

„Emerging viruses“ im Fokus

Diagnostik und Therapie neurologischer Reiseerkrankungen

Matthias Maschke, Trier

Aufgrund der immer größeren Reiselust der Deutschen, hat die Zahl reisebedingter neurologischer Erkrankungen in den letzten Jahren zugenommen. Zwar hat die weltweite COVID-19-Pandemie die Reisetätigkeit zunächst gebremst, doch wird sich dies nach der Pandemie sicher wieder umkehren. Da sich wegen geänderter klimatischer Bedingungen Vektoren von Reiseerkrankungen vermehrt auch hierzulande verbreiten, wird es in der Zukunft vermutlich häufiger zu autochthonen Infektionen mit entsprechenden Krankheitserregern wie dem West-Nil-Virus kommen. Lesen Sie ein Update zu den wichtigsten Erkrankungen, ihren Überträgern sowie zu empfohlenen vorbeugenden Maßnahmen.

Vor der Corona-Pandemie lag nach aktuellen Statistiken die Anzahl der Deutschen, die eine Reise von mindestens fünf Tagen unternommen haben, bei rund 55 Millionen Personen und damit so hoch wie nie zuvor [1]. Beliebteste Urlaubsart ist nach diesen Statistiken weiterhin der Bade- und Standurlaub gefolgt von Städtereisen, Wanderurlaub, Radreisen oder Kreuzfahrten. Als Reiseziel wird Deutschland immer wichtiger, insbesondere in der aktuellen außergewöhnlichen Situation. Dabei sind Mecklenburg-Vorpommern und

Bayern die am meisten besuchten Regionen. Vor der COVID-19-Pandemie entschieden sich allerdings rund 12 % der deutschen Urlauber für ein Fernreiseziel mit Ostasien und Nordamerika als beliebteste Destinationen. Innerhalb Europas wurden vor allem Spanien, Italien und Österreich gewählt. Bei der Betrachtung möglicher neurologischer Reiseerkrankungen ist neben dem Reiseverhalten zunehmend auch der Klimawandel zu beachten. Als Vektoren für virale Enzephalitiden wie Dengue-Fieber, Usutu-Virus und West-Nil-Virus-Enzephalitis sind asiatische Buschmücken (*Aedes japonicus*) sowie die asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) und die ägyptische Tigermücke (*Aedes aegypti*) wichtig. Die Verbreitung dieser Arten nimmt durch die Klimaerwärmung auch in Europa deutlich zu, sodass zum Beispiel die asiatische Buschmücke mittlerweile regelmäßig in Deutschland nachgewiesen wird [2]. So meldete die Kommunale Arbeitsgemeinschaft zur Bekämpfung der Stechmückenplage (KABS) bereits im Frühjahr 2011, dass *Aedes japonicus* in Süddeutschland zwischen Lörrach und dem Bodensee in 50 von 155 untersuchten Gemeinden und in Lagen bis zu 1.000 Metern Höhe nachgewiesen werden konnte. Einschleppungen wurden mittlerweile auch in vielen anderen Landesteilen Deutschlands sowie in nordwesteuropäischen Ländern beobachtet.

Die „Emerging viruses“, die für die meisten neurologischen Reiseerkrankungen verantwortlich sind, umfassen Zika-, West-Nil-, Usutu-, Japan-Enzephalitis-, Dengue-, Chikungunya- sowie DV-68-Virus [3, 4, 5, 6]. Dabei handelt es sich vornehmlich um Arboviren (arthropod-borne viruses; Übertragung durch Zecken und Stechmücken) aus der Familie der Flaviviren. Dazu gehört auch die Infektion mit dem Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus, das in unterschiedlichen Ländern Europas mit unterschiedlichen Subtypen endemisch ist. Daneben spielen jedoch auch noch andere Viren wie das Toskana-Virus



Die asiatische Tigermücke überträgt Erreger von West-Nil-, Dengue- und Chikungunya-Fieber.

© Henrik Larsson / Fotolia

eine Rolle, das als Phlebovirus (Ordnung Bunyaviren) durch Sandmücken übertragen wird und eine Meningitis auslösen kann. Das Toskana-Virus ist im Mittelmeerraum für 80 % der pädiatrischen Meningitiden verantwortlich. Rezente Feldstudien wiesen dabei nach, dass sich Sandmücken (*Phlebotomus mascittii*) mittlerweile auch im Südwesten Deutschlands ausbreiten [7]. Wichtig dabei ist, dass diese Mücken abgesehen von dem vergleichsweise harmlosen Toskana-Virus auch das Sizilianische Virus, das Neapel-Virus und die Leishmaniose übertragen können.

Neben den Viren spielen vor allem Parasitosen (Helminthosen wie Zystizerkose und Echinokokkose) und Protozoeninfektionen (Malaria, Leishmaniose, Trypanosomiasis, Chagas-Krankheit) eine wichtige Rolle in der Ätiologie neurologischer Reiseerkrankungen [8]. Bakterielle Infektionen wie Borrelieninfektionen, Rickettsiosen, Anaplasmosis und Tularemia nehmen ebenfalls zu, führen jedoch seltener zu neurologischen Reiseerkrankungen.

In der vorliegenden Übersicht soll die aktuelle Datenlage zur Diagnostik und Therapie neurologischer Reiseerkrankungen dargestellt werden, wobei das Hauptaugenmerk auf die „emerging viruses“ gelegt werden soll. Ein wichtiger Punkt ist dabei

die Prävention dieser Erkrankungen durch Impfungen und andere Maßnahmen.

Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen eine Inzidenz der viralen Enzephalitis von 0,07–12,6/100.000 Einwohner pro Jahr [9, 10]. Bei Kindern wie auch bei älteren Personen ist die Inzidenz jedoch deutlich höher (Kinder unter einem Jahr 10,7, Personen über 65 Jahre 8,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr). Die häufigsten Verursacher von Enzephalitiden des Erwachsenenalters sind in Westeuropa üblicherweise Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ I, Varizella-zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Mumps, Masern und Enteroviren, wie Coxsackie A und B sowie ECHO-Virus (Tab. 1).

Bei den Reiseerkrankungen sind die Flaviviren am häufigsten. So kam es nach aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zum Beispiel vermehrt zu Erkrankungen mit Flaviviren wie dem Dengue-Virus. Während dem RKI 2001 nur 60 Fälle mit Dengue-Fieber gemeldet wurden, waren es im Jahr 2015 722 Fälle und im Jahr 2018 635 Fälle [11]. Die meisten Patienten hatten sich dabei in Thailand (38 % der Fälle) und Indien (8 %) infiziert. Bei 13 der mit dem Dengue-Virus infizierten

Tab. 1: Humanpathogene Viren, die eine Meningoenzephalitis als Reiseerkrankung verursachen können

Familie	Gattung	Erbgut	Vektor
Picornaviridae	— Enteroviren (Coxsackie-A, -B, ECHO-Viren, Poliomyelitisviren, Enterovirus 68–72)	RNA	— Nahrungsmittel — Tröpfcheninfektion — fäkal-orale Infektion
Bornaviridae	— variegated squirrel-derived Bornavirus-1 (VSBV-1)	RNA	— Bunthörnchen und andere Hörnchen
Peribunyaviridae	— Orthobunyavirus (California-Enzephalitis-Virus; Jamestown-Canyon-Virus; La-Crosse-Enzephalitis-Virus)	RNA	— Stechmücken
Phenuviridae	— Phlebovirus (Sandmückenfiebertivirus; Toskana-Virus, Neapel-Virus)	RNA	— Sandmücken
Togaviridae	(1) Chikungunya-Virus (2) Eastern-Equine-Enzephalitis-Virus (3) Western-Equine-Enzephalitis-Virus	RNA	(1) Stechmücken (2) Stechmücken (3) Stechmücken
Flaviviridae	(1) Gelbfieber-Virus (2) Dengue-Virus (3) Murray-Valley-Virus (4) St.-Louis-Enzephalitis-Virus (5) Japan-B-Enzephalitis-Virus (6) Usutu-Virus (7) Zika-Virus (8) West-Nil-Virus (9) Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (10) Powassan-Virus (11) Omsk-hämorrhagisches-Fieber-Virus	RNA	(1) Gelbfiebermücken (2) Stechmücken (3) Stechmücken (4) Stechmücken (5) Stechmücken (6) Stechmücken (7) Stechmücken (8) Stechmücken (9) Zecken (10) Zecken (11) Zecken
Nairoviridae	— Orthonairovirus (Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus)	RNA	— Zecken
Reoviridae	— Coltivirus (Colorado-Zeckenfieber-Virus)	RNA	— Zecken
Rhabdoviridae	(1) Lyssavirus (Tollwutvirus; Rabiesvirus) (2) Tibrovirus (Bas-Congo-Virus)	RNA	(1) Speichelübertragung bei Tierbiss (Fledermäuse, Hunde, Füchse etc.) (2) Tröpfcheninfektion (?)

Patienten fand sich eine Ansteckungsquelle in Europa. Infektionen mit dem Zika-Virus waren mit 18 Fällen vergleichsweise selten, ebenso Erkrankungen mit dem Chikungunya-Virus mit 26 Fällen 2018. Erstmals wurden 2018 autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland gemeldet [11]. Als Infektionsländer für auf Reisen erworbene West-Nil-Virus-Infektionen wurden 2018 je zweimal Italien, Montenegro und Serbien sowie je einmal Griechenland, Rumänien, Ungarn und die Türkei genannt. 2019 wurden aus Ostdeutschland fünf autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus bei Menschen diagnostiziert, die vermutlich auf Mückenübertragung zurückgingen [12]. Wichtig ist, dass das Virus vor allem von in Deutschland weit verbreiteten Stechmücken der Gattung *Culex* und nicht nur durch Busch- oder Tigermücken übertragen wird. Nach Einschätzung des RKI werden die Infektionen in Deutschland daher zunehmen. Als ein mögliches Risikogebiet gilt der Oberrhein, in dem seit Jahren Mückenplagen bekämpft werden. Bezüglich der Japan-Virus-Enzephalitis wurde 2018 lediglich eine Infektion nach Aufenthalt auf den Philippinen gemeldet [11].

Eine andere virale Erkrankung, die sich Menschen bei Reisen vermehrt zuziehen können, ist die FSME. 2018 wurden laut Infektionsepidemiologischem Jahrbuch des RKI 583 Erkrankte gemeldet, von denen 91 % hospitalisiert werden mussten [13]. Damit ist die Anzahl der gemeldeten Fälle im Vergleich zum Vorjahr um 20 % gestiegen. Von diesen Patienten verstarben drei (1 %). Bei 95 % der betroffenen Patienten wurde ausschließlich Deutschland als Infektionsland genannt, bei acht Erkrankungen Österreich, zudem mit geringeren Fallzahlen Schweden (4), Schweiz (3), Polen (2), Tschechien (2) und bei jeweils einer Erkrankung Bosnien und Herzegowina, Frankreich, Indien und Serbien.

Bezüglich Protozoeninfektionen meldete das RKI für 2018 in Deutschland 896 Fälle und für 2017 957 Fälle, wobei die meisten Infektionen mit *Plasmodium falciparum* in Nigeria (23 % der Fälle), Kamerun (18 %) und Ghana erworben wurden [11]. Zu beachten ist aber, dass Malaria auch in Griechenland durch Infektionen mit *Plasmodium vivax* vorkommt [14].

Bei Helminthosen waren laut RKI Daten vor allem für die Echinokokkose erhältlich. 2018 wurden im Rahmen der Meldepflicht insgesamt 56 Erkrankungsfälle berichtet [13]. Hauptinfektionsorte sind Bayern und Baden-Württemberg, wobei eine hohe Dunkelziffer angenommen wird. Infektionen mit anderen Bandwürmern (*Zystizerkose* durch *Taenia solium*, selten durch *Taenia crassiceps*) kommen vor, sind aber als Reiseerkrankung eine Seltenheit. Bei einem Fall in unserer Klinik war der betroffene Patient ein deutscher Ingenieur, der sowohl in Südamerika als auch in Afrika gearbeitet und sich darüber eine Neurozystizerkose zugezogen hatte.

Klinische Symptome

Klinische Symptome bei Infektion mit Flaviviren und anderen viralen Reiseerkrankungen

Das klinische Erscheinungsbild viraler Infektionen des ZNS ist im Allgemeinen nicht spezifisch genug, um darüber eine präzise diagnostische Zuordnung zu erlauben [3, 4]. Selten lässt das

gleichzeitig auftretende Exanthem wie beim VZV oder bei Masern bereits eine klinische Diagnose zu. Eine Diarrhoe weist auf eine Enteroviruserkrankung und ausgeprägte Myalgien weisen auf eine Flavivirusinfektion (vor allem Dengue-Virus) hin. Die virale Enzephalitis wird oft von Zeichen der meningealen (Meningoenzephalitis) oder spinalen Beteiligung (Enzephalomyelitis) begleitet. Bisweilen treten insbesondere bei Flaviviren wie dem West-Nil- oder dem Usutu-Virus auch radikuläre Symptome hinzu (z. B. Enzephalomyeloradikulitis). Meist erleben die Patienten ein kurzes Prodromalstadium mit Fieber, Kopfschmerz mit oder ohne Meningismus, Photophobie, Abgeschlagenheit, Übelkeit oder Erbrechen, das typischerweise gefolgt wird von qualitativen oder quantitativen Bewusstseinsstörungen, einer neurologischen Fokalsymptomatik und häufig auch epileptischen Anfällen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus sind die häufigsten Symptome Fieber (92 %), Persönlichkeitsveränderung (85 %) und Aphasie (76 %), während eine Hemiparese nur in 38 % der Fälle gefunden wird [3]. Fokale oder generalisierte Anfälle treten bei 7–11 % der Patienten auf. Die Bewusstseinsstörung kann bis zum Koma fortschreiten und begleitet sein von Zeichen des zunehmenden Hirndrucks.

Die Symptome einer Erkrankung mit Flaviviren präsentieren sich etwas different gegenüber typischen Enzephalitiden durch Herpesviridae. Bei einer Infektion mit dem West-Nil-Virus verläuft die Infektion in 60 % der Fälle asymptomatisch, nur ungefähr 5 % werden korrekt diagnostiziert. Nach einer Inkubationszeit von zwei bis 14 (selten bis zu 21) Tagen kommt es zu einem makulopapulösen Exanthem ohne Pruritus mit Aussparung der Hände und Sohlen. In einem von 150 (Nordamerika) bis einem von zwei Fällen (Europa) sind die Infektionen neuroinvasiv. Es kommt dann entweder zu einer blanden Meningitis, zu einer Enzephalitis oder zu schlaffen, Poliomyelitis-ähnlichen Lähmungen [15]. Bei der Enzephalitis sind wie auch bei anderen Flaviviren (Japan-Enzephalitis-, Usutu-Virus) Symptome einer medialen Enzephalitis (im Gegensatz zur limbischen Enzephalitis bei Herpesviridae) mit einem ausgeprägter Haltetremor der Hände, extrapyramidal-motorischen Symptomen, Myoklonien der Hände und Gesicht (vor allem im Schlaf) und seltener eine Ataxie, Anfälle oder ein erhöhter Hirndruck typisch. Meningoenzephalitiden sind dagegen bei Infektionen mit dem Zika-Virus beschrieben, aber selten [16]. Gleiches gilt für die Infektion mit dem Dengue- und dem Chikungunya-Virus.

Eine reine Myelitis als viral bedingte Erkrankung ist selten. Die häufigsten Erreger akuter viraler Myelitiden in Europa sind Coxsackie A- und B-Viren, ECHO-Viren, VZV und FSME-Virus. Andere Viren, die als Auslöser einer Myelitis identifiziert wurden, sind Influenzavirus Typ A, Rötelnvirus, und das West-Nil-Virus. Möglicherweise können auch Hepatitis C (über autoimmunvermittelte Mechanismen), Hepatitis E und HHV-7 zu Myelitiden führen. Zudem ist das humane T-Zell-lymphotrope Virus Typ 1 (HTLV-1) als auslösendes Virus für die tropische spastische Paraparese beziehungsweise HTLV-1-assoziierte Myelopathie nachgewiesen worden. Da das Virus hauptsächlich in tropischen Ländern vorkommt, muss an HTLV-1 gerade bei Patienten mit entsprechender Reiseanamnese gedacht werden.

Als ebenfalls seltene isolierte Symptomatik ist vor allem bei Kindern eine Cerebellitis möglich. Diese führt zu zerebellären Symptomen mit Rumpf- und Extremitätenataxie, zerebellärer Dysarthrie und einer ausgeprägten Stand- und Gangataxie. Aufgrund der Schwellung in der hinteren Schädelgrube und möglicher Mitbeteiligung des Hirnstamms kann es zu Hirnnervenausfällen, Singultus und einem zunehmenden Hirndruck kommen. Typische Erreger einer Cerebellitis sind EBV, VZV, HSV Typ II sowie bei immuninkompetenten Personen JC-Virus-Infektionen ursächlich [17]. Neuerdings werden Cerebellitiden aber auch bei Dengue-Virus-, West-Nil-Virus- und Influenza-A/B-Infektionen beobachtet.

Klinische Symptome bei Infektion mit Plasmodien

Bei der Malaria werden *Malaria tropica* (Infektion mit *Plasmodium falciparum*), *Malaria tertiana* (Infektion mit *Plasmodium ovale* und *vivax*) sowie die *Malaria quartana* (Infektion mit *Plasmodium malariae*) unterschieden [18]. Zudem ruft das in Südostasien vorkommende *Plasmodium knowlesi* eine Malaria hervor, die von täglichen Fieberschüben gekennzeichnet ist. Bei allen Malariaformen kommt es nach der Infektion zunächst zu unspezifischen prodromalen Krankheitssymptomen. Bei der *Malaria tertiana* kommt es dann zu rhythmisierten Fieberschüben alle 48 Stunden mit bis zu 40°C, bei der *Malaria quartana* alle 72 Stunden. Die schwerste Form ist die *Malaria tropica*, die kein Wechselfieber aufweist und am ehesten zu neurologischen Störungen führt. Die zerebrale Manifestation der *Malaria tropica* ist für 80 % der Todesfälle durch Malariainfektionen verantwortlich [18, 19]. Die zerebrale Malaria präsentiert sich dabei als zunächst langsam zunehmende Bewusstseinsstörung, mit Zeichen eines hyperaktiven Delirs mit aggressiven Durchbrüchen, Kopfschmerzen und extrem hohem Fieber bis 42°C. Bei fehlender oder verspäteter Therapie entwickeln sich Koma, metabolische Azidose, Hypoglykämie, generalisierte Anfälle inklusive Status epilepticus und schließlich ein generalisiertes Hirnödem und Hirntod. Am häufigsten sind Kinder unter fünf Jahren betroffen, die Mortalität beträgt hier 18 %. Pathophysiologisch sind eine Vasodilatation, das Freisetzen von freien Sauerstoffradikalen sowie von Interferon- γ - und - α -Tumornekrosefaktor entscheidend.

Klinische Symptome bei einer Neurozystizerkose

Die Neurozystizerkose resultiert aus einer Infektion mit Larven von *Taenia solium* nach Ingestion von Eiern des Schweinebandwurms. Zunächst verläuft die Infektion in der Regel asymptomatisch bis schließlich die Larven das Gehirn erreichen. Es kann prodromal zu Muskelschmerzen, Fieber und einem allgemeinen Krankheitsgefühl kommen. Bei der parenchymatösen Form der Neurozystizerkose sind epileptische Anfälle in 80 % der Fälle und fokale neurologische Defizite in 16 % der Patienten häufigste Symptome [20]. Kognitive Störungen finden sich bei 5 %. Bei der extraparenchymatösen Form der Neurozystizerkose kommt es zu einem erhöhten intrakraniellen Druck, fakultativ zu einem Bruns-Syndrom (Bewusstseinsverlust durch Kopfbewegung bei Zysten im vierten Ventrikel), Kopfschmerzen, und Parinaud-Syndrom. Die Mortalität liegt bei der extraparenchymatösen Neurozystizerkose bei bis zu 20 %

Diagnostik bei Verdacht auf eine Flavivirusinfektion und anderen viralen Reiseerkrankungen

Bildgebung

Im initialen kranialen Computertomogramm (cCT) bleibt die Bildgebung selbst bei HSV-Typ 1-Enzephalitis häufig unauffällig. Auch bei anderen schweren Enzephalitiden wie der Japan-Enzephalitis finden sich erst nach mehr als 48 Stunden hypodense Veränderungen vor allem im Thalamus und Pulvinar thalami. Bildgebendes Verfahren der ersten Wahl ist somit eine kraniale Kernspintomografie (cMRT), wobei neben den üblichen T2WI-, T1WI-Gd- und FLAIR-Sequenzen auch eine SWI- oder andere Suszeptibilitätsartefakt-sensitive Sequenz zur Anwendung kommen sollte [3, 21]. Typischerweise sind bei der Infektion mit Flaviviren – anders als bei Herpes-Virus-Enzephalitiden – der Thalamus, der Pulvinar thalami, die Basalganglien oder auch der Hirnstamm betroffen. Zudem finden sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung hyperintense Läsionen innerhalb der oben genannten Strukturen im FLAIR- und T2-gewichteten Bild. Bei West-Nil-Virus-, Japan-Virus-Enzephalitis- und EV71-Infektionen lassen sich gelegentlich isolierte Veränderungen im Hirnstamm oder auch eine longitudinal extensive Myelitis mittels MRT nachweisen [22, 23]. Somit ist je nach klinischer Präsentation neben der cMRT auch ein spinales MRT notwendig.

Laboruntersuchungen inklusive Liquor

Laborchemisch kann sich im Serum neben einer Leukozytose eine Erhöhung des CRP ohne Erhöhung des Prokalzitons zeigen [3, 4, 5]. Im Liquor findet sich bei viralen Infektionen eine zumeist lymphozytäre Pleozytose (meistens 350–1.000/ μ l, bei 5 % zu Beginn jedoch normaler Liquorzellzahl), ein leicht erhöhtes Protein sowie ein allenfalls gering erhöhtes Laktat (bis maximal 4,0 mmol/l). Bei anderen Viren als den Herpesviridae wie zum Beispiel Flaviviren lässt sich im Liquor eine zumeist sehr milde lymphozytäre Pleozytose (meistens 150–1.000/ μ l), ein leicht erhöhtes Protein sowie ein allenfalls gering erhöhtes Laktat (bis maximal 4,0 mmol/l) nachweisen. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist heute die diagnostische Methode der Wahl bei nicht herpetiformer viraler Enzephalitis. Mit der PCR gelingt der Nachweis auch geringer Mengen viraler DNA oder RNA bei Rötelnvirus-, JC-Virus-, Parvovirus-B19-, Enterovirus- und Masernvirus-Infektionen sowie Infektionen mit dem Toskana-Virus. Zudem können Infektionen mit Viren aus der Familie der Herpesviridae (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6) ausgeschlossen werden. Mittlerweile kommt zur raschen Klärung der Differenzialdiagnose bei Patienten mit Meningitis und Enzephalitis zunehmend eine Multiplex-PCR zum Einsatz. Darüber ist eine Analyse von bis zu 22 unterschiedlichen Erregern inklusive der häufigsten Viren, Pilze und Bakterien möglich [24]. Die Spezifität liegt bei diesen Methoden bei über 95 %.

Die Diagnose von Flaviviren wird allerdings anders als bei den übrigen Viren durch den Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern im Liquor und IgM-Antikörpern im Serum mit IgG-Serokonversion bestätigt. Problematisch ist, dass diese Antikörper über Jahre im Serum persistieren können und es eine starke Kreuzreaktivität unter Flaviviren gibt. Der Nachweis

Tab. 2: Nützliche Online-Adressen für Informationen zu neurologischen Reiseerkrankungen

Institution/Fachgesellschaft	Internetadresse	Besonderheiten
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin	— https://www.tropmed-hamburg.de/reisende-patienten/	— Notfallnummer für Ärzte: 040 42818-0
Robert Koch-Institut	— https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/R/Reise-assoz/reiseassoziiert_node.html	— keine Reiseberatung durch das RKI, aber sehr nützliche Online Ratgeber zu meldepflichtigen Reiseerkrankungen und Impfungen
Auswärtiges Amt	— https://www.auswaertiges-amt.de/de/ReiseUndSicherheit	— Informationen über Reisewarnungen
Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Globale Gesundheit e.V.	— https://www.dtg.org/liste-tropenmedizinischer-institutionen.html — https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien.html	— Liste der tropenmedizinischen Institute — aktuelle Leitlinien und Empfehlungen
Centers of Disease Control and Prevention (CDC)	— https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list/	— Informationen für Reisende und Ärzte zu möglichen Erkrankungen in einzelnen Ländern

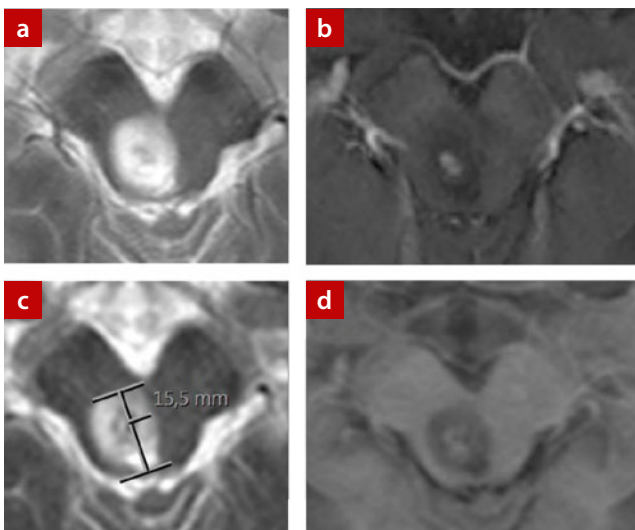


Abb. 1: 61 Jahre alter Ingenieur mit Auslandsaufenthalten in Asien/ Afrika/Südamerika, seit 1,5 Jahren zunehmende Kopfschmerzen, Koordinationsstörungen, Hemiparese rechts. Leichte GOT/GPT/ GGT-Erhöhung, Lipase erhöht. Zystizerkose IgG Ak im Liquor negativ, im Serum positiv. Im cMRT hyperintense Veränderung im Hirnstamm in T2WI (a) mit zentralem Gadolinium-Enhancement (b). Langsame Regredienz der Veränderungen von 2012 (a + b) nach 2018 (c + d) unter Therapie mit Albendazol.

von IgM-Antikörpern im Liquor weist bei Flaviviren die größere Sensitivität und Spezifität auf. Eine PCR-Untersuchung ist beispielsweise beim West-Nil-Virus und FSME möglich, die dann vor allem in der Phase der Virämie im Serum positiv sein kann, allerdings eine schlechte Sensitivität in der Phase der ZNS-Inflammation aufweist [25]. Zur Bestätigung einer West-Nil-Virus-Infektion ist ein hoch spezifischer Plaquerduktions-neutralisationstest (PRNT) möglich. Alternativ käme zum Teil noch mehrere Wochen nach der Infektion infrage, den Nachweis von West-Nil-Virus-Nukleinsäure durch RT-PCR oder

Next-Generation-Sequencing (NGS) im Urin zu führen. Eine sehr versierte Beratung zur Diagnostik für tropentypische und ungewöhnliche Krankheitserreger wie Flaviviren bietet das Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin an (www.bnitm.de/zentrumfuerinfektionsdiagnostik/nationales-referenzzentrum-fuer-tropische-infektionserreger/) (Tab. 2).

Diagnostik bei Verdacht auf eine zerebrale Malaria oder Neurozystizerkose

Bildgebung bei Malaria und Neurozystizerkose

Bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit Plasmodium falciparum und Entwicklung einer zerebralen Malaria zeigt die cCT bei 40–60 % lediglich eine diffuse Hirnschwellung, wobei diese mit einer schlechten Prognose verknüpft ist [26]. Das cMRT ist selbstverständlich sensitiver in der Unterscheidung eines vasogenen von einem zytotoxischen Hirnödem [27]. Nach neueren Studien zeigt sich selbst bei asymptomatischen Patienten häufig eine transient diffusionsgestörte Region im Splenium des Corpus callosums. Bei manchen Patienten mit deutlicher zerebraler Beteiligung der Malaria können sowohl ischämische Läsionen in multiplen Lokalisationen als auch Microbleeds mittels Suszeptibilitätsartefakt-gewichteten Sequenzen nachgewiesen werden (Abb. 1).

Die cCT wie auch die cMRT weisen bei Neurozystizerkose die Morphologie und Lokalisation der Zysten, das Stadium der Zysten, das Ausmaß der Infektion wie auch die umgebenden Entzündungsreaktionen nach [28, 29]. Lebendige vesikuläre Zysten sind in der Regel kleiner und rund ohne relevantes perizystisches Ödem und ohne Kontrastmittelenhancement. Der Scolex des Bandwurms kann als asymmetrischer Knoten innerhalb der Zyste visualisiert („hole-with-dot“) werden. Noduläre Veränderungen ohne Flüssigkeitsinhalt und umgebendem hyperintensiven Ring in der T2WI oder FLAIR wären ein Hinweis auf ein granulares Stadium. Kalifizierte Zysten sind besser im cCT erkennbar, in der cMRT durch Suszeptibilitäts-

artefakt-gewichtete Sequenzen. Häufig kommt es auch infolge der zystischen Raumforderungen zu einem Verschlusshydrozephalus.

Laboruntersuchungen inklusive Liquor bei zerebraler Malaria und Neurozystizerkose

Bei Infektionen mit Plasmodien erfolgt weiterhin zunächst die mikroskopische Untersuchung des dicken Tropfens und dünner Blutaussstriche nach Giemsa-Färbung [18]. Die Quantifizierung der Parasiten als Anzahl/µl kann als Prognose- und Verlaufparameter genutzt werden. Zudem gibt es Schnelltests, die parasitenspezifische Antigene nachweisen, aber bei geringer Parasitämie falsch negativ ausfallen können. Letztlich steht auch eine PCR zur Verfügung, die für den Einsatz im Liquor bisher jedoch nicht untersucht ist. Hier sei für eine Rücksprache zur Diagnostik an das Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin verwiesen.

Bei Neurozystizerkose kann sich im Blut eine Eosinophilie nachweisen lassen. Der Antikörpernachweis erfolgt über einen Enzyme-linked Immunoelctrotransfer blot (EITB) Assay. Die Sensitivität liegt bei 98 % bei mehr als zwei Zysten, jedoch nur bei 50 % bei einer Zyste. Im Liquor ist die Sensitivität geringer als im Serum. Der alternative ELISA hat eine 89%ige Sensitivität und eine 93%ige Spezifität [28, 29].

Therapie

Therapie bei Infektion mit Flaviviren und anderen viralen Reiseerkrankungen

Bei klinischem Verdacht auf eine virale Enzephalitis muss zunächst eine empirische Therapie mit Aciclovir begonnen werden, insbesondere bei Verdacht auf eine Infektion mit Herpesviridae [3, 4, 5, 6].

Nach Eintreffen einer negativen PCR auf HSV oder andere behandelbare Herpesviren wie VZV und CMV wird die Therapie mit Aciclovir beendet. Je nach Verdacht und gegebenenfalls Nachweis in serologischen Untersuchungen oder der PCR kann bei bestimmten Viren mit einer spezifischen Therapie begonnen werden:

- Bei Verdacht auf eine Influenza-A-Virus-Enzephalitis: Osetamivir
- Bei Verdacht auf eine Influenza-B-Virus-Enzephalitis: Zanamivir
- Bei Enteroviren: Plecoranil (in Deutschland nicht erhältlich)
- Bei Flaviviren: Therapieversuch mit Favipravir oder Brincidofovir (beide Medikamente in Europa noch nicht zugelassen)

Da es nach wie vor keine Studien gibt, die die Gabe von Kortikosteroiden bei der viralen Enzephalitis belegt, ist eine adjuvante Kortisongabe derzeit nicht zu empfehlen. Die Letalität und Morbidität nicht herpetiformer viraler Enzephalitiden hängt sehr vom Erreger ab. Während Infektionen mit Adeno- und Enteroviren teilweise sehr blande ablaufen können, führen Infektionen mit dem Japan-Enzephalitis-Virus oder dem West-Nil-Virus zu einer hohen Letalität (25 %) und sehr häufigen Residuen (> 30 %).

Therapie bei zerebraler Malaria und Neurozystizerkose

Die Therapie von Patienten mit zerebraler Malaria ist in deutschen Krankenhäusern sicherlich eine absolute Rarität und sollte Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten sein. Nach den CDC-Guidelines, den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) und rezenten Studien sollten alle Patienten mit den Symptomen einer zerebralen Malaria mit intravenösen Gaben von Artesunat behandelt werden (2,4 mg/kg nach 0, 12 und 24 Stunden) [30, 31, 32]. Wenn die Parasitendichte im dicken Tropfen unter 1 % abfällt, kann auf eine orale Therapie umgestellt werden. Dafür ist Artemether-Lumefantrin Medikament der ersten Wahl und Atovaquon-Proguanil eine gute Alternative.

Die parenchymale Neurozystizerkose wird mit Albendazol (15 mg/kgKG/Tag für 14 Tage) behandelt [20, 29]. Dies reduziert 60–80 % aller Zysten. Alternativ kommt Praziquantel (50 mg/kgKG/d für 14 Tage) infrage, das aber weniger wirksam ist als Albendazol. Bei mehr als drei Zysten sollte eventuell direkt mit der Kombination beider Präparate begonnen werden. Die extraparenchymale Neurozystizerkose wird ebenfalls mit Albendazol oder Praziquantel in selber Dosis, aber über einen längeren Zeitraum und adjuvant mit Kortikosteroiden behandelt.

Präventive Maßnahmen

Die Impfung gegen Viruserkrankungen ist präventiv auch entsprechend den Vorgaben der ständigen Impfkommission [33] bei folgenden Viren sinnvoll:

- Nach jeweiliger Indikation sind Impfungen gegen FSME, Gelbfieber, Tollwut und Adenovirus Typ 4 und 7 verfügbar.
- Darüber hinaus sind Vakzine gegen Flaviviren (z. B. West-Nil-, Japan-Enzephalitis-Virus) in der Entwicklung oder Anwendung. Bei der Japan-Enzephalitis gibt es mittlerweile eine ganze Reihe zugelassener Vakzine mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen.
- Gegen das Dengue-Virus ist mittlerweile ebenfalls ein Impfstoff erhältlich, wobei die Impfung kritisch gesehen werden muss. Nach durchgemachter Infektion mit einem Serotyp besteht eine lebenslange Immunität für den infizierenden Serotyp und eine etwa ein bis zwei Jahre andauernde Kreuzimmunität für die anderen Serotypen. Bei einer Zweitinfektion ist das Risiko, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln, mit etwa 0,5–2,0 % deutlich erhöht („antibody-dependent enhancement“). Die Zulassung der entsprechenden Impfung ist daher beschränkt auf Personen im Alter von neun bis 45 Jahren, die in einem Endemiegebiet leben und zuvor bereits eine laborbestätigte Dengue-Infektion durchgemacht haben. Es besteht keine Indikation für die Anwendung bei Reisenden.

Als wichtigste Prophylaxe der Malaria wie auch der Infektion mit durch Stechmücken übertragene virale Erkrankungen ist ein effektiver Mückenschutz rund um die Uhr notwendig. Dazu gehören die Verwendung von Moskitonetzen, die Imprägnierung dieser Netze mit Permethrin oder die Verwendung vorimprägnierter Netze besonders bei Aufenthalt in Hochrisikogebieten, das Einreiben unbedeckter Haut mit Repellentien (sollten Wirkstoff DEET [N,N-Diethyl-m-toluamid] in einer

Konzentration von 30–50 % oder Icaridin in einer Konzentration von 20–30 % enthalten), das Tragen von hautbedeckender, heller, imprägnierter Kleidung (einsprühen oder in den Verdüner einweichen) [34]. Zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria gibt es je nach Reisegebiet eine konsentrierte Empfehlung der DTG [34].

Fazit für die Praxis

Reisebedingte neurologische Erkrankungen nehmen insgesamt zu. Neben der – zumindest vor der COVID-19-Pandemie – steigenden Reisetätigkeit ist die Verbreitung von Vektoren wie in Europa bisher nur selten vorkommende Stechmückenarten (insbesondere Tiger- und Buschmücken) nach Mittel- und Südwesteuropa von Bedeutung. So gibt es mittlerweile autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland, aber auch in Europa erworbene Infektionen mit dem Usutu-Virus oder dem Dengue-Virus. Insofern ist eine Fortbildung auf dem Gebiet geboten, wobei es viele dazu notwendige Adressen mit reichhaltigen und aktualisierten Informationen bei den spezialisierten Einrichtungen und Fachgesellschaften gibt (Tab. 2). Neben der medikamentösen Therapie spielen dabei die Prophylaxe durch Impfungen und das Verhalten während der Reise eine wichtige Rolle.

Literatur

1. Statista Research Department. <https://de.statista.com/themen/1342/reiseverhalten-der-deutschen/>
2. Janssen N, Werner D, Kampen H. Population Genetics of the Invasive Asian Bush Mosquito *Aedes Japonicus* (Diptera, Culicidae) in Germany – a Re-Evaluation in a Time Period of Separate Populations Merging. *Parasitol Res* 2019;118:2475–84
3. Maschke M. Virale Entzündungen des ZNS. In: Diener HC, Gerloff C, Dieterich M. 7. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2017
4. Maschke M. Virale Infektionen des zentralen Nervensystems und Neuro-Aids: was ist neu? *Neurologie up2date* 2020;3:23–39
5. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, et al. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annu Rev Med* 2018;69:395–408
6. Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:796–812
7. Oerther S, Jöst H, Heitmann A, et al. Phlebotomine sand flies in Southwest Germany: an update with records in new locations. *Parasit Vectors* 2020;13:173
8. Jánová E. Emerging and threatening vector-borne zoonoses in the world and in Europe: a brief update. *Pathog Glob Health* 2019;113:49–57
9. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiiparinen H, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001;7:400–4
10. Maillies A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838–47
11. Robert Koch-Institut. Reiseassoziierte Krankheiten 2018. *Epidemiologisches Bulletin* 48/2019 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/48_19.pdf?__blob=publicationFile
12. Robert Koch-Institut. Autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland 2018 und 2019. *Epidemiologisches Bulletin* 25/2020 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/25_20.pdf?__blob=publicationFile
13. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile
14. Robert Koch-Institut. Reiseassoziierte Krankheiten 2015. *Epidemiologisches Bulletin* 39/2016 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/39_16.pdf?__blob=publicationFile

15. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA* 2013;310:308–15
16. Husstedt IW, Maschke M, Eggers C, et al. Zika Virus und Nervensystem. *Nervenarzt* 2018;89:136–43
17. Pruitt AA. Infections of the cerebellum. *Neurol Clin* 2014;32:1117–31
18. Buck E, Finnigan NA. Malaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
19. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 2015;372:1126–37
20. Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin* 2018;36:851–64
21. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections of the central nervous system. *Semin Neurol* 2008;28:511–22
22. Martinovic V, Kiscic-Tepavcovic D, Kacar A, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis in a patient infected with West Nile virus. *Mult Scler Relat Disord* 2019;32:19–22
23. Arahata Y, Fujii K, Nishimura T, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging changes in Japanese encephalitis. *Brain Dev* 2019;41:731–34
24. Long F, Kong M, Wu SJ. Development and validation of an advanced fragment analysis-based assay for the detection of 22 pathogens in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis and encephalitis. *Clin Lab Anal* 2019; 33:e22707
25. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017;24:1214–e61
26. Mohanty S, Taylor TE, Kampondeni S, et al. Magnetic resonance imaging during life: the key to unlock cerebral malaria pathogenesis? *Malar J* 2014;13:276
27. Potchen MJ, Kampondeni SD, Seydel KB, et al. Acute brain MRI findings in 120 Malawian children with cerebral malaria: new insights into an ancient disease. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1740–6
28. Lerner A, Shiroishi MS, Zee CS, et al. Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimag Clin N Am* 2012;22:659–76
29. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol* 2014;13:1202–15
30. Postels DG, Birbeck GL. Cerebral malaria. *Handb Clin Neurol* 2013;114:91–102
31. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. Version July 2016. https://www.dtg.org/images/Leitlinien_DTG/Leitlinie_Malaria_2016.pdf
32. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians. https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html
33. Robert Koch-Institut. <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/>
34. Rothe C, Boecklen G, Rosenbusch D, et al. Empfehlungen zur Malaria-prophylaxe. *Flug u Reisemed* 2019;26:105–32



Prof. Dr. med. Matthias Maschke
 Klinik für Neurologie und Neurophysiologie
 Brüderkrankenhaus Trier
 Nordallee 1, 54292 Trier
 E-Mail: m.maschke@bk-trier.de

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

CME-Fragebogen

Diagnostik und Therapie neurologischer Reiseerkrankungen

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von SpringerMedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN

FIN gültig bis 18.8.2020:

DN200486

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf SpringerMedizin.de/CME verfügbar. Sie finden ihn am schnellsten, wenn Sie die FIN oder den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

? Welche Mückenart überträgt das Toskana-Virus?

- Asiatische Buschmücke
- Sandmücke
- Asiatische Tigermücke
- Gemeine Stechmücke
- Ägyptische Tigermücke

? Welches Virus gehört zu den Flaviviren?

- Japan-Enzephalitis-Virus
- La Crosse-Enzephalitis-Virus
- Lyssavirus
- Chikungunya-Virus
- Enterovirus 71

? Welches Medikament sollte bei zerebraler Malaria verabreicht werden?

- Albendazol
- Clindamycin
- Mebendazol
- Fluconazol
- Artesunat

? Nach der Rückkehr aus Mexiko weist ein Patient langsam progrediente Hirnstammsymptome auf. Im cMRT findet sich eine inhomogene, Gd-aufnehmende Veränderung im Hirnstamm mit einem „hole with dot“-Zeichen. Zudem liegt eine ausgeprägte Eosinophilie vor. Um welche Erkrankung handelt es sich wahrscheinlich?

- Zerebrale Malaria
- Neurozystizerkose

- Frühsommer-Meningoenzephalitis
- West-Nil-Virus-Enzephalitis
- Poliomyelitis

? Bei welcher Virusinfektion wurde vor kurzem eine autochthone, also in Deutschland stattgefunden, Übertragung nachgewiesen?

- Dengue-Virus
- Japan-Enzephalitis-Virus
- West-Nil-Virus
- Gelbfieber-Virus
- Jamestown-Canyon-Virus

? Welches Virus wird durch Zecken übertragen?

- Dengue-Virus
- Usutu-Virus
- Zika-Virus
- Powassan-Virus
- Chikungunya-Virus

? Bei welchem Virus ist bei entsprechendem Reisevorhaben und -ziel eine Impfung möglich und sinnvoll?

- Japan-B-Enzephalitis
- Humanes T-Zell-lymphotropes Virus
- West-Nil-Virus
- Usutu-Virus
- Coltivirus

? Welche Impfung kann bei einer Zweitinfektion einen schweren Krankheitsverlauf provozieren (antibody-dependent enhancement)?

- Japan-B-Enzephalitis-Virus-Impfung
- FSME-Virus-Impfung
- Dengue-Virus-Impfung
- Gelbfieber-Virus-Impfung
- Lyssa-Virus-Impfung

? Eine 36-Jährige ist vor sieben Tagen aus den USA zurückgekehrt. Dort hatte sie zahlreiche Mückenstiche bemerkt. Hier hatte sie zunächst ein unspezifisches Krankheitsgefühl, dann ein makulopapulöses Exanthem mit Ausparung der Hände und Sohlen, später eine schlaffe, Poliomyelitis-ähnliche Lähmung. Auf welches Virus würden Sie eine serologische Untersuchung veranlassen?

- Dengue-Virus
- Japan-B-Enzephalitis-Virus
- Zika-Virus
- Masernvirus
- West-Nil-Virus

? Ein 25-Jähriger entwickelt kurz nach Rückkehr aus Nigeria zunächst ein Abgeschlagenheitsgefühl, dann Kopfschmerzen und hohes Fieber bis 40°C. Das Fieber entwickelt sich in Schüben und tritt rhythmisch alle 72 Stunden auf. Welche Erkrankung liegt vor?

- Neurozystizerkose
- Malaria quartana
- Tollwut
- Malaria tertiana
- Echinokokkose



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780-777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

