

Ein Blick auf den Rücken kann Todesfälle verhindern


Verena Baumgartner, Julia Blass, Christian Giambarba, Margit Huber


Interdisziplinäre Intensivstation, Stadtspital Waid Zürich

Fallbeschreibung

Eine 90-jährige Patientin kommt auf die Notfallstation wegen neu aufgetretenen Sprachschwierigkeiten und einer Gangstörung. Die Symptome begannen einige Tage zuvor mit allgemeiner Schwäche und Schweissausbrüchen. In der persönlichen Anamnese sind eine arterielle Hypertonie und ein essentieller Tremor bekannt. Als Dauermedikation nimmt die Patientin Nebivolol, Losartan, Amlodipin, Flecainid, Torasemid, Zolpidem und Mefenaminsäure.

Klinisch präsentiert sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand und normalem Ernährungszustand, hyperten (156/77 mm Hg), normokard (84/min), kardiopulmonal kompensiert; die Sauerstoffsättigung beträgt 96% bei Raumluft, die Temperatur aurikulär 37,2 °C. Dem Notfallarzt fallen keine Hautveränderungen auf. In der neurologischen Untersuchung fällt ein kleinschrittiges, unsicheres Gangbild auf, ein seitengleicher feinschlägiger Tremor ohne Rigor und ohne Ataxie. Die Sprache ist geprägt von Neologismen. Es bestehen keine Anzeichen für eine meningeale Reizung. Das Eintrittslabor ist bis auf eine leichte Hyponatriämie (Na 133 mmol/l) komplett unauffällig. Bei klinischem Verdacht eines cerebrovaskulären Infarkts wird eine Computertomographie des Schädels durchgeführt, die eine perifokale Leukenzephalopathie und keinen Hinweis auf eine Blutung oder Ischämie zeigt.

Die Patientin wird hospitalisiert und eine Therapie mit Acetylsalicylsäure begonnen. Am zweiten Hospitalisationstag wird sie zunehmend somnolent (GCS 11), entwickelt Fieber (38,2 °C) und hat einen erhöhten Muskeltonus am Nacken sowie an den oberen und unteren Extremitäten. In der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels zeigen sich ausgedehnte, fleckige, ödematöse, bilaterale Veränderungen im Hippocampus, Hirnstamm, Kleinhirn und in den Basalganglien ohne meningeale Beteiligung, vereinbar mit einer Enzephalitis (Abb. 1 ).

Zur Durchführung der Lumbalpunktion wird die Patientin in die Seitenlage gedreht, wobei ein für einen Herpes zoster typischer vesikulopapulöser Ausschlag gluteal rechts sichtbar wird (Abb. 2 ). Im Liquor findet sich eine lymphozytäre Pleozytose (Zellzahl 570/µl, davon 83,5% Lymphozyten) mit stark erhöhtem Protein (5,52 g/l) und verminderter Glukose (2,1 mmol/l). Aufgrund dieses Befundes wird eine breite antibakterielle (Amoxicillin, Ceftriaxon) und antivirale Therapie mit Acyclovir eingeleitet. Nach Ausschluss von Epilepsiepotentialen im EEG wird zur Krampfprophylaxe Valproat verabreicht. Der Erbsubstanz-Nachweis des Varizella-

zoster-Virus (VZV) mittels PCR im Liquor bestätigt die präsumptive Diagnose einer Herpes-Zoster-Enzephalitis (HZE).

Die Therapie wird alleine mit hochdosiertem, intravenösem Acyclovir (15 mg/kg achtstündlich) weitergeführt. Daraufhin klart die Patientin langsam auf und kann schliesslich mit Hilfe mobilisiert werden. Nach einwöchiger Behandlung wird sie erneut soporös. In der Schädel-MRT sind die parenchymatösen Läsionen regredient und es können keine Komplikationen nachgewiesen werden. Ein nicht-convulsiver Status epilepticus wird mittels erneutem EEG ausgeschlossen. Auch eine medikamentöse Enzephalopathie durch Valproat lässt sich nicht nachweisen (Ammoniakspiegel und EEG normal). Eine erneute Liquorpunktion zeigt einen nahezu unveränderten Befund (Zellzahl 494/µl, 98% Lymphozyten, Protein 4,0 g/l, Glukose 2,1 mmol/l). Eine erneute PCR für Herpes zoster ist positiv. Die Viruslast beträgt 186 Mio. Replikationsäquivalente/ml. In der Genotypisierung fehlen Resistenzmutationen. Der weitere Verlauf ist infaust. Die Patientin bleibt komatös und zeigt periphere und orale Automatismen; sie entwickelt febrile Temperatu-

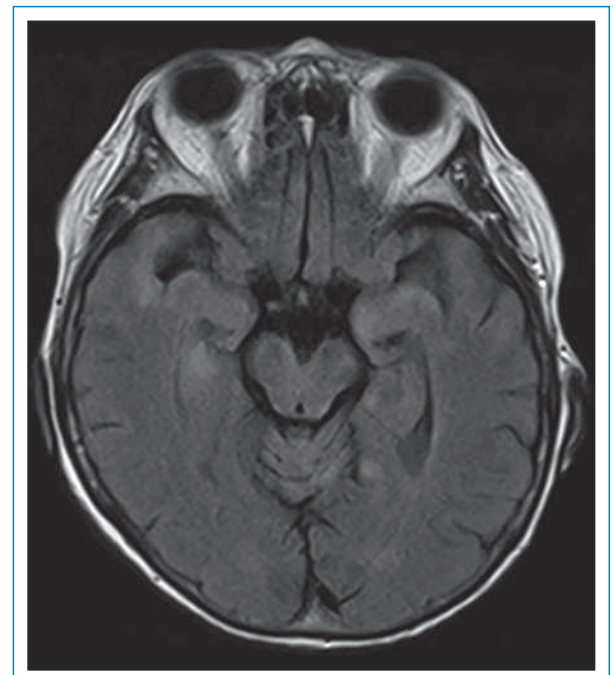


Abbildung 1

MRT: In der T1-gewichteten Sequenz ausgedehnte bilaterale ödematöse Veränderungen im Bereich des Hippocampus, der Basalganglien, des Kleinhirns und des Hirnstamms.



Abbildung 2
Typische Herpes-Zoster-Effloreszenzen am Gesäss rechts.

ren mit steigenden Entzündungszeichen unter Acyclovir ohne zusätzlichen Infektfocus und stirbt am 23. Hospitalisationstag.

Kommentar

In einer zunehmend technisierten Medizin illustriert der vorliegende Fall die eminente Wichtigkeit der klinischen Untersuchung des Patienten. Eine frühe Diagnosestellung und der Beginn einer korrekten Therapie hat namentlich bei Infektionskrankheiten die grösste prognostische Auswirkung. In unserem Fall wurden die neurologischen Symptome als Schlaganfall interpretiert und somit ging wichtige Zeit verloren. Ein Blick auf den Rücken der Patientin hätte vielleicht gereicht.

Die HZE ist im klinischen Alltag in Vergessenheit geraten: Einerseits ist eine Immunsuppression wie bei AIDS, nach Transplantation oder bei soliden und hämatologischen Neoplasien der Hauptrisikofaktor für eine HZE, andererseits ist die Inzidenz der HZE gering im Vergleich zu anderen Komplikationen von Herpes-Zoster-Infektionen, wie zum Beispiel die postherpetischen Neuralgien. Nichtsdestotrotz sollte die HZE dem Internisten im Alltag präsent bleiben. Es handelt sich um eine Krankheit mit zunehmender Inzidenz im Alter, auch bei immunkompetenten Personen [1]. In einer grossen, finnischen, retrospektiven Studie über 25 Jahre war die HZE bei den über 65-jährigen Patienten die häufigste Enzephalitis überhaupt [2]. In einer prospektiven Untersuchung von 2006 war Herpes zoster die führende Ursache von Enzephalitiden bei Erwachsenen [3].

Das VZV kann das zentrale und periphere Nervensystem im Sinne eines vaskulopathischen Effekts befallen. Die HZE präsentiert sich mannigfaltig, je nachdem, ob eine Vaskulopathie der grossen, kleinen oder meningealen Gefässe vorliegt oder eine Ventrikulitis durch Infektion ependymaler Zellen überwiegt [1]. Häufigste Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, meningeale Reizung, Bewusstseinsalteration, Persönlichkeitsstörung, kognitive

Verschlechterung, epileptische Anfälle sowie transitorische Ischämien oder Schlaganfälle mit fokal-neurologischen Defiziten. Beschrieben wurden auch Hydrozephalus, Optikusneuritis, akute retinale Nekrose, zerebrale Hämorrhagie, Bildung von Aneurysmata etc. [4].

Wegen dieser variablen Symptome und ihrer Seltenheit wird die HZE in der Differentialdiagnose oft vergessen, dabei gibt es einen einfachen Wegweiser: die Gürtelrose. Die Reaktivierung des VZV manifestiert sich mit dem typischen Ausschlag. Das Virus kann sich folglich im Rückenmark und im Gehirn ausbreiten. Dementsprechend treten die Symptome der HZE in der Regel Tage bis Wochen, selten Monaten nach Erscheinen der Gürtelrose auf. Selten kommt es zu HZE-Symptomen vor dem Ausschlag oder sogar – in Analogie zu postherpetischen Neuralgien – ohne Gürtelrose (Zoster sine herpette) [5]. Die Lokalisation und Schwere des Ausschlags beeinflussen zudem das Risiko für eine HZE: Besonders gefährdet sind Patienten mit disseminiertem Herpes Zoster, mit Effloreszenzen im Trigemusbereich oder mit mindestens zwei Episoden einer Gürtelrose.

Zum diagnostischen Armamentarium gehört in erster Linie die Liquoruntersuchung, die typischerweise, wie in diesem Fall, eine lymphozytäre Pleozytose mit erhöhtem Protein und normaler Glukose zeigt. Diese Liquorbefunde sind unspezifisch, zudem findet man sie auch bei mehr als 50% der Patienten mit unkomplizierter Gürtelrose, im Sinne einer subklinischen Ausbreitung der viralen Entzündung im Zentralnervensystem [6]. In der MRT findet man nicht selten diskrete, subkortikale, runde Läsionen, die gelegentlich konfluieren, sich in die graue Substanz ausbreiten oder Kontrastmittel aufnehmen. Auch hier mangelt es den Befunden an Spezifität; auch bei unkompliziertem Herpes Zoster gibt es pathologische MRT-Befunde. In einer 2011 veröffentlichten amerikanischen Arbeit wird die MRT bei 80% der Patienten mit Herpes-Zoster-Meningitis oder -Enzephalitis als normal beschrieben [7]. Im EEG zeigen viele Patienten mit HZE eine unspezifische, diffuse Verlangsamung der Hirnaktivität.

Die beste Sensitivität und Spezifität in der Diagnose der HZE hat der Nachweis von VZV-DNA im Liquor mittels PCR. VZV-DNA beweist eine kürzlich stattgefundene oder eine aktuelle ZNS-Infektion. Der Nachweis gelingt bereits am dritten Tag nach Auftreten des Ausschlags und ist für ca. zwei Wochen ab Beginn der akuten Symptome einer HZE sogar unter antiviraler Therapie möglich [8]. Eine negative PCR ist möglich bei ungenügender DNA-Produktion im Liquor in der Akutphase, bei Genomvariationen in fortgeschrittenen Enzephalitisfällen und wenn seit Krankheitsbeginn mehrere Wochen vergangen sind, weil die Replikation stets abnimmt. Bei postulierter HZE und negativer PCR empfiehlt sich die Suche nach spezifischen IgG-Antikörpern im Serum und Liquor, wobei ein Quotient von 20 oder weniger die intrathekale Antikörperproduktion beweist. Summa summarum schliesst eine negative PCR eine HZE nicht aus, macht sie aber sehr unwahrscheinlich; umgekehrt beweist eine positive PCR im Liquor lediglich die Expansion des VZV in das Zentralnervensystem, denn zur Diagnose einer HZE sind auch eine Klinik und Zeichen einer Entzündung im Liquor erforderlich.

Wegen der Seltenheit sowie der erheblichen Morbidität und Mortalität der HZE fehlen randomisierte kontrollierte Studien über die Behandlung. Auch wenn in einzelnen Fällen Zweifel an der Wirksamkeit von Acyclovir geäußert wurden, ist dies die Standardbehandlung der HZE. Diese Substanz eradiziert das Virus nicht, verhindert aber eine aktive Infektion und hält es in seiner latenten Phase zurück. Aufgrund experimenteller Daten empfehlen wir, eine hohe Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht alle acht Stunden zu verabreichen. Die Wirkung anderer antiviraler Medikamente (Famciclovir, Ganciclovir etc.) lässt sich nur aus Einzelberichten vermuten. Zurzeit gilt als einzige Indikation zur Verabreichung von Steroiden eine schwere HZE mit progredientem Hirnödem bei immunkompetenten Patienten [9]. Die Wirksamkeit der Therapie lässt sich im Liquor am Verschwinden der viralen DNA in der PCR und am Rückgang der Entzündungszeichen kontrollieren. In unserem Fall sprechen die Persistenz der Entzündung und der Genompartikel mit einer monströsen Viruslast nach zehn Tagen Behandlung für ein Therapieversagen. Gründe dafür können Virulenz, inadäquate Konzentration von Acyclovir im Liquor oder Entwicklung von Resistenzen sein. Resistenzen haben wir mittels Genotypisierung ausschliessen können.

Je nach Literatur beträgt die Mortalität zwischen 10 und 50%. Auch das Vorkommen von neurologischen Residuen variiert je nach Studie zwischen 10 und 30%. Die Einführung der VZV-Impfung hat die Inzidenz sowohl der Gürtelrose als auch der HZE bestimmt gesenkt. Angesichts der erheblichen Morbidität und Mortalität lohnt es sich auf jeden Fall immer, die Rückseite des Patienten zu beachten.

Schlussfolgerungen

- Auch in der Zeit der technisierten Medizin hat die körperliche Untersuchung einen gewichtigen Impact in der Diagnosestellung, Therapieeinleitung und Prognose.
- Der Befund eines vorgängigen oder aktuellen kutanen Zosters ist der wichtigste Schlüssel zur Diagnose einer HZE, ist aber nicht obligat.
- Lymphozytäre Pleozytose und MRT-Hinweise auf Enzephalitis sind unspezifisch und können auch bei der unkomplizierten Gürtelrose auftreten. Der Nachweis von Virus-DNA im Liquor bei klinischem Bild einer Enzephalitis erreicht die beste Sensitivität und Spezifität aller apparativen Untersuchungen.
- Die Therapie der HZE besteht aus hochdosiertem intravenösem Acyclovir. Steroide sind umstritten. Die Erfahrungen mit anderen Virostatika basieren auf Einzelfallberichten.
- Die Prognose ist schlecht. Therapierefraktäre Fälle beruhen auf der Virulenz, der Resistenz gegenüber dem Virostatikum oder der ungenügenden Liquorkonzentration des Virostatikums.

Korrespondenz

Dr. med. Christian Giambarba
 Interdisziplinäre Intensivstation
 Stadtspital Waid
 Tüschstrasse 99
 CH-8037 Zürich
[christian.giambarba\[at\]waid.zuerich.ch](mailto:christian.giambarba[at]waid.zuerich.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch