

Enzephalitis beim Erwachsenen

Dr. med. Sebastian von Arx^a, Prof. Dr. med. Stephen L. Leib^b, Prof. Dr. med. Mathias Sturzenegger^a, PD Dr. med. Parham Sendi^{b,c}

^a Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Universität Bern; ^b Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern;

^c Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universität Bern



Es gibt eine Vielzahl verschiedener Auslöser einer Enzephalitis – nicht nur infektiöse. Besonders gefürchtet sind die Herpes-simplex- und die Frühsommer-Meningoenzephalitis. In den letzten Jahren wurden nicht nur neue virale Erreger, sondern auch bislang unerkannte nicht infektiöse, autoimmune Ursachen einer Enzephalitis beschrieben. Diese sollten, auch weil behandelbar, in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Einleitung

Dies ist der zweite Teil einer Übersichtsarbeit zu akuten Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) beim Erwachsenen. Teil 1, «Meningitis bei Erwachsenen», ist in der vorangehenden Ausgabe des *Swiss Medical Forum* erschienen [1].

Der Begriff «Enzephalitis» bezeichnet pathomorphologisch eine Entzündung des Hirnparenchyms. Heutzutage wird allerdings dank Fortschritten der nicht-invasiven Diagnostik eine Biopsie zur Abklärung einer Enzephalitis nur selten durchgeführt. Die Diagnose beruht daher auf einem enzephalitischen klinischen Syndrom mit Zeichen einer (fokalen oder diffusen) Schädigung des Gehirns und/oder einer Entzündungsreaktion im Liquor sowie dem Erregernachweis mittels neuer und sensitiver mikro-/molekularbiologischer Methoden. In dieser Arbeit werden wir einen Überblick über die Ursachen, Diagnostik und Therapie der Enzephalitis geben, wobei wir die Herpes-simplex-Virus-(HSV)-Enzephalitis wegen ihrer Behandelbarkeit und die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) wegen ihrer Häufigkeit in der Schweiz und der Möglichkeit der Impfprävention besonders hervorheben.

sache einer Enzephalitis sind Viren. Tabelle 1 gibt Assoziationen zwischen Angaben aus der Anamnese und möglicher Ätiologie wieder.

Viren

Ein weltweit häufiger Erreger der Enzephalitis ist das HSV (0,4 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr). Bei immunkompetenten Erwachsenen ist meist das HSV Typ 1 ursächlich, bei Neugeborenen oder Personen mit Immunsuppression wird häufig auch HSV Typ 2 isoliert. Die Enzephalitis kann sowohl durch eine Primoinfektion als auch durch eine Reaktivierung des Virus verursacht werden. Unbehandelt weist die HSV-Enzephalitis eine Letalität von 70% auf. Auch wenn – in absoluten Zahlen – mehr immunkompetente Personen betroffen sind, scheinen Patienten mit Immunsuppression (besonders Chemotherapie, kraniale Strahlentherapie) ein erhöhtes Risiko aufzuweisen [2].

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) kann bei einer Reaktivierung zu einer Enzephalitis führen, welche eine ähnliche Inzidenz aufweist wie die HSV-Enzephalitis. Epidemiologische Studien haben eine zeitliche Assoziation zwischen kutanem Befall und nachfolgendem Hirnschlag beobachtet [3]. Der Hintergrund der zeitlichen Assoziation zwischen einem ischämischen Hirnschlag und kutanem Zoster ist noch nicht ganz klar. Eine vaskulitische Komponente ist wahrscheinlich. Die klinisch relevante Zoster-Enzephalitis ist eine Klein- oder Grossgefäßvaskulitis. Beide haben oft eine ungünstige Prognose. Diese Entität gilt es zu unterscheiden von der aseptischen Meningitis bei Zoster-Reaktivierung (eventuell mit Radikulitis). Bei dieser Form der aseptischen Meningitis gelingt der VZV-Nachweis mittels PCR im Liquor in ca. 50% der Fälle und die Prognose ist gut.

Epidemiologie und Ätiologie

Die Angaben zur Inzidenz der Enzephalitis variieren stark zwischen verschiedenen Studien und reichen von 0,7 bis 13,8 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr. Die häufigsten Erreger variieren je nach untersuchter Population und der Breite der durchgeführten Diagnostik. Auch in neueren Serien bleibt die Ätiologie in bis zu 60% der Fälle ungeklärt. Die mit Abstand häufigste Ur-

* «Infektionen des zentralen Nervensystems – Teil 1: Meningitis beim Erwachsenen» ist in der vorangehenden Ausgabe des SMF erschienen (*Swiss Med Forum*, 2017;17(21–22):464–70).



Sebastian von Arx

Tabelle 1: Anamnestische und klinische Hinweise auf die Ursache einer Enzephalitis (adaptiert nach [21]).

Reiseanamnese	
Zentraleuropa, Schweiz	FSME, Endemiegebiete [4]
Afrika	Rabies, West-Nil-Virus, Dengue, <i>Trypanosoma brucei</i>
Zentral-/Südamerika	«Eastern/Western/Venezulean equine encephalitis virus», Zika-Virus, West-Nil-Virus, Dengue
Südostasien	Japanische Enzephalitis, Nipah-Virus, Dengue
Zeckenstich	FSME (selten <i>Borrelia burgdorferi</i>)
Aufenthalt in Höhlen (Fledermäuse), Aufenthalt in Endemiegebiet von terrestrischer Tollwut und Tierbiss	Rabies
Schwere Immunsuppression	VZV, CMV, EBV, HHV 6, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Hautbefunde	VZV (kutaner Zoster), Enteroviren (Boston-Exanthem); selten Röteln, Masern, HHV 6
Respiratorische Befunde	Influenza, Adenoviren, Mycoplasmen
Neurologische Befunde	
Parkinsonismus	Japanische Enzephalitis, West-Nil-Virus
Schlaffe Paresen (Polio-ähnlich)	FSME, West-Nil-Virus, Japanische Enzephalitis, Enteroviren
Rhombenzephalitis ¹	HSV, Enteroviren, <i>Listeria monocytogenes</i>

¹ Hirnstammbefall (Affektion kaudaler Hirnnerven, Myoklonus, Störung des Atemtriebs)

Abkürzungen: FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis/Zeckenenzephalitis; VZV = Varizella-Zoster-Virus; CMV = Zytomegalievirus; EBV = Epstein-Barr-Virus; HHV 6 = Humanes Herpes-Virus 6.

Enteroviren verursachen typischerweise eine Meningitis (s. Teil 1 [1]), können aber auch selten für eine Enzephalitis verantwortlich sein.

Einige weitere virale Enzephalitiserreger kommen nur in bestimmten Regionen vor oder weisen weltweit eine sehr unterschiedliche Verbreitung auf. Dies trifft besonders auf die sogenannten Arboviren (durch Arthropoden übertragen) zu. So ist etwa der Erreger der Japanischen Enzephalitis in Südostasien ein häufiger Grund einer Enzephalitis mit hoher Letalität. Das ebenfalls zu der Gruppe der Flaviviren gehörende West-Nil-Virus war ursprünglich in Afrika und Asien verbreitet, hat sich aber seit den 1990er-Jahren auch in den USA zu einem häufigen Grund einer Enzephalitis entwickelt. In der Schweiz gab es bislang keine autochtonen Fälle. Hierzulande gilt es – mit regionalen Unterschieden [4] – an die FSME («tick-borne encephalitis») zu denken. Das FSME-Virus wird durch Zecken von einem Reservoir in Nagern auf den Menschen übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 7 bis 14 Tage. Die meisten Fälle treten zwischen April und November auf, bedingt durch die Temperatur- und Feuchtigkeitsabhängigkeit des Lebenszyklus der Zecken. Zeckenstich wie Infektion können auch asymptomatisch verlaufen. FSME ist in der Schweiz meldepflichtig. Es werden jährlich rund 100 bis 200 Fälle gemeldet [5].

Die Liste weiterer viraler Enzephalitiserreger ist sehr lang und beinhaltet neben obligat neurotrophen Viren wie dem Rabies-Virus auch solche, die nur selten das

ZNS befallen, wie Masern oder Influenza. Es werden immer wieder Enzephalitisfälle durch bislang nicht mit diesem Krankheitsbild assoziierte Erreger beschrieben, wie zum Beispiel das Zika-Virus [6].

Bakterien

Als Enzephalitis- oder Meningoenzephalitiserreger wird häufig *Listeria monocytogenes* genannt, wobei besonders ältere und immunsupprimierte Personen betroffen sind. Eine isolierte Enzephalitis durch Borrelien ist sehr selten. Andere bakterielle Erreger verursachen eher eine Meningitis oder Hirnabszesse.

Protozoen/Parasiten

Verschiedene Amöbenarten wie zum Beispiel *Naegleria fowleri* können eine schwer behandelbare und meist letale Enzephalitis verursachen. Die in Afrika südlich der Sahara durch Mücken übertragene und durch *Trypanosoma brucei* verursachte «Schlafkrankheit» ist ein Beispiel einer durch Protozoen verursachten Enzephalitis. Die zerebrale Malaria ist eine behandelbare schwere Komplikation der Infektion mit *Plasmodium falciparum*.

Parainfektöse Ursachen

Im Rahmen diverser Infektionskrankheiten kann es zu einer immunologisch getriggerten Enzephalitis kommen. Es entsteht das Bild einer monophasischen demyelinisierenden «akuten disseminierten Enzepha-

lomyelitis» (ADEM) mit Bewusstseinsstörung und multifokalen neurologischen Defiziten. Die ADEM wird vor allem bei jüngeren Personen beobachtet. Oft genannte Auslöser sind Influenzaviren und Mycoplasmen.

Antikörpervermittelte Enzephalitis

In den letzten Jahren wurden diverse immunvermittelte Enzephalitiden mit spezifischen Autoantikörpern gegen Bestandteile von Nervenzellen beschrieben. Sie können sich klinisch ähnlich einer infektiösen Enzephalitis präsentieren. Dabei gibt es paraneoplastische und autoimmune Formen. Die Entwicklung der Symptome ist meist subakut (über einige Tage bis Wochen). Die Häufigkeit wird gemäss einzelnen Serien auf bis zu 10% aller Enzephalitisfälle geschätzt. Oft steht eine Schädigung des limbischen Systems im Vordergrund (daher die gebräuchliche Bezeichnung «limbische Enzephalitis»). Die beschriebenen Befunde sind Gedächtnisstörungen, Wesensveränderung und epileptische Anfälle. Die genannten Symptome werden manchmal initial fälschlicherweise als psychiatrische Erkrankung gewertet.

Klinik und Differentialdiagnose

Der «Lehrbuchpatient» mit einer Enzephalitis präsentiert sich mit einem über Stunden bis Tage aufgetretenen Bild von Fieber und Zeichen einer zerebralen Funktionsstörung mit fokalen (insbesondere auch kognitiver Art wie Aphasie, Gedächtnisstörung oder Persönlichkeitsveränderung) oder auch diffusen neurologischen Defiziten (Bewusstseinsstörung von Somnolenz bis hin zum Koma, Verlangsamung oder epileptische Anfälle). Meningismus als Zeichen einer Entzündung der Hirnhäute kann, muss aber nicht, vorliegen. Beispielsweise hatten in einer neueren Serie von HSV-Enzephalitis-Fällen nur 32% einen Meningismus [7]. Die klinische Abgrenzung ist manchmal nicht nur von einer bakteriellen Meningoenzephalitis, sondern auch von diversen anderen akuten zerebralen Schädigungen (vaskulär, metabolisch, toxisch) schwierig, zumal Fieber bei einer Enzephalitis in etwa einem Viertel der Fälle fehlt. Aufgrund ihrer Häufigkeit sei hier nochmals auf die «septische Enzephalopathie» im Rahmen einer ausserhalb des ZNS gelegenen, meist bakteriellen Infektion (v.a. Pneumonie, Pyelonephritis) hingewiesen.

Der Nachweis der Ätiologie einer Enzephalitis ist im klinischen Alltag ohne Zusatzuntersuchungen meist nicht möglich. Jedoch können (Fremd-)Anamnese und Status Hinweise auf die Ursache einer Enzephalitis liefern (Tab. 1). Es sollte beispielsweise nach Reisen, Tierkontakten (z.B. Tollwut), Insekten- und Zeckenstichen, vorangehendem Hautausschlag und nach einer

Immunsuppression gefragt werden. Kurz zurückliegende febrile Erkrankungen lassen nicht nur an eine parainfektiose Enzephalitis denken, sondern können differentialdiagnostisch auch zur FSME passen. Diese hat in rund 50% der Fälle einen zweigipfligen Verlauf, bei dem zwischen einer ersten Fieberepisode und dem Auftreten der ZNS-Symptomatik bis zu sieben beschwerdefreie Tage liegen können.

In der Untersuchung können schlaffe Paresen als Ausdruck einer Schädigung von Motoneuronen beispielsweise auf eine FSME-Infektion hinweisen. Weitere klinische Zeichen sind Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, Tremor). Diese kommen auch bei Enzephalitis durch andere Flaviviren (Japanische Enzephalitis, West-Nil-Virus) vor. Ein labialer Herpes kann hingegen *nicht* als eindeutiger Hinweis auf eine HSV-Enzephalitis gewertet werden, sondern ist ein Zeichen einer systemischen Erkrankung.

Abklärung

Die üblichen Routinelaboruntersuchungen zeigen oft keine Auffälligkeiten. Je nach Erreger sind bei einer auf das ZNS begrenzten Entzündung (d.h. ohne Beteiligung der Meningen) auch entsprechende Serummarker nicht erhöht. So ist beispielsweise das CRP bei 75% der Fälle von HSV-Enzephalitis normal [8]. Zur Diagnose und ätiologischen Einordnung einer Enzephalitis nimmt die Liquoruntersuchung eine herausragende Rolle ein. Deshalb ist eine Lumbalpunktion (LP) obligat. Zur Diskussion von Kontraindikationen für die LP und der Rolle der vorgängigen Bildgebung sei auf den vorangegangenen Artikel zur Meningitis verwiesen (s. Teil 1 [1]). Die Liquorzusammensetzung entspricht bei vielen Formen einer Enzephalitis derjenigen bei einer viralen Meningitis (s. Teil 1 [1], Tab. 3; vorwiegend lymphozytäre Pleozytose). Fälle mit normalen Liquorbefunden kommen in der Frühphase einer HSV-Enzephalitis vor. Dies wird auch bei Personen mit einer systemischen Störung des Immunsystems oder nach Hirnbestrahlung beobachtet. Deshalb sollte bei sonst suggestiven Befunden die HSV-Enzephalitis nicht nur aufgrund einer fehlenden Pleozytose ausgeschlossen werden. Die autoimmunen Enzephalitiden können weitgehend unauffällige Routinewerte in der Liquoranalyse zeigen.

Ätiologische Diagnostik – Mikrobiologie und darüber hinaus

Die initiale ätiologische Evaluation bei Verdacht auf eine Enzephalitis richtet sich auf die häufigsten infektiösen Erreger und überschneidet sich in weiten Teilen mit derjenigen der akuten Meningitis (s. Teil 1 [1], Tab. 4). Deshalb sollte auch bei einer Enzephalitis eine

bakteriologische Diagnostik inklusive Kulturen von Blut und Liquor erfolgen. Ein HIV-Test sollte immer durchgeführt werden, da bei dieser Grundkrankheit das Spektrum möglicher Erreger zunimmt.

Die PCR im Liquor zum Nachweis des HSV (Typ 1 und 2) und VZV hat eine sehr gute Sensitivität und Spezifität von jeweils über 95%. In den ersten Tagen der Erkrankung kann die PCR allerdings falsch-negativ ausfallen. Deshalb soll bei persistierendem Verdacht auf eine HSV-Enzephalitis die Liquoruntersuchung nach etwa drei Tagen wiederholt werden. Bis zu diesem Zeitpunkt sollte die empirische antivirale Therapie weitergeführt werden. Manchmal kann auch 10 bis 14 Tage nach Krankheitsbeginn die PCR negativ ausfallen. In diesen Fällen – bei fehlender Diagnose und persistierendem Verdacht – lässt sich eine intrathekale Antikörperproduktion (Bestimmung eines Liquor/Serum-Index der HSV-spezifischen Antikörper) nachweisen. Diese kann aber auch nach erfolgreicher Behandlung für Jahre persistieren, was die Beurteilung erschwert. Die alleinige Serologie im Blut ist nicht hilfreich, da rund 80% der Bevölkerung seropositiv für HSV-1/-2 sind [9].

Für die Diagnose einer Varizellen-Enzephalitis ist ebenfalls die Liquordiagnostik wegweisend. Auch hier kann die PCR negativ ausfallen und die Suche nach einer intrathekalen Antikörperproduktion hilfreich sein.

Die Diagnose einer FSME wird serologisch gestellt. In der Regel sind sowohl FSME-IgM als auch -IgG zum Zeitpunkt des Auftretens einer Meningoenzephalitis nachweisbar. Der direkte Erregernachweis mittels PCR im Blut und Liquor fällt zu diesem Zeitpunkt hingegen negativ aus. Eine vorangehende Impfung kann die Interpretation der Serologie erschweren. Zur Diagnostik eines Impfversagers werden die Kinetik des Titeranstieges im Verlauf wie auch der Nachweis der intrathe-

kalen Antikörperproduktion benutzt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die diagnostischen Möglichkeiten. Bei ausbleibendem Erregernachweis und persistierender Klinik sollten auch antikörpervermittelte Enzephalitiden mittels entsprechender Serologien gesucht werden. Beispiele hierfür sind onkoneuronale Antikörper, Antikörper gegen NMDA-Rezeptor, LGII und CASPR2. Diese sollten sowohl im Blut als auch im Liquor gesucht werden. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Diagnostik sinnvollerweise in Absprache mit einem darin erfahrenen immunologischen Labor erfolgen sollte. Positive Antikörper gegen Thyroideperoxidase (TPO) oder Thyreoglobulin können Marker einer immunvermittelten steroidresponsiven Autoimmunenzephalitis sein («Hashimoto Enzephalopathie»; neue Bezeichnung: «steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis» [SREAT]).

Bildgebung und Elektroenzephalographie

Bei Verdacht auf eine Enzephalitis sollte immer eine Bildgebung des Gehirns durchgeführt werden. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, ist aufgrund der höheren Sensitivität für viele Pathologien der Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung gegenüber der Computertomographie (CT) der Vorzug zu geben. Eine MRT erlaubt es nicht nur, klinische Differentialdiagnosen wie einen Hirnschlag zu bestätigen, sondern kann auch Hinweise auf eine Enzephalitis und selbst auf spezifische Erreger geben.

Hyperintensitäten in den diffusionsgewichteten Sequenzen, T2 oder FLAIR und Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Temporallappen oder in der Insula sind typisch für die HSV-Enzephalitis (Abb. 1). Diese treten nicht selten früh im Krankheitsverlauf auf. Auch bei autoimmuner limbischer Enzephalitis finden sich oft Auffälligkeiten im mesialen Temporallappen. Bei der

Tabelle 2: Diagnostik bei einer Enzephalitis.

Erreger	Diagnostik der Wahl
Herpes-simplex-Virus (Typ 1 und 2)	PCR im Liquor Bei hohem Verdacht, kurzer Krankheitsdauer und initial negativem PCR-Resultat PCR im Liquor nach 3–5 Tagen wiederholen. Bei hohem Verdacht, Krankheitsdauer >10–14 Tagen und negativem PCR-Resultat: Liquor/Serum-Antikörper-Index
Varizella-Zoster-Virus	PCR im Liquor Liquor/Serum-Antikörper-Index (gleiche Begründung wie bei HSV)
Zytomegalievirus	PCR im Liquor
Enteroviren	PCR im Liquor PCR im Stuhl
Arboviren (inklusive FSME)	Antikörperbestimmung im Serum

PCR = «polymerase chain reaction», FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis.

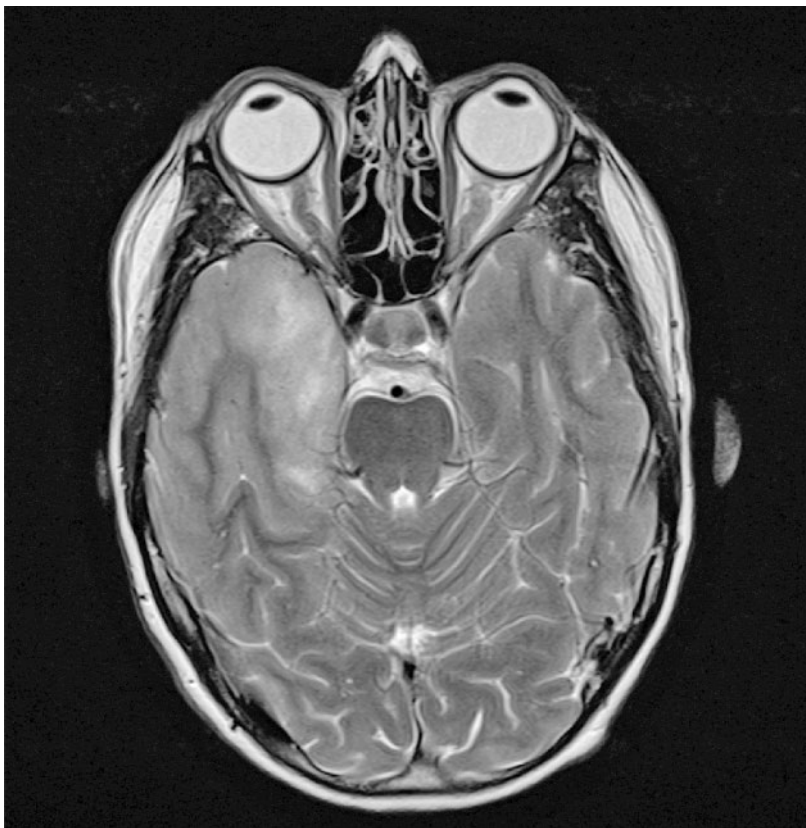


Abbildung 1: Magnetresonanztomographie (axiale T2-gewichtete Sequenz). Typischer MR-Befund einer Herpes-simplex-Enzephalitis mit Läsion im rechten Temporallappen: T2-hyperintense diffuse Signalveränderung mesial und in der Polregion.

FSME finden sich häufiger Pathologien im Bereich der Basalganglien oder der Vorderhörner im Rückenmark [10]. Die Bildgebung fällt bei diesem Erreger oft aber normal aus. Es muss betont werden, dass ein «normaler» MRT-Befund eine Enzephalitis nicht ausschliesst. Angesichts der Fortschritte der Bildgebung in den letzten Jahrzehnten hat der Stellenwert der Elektroenzephalographie (EEG) zum Nachweis einer fokalen Hirnschädigung als Hinweis auf eine Enzephalitis abgenommen. Da das EEG funktionelle Parameter misst, kann es aber – gerade bei normaler Struktur in

der MRT – sehr hilfreich sein und zum Beispiel eine diffuse Hirnfunktionsstörung aufzeigen. Die HSV-Enzephalitis zeigt häufiger als andere Ätiologien sogenannte periodische lateralisierte Entladungen [11], doch ist dieser Befund weder ausreichend sensitiv noch spezifisch. Bei Verdacht auf nicht konvulsive Anfälle, die sich beispielsweise durch fluktuierende Vigilanz oder Kognition äussern können, ist die Durchführung einer EEG jedoch essentiell.

Empirische und gezielte Therapie

Angesichts der relativen Häufigkeit der HSV-Enzephalitis und ihrer schlechten Prognose aufgrund eines oft foudroyant hirndestruktiven Verlaufes sollte die initiale empirische Therapie eine antivirale Behandlung gegen HSV enthalten. Ein verzögerter Beginn der Therapie wirkt sich negativ auf das klinische Ergebnis aus [12]. Deshalb sollte diese bei klinischem Verdacht innerhalb von höchstens sechs Stunden nach Spitaleintritt eingeleitet werden. Falls eine Enzephalitis mit HSV oder VZV bestätigt wird, ist diese Therapie unter regelmässiger Kontrolle der Nierenfunktionsparameter fortzuführen (Tab. 3).

Wie lange sollte die HSV-Enzephalitis therapiert werden?

In randomisierten kontrollierten Studien, in denen i.v. Aciclovir gegen Vidarabin untersucht wurde, betrug die Therapiedauer zehn Tage [13, 14]. Im späteren Verlauf berichteten einzelne Fallbeschreibungen über Rückfälle der HSV-Enzephalitis bei dieser Behandlungsdauer. Deshalb wurde – basierend auf Expertenmeinungen – eine Therapiedauer von 14–21 Tagen empfohlen.

Manche Autoren empfehlen, nach 14 Tagen bei Erwachsenen (und 21 Tagen bei Kindern) die LP zu wiederholen und bei weiterhin positiver HSV-PCR die Behandlung für weitere sieben Tage fortzuführen [15]. Dieses Vorgehen wird nicht in allen Zentren praktiziert,

Tabelle 3: Dosis und wichtige Nebenwirkungen bei der intravenösen Aciclovir-Therapie.

Bei Verdacht oder Beweis einer Herpes-Enzephalitis: 10 mg/kg KG 8-stündlich i.v.

Bei Verdacht oder Beweis einer Zoster-Enzephalitis wird tendenziell eine höhere Dosis bevorzugt: 10–15 mg/kg KG 8-stündlich i.v.

Der über die Niere eliminierte Anteil beträgt 75%; entsprechend muss die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden.*

Zur Prävention der nephrotoxischen Wirkung (Kristallausfällung) soll auf eine gute Hydratierung und langsames Infundieren (z.B. über 1 Stunde) geachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel, vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung und Dehydratation erhöhen das Risiko für eine Nierenschädigung.*

Eine Überdosierung kann zu neurotoxischen Nebenwirkungen führen (z.B. Ataxie, Dysarthrie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Koma). Diese werden mit der Akkumulation des Metaboliten 9-Carboxymethoxymethylguanin (CMMG) assoziiert.

* Empfohlene Website: <http://www.dosing.de/>
KG = Körpergewicht

zumal der PCR-Nachweis nach 14 Tagen kein verlässlicher Nachweis der Krankheitsaktivität ist.

Wir empfehlen folgendes Vorgehen:

Bei kurzer Symptombdauer, fehlenden oder diskreten Befunden in der Bildgebung und rascher klinischer Erholung kann die Therapiedauer auf 10–14 Tage limitiert werden. Eine Verlauf-LP ist in diesen Fällen aus unserer Sicht nicht notwendig. Bei langer Symptombdauer, ausgedehnten Befunden in der Bildgebung und zögerlicher Erholung empfehlen wir eine Therapiedauer von 21 Tagen. In gewissen Fällen kann eine Verlaufs-LP zur Entscheidungshilfe erwogen werden, wobei das Resultat nur ein Baustein in der Entscheidungsfindung neben dem klinischen Verlauf sein sollte. Diese Empfehlungen sind Richtwerte und sollen für den Einzelfall angepasst werden. Bei gutem klinischen Verlauf kann nach zehn Tagen – sofern das Schlucken und die enterale Resorption gewährleistet sind – die antivirale Substanz auf orales Valaciclovir (Zieldosis 3×1000 mg pro Tag bei normaler Nierenfunktion) zur Vollendung der Therapiedauer umgestellt werden [16]. Valaciclovir hat eine Bioverfügbarkeit von $\geq 50\%$; diese wird nicht durch die Nahrung beeinflusst. Die Umsetzung dieser Empfehlung muss für den Einzelfall angepasst werden.

Besonders bei Patienten mit ausgeprägtem Hirnödem infolge einer HSV-Enzephalitis und konsekutiv erhöhtem Hirndruck werden auch immer wieder Steroide als adjuvante Therapie eingesetzt [17]. Solange es dafür aber keine Argumente aus randomisierten kontrollierten Studien gibt, empfehlen wir Steroide nicht als Teil der Routinetherapie.

Andere Enzephalitiden

Aufgrund der höheren Aciclovir-Inhibitionskonzentration (IC_{90}) von VZV im Vergleich zu HSV wird bei der Zoster-Enzephalitis tendenziell eine höhere Aciclovir-Dosis empfohlen, als dies bei HSV-Enzephalitis der Fall ist (Tab. 3). Eine spezifische Therapie ist auch bei einigen weiteren viralen Ursachen einer Enzephalitis (Zytomegalie-Virus, experimentell auch für Epstein-Barr-Virus, Enteroviren) möglich, doch geht die Diskussion dieser seltenen Fälle über den Umfang dieser Arbeit hinaus.

Die autoimmunen Enzephalitiden werden durch hochdosierte Steroide, allenfalls auch kombiniert mit intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Rituximab behandelt, wobei hier auf die entsprechenden Referenzen am Ende dieses Artikels verwiesen sei. Für viele weitere virale Enzephalitiden, insbesondere auch für die FSME, ist nur eine supportive Behandlung möglich, welche teilweise auf einer Intensivstation erfolgen muss.

Prognose

Die Letalität einer Enzephalitis hängt stark von deren Ätiologie ab. Für HSV werden auch in der Aciclovir-Ära Werte um 15–20% genannt, während eine FSME in etwa 2% der Fälle tödlich verläuft. Eine verlängerte orale Gabe (d.h. über mehrere Monate) von Valaciclovir bei HSV-Enzephalitis resultiert *nicht* in weniger Langzeitfolgen und wird deshalb nicht empfohlen [18].

Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass akute Infektionen des ZNS oft zu Langzeitschäden, vor allem kognitiver Art, führen.

Nach einer HSV-Enzephalitis erholen sich nur 20% der Patienten vollständig. Auch für die FSME werden langfristige Folgen bei bis zu 50% der Betroffenen beschrieben, wobei sich die Prognose mit steigendem Alter verschlechtert.

Für die HSV-Enzephalitis wurden in einigen Prozent der Betroffenen Rückfälle trotz adäquater Therapie beschrieben. In den letzten Jahren wurde jedoch gezeigt, dass es sich hier in Fällen mit negativer HSV-PCR im Liquor oft um ein durch die Infektion getriggertes Autoimmunphänomen handelt. Durch den Nachweis von Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren kann dieses diagnostiziert und mittels Immunsuppressiva behandelt werden [19].

Prävention

Angesichts der schlechten Prognose der Enzephalitiden kommt der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Teilweise ist dies durch Vermeidung von Exposition möglich, besonders bei Übertragung durch tierische Vektoren. Gegen einige Erreger existieren zudem wirksame Impfstoffe. Für gefährdete Personen kann je nach Destination und Art der geplanten Aktivitäten im Rahmen einer reisemedizinischen Beratung die Indikation für eine Immunisierung gegen Rabies oder Japanische Enzephalitis evaluiert werden. In der Schweiz stellt die FSME die häufigste durch Impfung vermeidbare ZNS-Infektion dar. Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt für Personen über sechs Jahren mit Aufenthalt in Risikogebieten eine Impfung (eine aktualisierte Karte wird jährlich publiziert [4]). Zwei kassenpflichtige Impfstoffe mit etwas unterschiedlichen Immunisierungsschemata sind verfügbar (FSME-Immun CC®: 0, 1, 6 Monate; Encepur®: 0, 1, 10 Monate; es existieren auch Schnellschemata). Die Empfehlungen zur Häufigkeit von Auffrischimpfungen variieren mangels verlässlicher Daten. In der Schweiz wird diese generell alle 10 Jahre empfohlen. Ob nach einer FSME-Infektion ein lebenslanger Schutz vor einer Reinfektion besteht oder weitere Impfungen zur Erhaltung der Immunität not-

Korrespondenz:
Dr. med. Sebastian von Arx
Facharzt für Neurologie
Universitätsklinik
für Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
sebastian.vonarx[at]insel.ch

wendig sind, ist unklar und wird von Experten unterschiedlich beurteilt. Eine Impfung ist bis etwa zehn Jahre nach Exposition unserer Meinung nach nicht notwendig. Natürlich helfen auch Impfungen gegen Masern oder Mumps, die selten mit diesen Viren assoziierten Enzephalitiden zu verhindern. Wie bereits in unserem Artikel über die Meningitis [1] und auch in einer kürzlich im *Swiss Medical Forum* erschienen Arbeit über die eitrige Meningitis beim Kind betont [20],

stellt – wo möglich – die Prävention mittels Impfung die sinnvollste Massnahme gegen die oft immer noch verheerenden Infektionen des ZNS dar.

Verdankungen

Wir danken Frau Dr. med. Mirjam de Roche und Dres. Philipp Jent und Niccolò Buetti für die kritische Durchsicht des Manuskripts und hilfreichen Anregungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Cho TA, McKendall RR. Clinical approach to the syndromes of viral encephalitis, myelitis, and meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:89–121.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404.
- Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart JJ, et al. 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(4):347–73.
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Unter den zahlreichen Erregern einer infektiösen Enzephalitis sind in der Schweiz vor allem Herpes simplex und die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis relevant.
- Eine rasche Abklärung mittels Bildgebung und mikrobiologischer Analysen – vor allem in Proben aus dem Liquor – sowie eine frühzeitige empirische Therapie mit Aciclovir sind beim Verdacht auf eine Enzephalitis essentiell.
- In den letzten Jahren wurden diverse immunvermittelte Enzephalitiden mit Autoantikörpern gegen Neuronen als wichtige Differentialdiagnose der infektiösen Enzephalitis beschrieben.