



AWMF-Register Nr.	022/004	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Nicht-eitrige ZNS Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter

Autor: Martin Häusler (GNP); Coautoren: Kevin Rostásy (GNP), Thorsten Orlikowsky (GNPI), Hans-Jürgen Christen (GNP)

Beteiligte Fachgesellschaften: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP; M. Häusler, K. Rostasy), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN; U. Meyding-Lamadé), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI; T. Tenenbaum; S. Weichert; H. Schrotten); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ; G. Kurlemann). Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per Email mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und der Vorstände der Fachgesellschaften.

Was gibt es Neues?

- Für die Differenzialdiagnostik zwischen bakteriellen und viralen Meningoenzephalitiden bietet sich die Bestimmung der Procalcitonin-Konzentration im Serum an; sie ist bei schweren bakteriellen Erkrankungen erhöht.
- Klinische Scores (wie der „Bacterial Meningits Score“) sind als Hilfsmittel zur Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Meningitis sinnvoll
- Um Rezidive einer HSV Enzephalitis zu vermeiden, sollte eine längere Aciclovir Therapie erwogen werden
- Bei neonatalen Enzephalitiden sollte auch eine Untersuchung auf Enteroviren und Parechoviren erfolgen

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Verdacht auf eine Virusenzephalitis basiert auf der (Fremd-) Anamnese und der klinischen Untersuchung, wird durch die Liquordiagnostik erhärtet und durch den Erregernachweis bestätigt.
- Bei Symptomen einer Enzephalitis ist eine zeitnahe zerebrale Bildgebung (bevorzugt MRT-Untersuchung) erforderlich. Die cCT ist nur in ausgewählten Fällen, wie bei akuter Verschlechterung (z.B. Hirndruck) oder Verdacht auf zerebrale Verkalkungen (z.B. CMV-Infektion) hilfreich
- Bei enzephalitischer Symptomatik und dem Verdacht auf eine Herpesvirus-Ätiologie ist die intravenöse Gabe von Aciclovir ohne Verzug einzuleiten.
- Aciclovir ist auch bei der Zoster-Enzephalitis das Medikament der Wahl, Ganciclovir und Foscarnet bei der durch CMV bedingten Enzephalitis
- Patienten mit akuten viralen Enzephalitiden benötigen eine intensive Überwachung.
- Die unkomplizierte Virusmeningitis ist symptomatisch zu behandeln.

Einführung

Der Begriff "Nicht-eitrige Infektionen von Gehirn und Rückenmark" beschreibt eine Gruppe heterogener, zumeist durch Viren verursachter Krankheitsbilder, die abhängig von Alter und Immunstatus ein wechselndes Erregerspektrum und verschiedene klinische Erscheinungsformen aufweisen.

Wie im Erwachsenenalter können nicht-eitrige ZNS-Infektionen auch im Kindes- und Jugendalter zu folgenden charakteristischen klinischen Manifestationen führen: Enzephalitis, Zerebellitis, Meningitis, Myelitis, Neuritis und Vaskulitis. Hinzu kommen Erkrankungsbilder, die typischerweise in der Pädiatrie gesehen werden, wie konnatal und perinatal erworbene ZNS-Infektionen (TORCH), Infektionen durch Erreger bei Risikopatienten (Neugeborene, Frühgeborene, Kinder unter Immunsuppression, Kinder mit angeborenen/ erworbenen Immundefekten), oder die durch das Masernvirus verursachte Subakut Sklerosierende Panenzephalitis (SSPE).

Weitere Aspekte nicht-eitriger ZNS-Infektionen werden bereits durch die für das Erwachsenenalter konzipierte Leitlinien „Atypische erregerbedingte Meningoenzephalitiden“ (S1, 030-061), „Virale Meningoenzephalitiden“ (S1, 030-100), „Fazialisparese“ (S3k; 030-013), „Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME)“ (S1, 030-035) und „Neuroborreliose“ (S1, 030-071) erfasst.

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, eine Übersicht über die nicht-eitrigen Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter und deren Besonderheiten bezüglich Ätiologie, klinischer Präsentation, Diagnostik und Therapie zu geben. Der Fokus dieser Leitlinie liegt auf den häufigsten ZNS-Infektionen im Kindes- und Jugendalter und auf den Krankheitsbildern der Meningitis und der Enzephalitis.

Die dieser Leitlinie zugrundeliegende Literaturrecherche umfasste folgende Schritte:

- eine Pubmed-Recherche mit folgenden Suchbegriffen: [Erreger] AND [Erkrankung z.B. encephalitis, cerebellitis, meningitis] AND [child OR children OR infant OR infants]. Diese Daten dienen der Zuordnung einzelner Infektionen zu ihren typischen klinischen Manifestationen im Kindes- und Jugendalter sowie der Zusammenstellung der verwendeten Therapien.
- eine Pubmed-Recherche zu Reviewartikeln zu den einzelnen Erregern. Diese Daten dienen insbesondere zur Beschreibung des diagnostischen Vorgehens.

- Eine Cochrane-Analyse zu den einzelnen Erregern. Diese trug zur Zusammenstellung der Therapieoptionen bei.
- Eine Pubmed-Recherche zu klinischen Studien zu den einzelnen Erregern. Diese Daten dienten zur Komplettierung der Erfassung der Therapieoptionen. Basierend hierauf erfolgte eine erweiterte Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen [spezieller Erreger] AND [spezielles Medikament] zu den Therapie-Erregerkombinationen.
- Eine pubmed-Recherche zu den Stichworten [electroencephalography] AND [encephalitis]. Die dabei erhobenen Daten dienten der Beurteilung der Wertigkeit des EEGs im Rahmen von Enzephalitiden.
- Eine Pubmed-Recherche zu den Stichworten [Erreger][title] AND encephalitis[title] in Kombination mit den vorausgehend selektierten Publikationen diente zur Klärung der Frage nach der diagnostischen Bedeutung des Liquorstatus.

Die Leitlinie umfasst folgende Abschnitte:

- Eine Übersicht über die wichtigsten Erreger von ZNS-Infektionen im Kindes- und Jugendalter
- Eine Beschreibung der wichtigsten klinischen Krankheitsbilder
- Grundzüge einer rationalen Diagnostik (einschließlich Flow-Schemata)
- Eine Übersicht über medikamentöse Therapien.

Erreger - Ätiologie und Epidemiologie

Meningitis

Die zu den Enteroviren gehörenden ECHO (Enteric Cythopathic Human Orphan)-Viren sind die häufigsten Erreger einer Virusmeningitis (Tabelle 2). Da eine Immunität nur typenspezifisch ausgebildet wird und eine große Typenvielfalt besteht, sind Infektionen mit Enteroviren häufig. Die meisten Erkrankungen sind im Sommer und Herbst zu beobachten. Wiederholt wurden Meningitis-Kleinraumepidemien (ECHO 11, 13, 30) beschrieben. Das Polio-Virus, als gefährlichstes Enterovirus, ist in Mitteleuropa aktuell ausgerottet. Kürzliche Ausbrüche im Nahen Osten und in Afrika weisen jedoch auf das unverminderte Bedrohungspotential durch diesen Erreger hin.

Das FSME (Frühsommermeningoenzephalitis)-Virus ist auf endemische Gebiete begrenzt. Andere Viren, die eine Meningitis auslösen können, wie weitere Arboviren, Adeno-, Parainfluenza- oder Polioviren, sind von untergeordneter Bedeutung. Seltene Erreger sind Sandfliegen-Fiebertvirus/ Phleboviren (z.B. nach Aufenthalt in Italien) und das lymphozytäre Choriomeningitisvirus (LCMV, z.B. nach Kontakt mit Nagern). ZNS-Infektionen durch Röteln-, Masern-, Herpes-Simplex-(HSV), Varizella-Zoster-(VZV), Epstein-Barr-(EBV), Zytomegalie-(CMV), Humanem Immunodefizienz-(HIV) oder Influenza-Viren sind eher durch ein enzephalitisches Krankheitsbild gekennzeichnet. Allerdings werden bei älteren Kindern gutartig verlaufende Meningitiden durch HSV-1/2 und VZV beobachtet. Durch die seit 2004 empfohlene Varizellen-Impfung ist ein Rückgang der varizellenbedingten ZNS-Infektionen zu verzeichnen. Auch die früher sehr häufige Mumpsmeningitis wird aufgrund von Impfmaßnahmen nur noch selten beobachtet.

Enzephalitis

Enzephalitiden können durch eine Vielzahl von Erregern hervorgerufen werden (siehe auch Tabelle 1). Die Erreger gelangen meist hämatogen nach respiratorischer oder gastrointestinaler Inokulation oder nach Insektenstich über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Manche Erreger wie HIV, Rabiesviren oder HSV-1 infizieren das Gehirn ohne Störung der Blut-Hirn-Schranke, indem sie in mononukleären Zellen oder retrograd über Nervenfasern in das ZNS transportiert werden. Der Neurotropismus mancher Viren erklärt eine gewisse erregerspezifische Symptomatik (motorische Paresen bei Poliomyelitis durch Infektion der alpha-Motoneuronen, Wesensveränderungen bei Rabies durch Infektion des limbischen Systems).

Tabelle 1 weist den im deutschsprachigen Raum bedeutsamen Erregern ihre wichtigsten klinischen Krankheitsbilder zu. Ein Erreger wurde dann berücksichtigt, wenn er nach Literaturdaten das Nervensystem mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine direkte Infektion schädigen kann. Dies schließt nicht aus, dass derselbe Erreger das Nervensystem auch indirekt schädigen kann. So ist für alle Erreger die Auslösung einer Akut Disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) denkbar. Auch die Akute Transverse Myelitis (ATM) wird häufiger durch eine immunvermittelte als durch eine direkt Erreger-vermittelte Erkrankung verursacht. Insbesondere für Influenzaviren bzw. Mykoplasmen wird vermutet, dass ein großer Anteil der resultierenden neurologischen Probleme post- oder parainfektöser Natur ist. Die Unterscheidung zwischen einer immunvermittelten Enzephalopathie und einer durch Erreger direkt verursachten Enzephalitis ist dabei nicht immer möglich. Zudem wird für eine zunehmende Zahl an Erregern postuliert, dass sie zunächst im Rahmen einer direkten ZNS-Infektion Immunmechanismen triggern, die zur Synthese von Autoantikörpern führen, die letztlich wiederum immunvermittelte Sekundärschäden bedingen. Infektionen durch Parasiten und Pilze wurden aus didaktischen Gründen in die Tabelle aufgenommen, sie werden in der Leitlinie jedoch nicht detailliert besprochen.

Tabelle 1 Krankheitsspektrum wichtiger neurotroper Erreger nicht-eitriger ZNS-Infektionen in Deutschland

Erreger	Krankheitsbild	Konnatal	Neonatal*	Kind /Jugendl.**	Immunsuppression***	Art der Publikationen
Viren						
HSV	Enzephalitis	+	+	+	+	P
	Meningitis			+		P
	Myelitis			+		K
	Neuritis (z.B. Fazialisparese)			+		P
Varizellen	Enzephalitis	+	+	+	+	P
	Vaskulitis			+	+	F
	Meningitis			+		P
	Neuritis (z.B. Fazialisparese)			+		F
	Myelitis			+		F
	Cerebellitis			+		P
Zytomegalieviren	Enzephalitis	+	+	+	+	P
	Meningitis			+		P
	Myelitis				+	K
	Cochleitis / Schwerhörigkeit	+	+			P
Epstein-BarrVirus	Enzephalitis			+		F
	Cerebellitis			+		K
	Neuritis			+		K
HHV-6	Enzephalitis			+	+	K
Parechovirus	Enzephalitis		+			K
	Meningitis			+		P
Non-Polio- Enteroviren	Enzephalitis		+	+	+	P
	Nicht-eitrige Meningitis			+		P
FSME	Meningoenzephalitis			+		F
Influenza-Viren	Enzephalitis / Enzephalopathie			+		P
	Meningitis			+		K
	Myelitis			+		K
Mumps	Enzephalitis			+		F
	Cerebellitis			+		K
	Neuritis vestibularis			+		F
Masern	Enzephalitis				+	F
	SSPE			+		P
Röteln	Enzephalitis	+		+		F
JC-Virus	PML				+	P

LCM-Virus	Enzephalitis	+	+	+		K
	Meningitis			+		K
	Myelitis			+		K
Adenoviren	Enzephalitis			+		F
	Meningitis			+		F
Bakterien						
Mykoplasmen	Enzephalitis			+		K
	Meningitis		+	+		K
	Vaskulitis			+		K
	Myelitis			+		K
	Zerebellitis					K
Borrelia burgdorferi	Meningitis			+		F,P
	Enzephalitis			+		F,P
	Radikulitis			+		F
	Neuritis (z.B. Fazialisparese)			+		F
	Myelitis			+		F
Parasiten						
Toxoplasma gondii	Enzephalitis		+		+	
Pilze						
Candida spp	Meningitis		+		+	
	Enzephalitis		+		+	
Aspergillus spp	Meningitis				+	
	Enzephalitis				+	
Cryptococcus neoformans	Meningitis				+	
	Enzephalitis			+	+	K

K: Kasuistiken. F: Fallserien. P: prospektive Studien.

* neonatal: Neugeborene ≤ 28. Lebenstag bzw. Frühgeborene bis zum Gestationsalter von 44 Wochen; **Kind: Alter > 4 Wochen; ***erhöhtes Infektionsrisiko für spezifische Infektion)

Klinische Krankheitsbilder

Die Klinik setzt sich aus spezifisch-neurologischen Symptomen und akuten nicht neurologischen Symptomen oder zuvor aufgetretenen Krankheitserscheinungen zusammen. Bei letzteren handelt es sich beispielsweise um einen unspezifischer Atemwegsinfekt, Herpes labialis, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, einen Zeckenstich (Borreliose, FSME), einen Tierbiss (Rabies) oder exanthematische Erkrankungen (Varizellen, Masern). Dabei können die Zeichen der Primärinfektion Tage bis Wochen, selten auch länger (zerebrale VZV-Vaskulitis) zurückliegen. Mitunter verläuft die Primärinfektion inapparent. Die spezifisch-neurologische Symptomatik wird bestimmt durch den Ort und das Ausmaß der ZNS-Beteiligung. Weiter bedeutsam sind anamnestische Angaben, wie Begleiterkrankungen (z.B. Immunsuppression) oder Reisen in Endemiegebiete (Malaria, Japan-Enzephalitis, Arbovirus-Infektionen),

Nicht-eitrige Meningitis.

Neugeborene und junge Säuglinge erkranken eher selten an einer Virusmeningitis. Die Symptome können in dieser Altersstufe denen der bakteriellen Meningitis ähneln. Bei Klein- und Schulkindern sind Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, meningitische Zeichen sowie ein plötzlicher Beginn charakteristisch. Respiratorische Beschwerden, eine Enteritis sowie unspezifische Exantheme können der Meningitis vorausgehen bzw. diese begleiten. Ältere Kinder sind klinisch oft stärker beeinträchtigt als jüngere. Der Verlauf ist gutartig. Schwere Verläufe, Krampfanfälle, Paresen oder Bewusstseinsstörungen sind verdächtig auf das Vorliegen einer Enzephalitis oder Myelitis, wobei die Übergänge fließend sind. Bei Mumps kann eine Meningitis auch ohne Parotisschwellungen vorkommen.

Enzephalitis.

Diese basiert auf einer direkten Infektion des Gehirns und führt zu den neurologischen Hauptsymptomen Kopfschmerzen bis Bewusstseinsstörung, Störungen der sensorischen und / oder motorischen Funktionen (Paresen, Nystagmus etc.), Vigilanzstörungen (Desorientiertheit, Stupor, Somnolenz, Sopor, Koma), Persönlichkeitsveränderungen, Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich auch zu Zeichen meningealer Reizung. In der Frühphase der Erkrankung ist die neurologische Symptomatik oft unspezifisch. So weisen nur 1/3 der Kinder mit HSV-Enzephalitis zu Krankheitsbeginn charakteristische neurologische Symptome auf. Besonders bei jüngeren Kindern, speziell bei Neonaten, können trotz eines ausgeprägten ZNS-Befalls auch im weiteren Krankheitsverlauf unspezifische Symptome dominieren (Trinkschwäche, Irritabilität, veränderter Muskeltonus).

Nach dem Verlauf werden akute und chronische Enzephalitiden unterschieden, nach der Ätiologie infektiöse (virale, bakterielle, parasitäre und mykotische) und nicht-infektiöse (immunvermittelte) Formen. Alle ZNS-Regionen können betroffen sein (Großhirnhemisphären, Zerebellums (Zerebellitis), Hirnstamm). Die Erkrankung kann durch eine direkte Erregerinvasion oder durch immunologische Mechanismen vermittelt werden. Klinische Beispiele für infektiöse Enzephalitiden sind die akut-infektiöse Enzephalitis (z.B. durch HSV, Enteroviren, FSME-Viren, Mykoplasmen), akute para-/postinfektiöse Enzephalitis (im Rahmen von Masern, Mumps, Varizellen, Mykoplasmen), chronisch-degenerative Enzephalitis (z.B. durch HIV, Polyoma-Virus JC), und die „slow-virus“-Enzephalitis (z.B. SSPE: subakut-sklerosierende Panenzephalitis; progressive Rubella-Panenzephalitis, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit).

Zerebellitis.

Hauptsymptom ist die akute Ataxie, oft kombiniert mit Zusatzsymptomen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstseinsstörung und meningealen Symptomen. Diese können auf eine Kleinhirnschwellung mit sekundärer Hirnstammkompression und Liquorabflussstörung hindeuten.

Myelitis

Hauptsymptome sind sensorische (Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesie, Anästhesie), motorische (Schwäche bis Parese, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie) und vegetative Beschwerden (Schwitzen, arterielle Hypotonie), die, abhängig von dem Verteilungsmuster betroffener spinaler Segmente, zum Teil einzelnen Dermatomen zugeordnet werden können. Initial sind die Beschwerden oft für einige Tage uncharakteristisch. Kaudaler Befall führt zu Störungen der Blasen-Mastdarm-Funktion.

Zerebrale Vaskulitis

Die Symptomatik wird durch die Lokalisation betroffener Gefäßabschnitte (bei VZV-Vaskulitiden oft Medialstromgebiet) und die Dynamik des Gefäßprozesses (persistierende Symptomatik bei akutem Verschluss, wechselnde Symptomatik bei Gefäßspasmen), bestimmt. Typisch sind beispielsweise Kopfschmerzen, Lähmungen, sensorische Störungen, Krampfanfälle, kognitive Störungen und psychiatrische Auffälligkeiten.

Neuritis:

Die im Kindes- und Jugendalter häufigsten durch Infektionen betroffenen Nerven sind der N. facialis, N. abducens und der N. vestibulocochlearis. Klinisch resultieren eine akute periphere Lähmung der Gesichtsmuskulatur, Augenmuskellähmung, sowie Schwindel bzw. Schwerhörigkeit.

Seltener sind Neuritiden / Radikulitiden weiterer peripherer Nerven, beispielsweise in Form von Neuritiden des Plexus brachialis (Neuralgische Amyotrophie) bzw. des Plexus lumbosacralis mit kombiniert sensorischen, motorischen und autonomen Störungen im Bereich der zugeordneten Haut-Muskel-Nerv-Strukturen. Den klassischen Verlauf charakterisieren akut einsetzende Schmerzen, auf die nach wenigen Tagen eine Muskelschwäche folgt. Wegweisender nicht-zerebraler Befund kann ein kutaner Zoster bei VZV-Reaktivierung sein.

Sonderform SSPE

Im Anfangsstadium kann die SSPE jede neurologische, psychiatrische oder kognitive Problematik und damit ein sehr buntes klinisches Bild verursachen. Typisch ist jedoch ein schleichender bis rascher kognitiver Abbau kombiniert mit einer Wesensveränderung und motorischen Problemen. Im Verlauf treten repetitive Myoklonien, unterschiedliche Arten von epileptischen Anfällen, Seh- und Sprachstörungen dazu. Im Endstadium besteht ein Wachkoma mit tetraspastischer Zerebralparese. Mehr als 50% der Patienten sterben innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren nach Beginn der Symptomatik.

Sonderform konnatale Infektion

(Röteln, CMV, HSV, VZV): Die klinische Symptomatik beim Neugeborenen ist häufig unspezifisch (z.B.: Trinkschwäche, Irritabilität, Ikterus oder Hepatosplenomegalie). Da konnatale Infektionen typischerweise zu chronischen Infektionen des ZNS führen, besteht immer das Risiko auf zerebrale Entwicklungsstörungen, einschließlich einer Mikrozephalie oder Gyrierungsstörung, deren Ausprägung unter anderem vom Zeitpunkt der intrauterinen Infektion abhängt. Weitere Befunde sind eine Chorioretinitis bzw. Augenschäden, zerebrale Verkalkungen, der Hydrozephalus und die Schwerhörigkeit. Charakteristische systemische Zusatzbefunde sind Hautdefekte und Skeletthypoplasien bei der konnatalen VZV-Infektion, Herzfehler bei der Rötelninfektion, Hautbläschen bei der HSV-Infektion sowie Symptome der Sepsis bei der CMV-Infektion. In der Minimalform sind auch eine isolierte angeborene Schwerhörigkeit (CMV) oder moderate Marklagerläsionen mit sich im späteren Lebensalter

manifestierenden Krampfanfällen möglich. Das akut gravierendste Krankheitsbild findet sich bei der konnatalen HSV-Infektion.

Diagnosestellung

Grundlagen der Diagnose sind folgende Parameter:

- die Anamnese und die Erfassung der genannten klinischen Symptome (siehe auch klinisches Scores oben)
- der labordiagnostische Nachweis der ZNS-Infektion (Liquordiagnostik)
- die zerebrale Bildgebung zur Bestimmung des Verteilungsmusters der Läsionen
- Zusatzuntersuchungen wie die Dopplersonographie oder elektrophysiologische Methoden.

Labordiagnostische Verfahren

Dem Nachweis der Infektion dienen folgende Verfahren:

- Liquor-Ausstrich, Liquor-Chemie, Liquor-Kultur
- PCR aus dem Liquor (bei Patienten mit Risikofaktoren wie Neonaten und Immunsuprimierten auch aus weiteren Körpersekreten und Blut)
- Serologische Verfahren (spezifisches IgG, IgA, IgM) mittels ELISA, Blot und Immunfluoreszenztest oder AI (Antikörper-spezifischer Index; Nachweis der intrathekalen Synthese spezifischer Antikörper).
- Viruskultur bzw. direkte Anzuchtverfahren (in der klinischen Routine kaum noch etabliert und durch die PCR weitgehend ersetzt)

Bei der Beurteilung der Laborbefunde ist zu beachten, dass weder die PCR noch serologische Verfahren eine 100%ige Spezifität bzw. Sensitivität aufweisen. Für alle Verfahren sind falsch-positive und falsch negative Ergebnisse möglich. Dies liegt beispielsweise daran, dass spezifische Antikörper erst verzögert nachweisbar werden (Serokonversion), dass bei Immunsuppression gar keine Antikörpersynthese erfolgen kann, dass die PCR bei sehr niedriger Viruslast negative Befunde zeigen kann (zerebrale VZV-Vaskulitis), dass eine andere Grunderkrankung sekundär zu Virusreaktivierung führt (EBV) oder dass eine intrathekale Entzündungsreaktion unspezifisch eine polyklonale intrathekale Antikörpersynthese induziert (MS). Der ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) und

der Immunoblot sind in ihrer diagnostischen Aussagekraft nicht austauschbar bzw. äquivalent. In der Regel zeigt der Immunoblot eine höhere Sensitivität und Spezifität beim Nachweis spezifischer Antikörper. Aufgrund der leichteren Durchführbarkeit in Automaten ist jedoch der ELISA das meist genutzte Testverfahren. Zudem besteht bezüglich der Sensitivität und Spezifität serologischer Verfahren eine Altersabhängigkeit.

In der klinischen Praxis werden akute Infektionen (z.B. die akute Enzephalitis) und chronisch-aktive Infektion mit hoher Viruslast (z.B. konnatale CMV-Infektion) am ehesten mittels PCR nachgewiesen. Mit zunehmendem Zeitabstand zum Ausbruch der Erkrankung bzw. bei niedriger Viruslast steigen die diagnostische Bedeutung des AI und der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper bzw. eines IgG-Titeranstieges im Blut.

Die ätiologische Abklärung einer durch Borrelien verursachten Meningitis (typisch: nicht-eitrige Meningitis + Hirnnervenparese) sowie der Meningitis im Rahmen der FSME beruht im Wesentlichen auf serologischen Methoden. Dagegen sind serologische Untersuchungen im Rahmen der Enterovirus-Diagnostik nicht sinnvoll. Methoden der Wahl sind bei Enterovirusinfektionen entweder der Nachweis spezifischer RNA-Sequenzen mittels RT-PCR im Liquor (oder Stuhl) oder die Virusanzucht aus Liquor. Bei nicht-eitrigen Meningitiden bleibt dennoch die Ätiologie manchmal ungeklärt. Bei unauffälligem klinischen Verlauf muss dann nicht zwangsweise nach selteneren Erregern oder Ursachen gesucht werden, bei komplizierten Verläufen empfiehlt sich aber eine breitere Abklärung.

Bei schweren Infektionen, hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Infektionserkrankung und negativem Erstergebnis sind dagegen Folgeuntersuchungen bzw. Untersuchungen mit anderen Methoden erforderlich. Dies schließt neben erneuter Blut- und Liquordiagnostik gegebenenfalls auch Untersuchungen von Urin (z.B. CMV, Masern), Nasen-Rachensekret (z.B. Influenza A+B), Stuhlproben (z.B. Enteroviren, Adenoviren) und Hautläsionen (z.B. HSV-2) ein. Differentialdiagnostisch sollten zudem immer auch die Tuberkulose, die HIV-Infektion sowie Pilzinfektionen in Betracht gezogen werden. Trotz großer Fortschritte in der mikrobiologischen und virologischen Diagnostik gelingt der Erregernachweis in weniger als 50% der Fälle.

Schließlich sollte bei persistierend negativen Befunden auch an eine parainfektiose, immunvermittelte Erkrankung gedacht werden.

Ergänzend zu diesen Grundprinzipien fasst Tabelle 2 zu den in Tabelle 1 genannten Erregern Besonderheiten des Erregernachweises zusammen. Für die meisten Erkrankungen existieren

keine prospektiven Studien bzw. Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven zum optimalen diagnostischen Vorgehen.

Tabelle 2 Besonderheiten im Rahmen des labordiagnostischen Infektionsnachweises

	Hinweise zu Nachweisverfahren	Probleme
HSV konnatal	L-PCR	PCR aus verschiedenen Körpersekreten (Liquor, Ascites, Pleurarguss, Blut) durchführen
HSV Enzephalitis	L-PCR (AI, Serum-Titeranstieg im Verlauf)	Liquor-PCR sehr früh möglicherweise negativ
HSV Meningitis	Akut L-PCR (AI und Serologie im Verlauf)	
HSV Myelitis		Wenige Daten
HSV Neuritis (z.B: Fazialisparese)		Wenige Daten
VZV konnatal (Infekt vor 22 SSW)	Spez. IgM bei Geburt, PCR aus Liquor bzw. Körpersekreten	Diagnose oft schwierig, Zoster bei Geburt bzw. typische klinische Zeichen als Hinweis
VZV konnatal (Infekt letzte 4 SSW)	L-PCR bei akuter Symptomatik	
VZV Enzephalitis	L-PCR, AI + spezifisches IgM	Häufig assoziiert mit Immunsuppression
VZV Vaskulitis	AI häufiger positiv als L-PCR	Immer AI und PCR durchführen
VZV Meningitis	L-PCR akut, ggf. AI und Serologie im Verlauf	
VZV Neuritis (z.B. Fazialisparese)		Wenige Daten
VZV Myelitis		Wenige Daten, bei Verdacht AI und PCR durchführen
VZV Zerebellitis		Vermutlich häufig postinfektiös, wenige Daten zu infektiösem Verlauf
CMV konnatal	L-PCR, Blut PCR in den ersten drei Lebenswochen, PCR aus Trockenblutkarte des Neugeborenen Screenings	Serologie häufig unzuverlässig, spez. IgM oft negativ
CMV Enzephalitis	L-PCR primär, ggf. AI und Serologie im Verlauf PCR aus Urin und Blut ergänzend sinnvoll	Häufig assoziiert mit Immunsuppression
CMV Meningitis	L-PCR primär, ggf. AI und Serologie im Verlauf	
CMV Myelitis		Wenige Daten
CMV Cochleitis / Schwerhörigkeit	L-PCR, Blut PCR in den ersten drei Lebenswochen, PCR aus Trockenblutkarte des Neugeborenen Screenings	PCR im Rahmen des Neugeborenen Screenings in Diskussion. Optimale Diagnosestrategie unklar.
EBV Enzephalitis	Kombination aus AI, PCR, Titer	PCR oft sekundär bei anderen Erkrankungen positiv
EBV Zerebellitis		Wenige Daten
EBV Neuritis		Wenige Daten
HHV-6 Enzephalitis	L-PCR	Häufig assoziiert mit Immunsuppression
Parechovirus Enzephalitis neonatal	L-PCR	Erhöhtes Risiko auch in den ersten Lebensmonaten
Parechovirus Meningitis	L-PCR	Wenige Daten
Non-Polio- Enteroviren Enzephalitis	L-PCR, PCR auch aus Stuhl	
Non-Polio Enteroviren, Meningitis	L-PCR, PCR auch aus Stuhl	
FSME Enzephalitis	Akut spezifisches IgM, nachfolgend Serokonversion	
Influenza Enzephalitis / Enzephalopathie	Früh PCR respiratorischer Sekrete Spät Serologie	Genauer Pathomechanismus und Bedeutung der ZNS-Infektion unklar
Influenza Myelitis	Früh PCR respiratorische Sekrete Spät Serologie	Genauer Pathomechanismus und Bedeutung der ZNS-Infektion unklar
Mumps Enzephalitis (inkl Hydrozephalus)		Wenige Daten
Mumps Meningitis	Spez. Serum-IgM	Wenige Daten
Mumps Enzephalopathie	Spez Serum-IgM	Wenige Daten
Mumps Schwerhörigkeit	AI (PCR)	Wichtige Ursache postneonatal erworbener Taubheit
Masern Einschlusskörperchen-Enzephalitis	Ggf. PCR aus Biopsat	In der Regel assoziiert mit Immundefizienz
Masern SSPE	AI hochpositiv, Serum IgG hochpositiv	Liquor-PCR ist negativ
Röteln konnatal	spezifisches IgM, PCR aus Körpersekreten	

S1-Leitlinie 022/004: Nicht-eitrige ZNS Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter
aktueller Stand: 06/2015

Röteln Enzephalitis	L-PCR, spezifisches IgM Serum und Liquor	Wenige Daten
JC-Virus PML	L-PCR	In der Regel assoziiert mit Immundefizienz
LCM-Virus konnatal	Primär Serologie. PCR Verfahren in Entwicklung	
LCM-Virus Enzephalitis	Primär Serologie. PCR Verfahren in Entwicklung	
LCM-Virus Meningitis	Primär Serologie. PCR Verfahren in Entwicklung	
LCM-Virus Myelitis	Primär Serologie. PCR Verfahren in Entwicklung	
Adenoviren Enzephalitis		Wenige Daten, gehäuft bei Immundefizienz
Mykoplasmen Enzephalitis	L-PCR (oft negativ), Serologie, AI	Wenige Daten
Mykoplasmen Meningitis	L-PCR (oft negativ), Serologie, AI	Wenig standardisiert, häufig bei Neonaten
Mykoplasmen Myelitis	L-PCR (oft negativ), Serologie, AI	Wenig standardisiert
Mykoplasmen Zerebellitis	L-PCR (oft negativ), Serologie, AI	Wenig standardisiert

L-PCR= Liquor-PCR; AI=Antikörper-Index

Bildgebung

Folgende Verfahren stehen zur Verfügung

- Sonographie
- MRT einschließlich MR-Angiographie und MR-Spektroskopie
- Cranielle Computertomographie (cCT)
- Angiographie

Sonographie

Die Sonographie dient insbesondere der Zusatzdiagnostik bei neonatalen bzw. konnatalen Infektionen. Je nach Schweregrad finden sich unauffällige Befunde, Verkalkungen (CMV: periventrikulär, Stammganglien), Fehlbildungen, eine Hirnatrophie, Parenchymdefekte oder ein Hydrozephalus. Hierbei ist die Sonographie (wie die cCT; ! Strenge Indikationsstellung) der MRT bei der Detektion von Verkalkungen überlegen. Die MRT ist bei der Detektion von Marklagerläsionen bzw. Fehlbildungen besser geeignet.

Magnetresonanztomographie / MRT

MRT bei Enzephalitis: Die MRT ist in allen Altersgruppen der Goldstandard zum frühen Nachweis einer Enzephalitis. Hierzu dienen insbesondere diffusionsgewichtete Aufnahmen. Einige Tage nach Krankheitsbeginn kann eine Kontrastmittelaufnahme der Läsionen auftreten. Auch eine Gewebsschwellung ist typisch. Im Verlauf wird durch T1- und T2-gewichtete Aufnahmen das Ausmaß der Läsionen dokumentiert. Bemerkenswert ist, dass eine klinisch hoch auffällige Enzephalitis ohne MRT-Veränderungen einher gehen kann.

MRT bei Neuritis: Oft ist der Untersuchungsbefund negativ. Eventuell findet sich im Verlauf der jeweiligen Nerven eine Kontrastmittelanreicherung.

MRT bei Vaskulitis: Typisch für die VZV-Vaskulitis großer Gefäße, die bekannteste Gefäßinfektion des ZNS im Kindes- und Jugendalter, ist eine Stenose bzw. ein Verschluss im Bereich der A. carotis interna bzw. A. cerebri media sowie von Arterien die aus der A. cerebri media versorgt werden. Als indirekte Zeichen finden sich Läsionen (früh Diffusion, spät T1-, T2- bzw. T2/FLAIR- Auffälligkeiten) im Bereich der durch diese Gefäße versorgten Hirnareale. Gegebenenfalls kann eine Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand den Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis erhärten. Typisch für die Vaskulitis kleiner Gefäße sind diffuse, insbesondere das Marklager betreffende Signalanhebungen im T2-gewichteten Bild.

MRT bei Myelitis: Typisch sind mehr oder weniger gut begrenzte signalintense Läsionen variabler Ausdehnung im Rückenmark im T2-gewichteten Bild, eventuell verbunden mit einer Rückenmarksschwellung. Nicht immer liegt eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme vor.

MRT bei Cerebellitis: Typische Befunde sind eine Diffusionsrestriktion (höchste Sensitivität in den ersten Tagen der Erkrankung), eine Kontrastanreicherung des Gewebes (etwa ab Tag 4) bzw. der Meningen, sowie eine Signalanhebung im T2-Bild bzw. in der FLAIR Bildgebung (ab dem 1. Tag möglich, oft erst im Verlauf nachweisbar), die ein- oder beidseitig auftreten, und Mark und Rinde betreffen können. Eine Kleinhirnschwellung weist auf ein erhöhtes Risiko der Hirnstammeinklemmung hin. Ein unauffälliger Befund legt differentialdiagnostisch das Vorliegen einer postinfektiösen Erkrankung nahe. Mitunter wird das Vorliegen morphologischer Veränderungen zur Diagnosestellung einer Zerebellitis gefordert.

MR-Spektroskopie: Pathognomonische MR-spektroskopische Befunde einer zerebralen Infektion existieren nicht. Die Spektroskopie kann bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung, beispielsweise gegenüber Tumoren oder metabolischen Störungen, helfen. Auch hier muss sie jedoch in den Gesamtkontext der Befunde eingeordnet werden.

Cranielle Computertomographie (cCT)

Der Einsatz der cCT ist aufgrund der zunehmend verfügbaren MRT-Technik deutlich zurückgegangen. Die cCT besitzt im Frühstadium deutlich geringere Sensitivität bei der Erkennung entzündlicher Veränderungen als die MRT (Diffusionswichtung). Sie hat noch Bedeutung bei der Erfassung ausgeprägter Pathologie (deutliche Hirnschwellung, Hydrozephalus) sowie bei der Untersuchung instabiler Patienten, die nicht im MRT untersucht werden können. Sie ist der MRT bei der Detektion von Verkalkungen überlegen. Aufgrund der Strahlungsproblematik sollte sie nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Angiographie

Angiographien erfolgen in der Regel mit restriktiver Indikationsstellung im Kontext einer Vaskulitis. Eine mögliche Indikation ist der hochgradige Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis kleiner Gefäße bei nicht richtungsweisender MRT-Angiographie vor Durchführung einer ZNS-Biopsie.

Zusatzdiagnostik

Elektroenzephalogramm (EEG)

Dem EEG wird im Rahmen entzündlicher ZNS-Erkrankungen ein Nutzen im Rahmen der Diagnosestellung und der Prognoseabschätzung zugeordnet. Die meiste diesbezüglich vorhandene Literatur stammt jedoch aus der prä-PCR und prä-MRT-Zeit und fokussiert auf die HSV-Enzephalitis, für die insbesondere Herdbefunde (Verlangsamung, Spitzen) und Allgemeinveränderungen beschrieben wurden.

Das EEG ist hilfreich bei der Detektion subklinischer Krampfaktivität, eines möglichen non-convulsiven Status epilepticus sowie bei der Abgrenzung organischer Erkrankungen gegen Enzephalopathie-ähnliche Symptome anderer Ursachen (wie z.B. durch psychiatrische Erkrankungen).

Ein normales EEG bei nachgewiesener Enzephalitis weist möglicherweise auf eine günstigere Prognose hin. Zum Erkrankungsbeginn schließt ein normales EEG das Vorliegen einer Enzephalitis jedoch nicht aus, sodass hier andere diagnostische Verfahren zum Einsatz kommen müssen.

Ophthalmologische Untersuchung

Diese ist insbesondere bei konnatalen Infektionen von Bedeutung und zeigt beispielsweise eine Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Katarakte, Optikusatrophie oder Retinopathie.

Liquorstatus

Meningitis. Die Verdachtsdiagnose Meningitis kann nur durch eine Liquoruntersuchung gesichert werden. Die Zellzahl liegt bei der Virusmeningitis überwiegend im Bereich von 11–500 Zellen/mm³. Zellzahlen von 1000 bis >3000/mm³ sind ungewöhnlich, jedoch möglich. Eine sehr hohe Zellzahl (>50.000/μl) kann auf einen Hirnabszess mit Einbruch in das Ventrikelsystem hinweisen.

Die Liquorzytologie zeigt ein Überwiegen mononukleärer Zellen; sie kann in der Frühphase der Meningitis aber auch eine ausgeprägte Neutrophilie aufweisen. Die Erhöhung des Liquoreiweißwertes ist gering, selten über 100mg/dl. Der Liquorglukosewert ist in der Regel normal. Stets sollte der Liquor auch bakteriologisch untersucht werden. Bei jedem zweifelhaften oder ungewöhnlichen initialen Liquorbefund ist im Zusammenhang mit dem klinischen Bild eine zweite Lumbalpunktion nach 12–48 Stunden anzuraten. Die Zelldifferenzierung im Liquor aus der 2. Punktion zeigt bei Virusmeningitis typischerweise eine monozytäre Pleozytose, während die bei der initialen Punktion nicht selten noch

vorhandenen neutrophile Leukozyten nicht mehr vorhanden sind.

Enzephalitis. Eine frühzeitige Liquoruntersuchung mittels Lumbalpunktion ist bei Fehlen klinischer Kontraindikationen (Siehe Flussdiagramme) obligat. Bei klinischer Kontraindikation wie Hirndruckzeichen sollte zuvor eine kraniale Bildgebung (bevorzugt MRT) durchgeführt werden. Anschließend sollte die Indikation für eine Lumbalpunktion reevaluiert und gegebenenfalls die Indikation für eine antivirale Therapie unverzüglich gestellt werden.

Zellzahl und Proteingehalt im Liquor sind meist geringgradig erhöht (meist Lymphozyten mit Zellzahlen von 5–500/ μ l). Beide Parameter können aber auch im Normbereich liegen. Folgende labordiagnostische Untersuchungen sind bei jedem Patienten bei V.a. eine Enzephalitis indiziert: Routine-Laborparameter (Zellzahl mit Differenzierung, Gesamteiweiß, Liquor-/Plasmaglukose, mikroskopische Untersuchung, falls möglich Laktat), bakteriologische Liquorkultur (Candida und Kryptokokken werden mit erfasst)), Liquor-PCR auf HSV1+2, VZV, eventuell auch Enteroviren. Bei Neonaten sollten Enteroviren und Parechoviren erfasst werden. Bei klinischem Verdacht sollten ausserdem eine PCR (geringe Sensitivität) sowie Serumantikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* (hohe Sensitivität) bestimmt werden.

Eine Asservierung tiefgefrorener (-20°C) Liquor-/Serumproben ist generell anzustreben. Für den Fall, dass im Rahmen der initialen Untersuchungen keine Diagnose gestellt werden kann und im klinischen Verlauf keine Besserung zu beobachten ist, sollte nachfolgend das diagnostische Panel erweitert werden. Erneute und erweiterte PCR-Untersuchungen des Liquors auf EBV, CMV, HHV6, Parvovirus B19 und andere Erreger sowie Antikörper-Verlaufsuntersuchungen nach 2 Wochen in Liquor und Serum (einschließlich erregerspezifische intrathekale Antikörpersynthese) sind dann erforderlich. Bei Neuroborreliose hat der Nachweis der autochthonen Antikörperproduktion eine deutlich höhere Sensitivität als die PCR-Untersuchung. Differentialdiagnosen wie ZNS- Infektionen durch Parasiten und Pilze sowie andere Erkrankungen wie ADEM (acute disseminated encephalomyelitis), die Bickerstaff Enzephalitis, metabolische Erkrankungen, die Vaskulitis, Malignome und durch Antikörper vermittelte Erkrankungen wie die VGKC (voltage-gated potassium channel)-Enzephalitis und die NMDA-Rezeptor (N-methyl-D-Aspartic acid)-Enzephalitis sollten in Betracht gezogen werden. Auch zugrundeliegende Immundefekte wie TLR3- / IFN-1-Defekte bei der HSV-Enzephalitis sind zu bedenken.

Biomarker und klinische Scores zur Abgrenzung nicht-eitriger versus bakterieller Meningitiden

Obwohl die Untersuchung des Liquors wertvolle diagnostische Informationen liefern kann, ist die Differenzierung zwischen einer akuten bakteriellen und viralen Meningitis mitunter schwierig. Beispielsweise können in der Frühphase der Erkrankung die Leukozytenzahlen im Liquor noch niedrig sein. Die Befunde der Glukose- und Proteinkonzentrationen sowie der Gram-Färbung sind abhängig vom Pathogen und dessen Anzahl. Zusätzlich wird die Interpretation des Liquors bei antibiotisch vorbehandelten Patienten erschwert.

Hilfreich sind hier die Durchführung klinischer Scores, wie des „Bacterial Meningitis Score“ (BMS) und die Bestimmung von Serum-Procalcitonin (erhöht bei bakteriellen Meningitiden). So kann Serum-Procalcitonin unter Anwendung eines Cut-off-Wertes von 0,5 ng/ml bakterielle Meningitiden mit einer Sensitivität von 99% (95% CI, 97-100%) und einer Spezifität von 83% (95% CI, 76-90%) vorhersagen.

Unter den klinischen Scores ist insbesondere der „Bacterial Meningitis Score“ (BMS) hervorzuheben, der einfach zu handhaben ist und bei Kindern ab einem Alter von wenigstens 4 Monaten eine hohe Sensitivität und gute Spezifität besitzt. Bei Kindern unter 3 Monaten sollte der Score nicht angewandt werden. Eine nicht-eitrige Meningitis ist dann wahrscheinlich, wenn keiner der in Tabelle 3 aufgeführten Punkte zutrifft.

Kürzlich wurde der BMC um das PCT erweitert und findet sich in der Literatur unter „Meningitest“. Beide Tests weisen eine Sensitivität von 100% auf. Der Meningitest erzielt jedoch eine niedrigere Spezifität als der alleinige BMS (36% vs. 52%; $p < 10^{-8}$).

Tabelle 3: Bacterial Meningitis Score/ Meningitest*

Bacterial	
Meningitis Score	
	A. Positive Gram-Färbung im Liquor
	B. Absolute Neutrophilenzahl im Liquor über 1000 Zellen/ μ L
	C. Liquor Protein über 50* bzw. 80 mg/dL
	D. Absolute Neutrophilenzahl im Blut über 10.000 Zellen/ μ L
	E. Anamnestisch Krampfanfall im Rahmen der Erkrankung
Meningitest	
	Procalcitonin Level ≥ 0.5 ng/ml*

*bei Meningitest wurden die Kriterien des BMS um die PCT-Bestimmung ergänzt

Als weiterer wertvoller Liquormarker zur Diagnostik einer akut bakteriellen Meningitis gilt auch das Laktat. Laktatwerte im Liquor von über 35 mg/dl weisen eine Sensitivität von 93% (CI 89-97) und eine Spezifität von 99% (CI 97-100) auf, während der cut-off von 27 mg/dl eine Sensitivität von 94% (CI 85-94) und eine Spezifität von 94% (CI 90-98) zeigt. Neuere Biomarker im Liquor wie das Heparin-binding-protein, high mobility group one box protein 1 (HMGB1) und heat shock protein 72 erscheinen vielversprechend. Hierzu liegen bisher jedoch vorwiegend retrospektive Daten vor.

Therapie

Die Therapie fußt auf vier Säulen

- der antiviralen bzw. antimikrobiellen Therapie
- einer immunsuppressiven Therapie
- einer Supportivtherapie
- der Rehabilitation

Antivirale / antimikrobielle Therapie

Hocheffektive antivirale medikamentöse Therapieoptionen stehen insbesondere für HSV, VZV und CMV, eingeschränkt auch für EBV zur Verfügung. Die prinzipielle Wirksamkeit dieser Medikamente wurde vornehmlich für immunsupprimierte Erwachsene bzw. Patienten mit HIV-Infektion nachgewiesen, wohingegen für den Bereich immunkompetenter Patienten besonders im pädiatrischen Bereich nur wenige Studien bzw. ausschließlich Fallberichte existieren. Tabelle 4 fasst publizierte Therapieoptionen zu den verschiedenen Erkrankungen zusammen. Diese sind jedoch nicht mit einer Zulassung der einzelnen Medikamente für die Behandlung der jeweiligen Infektionen und auch nicht mit einer Zulassung des Medikamentes im Kindes- und Jugendalter gleichzusetzen. Für die meisten Erkrankungen wurden Behandlungsversuche nur kasuistisch oder in kleinen Fallserien beschrieben. Lediglich für die konnatale HSV-Enzephalitis und die konnatale CMV-Infektion, für die Enterovirusmeningitis und für die SSPE existieren randomisierte Studien. Nur für die neonatale HSV- und CMV-Infektion existieren Therapieempfehlungen, die Expertenniveau übersteigen.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass immunsupprimierte Patienten einer deutlich längeren Behandlungsdauer bedürfen als immunkompetente Patienten. Insbesondere bei Therapieversagen ist, analog zur Resistenzbestimmung bei Bakterien oder bei HI-Viren, auch bei anderen Viren an die Möglichkeit einer Resistenz zu denken. Um ein Therapieversagen zu erfassen, sind wiederholte Viruslastbestimmungen bzw. Liquoranalysen erforderlich.

Im Rahmen der Recherche in der Cochrane Datenbank fanden sich nur wenige Analysen zu Virusinfektionen, darunter nur zwei zu neurologischen Erkrankungen. In der einen Analyse von Jones et al. (2009) zur neonatalen HSV-Infektion wurde im Wesentlichen ein weiterer Forschungsbedarf konstatiert. In der anderen Analyse zu Aciclovir bei der idiopathischen Fazialisparese durch Lockhart et al. (2009) wurde kein Benefit durch eine Aciclovir-Behandlung nachgewiesen. In den weiteren Cochrane-Analysen wurde die Effektivität

einzelner Substanzen bei nicht-neurologischen Indikationen bestätigt wobei dies keine direkten Rückschlüsse auf eine Effektivität bei neurologischen Erkrankungen erlaubt. Hierbei handelt es sich um Studien zu Valganciclovir bzw. Ganciclovir bei CMV-Infektionen, Oseltamivir, Zanamivir und Amantadine bei Influenzavirus-Infektionen, Aciclovir bei HSV- bzw. VZV-Infektionen sowie Vitamin A bei Masernvirus-Infektionen.

Tabelle 4 Therapieoptionen bei nicht-eitrigen Infektionen von Hirn und Rückenmark

Infektionskrankheit	Therapieoption (Siehe auch Tabelle 2)
HSV konnatal	Aciclovir, Vidarabin
HSV Enzephalitis	Aciclovir, Valaciclovir, Vidarabin, Foscarnet
HSV Meningitis	Aciclovir akut,
HSV Myelitis	Aciclovir akut, Foscarnet
HSV Fazialisparese	Aciclovir ineffektiv, Methylprednisolon
VZV konnatal (Infekt vor 22 SSW)	
VZV konnatal (Infekt letzte 4 SSW)	Immunglobuline + Aciclovir nach Geburt verhindern Varizellen
VZV Enzephalitis	Aciclovir, Foscarnet
VZV Vaskulitis / Vasculopathy	Aciclovir, Aciclovir + Steroide
VZV Meningitis	Aciclovir
VZV Fazialisparese	Prednisolon + Valaciclovir nicht effektiver als Prednisolon Mono
VZV Myelitis	Aciclovir
VZV Zerebellitis	Aciclovir (Nutzen umstritten)
CMV konnatal	Früh nach Geburt Ganciclovir
CMV Enzephalitis	Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Foscarnet + Ganciclovir
CMV Meningitis	Ganciclovir
CMV Myelitis	Ganciclovir, Foscarnet
CMV Cochleitis / Schwerhörigkeit	Beginn im frühen Säuglingsalter Ganciclovir, Valganciclovir
EBV Enzephalitis	Valganciclovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir
EBV Zerebellitis	Valaciclovir
EBV Neuritis	Keine
HHV-6 Enzephalitis	Ganciclovir, Foscarnet, Valganciclovir
Parechovirus Enzephalitis neonatal	Keine
Parechovirus Meningitis	Keine
Non-Polio- Enteroviren Enzephalitis	Pleconaril (1)
Non-Polio Enteroviren, Meningitis	Pleconaril
FSME Enzephalitis	Immunglobuline
Influenza Enzephalitis / Enzephalopathie	Steroid + Oseltamivir, Hochdosis Immunglobuline, Oseltamivir, Oseltamivir + Immunglobuline + Methylprednisolon + Hypothermie
Influenza Myelitis	Keine
Mumps Enzephalitis (inkl Hydrozephalus)	Keine
Mumps Meningitis	Keine
Mumps Enzephalopathie	Keine
Mumps Schwerhörigkeit	Keine
Masern Einschlusskörperchen-Enzephalitis	Keine
Masern SSPE	Ribavirin i.v. + IFNalpha i.th.. Ribavirin p.o. + IFNalpha i.th.. Ribavirin i.th + IFNalpha i.th.. Isoprinosin p.o. + IFNalpha i.th.. IFN beta s.c. + Isoprinosin p.o.. IFNalpha s.c. + Isoprinosin p.o. + Lamivudin p.o.. Isoprinosin p.o. + Ifnalpha i.th.. Amantadine. Isoprinosin. Immunglobuline.
Röteln konnatal	Keine

Röteln Enzephalitis	Keine
JC-Virus PML	Cidofovir, Cytarabin + Cidofovir
LCM-Virus konnatal	Keine
LCM-Virus Enzephalitis	Keine
LCM-Virus Meningitis	Keine
LCM-Virus Myelitis	Keine
Adenoviren Enzephalitis	Cidofovir
Mykoplasmen Enzephalitis	Makrolide, Quinolone, Tetrazycline, Chloramphenicol
Mykoplasmen Meningitis	Siehe Mykoplasmen-Enzephalitis
Mykoplasmen Myelitis	Siehe Mykoplasmen-Enzephalitis
Mykoplasmen Zerebellitis	Siehe Mykoplasmen-Enzephalitis
	Siehe Mykoplasmen-Enzephalitis

(1) Verschiedene Suszeptibilität verschiedener Enterovirus-Subtypen

LCM: Lymphocytic choriomeningitis virus

i.th.: intrathekal. p.o.: per os. i.v.: intravenös. s.c.: subcutan

Praktisches Vorgehen bei vermuteter infektiöser Enzephalitis und unbekanntem Erreger

Die Enzephalitis ist immer ein Notfall und erfordert bereits bei Verdacht eine stationäre Einweisung zur symptomatischen und ggf. kausalen Therapie. In dem Flussschema Enzephalitis ist das praktische Vorgehen für Diagnostik bei Enzephalitis-Verdacht dargestellt (Abb. 1)

Wenn bei einem Patienten mit enzephalitischer Symptomatik aufgrund der Anamnese und/oder des klinischen Befundes keine eindeutigen Hinweise auf die Ätiologie (z.B. Exanthem bei Masern, Parotitis bei Mumps) vorliegen, ist nach Abnahme von Blut und Liquor *unverzüglich* mit einer intravenösen Antibiotikatherapie wie bei bakterieller Meningitis und einer intravenösen antiviralen Therapie (Aciclovir) zu beginnen, da nur ein frühzeitiger Therapiebeginn die Prognose entscheidend verbessert. Die antibakterielle Therapie wird nach Ausschluss einer bakteriellen Infektion abgesetzt. Ist eine HSV- oder VZV-Enzephalitis ausgeschlossen, kann auch die antivirale Aciclovir-Therapie beendet werden. Keinesfalls darf bei bestehendem klinischem Verdacht und normaler bildgebender Diagnostik der Beginn der antiviralen Therapie verzögert werden.

Die symptomatische Behandlung umfasst vor allem Antipyrese und frühzeitige intensivtherapeutische Maßnahmen, wie antikonvulsive Behandlung, Monitoring des Hirndrucks, Therapie einer inadäquaten Produktion von ADH etc. Die kausale Therapie richtet sich nach der vermuteten oder bewiesenen Ursache (siehe auch nachfolgenden Abschnitt zur HSV-Enzephalitis).

Immunmodulatorische Therapie

Wie bereits ausgeführt, wird ein Teil, mitunter auch der Großteil der ZNS-Läsion, nicht durch direkte Erregerwirkung, sondern durch die Immunreaktion auf die Infektion verursacht. Hierbei kann zwischen einer unspezifischen übersteigerten Entzündungsreaktion und der Induktion echter Autoimmunität unterschieden werden. Beispiel für eine unspezifisch übersteigerte Entzündungsreaktion ist der „Cytokine storm“, eine massive Ausschüttung von Zytokinen, wie sie beispielsweise für die Enzephalopathie bei Influenzavirus-Infektionen postuliert wird.

Im Rahmen einer systematischen prospektiven Studie wurde der Nutzen einer systematischen Immunsuppression bei der HSV-Enzephalitis bisher nicht belegt. Für Enzephalitiden durch viele Erreger existieren bislang lediglich Fallberichte, die auf einen potentiellen Nutzen einer Steroidbehandlung hinweisen. Zugleich können Steroide durch ihren immunsuppressiven

Effekt auch die Virusreplikation begünstigen. Daher ist die routinemäßige systemische Gabe von Steroiden bei einer Enzephalitis nicht etabliert. Bei Patienten mit Zeichen eines Hirnödems oder intrakranieller Drucksteigerung ist eine Steroidtherapie dagegen gerechtfertigt. Darüber hinausgehend kann eine Steroidtherapie zurzeit nur auf individueller Basis erwogen werden; beispielsweise, wenn bei einer Mykoplasmeninfektion primär immunvermittelte Läsionsmechanismen vermutet werden.

Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass im Rahmen von Virusinfektionen, z.B. durch Exposition körpereigener ZNS-Antigene gegenüber dem eigenen Immunsystem oder durch den Mechanismus molekularen Mimikris Autoantikörper gegen neuronale Antigene entstehen können. Dies betrifft beispielsweise anti-Gangliosid-Autoantikörper (HSV, VZV, CMV, Enteroviren, Influenzaviren, Mykoplasmen), Anti-Phospholipid-Autoantikörper (HSV, CMV), anti-GAD-Autoantikörper (CMV), Antikörper gegen MnSOD (Mangan-Superoxid-Dismutase; EBV), Antikörper gegen Pericentrin (VZV) und Antikörper gegen Galactocerebroxid (Influenza). Für die meisten Autoantikörper ist unklar, ob sie wirklich zum Krankheitsgeschehen beitragen können.

Hohes wissenschaftliches Interesse besteht aktuell an Autoantikörpern gegen NMDA-Rezeptoren, die primär im Rahmen autoimmun-vermittelter limbischer Enzephalitiden beschrieben wurden. Zunehmend werden diese auch im Rahmen der HSV-Enzephalitis nachgewiesen, die zu einer klinisch bedeutsamen Zweiterkrankung kurz nach Manifestation der HSV-Enzephalitis führen und eine immunsuppressive Therapie benötigen. Vermutlich handelt es sich hier jedoch nicht um einen Mechanismus der spezifisch für die HSV-Enzephalitis ist, da Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren bzw. Glutamat-Rezeptoren auch bei EBV-, Enterovirus- und Mykoplasma pneumoniae-Infektionen beschrieben wurden.

Interferon-alpha war vor der Einführung antiviraler Medikamente ein wichtiges Therapeutikum bei der HSV-Enzephalitis, wobei es unabhängig vom Erreger sowohl auf die infizierte Zelle wirkt, als auch die antivirale Immunantwort beeinflusst. Aktuell wird es insbesondere bei der SSPE eingesetzt.

Therapie der nicht-eitrigen Meningitis

Die Behandlung einer nicht-eitrigen Meningitis beschränkt sich häufig auf symptomatische Maßnahmen. Besonders bei Säuglingen ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts richtet sich vor allem nach dem Allgemeinbefinden des

Patienten, gelegentlich nach differenzialdiagnostischen Erwägungen (z.B. in der Abgrenzung von Sonderformen der bakteriellen Meningitis, wie der Borreliose oder der Tuberkulose). Das gegen Enterovirus-Infektionen wirksame Pleconaril steht nicht mehr zur Verfügung. Bei V.a. Borreliose ist die Behandlung mit Ceftriaxon indiziert. Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis (siehe auch Bacterial-Meningitis-Score und Meningitest) sollte ebenfalls eine antibiotische Therapie (Ceftriaxon, Cefotaxim) begonnen werden. Kinder, die sich häufig in Ländern mit hoher Prävalenz Penicillin- bzw. Cephalosporin-resistenter Pneumokokken aufhalten, muss ggf zusätzlich Vancomycin eingesetzt werden. Für detailliertere Therapierichtlinien wird auf ausführlichere Literatur (z.B: DGPI-Handbuch) verwiesen.

Beim geringsten Verdacht auf das Vorliegen einer HSV-Meningitis oder Meningoenzephalitis ist sofort eine Therapie mit Aciclovir intravenös zu beginnen.

In dem Flusschema Nicht-eitrige Meningitis ist das praktische Vorgehen für Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf eine Nicht-eitrige Meningitis dargestellt (Abb. 2)

Nachfolgend werden die klinisch wichtigsten Enzephalitiden und ihre Besonderheiten kurz dargestellt. Die empfohlene Dosierung der entsprechenden Medikamente ist in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Behandlungsvorschläge für ausgewählte Meningoenzephalitiden

Erreger	Therapie- und Dosierungsempfehlung
Viren	
HSV-1, 2	Aciclovir 3×15mg/kgKG/Tag i.v. über 21 Tage (bei neonataler Infektion 3 × 20 mg/kgKG) 2. Wahl bei neonataler Infektion Vidarabin 1 × 30 mg/kgKG/Tag
VZV ¹	Aciclovir 3 × 15 mg/kgKG/Tag i. v. über mindestens 10 Tage
Influenza A, B	Oseltamivir 2 × 30 mg/Tag (< 15 kgKG), 2 × 45 mg/Tag (15–23 kgKG), 2×60 mg/Tag (24–40 kgKG), 2 × 75 mg/Tag (> 40 kgKG oder > 13 Jahre) p. o. über mindestens 5 Tage
Enteroviren	Pleconaril steht z.Zt. nicht zur Verfügung
Bakterien	
Borrelia burgdorferi	Ceftriaxon 50 mg/kgKG/Tag in 1 ED (maximal 2 g/Tag) oder Cefotaxim 200 mg/kgKG/Tag in 3 ED (maximal 6 g/Tag) oder Penicillin G 500.000 IE/kgKG/Tag in 4 ED (maximal 12 Meg. IE/Tag) über 14 Tage
Mykoplasmen	Doxyzyklin ² 4 mg/kgKG/Tag in 1 ED über 7 Tage; evtl. Chinolone; Erythromycin (vorzugsweise Estolat) 40–50 mg/kgKG/Tag in 2 ED (schlechte Liquorgängigkeit!), Azithromycin, Clarithromycin
Parasiten	
Toxoplasma gondii	Pyrimethamin (erste 2 Tage 2 mg/kgKG/Tag, dann 1 mg/kgKG/Tag) + Sulfadiazin 100 mg/kgKG/Tag + Folsäure 5–10 mg alle 3 Tage (Alternative zu Sulfadiazin: Clindamycin 40 mg/kgKG/Tag)
Plasmodium falciparum	Artesunate allein oder in Kombination mit Chinin (siehe unten) Chinin: initial 20 mg/kgKG i. v. über 4 h, dann 10 mg/kgKG über 2–4 h alle 8 h oder 12 h bei Kinder < 2 Jahre, bis orale Medikation möglich ist. Artesunate: Die Therapie wird i.v. mit 2,4 mg/kgKG gestartet. Nach 12 und 24h wird die Gabe wiederholt, dann wird die Substanz 1-mal täglich gegeben, bis eine orale Therapie mit 2 mg/kg KG/Tag möglich ist. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt 7 Tage.
Trypanosoma brucei gambiense	Melarsoprol 2,2 mg/kgKG/Tag i. v. über 10 Tage oder Eflornithin 4 × 100 mg/kgKG/Tag i. v. über 14 Tage
Trypanosoma brucei rhodesiense	Melarsoprol Tag 1: 1,2 mg/kgKG; Tag 2: 2,4 mg/kgKG; Tag 3 und 4: 3,6 mg/kgKG intravenös, 2-mal im Abstand von jeweils 7 Tagen wiederholen

Erreger	Therapie- und Dosierungsempfehlung
Amöben-Enzephalitis durch freilebende Amöben, wie Naegleria fowleri, Acanthamoeba spp. Balamuthia mandrillaris	Therapieversuch mit Amphotericin B und Fluconazol oder Itraconazol, in Kombination mit Flucytosin, Rifampicin, Sulfadiazin oder Cotrimoxazol
Pilze	
Aspergillus spp.	1. Voriconazol 2 × 6 mg/kgKG/Tag am 1. Tag, dann 2 × 7 mg bzw. 2 × 4 mg/kgKG/Tag je nach Alter 2. liposomales Amphotericin B 3 mg/kgKG/Tag 3. Posaconazol 20–40 mg/kgKG/Tag
Candida spp.	1. Amphotericin B 0,7–1,0 mg + Flucytosin 100–150 mg/kgKG/Tag über 3 Wochen Alternativ bei NI; liposomales Amphotericin 3–5 mg/kgKG/Tag 2. Fluconazol 12–16 mg/kgKG/Tag (maximal 800 mg) p. o. 3. Caspofungin 70 mg/m ² am 1. Tag, 50 mg/m ² am 2. Tag
Kryptokokken	Amphotericin B 0,5–1,0 mg/kgKG/Tag + Flucytosin 100–150 mg/kgKG/Tag über 8–10 Wochen, gefolgt von Fluconazol 8–12 mg/kgKG/Tag als Einzeldosis p. o. Alternativ bei NI; liposomales Amphotericin 3–5mg/kgKG/Tag

¹ Die reine Zerebellitis erfordert im Gegensatz zur Enzephalitis zumeist keine virostatische Therapie.

² Tetracycline können bei Kindern < 9 Jahre Zahnveränderungen hervorrufen; da Erythromycin schlecht in das ZNS penetriert, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Tetracycline im Kindesalter sorgfältig abgewogen werden.

Spezielle Krankheitsbilder

HSV-Enzephalitis

Bei der HSV-Enzephalitis (HSE) lassen sich im Wesentlichen die neonatale (nHSE, oft HSV-2-Infektion) und nicht neonatale (HSE, in der Regel HSV-1-Infektion) unterscheiden, wobei die nHSE durch ein disseminiertes, die HSE durch ein eher limbisches Verteilungsmuster der ZNS-Läsionen charakterisiert ist.

Klinisch zeigt nur etwa die Hälfte der Kinder zu Erkrankungsbeginn typische neurologische Symptome wie Krampfanfälle, eine Bewusstseinsstörung oder eine Bewegungsstörung (Ataxie, Lähmung etc.). Beim fiebernden Neugeborenen sollte stets an die nHSE gedacht werden, da bei einem relevanten Teil fiebernder Neonaten eine systemische HSV-Infektion vorliegt.

Der Liquorstatus ist bei ca. 10% der Kinder initial normal. Dies erschwert eine frühzeitige Diagnosestellung. Die Diagnose selbst erfolgt klassisch durch HSV-DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR, eine hoche sensitive Methode, die in der Frühphase in seltenen Fällen falsch-negativ sein kann. Bei Neugeborenen mit oft systemischem Befall sollten auch weitere Körpersekrete bzw. Hautbläschen mittels PCR untersucht werden. Retrospektiv ist die Diagnose bei typischer Klinik auch durch den Nachweis einer intrathekalen Synthese von Antikörpern gegen HSV möglich.

Die Therapie besteht in Aciclovir. Für die Akutbehandlung der nHSE wird Aciclovir (3 x 20 mg/kg/Tag für einen Zeitraum von 21 Tagen) empfohlen. Medikament zweiter Wahl ist Vidarabin. Die im Vergleich zu älteren Kindern verwendete deutlich höhere Dosis reduziert die neonatale Mortalität, möglicherweise auch die Rate viraler Rezidive. Vermutlich verbessert eine sich daran anschließende orale Nachbehandlung mit Aciclovir für sechs Monate (3 x 300 mg/m²/Tag) die neurologische Prognose. Für nicht-neonatale Patienten gilt eine Dosis von Aciclovir 15 mg/kg alle acht Stunden und eine Behandlungsdauer von 21 Tagen als Standard.

Zunehmend werden sekundäre Verschlechterungen (Rezidive, Zweiterkrankungen) nach nHSE und HSE beschrieben, die durch das Auftreten einer Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörung, von Anfällen und von Paresen wenige Wochen nach der Primärmanifestation charakterisiert sind. Bei negativer HSV-PCR im Liquor handelt es sich in der Regel nicht um eine Folge inadäquater Viruseliminierung, sondern um entzündliche Prozesse, für die ursächlich unter anderem das Auftreten von Autoantikörpern und eine unspezifisch übersteigerte Entzündungsreaktion diskutiert werden. Vermutlich liegt bei einem

Teil dieser Kinder eine durch die Infektion ausgelöste anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis vor, die nach den Behandlungsprinzipien der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (hochdosiert Steroide, Immunglobuline, Plasmapherese) behandelt wird.

Zerebrale CMV-Infektion des Neugeborenen und Säuglings

Neugeborene können auf folgenden Wegen durch CMV infiziert werden: Intrauterin bei Infekt einer seronegativen Mutter (höchstes Risiko), intrauterin bei Infekt einer seropositiven Mutter (vermutlich durch neuen CMV-Stamm) und neonatal über die Muttermilch (insbesondere Frühgeborene ≤ 28 Schwangerschaftswochen Gestationsalter). Die pränatale Infektion erfasst vermutlich alle Zellreihen des ZNS, insbesondere aber Astrozyten und Endothelzellen, im Gehör insbesondere die Epithelzellen des Sacculus endolymphaticus. Das zerebrale Schädigungsmuster umfasst Marklagerschäden, eine zystische Degeneration, Fehlbildungen, Verkalkungen (periventrikulär, Stammganglien), die Hirnatrophie, die Chorioretinitis und die Schwerhörigkeit, oft auch unspezifisch-sepsisähnliche Zeichen einschließlich Petechien, eine Thrombozytopenie oder einen Ikterus.

Die Diagnose erfolgt insbesondere durch Nachweis von CMV-DNA~~S~~ mittels PCR aus Blut und Urin innerhalb der ersten drei Lebenswochen, gegebenenfalls auch retrospektiv durch Untersuchung der Trockenblutkarte des Neugeborenen Screenings. Auf eine Liquor-PCR wurde in Studien häufig verzichtet. Die Serologie (spezifisches IgM) ist unzuverlässig. Ähnlich wie bei der neonatalen HSV-Infektion lassen sich auch für die Therapie der neonatalen CMV-Infektion zwei Therapiephasen definieren: die unmittelbare Neonatalzeit und die frühe Säuglingszeit.

Für die Behandlung der Neonatalzeit ist bekannt, dass die Gabe von 2 x 6 mg Ganciclovir i.v. über sechs Wochen zu einem besseren Hörvermögen und einem besseren Kopfumfangswachstum im Alter von sechs Monaten führt. Als wichtigste Risiken der Behandlung sind Neutropenien (mitunter mit G-CSF behandelt) und Katheterinfektionen beschrieben. Mitunter entwickelt sich die CMV-assoziierte Hörstörung erst in den ersten Lebensmonaten bei zunächst normalem Gehör. Vermutlich kann auch eine später begonnene (z.B. ab dem 4. Lebensmonat) und für 3-12 Monate weitergeführte Behandlung das Hörvermögen positiv beeinflussen. Beschrieben wurde für diese Kinder eine initiale Induktionsphase mit intravenösem Ganciclovir (z.B. 5 mg/kg/Tag für 6 Wochen), gefolgt von oralem Valganciclovir (z.B. 17 mg/kg 2 x täglich).

Enzephalitis bzw. zerebrale Vaskulopathie durch VZV

Schwere zentralnervöse Folgen der Varizelleninfektion wurden bisher nur in Fallberichten bzw. Fallserien erfasst. Pathophysiologisch handelt es sich insbesondere um die Vaskulitis / Vaskulopathie großer und kleiner Gefäße. Vermutlich ist auch eine „echte“ Varizellen-Enzephalitis möglich.

Die Vaskulopathie kann unifokal (große Gefäße) und multifokal (große Gefäße oder kleine Gefäße) auftreten. Letztere Form findet sich häufiger bei Immunsuppression. Klinisch treten Tage bis Monate nach den Varizellen akut-neurologische Ausfälle (Paresen), Krampfanfälle und / oder eine Bewusstseinsstörung auf. Oft sind die Symptome aufgrund der wechselnden Perfusionsverhältnisse fluktuierend. Die kombinierte zerebrale Gefäß- und Parenchymdarstellung mittels MRT zeigt fast durchweg pathologische Befunde, wobei die Läsionen das Marklager, den Kortex und subkortikale Areale betreffen können. Die Gefäßdarstellung ist jedoch nicht immer auffällig, sodass bei einem vaskulären Verteilungsmuster von Gewebsschäden immer an die Folge einer VZV-Vaskulitis gedacht werden sollte.

Die Liquorzellzahl ist in 1/3 der Fälle normal. Bei der Diagnosestellung der zerebralen VZV-Infektion ist der Nachweis einer intrathekalen Synthese spezifischer IgG-anti-VZV-Antikörper der Liquor-PCR überlegen. Die Vaskulitis großer Gefäße und kleiner Gefäße sind keine getrennten Entitäten, sondern können auch in Kombination vorkommen.

Da eine direkte Gefäßinfektion durch das VZV als Ursache der VZV-Vaskulitis gilt, ist die Aciclovirbehandlung Therapie der Wahl. Die Dauer und optimale Dosis sind jedoch unklar. Viele publizierte Patienten erhielten zudem Steroide ebenfalls variabler Dosis und Dauer, mitunter wird über einen deutlich positiven therapeutischen Effekt von Steroiden berichtet. Ihr Einsatz kann aktuell jedoch nur individuell entschieden werden.

Parallel zur zerebralen Vaskulopathie wird auch eine „echte“ Enzephalitis postuliert, die ebenfalls immundefiziente und immunkompetente Patienten betrifft und zu den klinischen Leitsymptomen Bewusstseinsstörung, Meningismus, fokal-neurologische Ausfälle und Hirnnervenparesen führt. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch den Nachweis von VZV-DNS im Liquor bei Vorliegen klinischer Enzephalitiszeichen und eines pathologischen Liquorstatus. Die Kernspintomographie ist bei Diagnosestellung mitunter unauffällig. Damit ähnelt die Erkrankung der Enzephalitis durch HSV. Auch hier wird regelmäßig Aciclovir als Therapie beschrieben. Die Gabe erfolgt entsprechend der HSV-Enzephalitis.

Frühsommer- Meningoenzephalitis (FSME)

Die FSME im Kindes- und Jugendalter weist Ähnlichkeiten zu dem Verlauf bei Erwachsenen auf, hat aber jedoch eine deutlich bessere Prognose. Dies schließt schwere Verläufe in Einzelfällen nicht aus.

Die FSME tritt vor allem bei Kindern im Schulalter auf. Der Biss einer Zecke wird nur bei der Hälfte der Kinder berichtet. Nach einer Inkubationsphase von 1-2 Wochen kommt es in der Regel zu einem biphasischen Verlauf. Die erste Phase beginnt mit den unspezifischen Symptomen einer viralen Erkrankung, einschließlich Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. In der Regel endet diese Phase nach 5-7 Tagen. Darauf folgt ein symptomfreies Intervall von 2-8 Tagen. Die zweite Phase, die bis zu ein Drittel der Kinder entwickeln, charakterisieren rekurrende Fieberschübe, meningeale und enzephalitische Symptome. Fast alle Kinder berichten über schwerste Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit. Nur wenige Kinder zeigen einen deutlich beeinträchtigten Allgemeinzustand und entwickeln neurologische Symptome, wie Hirnnervenausfälle, eine Hemiparese, Bewegungsstörungen oder Krampfanfälle, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.

Die meisten Kinder weisen in der Akutphase spezifische Serum-IgM Antikörper auf. Darauf folgt bei ca. 80% der Kinder nach 2-4 Wochen ein Anstieg spezifischer IgG-Antikörper. Fast immer findet sich eine Liquorpleozytose (100-200 Zellen/ul; vorwiegend Neutrophile). Daten zu MRT-Untersuchungen des Gehirns betreffen vorwiegend Kinder mit schweren Verläufen. Bei diesen fanden sich insbesondere Läsionen im Thalamus.

Die Behandlung ist in erster Linie symptomatisch. Anti-virale Medikamente stehen nicht zur Verfügung. Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen wird kontrovers diskutiert.

Literatur

(1-180)

1. Abele-Horn M, Franck W, Busch U, Nitschko H, Roos R, Heesemann J. Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1998;26:909-912.
2. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:335-341.
3. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2013;163:828-834 e821.
4. Al-Baghli F, Al-Ateeqi W. Encephalitis-associated pandemic A (H1N1) 2009 in a Kuwaiti girl. *Med Princ Pract* 2011;20:191-195.
5. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD002745.
6. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:390-395.
7. Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of Late-Onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2013.
8. Amit S, Gadoth A, Giladi M, Justo D. Transient ischemic attack associated with acute cytomegalovirus infection. *J Med Virol* 2012;84:487-489.
9. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *Aids* 2000;14:517-524.
10. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1183-1189.
11. Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther* 2004;26:1890-1894.
12. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1998;13:557-559.
13. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1997;48:526-528.
14. Asnis DS, Muana O, Kim do G, Garcia M, Rollin PE, Slavinski S. Lymphocytic choriomeningitis virus meningitis, New York, NY, USA, 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16:328-330.
15. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:1304-1313.
16. Aydin OF, Senbil N, Kuyucu N, Gurer YK. Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isoprinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 2003;18:104-108.

17. Baron J, Herrero-Velazquez S, Ruiz-Pinero M, Pedraza MI, Rojo-Rello S, Guerrero-Peral AL. [Encephalitis due to the Epstein-Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature]. *Rev Neurol* 2013;57:451-454.
18. Barton LL, Hyndman NJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. *Pediatrics* 2000;105:E35.
19. Besser R, Kramer G, Hopf HC. [The temporal dynamics of EEG changes in the early phase of herpes simplex encephalitis]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1990;21:243-246.
20. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 2013;80:1494-1500.
21. Binetruy C, Deback C, Roubaud-Baudron C, Agut H, Bricaire F, Bossi P. [Herpes simplex virus meningitis in 11 patients]. *Med Mal Infect* 2008;38:141-145.
22. Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. *Ann Neurol* 2007;62:347-355.
23. Brick JF, Brick JE, Morgan JJ, Gutierrez AR. EEG and pathologic findings in patients undergoing brain biopsy for suspected encephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:86-89.
24. Capretti MG, Lanari M, Tani G, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2013.
25. Chaari A, Bahloul M, Berrajah L, et al. Childhood Rubella Encephalitis: Diagnosis, Management, and Outcome. *J Child Neurol* 2012.
26. Chan PK, Chow PC, Peiris JS, Mak AW, Huen KF. Use of oral valaciclovir in a 12-year-old boy with herpes simplex encephalitis. *Hong Kong Med J* 2000;6:119-121.
27. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120:305-313.
28. Cordey S, Sahli R, Moraz ML, et al. Analytical validation of a lymphocytic choriomeningitis virus real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2011;177:118-122.
29. Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007;22:1260-1268.
30. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, Krause R, Assadian O. Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004;19:865-871.
31. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:808-819.
32. de Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore E. How to use neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:93-98.
33. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *Aids* 2008;22:1759-1767.
34. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blazquez D, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol* 2012;55:72-74.
35. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2409-2414.
36. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006;21:384-391.
37. Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:871-875.

38. Dubos F, Martinot A, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Clinical decision rules for evaluating meningitis in children. *Curr Opin Neurol* 2009;22:288-293.
39. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:863-867.
40. Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:993-1000.
41. Escuret A, Mirand A, Dommergues MA, et al. [Epidemiology of parechovirus infections of the central nervous system in a French pediatric unit]. *Arch Pediatr* 2013;20:470-475.
42. Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, Sobrera E, Grimm JP, Aldrovandi G. Human Parechovirus Central Nervous System Infections in Southern California Children. *Pediatr Infect Dis J* 2013.
43. Fox A, Hung TM, Wertheim H, et al. Acute measles encephalitis in partially vaccinated adults. *PLoS One* 2013;8:e71671.
44. Frange P, Peffault de Latour R, Arnaud C, et al. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2011;49:2361-2364.
45. Fritzler MJ, Zhang M, Stinton LM, Rattner JB. Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and post-varicella acute cerebellar ataxia. *BMC Pediatr* 2003;3:11.
46. Fuchigami T, Imai Y, Hasegawa M, et al. Acute encephalopathy with pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:998-1002.
47. Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S, et al. Clinical effects of MND-19 (Inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis--a multi-institutional collaborative study--The Inosiplex-SSPE Research Committee. *Brain Dev* 1987;9:270-282.
48. Fusco C, Bertani G, Scarano A, Giustina ED. Acute ophthalmoparesis associated with anti-GM1, anti-GD1a, and anti-GD1b antibodies after enterovirus infection in a 6-year-old girl. *J Child Neurol* 2007;22:432-434.
49. Gascon G, Yamani S, Crowell J, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993;15:346-355.
50. Ghanem-Zoubi N, Shiner M, Shulman LM, et al. Human parechovirus type 3 central nervous system infections in Israeli infants. *J Clin Virol* 2013;58:205-210.
51. Gilden D, Nagel MA, Mahalingam R, et al. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol* 2009;4:103-117.
52. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 2012;27:1448-1459.
53. Gupta RK, Soni N, Kumar S, Khandelwal N. Imaging of central nervous system viral diseases. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:477-491.
54. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:173-175.
55. Hata A, Honda Y, Asada K, Sasaki Y, Kenri T, Hata D. *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: case report and review. *J Infect* 2008;57:338-343.
56. Hausler M, Schaade L, Kemeny S, Schweizer K, Schoenmackers C, Ramaekers VT. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 2002;195:111-116.
57. Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniectomy, corticosteroids and aciclovir. *Pract Neurol* 2012;12:234-237.
58. Hirabayashi K, Nakazawa Y, Katsuyama Y, et al. Successful ganciclovir therapy in a patient with human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated cord blood transplantation:

- usefulness of longitudinal measurements of viral load in cerebrospinal fluid. *Infection* 2013;41:219-223.
59. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003774.
 60. Hong-Bin Z, Feng-Xian Z, Cai-Ping G. [Different dosages Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonatal]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2012;26:57-59.
 61. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, et al. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:943-945.
 62. Host C, Skov L. Idiopathic neuralgic amyotrophy in children. Case report, 4 year follow up and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:467-473.
 63. Huang YC, Huang SL, Chen SP, et al. Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children. *J Clin Virol* 2013;57:300-304.
 64. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001479.
 65. Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:863-869.
 66. Iwanaga N, Nakamura S, Tanaka A, et al. [An adult case of influenza-associated encephalitis successfully treated with high dose intravenous immunoglobulins]. *Kansenshogaku Zasshi* 2012;86:295-299.
 67. Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004206.
 68. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicentre, non-randomised study in 98 patients. *Lancet* 1982;1:1034-1037.
 69. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1544-1549.
 70. Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope* 2007;117:147-156.
 71. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230-238.
 72. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
 73. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2001;365:1284-1292.
 74. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002980.
 75. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Hausler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1561-1569.
 76. Klinger G, Chin CN, Otsubo H, Beyene J, Perlman M. Prognostic value of EEG in neonatal bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 2001;24:28-31.
 77. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *Bjog* 2011;118:1155-1162.

78. Landau YE, Grisaru-Soen G, Reif S, Fattal-Valevski A. Pediatric Neurologic Complications Associated With Influenza A H1N1. *Pediatr Neurol* 2011;44:47-51.
79. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:272-277.
80. Lee EH, Winter HL, van Dijl JM, Metzemaekers JD, Arends JP. Diagnosis and antimicrobial therapy of *Mycoplasma hominis* meningitis in adults. *Int J Med Microbiol* 2012;302:289-292.
81. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001869.
82. Lynch JP, 3rd, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:494-511.
83. Maraite N, Mataigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ. Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* 2009:131-133.
84. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002744.
85. Miyazaki M, Nishimura M, Toda Y, Saijo T, Mori K, Kuroda Y. Long-term follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis successfully treated with intrathecal interferon alpha. *Brain Dev* 2005;27:301-303.
86. Naess H, Glad S, Storstein A, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in an immunocompetent patient with favourable outcome. A case report. *BMC Neurol* 2010;10:32.
87. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-860.
88. Nagel MA, Gilden D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:439-453.
89. Olli-Lahdesmaki T, Haataja L, Parkkola R, Waris M, Bleyzac N, Ruuskanen O. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol* 2010;43:53-56.
90. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010;9:1097-1105.
91. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD005133.
92. Pollak L, Klein C, Schiffer J, Flechter S, Rabey J. Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache. A comparative study. *Headache* 2001;41:79-83.
93. Poretti A, Benson JE, Huisman TA, Boltshauser E. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics* 2013;44:127-141.
94. Pulickal AS, Ramachandran S, Rizek P, Narula P, Schubert R. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus-6 encephalitis. *Pediatr Neurol* 2013;48:249-251.
95. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008;5:47.
96. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:979-984.
97. Reuter D, Schneider-Schaulies J. Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med Microbiol Immunol* 2010;199:261-271.
98. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology* 2011;411:288-305.

99. Robertson WC, Jr., Clark DB, Markesbery WR. Review of 38 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on the natural course of the disease. *Ann Neurol* 1980;8:422-425.
100. Robinson LG, Chiriboga CA, Champion SE, Ainyette I, DiGrado M, Abrams EJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy successfully treated with highly active antiretroviral therapy and cidofovir in an adolescent infected with perinatal human immunodeficiency virus (HIV). *J Child Neurol* 2004;19:35-38.
101. Rotbart HA, Webster AD. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;32:228-235.
102. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T. [Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments]. *Rinsho Shinkeigaku* 2007;47:639-643.
103. Salonen O, Koshkiniemi M, Saari A, et al. Myelitis associated with influenza A virus infection. *J Neurovirol* 1997;3:83-85.
104. Sanchez-Torrent L, Trivino-Rodriguez M, Suero-Toledano P, et al. Novel influenza A (H1N1) encephalitis in a 3-month-old infant. *Infection* 2010;38:227-229.
105. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol* 2013;28:321-331.
106. Semrau F, Kuhl RJ, Ritter S, Ritter K. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) and autoantibodies against MnSOD in acute viral infections. *J Med Virol* 1998;55:161-167.
107. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorich SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 2011;128:1153-1160.
108. Silver B, Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs R, Schmid DS, Gilden D. Varicella zoster virus vasculopathy: a treatable form of rapidly progressive multi-infarct dementia after 2 years' duration. *J Neurol Sci* 2012;323:245-247.
109. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707-711.
110. Solomon T, Hart CA, Vinjamuri S, Beeching NJ, Malucci C, Humphrey P. Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with interferon-alpha, ribavirin, and inosiplex. *J Child Neurol* 2002;17:703-705.
111. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010;17:999-e957.
112. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004;351:354-361.
113. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003;28:225-232.
114. Sumner AJ. Idiopathic brachial neuritis. *Neurosurgery* 2009;65:A150-152.
115. Terrier B, Hummel A, Fakhouri F, et al. [Progressive multifocal leukoencephalopathy in a non-AIDS patient: high efficiency of combined cytarabine and cidofovir]. *Rev Med Interne* 2007;28:488-491.
116. Tezer H, Kara A, Haliloglu G, Devrim I, Karli-Oguz K, Sul D. Mycoplasma pneumoniae-associated transverse myelitis with unexpected rapid response to macrolide therapy: a case report. *Turk J Pediatr* 2008;50:585-588.
117. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child* 2012;97:150-161.
118. Thurner B, Spangenberg P, Kleines M, Blaum M, Scheithauer S, Hausler M. Continuous intrathecal interferon alpha application in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:863.
119. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, et al. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev* 2003;25:514-517.

120. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Miike T, Hamada A, Hosoya M. [Trial of intraventricular ribavirin and interferon-alpha combination therapy for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Japan]. *No To Hattatsu* 2003;35:321-326.
121. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 2001;24:54-59.
122. Trevillyan JM, Mahony AA, McLean C, Hoy JF. Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: a diagnostic and therapeutic challenge. *Antivir Ther* 2013;18:257-261.
123. Utzig N, Friedrich B, Burtzlaff C, Lauffer H. [Polio-like myelitis due to Coxsackie-Virus B 3: Course under treatment with pleconaril]. *Klin Padiatr* 2003;215:286-287.
124. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 2008;64:266-273.
125. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010;23:305-311.
126. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002744.
127. Watanabe M, Suyama K, Hashimoto K, et al. Mumps virus-associated acute encephalopathy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2013;28:243-245.
128. Watson L, Pang YM, Mitchell S, Dodgson A. Mycoplasma hominis Meningitis in a 24 Week Premature Neonate: Case Report and Short Literature Review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008;13:251-254.
129. Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clin Perinatol* 2012;39:69-81.
130. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986;314:144-149.
131. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997;175:1080-1086.
132. Whitley RJ, Yeager A, Kartus P, et al. Neonatal herpes simplex virus infection: follow-up evaluation of vidarabine therapy. *Pediatrics* 1983;72:778-785.
133. Wildenbeest JG, van den Broek PJ, Benschop KS, et al. Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility. *Antivir Ther* 2012;17:459-466.
134. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002898.
135. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *J Child Neurol* 2012;27:1426-1436.
136. Xu X, Bergman P, Willows T, et al. CMV-associated encephalitis and antineuronal autoantibodies--a case report. *BMC Neurol* 2012;12:87.
137. Yamamoto D, Uchiyama T, Sugiyama T, Sato K, Shimizu T, Ohashi T. An adult case of mumps-associated encephalitis/encephalopathy successfully treated with steroid pulse therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2013;53:839-842.
138. Lukban MB, Chua-Macrohon BC, Salonga AM. The Use of Intravenous Immunoglobulin in Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Acta Medica Philippina* 2013;47.
139. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-1242.

140. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:136-138.
141. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72-76.
142. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157-1163.
143. Alkholi UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, Sultan MH. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* 2011;3:14-18.
144. Dubos F, De la Rocque F, Levy C, et al. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 2008;152:378-382.
145. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255-262.
146. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963-967.
147. Linder A, Akesson P, Brink M, Studahl M, Bjorck L, Christensson B. Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2011;39:812-817.
148. Tang D, Kang R, Xiao W, et al. Nuclear heat shock protein 72 as a negative regulator of oxidative stress (hydrogen peroxide)-induced HMGB1 cytoplasmic translocation and release. *J Immunol* 2007;178:7376-7384.
149. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002;110:712-719.
150. Adenot M, Frobert E, Blanchard G, et al. Clinical presentation of severe viral encephalitis with known causative agents in children: a retrospective study on 16 patients hospitalized in a pediatric intensive care unit (2008-2011). *J Child Neurol* 2008;29:1508-1518.
151. Armangué T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 2012;27:1460-1469.
152. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health* 2014.
153. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1684-1692.
154. Crawley E. The epidemiology of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in children. *Arch Dis Child* 2014;99:171-174.
155. DeSena AD, Greenberg BM, Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis. *Pediatr Neurol* 2014;51:542-549.
156. Desmond NA, Nyirenda D, Dube Q, et al. Recognising and treatment seeking for acute bacterial meningitis in adults and children in resource-poor settings: a qualitative study. *PLoS One* 2013;8:e68163.
157. Esposito S, Semino M, Picciolli I, Principi N. Should corticosteroids be used in bacterial meningitis in children? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:24-28.
158. Fowler A, Forsman L, Eriksson M, Wickstrom R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* 2013;163:555-560.
159. Jain S, Patel B, Bhatt GC. Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances. *Pathog Glob Health* 2014;108:216-222.

160. Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect* 2012;64:449-477.
161. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med* 2013;45:508-519.
162. Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1216-1221.
163. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 2012;380:1703-1711.
164. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Alves AC, Nigrovic LE. The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1026-1029.
165. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med* 2014;7:14.
166. Mitui MT, Tabib SM, Matsumoto T, et al. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2012;54:964-967.
167. Muttalib F, Papenburg J. Absence of pleocytosis alone is insufficient to exclude encephalitis caused by herpes simplex virus in children. *J Clin Microbiol* 2014;52:1022.
168. Peery HE, Day GS, Doja A, Xia C, Fritzier MJ, Foster WG. Anti-NMDA receptor encephalitis in children: the disorder, its diagnosis, and treatment. *Handb Clin Neurol* 2013;112:1229-1233.
169. Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics* 2010;125:e1-8.
170. Ramanuj PP, Granerod J, Davies NW, Conti S, Brown DW, Crowcroft NS. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. *PLoS One* 2014;9:e103496.
171. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 2014;19:133-139.
172. Roine I, Pelkonen T, Bernardino L, et al. Factors affecting time to death from start of treatment among children succumbing to bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:789-792.
173. Sasaki J, Chegondi M, Raszynski A, Totapally BR. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. *J Child Neurol* 2014;29:1638-1644.
174. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012;64:347-373.
175. Sulik A, Kroten A, Wojtkowska M, Oldak E. Increased levels of cytokines in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis caused by mumps virus and echovirus 30. *Scand J Immunol* 2014;79:68-72.
176. To TM, Soldatos A, Sheriff H, et al. Insights into pediatric herpes simplex encephalitis from a cohort of 21 children from the California encephalitis project, 1998-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1287-1288.
177. Verbakel JY, MacFaul R, Aertgeerts B, Buntinx F, Thompson M. Sepsis and meningitis in hospitalized children: performance of clinical signs and their prediction rules in a case-control study. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:373-380.
178. Zeng H, Wen F, Gan Y, Huang W. MRI and associated clinical characteristics of EV71-induced brainstem encephalitis in children with hand-foot-mouth disease. *Neuroradiology* 2012;54:623-630.

179. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology* 2012;79:2177-2179.

180. Krbkova L, Stroblova H, Bednarova J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr* 2014.

Erstellungsdatum: 10/1996

Überarbeitung von: 06/2015

Nächste Überprüfung geplant: 05/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**