

# Entzündliche Erkrankungen

*E. Schmutzhard, R. Kaiser, U. Meyding-Lamadé, G. Arendt, T. Nolting, M. Maschke, I. Zerr*

- 33.1 Meningitis, Hirnabszess und intrakranielles Subduralempyem – 724**
  - 33.1.1 Meningitis – 724
  - 33.1.2 Hirnabszess – 738
  - 33.1.3 Intrakranielles Subduralempyem – 742
- 33.2 Neuroborreliose und FSME – 744**
- 33.3 Enzephalitis – 752**
  - 33.3.1 Akute Virusenzephalitiden – 752
  - 33.3.2 Chronische Enzephalitiden – 760
  - 33.3.3 Parainfektöse Enzephalitis – 761
  - 33.3.4 Postvakzinale Enzephalitis – 761
  - 33.3.5 Pilzenzephalitiden – 761
  - 33.3.6 Bakterielle Enzephalitiden – 762
- 33.4 HIV-Infektion/AIDS – 764**
  - 33.4.1 HIV-assoziierte Demenz – 765
  - 33.4.2 Depressionen – 768
  - 33.4.3 HIV-1-assoziierte Polyneuropathien – 769
  - 33.4.4 HIV-assoziierte Muskelerkrankungen – 770
  - 33.4.5 Inflammatorisches Immunkonstitutionssyndrom (IRIS) – 771
- 33.5 Parasitosen, Exotoxine und seltene Erkrankungen – 773**
  - 33.5.1 Parasitosen – 773
  - 33.5.2 Bakterielle Exotoxine – 777
  - 33.5.3 Andere seltene Erkrankungen – 778
- 33.6 Prionerkrankungen – 778**
  - 33.6.1 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit – 779
  - 33.6.2 Andere Prionerkrankungen – 782
- 33.7 Literatur – 784**
  - 33.7.1 Zitierte Literatur – 784
  - 33.7.2 Weiterführende Literatur – 789

### 33 Entzündliche Erkrankungen

Bearbeitet von E. Schmutzhard, R. Kaiser,  
U. Meyding-Lamadé, G. Arendt, T. Nolting,  
M. Maschke, I. Zerr

#### 33.1 Meningitis, Hirnabszess und intrakranielles Subduralempyem

E. Schmutzhard

Unter einer Meningitis versteht man eine Entzündung von Pia mater und Arachnoidea. Das Erregerspektrum ist weit und reicht von Bakterien, die hämatogen-metastatisch, fortgeleitet oder durch offene Hirnverletzung zur eitrigen Meningitis führen, über Viren zu Pilzen und Parasiten. Insbesondere bei den unbehandelt häufig letal verlaufenden eitrigen Meningitiden ist eine rasche Diagnose mit Erregernachweis notwendig. Unverzüglich ist daraufhin eine spezifische, der regionalen Resistenzentwicklung angepasste Therapie einzuleiten. Die meningeale Affektion im Rahmen einer Listeriose oder Tuberkulose verdient aufgrund des klinischen Bildes, des Verlaufs und der spezifischen Therapie besondere Beachtung. Die fungalen Infektionen werden, da klinisch häufig als Meningoenzephalitis imponierend, in ► Abschn. 33.3 abgehandelt.

Der Hirnabszess ist eine Form der eitrigen Reaktion mit Gewebseinschmelzung und Kapselbildung, die in der Mehrzahl der Fälle hämatogen-metastatisch oder fortgeleitet, am häufigsten bei Otitis, Sinusitis und Mastoiditis, entsteht. Nur 10% der Hirnabszesse werden durch offene Schädel-Hirn-Traumen oder neurochirurgische Operationen hervorgerufen. Die Therapie erfolgt antibiotisch und ggf. neurochirurgisch. Eine weitere fokale intrakranielle Infektion ist das Subduralempyem, ein eitriger Erguss in dem von harten und weichen Hirnhäuten präformierten Hohlraum. Das als »dringlichster aller neurochirurgischen Notfälle« beschriebene Subduralempyem macht 10–20% der fokalen intrakraniellen bakteriellen Infektionen aus.

##### 33.1.1 Meningitis

###### Akute eitrige Meningitis

###### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Die bakterielle Meningitis zeigt in Europa und den USA eine **Inzidenz** von 1–3 Erkrankten/100.000/Jahr, wobei regionale Häufungen bis 5–10/100.000/Jahr vorkommen. In tropischen Ländern, insbesondere unter schlechten sozioökonomischen Umständen, vor allem im sog. Meningitisgürtel, wurden Inzidenzen von 70 Erkrankten/100.000/Jahr berichtet, bei Ausbruch einer Meningokokkenepidemie steigt die Inzidenz auf über 1000 Erkrankte/100.000/Jahr. Die altersspezifische Inzidenz ist bei Säuglingen und Kleinkindern am höchsten. Beim Erwachsenen wird eine bakterielle Meningitis hauptsächlich durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken), *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und – gelegentlich und nach Einführung der flächendeckenden Impfung, extrem selten – *Haemophilus influenzae* verursacht. Eine Pneumokokkenmeningitis kommt am

häufigsten bei über 60-jährigen Menschen, eine Meningokokkenmeningitis im Vorschulalter sowie zwischen dem 14. und 24. Lebensjahr vor. Bei bis zu 30% der eitrigen Meningitiden ist ein Erregernachweis nicht möglich. Neben dem Patientenalter und der geographischen Herkunft wird das Erregerspektrum der akuten bakteriellen Meningitis von Begleiterkrankungen sowie anderen zugrunde liegenden prädisponierenden Faktoren und Vorerkrankungen geprägt. Die bei 70–75% der Patienten mit »community-acquired« bakterieller Meningitis gefundenen prädisponierenden Faktoren sowie die eine Entwicklung der **nosokomialen** Meningitis begünstigenden Risikofaktoren sind in ► Tab. 33.1 aufgelistet.

Ein wesentlicher epidemiologischer Faktor ist die Beobachtung der **Resistenzentwicklung** im jeweiligen Einzugsbereich. Während für Meningokokken in Mitteleuropa nur wenige Penicillinresistenzen berichtet wurden, stellt sich die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin regional überaus unterschiedlich dar. In Ungarn sind mehr als 50% der bronchial gewonnenen Pneumokokken penicillinresistent, zwischen 10 und 25% der eine Pneumonie verursachenden Pneumokokken sind in Frankreich und Spanien penicillinresistent. In Deutschland und Österreich liegen die Resistenzzahlen der Pneumokokken nach wie vor sehr niedrig. Seit einigen Jahren werden in den Vereinigten Staaten neben penicillinresistenten auch (insbeson-

► Tab. 33.1 Prädisponierende (erregerspezifische) Faktoren für die Entwicklung einer bakteriellen Meningitis

Prädisponierende Faktoren	Wahrscheinliche Erreger
<i>Community-acquired-Meningitis</i>	
Paranasale Infektion (Otitis media, Sinusitis)	Pneumokokken
	Staphylokokken
Pneumonie	Pneumokokken
	Andere Streptokokken
Endokarditis	Staphylococcus aureus
Schädel-Hirn-Trauma (mit oder ohne Liquorleck)	Pneumokokken
	Haemophilus influenzae
	Gramnegative Enterobakterien
Immunsuppression	Listeria monocytogenes
	Gramnegative Enterobakterien
Splenektomie, Alkoholkrankheit, i.v.-Drogenabhängigkeit	Pneumokokken
	Staphylokokken
Nosokomiale Meningitis	
Neurochirurgische Intervention	Gramnegative Enterobakterien
	Pseudomonas
	Staphylokokken
Implantation eines ventrikuloatrialen Shunts, einer externen Liquordrainage	Staphylococcus epidermidis
	Staphylococcus aureus

dere gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation) multiresistente Pneumokokken isoliert. Eine genaue Kenntnis der Resistenzsituation der einzelnen Erreger erlaubt die bestmögliche adäquate initiale Therapie.

Die **Gesamt mortalität** der eitrigen Meningitis liegt bei **10%**. Die erregerspezifische Mortalität differiert weit: Die Haemophilus-influenzae-Typ-B-Meningitis zeigt eine Mortalität von 2–5%, die Meningokokkenmeningitis eine etwa 5%ige Mortalität; bei Auftreten einer Meningokokkensepsis steigt die Mortalität auf bis zu 20%. Eine Pneumokokkenmeningitis trägt immer noch eine Mortalität von 20–32%.

### ■ Pathogenese

In den meisten Fällen führt eine Bakteriämie zur Invasion des subarachnoidalen Raumes. Bakterielle Replikation oder Lyse führt zur Freisetzung von Zellwandbestandteilen (z. B. Pneumokokken: Lipoteichoinsäure). Diese Zellwandbestandteile rufen die Synthese und Freisetzung von Zytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren (in den Liquor cerebrospinalis), z. B. reaktive Sauerstoffspezies oder Stickstoffmonoxid, hervor. Diese Mediatoren aktivieren polymorphkernige Leukozyten und führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und Granulozyten. Dadurch wird die transendotheliale Passage von Granulozyten in den Subarachnoidalraum einerseits sowie die Adhäsion der Granulozyten an Gefäßwände andererseits gefördert. Die eingewanderten weißen Blutkörperchen werden durch bakterielle Zerfallsprodukte oder Zytokine dazu ange-regt, weitere inflammatorisch wirkende Substanzen freizusetzen, z. B. Prostaglandine, toxische Sauerstoffmetaboliten, plättchenaktivierenden Faktor (PAF), Stickstoffmonoxyd. Diese verursachen erhöhte vaskuläre Permeabilität, direkte Neurotoxizität, letztlich Hirnödeme, Veränderung des zerebralen Blutflusses und Steigerung des Hirndrucks.

Eine Infektion der paranasalen Sinus, insbesondere auch der Mastoidzellen, kann durch direkte Ausbreitung zu einer sog. Durchwanderungsmeningitis führen; sie birgt ein großes Risiko der Zerebritis und Abszessbildung.

Das Erregerspektrum, in Abhängigkeit vom Lebensalter, ist in **Tab. 33.2** dargestellt.

Grundsätzlich muss im Erregerspektrum zwischen »community-acquired« und nosokomialer Infektion unterschieden werden (**Tab. 33.2**). Die Kenntnis der Erregerwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter wird zu einem großen Prozentsatz eine richtige empirische Therapieentscheidung in der Akutsituation erlauben. Insbesondere bei mit Antibiotika anbehandelten bakteriellen Meningitiden, bei denen ein Erregernachweis nicht mehr gelingt, ist sie essenzielle Voraussetzung.

### ■ Klinik

Leitsymptom der bakteriellen Meningitis ist die **Trias** aus **allgemeinem Krankheitsgefühl, heftigen Kopfschmerzen/Nackenschmerzen/Nackensteifigkeit und Fieber**. Häufig geht als Erstsymptom eine Infektion des oberen Respirationstraktes voraus, diese ist in vielen Fällen von Malaise, Myalgien, Arthralgien, Rückenschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl begleitet. Innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen entwickelt sich dann das klinische Vollbild einer bakteriellen Meningitis mit der bekannten

**Tab. 33.2** Altersspezifisches Erregerspektrum der bakteriellen Meningitis

Altersgruppe	Häufigste Erreger
<i>Community-acquired-Meningitis</i>	
Neugeborene – 1 Monat	Gramnegative Enterobakterien, vor allem E. coli
	Gruppe-B-Streptokokken
	Listeria monocytogenes
2 Monate – 6 Jahre	Haemophilus-influenzae-Typ-B: bei hoher Haemophilus influenzae-Typ-B-Durchimpfungsrate: sehr selten
	Neisseria meningitidis
	Streptococcus pneumoniae
6–18 Jahre	Neisseria meningitidis
	Streptococcus pneumoniae
18–50 Jahre	Streptococcus pneumoniae
	Neisseria meningitidis
>50 Jahre	Streptococcus pneumoniae
	Listeria monocytogenes
	Gramnegative Erreger
	Neisseria meningitidis
<i>Nosokomiale Meningitis</i> (besonders nach neurochirurgischen Eingriffen bzw. länger dauernder Intensivtherapie)	
Alle Altersgruppen	Staphylococcus aureus
	Staphylococcus epidermidis
	Gramnegative Erreger

Konstellation von Kopfschmerzen, Photophobie, Nackensteifigkeit, üblicherweise mit hohem Fieber einhergehend. Ein weiteres wichtiges Symptom ist – bereits häufig in der Frühphase zu beobachten – eine beginnende Einschränkung der höheren und höchsten Hirnleistungen. Das weitere Fortschreiten der Erkrankung ist schwer vorhersehbar oder vorhersagbar. Bei bis zu 40% der Patienten werden in den ersten Tagen generalisierte und/oder fokale zerebrale Krampfanfälle beobachtet. Hirnödeme mit oft rascher Entwicklung eines lebensbedrohlichen Hirndrucks, Ophthalmoplegie, Hyp- bis Anokisus (10–30%) und fokale neurologische Herdzeichen (10%) können zu jeder Zeit, d. h. auch in der Frühphase, beobachtet werden. Eine Stauungspapille sollte immer an einen infektiösen raumfordernden Prozess, z. B. Hydrozephalus, Abszess, subdurales Empyem oder septische Sinusvenenthrombose, denken lassen. Die neurologische Untersuchung wird durch eine sorgfältige Hautuntersuchung auf Petechien, Purpura oder einen hämorrhagischen Ausschlag ergänzt. Mehr als zwei Drittel der Patienten mit Meningokokkenmeningitis zeigen zumindest diskrete petechiale Haut- bzw. Schleimhautveränderungen als Ausdruck der begleitenden gramnegativen Sepsis. Eine fulminant auftretende Purpura (**Abb. 33.1**) zeigt einen malignen Verlauf der Meningokokkenerkrankung an; in Einzelfällen kann eine Me-



■ **Abb. 33.1** Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (Nebenniereninsuffizienz durch Einblutungen) bei Meningokokkensepsis mit Purpura

ningokokkensepsis ohne Begleitmeningitis bestehen. Eine Endotoxinämie führt zum klinischen Bild eines gramnegativen Schockgeschehens mit disseminierter intravasaler Koagulopathie. Eine Begleitmyokarditis kompliziert den Verlauf.

Die Nackensteifigkeit kann beim komatösen Patienten verlorengelassen, bei Vorliegen eines Meningismus sind typische Dehnungszeichen (Lasègue, Kernig, Brudzinski) positiv. Das Lasègue-Zeichen wird durch passives Beugen des gestreckten Beines im Hüftgelenk (Anheben des Beines beim auf dem Rücken liegenden Patienten) ausgelöst, und deutet – falls beidseitig positiv – auf eine meningeale Reizung hin. Die Antwort beim Lasègue-Zeichen sind radikulär ausstrahlende Schmerzen. Das Kernig-Zeichen wird wie das Lasègue-Zeichen ausgelöst, als Antwort ist jedoch eine Beugung im Kniegelenk zu beobachten und deutet ebenfalls auf eine meningeale Reizung hin. Das Brudzinski-Zeichen wird durch passive Beugung des Kopfes ausgelöst, und als Antwort ist eine Beugung in den Kniegelenken zu beobachten.

#### ■ Diagnostik

Die typische klinische Symptomatik einer bakteriellen Meningitis führt in den meisten Fällen direkt zur Verdachtsdiagnose. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind in der folgenden Übersicht aufgeführt.

#### Wichtige Differenzialdiagnosen einer bakteriellen Meningitis

- Virale Meningoenzephalitis
- Spontane Subarachnoidalblutung
- Eitrige Meningitis durch freilebende Amöben
- Pilzmeningitis
- Tuberkulöse Meningitis
- Rickettsien-Meningoenzephalitis
- Hirnabszess
- Maligne Hyperthermie (malignes Neuroleptikasyndrom)
- Zerebrale/Multiorganmalaria
- Tetanus
- Hitzschlag
- Sinusvenenthrombose

■ **Tab. 33.3** Befundkonstellation im Liquor cerebrospinalis bei bakterieller Meningitis im zeitlichen Verlauf

Liquor	Stunden nach ZNS-Invasion	Tage nach ZNS-Invasion	Resorptionsphase
Druck	↑	↑	
Farbe	Klar	Trüb	Klar
Zellzahl	Geringe Pleozytose	Massive Pleozytose	Abnehmende Pleozytose
Zellart	Gemischtes Zellbild	Granulozyten	Lymphozyten, Monozyten
Gramfärbung	Im Status bacillosus +++	+	Negativ
Kultur	+++	++	Negativ
Glukose	↓↓↓	↓↓	
Eiweiß	↑	↑↑↑	↑

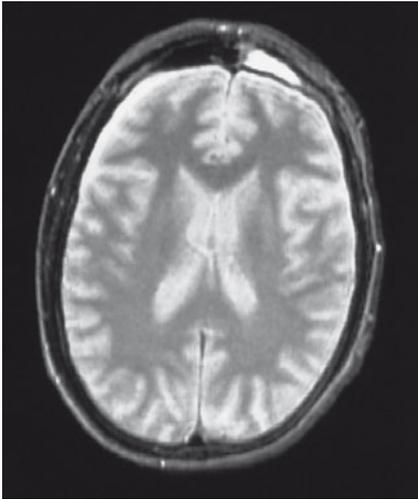
Das entscheidende diagnostische Kriterium ist die **Liquoruntersuchung**. Bei einer neurologischen Herdsymptomatik, beim klinischen Verdacht eines erhöhten intrakraniellen Druckes, i. e. Bewusstseinstörung, Dekortikations- oder Dezerebrationszeichen, Zustand nach generalisiertem tonisch-klonischem Krampfanfall etc., muss vor der Durchführung der Lumbalpunktion eine zerebrale Computertomographie oder MRT durchgeführt werden. Grundsätzlich ist zur Sicherung der Diagnose eine Lumbalpunktion anzustreben.

#### ■ ■ Liquor cerebrospinalis

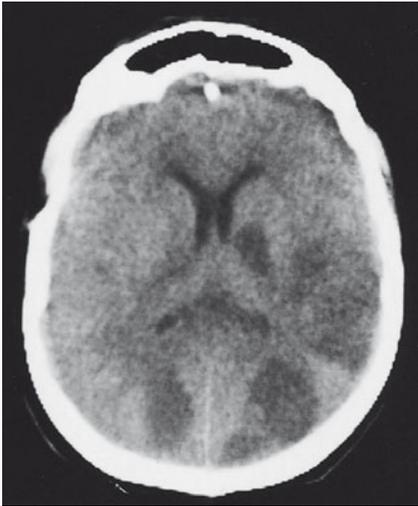
■ **Tab. 33.3** zeigt den typischen Liquorbefund bei bakterieller/eitriger Meningitis im zeitlichen Verlauf. Die Untersuchung des Liquors auf Zellzahl, Zellart, Glukose und Eiweiß muss unbedingt durch die am Bett stattfindende Gramfärbung eines Liquorausstriches und das sofortige Anlegen einer Liquorkultur ergänzt werden. Der Liquor ist bei bakterieller Meningitis typischerweise trüb bis eitrig. In den allerersten Stunden kann er noch wasserklar sein, in der Resorptionsphase wird er wiederum klar werden.

#### ■ ■ Zerebrale Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT).

Eine deutliche Anreicherung der Meningen nach Kontrastmitteldgabe bestätigt die klinische Verdachtsdiagnose einer akuten Meningitis (■ **Abb. 33.2**). Circa 15% der Patienten zeigen zerebrovaskuläre (ischämische) Läsionen (■ **Abb. 33.3**), ein ähnlich großer Prozentsatz ein diffuses Hirnödem. Ein Hydrozephalus (evtl. Pyozephalus, ■ **Abb. 33.4**) wird in etwa 10–12% der Fälle beobachtet. In seltenen Fällen (2–3%) zeigen sich intrakranielle Blutungen als möglicher Ausdruck einer durch eine septische Sinusvenenthrombose bedingten venösen Stauungsblutung. Bei einem Liquorleck kann sich intrakraniell freie Luft finden. Ein Hirnabszess, ein subdurales Emyem, parameningeale entzündliche Herde, z. B. Sinusitis, Mastoiditis, auch eine eitrige Labyrinthitis etc. können frühzeitig durch die CT und MRT erfasst werden.



■ **Abb. 33.2** Kraiales MRT (T2-Wichtung): Meningeales Enhancement bei Pneumokokkenmeningitis



■ **Abb. 33.3** CT: Pneumokokkenmeningitis: Multiple Hirninfarkte bei Begleitvaskulitis



■ **Abb. 33.4** CT: Pyocephalus (Pfeil) und beginnender Hydrozephalus bei Pneumokokkenmeningitis

#### ■ ■ Allgemeine Laborwerte

In den meisten Fällen findet sich bei der bakteriellen Meningitis eine deutliche **Leukozytose mit Linksverschiebung** im Differenzialblutbild. **BSG** und **C-reaktives Protein** sind deutlich erhöht. Bei bereits fortgeschrittener Allgemeinerkrankung, insbesondere bei beginnendem oder bereits manifest gewordenem Sepsissyndrom, finden sich die typischen Laborparameter mit Zeichen eines Multiorganversagens (Harnstoff, Kreatinin, Leberfunktionswerte deutlich erhöht); in dieser Phase kann sich eine Leukopenie entwickeln, es kommt zu Gerinnungsstörungen mit Thrombopenie und Absinken der plasmatischen Gerinnungsparameter. In der Initialphase ist **Fibrinogen** im Sinne eines Akutphasenproteins erhöht, bei Fortschreiten des Sepsisgeschehens wird eine Hypofibrinogenämie gefunden.

#### ■ ■ Transkraniale Dopplersonographie

Insbesondere bei einer Pneumokokkenmeningitis, häufig aber auch bei bakteriellen Meningitiden anderer Genese findet sich eine Flussgeschwindigkeitserhöhung als Ausdruck einer Vaskulitis bzw. eines Vasospasmus. Der zeitliche Verlauf der transkranial dopplersonographisch erhobenen Flussgeschwindigkeit entspricht dem bei der spontanen Subarachnoidalblutung gefundenen: Typischerweise steigt am Tag 4–5 die Flussgeschwindigkeit um mehr als das Doppelte an und sinkt zwischen Tag 10 und 15 auf Normalwerte ab. Angiographisch können sich Zeichen einer Vaskulitis zeigen, in sehr seltenen Fällen eine septische Sinusvenenthrombose.

#### ■ ■ Weitere Diagnostik

Elektrophysiologische Untersuchungen wie EEG und evozierte Potenziale (somatosensibel evozierte Potenziale [SEP], akustisch evozierte Potenziale [AEP]) sind entsprechend dem klinischen Verlauf unterschiedlich pathologisch; sie haben vor allem bei perakutem sehr schwerem Verlauf prognostischen Wert. Eine radiologische Untersuchung der Nasennebenhöhlen, der Lungen, eine Hals-Nasen-Ohren-fachärztliche Untersuchung, ein Echokardiogramm und eine kardiologische Untersuchung (zum sicheren Ausschluss einer Endokarditis mit septischer Embolisierung) komplettieren die möglichst frühzeitige apparative Abklärung bei einem Patienten mit bakterieller Meningitis.

#### ■ ■ Komplikationen

##### ■ ■ Zentralnervöse Komplikationen

Die Prognose einer bakteriellen Meningitis wird hauptsächlich durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt. Hierzu zählen arterielle und/oder venöse **Ischämien**, diffuses **Hirnödem** bis zur nicht beherrschbaren Hirndruckerhöhung, **Hydrozephalus**, **Hirnabszess**, **Subduralempyem** und bei Kleinkindern **subdurale Ergüsse**. In seltenen Fällen können ein Diabetes insipidus oder das Syndrom der inappropriaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) sowie spinale Symptome beobachtet werden.

Bei bis zu 40% der Patienten komplizieren generalisierte und/oder fokale **zerebrale Krampfanfälle** den Verlauf, bei bis zu 30% (in Abhängigkeit vom Erreger) werden **Hörstörungen** beobachtet.

### ■ Systemische Komplikationen

In Abhängigkeit vom Erreger können systemische Komplikationen verlaufsbestimmend sein: Hierzu zählen die **Sepsis** bis hin zum septischen Schock mit Multiorganversagen, die **disseminierte intravasale Koagulopathie**, das **ARDS** (»adult respiratory distress syndrome«), **Rhabdomyolyse**, **septische Arthritiden** und **Myo- oder Pankarditis**.

### ■ Durch Intensivtherapie hervorgerufene Komplikationen

Die Hälfte der Patienten mit einer bakteriellen Meningitis benötigt intensivmedizinisches Management, inklusive hirndrucksenkender Maßnahmen, künstlicher Beatmung und evtl. Hämofiltration. Jede intensivmedizinische Therapie birgt die Gefahr von Komplikationen: Nosokomiale Infektionen (vor allem Pneumonie), Sepsis mit multiresistenten Erregern, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, pharmakogene Entzugssymptomatik, Nebenwirkungen und Interaktionen von Medikamenten sowie allergische Reaktionen sind zu bedenken.

### ■ Therapie

#### ■ Antimikrobielle Chemotherapie

Die antibiotische Therapie der bakteriellen Meningitis wird von den epidemiologischen Gegebenheiten, insbesondere dem Alter des Patienten, der regionalen Resistenzsituation der jeweiligen Erreger und von evtl. zugrunde liegenden Grunderkrankungen (Pneumonie, paranasale Infektionen, Otitis, Mastoiditis, Zustand nach neurochirurgischer Intervention, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma mit oder ohne Rhinoliqorrhöe, Zustand nach Lumbalpunktion etc.) bestimmt. Es ist insbesondere das vermutete pathogene Agens, das die Frühentscheidung über das empirisch zu verabreichende Antibiotikum beeinflusst.

■ Tab. 33.4 zeigt die wahrscheinlichsten Erreger in den entsprechenden Altersgruppen und gibt das antibiotische Regime, das sofort nach der Diagnose einer eitrigen Meningitis verabreicht werden soll, an. Natürlich muss nach Vorliegen des Ergebnisses der Gramfärbung des Liquors, der Kulturergebnisse (Liquor, Blut, Rachenspülflüssigkeit) und vor allem des Antibioграмms eine Adjustierung des antibiotischen Regimes vorgenommen werden. In weiten Teilen Mitteleuropas kann nach wie vor der »durchschnittliche« erwachsene Patient mit einer eitrigen Meningitis mit Penicillin G behandelt werden. In Teilen Ostmitteleuropas, aber auch Westeuropas (Frankreich, Spanien),

insbesondere aber in den USA und in tropischen Ländern gibt es zunehmend penicillinresistente und auch cephalosporinresistente Pneumokokkeninfektionen. Diese Berichte stützen sich überwiegend auf Befunde, die bei Patienten mit Pneumokokkenpneumonien erhoben wurden. Wenig ist bekannt über die Resistenzsituation von Pneumokokken, die aus dem Liquor cerebrospinalis kultiviert und untersucht wurden. Cephalosporine der 3. Generation sind wirksame Alternativen bei Meningokokken- und Pneumokokkenverdacht. An der Ostküste der USA gibt es seit einigen Jahren allerdings auch gegen Cephalosporine der 3. Generation resistente Pneumokokken.

#### ➤ Cephalosporine der 3. Generation sind gegen *Listeria monocytogenes* völlig unwirksam.

Im höheren Lebensalter, bei immunkompromittierender Grunderkrankung, bei typischem klinischem Befund (insbesondere klinischen Zeichen einer Rhombenzephalitis), bei Patienten also, bei denen eine Listerienmeningitis vermutet werden kann, sollten unter keinen Umständen Cephalosporine der 3. Generation als Monotherapie verabreicht werden. Hier bietet sich die Kombination mit Ampicillin an.

Etwa 7% der Patienten mit Allergien gegen Penicillin weisen eine Kreuzallergie gegen Cephalosporine der 3. Generation auf. Im Falle einer Allergie bzw. von Resistenzen sind moderne Peneme therapeutische Alternativen. Imipenem allerdings ist bei bakterieller Meningitis aufgrund seines relativ hohen Nebenwirkungspotenzials (bis zu 30% zerebrale Krampfanfälle) nur als letzte Reserve (evtl. bei analgosedierten Patienten) angezeigt. Andere moderne Peneme (z. B. Meropenem) sind vom Nebenwirkungsprofil günstiger einzustufen, in der Wirksamkeit dem Imipenem gleichwertig.

In den seltenen Fällen einer gramnegativen bakteriellen Meningitis reduzieren Cephalosporine der 3. Generation die Sterblichkeitsrate auf 5–20%. Patienten mit Staphylokokkenmeningitis bzw. -ventrikulitis – typischerweise nach Trauma oder neurochirurgischer Intervention – müssen mit hohen Dosen von Oxacillin behandelt werden. Bei Penicillinallergie oder im Fall einer Infektion mit methicillinresistenten Staphylokokken wird mit Rifampicin oder Vancomycin behandelt, wobei Vancomycin bei liegender Überlaufdrainage auch intraventrikulär gegeben werden kann. Eine Ventrikulitis bei Überlaufdrain bzw. bei ventrikuloatrialem oder ventrikuloperitonealem Shunt macht die

■ Tab. 33.4 Empirische Therapie der akuten bakteriellen Meningitis

Alter des Patienten, epidemiologische Besonderheiten	Therapie der 1. Wahl	Alternativtherapie
0–6 Jahre	Ampicillin + Cephalosporin der 3. Generation	Ampicillin + Aminoglykosid
6–18 Jahre	Penicillin G oder Ampicillin	Cephalosporin der 3. Generation
18–50 Jahre	Penicillin G oder Ampicillin	Cephalosporin der 3. Generation
>50 Jahre	Ampicillin + Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol oder Meropenem
Anbehandelte Meningitis	Cephalosporin der 3. Generation	Chloramphenicol
Nosokomiale Meningitis nach neurochirurgischen Eingriffen	Cephalosporin der 3. Generation oder Meropenem + Oxacillin + evtl. Aminoglykosid, Vancomycin	Vancomycin oder Fosfomycin + Rifampicin + Ciprofloxacin Chloramphenicol

■ **Tab. 33.5** Dosierung, Verabreichung und Liquorgängigkeit der bei bakterieller Meningitis verwendeten Antibiotika

Antibiotikum	Tagesdosierung	Verabreichung	Liquorgängigkeit Liquor/Serum (%)
Penicillin G	4-mal 10 Mio. E	i.v.	5
Ampicillin	4-mal 2 g	i.v.	5–10
Bei Listerienmeningitis	4-mal 4 g	i.v.	
Cefotaxim	3-mal 2 g	i.v.	bis 16
Ceftriaxon	1-mal 2 g	i.v.	4–9
Chloramphenicol	3-mal 1 g (maximale Gesamtdosis 25 g!)	i.v.	40–90
Oxacillin	3-mal 4 g	i.v.	
Rifampicin	2-mal 600 mg	In infusione	
Vancomycin	4-mal 500 mg	i.v.	10–30
In Ausnahmefällen: Vancomycin (bei liegendem Überlaufdrain)	10 mg	Intraventrikulär	

schnellstmögliche Entfernung des Plastikkatheters notwendig; gleichzeitig empfiehlt es sich, Rifampicin, aufgrund seiner sehr guten Liquorgängigkeit, zuzufügen.

Die Dauer der antibiotischen Therapie beruht nach wie vor auf empirischen Daten. Haemophilus-Typ-B- und Streptococcus-pneumoniae-Meningitiden werden 10–14 Tage behandelt, gramnegative bakterielle Meningitiden erfordern eine antibiotische Therapie von 3 Wochen. Die Meningokokkenmeningitis wird 7–10 Tage behandelt, neueste Ergebnisse weisen auf die ausreichende Effizienz auch kürzerer Therapiestrategien (5 Tage) hin.

■ **Tab. 33.5** zeigt die Dosierung der einzelnen, für die Meningistherapie relevanten Antibiotika beim erwachsenen Patienten.

### ■ ■ Adjuvante Therapie

Trotz Einführung neuer Antibiotika mit völlig unterschiedlicher chemischer Struktur hat sich die Letalität und Langzeitprognose bei Patienten mit bakterieller Meningitis während der letzten 30 Jahre nicht entscheidend verbessert. Innovative Ansätze im Management der bakteriellen Meningitis sind notwendig. Erhöhter Hirndruck, bedingt einerseits durch Hydrozephalus, andererseits durch diffuses Hirnödem sowie zerebrovaskuläre Komplikationen (Vaskulitischämie, Sinusvenenthrombosen) sind die Hauptursache für die unverändert hohe Morbidität und Mortalität. Bei Haemophilus-influenzae-Typ-B- und Pneumokokkenmeningitis konnte die Verabreichung von Dexamethason vor Antibiotikagabe bei >55-jährigen Europäern eine Reduktion der neurologischen Langzeitschäden und der Letalität erreichen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Triggerung der Zytokinkaskade bis hin zur Bildung von Adhäsionsmolekülen sowohl für die Entwicklung eines Hirnödems als auch die vaskulitischen Veränderungen bei Pneumokokkeninfektion eine entscheidende Rolle spielt. Tumornekrosefaktor-Antagonisten, monoklonale Antikörper gegen Zytokine, Leukozyten oder endotheliale Rezeptorliganden scheinen vielversprechende adjuvante therapeutische Strategien zu sein. Spezifische monoklonale Antikörper (z. B. gegen Meningokokken) fördern die Opsonisierung und Phagozytose in vitro und schützen im Tierversuch vor

einer Infektion, wenn sie prophylaktisch angewandt werden. Allerdings durchdringen monoklonale Antikörper (IgG) die Blut-Hirn-Schranke nur in einem sehr geringen Ausmaß, so dass sie beim Menschen noch nicht zur Anwendung kommen können. Aggressives intensivneurologisches Management eines erhöhten Hirndrucks, inklusive invasivem Hirndruckmonitoring, frühzeitige Analgesierung und Sedierung sowie vorsichtige Hyperventilation (paCO<sub>2</sub> zwischen 32 und 35 mmHg) und der Einsatz von osmotisch wirksamen Substanzen (unter regelmäßiger Serumosmolaritätskontrolle) helfen möglicherweise, die kritischen Phasen des erhöhten Hirndrucks zu reduzieren. Ein beträchtlicher Teil der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit bakterieller Meningitis, insbesondere bei Pneumokokkenmeningitis, wird durch vaskulitische, ischämische Prozesse oder, in seltenen Fällen, durch Sinusvenenthrombosen bedingt. Bei Letzteren ist der Einsatz von pTT-wirksamer Heparinisierung gerechtfertigt, allerneueste Erkenntnisse über die immunologische Rolle von Heparin (z. B. Einfluss auf Adhäsionsmoleküle, Adhäsine) lassen den seit vielen Jahren diskutierten Einsatz von Heparin – zumindest bei Pneumokokkenmeningitis – als mögliche sinnvolle adjuvante Therapiestrategie erscheinen. Bei frühzeitigem Einsatz von Analgosedierung erübrigt sich meistens die Frage nach der Applikation einer Antikonvulsivaphylaxe bzw. -therapie. Da zerebrale Krampfanfälle prognostisch ungünstig sind, sollten durch entsprechende intensivneurologische Maßnahmen schon im Vorfeld die zur Krampfneigung führenden pathophysiologischen Mechanismen beeinflusst werden. Eine generelle Empfehlung einer antikonvulsiven Therapie, z. B. mit Diphenylhydantoin, ist nicht gerechtfertigt.

**Monitoring** Ein wesentlicher Teil der adjuvanten therapeutischen Strategien ist das engmaschige intensivneurologische Monitoring: In Einzelfällen kann ein invasives Hirndruckmonitoring und damit ein zerebrales Perfusionsmonitoring notwendig sein. Ein Monitoring mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) ist aufgrund der Tatsache, dass bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mit Pneumokokkenmeningitis die Fluss-

geschwindigkeit intrakraniell im Krankheitsverlauf signifikant ansteigt, und der Beobachtung, dass in einer prospektiven angiographiegestützten Untersuchung ein hoher Prozentsatz von Meningitispatienten vaskulitische Gefäßveränderungen zeigte, notwendig. Kardiorespiratorisches Monitoring, Kontrolle der Körpertemperatur – auch durch mechanische Maßnahmen – sowie adäquate Ernährung ergänzen das Spektrum der adjuvanten Therapie bzw. des adjuvanten Managements eines Patienten mit bakterieller Meningitis.

### ■ Therapie der Komplikationen

Eine septische Sinusvenenthrombose wird pTT-gesteuert – wenn gleich prospektive Studienergebnisse fehlen – heparinisiert. Wenn die TCD eine drohende Ischämie anzeigt, sind eine Verbesserung der Herz-Kreislauf-Situation, die Anhebung des mittleren arteriellen Drucks (Flüssigkeit, Katecholamine) und eine vorsichtige Heparinisierung einzuleiten. Bei computertomographisch nachgewiesenem diffusem Hirnödem erleichtert ein invasives Hirndruckmonitoring das intensivmedizinische Management, insbesondere die bessere Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdruckes. Ein Hydrozephalus erfordert die Anlage einer Überlaufdrainage. Ein subdurales Empyem wird neurochirurgisch entleert, häufig ist – bei Septenbildung – die Kraniotomie einer Bohrlochtrepanation überlegen. Die Therapie von Hirnabszessen wird in ► Abschn. 33.1.2 besprochen. Das therapeutische Management von systemischen Komplikationen, insbesondere eines septischen Schocks mit Multiorganversagen, aber auch das Management von Komplikationen der Intensivtherapie sind aus entsprechenden intensivmedizinischen Publikationen zu entnehmen.

### ■ Prognose

Ein ungünstiger Verlauf kann bei Vorliegen folgender Parameter vorhergesagt werden:

- sog. Status bacillosus (i. e. hohe Bakteriendichte im Liquor bei niedriger Zellzahl),
- Alter >50 Jahre,
- langes Zeitintervall zwischen Beginn der neurologischen Symptome und Initiierung der antibiotischen Therapie,
- zugrunde liegende Begleiterkrankungen, z. B. Splenektomie, Endokarditis, immunsuppressive Situationen,
- pathogenes Agens (z. B. gramnegative Bakterien, Staphylokokken, Pneumokokken),
- Vorliegen eines Sepsissyndroms bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganbeteiligung,
- hohe Punktzahl beim Meningitis-Score nach Weisfelt et al. (2008).

#### Akute eitrige Meningitis

Ein 67-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer seit mehr als 3 Wochen bestehenden unzureichend behandelten Sinusitis maxillaris klagt über akut zunehmende heftige Kopfschmerzen, Körpertemperatur 39,6°C.

Innerhalb von wenigen Stunden wird der Patient somnolent. Der nun beigezogene Notarzt findet einen bewusstseinsgetrübten



Patienten mit Glasgow Coma Scale 11, massiver Nackensteifigkeit und einer Körpertemperatur von 39,8°C. Bei der Mundhöhleninspektion findet sich eine Eiterstrasse an der Rachenhinterwand. Eine eindeutige neurologische Fokalsymptomatik findet sich nicht.

Der Patient wird unter dem dringenden Verdacht auf eine eitrige Meningitis direkt in die neurologische Intensivstation eingeliefert.

Bei nunmehr Glasgow Coma Scale 8 wird die Indikation zur notfallmäßigen Intubation gestellt. Eine Blutkultur wird unverzüglich abgenommen, ebenso das Routinelabor (Entzündungsparameter, Blutchemie, Blutbild). Bei Verdacht auf Pneumokokkenmeningitis (Alter, Diabetes mellitus, vorausgehende Sinusitis) werden im Anschluss daran unverzüglich 10 mg Dexamethason i.v. verabreicht und 2 g Ceftazidim intravenös gegeben und der Patient zur zerebralen/kranialen Computertomographie unter Intensiv-Bedingungen gebracht und eine erhebliche Kontrastmittelanspeicherung über den Hemisphären ohne Hirnschwellung bzw. indirekte Hirndruckzeichen sowie eine Pansinusitis gefunden. Nach Erhalt der Laborparameter und Ausschluss einer signifikanten Gerinnungsstörung wird der Patient lumbalpunktiert, hier entleert sich unter mäßig erhöhtem Druck ein trüber Liquor cerebrospinalis. Dieser zeigt eine massive Pleozytose von mehr als 10.000 Granulozyten/µl, eine Liquor-Serum-Glukose-Ratio von <0,1 und ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß. In der Gramfärbung finden sich extrazellulär gelegene grampositive Diplokokken. Damit wird die Verdachtsdiagnose einer Pneumokokkenmeningitis weitestgehend gesichert und die antibiotische Therapie und Dexamethasontherapie unverändert weitergeführt.

Nach 4 Tagen kann der Patient, nach CT- und Lumbalpunktionkontrolle, extubiert werden. Die antibiotische Therapie wird für insgesamt 14 Tage weitergeführt, die abschließende Lumbalpunktion zeigt eine Zellzahl von 44/µl bei normalen Liquorglukose- und Liquoreiweißwerten. In der zwischenzeitlich erhaltenen Blutkultur fanden sich ebenfalls Pneumokokken, wie auch aus dem bei der unmittelbar nach der Notfallversorgung durchgeführten HNO-ärztlichen operativen Sanierung der Sinusitis gewonnenen Sekret.

### ■ Prophylaxe

#### ■ Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe wird für alle Menschen, die in engem Kontakt mit einem Patienten mit **Haemophilus-influenzae-Typ-B- oder Meningokokkenmeningitis** in den Tagen vor Beginn der Erkrankung gestanden haben, empfohlen. Enger Kontakt bedeutet für Familienmitglieder mindestens 4 h/Tag Aufenthalt im gleichen Raum, für medizinisches Personal bzw. Pflegepersonal direkter Kontakt mit Sputum oder Speichel, bevor die erste Antibiotikadosis verabreicht wurde.

Folgende Empfehlungen sind sinnvoll:

- ① — Meningokokkenmeningitis: 2-mal 600 mg Rifampicin p.o. über 2 Tage oder Ciproxin 1-mal 500 mg
- Haemophilus-influenzae-Typ-B-Meningitis: 600 mg Rifampicin p.o. über 4 Tage oder 2-mal 500 mg Ciproxin p.o. über 2–3 Tage

Die Meningokokkenmeningitis ist in Deutschland und Österreich **meldepflichtig**.

### ■ Immunprophylaxe

**Haemophilus influenzae Typ B** Seit Anfang der 1990er Jahre gibt es einen überaus wirksamen konjugierten Impfstoff gegen Hae-

mophilus influenzae Typ B; die Impfung wird ab dem 3. Lebensmonat empfohlen.

**Pneumokokken** Für Hochrisikopatienten wird die aktive Immunisierung mit dem 7-valenten oder 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff empfohlen. Dies gilt für **alte/ältere Menschen** nach offenem Schädel-Hirn-Trauma und bei Vorliegen einer **eingeschränkten Milzfunktion**: Zustand nach Splenektomie, angeborene Asplenie, funktionelle Hypo- oder Asplenie (z. B. Sichelzellanämie, Thalassämie). Die Effizienz dieses 23-valenten Pneumokokkenimpfstoffes zur Verhinderung der Pneumokokkenmeningitis wurde allerdings nie unter Beweis gestellt. Die Dosis des Impfstoffes beträgt 0,5 ml i.m. und wird üblicherweise gut toleriert. Boosterinjektionen sollen alle 5 Jahre gegeben werden.

**Meningokokken** Ein tetravalenter Meningokokkenimpfstoff (gegen Serumgruppen A, C, Y und W135) wird gegenwärtig für **Hochrisikopatienten** empfohlen, insbesondere bei bestimmten Komplementdefizienzen, Zustand nach Splenektomie, vor allem auch für Reisende in Gegenden des sog. **Meningokokkengürtels** (hyperendemische bzw. epidemische Meningokokkensituation in der Sahelzone, Nordindien, Nepal etc.). Es muss betont werden, dass gegen die Serumgruppe B (etwa 70% aller in Mitteleuropa beobachteten Meningokokkenerkrankungen sind durch Vertreter dieser Serumgruppe verursacht) derzeit noch kein Impfstoff existiert, ein monovalenter Impfstoff gegen Serogruppe C ist bereits erfolgreich in Verwendung.

#### Durch freilebende Amöben verursachte eitrige Meningitis

Die Genera Naegleria und Acanthamoeba sind die wichtigsten Protozoen, die eine primäre Amöbenmeningoenzephalitis beim Menschen verursachen. Der klinische Verlauf entspricht dem einer schwersten eitrigen Hirnhautentzündung und ist differenzialdiagnostisch von einer bakteriellen Meningitis oft schwer abzugrenzen. Die Behandlung erfolgt mit Amphotericin B, kombiniert mit Rifampicin.

#### ZNS-Listeriose

Im Neugeborenenalter, beim immunsupprimierten/-kompromitierten Erwachsenen, aber auch gelegentlich beim sonst gesunden Menschen kann Listeria monocytogenes eine Meningitis, Meningoenzephalitis, Rhombenzephalitis (■ Abb. 33.5) sowie eine Zerebritis verursachen. Die grampositiven Stäbchen sind gelegentlich schwer in der Gramfärbung zu sehen und können grampositiven Kokken (insbesondere Streptokokken der Gruppe B) ähneln.

Der klinische Verlauf ist überaus variabel, von einer geringen meningitischen Erkrankung bis hin zur fulminanten Rhombenzephalitis und Zerebritis. Auffällig ist der **sehr variable Liquorbefund**: Neben einer reinen granulozytären Pleozytose (bis mehr als 10000 Zellen/mm<sup>3</sup>) kann auch eine fast ausschließlich mononukleäre Pleozytose bestehen. Das Eiweiß ist üblicherweise mäßig bis deutlich erhöht, die Glukosewerte sind oft gering erniedrigt. Bei Patienten mit Zerebritis und vor allem Hirnstamminfektion ist nicht selten die Liquorkultur negativ, die **Blutkultur** allerdings positiv für Listeria monocytogenes.



■ Abb. 33.5 MRT: Listerienmeningitis mit Rhombenzephalitis (Pfeil)

Da Listerien auch beim nicht immunkompromitierten Menschen zu einer Meningitis führen können, sollte insbesondere beim älteren Menschen dieser Erreger in die differenzialdiagnostischen Überlegungen grundsätzlich mit einbezogen werden. Dies ist insbesondere wichtig in Hinblick auf die empirische antibiotische Initialtherapie, da Listeria monocytogenes ausgezeichnet empfindlich gegenüber Ampicillin (z. B. 4-mal 4 g), jedoch überhaupt nicht empfindlich gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation ist. Die Dauer der Therapie einer ZNS-Listeriose hängt von der klinischen Manifestation ab; eine Meningitis wird mindestens 3 Wochen, eine Zerebritis bzw. beginnende Hirnabszessbildung bis zu 6 Wochen therapiert.

Bei immunsupprimierten Patienten kann eine Sepsis (mit der typischen klinischen Symptomatik wie bei einer »gramnegativen Sepsis«) bestehen. Nicht selten resultiert eine Bakteriämie in eine metastatische Aussaat der Listerien in Endokard, Meningen und/oder Gehirn.

Die **Mortalitätsrate** einer ZNS-Listeriose beim Immunsupprimierten beträgt **mehr als 33%**. Beim immunkompetenten Patienten beträgt die Mortalität **weniger als 10%**.

Beim erwachsenen immunkompetenten Menschen ist Listeria monocytogenes das vierthäufigste bakterielle Agens einer community-acquired bakteriellen Meningitis. Die ZNS-Listeriose wird, gelegentlich auch endemisch in Mitteleuropa auftretend, nach Genuss von roher Milch oder rohen Milchprodukten (z. B. Käse) beobachtet. Die Anamnese ist bei klinischem Verdacht auf eine ZNS-Listeriose in diese Richtung auszuweiten und unterstreicht die Diagnose.

#### Andere akute bakterielle Meningitiden Rickettsiosen

Infektionen mit Rickettsien species (spp.) können als Teilsymptom das klinische Bild einer akuten purulenten Meningitis/Meningovaskulitis zeigen. Eine entsprechende Reiseanamnese, Arthropodenexposition und zusätzliche klinische Hinweise (insbesondere Hauterscheinungen) werden diagnoseweisend sein.

Frühestmögliche klinische Diagnose und appropriate Therapie (Chloramphenicol 50 mg/kg KG/Tag oder Tetracyclin 25–50 mg/kg KG/Tag) senken die sonst hohe Mortalität.

### Borreliose

Eine Borrelia-burgdorferi-Infektion kann, vorwiegend bei Kindern, als subakute bis akute Meningitis (üblicherweise jedoch lymphomonozytäre Pleozytose) oligosymptomatisch verlaufen und in Einzelfällen differenzialdiagnostisch gegenüber anderen Meningitiden schwierig abzugrenzen sein. Borreliose wird in ► Kap. 33.2 ausführlich behandelt.

### Syphilitische Meningovaskulitis

Treponema pallidum verursacht im zweiten Infektionsstadium eine Meningovaskulitis; der klinische Verlauf kann in Ausnahmefällen ähnlich dem einer bakteriellen Meningitis sein. Die appropriate Therapie erfolgt mit Penicillin G i.v.

### Neurobrucellose

Eine Neurobrucellose (Brucella spp.) verläuft üblicherweise subakut bis chronisch, die klinische Symptomatik einer Meningitis kann in seltenen Fällen im Vordergrund stehen. Tetracycline und Streptomycin werden – mindestens über 4 Wochen – bei den meisten Patienten die Symptomatik zum Abklingen bringen.

### Andere Bakterienspezies

Grundsätzlich kann jedes Bakterium eine Meningitis verursachen. Es gibt Berichte über Meningitiden bei Salmonellose, bei Yersinia-pestis-, Francisella-tularensis- und Leptospira-spp.-Infektion. Eine Legionellose kann in seltenen Fällen eine postinfektiöse Zerebellitis bzw. Hirnstammenzephalitis verursachen.

Intrazellulär gelegene Mykoplasmen (Mycoplasma pneumoniae) können in seltenen Fällen Ursache einer direkten Meningoenzephalitis bzw. postinfektiösen Enzephalomyelitis sein.

### Virale Meningitis

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Die Inzidenz beträgt 10–12/100.000 Personen/Jahr. Eine Erregersicherung ist bei bis zu 45% möglich. Die Abgrenzung zur Enzephalitis ist häufig unscharf.

Die altersspezifische Inzidenz variiert sehr weit, bei Kindern unter 1 Jahr werden Zahlen von 219 Fällen pro 100.000/Jahr berichtet, bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren bis zu 19/100.000/Jahr. Auch regional und geographisch gibt es deutliche Unterschiede. **Enteroviren** und **Arboviren** sind in den wärmeren Jahreszeiten deutlich häufiger zu beobachten.

#### ■ Pathogenese

Die wichtigsten Erreger einer viralen Meningitis sind in ► Tab. 33.6 aufgelistet. Der Infektionsweg ist je nach Erreger unterschiedlich: Fäkoorale Infektionen (Enteroviren), Übertragung durch Vektoren (z. B. Arboviren), Tröpfcheninfektion (z. B. Mumpsvirus, Herpesviren), Kontakt mit Nagetierexkrementen (lymphozytäres choriomeningitisches Virus), Sexualkontakt

► Tab. 33.6 Wichtige virale Meningitiserreger

Virales Pathogen	Geschätzter Anteil an viralen Meningitiden	Bevorzugtes Alter
Enteroviren	60–80%	Säuglings- und Kleinkindalter
Arboviren	5–10%	Eher im jüngeren Lebensalter als Meningitis, im höheren Lebensalter Enzephalitis
Mumpsvirus	10–20%	Kindergarten- und Schulalter
Lymphozytäres choriomeningitisches Virus	Sehr selten	(Laborarbeiter)
Herpesviren	0,5–3%	–
Herpes-simplex-Virus Typ 2		–
Varicella-zoster-Virus		–
Zytomegalievirus		–
Epstein-Barr-Virus		–
Humanes Herpesvirus 6		–
Humanes Herpesvirus 7		–
Humanes Immundefizienzvirus	<1%	–

(Herpesviren, humanes Immundefizienzvirus), Infektion mittels Blutprodukten (humanes Immundefizienzvirus) sind als wichtigste zu nennen.

#### ■ Klinik

Eine virale Meningitis – in Abgrenzung zur Enzephalitis bzw. Meningoenzephalitis – ist charakterisiert durch Kopfschmerzen, Fieber und leichten/milden Meningismus. Nausea, Übelkeit und Erbrechen können initial begleitend vorhanden sein. Eine Enzephalitis kann klinisch durch fokale Symptome (insbesondere neuropsychologische Funktionsstörung) sowie mittels pathologischem EEG diagnostiziert werden.

Meningitiden durch Arboviren haben häufig einen biphasischen Verlauf: 5–12 Tage nach einem Arthropodenstich kommt es zur virämischen Phase (Fieber, Gliederschmerzen – »Sommergrippe«), nach einer einige Tage dauernden symptomfreien Phase entwickeln sich die klinischen Symptome einer Meningitis (oder Meningoenzephalitis).

Begleitsymptome wie Parotisschwellung (Mumpsvirus), Diarrhöen (evtl. Enteroviren) oder Exanthem (humanes Herpesvirus 6 – Roseola infantum; Herpes zoster etc.) und die Mitbeteiligung anderer Organe (Lymphknoten, Leber – z.B. Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus) sind wesentlich für eine gezielte Erregerdiagnostik.

Die folgende Übersicht zeigt die wichtigsten Differenzialdiagnosen einer akuten viralen Meningitis.

### Differenzialdiagnosen der akuten viralen Meningitis

#### ■ Infektiöse Ätiologien

- Meningeale Reizung bei systemischem Virusinfekt
- Frühstadium einer bakteriellen Meningitis
- Anbehandelte bakterielle Meningitis
- Atypische bakterielle Meningitis (Salmonellen, Nocardien, Mykobakterien)
- Spirochäten
- Rickettsien
- Parasiten
  - Neurozystizerkose
  - Angiostrongylus
  - Strongyloides-stercoralis-Hyperinfektionssyndrom
  - Gnathostoma spinigerum
  - Toxocara canis
  - Toxoplasma gondii
  - Freilebende Amöben
  - Parameningeale septische Infektionsherde
- Para-/postinfektiöse Syndrome
- Postvakzinale Syndrome

#### ■ Nichtinfektiöse Ätiologien

- Intrakranielle Tumoren und Zysten
- Kraniopharyngeom

- Dermoid-/Epidermoidzysten
- Teratom
- Medikamente
  - Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
  - Azathioprin
  - Cytosine, Arabinoside
  - Phenazopyridine
  - Immunglobuline (hohe Dosen)
- Systemische Erkrankungen
  - Systemischer Lupus erythematodes
  - Sjögren-Syndrom
  - Behçet-Syndrom
  - Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
- Interventionsbezogene Ursachen
  - Nach neurochirurgischer Intervention
  - Spinalanästhesie
  - Intrathekale Injektion (vor allem Kontrastmittel, Antibiotika, Isotopen)
  - Chymopapain
- Andere
  - Anfälle
  - Migräne mit Pleozytose
  - Mollaret-Meningitis

### ■ Diagnostik

Das entscheidende diagnostische Kriterium (neben Epidemiologie, Anamnese und Klinik) ist die Lumbalpunktion.

Typischerweise findet sich ein klarer Liquor mit lymphozytärer Pleozytose (bis max. 1000 Zellen/mm<sup>3</sup>), mäßiggradig erhöhtem Eiweiß sowie normalem Zucker und Laktat. In der Initialphase kann die Pleozytose eine gemischtzellige sein. Elektrophysiologische Methoden sind bei der viralen Meningitis unergiebig, Neuroimaging-Methoden zeigen keine richtungweisenden pathologischen Veränderungen.

### ■ Therapie

Eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und Analgetika sowie initialer Bettruhe ist zu empfehlen. Bei immundefizienten Patienten mit vermuteter spezifischer oder gesicherter Virusätiologie werden Virustatika (Herpes zoster: Aciclovir, Zytomegalievirus: Ganciclovir, HIV: Zidovudine) gegeben.

### Eosinophile Meningitis

In der folgenden Übersicht sind die Ursachen einer eosinophilen Meningitis aufgelistet. Diese Diagnose wird gestellt, wenn **mehr als 10%** der im **Liquor cerebrospinalis** gefundenen Zellen Eosinophile sind. In vielen Fällen ist eine eosinophile Meningitis **nicht** mit einer Eosinophilie im peripheren Blut zeitlich vergesellschaftet.

### Ätiologie der eosinophilen Meningitis

#### ■ Infektiöse, parasitäre Ursachen

- Nematodeninfektionen
  - Angiostrongylus cantonensis
  - Toxocara canis, cati
  - Gnathostoma spinigerum
  - Baylisascaris procyonis
- Zestodeninfektion
  - Cysticercus cellulosae
- Trematodeninfektionen
  - Paragonimus westermani
  - Schistosoma spp.
  - Fasciola hepatica

#### ■ Nichtparasitäre, infektiöse Ursachen

- Kokzidioidomykose
- Kryptokokkose
- In sehr seltenen Fällen: Viren, Rickettsien, Bakterien als Folge einer okulären Myiasis (Madenkrankheit)

#### ■ Nichtinfektiöse Ursachen

- Idiopathisches Hypereosinophiliesyndrom
- Ventrikuloperitonealer Shunt
- Leukämie oder Lymphom des ZNS
- Nichtsteroidale Antirheumatika, Antiphlogistika
- Lokal applizierte Substanzen (z. B. Antibiotika)
- Intrathekale Kontrastmittelapplikation

Die eosinophile Meningitis bedarf im Einzelfall einer spezifischen Therapie (z. B. bei Parasitosen). Die Differenzierung von nosokomialen Infektionen (z. B. bei ventrikuloperitonealem Shunt, bei Zustand nach intrathekaler Applikation von Kontrastmittel) ist essenziell und therapieentscheidend.

### Chronische Meningitis

Eine große Zahl von infektiösen und nichtinfektiösen Erkrankungen kann die klinische Symptomatik einer chronischen Meningitis verursachen. Der Beginn der Symptome ist typischerweise subakut bis chronisch. Fieber, Kopfschmerzen, Nausea, Brechreiz, Meningismus und ggf. Zeichen einer zerebralen Funktionsstörung sind die typischen Symptome. Wenn diese Klinik und die pathologischen Liquorveränderungen **für mindestens 4 Wochen** bestehen, wird die Diagnose einer **chronischen Meningitis** gestellt. Der Zeitraum von 4 Wochen ist willkürlich gewählt, vor allem um die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer chronisch-progredienten Erkrankung und Patienten mit selbstlimitierten Prozessen zu verbessern.

In Tab. 33.7 sind die Erreger, die in den meisten Fällen die typische Symptomatik einer chronischen Meningitis verursachen, aufgelistet. Die über die Meningitis hinausgehende neurologische Symptomatik ist entsprechend aufgeführt. In der nachfolgenden Übersicht sind die nichtinfektiösen Ursachen einer chronischen Meningitis zusammengestellt.

**Tab. 33.7** Infektiöse Agenzien, die eine chronische Meningitis sowie weitere ZNS-Manifestationen verursachen können

Meningitis	Neurologische Herdläsionen	Meningoenzephalitis/Enzephalitis
Acanthamoeba	Actinomyces	Trypanosoma gambiense
Angiostrongylus cantonensis	Blastomyces	Trypanosoma rhodesiense
Brucella spp.	Coenurus cerebralis	Zytomegalievirus
Candida spp.	Aspergillus spp.	Enteroviren (bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie)
Coccidioides spp.	Pseudallescheria	Masernvirus (SSPE)
Cryptococcus spp.	Nocardia spp.	Andere Viren
Histoplasma spp.	Schistosoma spp.	
Borrelia spp.	Toxoplasma gondii	
Sporothrix		
Treponema spp.		
Mycobacterium spp.		
Parameningeale Infektionsfoci		

#### Nichtinfektiöse Ursachen einer chronischen Meningitis

- Meningeosis carcinomatosa
- Meningeosis lymphomatosa/leucaemica
- Sarkoidose
- Behçet-Krankheit
- Isolierte Angiitis des ZNS
- Systemischer Lupus erythematodes
- Multiple kardiale Embolien (z. B. septische Embolien)
- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom
- Epidermoidzyste
- Kraniopharyngeom
- Sjögren-Syndrom
- Medikamenteneffekt (nichtsteroidale Antiphlogistika, z. B. Ibuprofen, 7S-Immunglobuline u. a.)

Die folgende Übersicht zeigt die wichtigsten Evaluierungsschritte bei einem Patienten mit der klinischen Symptomatik und den Liquorbefunden einer chronischen Meningitis.

#### Evaluierung von Patienten mit chronischer Meningitis

- Anamnese
  - Reiseanamnese (insbesondere in tropische Länder)
  - Sexualanamnese
  - Expositionsanamnese
    - Tröpfcheninfektion (Kontakt mit einem Patienten mit pulmonaler Tuberkulose)
    - Berufliche Anamnese (Fleischindustrie: Brucella spp.)

- Intravenöser Drogenkonsum
- Hautläsionen (z. B. Erythema migrans)
- Masern in der Kindheit
- Physikalische Untersuchung
  - Haut-/Schleimhautläsionen
  - Subkutane Knoten
  - Papillenödem
  - Retinaläsionen
  - Uveitis, Iritis
  - Lymphadenopathie
  - Hepatosplenomegalie
  - Detaillierte neurologische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
  - Weißes und rotes Blutbild
  - Differenzialblutbild
  - Blutsenkungsgeschwindigkeit
  - Leber- und Nierenfunktionsproben
  - Tuberkulintest
  - T-Zell-Interferon- $\gamma$ -Release-Assay (TIGRA: z. B. Quantiferon, Elispot)
  - Thoraxröntgen
  - CT (vor allem parameningeale Foci, paranasale Sinus, Mastoidzellen, Hydrozephalus, intrazerebrale raumfordernde Läsionen)
  - MRT mit Kontrastmittel
  - Blutkulturen
  - Zytologie (Malignomzellen?)
  - Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)

- Harnkulturen, insbesondere für Pilze und Mykobakterien
- Serologie: HIV, Syphilis, Kryptokokkenantigen
- Antinukleäre Faktoren, SSA, SSB
- *Lumbalpunktion*: Pleozytose, Eiweiß, Glukose, Glukoseratio, Zytologie, VDRL, Kryptokokkenantigen, Tuschepräparat, Ziehl-Neelsen-Färbung, mindestens 5 ml für Kulturen (Pilze, Mykobakterien) asservieren, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Mykobakterien)
- Bei spezieller Expositionsanamnese
  - Serum und Liquor: Histoplasma, Coccidioides, Brucella spp., Borrelia burgdorferi, Histoplasmaantigen, Taenia solium, evtl. Masernvirus
  - Blutausschlag auf Trypanosomen
  - Nativliquor (Mobilität von Trypanosomen)
  - Meningealbiopsie bzw. Hirnbiopsie bei entsprechenden zerebralen CT- oder MRT-Befunden

## ZNS-Tuberkulose

### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Mykobakterien können praktisch alle Organsysteme des menschlichen Körpers befallen. 15–20% aller Tuberkulosen sind extrapulmonal, 4–6% **involvieren das ZNS**. Weltweit erkranken etwa 10 Mio. Menschen pro Jahr an Tuberkulose. In industrialisierten Ländern ist Tuberkulose hauptsächlich ein Gesundheitsproblem der unteren sozialen Schichten, insbesondere von Drogenabhängigen, Immigranten und immunkompromittierten Menschen. Die Tuberkuloseinzidenz ist während des gesamten 20. Jahrhunderts bis Mitte der 1980er Jahre kontinuierlich gesunken; zu diesem Zeitpunkt gab es jedoch eine Trendumkehr, die möglicherweise durch das Auftreten von Aids hervorgerufen wurde.

### ■ Pathogenese

Der Erreger der ZNS-Tuberkulose ist in den meisten Fällen **Mycobacterium tuberculosis**, in seltenen Fällen Mycobacterium bovis. Andere Mykobakterien spielen nur bei hochgradig immunkompromittierten Patienten eine Rolle. Mycobacterium tuberculosis ist ein unbewegliches Stäbchen, 0,5×4,0 µm groß. In der Ziehl-Neelsen-Färbung ist es säurefest. Auf speziellen Medien braucht Mycobacterium tuberculosis bis zu 8 Wochen, um eindeutiges Wachstum zu zeigen. Die Primärinfektion betrifft üblicherweise die Lunge, seltener den Gastrointestinaltrakt. Gelegentlich ist die Primärinfektion nicht zu eruieren. Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose leiden an einer miliaren Tuberkulose.

### ■ Klinik

Tuberkulöse Meningitis, tuberkulöse Enzephalopathie, intrakranielle Tuberkulome und tuberkulöse Hirnabszesse (selten) sind die typischen Syndrome einer ZNS-Tuberkulose.

### ■ Tuberkulöse Meningitis

- Die häufigste Ursache einer chronischen Meningitis, deren Gründe infektiös und nichtinfektiös sein können (Differenzialdiagnose im ► Abschn. »Chronische Meningitis«), stellt die Tuberkulose dar.

Eine tuberkulöse Meningitis beginnt mit einer Prodromalphase, die üblicherweise einige Wochen dauert. Die Patienten werden zunehmend anorektisch, apathisch oder irritabel. Ein organisches Psychosyndrom, Verwirrtheit und depressive Symptomatik können folgen. Die Patienten leiden häufig an Kopfschmerzen, Photophobie und mäßig ausgeprägter Nackensteifigkeit. Fieber kann, muss aber nicht vorhanden sein. Patienten mit einer basalen Meningitis (■ Abb. 33.6, ■ Abb. 33.7) zeigen eine klassische Trias:

- Hirnnervenausfall,
- Arteriitis der großen basalen Hirngefäße und
- Hydrozephalus.

Wenn ein Patient mit einer chronischen tuberkulösen Meningitis nicht rechtzeitig behandelt wird, schreitet die Symptomatik mit zunehmender Hirndruckentwicklung fort, es entwickeln sich Bewusstseinsstörung, Koma, Dekortikation, Dezerebration und schließlich Exitus letalis innerhalb von Wochen. In seltenen Fällen kann der Verlauf deutlich protrahierter, gelegentlich aber auch deutlich fulminanter sein. In Einzelfällen ist das erste, führende Symptom das einer **zerebralen Ischämie** bei **Arteriitis** einer basalen großen hirnzuführenden Arterie. Krampfanfälle können zu jedem Zeitpunkt vorkommen.

### ■ Tuberkulöse Enzephalopathie

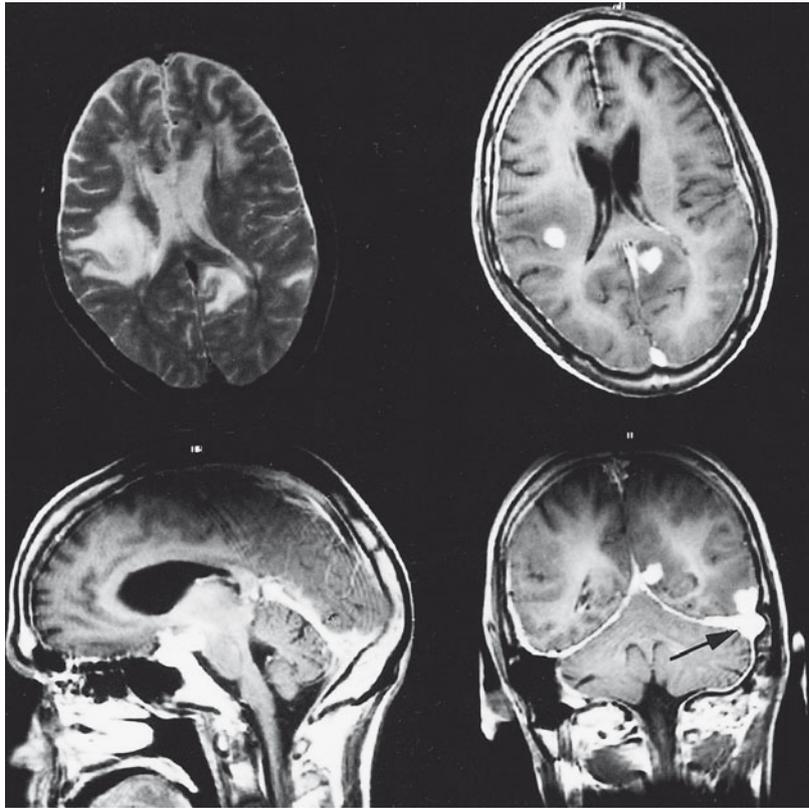
Eine tuberkulöse Enzephalopathie kommt praktisch nur bei **Kindern** vor, gelegentlich sogar ohne Meningitis. Es dürfte sich um eine pathologische Immunreaktion handeln, welche durch ein diffuses Ödem der weißen Substanz charakterisiert ist. Die Patienten zeigen typischerweise einen akuten Beginn mit Krampfanfällen, Koma und Dezerebration.

### ■ Intrakranielle Tuberkulome

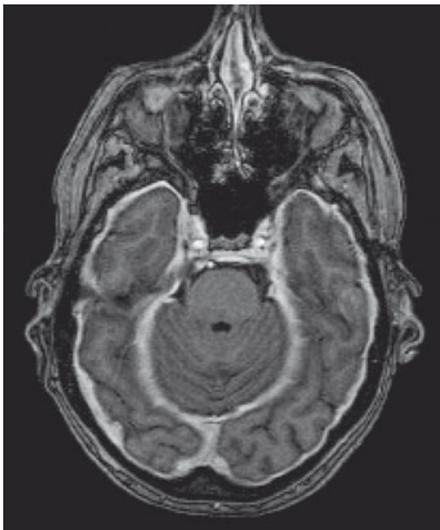
Einzelne oder multiple Tuberkulome können in allen Regionen des Gehirns vorkommen, sowohl mit als auch ohne Begleitmeningitis (■ Abb. 33.6 und ■ Abb. 33.8). Die meisten Patienten zeigen die typischen subjektiven und objektiven Zeichen einer Raumforderung, z. B. Krampfanfälle, Hemiparese oder andere fokale Defizite. Zerebellare Symptome, Hirnstammsymptome und/oder obstruktiver Hydrozephalus sind Zeichen von raumfordernden Tuberkulomen in der hinteren Schädelgrube. Trotz tuberkulostatischer Therapie können in den ersten Monaten Tuberkulome an Größe zunehmen.

### ■ Tuberkulöse Hirnabszesse

Die klinische Symptomatik ist geprägt durch erhöhten Hirndruck, fokale Defizite und Anfälle und ist nicht von bakteriellen Abszessen anderer Ätiologie zu differenzieren. Tuberkulöse Abszesse haben histologisch keine granulomatösen Veränderungen in der Abszesswand.



■ **Abb. 33.6** MRT (T1- bzw. T2-gewichtet): Basale Meningitis (*Pfeil*) und multiple Tuberkulome



■ **Abb. 33.7** Chronische Meningitis (Tuberkulose), massiv basal akzentuiert



■ **Abb. 33.8** CT: Multiple Tuberkulome

#### ■ Diagnose

Die folgende Übersicht zeigt die stufenweise Durchführung der wichtigsten diagnostischen Schritte. Der Liquor ist üblicherweise pathologisch verändert, ausgenommen bei Patienten mit isolierten intrakraniellen Tuberkulomen. Er ist meistens klar bzw. nur geringgradig trübe oder gelblich, der Öffnungsdruck ist häufig erhöht. Die Ratio von Liquor-Glukose zu Serum-Glukose ist geringgradig erniedrigt, jedoch nie so massiv wie bei einer akuten bakteriellen Meningitis. Die Liquorzytologie ist durch ein

gemischtes Zellbild, jedoch häufig durch mononukleäre Pleozytose gekennzeichnet und überschreitet selten 300 Zellen/ $\mu$ l. Bei Liquorzirkulationsstörungen ist das Liquoreiweiß massiv erhöht, und die Farbe kann gelblich (xanthochrom) sein. In den meisten Fällen (70–90%) ist der direkte Nachweis von säurefesten Stäbchen im Liquor nicht möglich. Bei 30–50% der Patienten gelingt eine Anzuchtung von *Mycobacterium tuberculosis*; aufgrund des langsamen Wachstums dauert eine Kultur jedoch bis zu 8 Wochen. Moderne Diagnosemethoden einer ZNS-Tuberkulose um-

fassen den Direktnachweis von *M. tuberculosis*-Genom mittels PCR. Die Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit der Li-quorkultur, allerdings liegt das Ergebnis bereits innerhalb von 8 Stunden nach Lumbalpunktion vor. Eine annähernd 100%ige Sensitivität bei deutlich niedrigerer Spezifität zeigt der Nachweis der Tuberkulostearinsäure im Liquor. *M. tuberculosis*-Antigen-5 und antimykobakterielle Antikörpernachweise im Liquor mittels »dot immunobinding assays« bzw. ELISA haben sich für die Routinediagnostik noch nicht durchgesetzt, das Gleiche trifft für die Bestimmung der Adenosindesaminase im Liquor zu.

#### Diagnostische Schritte bei Verdacht auf ZNS-Tuberkulose

- Detaillierte Anamnese und neurologische Untersuchung
- Fundoskopie (Papillenödem? retinale Tuberkulome?)
- Liquorpunktion inkl. mikrobiologischer Aufarbeitung
- CT mit Kontrastmittel
- MRT mit Kontrastmittel
- Transkranielle Dopplersonographie
- Zerebrale Angiographie
- Biopsie der Meningen oder Tuberkulome
- (Peripheres Blutbild/Blutsenkung)
- (Intradermale Hauttests)
- TIGRA (Elispot, Quantiferon)
- Thoraxröntgen/Thorax-CT
- Magensaft-, Sputum-, Harnkultur

Der Nachweis einer systemischen Infektion mit *M. tuberculosis* erhärtet die Diagnose: Magensaft, Sputum und Harn sollen auf *M. tuberculosis* mittels Ziehl-Neelsen-Färbung sowie Kultur untersucht werden. Tine-Test sowie andere intradermale Hauttests sind nur bedingt verwertbar, sie können bei bis zu 40% der Patienten negativ sein. Thoraxröntgen und Thorax-CT sind bei etwa 50% der Patienten mit ZNS-Tuberkulose negativ.

In CT und vor allem MRT zeigen sich charakteristische, aber nicht pathognomonische Veränderungen: obstruktiver Hydrozephalus, Kontrastmittelanreicherung im Bereich der basalen Meningen sowie ischämische Läsionen können bei einem Großteil der Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden werden. Eine zerebrale Angiographie kann unspezifische vaskuläre Stenosen oder Okklusionen als vaskulitische Veränderungen zeigen. Elektrophysiologische Methoden helfen in der pathogenetischen Differenzierung nicht weiter. Die TCD kann frühzeitig eine sich entwickelnde Vaskulitis entdecken helfen. Nur selten ist eine Biopsie der Meningen für histologische, mikrobiologische und immunologische Untersuchungen indiziert.

#### ■ Therapie

Die spezifische Chemotherapie einer ZNS-Tuberkulose besteht aus einer **Vierfachkombination** mit **Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid** und **Ethambutol**. Bei langem Bestehen bzw. klinisch oder bildgebend sehr ausgedehnten Befunden wird eine Fünffachtherapie empfohlen. In solchen Fällen wird Cycloserin hinzugefügt. Die Dauer der spezifischen Chemotherapie der ZNS-Tuberkulose mit der **Vierfachkombination** ist **für mindestens**

■ Tab. 33.8 Spezifische Chemotherapie der ZNS-Tuberkulose

Medikament	Dosis	Applikation	ZNS-Penetration	Nebenwirkungen
Isoniazid	8–10 mg/kg KG/Tag (max. 600 mg/Tag) Einzeldosis	Oral	+++	Periphere Neuropathie (Pyridoxinantagonismus!) Sehr selten Enzephalopathie
Rifampicin	10 mg/kg KG/Tag Einzeldosis	i. v. Oral	++	Hepatopathie Permanente Leberschädigung (selten) Gastroenteritis
Ethambutol	15–25 mg/kg KG/Tag, aufgeteilt auf 4 Einzeldosen (max. 1600 mg/Tag)	Oral	++	N.-opticus-Schädigung
Pyrazinamid	30 mg/kg KG/Tag in aufgeteilten Dosen (max. 2 g/Tag)	Oral	+++	Gastrointestinal Lebertoxizität Arthralgien, Myalgien
Streptomycin	15 – 20 mg/kg KG/Tag einmal täglich (max. 1000 mg/Tag)	i. m.	+	Schädigung des N. statoacusticus Nierentoxizität
Ethionamid	15 mg/kg KG/Tag in aufgeteilten Dosen	Oral	+++	Gastrointestinal Lebertoxizität Hyperglykämie bei Diabetikern
Thiacetazon	3 mg/kg KG/Tag in aufgeteilten Dosen (max. 150 mg/Tag)	Oral	+	Keine Nebenwirkungen
Para-Aminosalicylsäure	0,2 g/kg KG/Tag in aufgeteilten Dosen (max. 12 g/Tag)	Oral	+	Gastrointestinal
Cycloserin	10–15 mg/kg KG/Tag in aufgeteilten Dosen (langsam einschleichend)	Oral	+++	Gastrointestinal Krampfanfälle Neuropsychologische Symptome Psychosen

**3–6 Monate**, eine **Dreifachkombinationstherapie** für **weitere 6–9 Monate** unter entsprechenden klinischen, Neuroimaging- und Liquorkontrollen notwendig. Die spezifischen Chemotherapeutika, Dosierung, Applikationsart, ZNS-Penetrationsfähigkeit sowie Nebenwirkungen sind in **Tab. 33.8** aufgeführt.

Bei Auftreten eines Hydrocephalus occlusus ist die frühestmögliche Anlage eines ventrikuloatrialen bzw. ventrikuloperitonealen Shunts unter der spezifischen tuberkulostatischen Therapie essenziell. Raumfordernde Tuberkulome können eine entsprechende neurochirurgische Intervention notwendig machen, normalerweise werden allerdings Tuberkulome konservativ unter engmaschigem CT-Monitoring behandelt. In Einzelfällen wurde eine initiale Größenzunahme der Tuberkulome nach Beginn der spezifischen Chemotherapie beobachtet.

Grundsätzlich sollten jedem Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose Kortikosteroide verabreicht werden (Prednisolon 1–2 mg/kg KG/Tag).

#### ■ Prognose

Die Gesamtmortalität der ZNS-Tuberkulose beträgt 15–30%. Eine Chemotherapie sollte bereits bei begründetem Verdacht auf eine ZNS-Tuberkulose erfolgen. Trotz adäquater Therapie verschlechtert sich bei manchen Patienten initial die tuberkulöse Meningitis, und die Tuberkulome vergrößern sich. Bis zu 50% der Patienten werden zumindest leichte Residualsymptome davontragen, 25% deutliche. Residualsymptome können multiple Infarkte, Hydrozephalus und permanente Hirnnervenschädigungen sein. Die Prognose von Patienten mit atypischen Mykobakterien ist deutlich schlechter.

#### ZNS-Tuberkulose

Eine 59-jährige Patientin mit jahrzehntelanger primär chronischer Polyarthritiden wird auf Infliximab eingestellt. Etwa 6 Monate nach Beginn dieser Therapie entwickelt die Patientin Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen sowie innerhalb einer Woche eine mäßiggradige beidseitige periphere Nervus-facialis-Parese, außerdem eine bilaterale submandibuläre Lymphknotenvergrößerung. Die Patientin wird mit Verdacht auf Meningitis in die neurologische Notaufnahme gebracht.

Neurologisch findet sich ein unverändertes Bild, keine zentralnervöse Herdsymptomatik, keine Bewusstseinsveränderung. Eine zerebrale Computertomographieuntersuchung zeigt eine basal akzentuierte Anspeicherung, bei fraglich erweitertem Ventrikelsystem. Die Lumbalpunktion zeigt 700 Zellen/ $\mu$ l (zytologisch: gemischtzellig), einen mäßiggradig erniedrigten Liquorzucker (Liquorserum-Glukose-Ratio 0,34) und ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß (188 mg/dl [normal <50mg/dl]). Aufgrund der medikamentösen Voranamnese und der klinischen Präsentation sowie der klinischen und computertomographischen Präsentation besteht der Verdacht auf eine basale Meningitis, vermutlich durch Mycobacterium tuberculosis bedingt. Aus dem Liquor werden Ziehl-Neelsen-Färbung, Mycobacterium-tuberculosis-PCR und -Kultur angelegt. PCR (innerhalb von 24 Stunden) und Kultur (nach 4 Wochen) beweisen die Verdachtsdiagnose einer Mycobacterium-tuberculosis-Meningitis. Die extrazerebrale Bildgebung ergibt multiple geschwollene Lymphknoten (submandibulär, hilar, abdominal). Bei gesicherter ZNS-Tuberkulose wird auf eine Biopsie der Lymphknoten verzichtet, die Diagnose einer ZNS-Tuberkulose mit der Verdachtsdiagnose auf miliäre Tuberkulose erweitert. Unter vierfacher tuberkulostatischer Therapie (Rifampicin, INH, Ethambutol, Pyrazinamid) unter Beifügung von Dexamethason und Vitamin B<sub>6</sub> erholt



sich die Patientin relativ rasch. Sie kann nach 6 Wochen in häusliche Pflege entlassen werden, die tuberkulostatische Therapie wird nach 2 Monaten auf eine Dreifachtherapie und nach weiteren 3 Monaten auf eine Zweifachtherapie reduziert. Sie steht in engmaschiger neurologischer und rheumatologischer Kontrolle.

### 33.1.2 Hirnabszess

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Die Inzidenz des Hirnabszesses ist während der letzten Jahrzehnte, trotz Antibiotika, stabil geblieben. Es wird geschätzt, dass ungefähr 1 Patient von 10.000 Krankenhausaufnahmen an einem Hirnabszess leidet. In den letzten 1–2 Jahrzehnten änderte sich durch das Auftreten von AIDS sowie die zunehmenden Immunsuppressionsmaßnahmen (Transplantationsmedizin, Tumortherapien) sowohl die Häufigkeit als auch das Erregerspektrum.

Generell kommen mehr Männer als Frauen (Verhältnis 2:1) wegen eines Hirnabszesses zur stationären Aufnahme. Das mittlere Alter liegt zwischen 30 und 45 Jahren, allerdings treten etwa **25% aller Hirnabszesse bei Kindern unter 15 Jahren** auf. Otitis-media- und sinusitisassozierte Hirnabszesse sind im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter häufiger.

#### ■ Pathogenese

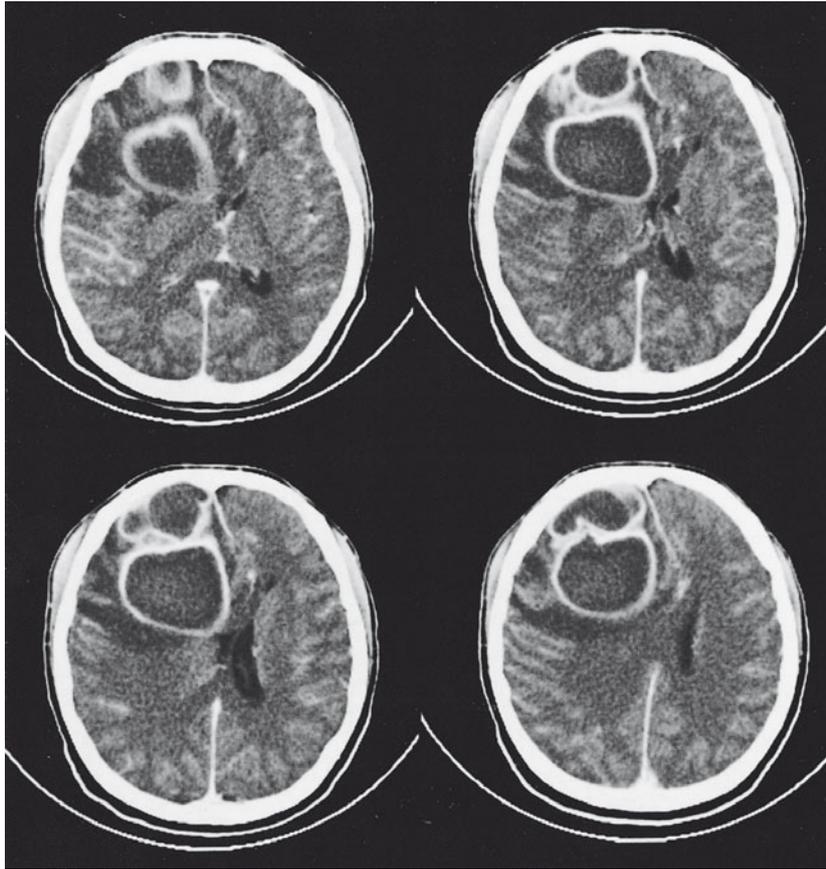
Vier typische klinische Situationen können unterschieden werden:

1. Auftreten per continuitatem bei parameningealem infektiösem entzündlichem Herd (Otitis media, paranasale Sinusitis, Mastoiditis) – bis zu knapp 50% aller Hirnabszesse,
2. hämatogen-metastatische Absiedlung bei einem eitrigen entzündlichen Herd (bis zu 25%) (**Abb. 33.9**),
3. nach offenem Schädel-Hirn-Trauma oder nach neurochirurgischen Eingriffen (bis zu 10%),
4. sog. kryptogene Hirnabszesse, d. h. eine erkennbare Ursache ist nicht fassbar (15%) (**Abb. 33.10**).

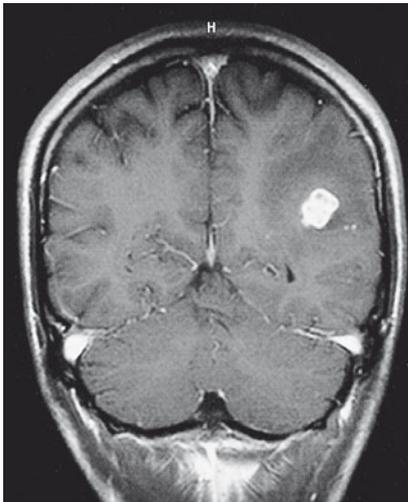
Otitis media, Mastoiditis, paranasale Sinusitis, kraniofaziale Osteomyelitis, eitrige Zahn(wurzel)entzündung, Gesichtsfurunkel, Tonsillitis, Gingivitis oder bakterielle Meningitis sind typische Ursachen eines per continuitatem entstandenen Hirnabszesses. Eine septische Thrombophlebitis/Sinusvenenthrombose kann – über venöse Hirninfarzierung – ebenfalls Ursache eines Hirnabszesses sein. Lungenerkrankungen (insbesondere Lungenabszesse, Bronchiektasien), bakterielle Endokarditis (vor allem bei kongenitalem Herzfehler) (**Abb. 33.9**), aber auch eitrige entzündliche Prozesse im Abdomen, besonders im kleinen Becken, sind mögliche Ursachen hämatogener Erregerausbreitung und damit hämatogen bedingter Hirnabszesse.

**Tab. 33.9** zeigt das Erregerspektrum; es wird hier **nur** auf immunkompetente Patienten eingegangen, die HIV-assoziierten Erreger (insbesondere Toxoplasma gondii) werden im **Abschn. 33.1** behandelt.

Solitäre Hirnabszesse finden sich typischerweise frontal oder temporal, seltener parietal, sehr selten zerebellar oder okzipital,



■ **Abb. 33.9** CT: Riesige raumfordernde Hirnabszesse bei Vitium cordis mit superponierter Endokarditis und septischer Embolisierung



■ **Abb. 33.10** Kraniales MRT (T1-gewichtet) nach Gabe von Kontrastmittel: Kryptokokkenabszess bei einem Patienten mit Leukose unter immunsuppressiver Therapie

intrasellär, in den Stammganglien oder im Hirnstamm. Zu multiplen Abszedierungen kommt es fast ausschließlich bei hämatogen-metastatischer Genese.

■ **Tab. 33.10** zeigt die Lokalisation der Hirnabszesse in Abhängigkeit von prädisponierenden Grunderkrankungen sowie die wahrscheinlichsten Erreger.

■ **Tab. 33.9** Erreger, die bei Hirnabszess häufig gefunden werden

Erreger	Häufigkeit (%)
Streptokokken	40–60
Bacteroides species (vor allem Bacteroides fragilis)	20–40
Enterobakterien	20–30
Staphylococcus aureus	10–15
Pneumokokken	<1
Haemophilus influenzae	>1
Mycobacterium tuberculosis	>1
Vorwiegend bei immunkompromittierten Patienten: Pilze, Protozoen, Nocardia spp., Aktinomyzes, Mycobacterium spp.	5–10

#### ■ **Klinik**

Die klinische Symptomatik und der klinisch-neurologische Verlauf bei einem Patienten mit einem/mehreren Hirnabszessen kann von mild über protrahiert bis zu fulminant sein. Etwa 75% der Patienten mit Hirnabszess haben eine Anamnesedauer von weniger als 2 Wochen. Nur weniger als 50% zeigen die klassische

■ **Tab. 33.10** Prädisponierende Grunderkrankungen, zu erwartende Erreger und Lokalisation von Hirnabszessen

Lokalisation	Prädisponierende Grunderkrankung	Zu erwartender Erreger
Temporallappen	Otitis media, Mastoiditis	Anaerobe oder aerobe Streptokokken, Bacteroides fragilis, Enterobacteriaceae
Frontallappen	Sinusitis frontalis, Sinusitis ethmoidalis	Hauptsächlich Streptokokken, Bacterioides, Enterobacteriaceae, Haemophilus spp., Staphylococcus aureus
Frontal- od. Temporallappen	Sinusitis sphenoidalis	Siehe oben
Frontallappen	Dentogener Focus	Fusobakterien, Bacterioides, Streptokokken
Entsprechend der Lokalisation	Penetrierendes Schädel-Hirn-Trauma bzw. posttraumatisch/postneurochirurgisch	Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterobacteriaceae, Clostridien
Multiple Abszesse	Kongenitale Herzerkrankung	Streptococcus viridans, anaerobe Streptokokken, Haemophilus spp.
Multiple Abszesse	Lungenabszess, Pleuraempyem, Bronchiektasien	Fusobacterium, Actinomyces, Bacterioides, Streptokokken, Nocardia asteroides
Multiple Abszesse	Bakterielle Endokarditis	Staphylococcus aureus, Streptokokken
Multiple Abszesse	AIDS, immunsuppressive Therapie, maligne Grunderkrankung	Toxoplasma gondii, Pilze, Nocardia asteroides, Enterobacteriaceae

Trias mit Fieber, Kopfschmerzen und fokaler neurologischer Herdsymptomatik. Die Klinik wird hauptsächlich durch den raumfordernden Prozess bedingt, nur in seltenen Fällen stehen akute Infektionszeichen im Vordergrund. Nur 45–50% der Erwachsenen haben Fieber, bei Kindern ist der Prozentsatz mit 80% deutlich höher. Die neurologische Herdsymptomatik wird durch die Lokalisation des Abszesses, die perifokale Ödementwicklung sowie evtl. zusätzlich vorhandene Komplikationen (Meningitis, Arteriitis, septische Sinusvenenthrombose) bestimmt. Kopfschmerzen werden von etwa 70% berichtet, meistens mäßig bis schwer und gelegentlich halbseitenakzentuiert. In ■ Tab. 33.11 ist die typische Symptomatik eines Hirnabszesses zusammengefasst.

#### ■ **Diagnose** ■ **Bildgebung**

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirnabszess ist der wichtigste diagnostische Schritt die kraniale/zerebrale Bildgebung. CT oder MRT mit und ohne Kontrastmittel sind die diagnostischen Methoden der Wahl. Die **Frühphase (Zerebritis)** zeigt sich in der CT häufig als hypodenses Areal mit nur geringer oder teilweiser Kontrastmittelaufnahme. Sobald sich eine Abszessmembran gebildet hat, kommt es zum typischen ringförmigen Kontrastmittelenhancement mit perifokalem Ödem, welches oft ausgedehnter ist als bei Tumoren. Vor allem bei Infektion mit gasbildenden Erregern kann durch **Einschmelzung** des Abszesses eine **Spiegelbildung** zur Darstellung kommen. Nativröntgen und CT mit Knochenfenster zeigen entzündliche und/oder destruierende Herde, insbesondere eitrig-entzündliche Prozesse der paranasalen Sinus, des Innenohrs oder der Schädelknochen.

Die CT hat eine Sensitivität von nahe 100% und eine Spezifität von über 90%. Die MRT scheint in den Frühphasen der Infektion (Zerebritis) der CT überlegen zu sein und eine höhere Spezifität zu haben.

■ **Tab. 33.11** Klinisch-neurologische Symptomatik eines Hirnabszesses

Symptomatik	Häufigkeit (%)
Kopfschmerzen	70–75
Neurologische Herdsymptome	50
Bewusstseinsstörung	bis zu 70
Fieber	45–50
Übelkeit und Erbrechen	50
Stauungspapille	25
Meningismus	25
Epileptische Anfälle	bis zu 30

#### ■ **Lumbalpunktion**

❗ **Bei begründetem Verdacht auf einen Hirnabszess ist eine Lumbalpunktion kontraindiziert, da der diagnostische Wert der Liquoruntersuchung nur sehr gering ist und die Lumbalpunktion die Gefahr einer Einklemmung mit sich bringt.**

Der Liquor ist unspezifisch verändert mit vorwiegend geringer lymphozytärer Pleozytose, geringer Eiweißerhöhung sowie in 25% der Fälle Glukoseverminderung. Weniger als 10% der Liquorkulturen sind positiv, meist dann, wenn der Hirnabszess in das Ventrikelsystem rupturiert ist.

#### ■ **Allgemeine Laborwerte**

Bei etwa zwei Dritteln der Patienten findet sich eine Leukozytose im peripheren Blut, die Hälfte der Patienten zeigt eine beschleunigte BSG (mehr als 40 mm in der ersten Stunde). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten zeigt sich eine Linksverschiebung im

Differenzialblutbild. Die übrigen Laborwerte hängen von evtl. bestehenden Grundkrankheiten bzw. zugrunde liegenden prädisponierenden Faktoren ab.

#### ■ ■ Andere radiologische Untersuchungen

Thoraxröntgen, Thorax-CT, Echokardiographie, ggf. auch Abdomenultraschall und CT sind, bei entsprechendem klinischem Verdacht, angezeigt. Eine parameningeale Infektion zeigt sich auch in Nativröntgenuntersuchungen der Schädelknochen.

#### ■ ■ Elektrophysiologische Untersuchungen

Elektrophysiologische Untersuchungen werden ein der Klinik entsprechendes Ergebnis erbringen. Bei Verdacht auf epileptische Anfälle ist eine EEG erforderlich; EEG und evozierte Potenziale können zur Verlaufskontrolle dienen.

#### ■ ■ Bakteriologie

Es sollte möglichst versucht werden, die Erreger kulturell zu isolieren und damit ein Antibiogramm zu erhalten. Die stereotaktische Aspiration von Abszessen ist mittlerweile eine diagnostische Standardprozedur. Bei entsprechend günstiger Lokalisation kann auch eine offene neurochirurgische Evakuation des Abszesses in Erwägung gezogen werden. Beim leisesten Verdacht auf eine Endokarditis sind mehrfache Blutkulturen bakteriologisch zielführend. Bronchiallavagen bei Bronchiektasien bzw. Lungenabszessen und die Punktion von perimeningealen eitrigen Herden (Otitis, Sinusitis) oder von intraabdominalen eitrigen Herden bzw. eines Pleuraempyems erlauben ggf. eine kulturelle Sicherung des Erregers.

#### ■ Therapie

##### ■ ■ Antibiotische Therapie

Unter allen Umständen sollte die antibiotische Therapie entsprechend dem Erreger geplant und eingeleitet werden. Bei unbekanntem Erreger bzw. in der Initialphase (bis zum Eintreffen des Kulturergebnisses und des Antibiogramms) kann mit einer **Kombinationstherapie** – Cephalosporin der 3. Generation und staphylokokkenwirksames Antibiotikum (Oxacillin, Fosfomycin, Rifampicin) und anaerob wirksames Antibiotikum (Metronidazol) – begonnen werden. Eine konservative, rein antibiotische Therapie erzielt in den Frühphasen der Abszessbildung bzw. im zerebrischen Stadium die besten Ergebnisse. Eine initiale antibiotische Kombinationstherapie wird empfohlen, weil Hirnabszesse häufig polymikrobiell sind. Nach Vorliegen des Kulturbefundes und des Antibiogramms kann auf eine Monotherapie mit dem bestmöglichen Antibiotikum bezüglich der antimikrobiellen Kompetenz und der Penetrationsfähigkeit der Blut-Hirn-Schranke gewechselt werden. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass auch die für den Hirnabszess verantwortlichen Foci konservativ-antibiotisch oder chirurgisch zu sanieren sind.

Die Dauer der antibiotischen Therapie wird vom klinischen Verlauf und den in 2-wöchentlichen Abständen durchzuführenden CT-/MRT-Kontrollen abhängen.

Bei klinischen Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung muss ein entsprechendes intensivmedizinisches Management mit artifizieller Ventilation und Osmotherapie (z. B. Mannit) initiiert werden. Der routinemäßige Einsatz einer Kortiko-

steroidtherapie bei Hirnabszessen ist nicht durch kontrollierte Studien abgesichert. Möglicherweise wird der kapselbildende Prozess verzögert und die Antibiotikapenetration in die Abszeshöhle vermindert.

#### ■ ■ Operative Verfahren

**Totalexstirpation des Abszesses** oder **stereotaktische Punktion mit Aspiration** sind die derzeit im Einzelfall zu entscheidenden operativen Verfahren. Günstig gelegene supra- oder infratentorielle Abszesse sollten durch Trepanation und Exzision des Abszesses mit der Kapsel im Sinne einer Totalexstirpation behandelt werden. Eine prä- und postoperative Antibiotikagabe ist unumgänglich. Bei massiver Hirndruckerhöhung kann eine Aspirationsbehandlung vorausgehen und die Exstirpation erst in einem sekundären Schritt erfolgen. Gekammerte Abszesse und Fremdkörper (oder Knochenfragmente) in der Abszeshöhle machen stets die Totalexstirpation erforderlich. Bei ungünstiger Abszesslokalisierung ist bei progredientem neurologischem Defizit die wiederholte stereotaktische Punktion mit Aspiration des Eiters in Abständen von wenigen Tagen zu empfehlen. Es besteht allerdings das Risiko der Verschleppung von Eitermaterial mit Induktion einer Meningitis oder Ventrikulitis.

Grundsätzlich sollen Abszesse mit einem Durchmesser von mehr als 1–2 cm operativ saniert werden. Kleine Abszesse, insbesondere multiple kleine Abszesse mit nur geringem neurologischem Defizit oder sehr ungünstig lokalisierte Abszesse mit relativ geringem neurologischem Defizit werden zunächst nur konservativ antibiotisch behandelt.

Klinisch-neurologisches und computertomographisches Monitoring ist bei jeder Therapiemethode unverzichtbar.

#### ■ ■ Behandlung des primären Focus

Eine möglichst rasche Sanierung der primären Infektionsquelle ist unter allen Umständen anzustreben. Breite, interdisziplinäre Kooperation (HNO, Kieferchirurgie, Pulmologie, Thoraxchirurgie, Kardiologie, Allgemeinchirurgie) ist essenziell. Bei rasch fortschreitender neurologischer Symptomatik hat jedoch die Therapie des Hirnabszesses Vorrang.

#### ■ Prognose

Ein Patient mit Hirnabszess hat eine schlechte Prognose,

1. wenn die Diagnose verspätet gestellt wird,
2. wenn eine ungünstige Lokalisation vorliegt,
3. bei multiplen oder gekammerten abszedierenden Läsionen,
4. bei Ventrikeleinbruch (90–100% Mortalität),
5. wenn der Patient bei Therapiebeginn komatös ist (80–100% Mortalität),
6. wenn die antibiotische Therapie unzureichend ist (**cave:** fehlendes Kulturergebnis!),
7. bei Pilzätiologie,
8. bei sehr jungem oder sehr hohem Lebensalter,
9. bei sehr großen, insbesondere metastatischen Abszessen.

Eine frühestmögliche spezifische Therapie des Abszesses und der Grunderkrankung trägt dazu bei, die Mortalität zu senken.

Leichtgradige neurologische Langzeitfolgen treten bei 30–55% auf, etwa ein Sechstel der Patienten bleibt jedoch permanent

stark behindert. Mehr als ein Drittel der Patienten behält eine **Residualepilepsie**.

#### Hirnabszess

Ein 24-jähriger Patient mit der Anamnese eines schweren Schädel-Hirn-Traumas vor 9 Monaten mit Schädelbasisfraktur, Felsenbeinfraktur rechts und intermittierender Rhinoliquorrhö entwickelt eine Wesensveränderung und subfebrile Temperaturen. Die neurologische Symptomatik ergibt den dringenden Verdacht auf ein rechts-parieto-temporales Syndrom. In der zerebralen Bildgebung findet sich eine beträchtlich kontrastmittelaufnehmende Raumforderung rechts-temporal, einen Hirnabszess nahelegend. Der Patient wird an der Universitätsklinik für Neurologie stationär aufgenommen, die Bildgebung als Hirnabszess bei Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma mit Schädelbasisfraktur und Rhinoliquorrhö interpretiert. Die weiterführende Untersuchung ergibt keinen Hinweis auf Sinusitis, allerdings multiple Zahngranulome im Oberkiefer. Unter dem Verdacht auf einen möglicherweise dentogenen Hirnabszess wird der Patient der Neurochirurgie vorgestellt, eine offene Drainage mit Gewinnung reichlich putriden Materials und weitgehender Entleerung des Abszessinhalts führt schließlich zur Sicherung der Diagnose: polymikrobieller Hirnabszess, vermutlich dentogen, möglicherweise getriggert durch offenes Schädel-Hirn-Trauma mit Rhinoliquorrhö. In der Kultur finden sich *Staphylococcus aureus* sowie *Bacterioides species* (Mundhöhlenflora). Die initial begonnene empirische Therapie mit einem Drittgenerationscephalosporin und Metronidazol wird umgestellt auf eine anti-biogrammgerichte fokussierte antibiotische Therapie. Der postoperative Verlauf ist komplikationslos, eine 8-wöchige antibiotische Therapie führt letztlich zur kompletten und auch residuenlosen Ausheilung.

33

### 33.1.3 Intrakranielles Subduralempyem

Zwischen 10 und 20% der fokalen intrakraniellen bakteriellen Infektionen sind Subduralempyeme. Diese wurden als »the most imperative of all neurosurgical emergencies« beschrieben.

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Das Subduralempyem kommt deutlich seltener als ein Hirnabszess vor (1:4). Das typische Alter für ein Subduralempyem ist die 2. und 3. Lebensdekade, Männer sind 4-mal häufiger als Frauen betroffen.

#### ■ Pathogenese

In fast allen Fällen entstehen Subduralempyeme **per continuitatem** aus einer paranasalen Sinusitis, einer Otitis media, einer Mastoiditis oder als **Folge einer bakteriellen Meningitis**, nur selten durch Infektion eines subduralen Hämatoms oder Hygroms nach neurochirurgischen Operationen und/oder penetrierenden Verletzungen. In Einzelfällen fanden sich hämatogen-metastatisch bedingte Subduralempyeme. Eine fokale Osteomyelitis liegt etwa 50% der Fälle zugrunde, eine septische Sinusvenenthrombose mit hämorrhagischer Infarzierung und oberflächlicher Hirnabszessbildung kann ebenfalls Ursache eines Subduralempyems sein. Bei weniger als 15% besteht eine begleitende purulente Meningitis. Ein perifokales Hirnödem entwickelt sich sehr rasch und trägt zur Verschlechterung der klinisch-neurologischen Symptomatik erheblich bei.

Aerobe Streptokokken werden in einem Drittel und Staphylokokken in einem Sechstel der berichteten Fälle aus dem Eiter

eines subduralen Empyems kultiviert. In Einzelfällen wurden Pneumokokken, *H. influenzae* und gramnegative Bakterien gezüchtet. Anaerobier (inklusive *Bacterioides spp.*) sind häufig gefundene Erreger. In den meisten Fällen ist eine polymikrobielle Infektion zu finden.

#### ■ Klinik

Bei 60–90% der Patienten besteht eine – nicht selten asymptomatische – Sinusitis oder Otitis. Die Fortleitung dieser Infektionen in den Subduralraum führt zu Fieber, herdförmigen Kopfschmerzen, die später diffus werden können, Zeichen einer meningalen Irritation und Erbrechen. Innerhalb von 1–2 Tagen entwickeln sich neurologische Herdzeichen entsprechend der Lokalisation und können rasch zu Hirndruckentwicklung und Bewusstseinsstörung führen. Bei mehr als 50% der Patienten werden zerebrale Krampfanfälle, häufig fokal, berichtet. Der Verlauf eines subduralen Empyems ist so rasch, dass sich nur bei weniger als 50% der Patienten ein Papillenödem entwickeln kann.

#### ■ ■ Komplikationen

Eine septische Sinusvenenthrombose, zerebrale Krampfanfälle und Hirndruckentwicklung sind potenziell lebensbedrohliche Komplikationen eines Subduralempyems.

#### ■ Diagnostik

Ein Subduralempyem sollte bei jedem Patienten mit Meningismus und fokalem neurologischem Defizit vermutet werden, insbesondere, wenn sich die Klinik sehr rasch verschlechtert und auf eine Hirnhemisphäre beschränkt ist. Eine vorausgehende Sinusitis oder Otitis macht die Entwicklung eines Subduralempyems besonders wahrscheinlich.

#### ■ ■ Bildgebung

CT und MRT (mit Kontrastmittelgabe) sind die wichtigsten diagnostischen Schritte mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität (■ Abb. 33.11, ■ Abb. 33.12). Eine Osteomyelitis oder eine Sinusitis (Mastoiditis etc.) kann auch im Nativröntgenbild visualisiert werden.

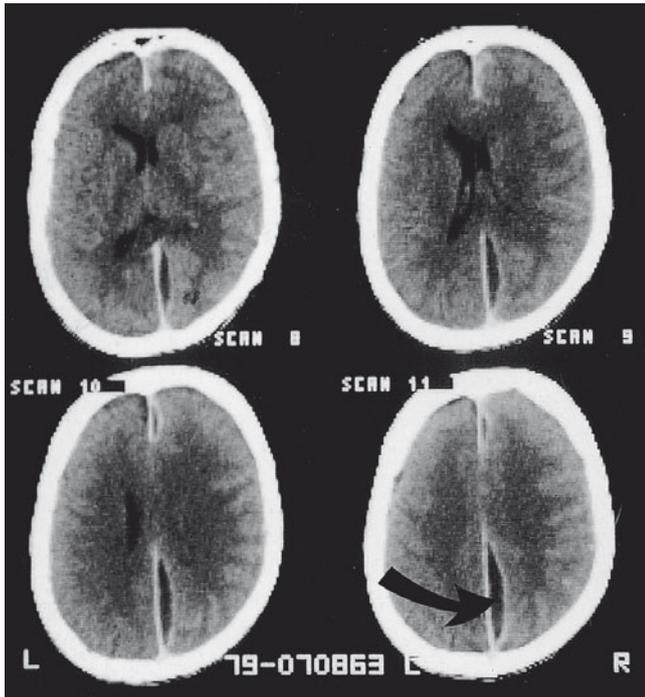
#### ■ ■ Mikrobiologie

Blutkulturen (Anaerobier und Aerobier) und Punktate von Nasennebenhöhlen und Innenohr sollten unter allen Umständen gewonnen werden.

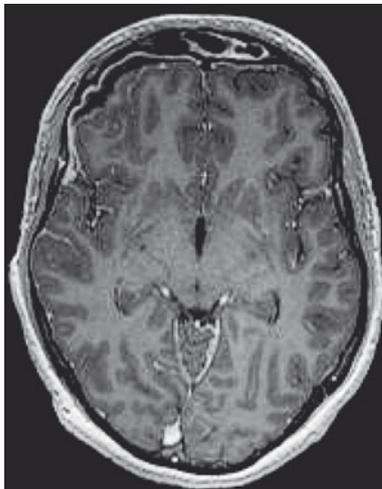
**! Aufgrund der enormen Einklemmungsgefahr ist eine Lumbalpunktion absolut kontraindiziert.**

#### ■ Therapie

Die antibiotische Therapie sollte so schnell wie möglich empirisch bis zum Eintreffen der spezifischen Kulturergebnisse und der Antibiotogramme initiiert werden. Bei erhöhtem intrakraniellen Druck ist ein intensivmedizinisches/intensivneurologisches Management unerlässlich, eine Intubation mit artifizieller Ventilation, eine Osmotherapie mit Mannit sowie evtl. eine Dexamethasontherapie sind angezeigt. Die notfallmäßige neurochirurgische Entleerung, am besten mittels Kraniotomie (Bohrlochtrepanationen) sollten mit Spülung des Subduralraumes



■ **Abb. 33.11** CT: Subduraempyem im Interhemispärenspalt mit mäßig raumfordernder Wirkung auf die rechte Hemisphäre (Pfeil)



■ **Abb. 33.12** Frontales subdurales Empyem bei Sinusitis frontalis

■ **Tab. 33.12** Empirische Initialtherapie beim Subduraempyem in Abhängigkeit von der Lokalisation der Primärinfektion

Lokalisation der Primärinfektion	Empirische Initialtherapie
Paranasale Sinusitis	Ceftriaxon + Metronidazol oder
	Cefotaxim + Oxacillin
Otitis media oder Mastoiditis	Cefotaxim + Oxacillin oder
	Ceftriaxon + Metronidazol
Postneurochirurgisch oder posttraumatisch	Ceftazidim + Vancomycin
Bei dentogenem Primärherd	Penicillin G, Ceftriaxon oder Cefotaxim + Metronidazol

möglichst nur in den Frühphasen angewendet werden) ist unausweichlich notwendig, vor allem da Septenbildung keine ausreichende Eiterentleerung mittels eines Bohrloches erlaubt. Die postoperative antibiotische Therapie richtet sich nach dem Kulturergebnis und dem Antibiogramm. Die initiale antibiotische Therapie ist in ■ Tab. 33.12 aufgelistet.

#### Subduraempyem

17-jähriger Junge mit chronischem »Schnupfen«. Wegen Verdacht auf Sinusitis frontalis mehrfach (unzureichende) antibiotische Therapie. Wegen heftiger Kopfschmerzen und rechtshemisphärisch ausgehendem fokaleingeleitetem sekundär generalisiertem tonisch-klonischem epileptischem Anfall stationäre Aufnahme. Zerebrale CT: Subduraempyem über der rechten Hemisphäre frontal akzentuiert, Arrosion der Sinus-frontalis-Hinterwand bei Sinusitis frontalis. Antibiotische Therapie mit Drittgenerationscephalosporin plus Metronidazol und Fosfomycin. Neurochirurgische und HNO-chirurgische notfallmäßige Intervention. Nach 3-tägiger künstlicher Beatmung erfolgreiches Entwöhnen vom Respirator. Weiterführung der antibiotischen Therapie und EEG-Kontrolle (keine epilepsiespezifischen Veränderungen mehr). Krankenhausentlassung nach 4 Wochen antibiotischer Therapie.

#### ■ Prognose

Bei frühzeitigem Therapiebeginn ist eine gute Restitution zu erwarten, während jede auch nur kurzfristige Verzögerung der Therapieeinleitung das Risiko permanenter neurologischer Langzeitfolgen erhöht. Die Gesamtmortalität beträgt 15% – beim zu Therapiebeginn wachen Patienten lediglich 4–8%, beim zu Therapiebeginn komatösen Patienten 75%. Fast die Hälfte der überlebenden Patienten leidet an einer Residual epilepsie, fokale oder generalisiert. In den meisten Fällen treten die ersten Anfälle nach Abheilung der akuten Erkrankung innerhalb von 1–1½ Jahren auf.

#### ❓ Facharztfragen

1. *Listeria monocytogenes* verursachen besonders bei älteren/alten Menschen das klinische Bild einer Rhombenzephalitis, einer bakteriellen Meningitis, gelegentlich auch eines Hirnabszesses. Welches Antibiotikum ist das Mittel der ersten Wahl bei *Listeria-monocytogenes*-bedingter Infektion des zentralen Nervensystems?
2. Bis zu 40% der Hirnabszesse werden durch Anaerobier (mit-)bedingt. Welches antimikrobiell wirkende Chemotherapeutikum sollte bei Hirnabszess immer dazugegeben werden?
3. Menschen, die einen engen Kontakt mit einem Meningokokkenmeningitispatienten hatten, sollten welches Chemoprophylaktikum einnehmen?
4. Welche viralen Erreger sind die am häufigsten gesehenen Auslöser einer Meningoenzephalitis?
5. Durch welche Bakterien und durch welche anderen nicht-bakteriellen Erreger kann eine eitrige Hirnhautentzündung bedingt werden?
6. Welcher Erreger ist die häufigste Ursache für eine chronische Meningitis?

## 33.2 Neuroborreliose und FSME

R. Kaiser

Die beiden häufigsten durch Zecken übertragenen Erkrankungen des Nervensystems in Europa sind die Neuroborreliose und die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Abgesehen vom Übertragungsmodus und der Verursachung neurologischer Symptome weisen beide Erkrankungen mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten auf. Die Neuroborreliose ist kausal behandelbar, gegen die FSME kann man sich durch eine Impfung schützen. Die Gesamtprognose ist bei der behandelten Neuroborreliose wesentlich günstiger als bei der FSME.

### ■ Übertragung

Sowohl die FSME-Viren als auch *B. burgdorferi sensu lato* werden durch verschiedene Zeckenspezies der Gattung *Ixodes* (Familie: Ixodidae – Schildzecken) übertragen. Häufigste Vektoren sind in Mitteleuropa *Ixodes ricinus* (»Holzbock«), in Osteuropa und Asien *I. persulcatus* sowie in den Vereinigten Staaten *I. scapularis* und *I. pacificus* (Krampitz 1986; Levine et al. 1985; Burgdorfer et al. 1985). Eine Übertragung durch Fliegen, Mücken und Flöhe konnte bislang nicht schlüssig nachgewiesen werden (Anderson 1988). Je nach Region sind etwa 5–35% der *I. ricinus*-Zecken mit *B. burgdorferi s.l.*, jedoch nur 0,1–5% mit dem FSME-Virus infiziert (Wilske et al. 1987; Stanek et al. 1988; Suss et al. 2004). *I. ricinus* nimmt in sämtlichen Entwicklungsstadien von der Larve über die Nymphe zum adulten Imago von jeweils einem anderen Wirt Blut auf. Wesentliche Voraussetzung ist allerdings eine lokale Luftfeuchtigkeit von >80%, womit die jahreszeitliche Häufung der beiden Erkrankungen in Mitteleuropa von Frühjahr bis Herbst erklärt ist. Der Saugakt dauert stadienabhängig etwa 3–10 Tage. Im Gegensatz zur Übertragung der FSME-Viren, die innerhalb der ersten Stunden über die Sekretion von Speichel erfolgt, gelangen Borrelien erst einige (meist >8) Stunden nach Beginn des eigentlichen Zeckenstichs aus dem Darm in den Wirt (Piesman et al. 1987). Die Übertragungsrate von *Borrelia burgdorferi s.l.* während eines Zeckenbisses steigt mit der Dauer des Saugaktes und erreicht ihr Maximum nach 2–3 Tagen (Piesman 1993; Maiwald et al. 1998; Stanek u. Kahl 1999). Das allgemeine Risiko einer Infektion mit *B. burgdorferi s.l.* nach einem Zeckenstich beträgt etwa 3–6%, das mit dem FSME-Virus dagegen nur etwa 1% (Reimer et al. 2002; Magid et al. 1992; Schmutzhard et al. 1988; Maiwald et al. 1998). Für die klinischen Manifestationsraten liegen nur begrenzt Daten vor: Aufgrund von Seroprävalenzdaten (>10 Jahre Serodiagnostik im Risikogebiet) liegt diese bei der FSME bei etwa 30%, aufgrund prospektiver Studien bei der Borreliose jedoch nur bei 1–3% (Reimer et al. 2002). In entsprechenden Endemiegebieten ist die Seroprävalenz von Antikörpern gegen *B. burgdorferi s.l.* (bei klinisch gesunden Personen) ca. 25-mal höher als die von Antikörpern gegen das FSME-Virus.

### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Während die Lyme-Borreliose wahrscheinlich in gesamt Europa vorkommt, tritt die FSME regional begrenzt auf. Risikogebiete für eine FSME wurden zunächst als Landkreise mit 5 autochthonen

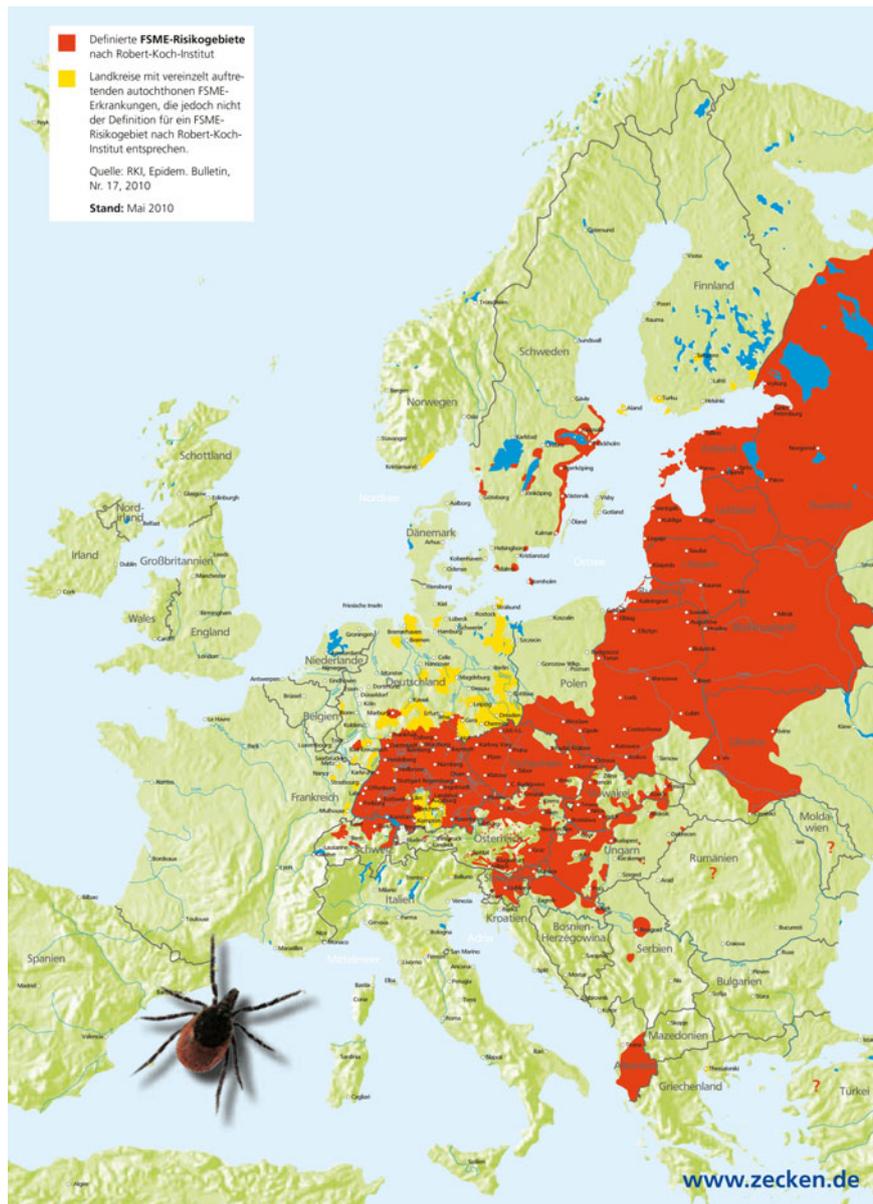
FSME-Erkrankungen in einer Periode von 5 Jahren oder mindestens zwei autochthonen FSME-Erkrankungen innerhalb eines Jahres definiert (Kaiser 1999). Im März 2007 wurde diese Definition vom Robert-Koch-Institut (RKI) dahingehend geändert, dass die Zahl der Erkrankung pro Landkreis durch die Inzidenz ersetzt und außerdem die Inzidenz in den Landkreisen um das Risikogebiet herum für die Risikokalkulation berücksichtigt wurde (<http://www.rki.de>). Ein Kreis wird nun als FSME-Risikogebiet definiert, wenn die Anzahl der übermittelten FSME-Erkrankungen ab 2002 im Kreis oder in der Kreisregion (bestehend aus dem betreffenden Kreis sowie allen angrenzenden Kreisen) signifikant ( $p < 0,05$ ) höher liegt als die bei einer Inzidenz von 1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner/Jahr erwartete Fallzahl. Für kein weiteres Land in Europa oder Eurasien liegen entsprechende Definitionen von Risikogebieten vor. Hier spricht man eher von FSME-Verbreitungsgebieten, wobei diese meist eine nicht bezüglich ihrer Flächenausdehnung definierte Region um einen einzelnen Infektionsort beschreiben (■ Abb. 33.13).

### ■ Erreger

#### ■ ■ Neuroborreliose

Die Gattung *Borrelia* gliedert sich in die Erreger des Rückfallfiebers *B. recurrentis*, *B. duttoniae*, *B. hermsii* u. a. und in die Erreger der Lyme-Borreliose, *B. burgdorferi sensu lato*. Die Erreger der Lyme-Borreliose lassen sich mittels molekularbiologischer Methoden derzeit in mindestens 14 Genospezies weiterdifferenzieren, wovon vier für den Menschen pathogen sind (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*) (Stanek u. Strle 2003; Fraser et al. 1997; Fingerle et al. 2008). *B. burgdorferi s.l.* besitzt ein lineares Chromosom und zusätzlich 20 lineare und zirkuläre Plasmide. Von den 853 Genen kodieren 132 für Oberflächenproteine (»Outer surface protein«, Osp) (Porcella u. Schwan 2001; Casjens 2000). Von besonderer Bedeutung sind die beiden Oberflächenproteine A und C. OspA ist phylogenetisch konserviert und wird nur bei niedrigen Temperaturen, also im Vektor exprimiert. Dort vermittelt es über einen speziellen Rezeptor die Adhäsion an die Darmwand der Zecke und ermöglicht so das längere Überleben in der Zecke, ohne diese zu schädigen. OspC weist dagegen eine hohe Sequenzvariabilität bei den verschiedenen Isolatn auf. Das Gen wird bei höheren Temperaturen (während des Saugaktes und im Wirt) verstärkt exprimiert, dem Genprodukt wird eine bedeutende Rolle bei der Infektion während des Saugaktes der Zecke zugeschrieben. Eine ähnliche »Up-Regulation« wie für das OspC findet sich auch bei weiteren Oberflächenproteinen (Eppa, Erps, Mlps, OspE, OppAV) (Porcella et al. 2000; Stevenson et al. 1998, 1995; Ramamoorthy u. Philipp 1998).

*Borrelia hermsii* enthält ein sog. Variable-major-proteins-(Vmp-)System, welches für zwei Arten von Oberflächenproteinen (»very large proteins« = Vlp, »variable small proteins« = Vsp) kodiert. Ein vergleichbares Plasmid von 28 kb (»Vmp-like sequence« = Vls) findet sich auch bei *B. burgdorferi s.l.* (Zhang et al. 1997). Dieses Plasmid enthält neben 15 inerten Vls-Genen ein Vls-Expression-(VlsE-)Gen, das aus jeweils sechs variablen (VRs 1–6) bzw. invariablen Regionen (IR 1–6) besteht und für ein Oberflächenlipoprotein (p35) kodiert. Während der Vermehrung im Wirt kommt es zu einer beachtlichen Rekombination im zentralen Abschnitt des VlsE-Gens mit entsprechender Sequenzveränderung



■ **Abb. 33.13** FSME-Risikogebiete in Europa. (Aus <http://www.zecken.de>, Baxter Deutschland GmbH 2010, mit freundlicher Genehmigung)

in der variablen, nicht jedoch in der konstanten Region. Diese Rekombination führt während der Infektion zu einer erheblichen Antigenvariation, welche als mögliche Ursache für eine Persistenz von *B. burgdorferi* s.l. im Wirt diskutiert wird. Sowohl das gesamte VlsE-Genprodukt als auch die IR6-Sequenz (synthetisches 26-mer als C6-Peptid) haben sich als sehr hilfreich für die Serodiagnostik erwiesen (Magnarelli et al. 2002; Tjernberg et al. 2008).

#### ■ ■ FSME

Der Erreger der FSME ist ein gleichnamiges, neurotropes +RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. Die RNA kodiert für die drei Strukturproteine (Capsidprotein C, Membranprotein M und Hüllprotein E) und sieben weitere Proteine für die Virusreplikation (Heinz u. Mandl 1993). Das Glykoprotein E induziert die Bildung neutralisierender und damit schützender Antikörper. Da die drei Subtypen eine hohe Kreuzantigenität des Glyko-

proteins E (Aminosäuresequenzhomologie >95%) aufweisen, schützt die Impfung gegen die FSME gegen eine Erkrankung durch alle drei Varianten (Holzmann et al. 1992; Ecker et al. 1999). Die FSME wird in Mitteleuropa durch die westliche Variante, in Osteuropa und Asien durch zwei östliche Varianten des FSME-Virus verursacht. Die Erkrankungen nach Infektion mit dem fernöstlichen Subtyp verlaufen oft schwerwiegender und mit einer höheren Letalität als die mit dem westlichen Subtyp (Poponnikova 2006).

#### ■ Pathogenese ■ ■ Neuroborreliose

Nur ein Teil der mit *B. burgdorferi* s.l. infizierten Personen erkrankt klinisch manifest, wobei es hier auch ohne Antibiotikagabe zur spontanen Abheilung kommen kann (z. B. Erythema migrans, Meningopolyneuritis) (Kristoferitsch et al. 1987; Kruger

et al. 1989). In selteneren Fällen – z. B. bei der Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) und der chronischen Neuroborreliose – kann die Infektion jedoch auch chronisch aktiv persistieren und wird in diesen Fällen erst durch eine geeignete Antibiotikatherapie beendet. Welche Mechanismen für die Erregerpersistenz primär verantwortlich sind, ist bislang ungeklärt. Neben Defekten in der Immunabwehr des Erkrankten werden auch plasmidkodierte Eigenschaften von *B. burgdorferi* s.l. diskutiert, welche nur bei einzelnen Subspezies zu finden sind (Porcella u. Schwan 2001). Ob die experimentell unter unnatürlichen Bedingungen erzeugbaren zystischen Abkapselungen von *B. burgdorferi* s.l. für die Erregerpersistenz beim Menschen eine Rolle spielen, ist unklar (Brorson u. Brorson 1997). Fehler in der Immunabwehr (z. B. im Komplementsystem) könnten dagegen von wesentlicher Bedeutung sein. Durch die Bindung z. B. der Borrelienproteine OspE bzw. Erp an den Faktor H im menschlichen Blut kann die Komplementaktivierung zur Beseitigung des Erregers verhindert werden (Kraiczky et al. 2003; Alitalo et al. 2002).

Der Nachweis einer chronischen Infektion gelingt durch den DNA-Nachweis in der Haut bei der ACA und im Liquor von Patienten mit chronischer Neuroborreliose (bzw. hier durch den erhöhten Antikörperindex). Kriterien der chronischen Infektion sind neben dem Erregernachweis im Gewebe oder in Körperflüssigkeiten (Erreger- oder DNA-Nachweis mittels Anzucht oder Polymerase-Kettenreaktion [PCR]) eindeutige Zeichen einer organbezogenen Entzündung. Das Postulat einer chronischen Borreliose mit nur unspezifischen, nicht organbezogenen Beschwerden lässt sich mit diesen Kriterien nicht unterstützen.

Für die Pathogenese der Neuroborreliose werden verschiedene Immunmechanismen diskutiert: die Induktion von Autoantikörpern gegen neuronale und gliale Proteine (Kaiser 1995; Suchanek et al. 1986; Baig et al. 1991), eine Kreuzreaktivität von Borrelienantikörpern mit neuronalen Antigenen (Sigal et al. 1988; Sigal 1990; Weigelt et al. 1992; Fikrig et al. 1993; Sigal et al. 1993; Dai et al. 1993), T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktionen (Schluesener et al. 1989; Martin et al. 1988) und die Induktion einer überschießenden Produktion von Immunmediatoren durch antigenpräsentierende Zellen (Gliazellen) im ZNS (Bernardino et al. 2008; Rupprecht et al. 2008b).

#### ■ ■ FSME

Die FSME-Virusinfektion verläuft immer akut. Zielzellen für die FSME-Virusreplikation sind die Epithelzellen der Hirnhäute, die Purkinje-Zellen im Kleinhirn, die motorischen Kerne im Hirnstamm und Rückenmark sowie die Neuronenverbände im Thalamus. Die Infektion führt zu einer lytischen Zerstörung der Zellen, wobei nur die Epithelien der Hirnhäute generiert werden können. Dies erklärt die relativ hohe Rate von Defektheilungen. Die Gründe für die unterschiedlich schweren Verläufe einer FSME sind bislang nicht bekannt: Diskutiert werden eine unterschiedlich hohe Zahl von übertragenen Viren beim Zeckenstich und die individuelle Geschwindigkeit des Aufbaus einer spezifischen Immunabwehr.

#### ■ ■ Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit beträgt bei der FSME ca. 10 Tage (Spannweite: 1–4 Wochen), bei der Neuroborreliose dagegen einige Wochen (Spannbreite: ca. 3–16 Wochen).

#### ■ Klinik der Neuroborreliose

Die Borrelieninfektion des Nervensystems manifestiert sich in Europa am häufigsten als Meningopolyradikuloneuritis (Bannwarth-Syndrom) (Pfister et al. 1987). Zunächst treten nächtlich betonte, an den Extremitäten radikulär, am Rumpf gürtelförmig betonte, z. T. wandernde Schmerzen auf, die auf einfache Analgetika kaum ansprechen. Das Maximum der Schmerzen wird oft innerhalb weniger Stunden bis Tage erreicht. Bei drei Viertel der Patienten treten nach 1–4 Wochen weitere neurologische Reiz- und Ausfallserscheinungen auf. Sensible Reizerscheinungen werden zwar häufig angegeben, entsprechende Ausfälle lassen sich jedoch nur selten nachweisen. Gelegentlich ist das Segment, in dem die Schmerzen am intensivsten empfunden wurden, später eine Zeitlang taub. Häufiger als Sensibilitätsstörungen findet man Paresen. Diese sind typischerweise asymmetrisch verteilt und nicht selten ist die Extremität, an der die Zecke entfernt wurde oder das Erythema migrans (EM, ■ Abb. 33.14) beobachtet wurde, stärker betroffen als die Gegenseite. Kernspintomographisch lassen sich bei der Radikulitis nur selten pathologische Befunde erheben (Tullman et al. 2003).

Bei etwa 60 % der Patienten mit einem Bannwarth-Syndrom treten Hirnnervenparesen auf. Beschrieben wurden Affektionen aller Hirnnerven bis auf den N. olfactorius. Mit Abstand am häufigsten ist der N. facialis betroffen, wobei die Paresen in 40% der Fälle bilateral auftreten (akute > chronische Verläufe). Gelegentlich kommt die Fazialisparese bei der Neuroborreliose auch isoliert vor, so dass die Borrelienserologie auch bei der scheinbar »idiopathischen Fazialisparese« zu empfehlen ist. Die Prognose der borrelieninduzierten Fazialisparese ist ähnlich wie die der idiopathischen Parese (Skogman et al. 2003; Vazquez et al. 2003). An zweiter Stelle folgt die Abduzensparese, welche bei 10% beidseitig auftreten kann. Die übrigen Hirnnerven sind deutlich seltener betroffen. Die Bedeutung einer Borrelieninfektion für eine Erkrankung des N. vestibulocochlearis ist eher gering. In mehreren großen epidemiologischen Studien konnte keine sichere Kausalität zwischen einer akuten Schwindelsymptomatik oder einem Hörsturz und serologisch nachweisbaren Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* s.l. hergestellt werden (Peltomaa et al. 1998; Hyden et al. 1995; Ogrinc et al. 2002; Peltomaa et al. 2000; Riechelmann et al. 1990; Walther et al. 2003; Lorenzi et al. 2003). Lediglich Finizia et al. (2001) konnten bei Patienten mit akutem Hörsturz und entzündlichen Liquorveränderungen unter Antibiotikagabe einen besse-



■ Abb. 33.14 Erythema migrans

ren Therapieerfolg bzw. eine bessere Prognose erreichen als bei Patienten mit einem »idiopathischen« Hörsturz. Aus dieser Einzelbeobachtung lässt sich aber nicht die Empfehlung ableiten, beim Hörsturz regelmäßig die Borrelienserologie zu veranlassen. Lediglich bei der chronischen Neuroborreliose wurde in Einzelfällen eine ausgeprägte Hörminderung beschrieben (u. a. eigene Beobachtungen) (Quinn et al. 1997; Iero et al. 2004).

Eine isolierte Meningitis ist bei der Neuroborreliose eher selten: Im Vordergrund stehen dann lang anhaltende und in ihrer Intensität wechselnde Kopfschmerzen, Begleitsymptome in Form von Fieber, Übelkeit und Meningismus kommen nur gelegentlich vor (Coyle 2000; Sheng et al. 1997; Christen 1996; Moses et al. 2003).

#### ■ ■ Polyneuritis

Eine distale symmetrische Polyneuritis als Folge einer Borrelieninfektion findet sich bei den europäischen Patienten meist nur in Assoziation mit einer ACA, was pathogenetisch gut durch die lokale chronische Entzündung in der Subcutis zu erklären ist (Kindstrand et al. 2000, 1997). In den seltenen publizierten Fällen einer Mononeuritis multiplex, einer Plexusneuritis oder einer symmetrischen Polyneuritis ließ sich die Kausalität mit einer Borrelieninfektion bislang mit den Labormethoden der Mikrobiologie nicht beweisen (Wokke et al. 1987). In einer großen schwedischen Studie fanden sich bei Patienten mit Polyneuropathie (PNP) nicht häufiger Antikörper gegen *B. burgdorferi* s.l. als bei Blutspendern, auch konnte bei diesen Patienten kein signifikanter Erfolg einer Antibiotikatherapie im Hinblick auf die Beschwerden nachgewiesen werden (Mygland et al. 2006), so dass diese Erreger als Ursache einer PNP nur äußerst selten – wenn überhaupt – in Betracht zu ziehen sind. Solange die Nervenwurzeln unbeteiligt sind, müssen im Liquor allerdings keine pathologischen Veränderungen nachweisbar sein, so dass allein die positive Serologie Hinweise auf die Ätiologie geben könnte. In den wenigen Verdachtsfällen einer borrelieninduzierten peripheren Neuritis, die bioptisch untersucht wurden, fanden sich eine Perivaskulitis mit Thrombosierung der epineuralen Vasa nervorum, Neovaskularisierungen und eine Verdickung der Gefäßmembran (Meier et al. 1989; Kindstrand et al. 2000; Schafers et al. 2008). Die Diagnose kann letztlich nur als Verdacht geäußert werden, wenn andere häufigere Ursachen einer PNP ausgeschlossen wurden. Zeigt ein Behandlungsversuch mit geeigneten Antibiotika über 3 Wochen keinen Erfolg, wäre die Borrelienätiologie der Beschwerden sehr zu bezweifeln.

Sehr selten kann die Borrelieninfektion ein sympathisch unterhaltenes Schmerzsyndrom verursachen (Kohler u. Thoden 1987; Neumann et al. 1989; Bruckbauer et al. 1997). Ebenso selten kann sich nach einer zunächst erfolgreich behandelten Neuroborreliose eine wahrscheinlich autoimmun vermittelte sekundäre Neuropathie entwickeln, die nicht auf eine erneute Antibiotikabehandlung anspricht, jedoch auf eine immunmodulatorische Behandlung (u. a. eigene Beobachtung) (Rupprecht et al. 2008a).

Klinische Symptome von Seiten des zentralen Nervensystems werden bei der Borreliose nur selten beobachtet und dann häufiger beim chronischen als beim akuten Verlauf (Reik 1991; Kaiser 1994). Die **Enzephalitis** weist bei der Borreliose keine Charakteristika auf, welche spezifisch für diese Ätiologie wären (Acker-

mann et al. 1987; Weder et al. 1987; Arav-Boger et al. 2002; Gustaw et al. 2001; Pavlovic et al. 1993; Murray et al. 1992; Kuntzer et al. 1991; Diringer et al. 1987; Kaiser 1998). Die akute Enzephalitis geht eher mit Fieber einher als die chronische Verlaufsform. Beschrieben wurden quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen, fokale und generalisierte Anfälle, Paresen, Gesichtsfeldausfälle, Aphasien und Dysarthrien, Koordinationsstörungen und in Einzelfällen auch choreatiforme und dystone Bewegungsstörungen (Piccolo et al. 1998; Martin et al. 1990; Shimizu et al. 1990). Die Parkinson-Symptomatik ist keine typische Folge einer Neuroborreliose (Cassarino et al. 2003).

Die **Myelitis** kann sich akut mit Fieber und Querschnittssymptomatik entwickeln und ist in dieser Form klinisch kaum von anderen erregerbedingten Formen zu unterscheiden. Daneben existiert auch eine langsam chronisch progrediente Verlaufsform mit spastisch-ataktischer Gangstörung und Blasenentleerungsstörung, die klinisch zunächst eher an eine primär chronisch progrediente Encephalomyelitis disseminata oder eine langsam wachsende spinale Raumforderung denken lässt. Kernspintomographisch lassen sich keine diagnoseweisenden Befunde erheben (Mantienne et al. 2001).

Einzelfallbeschreibungen einer Neuroborreliose umfassen: Pseudotumor cerebri, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (Peter et al. 2006; Vukelic et al. 2000; Skeie et al. 2007), internukleäre Ophthalmoplegie (Curless et al. 1996; Hardon et al. 2002), zerebrales Lymphom (Walther et al. 2004), Genuculatumneuralgie (Frese et al. 2002), Phrenikusparese (Winterholler u. Erbguth 2001) und Avellis-Syndrom (Habek et al. 2007).

#### ■ ■ Zerebrale Vaskulitis

In seltenen Fällen einer Neuroborreliose kann die zerebrale Symptomatik auch durch eine borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis verursacht sein. Der Verlauf ist meist akut, in der Mehrzahl kommt es zur Infarzierung von Hirnstamm (Medulla oblongata, Pons) und/oder Thalamus. Mehr als ein Drittel der publizierten Patienten war jünger als 30 Jahre. Als Einzelfall wurde auch eine Subarachnoidalblutung (SAB) als Folge einer Vaskulitis beschrieben (Jacobi et al. 2006). In den wenigen untersuchbaren Fällen fand sich histologisch eine obliterative Vaskulitis mit erheblicher Intimaschwellung, diskreter Mediafibrose, jedoch deutlicher Verdickung der Adventitia mit zahlreichen Lymphozyteninfiltraten. Zusätzlich fand sich eine chronische Lymphozyteninfiltration der Meningen. Die Diagnose ergibt sich aus der positiven Serologie, dem entzündlichen Liquorsyndrom und der Bildgebung (MRT und Angio-MR) (Lock et al. 1989; Brogan et al. 1990; May u. Jabbari 1990; Schmitt et al. 1999; Keil et al. 1997; Romi et al. 2004; Schmiedel et al. 2004). Aufgrund der Seltenheit der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis ist eine regelmäßige Antikörpertestung bei Insulten nicht erforderlich (Hammers-Berggren et al. 1993a).

#### ■ ■ Myositis

Die Myositis gilt als sehr seltene Manifestation der Borreliose am Bewegungsapparat. Die Schmerzen und Paresen sind meist fokal betont, die Muskelenzyme sind nur selten erhöht (Hoffmann et al. 1995; Ilowite 1995; Horowitz et al. 1994; Muller-Felber et al. 1993; Fraser et al. 1992; Schmutzhard et al. 1986). Histopatholo-

gisch zeigt sich eine noduläre oder eine interstitielle Myositis mit nur geringer Degeneration von Muskelfasern und wenigen Makrophagen, jedoch zahlreichen CD4-positiven T-Lymphozyten (Reimers et al. 1993). Durch diesen Befund unterscheidet sich die Borrelienmyositis von anderen entzündlichen Myopathien, bei denen häufig B-Lymphozyten überwiegen. Die Diagnose der Myositis stützt sich bei passender klinischer Symptomatik auf die Serologie, den EMG-Befund und den immunologischen oder molekularbiologischen Nachweis von *B. burgdorferi* s.l. in der Biopsie (Holmgren u. Matteson 2006).

#### ■ ■ Keine offensichtliche Kausalität mit einer Borrelieninfektion

Bei einer borrelieninduzierten Myeloradikulitis kann sich die klinische Symptomatik in sehr seltenen Fällen ohne Schmerzen und Sensibilitätsstörungen wie eine Motoneuronerkrankung präsentieren (Hemmer et al. 1997; Hansel et al. 1995; Fredrikson u. Link 1988; Salonen et al. 1994). Die von einzelnen Autoren spekulierte Kausalität einer Borrelieninfektion mit der Entwicklung einer amyotrophen Lateralsklerose basierte allerdings lediglich auf Seroprävalenzdaten und konnte in keinem Falle durch entsprechende Liquorbefunde oder Therapieversuche bestätigt werden (Carod et al. 1994; Halperin et al. 1990).

Bei einzelnen Patienten mit einer demenziellen Entwicklung wurde *B. burgdorferi* s.l. als deren mögliche Ursache diskutiert (Miklossy 2008; Meer-Scherrer et al. 2006). Unter Beachtung der mikrobiologischen Grundsätze ist ein solcher Zusammenhang jedoch äußerst fraglich, so dass die Borrelienserologie nicht zur Abklärung einer Demenz empfohlen wird (Marques et al. 2000; Gutacker et al. 1998; Pappolla et al. 1989).

#### ■ ■ Prognose

Es ist bekannt, dass ein Teil der Patienten mit einer Neuroborreliose nach der akuten, oft sehr schmerzhaften Erkrankung noch eine Zeitlang Beschwerden in Form von Missempfindungen und allgemeiner subjektiver Beeinträchtigung angibt. Allerdings führen nicht wenige Patienten mit einer durchgemachten Neuroborreliose später auftretende, neuerliche Beschwerden auch gerne auf eine Erregerpersistenz zurück und fürchten dann, an einer chronischen, nicht heilbaren Infektion zu leiden. Diese Befürchtungen werden genährt durch unsachgemäße Interpretationen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Zystenbildung von *B. burgdorferi* s.l. unter artifiziellen Bedingungen, wie sie im menschlichen Körper kaum vorkommen dürften und Einzelfällen einer Isolierung von *B. burgdorferi* s.l. aus dem Liquor (Pfister et al. 1989). Der fehlende Nachweis entzündlicher Veränderungen im letzteren Falle ist biologisch kaum zu verstehen, da *B. burgdorferi* s.l. auf der Oberfläche Proteine aufweist, die eine starke mitogene Stimulation der Lymphozyten bewirken und damit die Pleozytose im Liquor erklären (Weis et al. 1994; Ma u. Weis 1993; Schoenfeld et al. 1992; de Souza et al. 1992).

Das **Post-Lyme-Syndrom (PLS)** wurde 1996 zunächst als Beschwerdekomples definiert, der nach einer lege artis behandelten Lyme-Erkrankung über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten persistiert (Bujak et al. 1996). Allerdings handelt es sich hierbei um kein klar definiertes Krankheitsbild, die Beschwerden zeigen eine zu große Überlappung mit der Fibromyalgie und dem chronischen Müdigkeitssyndrom, so dass die Entität des PLS sehr an-

zuzweifeln ist (Elkins et al. 1999). Erneute Antibiotikagaben haben bei Beschwerden, die nach einer akuten Neuroborreliose persistieren, keinen positiven Effekt (Klempner et al. 2001; Kaplan et al. 2003; Krupp et al. 2003). Bei kritischer Durchsicht der bislang publizierten Studien gibt es keine plausiblen Beweise für eine chronische Lyme-Erkrankung ohne Erreger- oder Entzündungsnachweis bzw. ein Post-Lyme-Syndrom. Insbesondere fehlen immunologische und mikrobiologische Befunde, die die Pathogenese der unspezifischen Beschwerden erklären.

#### ■ Klinik der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

In ca. 70% der Fälle beginnt die FSME mit den unspezifischen Symptomen einer »Sommergrippe« (Fieber, Kopf-, Hals- und Bauchschmerzen). Diese Phase dauert ca. 1 Woche, danach folgt meist ein beschwerdefreies Intervall von wenigen Tagen, anschließend entwickelt sich die eigentliche Krankheitsmanifestation: Im Vordergrund steht fast immer eine deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit hohem Fieber und Kopfschmerzen als Zeichen der Meningitis, eine Nackensteifigkeit ist nicht regelmäßig festzustellen. Die Meningitis ist die häufigste Manifestationsform der FSME (47%). Als zweithäufigste Manifestation präsentiert sich die Enzephalitis (43%) am häufigsten mit qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörungen, einer ausgeprägten Ataxie (Leitsymptom), mit Lähmungen von Extremitäten und Hirnnerven und gelegentlich auch mit Anfällen. Weitere typische Symptome sind ein »mimisches Beben« der Gesichtsmuskulatur, ein Zittern der Stimmlippen, ein Tremor der Extremitäten und des Kopfes sowie gelegentlich eine Hörminderung. In der Regel tritt die Enzephalitis zusammen mit der Meningitis auf.

Die Myelitis (10%) manifestiert sich primär im Bereich der Vorderhörner und geht daher mit schlaffen Lähmungen der Extremitätenmuskulatur einher. Da sie häufig in Assoziation mit einer Hirnstammenzephalitis auftritt, finden sich meist auch Schluck- und Sprechstörungen, Lähmungen der Gesichts- und Halsmuskulatur (Kopfheberschwäche) sowie Atemlähmungen. In Einzelfällen kann die Myelitis auch ohne begleitende Enzephalitis oder Meningitis auftreten (Fauser et al. 2007). Diagnoseweisend sind in diesen Fällen die Anamnese mit Aufenthalt im Risikogebiet und die deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sowie das Auftreten von Fieber.

Bei anfänglicher Unsicherheit bezüglich der Ätiologie der Enzephalitis kann die Kernspintomographie weiterhelfen: Im Unterschied zur Herpesenzephalitis finden sich bei der FSME – allerdings nur bei ca. 20% der Patienten – Signalveränderungen vornehmlich im Thalamus (Kaiser 1999; Alkadhi u. Kollias 2000). Da keine Korrelation zwischen diesen Signalauffälligkeiten und der Schwere oder Prognose der Erkrankung nachweisbar ist, besteht eine Indikation zur Durchführung des Kernspintomogramms nur bei diagnostischen Unsicherheiten (Kaiser 1999). Das CT hilft in der frühen Erkrankungsphase zur Abgrenzung gegenüber anderen Ursachen, z. B. einer Bewusstseinsstörung (Hirndruckzeichen).

#### ■ ■ Prognose

Die Prognose der FSME ist wesentlich ungünstiger als die der Neuroborreliose. Sie ist bei Kindern ist jedoch günstiger als bei

Erwachsenen, auch wenn in den letzten Jahren Berichte über schwerwiegende Verläufe bei Jugendlichen publiziert wurden, die eine allgemeine Impfpflicht auch für diese Altersgruppe begründen. Bei etwa 30–40% der Patienten mit einer FSME sind längerfristige Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich (Kaiser 1999; Haglund et al. 1996; Lammler et al. 2000; Gunther et al. 1997; Mickiene et al. 2002).

Die Prognose der meningitischen Verlaufsform ist am günstigsten, sie heilt in der Regel folgenlos aus. Patienten mit einer Meningoenzephalitis dagegen leiden häufig unter mehrere Wochen anhaltenden neurasthenischen Beschwerden (Kopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit, verminderte Belastbarkeit, emotionale Labilität) und z. T. auch länger anhaltenden Störungen der Konzentrations- und Gedächtnisleistungen, unter Koordinations-, Sprach- und Sprechstörungen mit gestörter Modulation der Stimme und gelegentlich auch Hörstörungen sowie Lähmungen. Insgesamt ist etwa bei 20% der Patienten mit Meningoenzephalitis mit einer Defektheilung zu rechnen.

Die Lähmungen bei der Meningoenzephalomyelitis bilden sich oft erst über einen langen Zeitraum (Jahre) und dann auch nur unvollständig zurück. Atemlähmungen, die länger als 3 Monate bestehen, haben ein hohes Risiko für eine Persistenz. Folgende Befunde weisen auf eine eher ungünstige Prognose hin: Alter >50 Jahre, frühzeitiges Auftreten von Atemlähmungen, Bewusstseinsstörungen, Paresen und einer schweren Ataxie, Pleozytose >300 Zellen/ $\mu$ l. Ein positiver MRT-Befund gibt keine Auskunft über den weiteren Verlauf.

Die Letalität der FSME liegt – bezogen auf alle Verlaufsformen – bei 1%, die Letalität der Enzephalomyelitis allein ist 10-mal höher.

#### ■ Diagnostik

#### ■ Serologie

**Neuroborreliose** Die Diagnose einer Borreliose ist primär klinisch zu stellen (Stanek et al. 1996, 2010). Die Sensitivität und Spezifität der heutigen Tests zum Nachweis einer Borrelieninfektion erreichen nahezu 100%. Der positive Nachweis borrelienspezifischer Antikörper allein beweist keine aktive Infektion mit *B. burgdorferi* s.l., da Borrelieninfektionen mit asymptomatischer Serokonversion vorkommen und über Jahre anhaltende, erhöhte IgG- und IgM-Antikörpertiter (im Serum oder Liquor) nach ausreichend behandelter Borreliose bei gesunden Personen keine Seltenheit darstellen (Hilton et al. 1997; Hammers-Berggren et al. 1993b; Maiwald et al. 1998). Die Bedeutung eines positiven Ergebnisses wird durch die Seroprävalenz von ca. 10–30% erheblich relativiert. Daher sollten Laboruntersuchungen nur bei einem konkreten klinischen Verdacht veranlasst werden, d. h. wenn die A-priori-Wahrscheinlichkeit der richtigen klinischen Diagnose mindestens 20% beträgt (Bunikis u. Barbour 2002).

Die Serodiagnostik der systemischen Borrelieninfektion erfolgt nach einem Zweistufenschema: Zunächst wird als Suchtest ein empfindlicher EIA durchgeführt. Ein zweifelhaftes oder positives Ergebnis wird durch einen Bestätigungstest (Immunoblot) überprüft (Hauser et al. 1999; Wilske 2002). Der Immunoblot sollte möglichst mit rekombinanten Borrelienproteinen durchgeführt werden, da sich hinter einer Proteinbande durchaus verschiedene Proteine mit gleichem Molekulargewicht verbergen können.

Die Bewertung serologischer Befunde erfordert immer die Zusammenschau mit klinischen und anamnestischen Daten. Zum Beispiel spricht ein negativer IgG-Test – selbst bei positivem IgM – gegen eine chronische Lyme-Borreliose, wiederholte serologische Untersuchungen sind nicht indiziert. Bei Verdacht auf eine frühe Neuroborreliose ist dagegen ein isoliert positives IgM gut vereinbar mit der Verdachtsdiagnose, sollte in Zweifelsfällen aber durch eine Folgeuntersuchung mit der Fragestellung einer IgG-Konversion gesichert werden. Ursachen für falsch-positives IgM umfassen u. a. oligoklonale Stimulation (Epstein-Barr-Virus-Infektion!), Zustand nach überwundener Infektion, autoimmunologische Erkrankungen oder Schwangerschaft. In diesen Fällen findet sich bei Folgeuntersuchungen keine IgG-Konversion bzw. kein signifikanter IgG-Titeranstieg.

**FSME** Die Diagnose der FSME basiert auf der Anamnese mit Aufenthalt in einem Risikogebiet, einem fakultativ erinnerlichen Zeckenstich, einer Prodromalphase mit grippeähnlichen Symptomen bei 70% der Betroffenen, einer typischen neurologischen Symptomatik mit Fieber, dem Nachweis von entzündlichen Veränderungen in Blut und Liquor und dem Nachweis FSME-spezifischer IgM- und IgG-Antikörper im Blut (Holzmann 2003). Die meisten Patienten weisen im Blut eine Leukozytose mit mehr als 10.000 Zellen/ $\mu$ l, eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit über 10 mm in der ersten Stunde und/oder eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins auf.

#### ■ Liquordiagnostik

**Neuroborreliose** Der Liquor zeigt bei der Neuroborreliose typischerweise eine lymphozytäre Pleozytose mit zahlreichen Plasmazellen und aktivierten Lymphozyten sowie eine deutliche Schrankenstörung (erhöhter Albuminquotient, erhöhtes Gesamtprotein). Zusätzlich findet sich bei der akuten Verlaufsform meist eine ausgeprägte intrathekale IgM- und IgG-Synthese und bei der chronischen Verlaufsform eine IgG- und IgA-Synthese (Kaiser 1994). Abgesichert wird die Diagnose durch den Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese, welche am einfachsten durch den Vergleich der spezifischen Titer in Liquor und Serum unter Berücksichtigung der jeweiligen Immunglobulinkonzentrationen in beiden Kompartimenten erfolgt (Kaiser u. Lucking 1993). Eine mindestens zweifach höhere Antikörper-(AK-)Konzentration im Liquor pro Einheit Immunglobulin weist auf eine intrathekale Synthese hin.

$$AI = \frac{\text{Spezifische AK - Liquor (Einheiten)} \div \text{Spezifische AK - Serum (Einheiten)}}{\text{IgG - Konzentration Liquor (mg/l)} \div \text{IgG - Konzentration Serum (mg/l)}}$$

Die Berechnung des Antikörperindexes (AI) darf nur bei sicher positivem Nachweis von borrelienspezifischen Antikörpern im Liquor erfolgen, bei Zahlenwerten (Einheiten) unterhalb des Cut-off des jeweiligen Testes wird die AI-Berechnung ad absurdum geführt. Eine intrathekale erregerspezifische Antikörpersynthese kann bei gleicher Immunglobulinkonzentration in Serum und Liquor auch durch ein unterschiedliches Bandenmuster im Immunoblot aufgezeigt werden (Kaiser 1993). Eine intra-

thekale B.-burgdorferi-spezifische Antikörperproduktion kann viele Jahre persistieren (Kaiser 1994; Hammers-Berggren et al. 1993b; Wang et al. 1993; Roberg et al. 1994; Kaiser 2000) und ist ohne gleichzeitig vorhandene Pleozytose im Liquor nicht als Aktivitätsmarker zu interpretieren.

Im Frühstadium der Erkrankung kann der AI noch unauffällig sein. Hier kann die Bestimmung des Chemokins CXCL13 im Liquor zur Diagnosesicherung herangezogen werden (Ljostad u. Mygland 2008; Rupprecht et al. 2006).

**FSME** Bei der FSME findet man im Liquor regelmäßig eine Zellzahlerhöhung mit anfänglichem Vorherrschen von Granulozyten und fakultativ eine Störung der Blut-Liquor-Schranke sowie eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen der Klassen M, A und G. Innerhalb von 2 Wochen seit Erkrankungsbeginn lassen sich fast immer intrathekal gebildete Antikörper gegen das FSME-Virus nachweisen (Kaiser 2000). Für die Differenzialdiagnostik gegenüber einer bakteriellen Meningitis ist ein normaler Laktatwert im Liquor bei der FSME von großer Bedeutung.

#### ■ ■ Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die PCR-Diagnostik hat weder für die Diagnostik der Neuroborreliose noch der FSME eine Bedeutung. Sie kann hilfreich sein bei sehr frühen Manifestationen der Neuroborreliose, wenn noch keine spezifische Antikörperantwort generiert wurde, bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten, die antibiotisch oder mit Kortikosteroiden vorbehandelt wurden (Lebech 2002). Der kulturelle Erregernachweis aus dem Liquor wird bei beiden Erkrankungen aufgrund der geringen Sensitivität nicht empfohlen. Die Sensitivität und Spezifität der PCR-Diagnostik aus dem Urin zeigt eine erhebliche Methodenabhängigkeit und kann daher für die Diagnose der Lyme-Borreliose nicht empfohlen werden (Lebech 2002; Brettschneider et al. 1998).

#### ■ ■ Bildgebende Diagnostik

Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder Computertomographie spielt für die Diagnostik beider Erkrankungen keine wesentliche Rolle. Nur in Einzelfällen, speziell bei der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis, zeigt die MRT – meist passagere – Veränderungen vor allem in der FLAIR-Wichtung, welche jedoch nicht mit der Prognose korrelieren. Bei der FSME finden sich typischerweise Veränderungen im Bereich der Thalami, oft beidseitig. Eine Bildgebung ist nur bei diagnostischen Unsicherheiten erforderlich.

#### ■ ■ Nicht empfohlene Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der Borreliose

**Graustufentest (»visual contrast sensitivity test«)** Im Graustufentest wird die Fähigkeit der Retina geprüft, verschiedene Grautöne zu unterscheiden. Eine fehlende Differenzierbarkeit kann z. B. durch eine toxische Schädigung der Netzhautzellen bedingt sein. Von einzelnen Autoren wird die Vermutung geäußert, B. burgdorferi s.l. produziere ein Neurotoxin, welches die Retina schädige, obwohl bislang weder dieses Protein biochemisch noch sein entsprechendes Gen molekularbiologisch identifiziert wurde. Auf dieser Hypothese basierend finden sich u. a. auch auf Inter-

netseiten Hinweise, dass bei einem pathologischen Ergebnis im Graustufentest auch bei Fehlen spezifischer Antikörper eine Borrelieninfektion nachgewiesen wäre und dass bei zu vermutender Lipophilie des Neurotoxins (da dieses dem enterohepatischen Kreislauf unterliege) eine Behandlung mit Cholestyramin indiziert sei. Ein solcher Test entbehrt der wissenschaftlichen Kriterien für eine Empfehlung.

**Lymphozyten-Transformationstest (LTT) und CD57<sup>+</sup>/CD3-Lymphozytenpopulation** Die mancherorts geübte Praxis bei negativer Serologie die Diagnose mittels positivem LTT-Befund zu stellen oder bei fehlendem klinischen Behandlungserfolg einer Borreliose die Notwendigkeit weiterer Antibiotikagaben durch den Aktivitätsnachweis im LTT zu belegen, kann aufgrund der bislang mangelnden Spezifität und fehlenden Validierung dieses Tests (anhand eines Patientenkollektivs mit eindeutig gesicherter Borreliose) nicht empfohlen werden (Wilske et al. 2007). Aus den gleichen Gründen muss von einer Bestimmung der CD57<sup>+</sup>/CD3-Lymphozytensubpopulation abgeraten werden (Stricker u. Winger 2001).

#### ■ Therapie

##### ■ ■ Neuroborreliose

Doxycyclin hat sich in mehreren Studien als wirksam in der Behandlung der akuten Neuroborreliose erwiesen (Dotevall u. Hagberg 1999; Karkkonen et al. 2001). Dies erstaunt insofern, als in der Regel eine Tagesdosis von 200 mg verwendet wurde und bekannt ist, dass hierunter keine adäquaten Liquorspiegel erreicht werden (Dotevall u. Hagberg 1989). Da in dieser Studie unter einer Dosierung von 2-mal 200 mg/Tag erhebliche Unverträglichkeiten auftraten, könnte die Gabe von 300 mg Doxycyclin/Tag über 14–21 Tage eine sinnvolle Dosierung darstellen. In einer Metaanalyse von 8 europäischen Studien unterschiedlicher Evidenzklasse mit insgesamt mehr als 300 Patienten mit definitiver Neuroborreliose wurde die orale Doxycyclin-Therapie mit der intravenösen Gabe von Ceftriaxon oder Penicillin G verglichen (Halperin 2007; Ljostad 2008). Hinsichtlich des Behandlungserfolges ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Darüber hinaus zeigten sich in allen bisherigen Studien keine neurologischen Spätkomplikationen nach oraler Doxycyclin-Behandlung. Allerdings wurden ganz überwiegend Patienten mit einer Meningoradikulitis eingeschlossen, so dass sich die Empfehlung für die orale Doxycyclin-Therapie als Alternative zur intravenösen Therapie nur auf diese Manifestationsform beschränkt. Zur Behandlung der Enzephalitis, Myelitis und der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis sollten weiterhin Ceftriaxon oder Cefotaxim eingesetzt werden (Wormser et al. 2006). Bei der akuten Neuroborreliose wird meist eine Therapiedauer von 2 Wochen, bei der chronischen Neuroborreliose von 2–3 Wochen empfohlen (Kaiser 2004). Für eine Therapiedauer von mehr als 3 Wochen gibt es keine wissenschaftlich fundierte Empfehlungen (Oksi et al. 2007). Eine Übersicht über die Therapiemöglichkeiten gibt ■ Tab. 33.13.

Nicht zu empfehlende Therapien umfassen: Cholestyramin, Vancomycin, Metronidazol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Isoniazid, Fluconazol, Amantadin, gepulste Therapien, Kombinationstherapien, Langzeittherapien.

■ **Tab. 33.13** Therapie der Neuroborreliose

Antibiotikum	Dosis (pro Tag)	Applikation	Akute Neuroborreliose (Wochen)	Chronische Neuroborreliose (Wochen)
Ceftriaxon	1-mal 2 g	i.v.	2–3	3
Cefotaxim	3-mal 2 g	i.v.	2–3	3
Penicillin G	18–24 Mio. E	i.v.	2–3	3
Doxycyclin	200–300 mg	oral	2–3	3

Zeigen bei der akuten Neuroborreliose die oft erheblichen Schmerzen unter der Antibiotikagabe nicht sehr bald eine deutliche Rückbildungstendenz, kann dies durch die Gabe von Prednisolon in einer Dosierung von 50 und 100 mg pro Tag meist sehr wirksam erreicht werden.

#### Neuroborreliose

Ein 30-jähriger Patient bemerkt 2 Tage nach einer Wanderung im Schwarzwald in der rechten Leiste eine Zecke, die er kurz darauf entfernt. Einen Monat später verspürt er im rechten Bein zunehmend Schmerzen, die ihm nach wenigen Nächten schließlich den Schlaf rauben. Behandlungsversuche mit Acetylsalicylsäure und Paracetamol sind erfolglos. Nach wenigen Tagen verspürt er im selben Bein Kribbelparästhesien. Etwa 10 Tage nach Beginn der Symptomatik entwickelt er zunehmend eine Schwäche im rechten Bein. Wenige Tage später tritt zusätzlich eine Fazialisparese links auf, woraufhin er sich beim Hausarzt vorstellt. Nach Einweisung in Klinik wird dort aufgrund der Anamnese, des klinischen Befundes, des entzündlichen Liquorsyndroms und der positiven Borrelienserologie die Diagnose einer Neuroborreliose gestellt und über 2 Wochen mit Doxycyclin 200 mg oral behandelt. Die Kontrolle des anfänglich normalen borrelienspezifischen Antikörperindex ergibt 3 Wochen nach Beginn der Behandlung einen deutlich erhöhten Wert. Gleichzeitig ist als Hinweis für den Behandlungserfolg ein Rückgang der Zellzahl von über 50% verzeichnen.

#### ■ ■ FSME

Für die FSME existiert keine kausale Therapie. Insbesondere auf eine Gabe von immunmodulierenden Medikamenten wie z. B. Glukokortikoide oder i.v.-Immunglobuline sollte wegen der Gefahr einer Verschlechterung der Immunabwehr zumindest während der Fieberphasen verzichtet werden. Fieber, Kopfschmerzen und Anfälle werden symptomatisch behandelt. Eine generelle Fiebersenkung wird unter Abwehraspekten nicht empfohlen, erfolgt jedoch meist bei der Behandlung der Kopfschmerzen mit z. B. Paracetamol oder Metamizol (Novalgin). Bei hartnäckigen Kopfschmerzen können auch Antiphlogistika wie Diclofenac (z. B. Voltaren) oder Ibuprofen eingesetzt werden. Bei etwa 5% der Patienten ist wegen einer Atemlähmung oder schweren Bewusstseinsstörung eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig. Bestimmte neurologische Funktionsstörungen erfordern krankengymnastische, ergotherapeutische und gelegentlich auch logopädische Behandlungsmaßnahmen.

#### FSME

Eine 64-jährige Patientin wird wegen eingeschränkter Kontaktfähigkeit, starker Müdigkeit und Fieber vorgestellt. Von den Angehörigen wird über einen Aufenthalt im mittleren Schwarzwald vor ca. 14 Tagen berichtet. Ein Zeckenstich ist nicht erinnerlich, vor wenigen Tagen habe sie jedoch schon einmal kurzzeitig leichtes Fieber, Unwohlsein und Bauchschmerzen gehabt. In der Aufnahmesituation findet sich ein reduzierter Allgemeinzustand, Körpertemperatur ist auf 39,5° erhöht, die Patientin ist somnolent, nicht kooperationsfähig. Bis auf einen leichten Meningismus findet sich kein fokales neurologisches Defizit. Das Notfalllabor ergibt eine Leukozytose von 16.000/µl, ein C-reaktives Protein von 15 mg/dl, in der Liquoranalyse findet sich eine Pleozytose von 75/µl mit einem Vorherrschen von Granulozyten. Unter der Vorstellung einer Herpesenzephalitis und der Möglichkeit einer bakteriellen Meningoenzephalitis wird die Patientin mit Aciclovir und Ceftriaxon anbehandelt. Die wenige Tage später eintreffende Serologie ergibt den Nachweis von FSME-spezifischen IGM- und IgG-Antikörpern im Serum, so dass die antivirale und antibiotische Therapie beendet wird. Nach 4 Tagen einer zunächst progredienten Bewusstseinsstrübung wird die Patientin wacher, zeigt jetzt jedoch eine deutliche situative, örtliche und zeitliche Desorientiertheit. Nach insgesamt 7 Tagen mit hohem Fieber kommt es dann innerhalb einer Woche zu einer Rückbildung der gesamten neurologischen Symptomatik, die Patientin weist jedoch noch eine gewisse Gangunsicherheit auf, so dass eine Reha-Maßnahme indiziert ist.

#### ■ Prophylaxe

Eine Impfung gegen die Borreliose ist beim Menschen bislang nicht möglich.

Die aktive Immunisierung gegen FSME schützt vor Erkrankungen durch alle drei Subtypen (Leonova et al. 2007; Klockmann et al. 1991). Eine komplettierte Grundimmunisierung schützt für die Dauer von 3 Jahren. Nach einer ersten Auffrischimpfung besteht bei Erwachsenen bis 50 Jahre ein zugelassener Impfschutz von 5 Jahren, bevor eine weitere Auffrischimpfung empfohlen wird. Für ältere Erwachsene über 50 Jahre und Kinder, die mit FSME-Immun Junior geimpft werden, werden 3-Jahres-Intervalle empfohlen. Bei Verwendung von Encepur Kinder sind dagegen 5 Jahre als Auffrischungsintervall zugelassen bzw. empfohlen. Die Grundimmunisierung umfasst drei Teilimmunisierungen, von denen die ersten beiden im Abstand von 1–3 Monaten (bzw. 3 Wochen bis 3 Monate) und die dritte 9–12 Monate (bzw. 5–12 Monate) nach der zweiten appliziert werden sollten.

Eine nach einer lege artis durchgeführten vollständigen Grundimmunisierung vergessene Auffrischimpfung ist kein Grund für eine erneute Grundimmunisierung. In einer solchen Situation reicht auch noch nach bis zu 10 Jahren eine einzelne Auffrischimpfung zur Erlangung des Impfschutzes.

Gemäß der ständigen Impfkommission (STIKO) gelten für die FSME-Impfung in Deutschland folgende Empfehlungen:

- Reiseimpfung für Aufenthalte in FSME-Risikogebieten außerhalb Deutschlands,
- Indikationsimpfung für Personen in Deutschland, die sich in FSME-Risikogebieten aufhalten, und für Personen, die durch FSME beruflich gefährdet sind (z. B. Forstarbeiter, Exponierte in der Landwirtschaft, exponiertes Laborpersonal).

Kontraindikationen für die Impfung sind eine akute Erkrankung, eine anaphylaktische Reaktion auf eine frühere Impfung oder einen Impfstoffbestandteil. Während der Schwangerschaft ist eine sorgfältige Risikoabwägung vorzunehmen. Es liegen keine Erfahrungen zur Impfung von schwangeren Frauen vor.

### ❓ Facharztfragen

1. Bei welchen Beschwerden/Symptomen ist grundsätzlich an eine Neuroborreliose zu denken?
2. Bei welcher Anamnese und Beschwerdeschilderung ist eine FSME differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen?
3. Welche Laborkriterien stützen die klinische Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose?
4. Wie lange wird die Neuroborreliose längstens antibiotisch behandelt?
5. Wie erfolgt die Behandlung der FSME?
6. Vor welcher der beiden Erkrankungen kann man sich durch eine Impfung schützen?

## 33.3 Enzephalitis

### U. Meyding-Lamadé

Das Leitsymptom der akuten viralen (Meningo-)Enzephalitis, ist die quantitative oder qualitative Bewusstseinsstörung, fakultativ sind Kopfschmerzen, Fieber und fokalneurologische Zeichen wie z. B. eine Hemiparese, epileptische Anfälle oder Hirnnervenausfälle, diese können jedoch fehlen. Typischerweise handelt es sich bei akuten viralen (Meningo-)Enzephalitiden um biphasische Krankheitsverläufe. Die Patienten erleiden erst grippeähnliche Allgemeinsymptome, die der eigentlichen Enzephalitis vorangestellt sind.

Enzephalitiden können durch ihr klinisches Bild und ihre Zusatztechnischen Befunde oft nicht einem bestimmten Erreger zugeordnet werden. Auch wenn im Krankheitsverlauf eine mikrobiologische Diagnose möglich wird, fehlt diese spezielle Diagnose meist im akuten Stadium der Enzephalitis, wenn Behandlungsentscheidungen getroffen werden müssen.

Auch die initialen Zusatztechnischen Befunde (entzündlicher Liquorbefund, pathologisches EEG, pathologische bildgebende Untersuchungsergebnisse) sind bei Enzephalitiden oft nicht charakteristisch und erlauben keine primäre spezielle Differenzialdiagnose.

Dennoch lassen sich aus Anamnese, klinischem Bild und Verlauf, Liquorbefund, EEG, CT, MRT und mikrobiologischen Ergebnissen gewisse abgrenzende Charakterisierungen zwischen den einzelnen Enzephalitiden vornehmen – dies werden die folgenden Abschnitte zeigen.

Die Inzidenz der viralen Enzephalitis liegt viel höher als die der bakteriellen Enzephalitis. Seltene Erreger viraler Enzephalitiden werden zunehmend häufiger gefunden, dabei ist die bei uns seltene Tollwut, ausgelöst durch den Rabiesvirus, weltweit eine der häufigsten Infektionskrankheiten.

## 33.3.1 Akute Virusenzephalitiden

### Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Bei der durch das Herpes-simplex-Virus (HSV) hervorgerufenen Enzephalitis handelt es sich um eine sporadisch auftretende Erkrankung. Ihre Inzidenz liegt bei 0,2–0,4/100.000/Jahr.

#### ■ Ätiologie und Pathogenese

Die HSV-Enzephalitis wird meist durch das HSV Typ 1 hervorgerufen. Es handelt sich um eine akute, hämorrhagisch-nekrotisierende Virusenzephalitis, die sich bevorzugt in Teilen des limbischen Systems im temporo- und frontobasalen Hirngewebe entwickelt (meist linkshemisphärisch früher als rechts). Neben einer hämatogenen Entstehung bei Virämie werden pathogenetisch die Reaktivierung persistierender HSV-Partikel in Nervenzellen und eine Virusausbreitung nach intrakraniell von der Schädelbasis über die Riechschleimhaut und den N. olfactorius (Fila olfactoria) diskutiert. Personen mit rekurrendem Herpes labialis sind nicht gehäuft gefährdet, eine Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) zu erleiden. Die HSV-Enzephalitis kommt sowohl bei Primärinfektionen als auch im Rahmen von rekurrenden Infektionen vor, mit oder ohne Haut-/Schleimhautbläschen. Die fokale HSVE ist typischerweise eine Erkrankung des immunkompetenten Patienten. Während die HSV-Typ 1 meist schwerwiegend und bedrohlich mit einer noch immer bei 70–80% liegenden Letalität unbehandelt verläuft, hat die HSV-Typ 2 eine gute Prognose und meist einen leichteren Verlauf.

#### ■ Klinik

Der HSV-Enzephalitis geht üblicherweise einige Tage lang ein unspezifisches »grippales« Prodromalstadium voraus, mit Fieber, Kopfschmerzen und Unruhe. Anschließend kommt es zu enzephalitischen Symptomen mit dem Leitsymptom der Bewusstseinsstörung und fakultativen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber und fokalen neurologischen Symptomen.

Das Leitsymptom der Enzephalitis ist die qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung, in der Mehrzahl der Patienten vergesellschaftet mit Fieber und Kopfschmerzen.

Bei den Bewusstseinsstörungen gibt es quantitative Bewusstseinsstörungen verschiedenen Grades (Somnolenz, Sopor, Koma), Orientierungsstörungen, psychotische Zeichen mit Agitation, paranoidem Erleben, inhaltlichen und formalen Denkstörungen, Halluzinationen, Antriebsmangel, Verlangsamung und andere. Kopfschmerzen und Fieber sind häufige Symptome, die bei der Mehrzahl der HSVE-Patienten auftreten, fakultativ kann es zu fokalneurologischen weiteren Ausfällen kommen, wie Hemi- oder Tetraparesen, zerebellaren Syndromen, Hirnstamm- oder Hirnnervenerstörungen, extrapyramidalen Bewegungsstörungen, Myoklonien, neuropsychologischen Ausfälle.

Die klinischen Symptome können fulminant progredient verlaufen, zu massiv erhöhtem Hirndruck führen und bis hin zur unkalen Herniation des mediobasalen Anteils des Temporalappens führen.

Unbehandelt nehmen diese Symptome innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen rasch zu und führen bei ca. 70% der Pati-

Die Abbildung kann an dieser Stelle nicht gezeigt werden, wir verweisen daher auf die Printversion

■ **Abb. 33.15** Diagnostisches Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen. *ASI* Antikörperspezifitätsindex; *PCR* Polymerase-Kettenreaktion; *HSV* Herpes-simplex-Virus; *VZV* Varicella-Zoster-Virus; *HIV* Human immu-

nodeficiency virus; *SSPE* subakute sklerosierende Panenzephalitis; *FSME* Frühsommer-Meningoenzephalitis; *LCM* lymphozytäre Choriomeningitis; *CMV* Zytomegalievirus; *JCV* JC-Virus. (Aus Diener et al. 2008)

enten zum Tod, bei den übrigen 30% in aller Regel zu schweren Defektzuständen.

#### ■ Diagnostik

Ein diagnostischer Algorithmus entsprechend den Leitlinien ist in ■ Abb. 33.15 skizziert.

Entscheidend ist, dass das diagnostische Stufenschema generell bei entzündlichen Enzephalitiden gilt, da man initial ein unspezifisches klinisches Krankheitsbild hat, bei dem es gilt, rasch die Differenzialdiagnose abzuklären, um dann möglichst bald spezifisch zu behandeln, nachdem man zunächst in der Notfallsituation – solange man den Erreger nicht kennt – auch polypragmatisch z. B. antiviral und antibakteriell behandelt.

#### ■ Anamnese

Die Begleitumstände der Anamnese geben unter Umständen wichtige Hinweise auf die Ätiologie. Nach Auslandsreisen nach Südostasien könnten Nipah- und Hendra-Virusinfektionen auftreten, in Nord- und Mittelamerika können Toga-Virusinfektionen auftreten, in Zentral- und Westafrika Lassa-Virusinfektionen, weltweit kommen Dengue-Virusinfektionen vor. Die immunsupprimierten Patienten sind häufiger anfällig für Zytomegalie-(CMV-) und Varicella-Zoster-Virus-(VZV-)Infektionen, nach Transfusion von Blutprodukten sowie Organtransplantati-

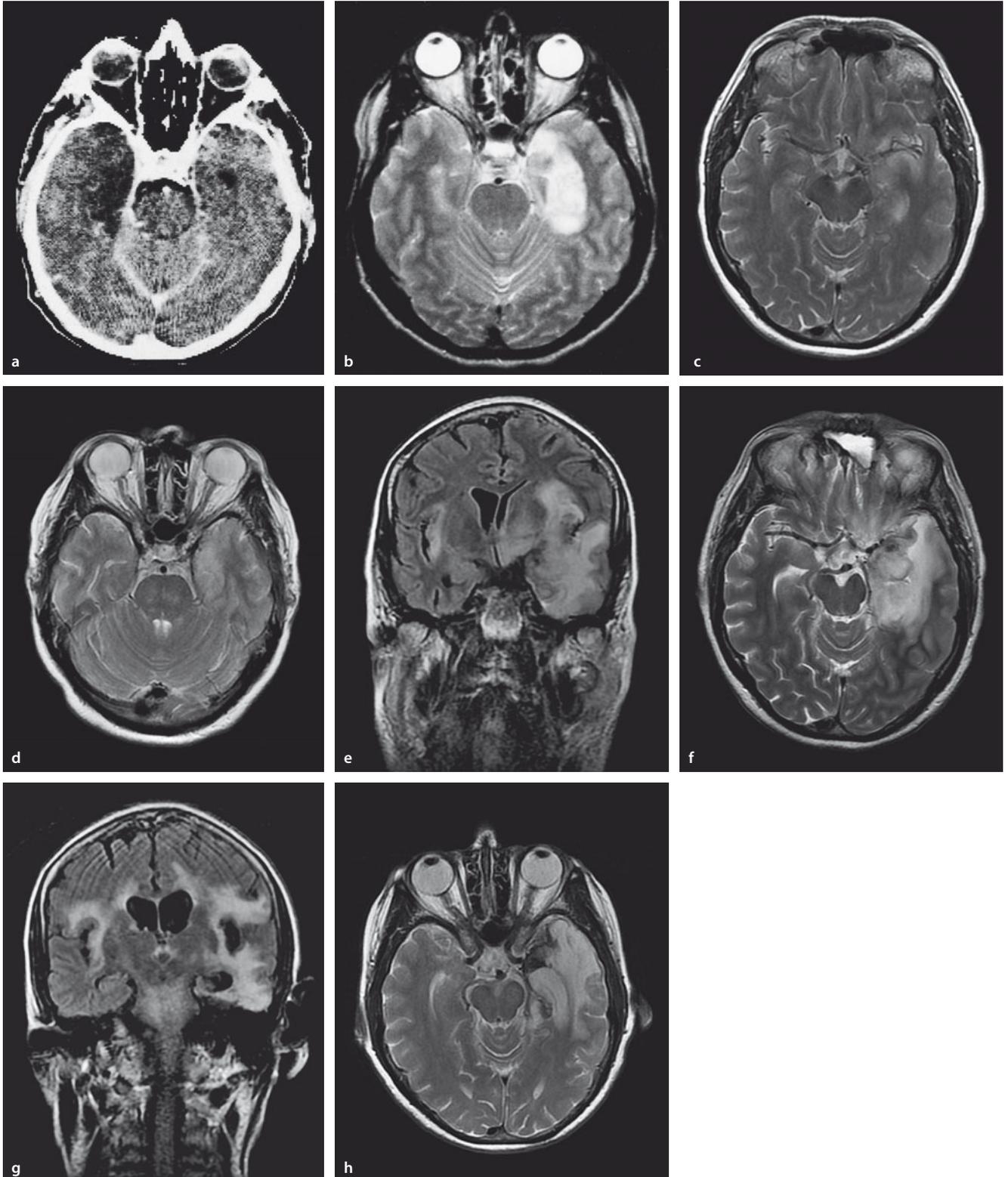
onen können HIV, Hepatitis-A-, -B-, -C-, CMV- und Parvovirus-19-Infektionen auftreten.

#### ■ Blutuntersuchungen

Die relative Lymphozytose bei gleichzeitig niedrigen Leukozyten ist charakteristisch für eine virale Infektion. Weiterhin ist typisch, dass – im Gegensatz zu bakteriellen Infekten – Procalcitonin immer unter 0,5 ng/ml liegt, hingegen aber das CRP auch bei viralen Infekten einmal erhöht sein und im Verlauf ansteigen kann.

#### ■ Lumbalpunktion

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist bei fehlenden Zeichen erhöhten Hirndrucks wesentlich für die Diagnosestellung der HSVE. Bei der HSV-Enzephalitis ist dieser schon frühzeitig pathologisch verändert. Es zeigen sich eine Pleozytose (30–300/μl, selten bis zu 1000/μl, meist lymphomonozytär, anfangs auch granulozytär), eine leichte bis mäßige Gesamteiweißerhöhung (0,6–1,5 g/l) und Zeichen der Störung der Blut-Liquor-Schranke (Albuminquotient pathologisch). Die **spezifische Immunantwort** im Liquor, d. h. eine ortsständige spezifische Immunglobulin(Ig)M- und später IgG-Produktion, kann (ebenso wie im Serum) erst ab etwa dem **7.–10. Tag** erwartet werden. Ein früher HSV-Nachweis kann aus dem Liquor mit Hilfe der **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR) gelingen. Diese



**Abb. 33.16a–h** a CT bei HSV-Enzephalitis mit rechtstemporalem dichtegemindertem Nekroseherd (5. Tag) (Prof. Dr. H. Hacker, Universitätsklinik Frankfurt, Institut für Neuroradiologie). b MRT axial, T2-gewichtet, bei HSV-Enzephalitis mit linkstemporalem Entzündungsherd (AKK, Essen). c,d MRT axial, T2-Wichtung bei Aufnahme mit entzündlich-ödematöser Schwellung temporal linksbetont (2. Tag der klinischen Symptomatik). e,f MRT transversal FLAIR-, axial T2-Sequenz mit deutlicher Zunahme der Entzündungszei-

chen, z. T. mit Einblutungen und Mittellinienverlagerung nach rechts (21 Tage nach Symptombeginn). g,h MRT transversal FLAIR-, axial T2-Sequenz. Residualzustand nach viralem Entzündungsprozess mit ausgedehnten gliotischen Veränderungen in beiden Großhirnhemisphären, links deutlicher als rechts mit temporalem Schwerpunkt (6 Monate nach Erkrankungsbeginn). (c–h mit freundl. Genehmigung von Prof. B. Kress, Neuroradiologie, Krankenhaus Nordwest Frankfurt)

PCR kann sich im Verlauf wieder negativieren, ist aber in der Regel in der Frühphase der Erkrankung positiv und der Goldstandard zur Diagnosesicherung der HSVE in der Akutphase. Falls die erste PCR negativ ist, klinisch aber der Verdacht auf eine HSVE besteht, sollte die HSV-PCR wiederholt werden. Bei chronischen Virusenzephalitiden ist in der Regel eine intrathekale Immunglobulinsynthese vorhanden. Der Antikörperspezifitätsindex beweist die Bildung HSV-spezifischer Antikörper und gilt als diagnostisch beweisend, wenn er  $\geq 1,5$  liegt, berechnet wird er nach der von Reiber und Lange eingeführten Formel.

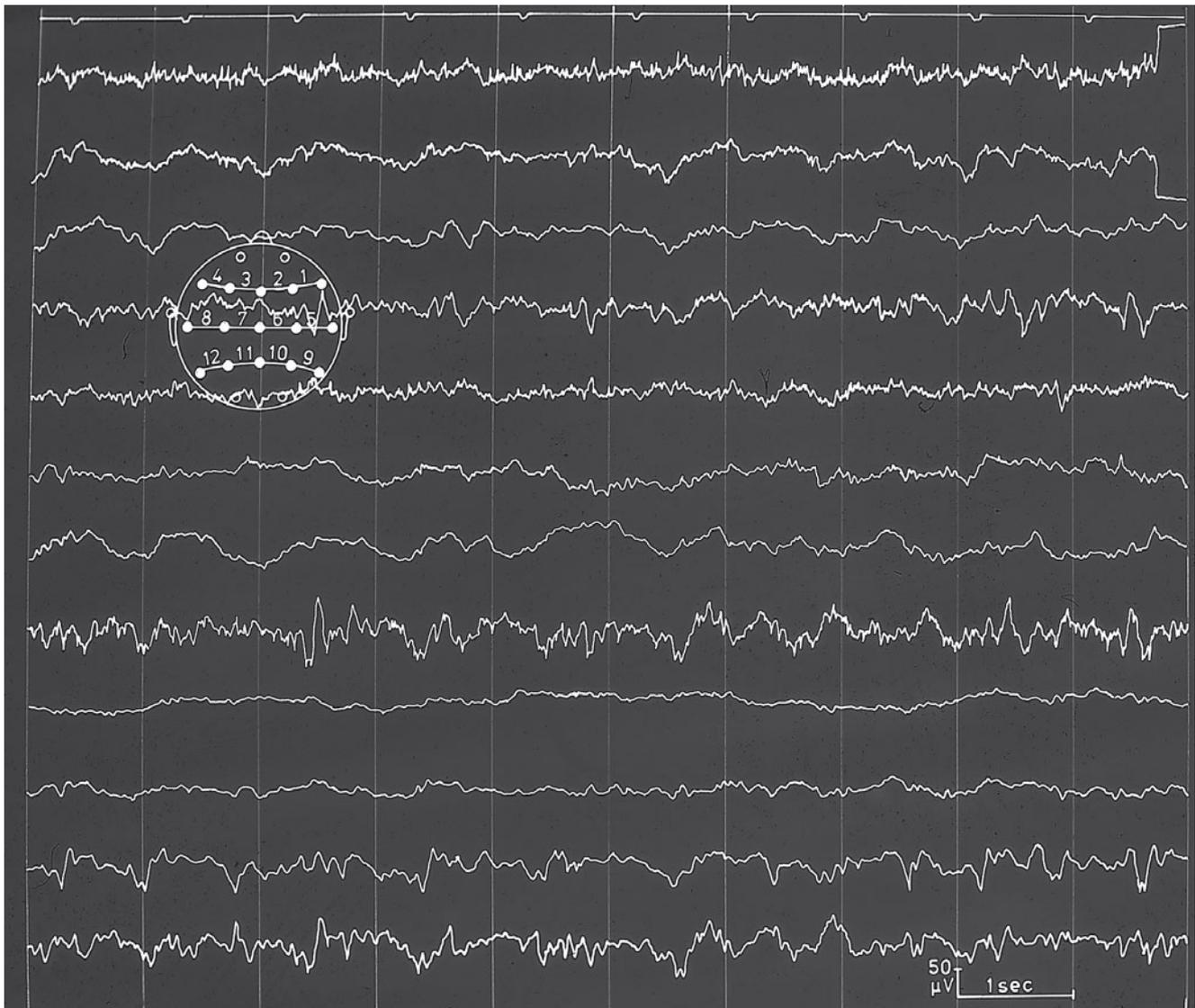
#### ■ ■ Bildgebende Verfahren

Die CT ist trotz der beschriebenen eindrucksvollen klinischen Symptomatik oft in den ersten 2–3 Tagen unauffällig. Meist erst am 4.–5. Tag bilden sich die typisch lokalisierten temporo- und frontobasalen paramedianen Dichteminderungen aus (■ Abb. 33.16a). Das MRT zeigt früher die Veränderungen bei der HSVE, dennoch gibt es keine hochspezifischen und auch bisher noch keine prognostisch hochsignifikanten MRT-Befunde. Bei Kon-

trastmittelgabe zeigt sich eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Die Läsionen können diffuse Einblutungen aufweisen. Die basalen Zisternen verschwellen im Verlauf zunehmend. Bei Untersuchung mit der MRT, die allerdings wegen der enzephalitischen Unruhe der Kranken bei den längeren kernspintomographischen Untersuchungszeiten meist technische Grenzen hat und oft eine Sedierung der Patienten verlangt, zeigen sich die frontotemporale Läsionen in den T2-gewichteten Bildern als hyperintense Areale bereits 1–2 Tage früher (■ Abb. 33.16b).

#### ■ ■ Elektroenzephalogramm

Das EEG ist bereits zu Beginn der neurologischen Symptomatik, also 1–3 Tage vor den bildgebenden Verfahren, pathologisch verändert (■ Abb. 33.17). Als Ausdruck des herdenzephalitischen Charakters der Erkrankung finden sich dabei neben einer **zunehmend schweren Allgemeinveränderung** schon früh die **Zeichen der fokalen Funktionsstörungen** frontotemporal und der **erhöhten** fokalen oder generalisierten zerebralen **Krampfbereitschaft** (rhythmische triphasische Wellen und  $\delta$ -Wellen, oft



■ Abb. 33.17 Pathologisches EEG bei HSV-Enzephalitis (3. Tag) mit verlangsamer Grundaktivität, linkstemporalem Herd und einzelnen steileren Abläufen

links früher als rechts). Im Falle eines unbehandelten Fortschreitens der HSV-Enzephalitis kommt es in späteren und prognostisch ungünstigen Stadien (ca. 6.–10. Tag) zur Ausbildung charakteristischer multifokaler **periodischer Komplexe**.

### ■ ■ Sonstige Diagnostik

Eine **Angiographie** ist bei Verdacht auf HSV-Enzephalitis nicht indiziert. Es finden sich allenfalls temporale Raumforderungszeichen.

Dank der PCR-Diagnostik ist die **Hirnbioptie** aus dem Temporallappen zum immunhistochemischen HSV-Nachweis heute obsolet.

### ■ Therapie

#### ■ ■ Therapie der ersten Wahl

Die virustatische Therapie mit **Aciclovir** sollte bei jedem Verdacht auf eine HSV-Enzephalitis so früh wie möglich einsetzen, um die prognostischen Chancen zu verbessern.

- ① — Die Standarddosierung beträgt 10 mg/kg KG alle 8 h über einen Zeitraum von 14(–21) Tagen.
  - Die Einzeldosis wird über einen peripheren oder zentralen Zugang als Kurzinfusion mit 100 ml physiologischer NaCl-Lösung verabreicht, wobei die Infusionszeit um 1 h liegen sollte.
  - Auf eine ausreichende allgemeine Flüssigkeitszufuhr muss zum Schutz der Nierenfunktion geachtet werden, bei Niereninsuffizienz muss die Dosis angepasst werden (■ Tab. 33.14).

In den meisten Fällen führt die Aciclovirgabe zu einer raschen Reduzierung des Antigennachweises im Liquor, so dass in den meisten Fällen innerhalb von 15 Tagen nach Beginn der Therapie die Liquor-PCR negativ ausfällt (Tyler 2004). Bei persistierend positiver Liquor-PCR sollte an eine zusätzliche oder alternative antivirale Therapie gedacht werden.

#### ■ ■ Therapie der zweiten Wahl

Bei Aciclovirallergie oder bei Aciclovirresistenz des HSV-Stammes kann die Vorläufersubstanz, das **Arabinosidmonophosphat (Vidarabin)**, versucht werden.

- ① — Die einmalige Initialdosis beträgt hierbei 10–20 mg/kg KG in 100 ml 5%iger Glukoselösung (oder kalziumfreier Elektrolytlösung) als Kurzinfusion von 20 min.
  - Anschließend wird insgesamt 10–14 Tage lang alle 12 h eine etwa 20-minütige Infusion mit 6–8 mg/kg KG in 100 ml 5%iger Glukoselösung gegeben.

Bei Vidarabin sind neben der geringeren Wirksamkeit die Nebenwirkungen zu beachten (Leber, Blutbild, gastrointestinale Blutungen, Verdacht auf Terato- und Mutagenität). Sehr selten ist eine Therapie mit Foscarnet nötig.

#### ■ ■ Allgemeine und adjuvante Therapiemaßnahmen

Die Behandlung eines Patienten mit einer HSV-Enzephalitis sollte zumindest in ihrer ersten Phase auf einer neurologischen

■ Tab. 33.14 Aciclovir-Dosierungsintervalle bei Patienten mit HSV-Enzephalitis und Niereninsuffizienz (10 mg Aciclovir/kg KG)

Dosierungsintervall	Kreatininclearance
Alle 8 h	>50 ml/min
Alle 12 h	25–50 ml/min
Alle 24 h	10–25 ml/min
Halbierte Dosis alle 24 h	<10 ml/min

Intensiv(überwachungs)station erfolgen, da manche Patienten sich besonders in den ersten Tagen der Erkrankung sehr rasch verschlechtern und mit intensivmedizinischer Hirndruckbehandlung bis hin in Einzelfallentscheidungen zur Hemikraniektomie bei massivem Hirndruck versorgt werden sollten. Beschrieben als Einzelfallentscheidung ist hier die Hemikraniektomie u. a., um auch die anspruchsvolle pflegerische Versorgung des Patienten zu gewährleisten. Bei Anfällen sollten die Patienten antikonvulsiv behandelt werden, die generelle prophylaktische Anfallsmedikation ist nicht indiziert. Thromboseprophylaxe bei immobilen Patienten sollte wie immer durchgeführt werden, die Gabe von Dexamethason ist tierexperimentell als günstig gezeigt worden, derzeit läuft zur Gabe von Dexamethason eine Studie (GACHE), jedoch kann generell vor Abschluss dieser Studie noch keine Empfehlung für Dexamethason gegeben werden.

#### ■ ■ Verlauf und Prognose

Durch den Einsatz von Aciclovir hat sich die Prognose der HSV-Enzephalitis grundlegend gebessert. Voraussetzung ist der frühe Therapiebeginn, d. h. sofort bei Auftreten herdenzephalitischer Zeichen. Die Letalität unbehandelter Patienten mit HSV-Enzephalitis konnte von etwa 70% (Tod durch zunehmenden Hirndruck am 10.–14. Tag) durch Aciclovir auf etwa 20–30% gesenkt werden. Ebenso ist die Zahl der Patienten, die schwere Schäden zurückbehalten, geringer, und mehr Patienten können die Erkrankung mit nur leichteren Residuen überleben (ca. 50%) (■ Abb. 33.18). Als Residualsymptomatik ist vor allem mit amnestischen Bildern, Restaphasien und einer persistierenden zerebralen Anfallsbereitschaft zu rechnen. Zu beachten ist, dass es bei einem kleinen Teil der Patienten nach überstandener HSV-Enzephalitis zu **Rezidiven** kommen kann, mit sekundärer klinischer Verschlechterung, erneut entzündlichen Liquorbefunden, Ansteigen der spezifischen mikrobiologischen Titer und positiver HSV-PCR. Diese Patienten müssen dann wieder nach den oben gegebenen Empfehlungen spezifisch mit Aciclovir behandelt werden. Wenn sich allerdings im späteren Krankheitsverlauf nach evtl. mehreren Aciclovir-Behandlungszyklen ein Übergang in ein chronisches Entzündungsstadium abzeichnet, mit persistierenden entzündlichen Liquorveränderungen, aber fehlenden mikrobiologischen Zeichen einer Reaktivierung (negative HSV-PCR), ist der Einsatz von Kortikosteroiden zu erwägen. Dies geschieht dann unter der Vorstellung der notwendigen Suppression eines durch die HSV-Enzephalitis angestoßenen autoimmunologischen Folgegeschehens.



■ **Abb. 33.18** CT: zystischer temporaler Defekt nach HSV-Enzephalitis

Leider ist auch nach Behandlung nur jeder Fünfte der Überlebenden in der Lage, wieder in seinen früheren Beruf zurückzukehren, so dass trotz der guten Erfolge der Aciclovirgabe die HSV-Enzephalitis eine immer noch lebensbedrohliche und schwerwiegende Erkrankung ist mit hoher Mortalität und auch Morbidität.

### Varicella-Zoster-Enzephalitis

Die tatsächliche Inzidenz der Herpes-(Varicella-)Zoster-Enzephalitis ist nicht bekannt. Gefährdet durch schwere Verläufe sind immunsupprimierte Patienten, CMV-seronegative Transplantatempfänger und Malignompatienten während einer Chemotherapie. Ein besonders hohes Risiko besteht für AIDS-Patienten im Stadium IV (Chorioretinitis). Neben der Enzephalitis sind Myelitiden und Radikulitiden typisch für Varicella-Zoster-Virus-(VZV-)Infektionen. Die durch das VZV hervorgerufene Enzephalitis ist ein seltenes, dann aber schweres Krankheitsbild. Sie ähnelt im klinischen Bild und in den zusatztechnischen Befunden der HSV-Enzephalitis. Die VZV-Enzephalitis tritt in 1–2 von 10.000 Fällen einer VZV-Infektion auf, meist 1–2 Wochen nach dem typischen Exanthem. Gelegentlich kann sie dem Exanthem auch um bis zu 3 Wochen vorausgehen. Die Erkrankung tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf. Bei einem Teil der Patienten kann eine im Vordergrund stehende **zerebellare Symptomatik** den klinischen Verdacht auf den zugrunde liegenden Erreger lenken. Bei der VZV-Vaskulitis können sowohl die großen Gefäße betroffen sein, wie auch – häufiger bei immunkompromittierten Patienten die kleineren Gefäße – entsprechend ist es möglich, dass eine akute VZV-Vaskulitis des Gehirns sich mit einer infektiös zu erklärenden Schlaganfallsymptomatik bemerkbar macht, die letztlich nur durch die Liquoruntersuchung erkannt werden kann.

Die kraniale MRT zeigt neben multiplen Läsionen in der weißen Substanz ischämische und hämorrhagische Läsionen mit Kontrastmittel-Enhancement. Ein normales EEG im Akutstadium spricht gegen die Diagnose. Die EEG-Veränderungen können bis zu einem Jahr persistieren. Wenn es sich (ungewöhnli-

■ **Tab. 33.15** Therapieoptionen bei CMV-Enzephalitis

Substanzen	Dosierung
Ganciclovir	10 mg/kg KG/Tag
Foscarnet	180 mg/kg KG/Tag

cherweise) um die Komplikation einer peripheren Zoster-Erkrankung handelt, ausgehend von einem radikulären Anfangsbefund, geben die typischen Hauteffloreszenzen und Schmerzen den entscheidenden diagnostischen Hinweis. Der Anstieg der **spezifischen VZV-IgM- und später IgG-Titer** ist erst ab dem **7.–10. Tag** zu erwarten; die frühe virologische Klärung ist nur durch eine positive PCR möglich. Da sich die Behandlung der VZV-Enzephalitis nicht von derjenigen der HSV-Enzephalitis unterscheidet, hat die diagnostische Unsicherheit in der Anfangsphase der Erkrankung keine praktisch-klinische Bedeutung. Die Prognose der VZV-Enzephalitis ist primär etwas günstiger als die der HSV-Enzephalitis. Die radikulären Zostererkrankungen sowie die Zostermyelitis, -meningitis und -vaskulitis werden an anderer Stelle besprochen.

### Zytomegalievirusenzephalitis

Enzephalitiden mit Zytomegalievirus (CMV) – mit oder ohne CMV-Retinitis – sind nur bei **abwehrgeschwächten Patienten** zu erwarten, d. h. beispielsweise bei Patienten mit Malignomen und Chemotherapie, immunsupprimierten Transplantatempfängern und HIV-Kranken. Die Diagnose einer nekrotisierenden CMV-Enzephalitis ist ohne Hirnbiopsie intra vitam schwierig, kann aber mikrobiologisch versucht werden (serologisch in Serum und Liquor oder durch die **CMV-Polymerasekettenreaktion**). Der spezifische Antikörperindex ist bei akuter CMV-Enzephalitis hochspezifisch, kann allerdings als Liquornarbe auch längere Zeit fortbestehen. Mit **Ganciclovir** (1. Wahl) und **Foscarnet** stehen therapeutisch wirksame Substanzen zur Verfügung (■ Tab. 33.15). Hierbei wird Ganciclovir 5 mg/kg/KG alle 12 h i.v. über einen Zeitraum von 14–21 Tagen verabreicht. Foscarnet wird 2-mal/Tag 90 mg/kg/KG über 2–3 Wochen appliziert. Eine meist lebenslange Erhaltungstherapie einer CMV-Infektion im Rahmen einer AIDS-Erkrankung ist zur Rezidivprophylaxe notwendig.

### Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis (EBV)

Zerebrale Beteiligungen bei EBV-Infektionen sind meist gutartig.

Das EBV ist ein Herpesvirus, welches verschiedene neurologische Manifestationen verursachen kann (Meningitis, Enzephalitis, AIDS-assoziiertes ZNS-Lymphom, Myeloradikulitis und Enzephalomyeloradikulitis). Die neurologischen Erscheinungen der EBV-Infektion treten meistens als Komplikationen der infektiösen Mononukleose (in ca. 5–7% der Fälle. Die Inzidenz der infektiösen Mononukleose selbst liegt bei ca. 8/1000).

Die klassischen Symptome einer infektiösen Mononukleose sind Fieber (76%), Pharyngitis (82%) sowie Lymphknotenschwellungen (94%) und Splenomegalie (52%). Neurologische Symptome können sich vor, während und nach den klassischen Symptomen manifestieren (Corssmit et al. 1997). Die EBV-Enzephalitis kann als Meningoenzephalitis, Zerebellitis (insbeson-

dere bei Kleinkindern) und Hirnnervenausfall in Erscheinung treten. Es wurden auch polio-ähnliche Krankheitsbilder beschrieben (Wong et al. 1999). Schwere Krankheitsverläufe kommen insbesondere bei Kleinkindern und immunsupprimierten Patienten vor. Kontrollierte Studien zur Behandlung der EBV-Enzephalitis fehlen. Neben Aciclovir kann auch Ganciclovir gegeben werden.

### Enterovirusenzephalitis

Eine Reihe von Enteroviren (ECHO- und Coxsackie-Viren) können im Einzelfall, neben der Durchfallsymptomatik bzw. pharyngitischen Beschwerden oder Muskelschmerzen, zu einer begleitenden Enzephalitis führen, die klinisch unter dem Bild einer exogenen Psychose mit Bewusstseinstörung, epileptischen Anfällen sowie extrapyramidalen und zerebellaren Symptomen verlaufen kann. Die Diagnose wird durch den **Virusnachweis im Stuhl** gestellt. Die Symptomatik bildet sich in der Regel langsam wieder zurück; Residualsymptome sind selten. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Bei potenziell lebensbedrohlichen Verläufen kann das Präparat **Pleconaril** verabreicht werden. Pleconaril ist ein oral applizierbares Virostatikum, das die Replikation von Viren durch einen kapsidbindenden Mechanismus hemmen kann. Eine große Post-hoc-Analyse zeigte, dass Pleconaril den Verlauf der Infektion bei milden Erkrankungsformen lediglich minimal beeinflussen kann, wohingegen Patienten mit einem schweren Verlauf davon profitieren können. Allerdings gibt es hier bisher keine Zulassung für die Meningoenzephalitis, da Wirksamkeitsstudien bisher fehlen.

### Mumpsenzephalitis

Vor allem bei Mumpserkrankungen im Erwachsenenalter kann es neben der Parotitis selten zur Entwicklung einer **Mumpsorchitis** oder einer **Mumpsmeningoenzephalitis** kommen. Klinisch manifestiert sich die Enzephalitis mit Bewusstseinsstörungen, zentralen Paresen, Myoklonien und extrapyramidal-motorischen Störungen. Die Diagnose wird durch das **typische klinische Bild** der Parotitis und die **spezifischen serologischen Titeranstiege** gestellt. Die Erkrankung verläuft meist eher kurz und relativ gutartig. Eine gesicherte spezifische Therapie ist nicht bekannt, und eine Wirkung von Immunglobulinpräparaten ist nicht durch Studien belegt.

### Rötelnenzephalitis

Die Rötelnkrankung mit ihrem feinfleckigen Exanthem und den Lymphknotenvergrößerungen im Nackenbereich führt in seltenen Fällen – nach einer Latenz von einigen Tagen nach Exanthemausbruch – auch zu einer Enzephalitis. Das klinische Bild ist bunt und umfasst Bewusstseinstörung bis hin zum Koma, Krampfanfälle, Herdzeichen, Hirnnervenparesen, ataktische und hyperkinetische Syndrome sowie Tremor. Die Prognose ist zweifelhaft: 6–20% der Patienten sterben (vor allem **schwere Bewusstseinsstörungen** und **epileptische Anfälle** zeigen einen **ungünstigen Verlauf** an). Bei den übrigen Patienten ist eine schnelle Erholung möglich. Die Diagnose wird durch das **Exanthem**, das **entzündliche Liquorsyndrom** und die **typische nachfolgende Serologie** gestellt. Eine gesicherte spezifische Therapie ist nicht bekannt; die Wirksamkeit von Immunglobulinpräparaten ist nicht durch Studien belegt.

### Lymphozytäre Choriomeningitis

Die Infektion mit dem Virus der lymphozytären Choriomeningitis (LCM) wird in der Regel durch Schmierinfektion von **Goldhamster** oder **Hausmäusen** übertragen. Meist verläuft die Erkrankung mit langer Prodromalphase und »grippeartig«, seltener als Meningitis; noch seltener kann es aber zu schweren hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalitiden kommen, die meist letal enden. Wenn die Erkrankung günstiger verläuft, zieht sich die Rekonvaleszenz über sehr lange Zeiträume hin. Die Diagnose erfolgt durch indirekten serologischen Antikörpernachweis in Serum und Liquor. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

### Rabies (Lyssa)

Die Tollwut wird durch den Bisskontakt (über Speichel) mit einem infizierten (verhaltensgeänderten, meist auffallend wirkenden) Tier übertragen. Die Inkubationszeit ist variabel und reicht von 2 Wochen bis zu 4 Monaten und länger. Je näher die Eintrittsstelle des Virus zum ZNS liegt, umso kürzer ist die Inkubationszeit. In seltenen Fällen sind auch Inkubationszeiten von Jahren beschrieben. Das Virus erreicht über sensible Nerven zentripetal das ZNS. Klinisch leiden die Patienten unter starken Schmerzen in der betreffenden Extremität, die von der Bissstelle ihren Ausgang nehmen. Neuropathologische **Prädilektionsorte** der Lyssaenzephalitis sind das **Di- und Mesenzephalon** sowie das **limbische System**, wodurch sich das typische klinische Bild erklärt. Charakteristisches histologisches Zeichen der Lyssaenzephalitis sind die **Negri-Einschlusskörperchen**. Die Patienten zeigen klinisch hauptsächlich **psychopathologische Veränderungen** mit zunehmender Überempfindlichkeit gegen Sinnesreize, Wesensänderung, Aggressivität und Vigilanzstörungen. Ein weiteres charakteristisches Symptom ist die »**Hydrophobie**« der Patienten, die durch schmerzhaftes Krampfen der Schlundmuskulatur bei Schluckversuchen zu erklären ist. Diagnostisch am sensitivsten sind die Konjunktivaltupfpräparate, auch Hautbiopsien und Proben aus Speichel, Tränen und Liquor können dem Erregernachweis mittels Neutralisationstest, RFFIT (»rapid fluorescent focus inhibition test«) dienen. Während der Inkubationszeit ist keine Rabiesdiagnostik möglich. Für die Behandlung der Rabies gibt es Empfehlungen der WHO, die sich am Maß der Exposition (Belecken der Haut oder Biss) sowie am Zustand des verdächtigen Tieres (akut und nach 10 Tagen Beobachtung) orientieren (Tab. 33.16). Grundsätzlich stehen Sera für eine aktive (1 ml Tollwut-HDC-Vakzine i.m. an den Tagen 0, 3, 7, 14, 30 und 90) und eine passive Immunisierung (Tollwutimmenserum, 20 IE/kg KG, 50% i.m., 50% um Bissstelle) zur Verfügung.

Die Mortalität ist extrem hoch, wobei bisher lediglich von 6 Überlebenden nach Tollwutinfektion berichtet worden ist. Dabei wurde 2004 ein damals 15-jähriges Mädchen mit Rabies infiziert, das ohne vorherige Vakkzination oder Erhalt einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) die Erkrankung ohne schwerwiegende dauerhafte Folgeschäden überlebte. Therapeutisch wurde dabei eine Analgosedierung bei der Patientin durchgeführt, welche mit antiviraler Medikation kombiniert wurde (Hu et al. 2007). Ein Kausalzusammenhang zwischen dieser eher experimentellen Therapie und dem erfreulichen Ausgang wird vermutet, ist aber bisher nicht belegt.

**Tab. 33.16** Impfvorgehen (WHO-Empfehlungen) bei Tollwut oder Tollwutverdacht

Expositionsform	Situation des Tieres		Empfohlene Therapie
	Initial	Erste 10 Tage	
Kein sicherer direkter	Tollwütig		Keine
Kontakt, keine Verletzung			
Hautleckkontakt, Kratzwunde, leichter Biss an bedeckter Körperstelle	Verdacht auf Tollwut	Gesund	AI, ggf. Abbruch nach 5 Tagen
		Tollwütig	AI sofort, PI nach Tollwutdiagnose
	Tollwütig		PI und AI
Schleimhautleckkontakt, große bzw. mehrere Bisse	Tollwütig oder Verdacht auf Tollwut oder Tier nicht greifbar		PI und AI, ggf. Abbruch nach 5 Tagen, wenn Tier gesund

AI aktive Immunisierung, PI passive Immunisierung.

### »Emerging-Virus-Infektionen« Nipah-Virus-Enzephalitis

Diese relativ neue Erkrankung wird durch den sog. Nipah-Virus, zu der Gattung der Henipaviren zählend, ausgelöst. Henipaviren gehören zur Familie der Paramyxoviren.

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Im malayischen Dorf Nipah trat die Erkrankung erstmals 1998/1999 auf mit zeitnahe Übergreifen auf Singapur. Seither wurden 12 weitere Ausbrüche, allesamt in Süd(ost)asien beschrieben und bis dato 265 Fälle mit Enzephalitis registriert.

Ausschließlich Schweinezüchter oder Personen, die Tätigkeiten verrichteten, bei denen sie direkten Kontakt mit Schweinen hatten, wurden initial angesteckt und die Vermutung damit nahegelegt, dass Exkremente dieser infizierten Tiere (Tröpfcheninfektion, nasale Sekrete) und deren krankes Gewebe die Infektionsquelle für den Menschen darstellen. Durch Keulung von nahezu einer Million Tiere in Schweinezuchtbetrieben versuchten die Behörden den Ausbruch einzudämmen.

In den aktuelleren Ausbrüchen von 2001 bis 2004 in Bangladesch und in Indien konnten in vielen Fällen keine Tierexpositionen als mögliche Infektionsquelle nachgewiesen werden, so dass eine Mensch-zu-Mensch-Transmission in Betracht gezogen werden muss (Chadha et al. 2006; Gurley et al. 2007).

Man geht derzeit davon aus, dass Fledermäuse der Gattung **Chiroptera** das natürliche Reservoir für den Nipah-Virus bilden und Nipah selbst am ehesten durch den Urin der Fledermäuse verbreitet wird (Tan 2002).

#### ■ Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 4–45 Tage. Bei Schweinen verläuft die Infektion in der Regel relativ mild. Bei Menschen können

Verläufe von einer asymptomatischen Infektion bis hin zu einer letalen Enzephalitis vorkommen. Anfangs wird über grippeähnliche Beschwerden mit Fieber, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen und Myalgien geklagt. Dies kann nach etwa 3–14 Tagen von Schwindel, Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma, fokale-neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen, vegetativen Entgleisungen und Atemregulationsstörungen gefolgt werden – allesamt Anzeichen einer Enzephalitis (Lee 1999).

Die Mortalität ist mit 73% sehr hoch.

#### ■ Diagnostik

Durch Nachweis von Serum-AK, Liquor-PCR und Anzüchtung in Zellkulturen aus Serum, Liquor, Rachenflüssigkeit oder Urin wird die Diagnose der Nipah-Virusinfektion gestellt.

In der kraniellen MRT der betroffenen Patienten konnten multiple hyperintense Läsionen subkortikal und im Marklager in den T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen nachgewiesen werden. EEG-Untersuchungen zeigten in der Regel entweder schwere Allgemeinveränderungen oder periodische Slow-wave-Komplexe auf.

#### ■ Therapie

Die Behandlung erfolgt in erster Linie intensivmedizinisch symptomatisch und supportiv, wobei die Hälfte der Patienten einer assistierten mechanischen Beatmung bedarf. Eine spezifische antivirale Therapie existiert derzeit nicht.

Bossart et al. (2009) berichteten vor kurzem den erfolgreichen Einsatz eines spezifischen humanen monoklonalen Antikörpers m102.4, mit dem es gelang, ein mit dem Nipah-Virus infiziertes Frettchen vor einer tödlichen Erkrankung zu bewahren. Möglicherweise könnte hiermit ein wirksamer Therapieansatz bevorstehen, wobei dies jedoch noch durch klinische Studien untersucht werden muss.

Andererseits trübte eine kürzlich publizierte Arbeit (Freiberg et al. 2010) die Hoffnung, dass der in vitro erfolgreich nachgewiesene kombinierte Einsatz des Antimalariamittels Chloroquin mit dem Virostatikum Ribavirin den tödlichen Verlauf der Erkrankungen von sowohl Nipah-Virus- als auch Hendra-Virus-infizierten Hamstern (s. unten) in vivo nicht aufhielt.

Es wird angenommen, dass Nipah auf hämatogenem Wege ins ZNS gelangt und dass die initialen neurologischen Symptome sowohl Ausdruck einer multifokalen Vaskulitis mit daraus resultierenden multizentrischen Thrombosen als auch der direkten Virusinfektion sind. Der Nachweis einer systemischen Vaskulitis assoziiert mit Thrombosen und parenchymalen Nekrosen insbesondere im ZNS bei von Nipah-Enzephalitis verstorbenen Patienten begründet diese Annahme.

### Hendra-Virus

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Der Hendra-Virus gehört ebenfalls wie der Nipah-Virus zu den Paramyxoviren und ist nach dem Ort des erst dokumentierten Ausbruchs in Hendra 1994, einem Vorort von Brisbane-Australien, benannt.

Anfänglich wurde er auch »equine morbillivirus« genannt, da eine morphologische Ähnlichkeit mit dem Masernvirus besteht. Hieraus kann man bereits ableiten, dass dieser Erreger eine

Infektion zunächst bei Pferden verursacht hat. Durch direkte Exposition mit Gewebe und Sekretionen (z. B. Urin) infizierter Pferde wurden auch bislang 3 Menschen mit diesem Virus angesteckt, wovon 2 hiervon verstarben.

Flughunde der Gattung *Pteropus* in Australien bilden das natürliche Reservoir des Hendra-Virus (Halpin et al. 2000) und kommen dort weit verbreitet in den nördlichen und östlichen Teilen des Landes vor.

#### ■ Klinik

Klinisch zeigten die bisher wenig dokumentierten humanen Fälle Infekte der oberen Atemwege mit schweren grippeähnlichen Symptomen. Einer der beiden verstorbenen Patienten wies außerdem eine interstitielle Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, Nierenversagen, Thrombosen und schließlich Herzstillstand auf. Der Verlauf des zweiten Todesopfers verlief primär »neurologisch«, indem zunächst eine aseptische Meningitis mit einer neutrophilen Pleozytose im Liquor (183 Zellen) im Vordergrund stand. Hiervon kam es zunächst zu einer vollkommenen Genesung. Jedoch entwickelte der Patient etwa ein Jahr später eine Enzephalitis, an der er nach weiteren 25 Tagen stationärer Behandlung verstarb. Führende Symptome dabei waren Krampfanfälle, Stimmungsschwankungen, Bewusstseinsstörungen, Fieber, Hemiplegie und Hirnstammsymptome.

#### ■ Diagnostik und Therapie

Diagnostisch konnten hierbei im Liquor eine lymphozytäre Pleozytose (~150 Zellen) sowie in der cMRT progressive bilaterale multifokale hyperintense Läsionen im subkortikalen Marklager aufgezeigt werden. Im Serum konnten IgG- und IgM-Antikörper gegen Henipaviren sowie Henipavirusantigen im Hirngewebe nach Autopsie mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden.

Eine spezifische Therapie existiert bislang nicht.

#### Chikungunya-Fieber

Der Chikungunya-Virus (CHIK) zählt zu der Gattung der Alphaviren aus der Familie der *Togaviridae* – gehört aber auch zu den Arbovirosen- und wird durch den Stich von infizierten Stechmücken (Primärvektor *Aedes aegypti*, aber auch *Aedes albopictus* [asiatische Tigermücke]) auf den Menschen übertragen.

#### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Der erste Ausbruch der Erkrankung wurde 1953 in Tansania dokumentiert mit anschließender Ausbreitung nach Indien und Südostasien. In den Jahren 2005–2006 kam es zu einer noch nie dagewesenen Epidemie auf der Insel La Réunion im indischen Ozean (östlich von Madagaskar) mit über 260.000 Fällen – mehr als einem Drittel der Gesamtbevölkerung (Pialoux G et al. 2007] – am ehesten durch eine neue Variante verursacht (Parola et al. 2006). Kurz darauf im Jahre 2007 wurden in Ravenna, Italien mehr als 200 Fälle mit CHIK dokumentiert, wobei der Virus wahrscheinlich durch einen Indien-Reisenden eingeführt worden ist.

#### ■ Klinik

Der Verlauf der Erkrankung ist mit dem anderer Arbovirosen (Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber) zu vergleichen, wobei jedoch

keine hämorrhagischen Verläufe in der Literatur bisher erwähnt wurden. Zu Beginn kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen zu abrupt einsetzendem Fieber, schweren Arthralgien und Gelenkschwellungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Charrel et al. 2007).

Neuere Publikationen (Ciampi de Andrade et al. 2010) legen die Vermutung nahe, dass das Chikungunya-Fieber nicht – wie bisher angenommen – einen monophasischen Verlauf nimmt, sondern offenbar auch chronische Schmerzsyndrome verursachen kann.

Neurologische Komplikationen durch CHIK sind glücklicherweise selten. Während der Epidemie in La Réunion wurden bei älteren Menschen und Neugeborenen mehrere Enzephalitisfälle, gekennzeichnet von Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen sowie von motorischen und sensorischen Ausfällen, beschrieben, wobei die Mortalität in diesen Fällen 10% betrug.

#### ■ Diagnostik und Therapie

Die Diagnose erfolgt in der Regel durch den Nachweis der Serum- bzw. Liquor-Antikörper, IgG und IgM. Spezifische Pathologika durch neuroradiologische Untersuchungen konnten nicht nachgewiesen werden. Es existieren derzeit weder eine Impfung noch eine spezifische Therapie. Die Behandlung bleibt symptomatisch.

»Chikungunya« leitet sich übrigens aus dem Kisuaheli ab und steht für starkes Krümmen – eine Anspielung auf die gebeugte Haltung der Patienten, die auf die starken Gelenkschmerzen zurückzuführen ist.

### 33.3.2 Chronische Enzephalitiden

Atypische chronische Enzephalitiden (»Prionerkrankungen«) wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Kuru oder das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, werden in ► Abschn. 33.6 besprochen.

#### Subakute sklerosierende Panenzephalitis

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine Paramyxoviruserkrankung mit charakteristischem neuropathologischen Bild. Sie hat als Slow-virus-Erkrankung eine lange Latenzperiode vor Krankheitsbeginn (durchschnittlich 7 Jahre) und einen protrahierten späteren Verlauf. Sie tritt sporadisch mit einer Inzidenz von ca. 1:1 Mio./Jahr auf und bevorzugt das Jugendalter und das männliche Geschlecht. Meist hatten die Patienten in den Jahren vor Krankheitsausbruch eine Maserninfektion. Es handelt sich hierbei um eine persistierende Entzündung der grauen und weißen Substanz durch einen offenbar einheitlichen Masernvirusklon. Bei SSPE-Patienten konnten Mutationen im F- und M-Gen des Masernvirus festgestellt werden, wobei kein replikationsfähiges Virus isoliert werden konnte.

Die Erkrankung verläuft in mehreren Stadien, die in der folgenden ► Übersicht aufgeführt sind.

### Klinische Charakterisierung der SSPE-Stadien

- Stadium I  
Psychopathologisches Stadium mit Störungen v. a. von Gedächtnis, Sprache, Persönlichkeit und Affektivität
- Stadium II  
Stadium fokalneurologischer Befunde mit Rigor, Myoklonien (8–12/min), Hyperkinesen und Krampfanfällen
- Stadium III  
Spätstadium mit allgemeiner rigorartiger Tonuserhöhung, Hirnnervenstörungen und vegetativen Krisen, später zunehmender Bewusstseinstörung bis zum Koma

Die Gesamtdauer der Erkrankung beträgt im Mittel  $\frac{1}{2}$  bis  $>2$  Jahre, mit großen Schwankungen im Einzelfall und Zunahme mit dem Alter. Die bildgebende Diagnostik ergibt progrediente regressiver Veränderungen. Das EEG kann typische periodische  **$\delta$ -Wellenkomplexe** hoher Amplitude zeigen (Radermecker-Komplexe, Perioden von 5–8 s und partielle Übereinstimmung mit klinischen Myoklonien), z. T. auch paroxysmale steilere Elemente. Die chronisch-entzündlichen Liquorveränderungen zeigen eine **autochthone Produktion von Masern-IgG** an. Eine wirksame Behandlung ist nicht bekannt. Die wichtigste Differenzialdiagnose sind die Leukodystrophien des Kindesalters, auch eine Rötelnvirus-Panenzephalitis kann klinisch ähnlich verlaufen. Der Verlauf endet letal innerhalb von 1–3 Jahren.

### Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine subakute demyelinisierende Erkrankung der weißen Substanz, die gebunden an eine **Immunschwäche** des Patienten auftritt (Chemotherapie bei Malignomen/Leukosen, Immunsuppression bei Transplantierten, HIV-Krankheit) und durch Papovaviren (SV-40-Virus) ausgelöst wird. Das verursachende Virus wird auch **JC-Virus** genannt, nach den Initialen des erstbeschriebenen PML-Patienten. Die Erkrankung verläuft je nach Entwicklung der Immunitätslage über Monate bis Jahre und führt zum Tod des Patienten. Es können, je nach Verteilung des leukenzepthalopathischen Prozesses, zahlreiche neurologische Symptome gefunden werden: progredientes hirnrorganisches Psychosyndrom, visuelle Störungen, Paresen, extrapyramidale und Hirnstamm-syndrome, zerebellare Syndrome, Krampfanfälle. JC-PCR im Serum und Liquor möglich. Therapieversuch mit Cidofovir. Bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, aber auch bei der Behandlung der multiplen Sklerose sind z. B. nach der Gabe von Natalizumab, aber auch Rituximab und Mitoxantron Fälle von PML aufgetreten. Hier konnte teilweise auch durch eine Plasmapherese der klinische Verlauf dieser häufig tödlich verlaufenden Erkrankung günstig beeinflusst werden.

#### 33.3.3 Parainfektöse Enzephalitis

Bei verschiedenen Viruserkrankungen kann es zu einer parainfektösen Enzephalitis kommen (perivenöse, zellulär vermittelte, entzündliche Immunreaktion). Sie ist klinisch in der Regel nicht

von einer direkt erregerbedingten Enzephalitis zu unterscheiden. Die Patienten klagen über Kopfschmerzen und zeigen Fieber, Bewusstseinstörung, Meningismus und evtl. neurologische Herdsymptome und Krampfanfälle. Bei anderen Patienten stehen als Variante Hirnstammsymptome ganz im Vordergrund (**Bickerstaff-Enzephalitis**, meist jüngere Patienten), bei einer dritten Gruppe polyradikulitische Zeichen. Beim **Miller Fisher-Syndrom** schließlich handelt es sich um die Kombination einer Hirnstammenzephalitis mit einer Polyradikulitis. Parainfektöse Enzephalitiden sind nach **Maserninfektionen** (1:1000) und seltener nach **Influenza-, Pocken-, Pertussis-, Röteln-, EBV- und VZV-Infektionen** beobachtet worden. Der Liquorbefund kann leichte entzündliche Veränderungen zeigen, die bildgebende Diagnostik Zeichen des Hirnödems. Das EEG ist regelmäßig allgemein-, z. T. zusätzlich herdförmig oder paroxysmal verändert. Die Differenzialdiagnose umfasst vaskuläre Hirnerkrankungen (arteriell und venös), Intoxikationen, Tumoren und psychiatrische Krankheitsbilder. Die vorausgegangene Infektionskrankheit stellt einen wichtigen anamnestischen Hinweis dar. Es liegen keine einheitlichen Empfehlungen zur **Therapie** solcher parainfektösen Enzephalitiden vor. In einem Teil der Fälle soll sich die Gabe von Kortikosteroiden günstig ausgewirkt haben. Ansonsten wird man sich auf die symptomatische Therapie (z. B. von Krampfanfällen) sowie die notwendige Intensivpflege beschränken müssen. Die **Prognose** ist für die zerebralen Verlaufsformen am ungünstigsten (bis 20% Letalität), während sie für zerebellare und noch mehr für Hirnstammenzephalitiden besser ist, z. T. mit vollständiger Remission.

#### 33.3.4 Postvaksinale Enzephalitis

Als seltene Komplikationen sind nach Schutzimpfungen gegen virale Erkrankungen enzephalitische Krankheitsbilder beobachtet worden, am häufigsten (1:10.000–1:30.000) nach **Pockenschutzimpfung**, seltener nach **Grippeimpfungen** (1:1 Mio.) und nach **aktiver Immunisierung gegen Tollwut**. Die Prognose dieser postvaxinalen Enzephalitiden ist unterschiedlich, am ungünstigsten nach der Pockenimpfung (bis 30% Letalität und mehr).

#### 33.3.5 Pilzenzephalitiden

Pilzenzephalitiden treten bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt auf. Die Pilzbesiedelung ist auch außerhalb des Nervensystems zu finden (Respirations-, Verdauungs-, Genitaltrakt und Haut). Eine charakteristische neurologische Symptomatik weisen sie nicht auf, vielmehr hängt das klinische Bild vom Ausmaß und der Lokalisation des Pilzbefalls ab. Meistens verläuft die Pilzerkrankung am Nervensystem als **basale granulomatöse Meningitis**. In bestimmten Fällen kann es aber auch zu einem granulomatösen Hirnbefall mit multipler Abszessbildung im Marklager kommen. Häufigste Mykosen in Westeuropa sind Erkrankungen durch **Candida albicans**, **Cryptococcus sp.** und **Aspergillus sp.** Der Liquor ist entzündlich verändert mit erniedrigten Zucker- und erhöhten Laktatwerten. Die Diagnose wird mikrobiologisch durch mikroskopischen (Tu-

schepräparat) und/oder kulturellen Pilznachweis sowie durch serologische Reaktionen (Serum und Liquor) gestellt. Bei der ZNS-Aspergillose ist häufig ausschließlich durch eine Biopsie die Diagnose zu stellen, die unbehandelt eine Mortalität von 40–50% hat. Die Therapie erfolgt weitgehend einheitlich mit einer Kombination aus **Amphotericin B** (0,5 mg/kg KG/Tag, nach Testdosis!) und **Flucytosin** (150 mg/kg KG/Tag). Beide Substanzen weisen eine **erhebliche Toxizität** auf (Nephro- und Myelo- bzw. Myelo- und Hepatotoxizität). Ein wichtiges neueres Pilzmittel stellt für neurologische Indikationen das **Fluconazol** dar (200–800 mg/Tag), das wesentlich besser verträglich ist. Fluconazol kann aber die klassischen Pilzmittel in der neurologischen Initialtherapie nicht ersetzen, sondern allenfalls ergänzen, da sein Wirkungseintritt für die Behandlungseinleitung zu langsam ist. Voriconazol, Itraconazol sind ebenfalls für die Aspergillose zugelassen. Bei Unverträglichkeit gegen diese Substanzen ist auch Caspofungin sowie Posaconazol. Umgekehrt stellt die **antimykotische Rezidivprophylaxe** nach erfolgreicher Akuttherapie eine Domäne von Fluconazol dar.

### 33.3.6 Bakterielle Enzephalitiden

#### Bakterielle Herdenzephalitis

##### ■ Ätiologie und Pathogenese

Im Rahmen bakteriell-septischer Erkrankungen kann es hämatogen auch zu einer zerebralen Aussaat und zu einer multifokalen bakteriellen Herdenzephalitis kommen. Eine bakterielle Endokarditis ist am häufigsten der Ausgangspunkt solcher Erkrankungen. Eine besondere Risikogruppe stellen **i.v.-Drogensüchtige** dar. Die häufigsten Erreger sind **Streptococcus viridans** und **Staphylococcus aureus**.

##### ■ Klinik

Der Krankheitsbeginn ist bei der bakteriellen Herdenzephalitis oft akut, mit subfebrilen bis febrilen Temperaturen, Kopfschmerzen, flüchtigen variablen Herdsymptomen, Bewusstseinsstörungen und fokalen oder generalisierten Krampfanfällen.

##### ■ Diagnostik

Der Verdacht auf eine bakterielle Endokarditis ergibt sich bei multifokalen, wechselnden, zerebralen Herdsymptomen und Entzündungszeichen (Leukozytose, Linksverschiebung, Anämie, BSG-Beschleunigung) (■ Tab. 33.17). Ein pathologischer kardialer Auskultationsbefund kann vorliegen, die transösophageale Echokardiographie (TEE) zeigt im typischen Fall aufgelagerte bakterienhaltige Herzklappenthromben und nekrotische Klappendefekte. Der Liquor ist aufgrund der hämatogenen Aussaat relativ wenig verändert (diskrete lymphozytäre Pleozytose, leichte Eiweißerhöhung). Erreger sind meist nicht aus dem Liquor, wohl aber aus der Blutkultur anzüchtbar (mehrfache kurzfristige Blutkulturanlagen mit aeroben und anaeroben Kulturmedien, vor allem im Fieberanstieg, aber auch ohne Vorliegen febriler Temperaturen). Das EEG hilft mit variabel abnormen Befunden (Allgemeinveränderungen, Herdstörungen, paroxysmale Veränderungen) nicht weiter. Die bildgebenden Untersuchungen des Gehirns (CT und MRT) zeigen ggf. multifokale

■ Tab. 33.17 Synopsis der klinischen Situation bei bakterieller Endokarditis

Parameter	Befund
Klinik	Fieber, Schüttelfrost, reduzierter Allgemeinzustand, Herzgeräusch, Splenomegalie, Petechien und bakterielle Mikroembolien (u. a. Osler-Splits), wechselnde zerebrale Herdbefunde (spät!)
Labor	BSG-Beschleunigung, CRP-Erhöhung, Anämie, Leukozytose mit Linksverschiebung, Mikrohämaturie
Echokardiographie und TEE	Vegetationen auf den Herzklappen, Klappendefekte
Blutkultur	Staphylokokken, Enterokokken, Streptococcus viridans (Endocarditis lenta), selten Pilze
TEE transösophageale Echokardiographie.	

■ Tab. 33.18 Vorschlag einer initialen Dreifachkombination bei bakterieller Herdenzephalitis mit noch unbekanntem Erreger

Antibiotikum	Dosierung
Penicillin G	4-mal 10 Mega IE/Tag i.v.
Gentamicin	3-mal 80 mg/Tag i.v. <sup>a</sup>
Oxacillin	4-mal 1 g/Tag i.v.
<sup>a</sup> Cave: N. VIII und Nierenfunktion, ggf. Dosisanpassung!	

Mikroabszesse und Infarktzone im Bereich der Arteriolen und Kapillaren, können aber in den ersten 24 Krankheitsstunden noch normal sein.

##### ■ Komplikationen

In Anbetracht des kardialen Streuherdes muss neben den zentralnervösen Komplikationen naturgemäß auch mit anderen septisch-embolischen Problemen gerechnet werden, z. B. mit einer bakteriellen Herdnephritis und Mikroembolien (Osler-Splits) der Extremitätenarterien. Selten kann es auch durch bakterielle Embolien in die Vasa vasorum zur Entwicklung sog. mykotischer Aneurysmen kommen. Selten kann es auch zu septischen Sinusthrombosen kommen.

##### ■ Therapie

Als breite Startbehandlung empfiehlt sich eine antibiotische Dreifachkombination aus Penicillin, einem Aminoglykosid und einem staphylokokkenwirksamen Mittel (■ Tab. 33.18). Nach Eintreffen positiver Blutkulturen sowie der Resistenzbestimmungsergebnisse wird die Therapie den tatsächlichen Erfordernissen angepasst.

Die Patienten sollten zumindest in der Anfangsphase der Erkrankung auf einer Intensiv(überwachungs)station gepflegt werden. Temperaturen über 38°C müssen symptomatisch gesenkt werden (Wadenwickel und/oder bis 3-mal 1 g ASS/Tag i.v.). Es sollte eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Im Falle einer klinisch relevanten Hirndruckerhöhung sollte der Ober-

körper mit einer Neigung von ca. 30° gelagert werden, ggf. ergänzt durch eine Osmotherapie. Im Falle einer größeren zerebralen Abszessentwicklung kann nach antibiotischer Vorbehandlung eine neurochirurgische Intervention notwendig werden. Die Operation einer kardialen Emboliequelle an den Herzklappen kann die Prognose entscheidend verbessern, häufig ist die embolische Herdenzephalitis erst nach der Sanierung des bakteriellen Streufokus zu sanieren.

#### ■ Verlauf und Prognose

Ohne Behandlung verläuft die septische Herdenzephalitis durch progrediente Hirndrucksteigerung meist tödlich. Erhält der Patient eine frühzeitige antibiotische Behandlung und werden alle eventuellen Komplikationen berücksichtigt, so ist die Prognose besser, die Letalität liegt jedoch trotzdem noch um 50%. Auch bei Ausheilung der Enzephalitis muss mit bleibenden Residuen, auch persistierenden Anfallsleiden, gerechnet werden.

#### Fleckfieberenzephalitis

Die Fleckfieberenzephalitis wird durch Rickettsien (*Rickettsia prowazeki*) verursacht und durch den Biss infizierter Kleiderläuse übertragen. Die Erkrankung hängt daher in ihrer Häufigkeit stark von den hygienischen Lebensbedingungen ab und ist in Westeuropa selten. Die Inkubationszeit liegt bei 11–12 Tagen. Die klinische Symptomatik unterscheidet sich nicht in charakteristischer Weise von anderen Enzephalitiden, es kommt aber zusätzlich zum namensgebenden **Exanthem** (meist ca. 5.–10. Tag). Die Untersuchung der Haut auf Läusebisse ist diagnostisch sinnvoll. Gehäuft können sich im Krankheitsverlauf **Sinus- und Hirnvenenthrombosen** entwickeln. Die Diagnose kann mikrobiologisch ab dem 10. Krankheitstag durch Blut- und Liquoruntersuchung gestellt werden (**Weil-Felix-Reaktion**, ELISA, IFT). Die Therapie erfolgt antibiotisch mit Doxycyclin, initial 2-mal 0,2 g i.v., dann oral, bis 6 Tage nach Entfieberung. Alternativ: Gyrasehemmer, Rifampicin oder Chloramphenicol.

#### Neurolues

##### ■ Häufigkeit und Vorkommen

Lueserkrankungen kommen in Westeuropa auch heute noch mit einer gewissen Regelmäßigkeit vor, die Luesfälle sind in den vergangenen Jahren sogar angestiegen. Die in vielen neurologischen Kliniken übliche Screeninguntersuchung auf Lues (TPHA) ist daher durchaus sinnvoll, zumal die klinische Symptomatik variabel sein kann. Die Erkrankung ist anonym meldepflichtig; im Falle der Therapieverweigerung besteht namentliche Meldepflicht. Einen zusätzlichen Wandel hat das klinische Bild im Falle der Koinfektion mit HIV erfahren (► Abschn. 33.3).

##### ■ Ätiologie und Pathogenese

Die Syphilis wird durch das in der Regel sexuell übertragene *Treponema pallidum* verursacht und verläuft über Jahre und Jahrzehnte in 4 typischen Stadien. 3 Wochen nach der Ansteckung kommt es an der üblicherweise genitalen Infektionsstelle im 1. Stadium der Krankheit (Hautstadium) zur Bildung eines schmerzlosen Schleimhautgeschwürs, das auch ohne Behandlung nach einiger Zeit spontan abheilt. 6 Wochen nach der Infektion werden die spezifischen serologischen Luesreaktionen im

Blut positiv. Frühestens 9 Wochen nach dem Infektionszeitpunkt kommt es im 2. Krankheitsstadium zu einer generalisierten Ausbreitung des Erregers im Organismus. Klinisch ist dieses Stadium meist gekennzeichnet von einem begleitenden spezifischen Exanthem am gesamten Integument. Bei einem Teil der Patienten kommt es in diesem Stadium auch bereits zu einer klinisch fassbaren neurologischen Beteiligung in Form einer frühluischen Meningitis. Wird auch dieses Generalisierungsstadium undiagnotiziert und unbehandelt durchlaufen, schließt sich in der Regel ein jahrelanges klinisch stummes Latenzstadium an (*Lues latens seropositiva*). Nach einigen Jahren kann es dann im 3. Stadium der Krankheit zu mesenchymalen (*Lues cerebrospinalis*) und nach 10–20 Jahren zu parenchymatösen ZNS-Manifestationen kommen (*Metalues*). Die progressive Paralyse und die *Tabes dorsalis* sind bei bis zu 10% aller Luesinfizierten zu erwarten (4. Stadium).

##### ■ Klinik

Soweit die Neurolues als *Lues cerebrospinalis* mit spezifischer **zerebraler Arteriitis** verläuft (Infektion der *Vasa vasorum* und obliterierende Gefäßwandentzündung), zeigt sie im klinischen Bild die Zeichen des akuten Hirninfarktes im Versorgungsgebiet der betroffenen Hirnarterien. Bei den seltenen, von den Meningen ausgehenden Gummatabildungen kommt es klinisch zu Bildern wie bei zerebralen (oder spinalen) Raumforderungen. Ganz anders ist die Klinik der **progressiven Paralyse**, bei der sich eine **langsam progrediente Demenz** ausbildet. Da schwerpunktmäßig die Stirnhirnrinde betroffen ist, sind im klinischen Bild vor allem Änderungen von Antrieb, Affektivität (»Witzelsucht«) und Konzentrations- und Gedächtnisleistungen zu beobachten. Neben der Demenz und einer allgemeinen Leistungsminderung können sich bei der progressiven Paralyse im Einzelfall Bilder einer floriden exogenen Psychose entwickeln, nicht selten von ausgeprägt expansivem Charakter (»Größenwahn«). Klinisch wichtig sind die **charakteristischen Pupillenstörungen** bei der Neurolues (ca. 30% der Patienten in Stadium III, >60% in Stadium IV), mit engen, unrunder und lichtstarrten Pupillen bei erhaltener Konvergenzreaktion (**Argyll-Robertson-Pupille**). Die Klinik der *Tabes dorsalis* wird an anderer Stelle besprochen.

##### ■ Diagnostik

Wichtigster diagnostischer Marker ist die spezifische Luesserologie in Serum und Liquor. Neben den vergleichsweise unspezifischen Screeningparametern (TPHA, VDRL) gibt es auch hochspezifische, **luesbeweisende Bestätigungsreaktionen** (FTA-Abs-Test, 19S-IgM-FTA-Abs-Test). Die allgemeinen entzündlichen Liquorveränderungen sind bei der Neurolues in Stadium III und IV weniger ausgeprägt als in den früheren Krankheitsstadien (z. B. bei der frühluischen Meningitis), können jedoch regelmäßig nachgewiesen werden. Es finden sich eine intrathekale IgG- und IgM-Synthese, jedoch keine erhöhten IgA-Titer. Die bildgebenden Verfahren (multiple zerebrale Infarkte bei der *Lues cerebrospinalis* oder progrediente regressive Hirnveränderungen bei der progressiven Paralyse) und das EEG (Herd- und/oder Allgemeinveränderungen) erbringen keine die spezielle Diagnose beweisenden Befunde.

### Therapie

- ⊕ Eine sichere Behandlung der Neurolyues gelingt mit der intravenösen Gabe von Penicillin G (2- bis 3-mal 10 Mega IE oder 4-mal 5 Mega IE/Tag über 14–21 Tage).
- ⊖ Am 1. Tag der Penicillinbehandlung kann es durch den initialen Zerfall einer großen Treponemenzahl zur Freisetzung von Endotoxinen (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) kommen, die mit Fieber und Schüttelfrost einhergeht und nicht mit einer Penicillinallergie verwechselt werden darf. Gegebenenfalls ist die Gabe von Prednison (40–60 mg i.v.) sinnvoll (nicht prophylaktisch).
- ⊖ Bei Penicillinallergie kommen als Ausweichmittel Doxycyclin (2-mal 0,1 g/Tag i.v. für 4 Wochen), Erythromycin (4-mal 500 mg/Tag p.o. für 4 Wochen) oder Ceftriaxon (2 g/Tag i.v. für 2–3 Wochen) in Frage, Letzteres vor allem bei Schwangeren.
- ⊖ Nach Abschluss der ersten Penicillinbehandlung (»Kur«) sollte der Patient nach ca. ½ Jahr erneut lumbalpunktiert werden und eine zweite »Sicherheitsbehandlung« bekommen.

Weitere Kontrollen des Liquors und ggf. auch weitere Penicillinzyklen können bei zweifelhaftem klinischen Verlauf oder nicht erreichter Liquorsanierung notwendig werden. Eine geringe Eiweißerhöhung und oligoklonales IgG können im Liquor als »Narbe« auch nach erfolgreicher Behandlung bestehen bleiben.

### Verlauf und Prognose

Unter erfolgreicher Penicillinbehandlung ist mit einer Besserung der klinischen Symptomatik (Infarktsymptome, Demenz, exogene Psychose) zu rechnen. Rezidive sind bis zu 5 Jahre nach Erstbehandlung möglich. Umgekehrt kann sich der Patient nach erfolgreicher Sanierung einer (Neuro-)Lues grundsätzlich wieder neu mit *Treponema pallidum* infizieren.

### Facharztfragen

1. Welchen Liquorbefund erwarten Sie bei der HSVE?
2. Schließt eine normale CCT eine Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) aus?
3. Sollte eine Therapie mit Aciclovir fortgesetzt werden, wenn die HSV-PCR zunächst negativ bleibt?
4. Wie behandeln Sie die CMV-Enzephalitis?
5. Wie ist die Klinik der Nipah-Infektion und wie behandelt man diese Erkrankung?

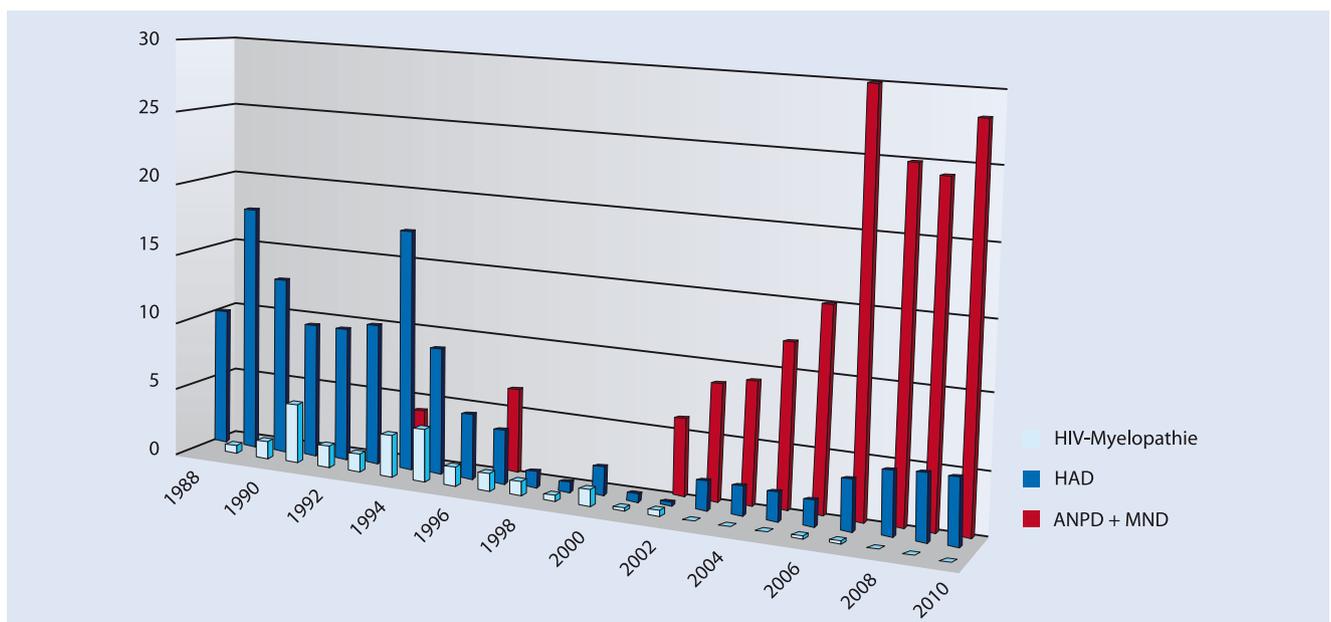
## 33.4 HIV-Infektion/AIDS

*G. Arendt, T. Nolting*

Die HIV-Infektion ist eine durch das humane Immundefizienzvirus (HIV) hervorgerufene Krankheit, die seit Anfang der 1980er Jahre des vorigen Jahrhunderts bekannt ist, seit 1984 durch Antikörpertests diagnostiziert werden kann und seit 1996, als die modernen antiretroviralen Kombinationstherapien (HAART) eingeführt wurden, zu einer behandelbaren chronischen Erkrankung geworden ist.

### Häufigkeit und Vorkommen HIV-assoziiierter Erkrankungen des Nervensystems

Nachdem bereits 1982 bekannt wurde, dass das HI-Virus neurotrop ist, d. h. zu Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems führen kann, keimte 1996 die Hoffnung auf, die neuen Therapien würden diese bedrohlichen Erkrankungen besiegen können. Dies bewahrheitete sich nicht. 2003 erschienen die ersten Publikationen (Dore et al. 2002; Brew et al. 2009), die sogar eine Zunahme der Vorstufen der gefürchteten HIV-assoziierten Demenz beschrieben. Die Entwicklung wird am Beispiel einer großen Neuro-AIDS-Kohorte in [Abb. 33.19](#) dargestellt.



**Abb. 33.19** Inzidenzen HIV-assoziiierter Komplikationen des Nervensystems von 1987 bis 2008. HAD HIV-assoziierte Demenz; ANPD asymptomatisches neuropsychologisches Defizit; MND mildes neurokognitives Defizit

Die Zunahme betrifft vor allen Dingen direkt virusassoziierte Erkrankungen. So genannte opportunistische Infektionen, die durch auf dem Boden der virusinduzierten Immunschwäche hinzutretende bakterielle, virale oder parasitäre Erreger hervorgerufen werden, werden seltener. Auch sie kehren allerdings in den letzten Jahren auf dem Boden eines neuen und noch nicht ganz verstandenen Phänomens, des sog. Immurrekonstitutionssyndroms (IRIS), zurück.

Wesentliche neurologische Probleme des HIV-infizierten Patienten heutzutage sind:

- die HIV-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen,
- Depressionen,
- Polyneuropathien,
- Myopathien,
- das Immurrekonstitutionssyndrom (IRIS) und opportunistische Erkrankungen.

Vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle treten in der HIV-assoziierten Population geringgradig häufiger auf als in der HIV-negativen Bevölkerung, zeigen aber in klinischer Präsentation und Verlauf keine wesentlichen Besonderheiten.

### 33.4.1 HIV-assoziierte Demenz

Auch wenn die HIV-Infektion und ihre neurologischen Komplikationen seit 1981 bzw. 1982 bekannt sind, ist die Pathophysiologie der ZNS-Manifestationen auch heute noch nicht vollständig geklärt. Es ist bekannt, dass das Virus in infizierten Blutzellen (Monozyten und Makrophagen) durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem transportiert wird. Von diesen Zellen produziert replikationsfähiges Virus befällt die ortsständige Mikroglia, wo es ebenfalls repliziert, um anschließend Astrozyten zu befallen und deren Signalgebung zu verändern, so dass es zu Funktionsstörungen der Neurone und deren Absterben kommt. In diesem Prozess spielen Entzündungsmediatoren (Chemo- und Zytokine) eine wesentliche Rolle. Bisher ist es nicht gelungen, an Patienten das Stadium der Zerstörung zu bestimmen respektive therapeutische Optionen außerhalb der antiretroviralen Kombinationstherapien zu finden.

#### ■ Klinik

Das klassische klinische Bild der HIV-assoziierten Demenz ist durch motorische Ungeschicklichkeit, kognitive Einbußen, Persönlichkeitsveränderungen und depressive Verstimmungen geprägt. Im Verlauf treten Hypomimie, Tremor und propulsive Gangstörungen hinzu, so dass das Bild dem eines juvenilen Parkinson-Kranken gleicht, wobei allerdings niemals ein Rigor auftritt.

Seltene Symptome sind Grand-mal-Anfälle und schizophre- ni- oder maniforme Psychosen. Erst in den Spätstadien treten spastische Tetraparesen, Blasenstörungen und Mutismus hinzu.

#### ■ Diagnostik

Neben dem klinischen Befund prägen neuropsychologische Testverfahren die Diagnose. Seit 2007 (Antinori et al. 2007) existieren diagnosebegründende Kriterien:

1. Es müssen Beeinträchtigungen in mindestens 2 von mindestens 5 psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen vorliegen; die Testergebnisse müssen außerhalb der ein- oder zweifachen Standardabweichung pathologisch sein.
2. Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
3. Kognitive Beeinträchtigungen müssen mehr als einen Monat bestehen, sich also in einer zweiten, in zeitlichem Abstand von mindestens einem Monat durchgeführten, neuropsychologischen Kontrolluntersuchung bestätigen.
4. Andere Ursachen (metabolische Störungen, chronischer Drogengebrauch) müssen ausgeschlossen sein.

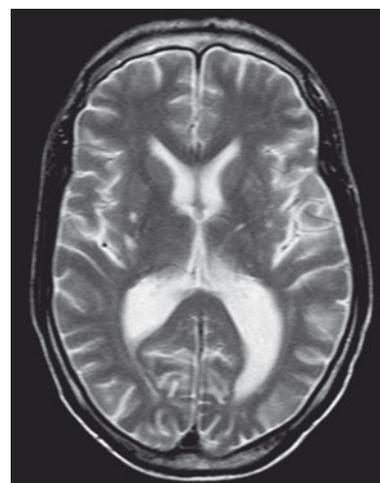
#### ➤ Die HIV-assoziierte Demenz ist somit eine klinische und neuropsychologische Diagnose.

Zusatzdiagnostische Methoden (kraniale Kernspintomographie und Lumbalpunktion) dienen in erster Linie der Differenzialdiagnose, also z. B. dem Ausschluss einer opportunistischen zerebralen Infektion.

#### ■ ■ Zusatzdiagnostik

**Kernspintomographie** ■ Abb. 33.20 zeigt die typische kraniale Kernspintomographie eines Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz (HAD). Es finden sich Echoanhebungen in den Basalganglien, ein- oder beidseitig, wobei die Diskrepanz zwischen Ausprägung des klinischen und kernspintomographischen Befundes oft erheblich ist, d. h. bei sehr geringen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren ist der Patient klinisch bereits sehr krank.

**Liquor** Bereits sehr früh (Goudsmit et al. 1986), aber auch in modernen Studien (Smith et al. 2009) wurde nachgewiesen, dass 80–85% aller HIV-infizierten Patienten chronische Liquorveränderungen im Sinne einer lymphomonozytären Pleozytose sowie Eiweiß- und Laktaterhöhungen aufweisen. Als die molekularbiologischen Methoden (Polymerase-Kettenreaktion), Methoden zur Bestimmung der Viruslast in Körperflüssigkeiten, eingeführt wurden, wurde bald klar, dass die Liquorviruslast kein den Blutwerten vergleichbar guter Surrogatparameter ist, d. h. ihre Höhe spiegelt nicht immer die Schwere des klinischen Krankheitsverlaufs wider.



■ Abb. 33.20 cMRT eines Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz

Erst jüngere Studien (Arendt et al. 2007) konnten nachweisen, dass bei einer Subpopulation HIV-positiver Patienten im Liquor eine höhere Viruslast als im Blut vorliegt, die dann mit neuropsychologischen Defiziten korreliert. Die im Liquor lebhaftere Virusreplikation im Vergleich zum Blut ist nicht durch die bisher gängigen antiretroviralen Kombinationstherapien zu beeinflussen, so dass man in der Zukunft adjuvante Therapien für solche Patienten finden muss.

### ■ Therapie

Im Normalfall senken die antiretroviralen Kombinationstherapien die Viruslast in Plasma und Liquor sehr effektiv. Die folgende Übersicht zeigt die heute zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamente.

#### Kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) – Stand: 2010

- Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
  - Zidovudin AZT (Retrovir)
  - Lamivudin 3TC (Epivir)
  - AZT + 3TC (Combivir)
  - Abacavir ABC (Ziagen)
  - AZT + 3TC + ABC (Trizivir)
  - 3TC + ABC (Kivexa)
  - Didanosin ddl (Videx)
  - Zalcitabin ddC (Hivid)
  - Stavudin d4T (Zerit)
  - Tenofovir TDF (Viread)
  - Emtricitabin FTC (Emtriva)
  - FTC + TDF (Truvada)
  - FTC + TDF + EFV (Atripla, FDA)
- Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
  - Nevirapin NVP (Viramune)
  - Efavirenz EFV (Sustiva)
  - Delavirdin DLV (Rescriptor)
  - Etravirine (Intelence)
- Fusionsinhibitoren
  - Enfuvirtid T20 (Fuzeon)
- Integrase-Inhibitoren
  - Raltegravir (Isentress)
  - GS-9137 (Phase II)
- Protease-Inhibitoren (PI)
  - Saquinavir SQV (Invirase500)
  - Indinavir IDV (Crixivan)
  - Nelfinavir NLV (Viracept)
  - Ritonavir RTV (Norvir)
  - Fosamprenavir APV (Telzir)
  - Lopinavir/Ritonavir LPV/r (Kaletra)
  - Atazanavir ATV (Reyataz)
  - Tipranavir TPV (Aptivus)
  - Darunavir (Prezista)
- CCR5-Antagonisten
  - Maraviroc (Celsentri)

Die sechs verschiedenen pharmakologischen Gruppen sind unterschiedlichen Replikationsschritten des Virus zuzuordnen. So sind Fusionsinhibitoren und CCR5-Antagonisten sog. Entry-Inhibitoren, d. h. sie blockieren das Andocken des Virus an die Oberfläche der Zielzelle (CCR5-Antagonisten) bzw. die Verschmelzung des Virusproteins gp120 mit der Zelloberfläche (Fusionsinhibitoren).

Nukleosidale und nichtnukleosidale Hemmer der reversen Transkriptase verhindern die Umschreibung der Virus-RNA in DNA, Protease-Inhibitoren blockieren die Spaltung sog. Vorläuferproteine in Eiweißbausteine, die in den Zellkern integriert werden können, Integrase-Inhibitoren die Integration fertiger Proteinbausteine in den Zellkern.

Es stehen den HIV-Therapeuten heutzutage somit sehr effektive Waffen gegen das Virus zur Verfügung, die sich nur bei der Untergruppe von Patienten mit lebhafterer Virusreplikation im Liquor gegenüber dem Blut als stumpf erweisen.

➤ **Nahezu alle gegen das HI-Virus gerichteten Medikamente werden über das P450-3a-System verstoffwechselt, was auch für zahlreiche, von Neurologen angewendete Medikamente (Kopfschmerzmittel, Antiepileptika, Neuroleptika, Antidepressiva und Kortikosteroide) gilt. Dies wiederum kann zur Folge haben, dass die stimulierten Oxidationssysteme Medikamente schneller als üblich abbauen und damit ineffektiv machen. Vor der Anwendung der von ihm üblicherweise angewendeten Pharmaka muss der Neurologe sich somit in einschlägigen Datenbanken über mögliche Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie eines HIV-Patienten informieren (<http://www.neurohiv.de>, <http://www.dnaa.de>, <http://www.hiv-druginteractions.org>).**

Bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz muss auf die Liquorgängigkeit einer antiretroviralen Kombinationstherapie geachtet werden, d. h. es müssen möglichst Präparate der Gruppe der nukleosidalen und nichtnukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer kombiniert werden; von den Proteasehemmern sind aufgrund ihrer hohen Bindung an ihr Trägerprotein nur einige Substanzen (Lopinavir, Ritonavir, Atazanavir) ZNS-effektiv. Neue Substanzen, wie z. B. das Darunavir, sind noch nicht ausreichend diesbezüglich untersucht, was ebenso für die Integrase-Inhibitoren und CCR5-Antagonisten gilt.

Es ist wesentlich, dass der Neurologe bei entsprechend betroffenen Patienten entschieden für den Einsatz liquorgängiger antiretroviraler Medikamente eintritt; tut er dies nicht, kann das für den Patienten fatale Folgen haben, wie das folgende Fallbeispiel zeigt.

#### HIV-assoziierte Demenz

**Anamnese** Ein 47-jähriger Patient ist seit 1998 als HIV-positiv bekannt und wird seit 2003 antiretroviral behandelt. Im Februar 2006 erfolgt die stationäre Aufnahme in einer Klinik in Süddeutschland mit okzipitalem Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Konzentrationsstörungen.



**Zusatzdiagnostik**

- cMRT: echointenser Herd im parietalen Marklager rechts, als Glioseherd interpretiert;
- Liquor: 59 Lympho-monozytäre Zellen, 73 Granulozyten;
- Gesamteiweiß: 310 mg/dl;
- Glukose: 18 mg/dl;
- Laktat: 49,2 mmol/l;
- Erregerdiagnostik negativ, insbesondere auch die mykobakterielle PCR (auch in Sputum, Magensaft und Urin);
- HIV-PCR: 290 Kopien/ml;
- EEG: unauffällig.

**Verdachtsdiagnose** Tuberkulöse Meningitis.

**Therapie und Verlauf** Als Therapie wird eine tuberkulostatische Viererkombination mit Isoniazid (INH), Rifampicin, Ethambutol und Pyrafat eingesetzt. Es ergibt sich keine Besserung. Im Mai 2006 wird die antiretrovirale Therapie von Kivexa und Viramune auf Trizivir umgestellt. Nach einer erneuten Lumbalpunktion im Januar 2008 ergeben sich Normwerte für Zellen, Eiweiß, Glukose und Laktat, die Viruslast liegt unterhalb der Nachweisgrenze in Plasma und Liquor. Die neuropsychologische Testung zeigt pathologische Ergebnisse in 6 von 11 Tests. Diagnose: mildes, HIV-assoziiertes, neurokognitives Defizit.

Im Juni 2008 wird die inzwischen mit Kivexa und geboostetem Invirase geführte antiretrovirale Therapie erneut umgestellt; Kivexa wird wegen eines Transaminasenanstiegs durch Isentress ersetzt. Im Januar 2009 stellt sich der Patient wegen Zunahme der neurokognitiven Defizite und allgemeiner Erschöpfung in einer neurologischen Klinik vor.

Die Zusatzdiagnostik ergibt bei der Lumbalpunktion Normbefunde für Zellen, Eiweiß, Glukose und Laktat; die Viruslast im Plasma beträgt 370 Kopien/ml, im Liquor: 2880 Kopien/ml.

Daraufhin wird die hochaktive antiretrovirale Therapie von Isentress und geboostetem Invirase auf Combivir und Kaletra umgestellt. Es kommt zu einer deutlichen subjektiven und klinischen Stabilisierung. Der Patient wird wieder arbeitsfähig.

Der Fall macht deutlich, wie wichtig die Wahl der antiretroviralen Therapie bei Patienten mit kognitiven Defiziten ist. Wegen eines Transaminasenanstiegs wurde der Patient von einer sicher ZNS-effizienten auf eine Kombinationstherapie umgestellt, die aus einem Integrasehemmer (bisher wenige Informationen über die ZNS-Effizienz dieser Präparatgruppe) und einem zerebral sicher nicht wirksamen Medikament (geboostetem Invirase) bestand. So erklärt sich die deutliche klinische Verschlechterung. Außerdem kam es zu einer sog. invers erhöhten Viruslast (im Liquor höher als im Blut). Erst die erneute Korrektur der antiretroviralen Behandlung führte zu einer klinischen Stabilisierung. Die klinische Verschlechterung wäre durch die Wahl einer anderen Kombinationstherapie vermeidbar gewesen.

#### ■ Prognose

Die klassische Form der HIV-assoziierten Demenz kann durch den Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien nicht verhindert, aber in ihrer Ausprägung gemildert werden. So ist heutzutage das klassische Bild nur noch sehr selten zu sehen, stattdessen zeigt sich eine milde Verlaufsform, die meist auf der Ebene kognitiver Beeinträchtigungen bleibt, den Patienten dennoch in seiner Lebensführung extrem behindert und häufig berufs- bzw. erwerbsunfähig werden lässt.

### Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz

Wie oben erläutert, ist es nicht nur zu einem Wandel der klinischen Präsentation der HIV-assoziierten Demenz gekommen, sondern auch zu einer Zunahme der Vorstufen dieser Erkrankung. Dies führte zu einer Revision der Neuro-AIDS-Nomenklatur mit Einführung sog. Vorstufenerkrankungen, die wie folgt definiert werden.

#### Asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit (ANPD)

Beim ANPD handelt es sich um ein erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen (verbale Flüssigkeit, Exekutivfunktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen, visuelle Informationsverarbeitung). Die Diagnose muss folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Ergebnisse von mindestens zwei von mindestens fünf standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.
2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht.
3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
4. Andere Gründe für ein asymptomatisches, HIV-assoziiertes, neuropsychologisches Defizit sind ausgeschlossen, d. h. es dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychose und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine rein neuropsychologische Diagnose.

#### Mildes HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit (MNCD)

Die Diagnose eines MNCD muss folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Ergebnisse von mindestens zwei von mindestens fünf standardisierten neuropsychologischen Tests müssen außerhalb der zweiten Standardabweichung liegen.
2. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar. Der Patient klagt über eine reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und im eigenen Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion. Diese Defizite werden durch die Familie und/oder den Partner des Patienten bestätigt oder primär erwähnt.
3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
4. Andere Ursachen für die Symptome sind ausgeschlossen (siehe asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit).

Bei dieser Vorstufenerkrankung der HIV-assoziierten Demenz handelt es sich um eine klinische (Anamnese und Fremdanamnese) und neuropsychologische (Testung) Diagnose.

Im Gegensatz zu der CDC-Klassifikation der systemischen HIV-Krankheit kennt die Neuro-AIDS-Nomenklatur bei klinischer Besserung infolge therapeutischen Eingreifens eine Anpassung. Sollten also die Kriterien für ein asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit oder ein mildes neurokognitives Defizit in der Vergangenheit zugetroffen haben, aber inzwischen kompensiert sein, setzt man den Krankheitsbezeichnungen den Begriff »in Remission« hinzu.

### ■ Verlauf und Prognose der Vorstufen

Aufgrund der langen Überlebenszeiten HIV-infizierter Patienten im Zeitalter der modernen Kombinationstherapien sind für die Wertung des Krankheitsverlaufs primäre und sekundäre Variablen zu beachten.

- Primäre Variablen:
  - Alter,
  - Hepatitis-Virus-C-Koinfektion,
  - vaskuläre oder Alzheimer-Demenz,
  - psychiatrische Komorbiditäten,
  - Schädel-Hirn-Trauma II oder III.
- Sekundäre Variablen:
  - Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch,
  - opportunistische zerebrale Infektionen.

■ Abb. 33.21 zeigt Beispiele für Tests, die typische HIV-assoziierte kognitive Störungen erfassen.

Alle HIV-positiven Patienten sollten bei Diagnosestellung und anschließend in festen zeitlichen Abständen (6–12 Monate) klinisch-neurologisch und neuropsychologisch nachuntersucht werden. Bei wiederholt pathologischem Testprofil (mehr als zwei gleiche oder ähnliche neuropsychologische Tests sind in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen pathologisch) sollten außer zu der Eingruppierung in das Neuro-AIDS-Diagnoseschema auch zu erweiterter Diagnostik (cMRT, Bestimmung der Liquorviruslast) führen, um eine optimale Behandlung der Patienten zu ermöglichen.

### 33.4.2 Depressionen

HIV-Infizierte zeigen eine sehr hohe Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen (22–45%). Die große Schwankungsbreite deutet auf eine hohe Dunkelziffer hin. Depressionen sind ein

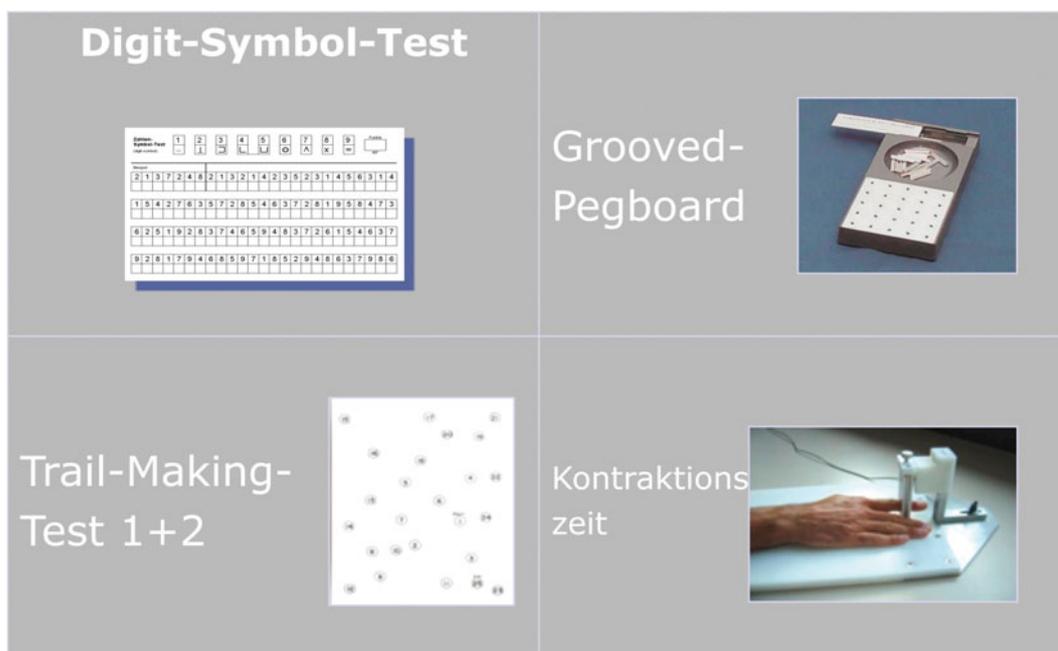
wesentlicher Faktor im Krankheitsverlauf eines HIV-infizierten Menschen, da sie die Therapietreue negativ beeinflussen; ein depressiv erkrankter Mensch neigt zu Hoffnungslosigkeit und Passivität; da er nicht an eine Stabilisierung seines Befindens glauben kann, nimmt er gelegentlich die notwendigen antiretroviralen Medikamente nicht ein.

Bei HIV-positiven Menschen dominieren leichte und mäßiggradige depressive Episoden ohne wahnhaftige Inhalte. Nur selten kommt es zu schweren Verläufen mit Suizidalität, auch wenn diese Ereignisse insgesamt eine leicht höhere Inzidenz und Prävalenz als in der HIV-negativen Bevölkerung haben.

### ■ Therapie

Ursache der häufigen depressiven Erkrankungen bei HIV-positiven Menschen sind Störungen im Serotoninstoffwechsel. So werden serotonerge Systeme durch direkten Viruseinfluss zunächst aktiviert, so dass es insbesondere bei nicht behandelten Patienten zu einer raschen Erschöpfung, Mangel an Serotonin im synaptischen Spalt und somit zu depressiven Erkrankungen kommt. Der Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien verhindert bereits die initiale Überaktivierung der Systeme, bei spätem Einsatz der spezifischen Therapien ist dieser Effekt nicht mehr zu bemerken, was für einen frühen Einsatz antiretroviraler Medikamente spricht.

Gemäß der Pathogenese depressiver Erkrankungen bei HIV-positiven Patienten eignen sich selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, die für eine Verfügbarkeit von Serotonin im synaptischen Spalt sorgen, besonders gut für die Behandlung depressiver Symptome bei HIV-Positiven. Die Erfolgsrate dieser Medikamente liegt bei 85% und somit zwar etwas niedriger als die klassischer trizyklischer Antidepressiva, jedoch haben die Serotoninwiederaufnahmehemmer eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate, so dass diesen Präparaten bei der Behandlung HIV-positiver Patienten der Vorzug zu geben ist.



■ Abb. 33.21 Neuropsychologische Screeningtests, die bei HIV-positiven Patienten dem Ausschluss einer Gehirnaffektion dienen

■ **Tab. 33.19** Formen und Häufigkeit von Erkrankungen des peripheren Nervensystems bei HIV-Infizierten

Typus	Häufigkeit	Zeitpunkt des Auftretens	Verlauf
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-assoziiertes Guillain-Barré-Syndrom)	ca. 1%	Serokonversion	Hochakut
Chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-CIDP)	Selten	Bei beginnendem Immundefekt	Subakut bis chronisch
Distal-symmetrische Polyneuropathie (HIV-DSP)	25–52%	Gelegentlich in Frühstadien	Chronisch
Toxische Polyneuropathie (HIV-ATN)	10–20%	Einnahme neurotoxischer Medikamente (anti-retrovirale Substanzen, Tuberkulostatika u. a.)	Reversibel bei Absetzen der entsprechenden Substanz
Mononeuropathien (z. B. Fazialisparesen) und Mononeuritis multiplex	<1%	Zumeist im AIDS-Stadium	
HIV-1-assoziierte Vaskulitis (Infiltration der Tunica media mittlerer und kleiner Gefäße durch das HI-Virus)	Selten	Meistens im AIDS-Stadium	Rasch progredient
Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger (z. B. das Zytomegalievirus)	<1%	Meistens im AIDS-Stadium	Hochakut
Polyneuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytosenyndrom	Sehr selten	Häufig in Frühstadien (CDC A1 und A2, B1 und B2)	Hochakut bis chronisch

### 33.4.3 HIV-1-assoziierte Polyneuropathien

Auch das periphere Nervensystem kann durch das HI-Virus infiziert werden. ■ Tab. 33.19 zeigt Formen und Häufigkeit dieser Erkrankungen bei HIV-Infizierten.

#### Akute inflammatorische HIV-assoziierte demyelinisierende Polyradikuloneuritis (HIV-GBS)

Bei dem HIV-assoziierten Guillain-Barré-Syndrom handelt es sich um eine seltene, häufig zum Zeitpunkt der Serokonversion auftretende Polyradikuloneuritis. Die Patienten entwickeln ein Guillain-Barré-Syndrom mit rasch aufsteigenden, schlaffen Lähmungen (Befall der motorischen Vorderwurzel) bzw. entsprechend von distal nach proximal aufsteigende, sensible Reizerscheinungen (Befall der sensiblen Hinterwurzel). Der Zustand kann sich zu einer kompletten schlaffen Tetraplegie entwickeln. Die Liquoranalyse zeigt häufig die typische zytoalbuminäre Dissoziation, wobei HIV-Patienten im Gegensatz zu HIV-negativen Personen auch eine leichte lymphozytäre Pleozytose als direkte Folge der HIV-Infektion selbst haben können. Der Eiweißgehalt des Liquors ist deutlich erhöht und häufig >1 mg/dl. Die Therapie der Wahl ist wie beim nicht-HIV-positiven Menschen die Gabe von Immunglobulinen (0,4 g/kg Körpergewicht/Tag über 5 Tage); alternativ kann eine Plasmapherese durchgeführt werden (Brannagan u. Zhou 2003; Hiraga et al. 2007). In den meisten Fällen bildet sich die schlaffe Tetraparese zurück, 2–5% der Patienten bleiben hingegen schwerstbehindert.

#### Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Die HIV-assoziierte chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie tritt meist bei beginnendem Immundefekt auf. Sie wird klinisch und neurographisch sowie liquortechnisch diagnostiziert (Hiraga et al. 2007). Das klinische Bild ist geprägt von einer Hypo- bis Areflexie, leichtgradigen, distalen

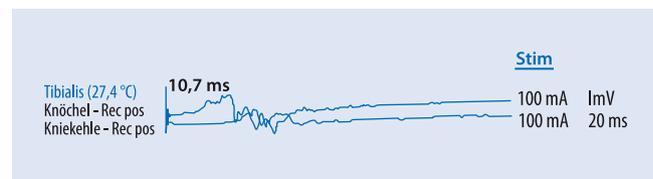
Paresen und Atrophien sowie einer Pallhypästhesie und gelegentlich einer Lagesinnminderung. Neurographisch findet sich ein typisches Bild mit einer Verlängerung der distal-motorischen Latenz, gesplitterten Potenzialen und einer Verlangsamung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (■ Abb. 33.22).

Der Liquor zeigt eine Eiweißerhöhung wie bei dem HIV-assoziierten GBS und im Gegensatz zu HIV-negativen Personen eine gering- bis mäßiggradige lymphozytäre Pleozytose.

Therapeutisch wendet man Immunglobuline oder eine Plasmapherese an, da die klassische Therapie mit Kortikosteroiden und Langzeitimmunsuppression mit z. B. Azathioprin bei HIV-positiven Patienten aufgrund der bereits bestehenden morbo-genen Immunschwäche nicht möglich ist.

#### Polyneuropathie und Mononeuritis vom Multiplextyp

Bei diesem Typ der Neuropathie ist nur ein Nerv betroffen. Meist steckt eine systemische Erkrankung dahinter, z. B. ein Lymphom; der N. facialis und der N. peroneus sind schwerpunktmäßig betroffen. Nach sorgfältiger Abklärung hinsichtlich des Vorliegens einer leukämischen Erkrankung können therapeutisch Kortikosteroide verabreicht werden, da sie in diesem Falle kurzfristig und hochdosiert appliziert werden (1 g/Tag über 5 Tage).



■ **Abb. 33.22** Neurographischer Befund eines HIV-positiven Patienten mit einer chronisch-inflammatorischen Polyneuropathie (CIDP). Rec pos Ableitposition

### Distal-symmetrische HIV-assoziierte Polyneuropathie (HIV-DSP)

Diese Erkrankung tritt in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion auf. Ihre Häufigkeit wird CDC-Stadien-abhängig mit 25–52% angegeben und korreliert mit dem fortschreitenden Immundefekt (Morgello et al. 2004; Letendre et al. 2009). Neuropathologische Untersuchungen zeigen in 48% der Fälle eine Entmarkung großkalibriger Nervenfasern und axonale Schäden. In der Umgebung der Blutgefäße werden aktivierte Lymphozyten und Makrophagen nachgewiesen. Untersuchungen mittels In-situ-Hybridisierung wiesen in den Hinterhornneuronen bei Patienten mit einer HIV-DSP das Virus nach. Die HIV-Vermehrung ist jedoch sehr gering.

### HIV-assoziierte Vaskulitis

Das HI-Virus ist in der Lage, die Tunica media mittlerer und kleiner Gefäße zu infiltrieren und sowohl im peripheren Nerven als auch im Gehirn zu lokalen Entzündungsprozessen zu führen. Im Gehirn führt dies zu Schlaganfällen, im peripheren Nerven zu einer sehr schmerzhaften Erkrankung. Die Patienten sind häufig nicht mehr in der Lage aufzutreten, so dass sie nicht selten rollstuhlpflichtig werden. Neurographisch findet sich eine Neuropathie vom axonalen Typ. Effektiv in der Behandlung sind Kortikosteroide.

### Polyradikuloneuritis durch opportunistische Erreger

Nerven- und Nervenwurzelentzündungen durch opportunistische Erreger im Rahmen der HIV-Infektion sind sehr selten. Klinisch gleicht das Bild dem eines Guillain-Barré-Syndroms, beschränkt sich jedoch auf lumbosakrale Wurzeln, damit auf die unteren Extremitäten und ist nahezu immer von Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen begleitet. In bis zu 80% der Fälle lässt sich als Ursache das Zytomegalievirus (CMV) im Liquor nachweisen, wobei im Verlauf auch systemische Zytomegalie-manifestationen auftreten können (Auge, Lunge, Darm) (Verma 2001; Kaida et al. 2009).

Noch seltener wird das Krankheitsbild durch Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Varicella-Zoster-, Epstein-Barr- oder Herpes-simplex-Virus provoziert. Ebenfalls ist eine Verursachung durch eine Meningeosis leukaemica möglich.

### Diffus-infiltratives Lymphozytosesyndrom (DILS)

Hierbei handelt es sich um die sehr seltene »Leukämie des peripheren Nerven«. Häufig ist der N. ischiadicus betroffen. Außerdem besteht ein Sicca-Syndrom. Die CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten sind meist deutlich erhöht. Leitsymptom sind – wie bei der vaskulitischen Polyneuropathie – Schmerzen. Nachgewiesen wird die Erkrankung über eine Biopsie des N. suralis mit Nachweis von CD8<sup>+</sup>-Zellen. Parallel zum Auftreten dieser Erkrankung finden sich extrem hohe Virusbelastungen im Blut. Auch hier wird therapeutisch Kortison angewendet.

### Medikamentös-toxische Neuropathie (HIV-antiretroviral-toxische Neuropathie, HIV-ATN)

Klinisch und elektrodiagnostisch gleicht die durch bestimmte antiretrovirale Medikamente hervorgerufene Polyneuropathie der HIV-assoziierten, distal-symmetrischen Polyneuropathie.

Die antiretroviralen Medikamente, die am häufigsten diese Form der Polyneuropathie provozieren, sind die sog. »D-drugs«, also ddC, ddI und d4T mit den Handelsnamen Hivid, Videx und Zerit. ddC wird wegen seiner geringen antiretroviralen Wirksamkeit nahezu nicht mehr angewendet. Gleiches gilt für das d4T aufgrund starker mitochondrial-toxischer Nebenwirkungen, so z. B. der Provokation des sog. Lipodystrophiesyndroms (Fettumverteilungsstörung, Stammfettsucht, Ausbildung eines Stiernackens, Lipatrophie der Extremitäten sowie Betonung der Nasolabialfalten beidseits). Nur ddI findet noch häufig Anwendung. Neben dem Verlust an markhaltigen und marklosen Nervenfasern lassen sich in der Elektronenmikroskopie pathologische Mitochondrien und/oder eine vermehrte Fettspeicherung in Axonen und Schwann-Zellen nachweisen. Die mitochondrial-toxische Wirkung der D-drugs beruht auf einer Hemmung der  $\gamma$ -Polymerase in den Mitochondrien.

Es kann durch Einsatz dieser Medikamente auch zur Verschlechterung und damit klinischen Apparenz einer präexistenten HIV-DSP kommen.

Bei Patienten mit Mitochondrien der genetischen Gruppe T kommt es zu stärkeren Reaktionen auf die antiretroviral-toxischen Medikamente. Es finden sich parallel erhöhte Laktatkonzentrationen im Serum. Bei Auftreten einer klinisch nennenswerten antiretroviral-toxischen Neuropathie muss eine Umstellung der Behandlung in Absprache mit dem HIV-Therapeuten erfolgen. Eine Rückbildung der klinischen Beschwerden und Defizite ist über die Dauer von 3–6 Monaten möglich.

Nachdem die peripheren Neuropathien bis etwa 2003 die häufigste Manifestation des Virus am Nervensystem waren, ist heute insbesondere die antiretroviral-toxische Neuropathie wegen des zunehmenden Verzichts auf die D-drugs rückläufig.

#### ■ Therapie polyneuropathiebedingter Schmerzen

Bei der Behandlung Polyneuropathie-bedingter Schmerzzustände des HIV-Patienten müssen Substanzen Anwendung finden, die nicht über das Zytochrom-P450-3a-System verstoffwechselt werden, da dieses ansonsten induziert wird, es in der Folge zu einem verstärkten Umsatz antiretroviraler Medikamente und damit zu einem Anstieg der Plasmaviruslast kommen kann.

#### ➤ Diesbezüglich risikofreie Substanzen sind:

- Gabapentin,
- Pregabalin,
- Lamotrigin,

also Antiepileptika, deren membranstabilisierende Wirkung man nutzt.

Neuropathiebedingte Schmerzzustände sind nach sorgfältiger klinischer und Zusatztechnischer Diagnostik in vielen Fällen gut behandelbar.

### 33.4.4 HIV-assoziierte Muskelerkrankungen

Man unterscheidet beim HIV-Patienten direkt virusassoziierte entzündliche Muskelerkrankungen, durch opportunistische Erreger hervorgerufene Myositiden und die sog. AZT-Myopathie, die

durch das erste für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassene Medikament (Zidovudin = Retrovir) hervorgerufen wird.

### HIV-assoziierte Polymyositis

Hierbei infiziert HIV nicht die Muskelzellen selbst, sondern führt zu einer immunogenen Muskelentzündung. Die Polymyositis tritt nicht bei ausgeprägtem Immundefekt, sondern in asymptomatischen Stadien der HIV-Infektion bei guter CD4<sup>+</sup>-Zellzahl im Blut auf. Nach einer Phase mit Muskelschmerzen entwickeln sich über Wochen bis Monate Paresen und Atrophien, die symmetrisch die proximalen Extremitätenmuskeln betreffen. Kommt es zu einer Beteiligung der Atemstützmuskulatur, können lebensbedrohliche Atemstörungen die Folge sein.

Das klinische Vollbild ist von einer Hypo- bis Areflexie und einer schlaffen Tetraparese ohne sensible Defizite geprägt. Es kommt zu einer Erhöhung der Kreatininphosphokinase (CPK) im Blut auf Werte von 500 bis zu mehreren 1000 U/l. In der Elektromyographie findet man kleine und verkürzte Potenziale.

Diagnoseführend ist die Muskelbiopsie, die die entzündliche Gewebsreaktion nachweist.

Therapeutisch werden Steroide eingesetzt, aber auch – insbesondere bei Versagen der Steroide – intravenös applizierte Immunglobuline.

### Muskelentzündungen durch opportunistische Erreger

In Europa und Nordamerika selten sind abszedierende Muskelentzündungen durch Bakterien oder den Parasiten Toxoplasma gondii. Häufiger sind solche Erkrankungen in Asien und Afrika sowie Südamerika.

Es kommt zu lokalem Muskelschmerz, Rötung, Überwärmung und hohem Fieber.

Die Diagnose kann durch eine einfache Röntgenaufnahme oder durch eine Kernspintomographie gesichert werden, der Erreger durch eine Punktion des Abszesses. Behandelt wird nach Antibiotogramm bzw. antiparasitär.

### AZT-Myopathie

Die muskelschädigende Wirkung des antiretroviralen Medikaments AZT ist dosisabhängig. Erste Symptome sind auch hier Muskelschmerzen, die belastungsabhängig auftreten und die rumpfnaher Muskulatur des Becken- und Schultergürtels sowie der Extremitäten betreffen. Über Wochen bis Monate können die Schmerzen das einzige Symptom bleiben, bis es zu Lähmungen und Atrophien kommt.

Die CPK im Blut kann normal sein. Zur Diagnose führt hier ebenfalls die Muskelbiopsie, die sog. »Ragged-red-Fasern« als Korrelat zu schwer geschädigten Mitochondrien zeigt.

Die Erkrankung bildet sich im Laufe mehrerer Monate nach Absetzen des Präparates zurück. Es kann auch ohne Biopsie ein Absetzversuch gemacht werden. Der Eingriff wird dann erst bei fehlender Besserung durchgeführt. Therapeutisch können Nahrungsmittelergänzungstoffe wie Carnitin und Coenzym Q helfen.

### Myalgie als isoliertes Symptom

Schließlich gibt es im Rahmen der HIV-Infektion auch Myalgien als sog. »isoliertes Symptom«. Dem können virale oder bakteri-

elle Infekte, rheumatische Erkrankungen, Hormonstörungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen) und Stoffwechselerkrankungen zugrunde liegen. Ganzkörpermuskelschmerzen können auch ein Symptom einer depressiven Erkrankung sein.

Behandelt wird je nach Ursache, in jedem Fall aber symptomatisch mit nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Insgesamt sind Muskelerkrankungen gegenüber den Polyneuropathien des HIV-Patienten deutlich seltener.

### 33.4.5 Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom (»immune reconstitution inflammatory syndrome«, IRIS) wurde als Folge der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) erst in den letzten Jahren entdeckt. In seinem Rahmen kommt es vermehrt zu atypischen Verläufen opportunistischer Infektionen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie zu entzündlichen Erkrankungen.

Das Fallbeispiel zeigt den klassischen Verlauf eines Immunrekonstitutionssyndroms mit zerebraler Leukenzephalopathie.

#### Immunrekonstitutionssyndrom

**Anamnese** Ein 42-jähriger Patient stellt sich bei einem HIV-Behandler wegen schlechten Allgemeinbefindens vor; therapienaiv; HI-Viruslast: >100.000 Kopien/ml, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: 34/μl (Norm: >1.500/μl). Sofort wird eine antiretrovirale Kombinationstherapie angesetzt.

**Verlauf** Vier Wochen nach der Erstvorstellung umfasst die Plasmaviruslast nur noch 372 Kopien/ml, die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl ist auf 152/μl gestiegen; das Allgemeinbefinden ist gebessert. Wiederum 4 Wochen später stellt sich der Patient mit einem myokloniformen Tremor der rechten Hand vor; die Hand zeigt zudem eine Gebrauchsstörung, der übrige neurologische Befund ist unauffällig. Die folgende Zusatzdiagnostik ergibt im cMRT eine linksbetonte, aber beidhemisphärische Leukenzephalopathie; der Liquor ist unauffällig nach Zellzahl, Eiweiß, Glukose und Laktat; kein Nachweis eines opportunistischen Erregers, insbesondere auch nicht von JC-Virus. In den folgenden Tagen bilden sich eine spastische Tetraparese und ein zunehmendes organisches Psychosyndrom aus.

**Therapie** Die Therapie besteht im Einsatz von Steroiden (1 g/kg Körpergewicht über 5 Tage, dann langsame Reduktion auf 40 mg/Tag oral). Allmählich erfolgt eine Besserung; der Patient wird zunehmend mobilisiert. Der Heilungsverlauf ist kompliziert durch die Manifestation eines symptomatischen Anfallsleidens mit einfach-partiellen und generalisierten Anfällen. Unter fortgesetzter Steroidbehandlung und Therapie des Anfallsleidens kommt es zu weiterer Stabilisierung; der Restbefund zeigt einen diskreten myokloniformen Tremor der rechten Hand, keine weiteren Auffälligkeiten.

Fokal-neurologische Symptome setzen 2 Monate bis 4 Jahre nach Einleitung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie bei Patienten mit zuvor extrem kompromittiertem Immunstatus und hoher Plasmavirusbelastung ein. Neuropathologisches Korrelat ist eine Gehirngewebsinfiltration mit CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten und CD68<sup>+</sup>-Zellen. Aktivierte CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen produzieren Granzyme B, das zu einer Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren auf Neuronen führt, was den programmierten Zelltod (Apoptose) über eine mitochondriale Dysfunktion provoziert. Das

Phänomen IRIS entwickelt sich parallel zu aktiven oder latenten bakteriellen, Pilz- oder viralen Infektionen und Tumoren (Kaposi-Sarkom und Analkarzinom). IRIS präsentiert sich als Vaskulitis bzw. Optikusneuritis und/oder verschärft präexistente Autoimmunphänomene wie eine Thyreoiditis, einen systemischen Lupus erythematodes oder eine Sarkoidose. Es setzt ein externes Antigen wie die oben genannten Bakterien, Viren oder Pilze, eine messbare Änderung im individuellen Immunstatus und eine HAART-induzierte Veränderung der Immunantwort voraus. Es ist pathogen, organspezifisch und mit prädisponierenden, genetischen Faktoren sowie MHC- und Zytokin-Gen-Polymorphismen assoziiert.

In der klinischen Systematik unterscheidet man das infektiöse Immunrekonstitutionssyndrom, mit dem die auf diese Weise wieder häufigeren, aber atypischen opportunistischen Infektionen (mit Mykobakterien, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, Zytomegalie-, Varicella-Zoster-, Herpes-simplex- und John-Cunningham-[JC]-Virus) einhergehen, vom autoimmun und sarkoidoseähnlichen IRIS.

### Infektiöses IRIS durch atypische und typische Mykobakterien

Symptome eines durch atypische Mykobakterien ausgelösten IRIS sind Fieber, Lymphknotenschwellungen, Lungenentzündungen und Hautveränderungen. Häufig sind auch sog. aseptische Hirnhautentzündungen, bei denen keine Mykobakterien im Liquor nachweisbar sind. Bei Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* treten außerdem Enzephalitiden hinzu. Typisch ist eine Erhöhung des Kalziums im Blut.

Der Liquor zeigt lymphomonozytäre Pleozytosen, eine deutliche Eiweißerhöhung, einen verminderten Glukosegehalt und erhöhtes Laktat, ein Befund, der dem eines HIV-negativen Patienten mit einer tuberkulösen Meningitis entspricht.

### Infektiöses IRIS durch Herpesviren

Wie bei einer typischen Zytomegalievirusinfektion ist auch bei einem CMV-assoziierten IRIS hauptsächlich das Auge betroffen. Außerdem kommt es zu Retinitiden, Uveitiden oder einer Keratokonjunktivitis. Wird das Gehirn involviert, kommt es zu einer Ventrikulitis, die lebensgefährlich ist.

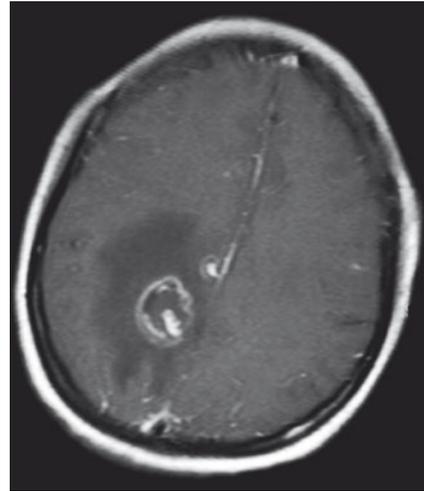
Eine Varicella-Zoster-Virus-induzierte Meningoenzephalitis ist häufig von Vaskulitiden mit konsekutiven Schlaganfällen begleitet.

Eine Meningoenzephalitis mit Herpes-simplex-Virus ist ein seltenes IRIS-Phänomen. Die Meningoenzephalitis verläuft genauso dramatisch wie beim HIV-negativen Patienten mit deutlichen, lymphozytären Pleozytosen, einer mäßigen Eiweißerhöhung sowie in der Kernspintomographie nachweisbaren ein- oder beidseitigen Nekrosen im Temporallappen.

### Infektiöses IRIS durch *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* führt zu Gehirnabszessbildungen. Der Patient entwickelt eine dem Herd zuzuordnende neurologische Symptomatik, also Hemiparesen, Hemianopsien oder Hemiataxien bei Befall des Zerebellums.

In der Bildgebung finden sich ringförmig kontrastmittelreichernde Abszesse mit fingerförmigem, perifokalen Ödem (Abb. 33.23).



■ Abb. 33.23 cMRT eines HIV-positiven Patienten mit einer zerebralen Toxoplasmose

Der Liquor ist nicht wegweisend, PCR-Methoden sind nicht zuverlässig. Die Therapie erfolgt für die Dauer von 2–3 Wochen ex juvantibus bei typischer Bildgebung mit antiparasitären Substanzen (Pyrimethamin und Sulfadiazin bzw. Pyrimethamin und Clindamycin). Bei Versagen dieser Therapie werden stereotaktische Hirnbiopsien durchgeführt. Bei rechtzeitiger Behandlung heilt die Krankheit beim HIV-positiven Patienten aus; beim HIV-positiven Patienten mit IRIS kann es zu komplizierten Verläufen mit Aufblühen der Abszesse kommen, woraufhin sich dann eine diffuse Meningoenzephalitis ausbildet.

### Infektiöses IRIS durch Kryptokokken (Pilze)

Im Rahmen von IRIS kommt es bei vielen Patienten mit *Cryptococcus neoformans*-Infektion zu einer ungewöhnlich hohen Entzündungsaktivität im Liquor, in der Kultur finden sich jedoch keine Kryptokokken mehr. Die *Cryptococcus neoformans*-Meningoenzephalitis führt zu einem dramatischen Hirnödem, das das Leben des Patienten gefährdet. Typisches Zeichen für ein Hirnödem ist eine Stauungspapille. Nur sehr erfahrene Mediziner dürfen Patienten mit einem Hirnödem lumbalpunktieren. Hierbei muss der Hirndruck durch systemische Applikation osmotisch wirksamer Substanzen, wie z. B. Mannit, vor Ablassen des Liquors gesenkt werden. Behandelt wird die *Cryptococcus neoformans*-Infektion auf Intensiv- oder infektiologischen Stationen mit einer antimykotischen Dreiertherapie (z. B. Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol). Parallel zu dieser Therapie müssen Kalium und Natrium zugeführt werden.

### Infektiöses IRIS durch JC-Virus

Das JC-Virus (John-Cunningham-Virus) provoziert die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), die das Resultat der Replikation des DNA-Virus in oligodendroglialen Zellen ist, die in eine lytische Demyelinisierung mündet.

Das Virus infiziert auch Astrozyten, in denen es zur Ausbildung großer, bizarrer Zellkerne führt. Bei Gesunden ist das Virus harmlos und ohne klinische Relevanz, obwohl es in nennenswerter Menge im Urin ausgeschieden wird. Dies ist das sog. Archetyp-Virus, das im Allgemeinen Gegenstand von Deletionen und/oder



■ **Abb. 33.24** cMRT eines HIV-positiven Patienten mit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

Rearrangements in der Regulatorregion des Virusgenoms ist, bevor es im Gehirn als pathologisches Agens gefunden wird.

Die Non-IRIS-PML präsentiert sich klinisch als zunächst leichte, dann aber mäßig bis rasch progrediente neurologische Herdsymptomatik mit parallel auftretendem, meist rasch progredientem Psychosyndrom. Das klassische MRT zeigt zunächst singuläre, dann rasch konfluierende Demyelinisierungsherde, echoarm in den T1-, echointens in den T2-Wichtungen mit ganz geringer, randständiger Kontrastmittelanreicherung (■ Abb. 33.24).

Im Liquor, der in den Routineparametern Zellen, Eiweiß, Glukose und Laktat normal ist, wird mit PCR-Methoden das Virus nachgewiesen. Eine etablierte Therapie existiert nicht. Tritt die Erkrankung allerdings bei HAART-naiven Patienten auf, bei denen dann eine Therapie eingeleitet wird, gelingt es gelegentlich, die Krankheit aufzuhalten.

Im Gegensatz zur Non-IRIS-PML verläuft die IRIS-PML akzeleriert, da zu der Demyelinisierung eine Entzündung hinzutritt. Oft haben die Patienten Fieber, der Liquor zeigt eine lymphomonozytäre Pleozytose und den PCR-Nachweis von JC-Virus, ist aber ansonsten unauffällig. Die Läsionen im kranialen Kernspintomogramm sind groß und reichern fleck- oder sogar ringförmig Kontrastmittel an. Nicht selten haben die Demyelinisierungsherde raumfordernden Charakter.

Kommt es zu einer Hirnbiopsie, finden sich in den Herden Entzündungszellen, hauptsächlich Makrophagen; CD8<sup>+</sup>-Zellen werden selten in den Läsionen selbst gefunden, sondern hauptsächlich in der Umgebung kleiner, venöser Gefäße.

Die IRIS-PML reagiert gelegentlich positiv auf die Anwendung von Glukokortikoiden. Eine gegen das JC-Virus gerichtete Behandlung existiert auch hier nicht.

### Autoimmunologisches IRIS

Bei dem autoimmunologischen IRIS kommt es nach Beginn einer hochaktiven antiretroviralen Therapie zur Verschlechterung einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung, wie z. B. eines Lupus erythematoses oder anderer Kollagenosen bzw. zur Erst-

manifestation einer solchen Erkrankung. Auch scheint es multiple-Sklerose- oder Guillain-Barré-Syndrom-ähnliche Krankheitsbilder zu geben. Das sarkoidoseähnliche IRIS führt zu einer Lymphknotenschwellung, kann aber auch die Lunge und in seltenen Fällen das Gehirn betreffen. Typischerweise finden sich Granulome (Shelburne u. Hamill 2003; Murdoch et al. 2009). Von diesem Krankheitsbild kann auch die Haut betroffen sein. Anders als bei dem infektiösen IRIS spielen hier die CD4<sup>+</sup>-Zellen eine tragende Rolle. Das sarkoidoseähnliche IRIS hat eine bessere Prognose als das infektiöse. Auch hier sind Steroide die Therapie der Wahl.

Das Immunrekonstitutionssyndrom ist ein neues und buntes Phänomen, das im Rahmen der HIV-Infektion auftritt. Die opportunistischen Infektionen treten heutzutage überwiegend in diesen Konstellationen auf, allerdings mit gegenüber Non-IRIS-Erkrankungen leicht veränderten klinischen und Zusatzdiagnostischen Präsentationen.

Bei der hohen Lebenserwartung des »modernen« AIDS-Patienten ist die Kenntnis HIV-assoziiierter Krankheitsbilder für Ärzte aller Fachdisziplinen Pflicht. Über neue therapeutische Optionen informieren Internetportale (<http://www.neuro-hiv.de>, <http://www.dnaa.de>, <http://www.hiv-druginteractions.org>).

### ? Facharztfragen

1. Welche Schritte charakterisieren die Neuropathogenese der HIV-assoziierten Demenz?
2. Wie heißen die Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz und welche Kriterien definieren sie?
3. Welche primären und sekundären Variablen beeinflussen potenziell neurokognitive Defizite bei HIV-infizierten Patienten?
4. Welche Charakteristika des Guillain-Barré-Syndroms gleichen sich bei HIV-positiven und negativen Patienten und welche Unterschiede bestehen?
5. Was ist HIV-IRIS?

## 33.5 Parasitosen, Exotoxine und seltene Erkrankungen

*M. Maschke*

In Deutschland sind Parasitosen und gerade auch die Vergiftung mit Exotoxinen mittlerweile eine Rarität. Gerade daher werden diese Erkrankungen nicht selten zu spät erkannt. Durch die vermehrte Reiseaktivität sind jedoch auch Parasitosen wie die zerebrale Malaria, Zystizerkose und auch Botulismus in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen.

### 33.5.1 Parasitosen

Parasitosen sind unter den Infektionskrankheiten des ZNS insgesamt selten. Unterschieden werden dabei Erkrankungen durch Protozoen (Toxoplasmaenzephalitis, Amöbenenzephalitis, Malariaenzephalitis) und durch Nematoden (Trichinose) sowie Cestoden (Zystizerkose, Echinokokkose) (■ Tab. 33.20).

■ Tab. 33.20 Übersicht über mögliche parasitäre Infektionen des ZNS

Erreger	Erkrankung	Vorkommen	Therapie
<i>Protozoosen (außer Toxoplasma gondii)</i>			
Naegleri fowleri und Hartmanella (Acanthamoeba) rhyssodes	Amöbenenzephalitis	Süßwasserteiche, ubiquitär in den Sommermonaten	Amphotericin B
Plasmodium falciparum, vivax und knowlesi	Zerebrale Malaria	Subsahara Gebiete (>70% aller Fälle), Asien, Südamerika	Artesunate Chinin/Chinidin
Trypanosoma brucei	Schlafkrankheit (chronisch-progressive Meningoenzephalitis)	Afrika	Pentamidin Suramin Melarsoprol Eflornithin
Trypanosoma cruzi	Chagas-Krankheit	Südamerika	Nifurtimox
<i>Helminthosen</i>			
Trichinella spiralis	Trichinose mit eosinophiler Myopathie, selten Meningoenzephalitis	Weltweit, in Westeuropa selten	Thiabendazol
Taenia solium	Zystizerkose mit fokaler Meningoenzephalitis	Weltweit, höchstes Vorkommen in Zentral- und Südamerika	Praziquantel Albendazol Niclosamid
Echinococcus granulosus und multilocularis	Echinokokkose mit fokaler Meningoenzephalitis	E. granulosus: weltweit E. multilocularis: nördliche Hemisphäre	Albendazol Mebendazol
Angiostrongylus cantonesis, Gnathostoma spingerum, Paragonium westernensis	Eosinophile Meningoenzephalitis	Angiostrongylus: Weltweit Gnathostoma: Asien, Mexiko	Mebendazol Thiabendazol Albendazol

Während die Toxoplasmaenzephalitis mittlerweile am häufigsten bei HIV-infizierten Patienten und anderen immunsupprimierten Patienten wie z. B. nach allogener Knochenmarktransplantation beobachtet wird, sind die übrigen Parasitosen zumeist unabhängig vom Immunstatus des Wirtes. Verdachtsmomente ergeben sich hier eher aus der Berufs- und Reiseanamnese.

### Erkrankungen durch Protozoen

Die Durchseuchung der Bevölkerung mit *Toxoplasma gondii* ist in Deutschland hoch. Sie steigt parallel zum Lebensalter und erreicht vor allem in ländlichen Regionen bis zu 80%. Die Infektion erfolgt über Tierkontakte (Katzen) und Genuss von rohem Fleisch. Die Erkrankung verläuft in der Regel inapparent. Eine zerebrale Toxoplasmose ist bei immunkompetenten Erwachsenen äußerst selten. Eine detaillierte Beschreibung der Toxoplasmaenzephalitis bei HIV-positiven Patienten findet sich in ► Abschn. 33.4. Trypanosomen können ebenfalls zu einer Infektion des ZNS führen. **Trypanosomi brucei** wird in Afrika durch die Tse-Tse-Fliege übertragen und verursacht die Schlafkrankheit durch eine chronisch-progressive Meningoenzephalitis. **Trypanosoma cruzi** ist der Erreger der Chagas-Krankheit in Südamerika. Wie die afrikanische Variante kann es dabei zu einer chronischen Meningoenzephalitis kommen. Da die Erkrankungen jedoch in Mitteleuropa nur sehr selten bei entsprechender Reiseanamnese oder Migrationshintergrund in Betracht gezogen werden müssen, sei auf entsprechende Lehrbücher für Tropenmedizin verwiesen.

### Amöbenmeningoenzephalitis

Die Infektion mit Amöben ist nicht so selten wie angenommen. Die primäre Amöbenmeningoenzephalitis ist durch **Naegleri**

**fowleri** verursacht und zumeist tödlich verlaufend. Eine absolute Rarität stellt die Infektion mit **Hartmanella (Acanthamoeba) rhyssodes** dar. In den USA wurden 2007 sechs Patienten mit einer primären Amöbenenzephalitis gemeldet, wobei alle Patienten verstarben. Naeglerien kommen zumeist in warmen Süßwasserteichen während der Sommermonate, selten jedoch auch in chlorierten Schwimmbecken vor. Die klinischen Symptome sind nicht von anderen schwer verlaufenden bakteriellen oder viralen Meningoenzephalitiden zu unterscheiden. Der Tod tritt zumeist nach sehr kurzer Zeit innerhalb von 3–7 Tagen nach Beginn der Symptome ein. Autoptisch findet sich eine akute hämorrhagische Enzephalitis mit dominierender Nekrose des Bulbus olfactorius und des Kortex. Die Diagnose gelingt aus frischem Liquor über mikroskopische Darstellung der sich bewegenden Amöben oder auch über einen PCR-Nachweis der DNA. Die Therapie kommt zumeist zu spät. Bei Verdacht sollte eine Therapie mit intravenösem oder auch intrathekalem Amphotericin B begonnen werden.

### Zerebrale Malaria

#### ■ Ätiologie, Pathogenese und Vorkommen

Die weltweit weitaus wichtigste Protozoenenzephalitis bei immunkompetenten Patienten ist die Malariaenzephalitis. Dabei ist in aller Regel **Plasmodium falciparum**, in sehr seltenen Fällen **Plasmodium vivax** für eine zerebrale Malaria verantwortlich. Ein neuer, fünfter Erreger, **Plasmodium knowlesi**, führt ebenfalls zu lebensbedrohlichen Infektionen. Bei der Malaria tropica kommt es bei 2% aller infizierten Patienten zu einer zerebralen Malaria. Pathogenetisch sind bei der zerebralen Malaria vorwiegend die Venolen durch parasitäre Erythrozyten dicht gefüllt, was zu einer Autoagglutination und Störungen der Mikrovasku-

larisation führt. Im Weiteren kommt es dann vor allem bei Kindern zu einem generalisierten Hirnödem mit Anstieg des intrazerebralen Drucks. Die Plasmodien führen zudem zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$  und Interleukin-6.

#### ■ Klinik

Die Symptome bestehen aus einer zunehmenden Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma, holokraniellen Kopfschmerzen und sekundär generalisierten Anfällen (in 20% der Fälle, bei Kindern bis 50%). Neurologische Fokalsymptome kommen ebenfalls vor. Bei adulten Patienten finden sich auch meningitische Zeichen, ohne dass der Liquor wesentlich verändert sein muss.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose ist in endemischen Gebieten bei Nachweis einer Anämie und lichtmikroskopischem Nachweis durch Plasmodien infizierter Erythrozyten einfach. Schwieriger gelingt die Diagnose bei Patienten in nichtendemischen Gebieten, so dass hier die Reiseanamnese entscheidend ist, um überhaupt auf den Verdacht zu kommen. Der Liquor sollte im Liegen mit Druckmessung gewonnen werden, da der intrakranielle Druck häufig erhöht ist. Die Zellzahl ist allenfalls gering erhöht, die anderen Liquorparameter bleiben zumeist unauffällig. Kernspintomographisch lassen sich in der T2-Gewichtung und in der FLAIR-Sequenz hyperintense Läsionen vorwiegend subkortikal im Marklager, in beiden Thalami und im Splenium des Corpus callosum nachweisen. Die Diffusionsgewichtung und kontrastmittelgehobene Sequenzen sind häufig unauffällig. Der Nachweis von IgM- oder IgG-Antikörpern ist auch möglich, wobei die Antikörper erst 1–2 Wochen nach Beginn der ersten Symptome nachweisbar sind und daher lediglich als Bestätigung der Diagnose dienen können, wenn Unklarheit herrscht.

#### ■ Therapie

Bereits mit Verdacht muss eine Therapie rasch eingeleitet werden, da die Mortalität der zerebralen Malaria gerade bei Kindern bis zu 20% beträgt. Zudem weisen viele Patienten bei Überleben der Akuterkrankung neurologische Residualsymptome auf. Bei Verdacht auf eine zerebrale Malaria sollte mit einer parenteralen Gabe von Chinin oder Artesunate begonnen werden, wobei Letzteres möglicherweise effektiver und rascher wirksam und daher mittlerweile Medikament der ersten Wahl ist. Zu beachten ist hier allerdings die Resistenzlage. Bei erhöhtem Hirndruck ist die Gabe von Mannitol sinnvoll, führte in Studien allerdings nicht zu einer Senkung der Mortalität.

#### Zerebrale Malaria

Eine 23-jährige Studentin stellte sich notfallmäßig mit zunehmenden Kopfschmerzen und Sehstörungen in der Notaufnahme vor. Sie berichtete, dass sie seit etwa 3 Tagen deutlich erhöhte Temperaturen habe. Vor 6 Tagen sei sie von einer geführten Trekkingtour aus Gambia zurückgekehrt. Das Aufnahmelabor zeigte ein deutlich erhöhtes CRP sowie eine beginnend mikrozytäre Anämie. In der nachfolgenden Liquorpunktion zeigte sich im Liegen ein erhöhter Liquoröffnungsdruck von 25 cm Wassersäule sowie eine gemischtzellige

Pleozytose von 55 Zellen/ $\mu$ l. Das MRT des Schädels wies hyperintense Läsionen im Thalamus rechts sowie frontalen Marklager beidseits auf. Die Patientin berichtete, dass sie aus Sorge vor Nebenwirkungen ihre Malariaphylaxe nur unzureichend eingenommen habe. Der dann durchgeführte Labor zeigte Plasmodien in der Lichtmikroskopie, die IgM-Antikörper gegen *Plasmodium falciparum* waren positiv. Nach parenteraler Gabe von Chinin kam es innerhalb von 5 Tagen zu einer deutlichen Besserung der Symptome und des Fiebers.

### Erkrankungen durch Würmer

Erkrankungen durch Würmer beinhalten die in Deutschland nur noch sehr seltene Trichinose, die Infektionen mit Nematoden wie die Zystizerkose oder Echinokokkose und anderen seltenen Würmern. Wegen ihrer Bedeutung soll hier nur auf die Trichinose, Zystizerkose und Echinokokkose eingegangen werden.

#### Trichinose

##### ■ Ätiologie, Pathogenese und Vorkommen

Die Trichinose wird durch die Nematode *Trichinella spiralis* oder seltener durch verwandte *Trichinella* species verursacht. Die Infektion erfolgt durch Fleisch, das eingekapselte infektiöse *Trichinella*-Larven enthält. Die Larven werden freigesetzt und siedeln sich im Dünndarm an, in dem sich die geschlechtsreifen Formen vermehren. Die Männchen sterben ab, die Weibchen leben etwa 4–6 Wochen und setzen je 200–1500 Larven ab, die auf dem Lymph-Blut-Weg in Organe und Skelettmuskulatur gelangen. Die Larven dringen in quergestreifte Muskelfasern ein, wo sie eingekapselt werden, wobei die Kapselbildung nach 4–6 Wochen abgeschlossen ist. Eingekapselt sind die Larven jahrelang lebensfähig und infektiös (Nachweis beim Menschen bis über 30 Jahre).

Die gesetzliche Pflicht zur Untersuchung des Frischfleisches auf Trichinen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) hat die menschliche Trichinose in Westeuropa zu einer Rarität werden lassen. So wurden zwischen 1990 und 1997 in Deutschland noch 32 Fälle offiziell gemeldet.

##### ■ Klinik

Die Symptome der Trichinose sind zum größten Teil unspezifisch. Am häufigsten finden sich Myalgien (85%), Lid- bzw. Gesichtsoedem (83%), gastrointestinale Beschwerden (62%), Fieber (60%), grippeähnliche Symptome (56%) sowie Kopfschmerzen (26%). Im Blut ist bei mehr als 90% der Patienten eine Eosinophilie nachweisbar. Als seltene Komplikation kann eine meningale Mitbeteiligung, als Rarität auch mit enzephalitischen Fokalsymptomen auftreten.

##### ■ Diagnostik

Die Symptome von starken myalgieformen Schmerzen und einer deutlichen Eosinophilie sollte auch heutzutage immer in der Differenzialdiagnose an eine Trichinose denken lassen. Erst in der dritten Woche der Symptomatik werden serologische Untersuchungen mit Antikörpernachweis positiv. Teilweise ist daher bei akuter unklarer Erkrankung eine Muskelbiopsie notwendig, um die Larven im Muskel zu visualisieren.

### Therapie

- i Die übliche Therapie besteht in der Gabe von Mebendazol (200 mg/Tag über 5 Tage).
  - Alternativ können Albendazol und das früher lange als Medikament der ersten Wahl verabreichte Thiabendazol (25 mg/kg KG 2-mal/Tag) verabreicht werden.
  - Manche Autoren favorisieren die gleichzeitige Gabe von Prednison (40–60 mg/Tag), um die Symptome, insbesondere Muskelschmerzen und Fieber rasch zu verringern.

Die Letalität wird mit 0,3 bis maximal ca. 3% angegeben. Die Myalgien können auch nach erfolgreicher Therapie über Jahre überdauern.

### Zystizerkose

#### Ätiologie, Pathogenese und Vorkommen

Bei der Zystizerkose handelt es sich um die zerebrale Absiedlung der **Finnen** (*Cysticercus cellulosae*) des **Schweinebandwurms** (*Taenia solium*). Die Zystizerkose ist nicht an besondere immunologische Bedingungen geknüpft und tritt viele Jahre nach Aufnahme der Taenieneier auf. Die Neurozystizerkose ist in vier Kategorien aufgeteilt: parenchymal (oder zerebral), subarachnoidal (oder zisternal), ventrikulär und spinal.

Die Zystizerkose ist vor allem in Mittel- und Südamerika, Afrika und Indien gehäuft anzutreffen. Durch Migration aus Mittelamerika ist gerade im Süden der USA die Erkrankung jedoch deutlich häufiger geworden. Die WHO schätzt, dass insgesamt 50 Mio. Menschen infiziert sind und pro Jahr 50.000 Menschen an einer Zystizerkose versterben.

#### Klinik

Die **Zystizerkenenzephalitis** weist in ihrem klinischen Bild keine charakteristischen Besonderheiten auf. Am häufigsten sind sicherlich fokale und sekundär generalisierte Anfälle, so dass die Neurozystizerkose in manchen Ländern wie in Mexiko die häufigste Ursache für eine Epilepsie ist. Darüber hinaus sind Hirnnervenlähmungen, ein progredientes organisches Psychosyndrom sowie Zeichen des zunehmenden Hirndrucks und ggf. auch spinale Symptome zu finden.

#### Diagnostik

Eine **Eosinophilie** im Differenzialblutbild sowie in der Liquorzytologie kann neben den allgemeinen entzündlichen Liquorveränderungen bereits einen wichtigen Hinweis auf diese parasitäre Erkrankung geben. Dazu kommen positive **Komplementbindungsreaktionen (KBR)** auf das Antigen der Zystizerkenkapsel in Serum und Liquor und die Befunde spezifischer IgM- und IgG-ELISA. In der bildgebenden Diagnostik (CT oder MRT) stellen sich **multifokale rindennahe Herde** dar, die eine variable Kontrastmittelaufnahme zeigen und bei der chronischen Verlaufsform **verkalkte Anteile** haben können (Abb. 33.25). Eventuell kann eine Weichteilröntgenaufnahme oder eine CT der Oberschenkelmuskulatur ebenfalls kleine intramuskuläre Verkalkungen sichtbar machen.

#### Therapie

Bei Verdacht auf eine Neurozystizerkose sollte so rasch wie möglich mit Albendazol oder Praziquantel antihelminthisch behan-



Abb. 33.25 Zystizerkoseherde in der CT, z. T. verkalkt, z. T. zystisch, im Hirnparenchym gelegen bzw. mit Beziehung zu den Liquorräumen. (Dr. J. Berkefeldt, Universitätsklinik Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, mit freundlicher Genehmigung)

delt werden. Metaanalysen legen eine bessere Wirksamkeit von Albendazol nahe, dies ist jedoch nicht hinreichend belegt.

- i Die Therapie mit Praziquantel wird 14 Tage lang durchgeführt, in einer gewichtskorrelierten Dosierung (50 mg/kg KG/Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen).
  - Alternativ wird Albendazol in einer Dosis von 15 mg/kg KG/Tag für 8–14 Tage verabreicht.
  - Zwischen dem 2. und 5. Behandlungstag führt bei der Mehrzahl der Patienten die Destruktion der Zysten zu einer entzündlichen Reaktion mit Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit und Erbrechen mit einer vorübergehenden Verstärkung der neurologischen Herdsymptome. Der Liquor kann vermehrte Entzündungszeichen aufweisen.
  - Der Therapieverlauf kann durch begleitende Kortisongabe (Dexamethason 4–12 mg/Tag, Prednison 1 mg/kg KG/Tag) wesentlich verbessert werden.

Die Therapiekontrolle erfolgt klinisch sowie zerebral bildgebend. In ausgewählten Fällen (z. B. bei intraventrikulären oder spinalen Zysten) kann eine neurochirurgische Zystenentfernung notwendig sein. Im Falle von Liquorzirkulationsstörungen ist eine externe Ventrikeldrainage bzw. eine Shuntanlage indiziert. Eine medikamentöse Wiederholungsbehandlung kann nach einigen Monaten erforderlich werden.

### Echinokokkose

#### Vorkommen, Pathogenese und Verlauf

Die Erkrankung wird in erster Linie von befallenen Hunden (Hundebandwurm, *Echinococcus granulosus*) auf den Menschen übertragen. Endemiegebiete stellen vor allem die Länder Osteuropas dar, in denen es gehäuft streunende infizierte Hunde gibt. Darüber hinaus kann es in der nördlichen Hemisphäre durch eine Infektion mit dem Fuchsbandwurm (*Echinococcus multilocularis*) zu einer Echinokokkose kommen. Während der

Hund bzw. der Fuchs die Würmer trägt und deren Eier ausscheidet, ist der Mensch als Zwischenwirt Träger der Echinokokkenzysten (vor allem in Leber und Gehirn). Bei der Infektion mit *Echinococcus granulosus* kommt es zur zystischen Echinokokkose, bei Infektion mit *Echinococcus multilocularis* zur alveolären Echinokokkose. Diese Zysten können eine erhebliche Größe annehmen, so dass die Erkrankung mit **fokal-neurologischen Symptomen**, aber auch unter den Zeichen der zerebralen oder spinalen Raumforderung verlaufen kann.

#### ■ Diagnostik

Im Differenzialblutbild und in der Liquorzytologie besteht gelegentlich eine **Eosinophilie**, eine mikrobiologische Diagnose ist mittels **KBR** möglich. Die bildgebenden Verfahren (CT, MRT) zeigen die variabel großen Zysten (solitär oder multifokal, z. T. mit verkalktem Anteil). Nach neueren Untersuchungen kann die MRT fertile aktive Zysten von inaktiven Zysten unterscheiden.

#### ■ Therapie

Die Behandlung ist, wenn möglich, sowohl bei der zystischen als auch bei der alveolären zerebralen Echinokokkose eine neurochirurgische Resektion der Zysten, ohne diese zu eröffnen. Im Falle nicht (radikal) operabler Echinokokkenzysten kann eine medikamentöse Therapie mit Albendazol erfolgen (mindestens 2–3 4-wöchige Behandlungszyklen, dazwischen 2 Wochen Pause, mit täglich 2-mal 400 mg p.o.; Personen <60 kg erhalten 15 mg/kg KG), alternative mit Mebendazol. Bei der Infektion mit *Echinococcus multilocularis* muss eine Dauertherapie erfolgen, da die Parasiten im Gegensatz zum Hundebandwurm nicht komplett z. B. durch eine Leberteilresektion entfernt werden können. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei der alveolären Echinokokkose 75%.

### 33.5.2 Bakterielle Exotoxine

Verschiedene vor allem bakterielle Krankheitserreger haben die Eigenschaft, Toxine zu produzieren, die das Wirtsgewebe schädigen. Drei dieser Erreger sezernieren spezielle Neurotoxine, die zu immunvermittelten toxischen Polyneuritiden führen: Botulismus, Tetanus und Diphtherie. Für alle drei Erkrankungen besteht gesetzliche Meldepflicht.

#### Botulismus

Das Neurotoxin wird von *Clostridium botulinum* sezerniert und entsteht in unsachgemäß anaerob konservierten Dosenahrungsmitteln (Anamnese!). Das Botulinumtoxin, eine zinkabhängige Protease, führt zu einer präsynaptischen Blockierung der Acetylcholinfreisetzung an motorischen und autonomen Nervenendigungen. Es existieren insgesamt sieben unterschiedliche Botulinumtoxine, die mit den Buchstaben A–G bezeichnet werden. Für den menschlichen Botulismus sind zumeist Botulinumtoxin A und B verantwortlich, bei Infektion durch Essen von Meeresfrüchten selten Botulinumtoxin E. Insgesamt ist der Botulismus sehr selten geworden, in Großbritannien wurden z. B. zwischen 1922 und 2005 nur 62 Fälle gemeldet.

#### ■ Klinik

Die klinischen Symptome beginnen 12–36 Stunden (6 Stunden bis 8 Tage) nach Toxinaufnahme. Die Symptome bestehen im Anfangsstadium aus bilateralen Hirnnervenpareesen mit Dysarthrie, Dysphagie, Mundtrockenheit, Doppelbildern und einer Mydriasis. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer deszendierenden bilateralen schlaffen Tetraparese mit fehlenden Reflexen und einer Blasenatonie sowie paralytischem Ileus. Schließlich mündet die Erkrankung in einer respiratorischen Insuffizienz. Typisch sind beim Botulismus die Diskrepanz der ausgeprägten motorischen Symptome zur normalen Körpertemperatur, fehlenden sensiblen Störungen und einem ungestörten Bewusstsein. Die Differenzialdiagnose zum Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom und anderen infektiösen Polyradikulitiden kann schwierig sein.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird durch Anamnese, Klinik und Toxinnachweis aus Patientenserum, Stuhl oder Mageninhalt und Speiseresten im Mäusetierversuch gestellt (mit Neutralisationstest). Wichtig ist hier, dass sich die Toxinkonzentration bei 30–40% der Patienten unterhalb der Detektionsschwelle befindet und daher der Toxintest falsch-negativ sein kann. Der Liquor ist im Gegensatz zu den oben erwähnten Differenzialdiagnosen meist normal.

#### ■ Therapie

Therapeutisch wird nach eventuellem Entfernen noch nicht resorbierten Toxins in schwereren Fällen möglichst früh trivalentes (Typ A, B, E) Botulismusantitoxin vom Pferd gegeben, initial 500 ml (nach konjunktivaler Anaphylaxieprüfung), je nach klinischem Verlauf weitere 250 ml nach 4–6 h. Intensivüberwachung und -pflege sind erforderlich, ggf. künstliche Beatmung. Die Letalität liegt auch unter Therapie noch bei 20–30%.

#### Tetanus

Das peripher und zentral durch Blockade der Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter (vor allem  $\gamma$ -Aminobuttersäure [GABA]) wirkende Neurotoxin wird von *Clostridium tetani* gebildet. Die Aufnahme des Erregers erfolgt über Gartenverletzungen mit Erde, Tierbisse und Verbrennungen (Anamnese!).

#### ■ Klinik

Die klinische Symptomatik beginnt nach einigen Stunden bis 30 Tagen, wobei eine kurze Inkubationszeit einen schweren Krankheitsverlauf erwarten lässt. Die Patienten zeigen Kopf- und Kieferschmerzen, Unruhe, Tachykardie, Schwitzen, Schluckstörungen, Erbrechen, Nackensteife, Trismus, »Risus sardonius«, Opisthotonus, progrediente generalisierte Muskelspasmen, die durch externe Reize triggerbar sind (Wundstarrkrampf), zunehmende Atemlähmung, fehlende sensible Störungen und ungestörtes Bewusstsein.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese und das klinische Bild. Der Nachweis von Tetanustoxin im Tierversuch ist möglich.

Im EMG zeigt sich ein Verlust oder eine Verkürzung der »silent period« nach Muskelkontraktionen. Der Liquor ist normal.

#### ■ Therapie

Zur Therapie gehören:

- ① — Intensivüberwachung und -pflege, Abschirmung gegen äußere Reize,
- Sedierung (z. B. mit Diazepam oder Lorazepam),
- ggf. künstliche Beatmung, evtl. Wundexzision,
- möglichst frühe Gabe von humanem Tetanusantitoxin (Tetagam), 5000–10.000 IE am 1. Tag, je 3000 IE an den Folgetagen,
- außerdem aktive Tetanusimpfung und antibiotische Behandlung (z. B. 4-mal 5 Mega-IE Penicillin i.v. für 10 Tage oder bei Penicillinallergie 0,2 g Doxycyclin/Tag).

Die Letalität liegt auch unter Therapie in schweren Fällen bei 40–60%.

### Diphtherie

Üblicherweise verläuft die Infektion mit *Corynebacterium diphtheriae* als pseudomembranöse Tonsillar- oder Rachendiphtherie. Sie ist seit Durchführung der aktiven Impfung selten geworden. Durch Toxinbildung kann eine kraniale Polyneuritis mit kaudalen Hirnnervenstörungen auftreten, es finden sich aber auch Fazialis- und Augenmuskelparesen. Proximal betonte schlaffe Paresen und distal akzentuierte Sensibilitätsstörungen kommen ebenfalls vor. In der Behandlung wird neben Penicillin G (10.000 IE/kg KG für 14 Tage) möglichst früh für 3 Tage Diphtherieantitoxin vom Pferd eingesetzt (30.000–50.000 IE als einstündige Infusion, in schwereren Fällen, nach konjunkivaler Anaphylaxieprüfung, doppelte Dosis).

#### 33.5.3 Andere seltene Erkrankungen

##### Juvenile non-herpetische Enzephalitis

Die juvenile non-herpetische Enzephalitis gehört an sich zu den autoimmun bedingten bzw. paraneoplastischen Erkrankungen und ist erstmals 2007 von Dalmau und Mitarbeitern beschrieben worden. Sie ist neuerdings als wichtige Differenzialdiagnose zu unklaren infektiösen Enzephalitiden zu bedenken. Ausgelöst wird die Erkrankung durch Antikörper gegen bestimmte Subunits der NMDA-Rezeptoren, die eine hohe Dichte vor allem im Hippocampus aufweisen.

#### ■ Klinik

Die zumeist jungen Patientinnen weisen rasch zunehmende Symptome bis hin zu Koma und Atemlähmung auf. Vorausgehende Symptome bestehen in Wesensänderung, Amnesie, epileptischen Anfällen, Dyskinesien und autonomen Störungen. Die meisten Patientinnen haben Prodromi wie bei Virusinfektion (Kopfschmerzen/Fieber).

#### ■ Diagnostik

Der Liquor ist unspezifisch verändert mit variablen Zellzahlerhöhungen (9–219 Zellen/ $\mu$ l, Protein 56–129 mg/dl, oligoklonale Banden in 50% der Fälle). Bei den meisten Patientinnen fand sich ein Teratom des Ovars, selten ein Teratom im Mediastinum, wobei die Diagnose 3 Wochen bis 4 Monate nach Beginn der Enzephalitis gestellt wurde. Letztendlich lässt sich die Diagnose über einen Nachweis von Antikörpern gegen NR2a- und NR2b-Subunits der NMDA-Rezeptoren stellen.

#### ■ Therapie

Die Therapie besteht in der Resektion des zugrunde liegenden Tumors. Bei einem Teil der Patienten kann eine immunmodulatorische Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen eine vorübergehende Besserung erreichen. Ohne Tumorsektion versterben mehr als 60% der Patienten.

### CLIPPERS-Syndrom

Eine T-Zell-vermittelte chronische Entzündung der Brücke, des Hirnstamms und des Kleinhirns charakterisiert das CLIPPERS-Syndrom (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids). Klinisch sind Doppelbilder, Sensibilitätsstörungen im Gesicht und Koordinationsprobleme häufig. Die MRT zeigt multiple kleinfleckige Gadolinium-aufnehmende Läsionen in den genannten Regionen. Das Krankheitsbild spricht auf eine Kortikoidtherapie prompt an. Methotrexat kann als steroidsparende Substanz eingesetzt werden.

#### ❓ Facharztfragen

1. Welche Parasitosen können zu neurologischen Erkrankungen führen?
2. Welche beiden Exitotoxine führen auch heute noch zu akuten neurologischen Erkrankungsbildern?
3. Wie wird eine zerebrale Malaria diagnostiziert und behandelt?
4. Nennen Sie die Symptome und diagnostisch wegweisenden Befunde bei der non-herpetischen juvenilen Enzephalitis!

## 33.6 Prionerkrankungen

### I. Zerr

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) tritt mit einer Inzidenz von ca. 1–2 Erkrankungsfällen pro 1 Mio. Einwohner beim Menschen meist sporadisch auf. In etwa 10% der Fälle ist die Erkrankung genetisch bedingt und es finden sich Mutationen im Prionproteingen (Ladogana et al. 2005). Daneben sind iatrogene Formen (iCJK) sowie die mit BSE assoziierte Variante der CJK (vCJK) bekannt (s. folgende Übersicht) (Brown et al. 2000; Will et al. 1996). Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit tritt im mittleren und hohen Alter auf, typischerweise zwischen der 6. und 7. Lebensdekade und endet stets letal (Ladogana et al. 2005; Pocchiari et al. 2004).

### Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) bei Mensch und Tier

- Idiopathisch
  - Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)
  - Sporadische letale Insomnie (SFI)
- Erworben
  - »Mensch zu Mensch«
    - Kuru
    - Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK)
  - »Rind zu Mensch«
    - Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
- Hereditär
  - Genetische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (gCJK)
  - Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
  - Letale familiäre Insomnie (FFI)
- Prionerkrankungen bei Tieren
  - Scrapie bei Schafen und Ziegen
  - Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern
  - Chronic Wasting Disease (CWD) bei Rotwild
  - Übertragbare Enzephalopathie bei Nerzen (TME)
  - Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE) bei Katzen
  - Exotische Enzephalopathie (EUE) bei exotischen Huftieren

#### 33.6.1 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

##### ■ Pathogenese

Verantwortlich für das Auftreten der CJK sind die sog. Prionen, die im Wesentlichen aus Aggregaten einer abnormen Isoform des zellulären Prionoproteins ( $\text{PrP}^c$ ), bekannt als Scrapie-Variante ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ), bestehen (Prusiner et al. 1984). Eine Nukleinsäure konnte bisher in den infektiösen Fraktionen nicht nachgewiesen werden, deshalb gehen die derzeitigen Vorstellungen über die Pathogenese der Erkrankung von einer Konformationsänderung des physiologischen zellulären Prionoproteins ( $\text{PrP}^c$ ) aus. Das  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  zeichnet sich durch einen hohen Anteil an  $\beta$ -Faltblattstruktur, verminderte Löslichkeit in Detergenzien, erhöhte Aggregationsneigung und eine relativ höhere Resistenz gegenüber Proteolyse aus (Meyer et al. 1986; Oesch et al. 1985). Das zelluläre Prionoprotein ( $\text{PrP}^c$ ) hingegen hat eine Tertiärstruktur, die reich an  $\alpha$ -Helices ist. Die Funktion des physiologisch in Neuronen stark exprimierten Glykoproteins  $\text{PrP}^c$  ist noch unklar. Möglicherweise spielt es eine Rolle bei der synaptischen Übertragung (Parchi u. Gambetti 1995), kann neuroprotektive Eigenschaften haben (Chiarini et al. 2002; McLennan et al. 2004; Weise et al. 2004) und reguliert die  $\beta$ -Sekretase-Aktivität (Parkin et al. 2007). Die posttranslationale Konformationsänderung von  $\alpha$ -Helices in  $\beta$ -Faltblätter scheint für die Entstehung von  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  und somit auch in der Pathogenese von Prionkrankheiten entscheidend zu sein.

##### ■ Klinik

Das klinische Bild der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ist relativ heterogen. Typische Symptome sind eine rasch fortschreitende demenzielle Entwicklung, zerebelläre Ataxie, kortikale Stö-

rungen, Beteiligung von motorischen Systemen (Pyramidenbahn/extrapyramidal), Myoklonien und in späten Stadien das Auftreten des akinetischen Mutismus. Die Erkrankung kann mit kognitiven, psychiatrischen oder fokalen-neurologischen Defiziten beginnen (Zerr u. Poser 2002). Innerhalb kurzer Zeit (Wochen bis Monate) kommt es zu einer dramatischen Verschlechterung und es entwickeln sich weitere Symptome bis zum Vollbild der Erkrankung. Im Verlauf verlieren die Betroffenen in der Regel die Fähigkeit, sich selbstständig zu ernähren, zu sprechen, sich zu bewegen sowie die Blasen-Mastdarm-Kontrolle. Die mittlere Krankheitsdauer, von Symptombeginn bis zum Tod, beträgt 6 Monate (Heinemann et al. 2007a).

Die beschriebene phänotypische Heterogenität beruht auf den Eigenschaften des  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  und auf dem genetischen Hintergrund des Erkrankten (Parchi et al. 1996). Bei der sporadischen CJK sind zwei  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ -Typen beschrieben (Typ 1 und Typ 2) (Parchi et al. 1996), die sich nach ihrer elektrophoretischen Mobilität und anhand des Verhältnisses unterschiedlich stark glykosylierter  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ -Isoformen differenzieren lassen.

Das Prionprotein ist beim Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 20 als PRNP-Gen kodiert (Sparkes et al. 1986). Das Codon-129 des PRNP-Gens zeigt einen häufigen Polymorphismus kodierend für die Aminosäuren Methionin (M) oder Valin (V) (s. »gCJK und andere genetische Prionerkrankungen« unter ► Abschn. 33.6.2) (Owen et al. 1990). Anhand des Codon-129-Polymorphismus (MM, MV und VV) und der  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ -Typen wurden sechs verschiedene Subtypen (MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2) definiert, die sich in der Symptomatik und dem neuropathologischen Läsionsprofil unterscheiden. Die klinischen Tests (EEG, Liquorbiomarker und das Läsionsmuster im cMRT) variieren nach Subtyp (■ Tab. 33.21; Heinemann et al. 2007a; Parchi et al. 1999, 2009; Sanchez-Juan et al. 2006).

##### ■ ■ MM1/MV1-Subtyp

Diese Subtypen stellen die klassische Verlaufsform der sCJK dar und liegen in etwa 70% aller sCJK-Fälle vor. Die mediane Erkrankungsdauer beträgt 4 Monate und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Klinisch ist vor allem eine rasch progrediente demenzielle Entwicklung führend. Im Verlauf entwickeln Betroffene oft eine Ataxie, Myoklonien, Inkontinenz sowie pyramidale und extrapyramidale Störungen (Gambetti et al. 2003).

##### ■ ■ VV2-Subtyp

Dieser Subtyp liegt in etwa 16% aller sCJK-Fälle vor und stellt den zweithäufigsten Subtyp dar. Die mediane Erkrankungsdauer beträgt 6 Monate und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Klinisch charakteristisch sind eine früh im Krankheitsverlauf auftretende Ataxie und eine erst später im Verlauf auftretende demenzielle Entwicklung (Gambetti et al. 2003).

##### ■ ■ MV2-Subtyp

Dieser Subtyp liegt in etwa 9% aller sCJK-Fälle vor. Die mediane Erkrankungsdauer vom Symptombeginn beträgt 12 Monate. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre. Klinisch charakteristisch sind vor allem eine demenzielle Entwicklung, zerebelläre Ataxie und extrapyramidale Symptome. Dieser Subtyp weist oft eine atypische Verlaufsform auf (Krasnianski et al. 2006b).

■ **Tab. 33.21** Molekulare CJK-Subtypen. (Nach Parchi et al. 1999; Meissner et al. 2009; Gmitterová et al. 2009)

	Molekularer Subtyp	Klinische Besonderheiten	Neuropathologie	EEG	Liquor	MRT-charakteristische Signalalterationen in DWI und/oder FLAIR
Häufig	MM1/MV1	Demenz, kortikale Anopsie, Myoklonien, kurze Krankheitsdauer (um 4 Monate)	Ausgeprägte Schädigung des okzipitalen Kortex, PrP-Ablagerungen vom synaptischen Typ	PSWC	14-3-3 ↑↑↑ Tau ↑↑↑	Nucleus caudatus, Putamen, Kortex oft asymmetrisch (frontal, parietal, Gyrus cinguli)
	MV2	Ataxie, Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörung, lange Krankheitsdauer (um 18 Monate)	Fokale Schädigung des Kortex, Amyloid-(»Kuru«-) Plaques, fokale plaqueartige PrP-Ablagerungen	AV	14-3-3 ↑↔ Tau ↑↔	Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus, Kortex selten
	VV2	Ataxie zu Beginn, Demenz spät, mittlere Krankheitsdauer (um 7 Monate)	Ausgeprägte Schädigung der subkortikalen Strukturen sowie des Hirnstamms, Spongiose oft nur in den tiefen Rindenschichten, plaqueartige sowie perineuronale PrP-Ablagerungen	AV	14-3-3 ↑↑↑ Tau ↑↑↑	Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus, Kortex selten
Selten	MM2-thalamisch (sFl)	Insomnie, Dysautonomie, später Ataxie und kognitive Beeinträchtigung	Atrophie des Thalamus und des Nucleus olivaris, Spongiose kann fehlen	AV	14-3-3 ↔ Tau ↔	Normal
	MM2-kortikal	Demenz für mehrere Monate	Große konfluierende Vakuolen mit perivakuolären PrP-Ablagerungen		14-3-3 ↑↔ Tau ↑↔	Kortex oft isoliert
	VV1	Demenz zu Beginn, später Ataxie und extrapyramidale Störungen	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust der kortikalen Strukturen unter Aussparung des Hirnstamms und des Zerebellums	AV	14-3-3 ↑↑ Tau ↑↑	Kortex (Gyrus cinguli, Insel, Temporallappen) Hippocampus
vCJK	MM2b	Psychiatrisch, Dysästhesien, Ataxie, später Demenz	Spongiose, Gliose und Nervenzellverlust sowie »floride Plaques«	AV	14-3-3 ↑↔ Tau unbekannt	Thalamus (»pulvinar sign«, »hockey-stick sign«)

↑↑↑ sehr stark erhöht; ↑↑ stark erhöht; ↑ erhöht; ↔ normal.

PSWC periodische Sharp-and-slow-wave-Komplexe; AV Allgemeinveränderung.

### ■ MM2-Subtyp

Dieser Subtyp liegt in etwa 4% aller sCJK-Fälle vor. Die mediane Erkrankungsdauer vom Symptombeginn beträgt 14 Monate, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren. Klinisch charakteristisch sind vor allem über lange Zeit führende isolierte neuropsychologische Störungen (Krasnianski et al. 2006a).

### ■ VV1-Subtyp

Dieser Subtyp liegt in etwa 1% aller sCJK-Fälle vor und ist damit sehr selten. Die mediane Erkrankungsdauer beträgt 21 Monate. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 41 Jahren deutlich unter dem typischen Erkrankungsalter der sCJK. Klinisch sind bei diesem Subtyp vor allem Persönlichkeitsveränderungen, eine relativ langsam fortschreitende demenzielle Entwicklung und extrapyramidale Störungen führend (Meissner et al. 2005).

### ■ Diagnostik

#### ■ Neuropathologie

Gesichert wird die Diagnose durch Biopsie oder post mortem durch Autopsie. Dabei finden sich neben dem ausgeprägten Nervenzellverlust und astrozytärer Gliose Ablagerungen des PrP<sup>Sc</sup>. Daneben wird im Westernblot die abnorme Proteinase-K-resistente Isoform des PrP<sup>Sc</sup> detektiert (Schulz-Schaeffer et al. 2000).

### ■ EEG

Sehr typisch sind periodische Entladungen im EEG, die aus meist triphasischen Sharp-wave-Komplexen bestehen. Allerdings sind diese periodischen EEG-Veränderungen nur in bestimmten Krankheitsphasen nachweisbar. Deshalb werden mindestens 4 EEG-Untersuchungen im Verlauf gefordert. Die Spezifität dieser EEG-Veränderungen wird mit etwa 75% bei einer Sensitivität von 66% angegeben. Des Weiteren treten diese nur bei bestimmten Formen der CJK auf (s. auch molekulare Subtypen, ■ Tab. 33.21).

### ■ Liquordiagnostik

Die Routineliquorparameter (Zellzahl, Proteingehalt, intrathekale Immunglobulinsynthese, Laktat) sind bei Patienten mit Prionerkrankungen unauffällig (Green et al. 2007; Jacobi et al. 2005).

Im Gegensatz zu der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), bei der das pathologische Prionprotein in lymphatischen Geweben nachgewiesen werden kann (Hill et al. 1997), ist es bei der sporadischen CJK derzeit nicht möglich, PrP<sup>Sc</sup> außerhalb des Gehirns zu detektieren. Eine Reihe von neuronalen und astrozytären Proteinen, die durch den zugrunde liegenden Prozess entweder freigesetzt oder in den Zellen dysreguliert werden, können im Liquor cerebrospinalis in abnormen

Konzentrationen gemessen werden und so in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung helfen. Zu diesen Proteinen gehören u. a. 14-3-3-Protein, Tau (Gesamtwerte und phosphorylierte Isoformen),  $\beta$ -Amyloid, NSE (neuronenspezifische-Eolase) und S100b (Sanchez-Juan et al. 2006).

Der Nachweis der Proteine 14-3-3 im Liquor von sCJK-Patienten ist in die diagnostischen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingegangen und erfolgt routinemäßig mittels Gelelektrophorese (»sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis«, SDS-PAGE) und Westernblot (WB) von Patientenliquores (Zerr et al. 2000a). Obwohl die Methode des Westernblot und insbesondere seine subjektive Interpretation eine Standardisierung der Ergebnisse erschwert, konnte gezeigt werden, dass diese Methode gerade im Hinblick auf die Sensitivität anderen quantitativen Verfahren wie beispielsweise einem ELISA (»enzyme-linked immunosorbent assay«) überlegen ist (Kenney et al. 2000). Die Aufnahme des 14-3-3-Westernblots in die Diagnosekriterien führte zu einer starken Zunahme der Sensitivität klinisch gestellter Diagnosen (97% vs. 66%) (Brandel et al. 2000; Zerr et al. 2000a, 2000b). Der Nachweis von 14-3-3 bei Verdacht auf sCJK unterstützt die Diagnosestellung bei einer insgesamt sehr hohen Sensitivität (94% bzw. 96%) und Spezifität (93% bzw. 99%) (Hsich et al. 1996; Zerr et al. 2000b) in der engen Differenzialdiagnose der CJK.

Biologische Faktoren beeinflussen die Testsensitivität: 14-3-3 ist häufiger erhöht bei älteren Patienten, bei einem raschen Verlauf, wenn die Lumbalpunktion in späten Krankheitsverlauf erfolgte und wenn Patienten homozygot am Codon 129 des PRNP sind und PrP<sup>Sc</sup> Typ 1 haben (Meissner et al. 2009; Sanchez-Juan et al. 2007; Van Everbroeck et al. 2005, 2003; Zerr et al. 2000a, b).

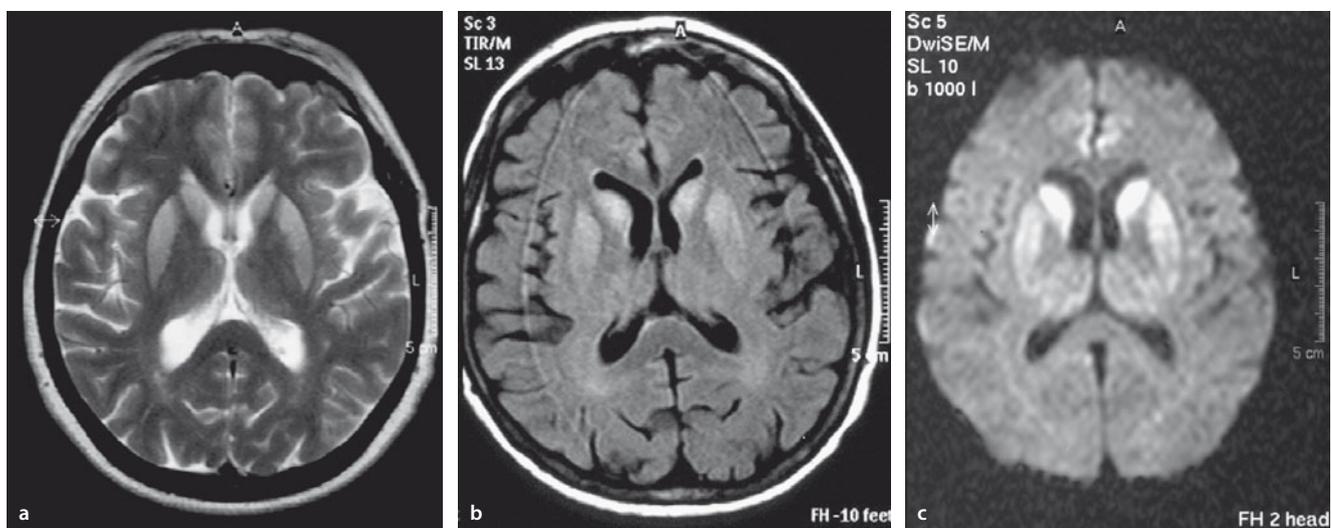
Das Alter bei Krankheitsbeginn beeinflusst ebenfalls die Sensitivität des Nachweises von 14-3-3, wobei jüngere Patienten (<40 Jahre) eine geringere Sensitivität aufweisen als Ältere (76% vs. 95%) (Heinemann et al. 2007a; Sanchez-Juan et al. 2007). Zusätzlich wurde gezeigt, dass bei längerer gesamter Krankheitsdauer die 14-3-3 niedriger sind (Van Everbroeck et al. 2003) bzw.

hohe Konzentrationen im Liquor mit einer kurzen Krankheitsdauer einhergehen (Sanchez-Juan et al. 2007). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Krankheitsprogress und wiederholter Lumbalpunktion die Sensitivität für 14-3-3 im Liquor zunimmt, wobei es in der Literatur diesbezüglich widersprüchliche Angaben gibt und ein endgültiger Abfall im terminalen Krankheitsstadium nicht ausgeschlossen werden kann (Mollenhauer et al. 2003; Sanchez-Juan et al. 2006, 2007; Van Everbroeck et al. 2003).

Ähnliches ist für andere Liquorparameter zu sagen, sowohl Tau, phosphoryliertes Tau, S100b und NSE steigen im Liquor massiv an (Sanchez-Juan et al. 2006). Die Wertigkeit der einzelnen Marker ist unterschiedlich, die Sensitivität und Spezifität des Tau ist dem 14-3-3 vergleichbar. Markerkombinationen bringen neue Vorteile (Sanchez-Juan et al. 2006).

#### ■ ■ Bildgebung

Typisch für die sCJK sind bilaterale symmetrische hyperintense Basalganglien sowie Signalanhebungen im Kortex und Thalamus, die vor allem in der Diffusionswichtung (DWI), aber auch in der T2- und FLAIR-Wichtung (»fluid attenuated inversion recovery«) sichtbar werden (Finkenstaedt et al. 1996; Kallenberg et al. 2006; Schröter et al. 2000) (■ Abb. 33.26). Dabei folgen die Veränderungen einem charakteristischen Muster und nehmen kein Kontrastmittel auf. Während die Signalerhöhung auf T2-gewichteten, Protonen- und FLAIR-Aufnahmen Ausdruck der Astrogliose des Gewebes sind, geben die Veränderungen in DWI vermutlich die spongiformen Gewebsveränderungen wieder. DWI-Veränderungen finden sich in Basalganglien und Kortex in 60% der Fälle, isoliert im Kortex in 30%, isoliert in den Basalganglien in 2%, nur wenige Patienten haben ein völlig unauffälliges MRT (Beispiele s. <http://www.cjd-goettingen.de>). Das MRT geht in die diagnostischen Kriterien der Variante der CJK (Will et al. 2000) und inzwischen auch der sporadischen CJK (s. folgende Übersicht) (Zerr et al. 2009). Bei vCJK werden Hyperintensitäten im posterioren Thalamus in 80% der Fälle gesehen (sog. »pulvinar sign«).



■ Abb. 33.26a–c Hyperintense Basalganglien bei sporadischer CJK. a T2-, b FLAIR-, c DWI-MRT

**Erweiterte klinische Kriterien der sporadischen CJK****I. Klinisch**

1. Demenz
2. Zerebellär und/oder visuell (kortikale Sehstörungen)
3. Pyramidale und/oder extrapyramidale Zeichen
4. Akinetischer Mutismus

**II. Tests**

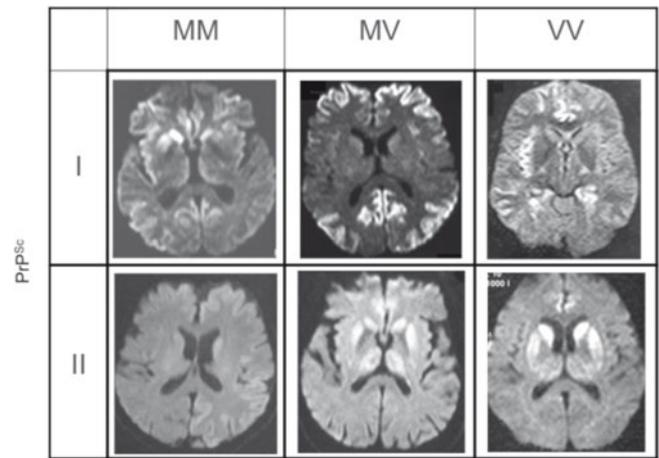
5. PSWC (periodische Sharp-and-slow-wave-Komplexe) im EEG
6. 14-3-3-Nachweis im Liquor (bei Krankheitsdauer <2 Jahren)
7. Signalsteigerung im Nucleus Caudatus und Putamen oder in mindestens zwei kortikalen Regionen (temporal-parietal-okzipital) in DWI- oder FLAIR-gewichteten MRT-Aufnahmen

**Wahrscheinliche CJK**

- Zwei Kriterien von I und mindestens ein Kriterium von II

**Mögliche CJK**

- Zwei Kriterien von I und Dauer <2 Jahre



■ **Abb. 33.27** Charakteristische MRT-Befunde der sCJK-Subtypen. (Aus Meissner et al. 2009, mit freundlicher Genehmigung)

**Hygienemaßnahmen**

Berichte über die iatrogene Übertragung des extrem resistenten CJK-Erregers auf Patienten haben dazu geführt, dass das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit einem Expertengremium bereits im Jahr 1996 bzw. 1998 »Empfehlungen zur Desinfektion und Sterilisation von chirurgischen Instrumenten bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung« (Bundesgesundheitsblatt 8/96, S. 282–283) und »Krankenversorgung und Instrumentensterilisation bei CJK-Patienten und CJK-Verdachtsfällen« (Bundesgesundheitsblatt 7/98, S. 279–285) erarbeitet hat. Der aktuelle Stand der Empfehlungen kann unter <http://www.rki.de> abgerufen werden.

Das Verteilungsmuster der kortikalen und subkortikalen Signalhyperintensitäten ist variabel, jedoch gibt es Hinweise, dass es charakteristisch für den Subtyp der CJK ist. So ist die Beteiligung der Basalganglien ein typisches neuroradiologisches Merkmal für den MM1- und MV2-Subtyp und ist ebenfalls sehr häufig bei VV2-Patienten. Auf der anderen Seite ist die Thalamusbeteiligung signifikant häufiger für den MV2- und VV2-Subtyp (Meissner et al. 2009) (■ Abb. 33.27).

Die Freunde des 70-jährigen Patienten bemerkten im Juni des Erkrankungsjahres, dass er zunehmend ruhiger wurde, gewöhnlich war er ein redseliger Mensch. Es trat eine leichte Vergesslichkeit hinzu. Im Juli war seine körperliche Belastbarkeit eingeschränkt und seine Sprache wurde undeutlich. Er konnte Gesprächen nicht mehr wie gewohnt folgen. Hinzu kamen aggressive Ausbrüche. Im August waren seine Gedächtnisstörungen sehr ausgeprägt. Er wurde gangunsicher und hatte Koordinationsstörungen; während der Autofahrt kam es zu ruckartigen unwillkürlichen Lenkbewegungen. Im September berichtete er über optische Halluzinationen. Er wurde zunächst beim Augenarzt vorstellig. Dieser stellte ein eingeschränktes Gesichtsfeld fest. Erst Mitte September wurde er in einer neurologischen Praxis vorstellig, dort wurde ein unauffälliges EEG abgeleitet und eine regelrechte Computertomographie des Kopfes befundet. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient Einschlafstö-

rungen, ausgeprägte Gedächtnisstörungen, apraktische Störungen, Myoklonien und zeigte stereotypes Nesteln. Der behandelnde Neurologe äußerte zunächst den Verdacht auf eine vaskuläre Demenz.

Im Oktober wurde der Patient in einer neurologischen Klinik stationär aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war er zur Person orientiert, wobei er zu Zeit und Ort desorientiert war. Der Sprachfluss war ungebremst, es fehlte jedoch der sinnvolle Zusammenhang. Es zeigten sich eine schwere Allgemeinveränderung und generalisierte triphasische Komplexe. Die zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Lumbalpunktion zeigte in der Routinediagnostik keine Veränderungen. Sein Zustand verschlechterte sich innerhalb einer Woche ra-

pide, eine Woche später war der Patient akinetisch-mutistisch. Auf Berührung und laute Geräusche reagierte er mit Myoklonien (»startle response«). Im weiteren Verlauf nahm er keinen Kontakt mehr zur Umwelt auf und öffnete nur noch selten seine Augen. Er entwickelte Schluckbeschwerden. Schließlich verstarb der Patient an Herz-Kreislauf-Versagen bei Verdacht auf eine Pneumonie Anfang November nach einem Krankheitsverlauf von 6 Monaten. Es erfolgte eine Autopsie. Histologisch ließ sich eine geringe bis mäßige spongiforme Veränderung im Bereich des Neopils erkennen. Es war ein ausgeprägter Nervenzellverlust zu sehen, während nur eine geringe bis mäßige Gliose bestand. Auffallend war eine ausgeprägte Gliose okzipital. Immunhistochemisch wurden diffuse feingranuläre Prionproteinablagerungen im zerebralen Neokortex und im Kleinhirn Prionproteinablagerungen in der Körnerschicht und im Stratum moleculare detektiert.

**33.6.2 Andere Prionerkrankungen**

Neben der sporadischen CJK, die scheinbar spontan entsteht, sind weitere Erkrankungsformen beim Menschen bekannt. Sie können erworben (wie die iatrogene CJK, Kuru oder die einzige

nachgewiesene Zoonose, die Variante der CJK) oder genetisch bedingt sein (Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, letale familiäre Insomnie, [»fatal familial insomnia«, FFI] oder genetische CJK, vgl. Übersicht unter ► Abschn. 33.6.1).

## iCJK

Die iatrogene CJK wird akzidentell durch direkte Exposition mit dem infektiösen Agens verursacht, d. h. durch kontaminierte Gewebe, die mit dem ZNS in Verbindung standen (Will 2003). Dazu gehören iatrogene Erkrankungen durch Dura-mater-Plastik, Wachstumshormone und Gonadotropine und Cornea-Transplantate. Es existieren vereinzelte Berichte über Übertragung über neurochirurgische Instrumente.

## vCJK

Seit der Erstbeschreibung wurden weltweit bislang rund 200 vCJK-Patienten registriert, die meisten davon in Großbritannien, gefolgt von Frankreich, aber vereinzelt auch in Irland, Italien, Portugal, Spanien, den Niederlanden, den USA, Kanada, Saudi Arabien und Japan (<http://www.cjd.ed.ac.uk>). In Deutschland wurde die Erkrankung bis heute nicht beobachtet (Heinemann et al. 2007b, <http://www.cjd-goettingen.de>).

vCJK kann im Gegensatz zu anderen CJK-Formen durch Blut übertragen werden: seit 2003 wurden 3 vCJK-Patienten und ein weiterer subklinischer Fall beschrieben, die wahrscheinlich über Transfusionen von Blutprodukten subklinischer vCJK-Spender infiziert wurden (Llewelyn 2004; Peden et al. 2004; Wroe et al. 2006). Ein besonderes Problem dabei ist, dass die Blutspender offensichtlich bereits einige Jahre vor Ausbruch der Erkrankung, also in einer komplett asymptomatischen Phase, den Erreger in sich trugen.

Die diagnostischen Kriterien der vCJK zeigt die folgende Übersicht.

### Diagnostische Kriterien der neuen Variante der CJK. (Nach Will et al. 2000)

- I
  - a) Fortschreitende neuropsychiatrische Störung
  - b) Krankheitsdauer >6 Monate
  - c) Routineuntersuchungen weisen auf keine alternative Diagnose hin
  - d) Kein Hinweis auf mögliche iatrogene Ursache
  - e) Kein Hinweis auf familiäre Prionerkrankung
- II
  - a) Frühe psychiatrische Symptome
  - b) Anhaltende Sensibilitätsstörungen
  - c) Ataxie
  - d) Myoklonien oder andere Bewegungsstörungen
  - e) Demenz
- III
  - a. Keine CJK-typischen Veränderungen im EEG
  - b. Bilaterales »pulvinar sign« im MRT
- IV
  - c) Tonsillenbiopsie positiv<sup>1</sup>
- **Sicher:** Ia und neuropathologische Bestätigung einer vCJK
- **Wahrscheinlich:** I und 4/5 von II und IIIa und IIIb oder I und IVa
- **Möglich:** I und 4/5 von II und IIIa

<sup>1</sup> Die Tonsillenbiopsie wird nicht routinemäßig empfohlen, auch nicht in Fällen mit CJK-typischem EEG, aber sie mag hilfreich sein in Verdachtsfällen mit klinische Symptomen, die mit vCJK vereinbar sind, ohne dass im MRT ein bilaterales »pulvinar sign« zu sehen ist.

## gCJK und andere genetische Prionerkrankungen

Genetische Prionerkrankungen werden durch verschiedene Mutationen im Prionprotein (PRNP) verursacht (mehr als 20 bekannt) und autosomal-dominant vererbt (Poser u. Zerr 2002). Die genetischen TSE machen, je nach Land, einen Anteil von 1% in der Schweiz bis 70% in der Slowakei aus (Kovács et al. 2005; Ladogana et al. 2005). Es finden sich pathogene Mutationen in dem für das Prionprotein kodierenden Gen (PRNP), die zu gCJK, FFI oder GSS führen (■ Tab. 33.22). Es wird angenommen, dass aufgrund der Mutation im kodierenden Gen ein instabiles Prionprotein PrP gebildet wird, welches eine erhöhte Anfälligkeit zur spontanen Umfaltung zu PrP<sup>Sc</sup> aufweist (Windl et al. 1999). Die genetischen Prionerkrankungen weisen eine verhältnismäßig große Heterogenität hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und des Erkrankungsalters auf. Während z. B. eine auf einer E200K-Mutation basierende gCJK im Verlauf einer sporadischen Form ähnelt, werden beim GSS eine deutlich längere Überlebenszeit und eine abweichende klinische Präsentation beobachtet. Die häufigsten Mutationen betreffen das Codon 102 (Prolin zu Leucin, dies ist die wichtigste Mutation, die zum GSS führt), das Codon 178 (in Verbindung mit Methionin am Codon 129 des mutierten Allels führt die Mutation zu FFI, gleichzeitig die häufigste genetische Prionerkrankung in Deutschland [Krasnianski et al. 2009]) und das Codon 200, die häufigste genetische CJK-Variante mit einem Cluster in der Slowakei, Lybien und Israel.

■ Tab. 33.22 Abweichungen in der kodierenden Region des humanen Proteingens. (Aus Kovács et al. 2002)

Polymorphismus		Mutation		
Stumm	Einfluss	Punktmutation		Insertionmutation
P68P	M129V	<u>P102L</u>	T188A	24bp
A117A	N171S?	<u>P105L</u>	T188K	48bp
G124G	E219K?	<u>A117V</u>	<b>E196K</b>	96bp
V161V	24bp deletion?	<u>G131V</u>	<u>F198S</u>	120bp
N173N		I138M	<b>E200K</b>	144bp
H177H		G142S	<u>D202N</u>	168bp
T188T		Y145s	<b>V203I</b>	192bp
D202D		Q160s	<b>R208H</b>	216bp
Q212Q		<b>D178N-129V</b>	<b>V210I</b>	
R228R		<i>D178N-129M</i>	<b>E211Q</b>	
S230S		<b>V180I</b>	<u>Q212P</u>	
		<b>V180I+M232R</b>	<u>Q217R</u>	
		<b>T183A</b>	<b>M232R</b>	
		H187R	<u>M232T</u>	
		T188R	P238S	

Fett: CJK-Phänotyp; unterstrichen: GSS; kursiv: FFI. Andere sind zurzeit nicht kategorisiert. Literatur: Kovács et al. 2000.

### ■ Therapie der CJK

Derzeitig existiert für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit keine effektive Behandlung. Allerdings wurden in den vergangenen Jahren mehrere Verbindungen identifiziert, die in den Prionreplikationszyklus eingreifen (Zerr 2009). Die erste Verbindung dieser Art war das Kongorot, für welches Anfang der 1990er Jahre nachgewiesen konnte, dass es in vitro die Prionvermehrung zu antagonisieren vermag, wegen der hohen Toxizität der Substanz verbietet sich jedoch die Anwendung beim Menschen. Darauf folgend wurden andere Substanzen, wie z. B. sulfatierte Polyanionen wie Pentosan-Polysulfat, Polyelektrolyte, Tetracycline, verzweigte Polyamine, Anthrazykline und tricyclische Derivate wie Quinacrin (Barret et al. 2003) als Therapeutika im Tier- oder Zellmodell getestet (Trevitt u. Collinge 2006). Jedoch ist der Nutzen dieser Verbindungen beim Menschen wegen geringer ZNS-Gängigkeit oder Toxizität begrenzt (Ludewigs et al. 2007).

Quinacrin und Flupirtin, die unter anderen Indikationen bereits im klinischen Gebrauch waren, das Erstere als Malariatherapeutikum, das Letztere als Nicht-Opioid-Analgetikum, zeigten keine Wirkung auf die Überlebenszeit. Lediglich für Flupirtin konnte eine Verzögerung des kognitiven Abbaus gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Otto et al. 2004). Pentosan-Polysulfat wurde bei einzelnen Patienten in Großbritannien eingesetzt. Berichten zufolge soll es den Progress der Krankheit verlangsamen, muss aber kontinuierlich per infusionem intrathekal appliziert werden, mit entsprechenden Risiken und Komplikationen (Ludewigs et al. 2007).

### ■ Doxycyclin bei CJK

Einige tetrazyklische Verbindungen wie Iodoxorubicin und Tetracycline sind in der Lage, mit PrP<sup>Sc</sup> in vitro zu interagieren, die Infektiosität zu senken und das Überleben von prioninfizierten Tieren zu verlängern (De Luigi et al. 2008; Forloni et al. 2002; Tagliavini et al. 2000). Die Antiprionwirkung wird derzeit in randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien geprüft (<http://www.cjd-goettingen.de>).

### ❓ Facharztfragen

1. Es werden sporadische, genetische und erworbene Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit unterschieden. Wie werden genetische Formen der Prionerkrankungen verursacht?
2. Die iatrogene CJK wurde akzidentell durch direkte Exposition mit dem infektiösen Agens verursacht. Welche Übertragungswege sind bekannt?
3. Die phänotypische Heterogenität der sporadischen CJK beruht auf den Eigenschaften des PrP<sup>Sc</sup> und auf dem genetischen Hintergrund des Erkrankten. Wie wirken sich diese auf die klinische und pathologische Heterogenität aus?
4. Welche bildmorphologischen Veränderungen kommen bei CJK vor?

## 33.7 Literatur

### 33.7.1 Zitierte Literatur

- Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer E (1987) Progressive Borrelia encephalomyelitis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263: 297–300
- Alitalo A, Meri T, Lankinen H et al. (2002) Complement inhibitor factor H binding to Lyme disease spirochetes is mediated by inducible expression of multiple plasmid-encoded outer surface protein E paralogs. *J Immunol* 169: 3847–3853
- Alkadhi H, Kollias SS (2000) MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology* 42(10): 753–755
- Anderson JF (1988) Mammalian and avian reservoirs for *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci* 539: 180–191
- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69(18): 1789–1799
- Arav-Boger R, Crawford T, Steere AC, Halsey NA (2002) Cerebellar ataxia as the presenting manifestation of Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 21: 353–356
- Arendt G, Nolting T, Frisch C et al. (2007) Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 13(3): 225–232
- Baig S, Olsson T, Hojeborg B, Link H (1991) Cells secreting antibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 41: 581–587
- Barret A, Tagliavini F, Forloni G et al. (2003) Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases. *J Virol* 77: 8462–8469
- Baxter Deutschland GmbH (2010) Risikogebiete in Europa. <http://www.zecken.de>. Gesehen 12 Apr 2010
- Bernardino AL, Myers TA, Alvarez X, Hasegawa A, Philipp MT (2008) Toll-like receptors: Insights into their possible role in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Infect Immun* 76: 4385–4395
- Bossart KN, Zhu Z, Middleton D et al. (2009) A neutralizing human monoclonal antibody protects against lethal disease in a new ferret model of acute nipah virus infection. *Plos Pathog* 5(10): e1000642
- Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A (2000) Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 54: 1095–1099
- Brannagan TH 3<sup>rd</sup>, Zhou Y (2003) HIV-associated Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 208(1–2): 39–42
- Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H (1998) Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 36: 2658–2665
- Brew BJ, Crowe SM, Landay A, Cysique LA, Guillemin G (2009) Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 4(2): 163–174
- Brogan GX, Homan CS, Viccellio P (1990) The enlarging clinical spectrum of Lyme disease: Lyme cerebral vasculitis, a new disease entity. *Ann Emerg Med* 19: 572–576
- Brorson O, Brorson SH (1997) Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection* 25: 240–246
- Brown P, Preece M, Brandel J-P et al. (2000) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55: 1075–1081
- Bruckbauer HR, Preac MV, Herzer P, Hofmann H (1997) Sudeck's atrophy in Lyme borreliosis. *Infection* 25: 372–376
- Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL (1996) Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 23: 1392–1397
- Bunikis J, Barbour AG (2002) Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 86: 311–340
- Burgdorfer W, Lane RS, Barbour AG, Gresbrink RA, Anderson JR (1985) The western black-legged tick, *Ixodes pacificus*: A vector of *Borrelia burgdorferi*. *Am J Trop Med Hyg* 34: 925–930
- Carod AF, Perez L, Gracia NM, Giron MJ. (1994) Fracaso del tratamiento empírico con ceftriaxona en la enfermedad de la motoneurona. *Neurología* 9: 29–31
- Casjens S (2000) *Borrelia* genomes in the year 2000. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2: 401–410

- Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH (2003) Lyme-associated parkinsonism: A neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 127: 1204–1206
- Chadha MS, Comer JA, Lowe L et al. (2006) Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerg Infect Dis* 12(2): 235–240
- Charrel RN, Lamballerie de X, Raoult D (2007) Chikungunya outbreaks – the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med* 356(8): 769–771
- Chiarini LB, Freitas AR, Zanata SM, Bertani RR, Martins VR, Linden R (2002) Cellular prion protein transduces neuroprotective signals. *Embo J* 13: 3317–3326
- Christen HJ (1996) Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 28: 235–240
- Ciampi de Andrade D, Jean S, Clavelou P, Dalle R, Bouhassira D (2010) Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: Long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis* 10(1): 31 [Epub ahead of print]
- Corssmit EP, Leverstein-van Hall MA, Portegies P, Bakker P (1997) Severe neurological complications in association with Epstein-Barr virus infection. *J Neurovirol* 3: 460–464
- Coyle PK (2000) Chronic meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2(4): 375–387
- Curless RG, Schatz NJ, Bowen BC, Rodriguez Z, Ruiz A (1996) Lyme neuroborreliosis masquerading as a brainstem tumor in a 15-year-old. *Pediatr Neurol* 15: 258–260
- Dai Z, Lackland H, Stein S et al. (1993) Molecular mimicry in Lyme disease: Monoclonal antibody H9724 to *B. burgdorferi* flagellin specifically detects chaperonin-HSP60. *Biochim Biophys Acta* 1181: 97–100
- De Luigi A, Colombo L, Diomedea L et al. (2008) The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS ONE* 3: e1888
- Diener HC, Putzki N et al. (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Diringer MN, Halperin JJ, Dattwyler RJ (1987) Lyme meningoencephalitis: Report of a severe, penicillin-resistant case. *Arthritis Rheum* 30: 705–708
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM (2002) Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(4): 388–395
- Dotevall L, Hagberg L (1999) Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 569–574
- Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1078–1080
- Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX (1999) Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 80 (Pt 1): 179–185
- Elkins LE, Pollina DA, Scheffer SR, Krupp LB (1999) Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Appl Neuropsychol* 6: 19–26
- Fausser S, Stich O, Rauer S (2007) Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 909–910
- Fikrig E, Berland R, Chen M, Williams S, Sigal LH, Flavell RA (1999) Serologic response to the *Borrelia burgdorferi* flagellin demonstrates an epitope common to a neuroblastoma cell line. 90: 183–187
- Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E et al. (2008) Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 298: 279–290
- Finizia C, Jonsson R, Hanner P (2001) Serum and cerebrospinal fluid pathology in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 121: 823–830
- Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I et al. (1996) MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 199: 793–798
- Forloni G, Iussich S, Awan T et al. (2002) Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci* 99: 10849–10854
- Fraser CM, Casjens S, Huang WM et al. (1997) Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 390: 580–586
- Fraser DD, Kong LI, Miller FW (1992) Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 10: 387–390
- Fredrikson S, Link H (1988) CNS-borreliosis selectively affecting central motor neurons. *Acta Neurol Scand* 78: 181–184
- Freiberg AN, Worthy MN, Lee B, Holbrook MR (2010) Combined chloroquine and ribavirin treatment does not prevent death in a hamster model of Nipah and Hendra virus infection. *J Gen Virol* 91(Pt 3): 765–772
- Frese A, Luttmann RJ, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S (2002) Genuiculate neuralgia as a manifestation of neuroborreliosis. *Headache* 42: 826–828
- Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen S (2003) Sporadic and familial CJD: Classification and characterisation. *Br Med Bull* 66: 213–239
- Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, Krasnianski A, Meissner B, Kretschmar HA, Zerr I (2009) 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiol Aging* 30: 1842–1850
- Goudsmit J, Wolf F de, Paul DA et al. (1986) Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 2(8500): 177–180
- Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A et al. (2007) CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol* 14: 121–124
- Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B (1997) Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: A prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 244: 230–238
- Gurley ES, Montgomery JM, Hossain MJ et al. (2007) Person-to-person transmission of Nipah virus in Bangladeshi community. *Emerg Infect Dis* 13(7): 1031–1037
- Gustaw K, Beltowska K, Studzinska MM (2001) Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis. *Ann Agric Environ Med* 8: 91–94
- Gutacker M, Valsangiacomo C, Balmelli T, Bernasconi MV, Bouras C, Piffaretti JC (1998) Arguments against the involvement of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Alzheimer's disease. *Res Microbiol* 149: 31–37
- Habek M, Mubrin Z, Brinar VV (2007) Avellis syndrome due to borreliosis. *Eur J Neurol* 14: 112–114
- Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L (1996) A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 28: 217–224
- Halperin JJ, Kaplan GP, Brazinsky S et al. (1990) Immunologic reactivity against *Borrelia burgdorferi* in patients with motor neuron disease. *Arch Neurol* 47: 586–594
- Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. (2007) Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 69: 91–102
- Halpin K, Young PL, Field HE, Mackenzie JS (2000) Isolation of Hendra virus from pteropid bats: A natural reservoir of Hendra virus. *J General Virol* 81(8): 1927–1932
- Hammers-Berggren S, Grondahl A, Karlsson M, Arbin M von, Carlsson A, Stiernstedt G (1993a) Screening for neuroborreliosis in patients with stroke. *Stroke* 24: 1393–1396
- Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebeck AM, Karlsson M (1993b) *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: A follow-up study. *Neurology* 43: 169–175
- Hansel Y, Ackerl M, Stanek G (1995) ALS-ähnlicher Krankheitsverlauf bei chronischer Neuroborreliose. *Wien Med Wochenschr* 145: 186–188
- Hardon WJ, Bernsen HJ, Nouhuys-Leenders J, Mulder B (2002) Internuclear ophthalmoplegia as the first sign of neuroborreliosis. *J Neurol* 249: 1119–1120
- Hauser U, Lehnert G, Wilske B (1999) Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *J Clin Microbiol* 37: 2241–2247
- Heinemann U, Gloeckner F, Vargas D, Meissner B, Krasnianski A, Zerr I (2007a) Differenzialdiagnose rasch progredienter Demenzen. *Z Gerontopsychologie Psychiatrie* 20: 17–26
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B et al. (2007b) Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: A prospective 12-year surveillance. *Brain* 130: 1350–1359
- Heinz FX, Mandl CW (1993) The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS* 101: 735–745

- Hemmer B, Glocker FX, Kaiser R, Lucking CH, Deuschl G (1997) Generalised motor neuron disease as an unusual manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 257–258
- Hill A, Zeidler M, Ironside J, Collinge J (1997) Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 349: 99–100
- Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK (1997) Temporal study of immunoglobulin M seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 35: 774–776
- Hiraga A, Kuwabara S, Nakamura A, Yuki N, Hattori T, Matsunaga T (2007) Fisher/Gullain-Barre overlap syndrome in advanced AIDS. *J Neurol Sci* 258(1–2): 148–150
- Hoffmann JC, Stichtenoht DO, Zeidler H et al. (1995) Lyme disease in a 74-year-old forest owner with symptoms of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 38: 1157–1160
- Holmgren AR, Matteson EL (2006) Lyme myositis. *Arthritis Rheum* 54: 2697–2700
- Holzmann H (2003) Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21 (Suppl 1): S36–S40
- Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP et al. (1992) Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: Cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 10: 345–349
- Horowitz HW, Sanghera K, Goldberg N et al. (1994) Dermatomyositis associated with Lyme disease: Case report and review of Lyme myositis. *Clin Infect Dis* 18: 166–171
- Hsich G, Kenney K, Gibbs Jr. CJ, Lee KH, Harrington MG (1996) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335: 924–930
- Hu WT, Willoughby RE, Dhonau H, Mack KJ (2007) Long-term follow-up after treatment of rabies by induction of coma. *N Engl J Med* 357: 945–946
- Hyden D, Roberg M, Odkvist L (1995) Borreliosis as a cause of sudden deafness and vestibular neuritis in Sweden. *Acta Otolaryngol Suppl* 520 (Pt 2): 320–322
- Iero I, Elia M, Cosentino FI et al. (2004) Isolated monolateral neurosensory hearing loss as a rare sign of neuroborreliosis. *Neurol Sci* 25: 30–33
- Ilowite NT (1995) Muscle, reticuloendothelial, and late skin manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 98: 635–685
- Jacobi C, Artl S, Reiber H, Westner I et al. (2005) Immunoglobulins and virus-specific antibodies in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 111: 185–190
- Jacobi C, Schwark C, Kress B, Hug A, Storch-Hagenlocher B, Schwaninger M (2006) Subarachnoid hemorrhage due to *Borrelia burgdorferi*-associated vasculitis. *Eur J Neurol* 13: 536–538
- Kaida K, Ariga T, Yu RK (2009) Antiglianglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barre syndrome and related disorders – a review. *Glycobiology* 19(7): 676–692
- Kaiser R (1994) Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: A follow-up study in 47 patients. *J Neurol* 242: 26–36
- Kaiser R (1995) Intrathecal immune response in patients with neuroborreliosis: Specificity of antibodies for neuronal proteins. *J Neurol* 242: 319–325
- Kaiser R (1998) Neuroborreliosis. *J Neurol* 245: 247–255
- Kaiser R (1999) The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: A prospective study of 656 patients. *Brain* 122 (Pt 11): 2067–2078
- Kaiser R (2000) False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 49(10): 911–915
- Kaiser R (2004) Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone. *Nervenarzt* 75: 553–557
- Kaiser R, Lucking CH (1993) Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* 118: 64–72
- Kallenberg K, Schulz-Schaeffer W, Jastrow U et al. (2006) Creutzfeldt-Jakob disease: Comparative analysis of MR imaging sequences. *Am J Neuroradiol* 27: 1459–1462
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM et al. (2003) Cognitive function in post-treatment Lyme disease: Do additional antibiotics help? *Neurology* 60: 1916–1922
- Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M (2001) Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 33: 259–262
- Keil R, Baron R, Kaiser R, Deuschl G (1997) Vaskulitische Verlaufsform einer Neuroborreliose mit Thalamusinfarkt. *Nervenarzt* 68: 339–341
- Kenney K, Brechtel C, Takahashi H, Kurohara K, Anderson P, Gibbs CJ Jr. (2000) An enzyme-linked immunosorbent assay to quantify 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of suspected Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* 48: 395–398
- Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E (1997) Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand* 95: 338–345
- Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A et al. (2000) Polyneuropathy in late Lyme borreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand* 101: 47–52
- Klempner MS, Hu LT, Evans J et al. (2001) Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345: 85–92
- Klockmann U, Krivanec K, Stephenson JR, Hilfenhaus J (1991) Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 9: 210–212
- Kohler J, Thoden U (1987) Pain syndromes in tick-borne neuroborreliosis. Clinical aspects and differential diagnosis. *Schmerz* 1: 107–113
- Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H (2002) Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol* 249(11): 1567–1582
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A et al. (2005) Genetic prion disease: The EUROCDJ experience. *Hum Genet* 118: 166–174
- Kraiczky P, Hellwege J, Skerka C et al. (2003) Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: Mapping of a complement-inhibitor factor H-binding site of Bb-CRASP-3, a novel member of the Erp protein family. *Eur J Immunol* 33: 697–707
- Krampitz HE (1986) In vivo isolation and maintenance of some wild strains of European hard tick spirochetes in mammalian and arthropod hosts. A parasitologist's view. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263: 21–28
- Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W et al. (2006a) Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63: 876–880
- Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K et al. (2006b) Clinical findings and diagnostic tests in the MV-2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 129: 2288–2296
- Krasnianski A, Von Ahnen N, Heinemann U et al. (2009) Increased frequency of positive family history of dementia in sporadic CJD. *Neurobiol Aging* 30: 615–621
- Kristoferitsch W, Baumhackl U, Sluga E, Stanek G, Zeiler K (1987) High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Clinical and cerebrospinal fluid data. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263: 357–364
- Kruger H, Reuss K, Pulz M et al. (1989) Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: A follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 236: 322–328
- Krupp LB, Hyman LG, Grimson R et al. (2003) Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60: 1923–1930
- Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J, Steck AJ, Janzer R, Regli F (1991) *Borrelia* rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol* 48: 832–836
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA et al. (2005) Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64: 1586–1591
- Lamml B, Muller A, Ballmer PE (2000) Late sequelae of early summer meningoencephalitis. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 909–915
- Lebech AM (2002) Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification. *APMIS Suppl* 1–40
- Lee KE, Umaphathi T, Tan CB et al. (1999) The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol* 46: 428–432
- Leonova GN, Ternovoi VA, Pavlenko EV, Maistrovskaya OS, Protopopova EV, Loktev VB (2007) Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 25: 895–901

- Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan JA (2009) Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 17(2): 46–56
- Levine JF, Wilson ML, Spielman A (1985) Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg* 34: 355–360
- Ljostad U, Mygland A (2008) CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 255: 732–737
- Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. (2008) Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: A multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 690–695
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417–421
- Lock G, Berger G, Grobe H. (1989) Neuroborreliose: Progressive Encephalomyelitis mit cerebraler Vaskulitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 137: 101–104
- Lorenzi MC, Bittar RS, Pedalini ME, Zerati F, Yoshinari NH, Bento RF (2003) Sudden deafness and Lyme disease. *Laryngoscope* 113: 312–315
- Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S (2007) Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5: 613–630
- Ma Y, Weis JJ (1993) *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoproteins OspA and OspB possess B-cell mitogenic and cytokine-stimulatory properties. *Infect Immun* 61: 3843–3853
- Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS (1992) Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 327: 534–541
- Magnarelli LA, Lawrenz M, Norris SJ, Fikrig E (2002) Comparative reactivity of human sera to recombinant VlsE and other *Borrelia burgdorferi* antigens in class-specific enzyme-linked immunosorbent assays for Lyme borreliosis. *J Med Microbiol* 51: 649–655
- Maiwald M, Oehme R, March O et al. (1998) Transmission risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from Ixodes ricinus ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect* 121: 103–108
- Mantienne C, Albucher JF, Catalaa I, Sevely A, Cognard C, Manelfe C (2001) MRI in Lyme disease of the spinal cord. *Neuroradiology* 43: 485–488
- Marques AR, Weir SC, Fahle GA, Fischer SH (2000) Lack of evidence of *Borrelia* involvement in Alzheimer's disease. *J Infect Dis* 182(3):1006–1007
- Martin R, Ortlauf J, Sticht-Groh V, Bogdahn U, Goldmann SF, Mertens HG (1988) *Borrelia burgdorferi* – specific and autoreactive T-cell lines from cerebrospinal fluid in Lyme radiculomyelitis. *Ann Neurol* 24: 509–516
- Martin R, Meinck HM, Schulte-Mattler W, Ricker K, Mertens HG (1990) *Borrelia burgdorferi* myelitis presenting as a partial stiff man syndrome. *J Neurol* 237: 51–54
- May EF, Jabbari B (1990) Stroke in neuroborreliosis. *Stroke* 21: 1232–1235
- McLennan NF, Brennan PM, McNeill A et al. (2004) Prion protein accumulation and neuroprotection in hypoxic brain damage. *Am J Pathol* 165: 227–235
- Meer-Scherrer L, Chang LC, Adelson ME et al. (2006) Lyme disease associated with Alzheimer's disease. *Curr Microbiol* 52: 330–332
- Meier C, Grahmann F, Engelhardt A, Dumas M (1989) Peripheral nerve disorders in Lyme-Borreliosis. Nerve biopsy studies from eight cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 79: 271–278
- Meissner B, Westner I, Kallenberg K et al. (2005) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 65: 1544–1550
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P et al. (2009) MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72: 1994–2001
- Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB (1986) Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 2310–2314
- Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L (2002) Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: Disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 35: 650–658
- Miklosy J (2008) Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease – role of Spirochetes. *J Alzheimers Dis* 13: 381–391
- Mollenhauer B, Serafin S, Zerr I et al. (2003) Diagnostic problems during late course in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 250: 629–630
- Morgello S, Estanislao L, Simpson D et al. (2004) HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: The Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol* 61(4): 546–551
- Moses JM, Riseberg RS, Mansbach JM (2003) Lyme disease presenting with persistent headache. *Pediatrics* 112: e477–e479
- Muller-Felber W, Reimers CD, Koning J de, Fischer P, Pilz A, Pongratz DE (1993) Myositis in Lyme borreliosis: An immunohistochemical study of seven patients. *J Neurol Sci* 118: 207–212
- Murdoch DM, Suchard MS, Venter WD et al. (2009) Polychromatic immunophenotypic characterization of T cell profiles among HIV-infected patients experiencing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *AIDS Res Ther* 6: 16
- Murray R, Morawetz R, Kepes J, el Gammal T, LeDoux M (1992) Lyme neuroborreliosis manifesting as an intracranial mass lesion. *Neurosurgery* 30: 769–773
- Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U (2006) Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 13: 1213–1215
- Neumann RA, Aberer E, Stanek G (1989) Evidence for spirochetal origin of Sudeck's atrophy (algodystrophy, reflex sympathetic dystrophy). *Arch Orthop Trauma Surg* 108: 314–316
- Oesch B, Westaway D, Walchli M et al. (1985) A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40: 735–746
- Ogrinc K, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljić E, Strle F (2002) Cerebrospinal fluid findings in patients with symptoms suggesting chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 114: 535–538
- Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H et al. (2007) Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 571–581
- Otto M, Cepek L, Ratzka P et al. (2004) Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 62: 714–718
- Owen F, Poulter M, Shah T et al. (1990) An in-frame insertion in the prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Brain Res* 7: 273–276
- Pappolla MA, Omar R, Saran B et al. (1989) Concurrent neuroborreliosis and Alzheimer's disease: Analysis of the evidence. *Hum Pathol* 20: 753–757
- Parchi P, Gambetti P (1995) Human prion diseases. *Neurodegeneration* 4: 117–129
- Parchi P, Castellani R, Capellari S et al. (1996) Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 39: 767–778
- Parchi P, Giese A, Capellari S et al. (1999) Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46: 224–233
- Parchi P, Strammiello R, Notari S et al. (2009) Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP(Sc) types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118: 659–671
- Parkin ET, Watt NT, Hussain I et al. (2007) Cellular prion protein regulates beta-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci* 104: 11062–11067
- Parola P, De Lamballerie X, Raoult D (2006) Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis* 12(10): 1493–1499
- Pavlovic D, Levic Z, Dmitrovic R et al. (1993) Rombencephalitis kao manifestacija neuroborreliose. *Glas Srp Akad Nauka [Med]* 1: 233–236
- Peden A, Head MW, Ritchie D, Bell JE, Ironside JW (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364: 527–529
- Peltomaa M, Pyykko I, Seppala I, Viljanen M (1998) Lyme borreliosis – an unusual cause of vertigo. *Auris Nasus Larynx* 25: 233–242
- Peltomaa M, Pyykko I, Sappala I, Viitanen L, Viljanen M (2000) Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257 (6): 317–322
- Peter L, Jung J, Tilikete C, Rylvin P, Manguiere F (2006) Opsoclonus-myoclonus as a manifestation of Lyme disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1090–1091
- Pfister HW, Einhaupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V (1987) Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263: 343–347
- Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM, Weinberger K (1989) Latent Lyme neuroborreliosis: Presence of *Borrelia burgdorferi* in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs. *Neurology* 39: 1118–1120

- Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S, Strobel M (2007) Chikungunya an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 7(5): 319–327
- Piccolo I, Thiella G, Sterzi R, Colombo N, Defanti CA (1989) Chorea as a symptom of neuroborreliosis: A case study. *Ital J Neurol Sci* 19: 235–239
- Piesman J (1993) Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J Infect Dis* 167: 1082–1085
- Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A (1987) Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 25: 557–558
- Pocchiari M, Poupolo M, Croes EA et al. (2004) Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 10: 2348–2359
- Poponnikova TV (2006) Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *Int J Med Microbiol* 296 (Suppl 40): 59–62
- Porcella SF, Schwan TG (2001) *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: A comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms. *J Clin Invest* 107: 651–656
- Porcella SF, Fitzpatrick CA, Bono JL (2000) Expression and immunological analysis of the plasmid-borne *mlp* genes of *Borrelia burgdorferi* strain B31. *Infect Immun* 68 (9):4992–5001
- Poser S, Zerr I (2002) Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der menschlichen Prionerkrankungen. *Internist* 43: 731–737
- Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE (1984) Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 38: 127–134
- Quinn SJ, Boucher BJ, Booth JB (1997) Reversible sensorineural hearing loss in Lyme disease. *J Laryngol Otol* 111: 562–564
- Ramamoorthy R, Philipp MT (1998) Differential expression of *Borrelia burgdorferi* proteins during growth in vitro. *Infect Immun* 66: 5119–5124
- Reik L (1991) Lyme disease and the nervous system. Thieme, New York
- Reimer B, Erbas B, Lobbichler K et al. (2002) Seroprevalence of *Borrelia* infection in occupational tick-exposed people in Bavaria (Germany). *Int J Med Microbiol* 291 (Suppl 33): 215
- Reimers CD, Koning J de, Neubert U et al. (1993) *Borrelia burgdorferi* myositis: Report of eight patients. *J Neurol* 240: 278–283
- Riechelmann H, Hauser R, Vogt A, Mann W (1990) Der Borrelien-Titer bei HNO-Erkrankungen. *Laryngorhinootologie* 69: 65–69
- Roberg M, Forsberg P, Fryden A, Hederstedt B, Hyden D, Odkvist L (1994) Long-term findings in patients with facial palsy and antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *Scand J Infect Dis* 26: 559–567
- Romi F, Krakenes J, Aarli JA, Tysnes OB (2004) Neuroborreliosis with vasculitis causing stroke-like manifestations. *Eur Neurol* 51: 49–50
- Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW (2006) Cytokine CXCL13 – a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 77: 470–473
- Rupprecht TA, Elstner M, Weil S, Pfister HW (2008a) Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borrelial infection? *Muscle Nerve* 37: 781–785
- Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW (2008b) The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: From infection to inflammation. *Mol Med* 14: 205–212
- Salonen R, Rinne JO, Halonen P, Puusa A, Marttila R, Viljanen MK (1994) Lyme borreliosis associated with complete flaccid paraplegia. *J Infect* 28: 181–184
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A et al. (2006) CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 67: 637–643
- Sanchez-Juan P, Sanchez-Valle R, Green A et al. (2007) Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol* 254: 901–906
- Schafers M, Neukirchen S, Toyka KV, Sommer C (2008) Diagnostic value of sural nerve biopsy in patients with suspected *Borrelia* neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 81–91
- Schluesener HJ, Martin R, Sticht-Groh V (1989) Autoimmunity in Lyme disease: Molecular cloning of antigens recognized by antibodies in the cerebrospinal fluid. *Autoimmunity* 2: 323–330
- Schmiedel J, Gahn G, Kummer R von, Reichmann H (2004) Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by Lyme disease. *Cerebrovasc Dis* 17: 79–81
- Schmitt AB, Kuker W, Nacimiento W (1999) Neuroborreliose mit ausgeprägter zerebraler Vasculitis und multiplen Hirninfarkten. *Nervenarzt* 70: 167–171
- Schmutzhard E, Willeit J, Gerstenbrand F (1986) Meningopolyneuritis Bannwarth with focal nodular myositis. A new aspect in Lyme borreliosis. *Klin Wochenschr* 64: 1204–1208
- Schmutzhard E, Stanek G, Pletschette M et al. (1988) Infections following tickbites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis – a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection* 16: 269–272
- Schoenfeld R, Araneo B, Ma Y, Yang LM, Weis JJ (1992) Demonstration of a B-lymphocyte mitogen produced by the Lyme disease pathogen, *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 60: 455–464
- Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S (2000) Magnetic resonance imaging (MRI) in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 57: 1751–1757
- Schulz-Schaeffer WJ, Tschoke S, Kranefuss N et al. (2000) The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 156: 51–56
- Shelburne SA 3<sup>rd</sup>, Hamill RJ (2003) The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5(2): 67–79
- Sheng R, Wang A, Liu X (1997) Lyme neuroborreliosis with acute meningitis as the presenting manifestation: Report of a case. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 36: 21–24
- Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H, Iguchi K (1990) Encephalomyelitis with elevated serum antibody against *Borrelia burgdorferi*. *Rinsho Shinkeigaku* 30: 314–316
- Sigal LH (1990) Molecular mimicry and Lyme borreliosis. *Ann Neurol* 28: 195–196
- Sigal LH (1993) Cross-reactivity between *Borrelia burgdorferi* flagellin and a human axonal 64,000 molecular weight protein. *J Infect Dis* 167: 1372–1378
- Sigal LH, Tatum AH (1988) Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* that cross-react with neuronal antigens. *Neurology* 38: 1439–1442
- Skeie GO, Eldoen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA (2007) Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 14: e1–e2
- Skogman BH, Croner S, Odkvist L (2003) Acute facial palsy in children – a 2-year follow-up study with focus on Lyme neuroborreliosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67: 597–602
- Smith DM, Zarate S, Shao H et al. (2009) Pleocytosis is associated with disruption of HIV compartmentalization between blood and cerebral spinal fluid viral populations. *Virology* 385(1): 204–208
- Souza MS de, Fikrig E, Smith AL, Flavell RA, Barthold SW (1992) Nonspecific proliferative responses of murine lymphocytes to *Borrelia burgdorferi* antigens. *J Infect Dis* 165: 471–478
- Sparkes RS, Simon M, Cohn VH et al. (1986) Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 7358–7362
- Stanek G, Kahl O (1999) Chemoprophylaxis for Lyme borreliosis? *Zentralbl Bakteriol* 289: 655–665
- Stanek G, Strle F (2003) Lyme borreliosis. *Lancet* 362: 1639–1647
- Stanek G, Pletschette M, Flamm H et al. (1988) European Lyme borreliosis. *Ann NY Acad Sci* 539: 274–282
- Stanek G, O'Connell S, Cimmino M et al. (1996) European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: Clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 108: 741–747
- Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A et al. (2010) Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* (in press)
- Stevenson B, Schwan TG, Rosa PA (1995b) Temperature-related differential expression of antigens in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 63: 4535–4539
- Stricker RB, Winger EE (2001) Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett* 76(1): 43–48
- Suchanek G, Kristoferitsch W, Stanek G, Bernheimer H (1986) Anti-myelin antibodies in cerebrospinal fluid and serum of patients with meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth and other neurological diseases. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 263: 160–168
- Suss J, Schrader C, Falk U, Wohanka N (2004) Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany – epidemiological data, development of risk areas and virus

- prevalence in field-collected ticks and in ticks removed from humans. *Int J Med Microbiol* 293 (Suppl 37): 69–79
- Tagliavini F, Forloni G, Colombo L et al. (2000) Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrPSc in vitro. *J Mol Biol* 300: 1309–1322
- Tan CT, Goh KJ, Wong KT et al. (2002) Relapsed and late-onset Nipah encephalitis. *Ann Neurol* 51(6): 703–708
- Tjernberg I, Schon T, Ernerudh J, Wistedt AC, Forsberg P, Eliasson I (2008) C6-peptide serology as diagnostic tool in neuroborreliosis. *APMIS* 116: 393–399
- Trevitt CR, Collinge J (2006) A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain* 129: 2241–2265
- Tullman MJ, Delman BN, Lublin FD, Weinberger J (2003) Magnetic resonance imaging of meningo-radicular myelitis in early disseminated Lyme disease. *J Neuroimaging* 13: 264–268
- Tyler KL (2004) Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 1(4): 169–178
- Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P (2003) A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1210–1214
- Van Everbroeck B, Boons J, Cras P (2005) Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg* 107: 355–360
- Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED (2003) Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 112: e93–e97
- Verma A (2001) Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 6(1): 8–13
- Vukelic D, Bozinovic D, Morovic M et al. (2000) Opsoclonus-myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *J Infect* 40(2): 189–191
- Walther LE, Hentschel H, Oehme A, Gudziol H, Beleites E (2003) Lyme disease – a reason for sudden sensorineural hearing loss and vestibular neuronitis?. *Laryngorhinootologie* 82: 249–257
- Walther EU, Seelos K, Bise K, Mayer M, Straube A (2004) Lyme neuroborreliosis mimicking primary CNS lymphoma. *Eur Neurol* 51: 43–45
- Wang ZY, Hansen K, Siden A, Cruz M (1993) Intrathecal synthesis of anti-Borrelia burgdorferi antibodies in neuroborreliosis: A study with special emphasis on oligoclonal IgM antibody bands. *Scand J Immunol* 37: 369–376
- Weder B, Wiedersheim P, Matter L, Steck A, Otto F (1987) Chronic progressive neurological involvement in Borrelia burgdorferi infection. *J Neurol* 234: 40–43
- Weigelt W, Schneider T, Lange R (1992) Sequence homology between spirochaete flagellin and human myelin basic protein. *Immunol Today* 13: 279–280
- Weis JJ, Ma Y, Erdile LF (1994) Biological activities of native and recombinant Borrelia burgdorferi outer surface protein A: dependence on lipid modification. *Infect Immun* 62: 4632–4636
- Weise J, Crome O, Sandau R, Schulz-Schaeffer W, Bahr M, Zerr I (2004) Upregulation of cellular prion protein (PrPc) after focal cerebral ischemia and influence of lesion severity. *Neurosci Lett* 372: 146–150
- Weisfelt M, Beek D van de, Spanjaard L (2008) A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol* 63: 90–97
- Will RG (2003) Acquired prion disease: Iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 66: 255–265
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921–925
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE et al. (2000) Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47: 575–582
- Wilske B (2002) Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 291 (Suppl 33): 114–119
- Wilske B, Steinhilber R, Bergmeister H et al. (1987) Lyme-Borreliose in Süddeutschland. Epidemiologische Daten zum Auftreten von Erkrankungs-fällen sowie zur Durchsuchung von Zecken (Ixodes ricinus) mit Borrelia burgdorferi. *Dtsch Med Wochenschr* 112: 1730–1736
- Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U (2007) Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49: 13–21
- Windl O, Giese A, Schulz-Schaeffer W et al. (1999) Molecular genetics of human prion diseases in Germany. *Hum Genet* 105: 244–252
- Winterholler M, Erbguth FJ (2001) Tick bite induced respiratory failure. *Diaphragm palsy in Lyme disease. Intensive Care Med* 27: 1095
- Wokke JH, Gijn J van, Elderson A, Stanek G (1987) Chronic forms of Borrelia burgdorferi infection of the nervous system. *Neurology* 37: 1031–1034
- Wong M, Connolly AM, Noetzel MJ (1999) Poliomyelitis-like syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Neurol* 20: 235–237
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al. (2006) The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43: 1089–1134
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D et al. (2006) Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: A case report. *Lancet* 368: 2061–2067
- Zerr I (2009) Therapeutic trails in human transmissible spongiform encephalopathies: Recent advances and problems to address. *Infect Disord Drug Targets* 1: 92–99
- Zerr I, Poser S (2002) Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 110: 88–98
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S et al. (2000a) Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55: 811–815
- Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A et al. (2000b) Current clinical diagnosis in CJD: Identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 48: 323–329
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM et al. (2009) Updated clinical diagnostic criteria for sporadic CJD incorporating MRI findings. *Brain* 132: 2659–2668
- Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ (1997) Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell* 89: 275–285

### 33.7.2 Weiterführende Literatur

- Abdel Razek AA, El-Shamam O, Abdel Wahab N (2009) Magnetic resonance appearance of cerebral cystic echinococcosis: World Health Organization (WHO) classification. *Acta Radiol* 50: 549–554
- Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Günther G (2010) Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* [Epub ahead of print]
- Beek D van de, Drake JM, Tunkel AR et al. (2010a) Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 14: 146–154
- Beek D van de, Farrar JJ, Gans J de et al. (2010b) Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: A meta-analysis of individual patients data. *Lancet Neurol* 9: 254–263
- Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocrit Care* 10: 363–367
- Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E (2010) Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Curr Opin Crit Care* 18 (epub ahead of print)
- Berlit P, Fedel Ch, Tornow K, Schmiedeck P (1996) Der bakterielle Hirnabszess. Erfahrungen bei 67 Patienten. *Fortsch Neurol Psychiatr* 64: 297–306
- Bogdahn U, Wildemann B (1994) Chronic meningitis. In: Hacke W (ed) *Neuro critical care*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 543–550
- Boos J, Esiri MM (1986) Viral encephalitis, pathology, diagnosis, and management. Blackwell, Oxford
- Brandner S, Isenmann S, Raebert A et al. (1996) Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 379: 339–343
- Capo V, Despommier DD (1996) Clinical aspects of infection with trichinella spp. *Clin Microbiol Rev* 9: 47–54
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008) Primary amebic meningoencephalitis – Arizona, Florida, and Texas, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57: 573–577
- Darouiche R, Perkins B, Musher D (1990) Levels of rifampin and ciprofloxacin in nasal secretions: Correlation with MIC90 and eradication of nasopharyngeal carriage of bacteria. *J Infect Dis* 162: 1124–1127
- Deutsche Neuro-AIDS Arbeitsgemeinschaft/DNAA (2002) Aktuelle Diagnostik und Therapie opportunistischer Hirnerkrankungen bei Aids. *DMW* 127: 1479–1485

- Diringer H (1996) Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 347: 1332–1333
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (2005) Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. *Lancet* 366: 717–725.
- Eggers C, DNAA (2002) HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. *J Neurol* 249: 1132–1136
- Fischer P-A, Enzensberger W (1987) Neurological complications in AIDS. *J Neurol* 234: 269–279
- Florance NR, Davis RL, Lam C et al. (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66: 11–18
- Gans J de, Beek D van de (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347: 1549–1556
- Garau J (2002) Treatment of drugresistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2: 404–415
- García HH, Evans CA, Nash TE et al. (2002) Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 15: 747–756
- Greenlee JE (1995) Subdural empyema. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, pp 900–907
- Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) Chronic meningitis. *J Neurol* 256: 168–175
- Kastenbauer S, Pfister HW (2003) Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126: 1015–1025
- Kilic T, Elmaci J, Ozek MM, Pamir MN (2002) Utility of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and follow up of tuberculous meningitis-related vasculopathy. *Childs Nerv Syst* 18: 142–146
- Klein M, Koedel U, Kastenbauer S et al. (2008) Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection* 36: 2–14
- Komori H, Takagishi T, Otaki E (1992) The efficacy of MR imaging in subdural empyema. *Brain Dev* 14: 123–125
- Koszewski W (1991) Epilepsy following brain abscess. The evaluation of possible risk factors with emphasis on a new concept of epileptic focus formation. *Acta Neurochir* 113: 110–117
- Kropp S, Finkenstaedt M, Zerr I, Schröter A, Poser S (2000) Diffusion-weighted MRI in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Nervenarzt* 71: 91–95
- Lackner P, Beer R, Broessner G et al. (2010) Acute granulomatous Acanthamoeba encephalitis in an immunocompetent patient. *Neurocrit Care* 12: 91–94
- Liu YH, Wang XG, Gao JS, Qingyao Y, Horton J (2009) Continuous albendazole therapy in alveolar echinococcosis: Long-term follow-up observation of 20 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 768–778
- Lorber B (1997) Listeriosis. *Clin Infect Dis* 24: 1–9
- Lu CH, Chang WN, Lin Yc et al. (2002) Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *Q J Med* 95: 501–509
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (1995) *Principles and practice of infectious diseases*, 4th edn. Churchill Living stone, New York
- Matthaiou DK, Panos G, Adamidi ES, Falagas ME (2008) Albendazole versus Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: A meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e194
- McCormick GF, Zee CS, Heiden J (1982) Cysticercosis cerebri. *Arch Neurol* 39: 534–539
- McLauchlin J, Grant KA, Little CL (2006) Food-borne botulism in the United Kingdom. *J Public Health (Oxf)* 28: 337–342
- Memish ZA (2002) Meningococcal disease and travel. *Clin Infect Dis* 34: 84–90
- Mishra SK, Wiese L (2009) Advances in the management of cerebral malaria in adults. *Curr Opin Neurol* 22: 302–307
- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) (1995) *Manual of clinical microbiology*, 6th edn. American Society for Microbiology Press, Washington DC
- Nunez DA, Browning GG (1990) Risks of developing an otogenic intracranial abscess. *J Laryngol Otol* 104: 468–472
- Osterholm MT, Hedberg CW, McDonald KL (1995) Epidemiology of infectious diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, pp 158–168
- Pfausler B, Spiss H, Beer R (2003) Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomised trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 98: 1040–1044
- Pfister HW (2002) Meningitis. Kohlhammer, Stuttgart
- Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Ameel J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinschenker BG, Aksamit AJ, Krueger BR, Shuster EA, Keegan BM (2010) Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 133: 2626–2634
- Prasad K, Karlupia N, Kumar A (2009) Treatment of bacterial meningitis: An overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 103: 945–50
- Quagliarello VJ, Scheld WM (1992) Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 327: 864–872
- Quagliarello VJ, Scheld WM (1997) Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 337: 708–716
- Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J (1993) Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 342: 457–461
- Schmutzhard E (2000) *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*. Thime, Stuttgart
- Schmutzhard E (2001) Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J Neurol* 248: 469–477
- Schmutzhard E (2003a) Fungal infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological therapeutics – principles and practice*. Dunitz, London New York, pp 972–1002
- Schmutzhard E (2003b) Protozoal infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological therapeutics – principles and practice*. Dunitz, London New York, pp 1003–1020
- Schmutzhard E (2006a) Fungal infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological therapeutics – principles and practice*, 2<sup>nd</sup> edn. Informa Healthcare, Oxon, UK, pp 1085–1115
- Schmutzhard E (2006b) Protozoal infections. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological therapeutics – principles and practice*, 2<sup>nd</sup> edn. Informa Healthcare, Oxon, UK, pp 1116–1132
- Schmutzhard E (2010) Parasitäre Erkrankungen des Nervensystems. *Nervenarzt* 81: 162–171
- Schmutzhard E, Pfausler B (2008) Infektionen des ZNS beim immunkompetenten Patienten. *Nervenarzt* 79: 93–112
- Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A (1995) A randomized comparison of Meropenem with Cefotaxime or Ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 36: 85–97
- Schwartz B (1991) Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Rev Infect Dis* 13 (suppl): 170
- Sinha S, Sharma BS (2009) Neurocysticercosis: A review of current status and management. *J Clin Neurosci* 16: 867–876
- Sinner SW, Tunkel AR (2002) Approach to the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 4: 324–331
- Skelton R, Maixner W, Isaacs D (1992) Sinusitis-induced subdural empyema. *Arch Dis Child* 67: 1478–1480
- Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M (1992) Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 14: 815–821
- Smith TL, Nathan BR (2002) Central nervous system infections in the immunocompetent adult. *Curr Treat Options Neurol* 4: 323–332
- Spanos A, Harrell FE, Durack DT (1989) Differential diagnosis of acute meningitis: An analysis of the predictive value of initial observation. *JAMA* 262: 2700–2707
- Spencer MD, Knight RS, Will RG (2002) First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 324: 1479–1482
- Stocksill MT, Kauffman CA (1983) Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 40: 81–85
- Swartz M (1987) Chronic meningitis – Many causes to consider. *N Engl J Med* 317: 957–959
- Tiecks F, Pfister HW, Ray G (1994) Other viral infections. In: Hacke W (ed) *Neuro critical care*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 468–492

- Tunkel AR, Scheld WM (1995) Acute bacterial meningitis. *Lancet* 346: 1675–1680
- Van Everbroeck BR, Boons J, Cras P (2005) 14-3-3(gamma)-isoform detection distinguishes sporadic Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 100–102
- Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME (2009) Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur J Neuro* 16 :662–673
- Wackym PA, Canalis RF, Feuermann T (1990) Subdural empyema of otorhinological origin. *J Laryngol Otol* 104: 118–122
- Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M et al. (2004) Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 306: 1793–1796
- Weber T, Zerr I, Bodemer M, Poser S (1997) Erweitertes Krankheitsspektrum humaner spongiformer Enzephalopathien oder Prionkrankheiten. *Nervenarzt* 68: 309–323
- Weisfelt M, Gans J de, Beek D van de (2007) Bacterial meningitis: A review of effective pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 8:1493–1504
- Wilhelm C, Ellner JJ (1986) Chronic meningitis. *Neurol Clin* 4: 115–141
- Wispelwey B, Scheld WM (1995) Brain abscess. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, pp 887–900
- Yadav P, Sharma R, Kumar S, Kumar U (2008) Magnetic resonance features of cerebral malaria. *Acta Radiol* 49: 566–569
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S et al. (2000a) Analysis of EEG and CSF 14-3-3 protein as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55: 811–815
- Zerr I, Schulz SW, Giese X et al. (2000b) Current clinical diagnosis is Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 48: 323–329
- Zoons E, Weisfeld M, Gans J de et al. (2008) Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 70: 2109–2115
- Zungia M, Aguado JM, Vada J (1992) *Listeria monocytogenes* meningitis in previously healthy adults: Long-term follow-up. *QJM* 85: 911–915