechterung der Sprachleistungen. Gelegentlich können auch visuelle Störungen am Beginn der Symptome stehen. Im Stadium 2 treten dann die charakteristischen periodischen Myoklonien auf, wobei der Begriff Myoklonus das klinische Bild meist nicht trifft. Oft handelt sich um unwillkürliche, stereotypische, kurze Bewegungen, die von einzelnen Muskelgruppen ausgehen oder um Spasmen, choreoathetische oder ballistische Bewegungen oder um inhibitorische Phänomene im Sinne eines kurzen Tonusverlustes. Inhibitorische Phänomene erklären am ehesten das stereotype Kopfnicken und Einknicken bei unserem Patienten. Die stereotypen Bewegungen/Myoklonien sind fix an die Komplexe im EEG gekoppelt. Im Stadium 3 lassen sie nach und es treten pyramidale und extrapyramidale Symptome auf.

Das Bewusstsein trübt ein und geht in ein Koma über. Im letzten Stadium kommen vegetative Symptome hinzu. Die Patienten weisen eine Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung auf. Der Tod tritt 1–3 Jahre nach Beginn der Symptome ein. Die Krankheit kann aber auch rascher oder deutlich langsamer verlaufen, ebenso werden Remissionen von unterschiedlicher Dauer beschrieben.

Die Diagnose der SSPE basiert auf den typischen klinischen Befunden, den EEG-Veränderungen und den erhöhten Masernantikörpern in Liquor und Serum. Im EEG finden sich die von Radermecker beschriebenen Komplexe aus hochamplitudigen polymorphen Delta-Wellen, die in regelmässigen Abständen auftreten und jeweils eine identische Morphologie aufweisen (Abb. 1). Die Komplexe sind interindividuell unterschiedlich, intraindividuell aber stereotyp. Statt der Komplexe können aber auch PLEDs (periodic-lateralised epileptic discharges) oder triphasische periodische Komplexe auftreten. Fokale, multifokale und generalisierte Epilepsiepotentiale kommen zusätzlich vor. Im späten Verlauf der Erkrankung zeigt das EEG zunehmend hochamplitudige dysrhythmische Wellen.

Im Liquor finden sich ein deutlich erhöhter Gesamt-IgG-Anteil sowie immer positive oligoklonale Banden. Im Liquor und im Serum sind extrem hohe Masernvirus-IgG-Antikörper nachweisbar. Bei der Masern-IgG-Antikörperindex-Berechnung ergibt sich eine deutliche intrathekale Synthese von masernviruspezifischen IgG-Antikörpern.

Die kraniale Bildgebung kann zu Beginn der Erkrankung normal sein. Erste Zeichen finden sich in der periventriculären und subkortikalen weissen Substanz. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zur Atrophie von Cortex, Cerebellum und Hirnstamm und zu einem Verlust weisser Substanz.

Eine kurative Therapie gibt es nicht [3]. Die Wirkung von Isoprinosine konnte bislang nicht sicher belegt werden. Grössere Fallserien zeigen aber eine mögliche Wirksamkeit. Auch für Interferon-alfa intravenös, intramuskulär oder intrathekal, Interferon-beta und für die antivirale Substanz Ribavirin gibt es bei der SSPE bislang keinen eindeutigen Wirkungsnachweis. Die von uns gewählte Kombination von Isoprinosine und kontinuierlicher intrathekaler Applikation von Interferon-alpha ist eine neue Option, für die ein Einzelfallbericht vorliegt.

Die wirksamste Strategie gegen die SSPE ist die Masernimpfung [2]. Sie schützt nicht nur geimpfte Personen; auch Nichtgeimpfte – insbesondere Säuglinge – profitieren im Sinne einer Prävention durch fehlende Ansteckungspartner. Säuglinge sind bei noch nicht vorhandener Impfung und nachlassendem Nestschutz bei einer Masernepidemie dem Virus schutzlos ausgeliefert. Auch tragen sie ein höheres Risiko für eine SSPE als ältere, an Masern erkrankte Kinder. Wenn, wie wahrscheinlich im vorliegenden Fall, Betroffene die primäre Masernerkrankung zum Zeitpunkt der Impfung schon durchgemacht haben, ändert die Impfung nichts am Verlauf der SSPE – weder im positiven noch im negativen Sinne. Die Behauptung, das Impfvirus könne eine SSPE auslösen, wurde bislang nicht belegt [1]. In allen Hirnbiopsien von Patienten mit SSPE, einschliesslich derer, die geimpft wurden, wurde nur das Wildtyp-Masernvirus nachgewiesen [2].

**Tabelle 1. Stadien der SSPE.**

Stadium 1	Verhaltensauffälligkeiten und kognitiver Abbau
Stadium 2	Periodische, stereotype Bewegungen/Myoklonus, motorischer Abbau
Stadium 3	Pyramidale und extrapyramidale Symptome, Eintrübung des Sensoriums, Verschwinden der periodischen stereotypen Bewegungen/Myoklonien
Stadium 4	Vegetatives Stadium

**Schlussfolgerungen**

SSPE ist eine seltene Erkrankung, die als Folge durchgemachter Masern auftreten kann. Epidemiologische Studien zeigen, dass nach Masernepidemien die Häufigkeit der SSPE mit einer Verzögerung von einigen Jahren zunimmt [2]. Man muss damit rechnen, dass die SSPE, wenn auch selten, wieder in der Schweiz vorkommen wird. Die Erkrankung kann durch rechtzeitige Masernimpfung und indirekt durch eine Vermeidung von Masernkontakt verhindert werden. Das Risiko, diese tödliche Krankheit zu bekommen, sollte deshalb in die Impfberatung einfließen.

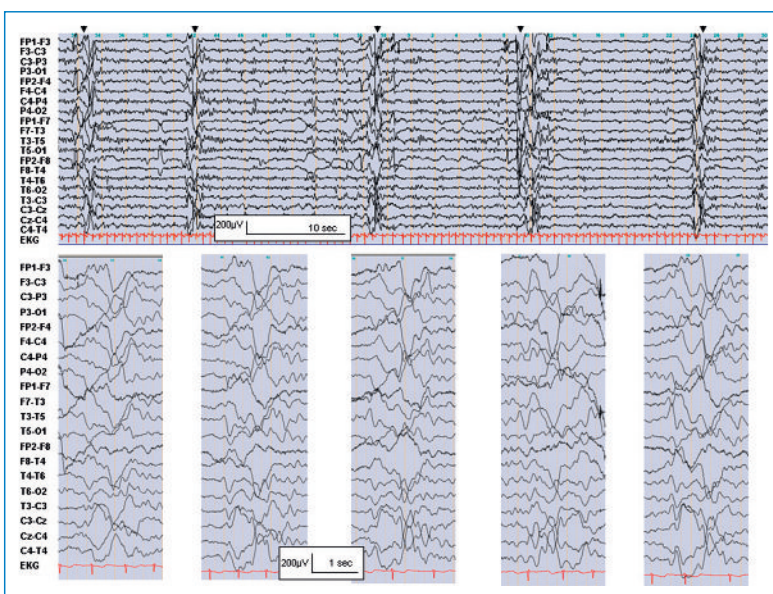
**Korrespondenz**

Prof. Bernhard Schmitt  
 Kinderspital  
 Steinwiesstrasse 75  
 CH-8032 Zurich  
[bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch](mailto:bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch)

**Literatur**

- 1 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 1–2 December 2005. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:15–9.
- 2 Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E: Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol. 2007;36:1334–48.
- 3 Garg RK: Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol. 2008; 255:1861–71.

Weiterführende Literatur ist beim Verfasser erhältlich.



**Abbildung 1**  
 Radermecker-Komplexe (Pfeile). Oben Zeitfenster 1 Minute, Komplexe im Abstand von 6 bis 8 Sekunden. Unten Einzeldarstellung der Komplexe in normaler zeitlicher Auflösung.