

S1 Leitlinie

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

Federführender Autor: Martin Häusler

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); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ; R. Trollmann), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI; Th. Orlikowsky), Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR, G. Hahn). Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per E-mail und mittels Online-Konferenzen mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten.

Die finale Version dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften genehmigt.

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 18.3.2024

Gültigkeit der Leitlinie: 5 Jahre (17.3.2029)

Die Interessenerklärungen wurden online erhoben (siehe Anlage)

Was gibt es Neues?

- Zusammenhang von primärer HSV-Enzephalitis und sekundärer NMDA-Rezeptor Enzephalitis als Folgeerkrankung ist mittlerweile wissenschaftlich belegt.
- SARS-CoV-2 wird mit einem breiten Spektrum neurologischer Komplikationen assoziiert. Pathogenetisch dominieren immunvermittelte Prozesse.
- Häufigste infektiöse Ursache von „Polio-Like“-Erkrankungen sind Enteroviren (EV 68, EV 71, EV-88). Seltener liegen Infektionen mit dem Japanese Encephalitis Virus, mit Parechoviren, SARS-Cov-2 oder Zika-Viren vor.
- Reaktivierte CMV-Infektionen bei Schwangeren führen in gleichem Maße zu konnatalen CMV-Infektionen wie Primärinfektionen
- Neue molekulare Methoden wie die PCR-Paneldiagnostik und NGS-Sequencing-Methoden finden zunehmend Eingang in die mikrobiologische / virologische Routinediagnostik bei unklaren ZNS-Infektionen

- Chromosomal integrierte DNA (HHV6) kann zu falsch positiven PCR-Ergebnissen in der Liquordiagnostik bei ZNS-Infektionen führen.
- Aufgrund des Klimawandels können ist auch in Deutschland zunehmend mit Infektionskrankheiten zu rechnen, die bisher im Mittelmeerraum heimisch waren (z.B. West-Nile-Virus)
- FSME kann in Endemiegebieten auch durch den Genuss nicht pasteurisierter Milch übertragen werden.

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 ZNS-Infektionen sind molekulare Methoden zum elementaren Bestandteil der Diagnostik geworden
- Bei Symptomen einer Enzephalitis oder Myelitis ist eine zeitnahe Bildgebung mittels MRT erforderlich. Die cCT des Schädels ist nur in ausgewählten Fällen bei instabilem Patienten zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie Hirnblutungen oder Hirntumoren durchzuführen.
- 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 einer akuten Enzephalitis benötigen eine intensive Überwachung.
- Bei fehlendem Erreger-Nachweis im Kontext einer möglichen viralen Enzephalitis sollte an eine autoimmun-bedingte Enzephalitis insbesondere mit Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren und das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) gedacht werden
- 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 (STORCH), 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 erreg器bedingte Meningoenzephalitiden“ (S1, 030-061), „Virale Meningoenzephalitiden“ (S1, 030-100), „Fazialisparese“ (S3k; 030-013) Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME)“ (S1, 030-035), Lumbalpunktion und Liquordiagnostik (S1, 030-141), Long / Post-Covid (S1, 020-027), Retrovirale Therapie der HIV-Infektion (S2k, 055-001), Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen (S1, 030-085) 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 im Zuge der Überarbeitung dieser Leitlinie durchgeführte Literaturrecherche umfasste folgende Schritte:

- Eine Cochrane-Analyse zu viralen ZNS-Infektionen für den Zeitraum von 2015 bis Juli 2023. Diese trug zur Zusammenstellung der Therapieoptionen bei.
- (COVID[title] OR Sars-CoV-2[title]) AND (encephalitis OR myelitis OR neuritis OR cerebellitis OR meningitis) AND (child OR children OR pediatric OR paediatric)

- (COVID[title] OR Sars-CoV-2[title]) AND congenital[title]
- (intrauterine[title] OR transplacentar[title] OR intrapartum[title]) AND (Sars-cov-2[title] OR COVID[title])
- Eine Pubmed-Recherche zu akuten Komplikationen, allgemein neurologischen Komplikationen und Langzeitfolgen von SARS-CoV-2.
- Eine Pubmed-Recherche mit folgender Suchformel: ("ERREGER"[title]) AND (encephalitis OR myelitis OR congenital OR myelitis OR neuritis OR cerebellitis OR cochleitis OR deafness OR newborn OR neonate)

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.
- Eine exemplarische Darstellung wichtiger nicht-eitriger Infektionskrankheiten (HSV-Enzephalitis, CMV-Infektion konnatal, VZV-Enzephalitis bzw. Vaskulopathie, virale Zoonosen (insbesondere FSME), SARS-CoV-2, „Polio-Like“-Erkrankungen)

Wichtige Erreger – Einführung und Epidemiologie

Die wichtigsten hier behandelten Krankheitsbilder sind die *Meningitis* und die *Enzephalitis*. Viele virale Erreger können beide und noch zusätzliche Krankheitsbilder verursachen, je nach Patientenalter, Immunstatus oder genetischer Prädisposition. **Tabelle 1** weist in diesem Kontext den im deutschsprachigen Raum bedeutsamen Erregern ihre wichtigsten klinischen Krankheitsbilder zu. Ein Erreger wurde dann in der Tabelle berücksichtigt, wenn er nach Literaturdaten das Nervensystem mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine direkte Infektion schädigen kann. Infektionen durch Parasiten und Pilze wurden aus didaktischen Gründen in die Tabelle aufgenommen, sie werden in der Leitlinie jedoch nicht detailliert besprochen.

Die zu den Enteroviren gehörenden ECHO (Enteric Cythopathic Human Orphan)-Viren sind die häufigsten Erreger einer *Virusmeningitis*. 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. Während das Polio-Virus, als gefährlichstes Enterovirus, in Mitteleuropa aktuell ausgerottet ist, weisen Ausbrüche im Nahen Osten und in Afrika auf das unverminderte Bedrohungspotential durch diesen Erreger hin. In den letzten 10 Jahren werden in Europa zunehmend „Polio-like“-Erkrankungen beschrieben, die ebenfalls durch Enteroviren verursacht werden und ebenfalls zu gravierenden motorischen Langzeitschäden führen können (Siehe separaten Abschnitt). Andere Viren, die eine *Meningitis* auslösen können, wie weitere Arboviren, Adeno-, Parainfluenza- oder Polioviren, sind von untergeordneter Bedeutung, ebenso wie das Sandfliegen-Fiebertvirus/ Phleboviren (Staaten am Mittelmeer, arabische Halbinsel bis Nordindien / Pakistan), das lymphozytäre Choriomeningitisvirus (LCMV, z.B. nach Kontakt mit Nagern) sowie bei älteren Kindern das HSV-1/2 und VZV.

ZNS-Infektionen durch Röteln-, Masern-, Epstein-Barr-(EBV), Zytomegalie-(CMV), Humane Immundefizienz-(HIV), Influenza- oder FSME (Frühsommermeningoenzephalitis)-Viren können zu einer *Meninigitis*, *Enzephalitis* oder *Myelitis* führen, wobei die Myelitis und Enzephalitis eine schlechtere Prognose haben. Es gibt FSME Risikogebiete, hierzu gehören Bayern, Baden-Württemberg, Südhessen und südöstlichen Brandenburg. Der häufigste sporadische Enzephalitis-Erreger in Deutschland und weltweit ist das Herpes-simplex-Virus. Viren können hämatogen, nach respiratorischer oder gastrointestinaler Inokulation oder nach Insektenstich über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS eindringen. Manche Erreger wie HIV, Rabiesviren oder HSV-1 infizieren das Gehirn, indem sie möglicherweise

transaxonal 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).

Die Tatsache, dass ein Erreger das Nervensystem durch eine direkte Infektion schädigen kann, schließt nicht aus, dass derselbe Erreger auch indirekte Schäden verursacht. So ist für eine Vielzahl an Erregern 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, Mykoplasmen und Adenoviren wird vermutet, dass ein großer Anteil der resultierenden neurologischen Probleme post- oder parainfektöser Natur ist. Zugleich sind jedoch beispielsweise für Adenoviren bei Neugeborenen und Säuglingen disseminierte Verläufe beschrieben.

Die Unterscheidung zwischen einer immunvermittelten Enzephalopathie / Enzephalitis und einer durch Erreger direkt verursachten Enzephalitis ist nicht immer möglich. Auch 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, welche wiederum immunvermittelte Sekundärschäden bedingen. Diesbezüglich allgemein akzeptiert ist mittlerweile der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NMDA-Rezeptorenzephalitis nach einer Herpesvirusenzephalitis; eine Zweiterkrankung, die nicht einer antiviralen, sondern einer immunsuppressiven Behandlung bedarf (Siehe auch Abschnitte zur HSV-Enzephalitis und zur immunmodulatorischen Therapie).

Für alle durch Impfprävention vermeidbaren Erkrankungen ist ein Rückgang der dadurch bedingten ZNS-Infektionen zu verzeichnen.

Literatur: [4, 34, 44, 45, 49, 56, 58, 107, 121, 149, 181, 183, 197, 210, 226, 266, 276, 290, 302]

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

Erreger	Krankheitsbild	Konnatal	Neonatal*	Kind /Imuendl.**	Immunsuppres sion***	Art der Publikationen
Viren						
HSV	Enzephalitis	+	+ (HSV2 und HSV1)	+	+	P
	Meningitis			+		P
	Myelitis			+		K
	Neuritis (z.B. Fazialisparese)			+		P
Varizellen	Enzephalitis	+	+	+	+	P
	Vaskulitis			+	+	F
	Meningitis			+	+	P
	(kraniale) Neuritis / Radikulitis			+	+	F
	Myelitis			+		F
	Zerebellitis			+		P
Zytomegalieviren	Enzephalitis	+	+	+	+	P
	Meningitis			+		P
	Myelitis				+	K
	Cochleitis / Schwerhörigkeit	+	+			P
Epstein-BarrVirus	Enzephalitis			+		F
	Zerebellitis			+		K
	Neuritis			+		K
	Myelitis			+		K
HHV-6	Enzephalitis			+	+	K
	Meningitis			+		
Parechovirus	Enzephalitis		+			F
	Meningitis		+	+		P
Non-Polio- Enteroviren	Enzephalitis		+	+	+	P
	Nicht-eitrige Meningitis		+	+		P
	Myelitis			+	+	F
	Zerebellitis			+		F
	Neuritis			+		F
	Polio-like Myelitis			+		F
FSME	Meningoenzephalitis (incl., Meningitis, Myelitis)			+		F
Influenza-Viren	Enzephalitis, /			+		P
	Meningitis			+		K

	Schlaganfall			+		F
	Zerebellitis			+		F
	Myelitis			+		K
Parvovirus B19						
Mumps	Enzephalitis			+		F
	Zerebellitis			+		K
	Motor. Neuropathie (cranial / peripher)			+		F
	Neuritis vestibularis			+		F
	Taubheit (Labyrinthitis)			+		F
Masern	Enzephalitis			+		F
	Einschlusskörperchenenzephalitis				+	F
	SSPE (Infektion im Säuglingsalter)			+		P
	Myelitis			+		K
Röteln	Enzephalitis (Meningitis)	+		+		F
	Myelitis			+		F
Rotaviren	Leukoenzephalopathie + Anfälle		+			F
	Enzephalitis			+		K
	Zerebellitis			+		K
Noroviren	Leukoenzephalopathie + Anfälle		+			F
	Enzephalitis			+		K
RSV	Enzephalitis			+		F
	Enzephalopathie	+		+		F
SARS-CoV-2	Enzephalitis			+		F
	Enzephalopathie			+		F
	Zerebellitis			+		K
	Neuritis			+		K
	Meningitis			+		F
	Myelitis			+		K
HIV	Enzephalitis,				+	F
	Neuritis / periphere Neuropathie				+	K
JC-Virus	PML, Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie			(+)	+	P
	Körnerzell-Neuronopathie (Kleinhirn)				+	F
LCM-Virus	Enzephalitis	+	+	+	+	K
	Meningitis			+		K
	Myelitis			+		K
Adenoviren	Enzephalitis		+	+		F
	Meningitis			+		F

	Zerebellitis			+		F
Bakterien						
Mykoplasmen	Enzephalitis			+		K
	Meningitis		+	+		K
	Vaskulitis / Schlaganfall			+		K
	Myelitis			+		K
	Optikusneuritis			+		K
	Zerebellitis			+		K
Borrelia burgdorferi	Meningitis			+		F,P
	Enzephalitis			+		F,P
	Radikulitis			+		F
	Schlaganfall, Vaskulitis			+		F
	Neuritis (z.B. Fazialisparese, Schwerhörigkeit / Polyneuropathie)			+		F
	Optikusneuritis			+		F
	Myelitis			+		F
Parasiten						
Toxoplasma gondii	Enzephalitis (TORCH-Gruppe)	+			+	F
Pilze						
Candida spp	Meningitis, Myelitis		+		+	
	Enzephalitis		+		+	
Aspergillus spp	Meningitis, Myelitis				+	
	Enzephalitis				+	
Cryptococcus neoformans	Meningitis, Myelitis				+	
	Enzephalitis			+	+	K

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

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

Literatur: Adenoviren: [149, 319]. Boca: [214]. Borrelien [185, 203, 209, 231]. CMV: [15, 128, 254, 335]. EBV: [33, 60, 87, 88, 92, 135, 208, 261, 280, 289]. Enteroviren: [6, 82, 105, 112, 158, 173, 184, 303]. FSME: [107, 321]. HHV-6: [41, 71, 96, 141, 252]. HSV: [5, 44]. Influenza: [8, 13, 21, 110, 192, 269, 272, 294, 322]. JC-Virus: [70, 223, 284, 300]. LCM: [26, 34, 47, 200]. Masern: [20, 98, 108, 259]. Mumps: [84, 131, 296, 324]. Mykoplasmen: [1, 65, 75, 102, 132, 195, 301, 325]. Norovirus [130, 155, 271, 281]. Parecho: [100, 104, 118, 318]. Rotavirus [63, 83, 138, 196, 248, 287, 338], RSV[167, 239, 246, 274]. RSV: [198, 273].

SARS-CoV-2: [55, 199, 245, 251, 258, 316]. Toxoplasmosis [46], West Nile Virus: [10].
VZV [69].

Klinische Krankheitsbilder

Die Klinik von Patientinnen und Patienten mit nicht eitrigen ZNS-Infektionen setzt sich aus spezifisch-neurologischen Symptomen und akuten nicht neurologischen Symptomen sowie zuvor aufgetretenen Krankheitserscheinungen zusammen. Bei Letzteren handelt es sich beispielsweise um einen unspezifischer Atemwegsinfekt, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, einen Zeckenstich (Borreliose, FSME), einen Tierbiss (Rabies) oder exanthematische Erkrankungen (Varizellen, Masern). Das Auftreten von Herpes Labiales korreliert dabei nicht mit einer Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis. Charakteristisch für alle erregerbedingten Enzephalitiden sind biphasische Verläufe. Nach einem initial fieberhaften Infekt kommt es oft zunächst zu einer scheinbaren Verbesserung des klinischen Befundes. Dann treten Symptome der Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis auf. Die Zeichen der Primärinfektion können jedoch auch Tage bis Wochen, selten auch länger (zerebrale VZV-Vaskulitis) zurückliegen. Die Anamnese sollte sich daher nicht nur auf die unmittelbar zurückliegenden Tage erstrecken. Mitunter verläuft die Primärinfektion inapparent. Dann können Informationen über Infektionskrankheiten im Umfeld richtungsweisend sein.

Die spezifisch-neurologische Symptomatik wird bestimmt durch den Ort und das Ausmaß der ZNS-Beteiligung. Weiter anamnestisch bedeutsam sind Grunderkrankungen (z.B. HIV-Infektion, Hydrozephalus mit ventrikuloperitonealem Shunt), besondere Risikofaktoren wie Immunsuppression oder Reisen in Endemiegebiete (Malaria, Japan-Enzephalitis, Arbovirus-Infektionen),

Nicht-eitrige Meningitis

Altersabhängig können die Symptome einer nicht-eitrigen Meningitis variieren: Neugeborene und junge Säuglinge erkranken eher selten an einer Virusmeningitis. Die Symptome sind oft unspezifisch (z.B. Trinkschwäche, Apnoe) können denen der bakteriellen Meningitis ähneln. Bei Klein- und Schulkindern sind akutes Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Zeichen der meningealen Reizung (Kernig, Lasegue, Brudzinski-Zeichen) häufig. Respiratorische Beschwerden, eine Enteritis sowie unspezifische Exantheme können der Meningitis vorausgehen bzw. diese begleiten. Ältere Kinder sind klinisch oft stärker beeinträchtigt als jüngere, der klinische Verlauf ist meistens gutartig. Schwere Verläufe, Krampfanfälle, Paresen oder Bewusstseinsstörungen sind dringend verdächtig auf das Vorliegen einer Enzephalitis oder Myelitis. Bei Mumps kann eine Meningitis auch ohne Parotisschwellung vorkommen.

Literatur: [34, 44, 58, 82, 100, 104, 118, 132, 149, 180, 181, 195, 290, 325]

Enzephalitis

Diese basiert auf einer direkten Infektion des Gehirns und führt zu den neurologischen Hauptsymptomen: Fieber, Kopfschmerzen, qualitative und / oder quantitative Bewusstseinsstörungen. Fakultativ können fokale neurologische Ausfallsymptome auftreten (motorisch, sensibel, Hirnnervenausfälle). Möglich sind auch die Persönlichkeitsveränderung bzw. psychiatrische Symptome sowie Krampfanfälle der Frühphase der Erkrankung ist die neurologische Symptomatik allerdings 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, Zerebellum (Zerebellitis), Hirnstamm).

Klinische Beispiele für infektiöse Enzephalitiden sind die akut-infektiöse Enzephalitis (z.B. durch HSV, Enteroviren, FSME-Viren, Mykoplasmen), die akute para-/postinfektiöse Enzephalitis (im Rahmen von Masern, Mumps, Varizellen, Mykoplasmen), die 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).

Literatur: [4, 45, 49, 56, 65, 71, 75, 87, 88, 100, 104, 107, 118, 121, 135, 149, 158, 180, 183, 192, 197, 210, 221, 226, 252, 254, 259, 266, 276, 290, 294, 302, 318, 322, 324, 335]

Zerebellitis

Hauptsymptom ist die akute Ataxie, oft mit Störung der Okulomotik, eventuell kombiniert mit Zusatzsymptomen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstseinsstörung und Zeichen meningealer Reizung. Letztere können Zeichen einer Kleinhirnschwellung mit sekundärer Hirnstammkompression und Liquorabflussstörung sein.

Literatur: [109, 209, 225, 250]

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.

Literatur: [1, 85, 225, 251, 269, 294, 301, 333]

Zerebrale Vaskulitis

Die Symptomatik wird durch die Lokalisation betroffener Gefäßabschnitte (bei VZV-Vaskulitiden oft Medialstromgebiet) und die Dynamik des Gefäßprozesses bestimmt (Akute und persistierende Symptomatik bei akut irreversiblen Verschluss, wechselnde Symptomatik bei Gefäßspasmen). Typische und häufige Symptome sind Gesichtslähmungen, Sprachstörungen, halbseitige Lähmungen und Gefühlsstörungen. Aber auch Kopfschmerzen, Krampfanfälle sowie neuropsychiatrische Beschwerden sind möglich. Sekundär können sowohl Hirnblutungen wie auch (häufiger) Durchblutungsstörungen auftreten.

Literatur: [15, 95, 119, 124, 224, 285]

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. HSV- und VZV-Infektionen, häufig Reaktivierungen, sind klassische virale Ursachen der genannten Neuritiden.

Literatur: [84, 99, 112, 131, 166, 202, 203, 245, 295]

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.

Literatur: [20, 259]

Sonderform konnatale Infektion

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 bei ZNS-Beteiligung immer das Risiko auf zerebrale Schäden, deren Ausprägung unter anderem vom Zeitpunkt der intrauterinen Infektion abhängt. Die Schäden umfassen die Mikrozephalie, Gyrierungsstörungen, die Chorioretinitis, Augenschäden, zerebrale Verkalkungen, den 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. Neben den genannten klassischen Erregern wurden kongenitale Infektionen durch das Lymphocytic Choriomeningitis Virus sowie akute neonatale Enzephalomyelitiden durch Parechoviren und Adenoviren beschrieben.

Literatur: [26, 34, 46, 47, 68, 100, 104, 118, 186, 268, 293, 318]

Besondere Prädisposition Immunsuppression

Für einige Erreger existieren besondere Prädispositionen im Rahmen einer Immunsuppression. So wurden wiederholt Enzephalitiden und Myelitiden durch EV-71 bei Patient:innen unter Rituximab-Therapie beschrieben [157, 164]. Sekundäre Immundefizienzen, wie nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation, Car-T-Zelltherapie, Rituximab-, Fingolimod-Therapie, medikamentöser Immunsuppression (wie bei M. Crohn

oder rheumatoider Arthritis) sowie AIDS prädisponieren zur CMV-Enzephalitis [32, 36, 161, 283, 311, 340] und zur disseminierten VZV-Infektion einschließlich VZV-Enzephalitis [69]. Wenngleich seltener beschrieben als für Herpesviren, prädisponiert eine Immunsuppression nach Organ- oder Stammzelltransplantation auch für Enzephalitiden durch Adenoviren [319]. Für HHV-6 wurde nach Transplantation eine insbesondere limbische Enzephalitis beschrieben (HHV-6b). Häufig tritt im Rahmen dieser Enzephalitis eine Hyponatriämie auf [96, 141]. Immunsupprimierte Kinder (häufig für HIV beschrieben) können zudem eine progrediente Masernenzephalitis (Einschlusskörperenzephalitis) entwickeln [98]. Schließlich prädisponieren Chemotherapie, Gehirnbestrahlung und ZNS-Operationen für HSV-Enzephalitiden. [140, 168].

Besondere Prädisposition hereditäre Immundefizienz

Für HSV-Infektionen wurden unter anderem prädisponierende Mutationen von *TLR3*, *IKBK* (*NEMO*), *TRAF3*, *TBK1*, *IRF3*, *STAT1*, *TRIF*, *UNC93B1*, *SNORA31*, *IFNAR1*, *GRB2*, *RAG2*, *PRF1*, *C6*, *C7*, *MSR1*, *RIPK3*, *GTF3A* und *DBR1* beschrieben [11, 35, 73, 117, 201, 222].

Für komplizierte Enterovirus-Infektionen prädisponieren Defekte im Bereich von TLR3 und ADA5, der IL17 1789570 Polymorphismus sowie die X-linked Hypogammaglobulinämie [59, 122, 191].

Primäre/ hereditäre Immundefizienzen mit T-Zell-Funktionsstörungen prädisponieren zur CMV-Enzephalitis sowie zur CMV-getriggerten Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH).

Die X-linked lymphoproliferative Erkrankung mit schwerer EBV-Infektion kann durch eine Enzephalitis kompliziert werden [291].

Defekte am Chemokin-Rezeptor 3, an TLRs sowie verschiedene Polymorphismen an Genen des nativen Immunsystems prädisponieren zu FSME [213].

Für die HHV-6 Enzephalitis wurde die IRAK-4-Defizienz als prädisponierend beschrieben [299].

Mutationen im CPT-II und RANBP2-Gen prädisponieren zur Akut nekrotisierenden Enzephalopathie, die häufig in Zusammenhang mit Influenza-Virus-Infektionen beschrieben wurde [148, 282]. Homozygote IL-10RA Mutationen sowie compound-heterozygote SLC25A19 Mutationen wurden in Zusammenhang mit der Influenza-assoziierten Enzephalopathie beschrieben [152, 229].

Für den TLR4-Polymorphismus Asp299Gly und IL17 Polymorphismus His161Arg wurden eine erhöhte Suszeptibilität für SSPE nach **Maserninfektion** beschrieben [165].

Diagnosestellung

Grundlagen der Diagnosestellung sind folgende Maßnahmen

- Die Anamnese zur Erfassung der für die oben genannten klinischen Krankheitsbilder typischen Symptome und Befunde. Dies ermöglicht eine erste differentialdiagnostische Einschätzung.
- Labordiagnostik, insbesondere Liquordiagnostik. Diese dient dem Nachweis der Schwere und Art der Entzündung sowie dem Erregernachweis.
- Nutzung von kombiniert klinischen / labordiagnostischen Scores, ggf. auch von Biomarkern: Dies erleichtert die Differenzierung zwischen eitriger und nicht eitriger Meningitis
- Zerebrale und spinale MRT-Bildgebung. Diese detektiert und ermöglicht die Bestimmung des Verteilungsmusters zerebraler und spinaler Läsionen und erfasst Komplikationen.
- Zusatzuntersuchungen wie die Dopplersonographie oder elektrophysiologische Methoden. Diese dienen der Abgrenzung spezieller Pathomechanismen oder Komplikationen (z.B. Vaskulitis, Epilepsie).

Labordiagnostische Verfahren

Dem Nachweis der Infektion dienen folgende Verfahren:

- Obligat bei allen Patient:innen ist die Basisdiagnostik aus Liquor: Sie umfasst den Liquor-Ausstrich, die Liquor-Chemie und die Liquor-Kultur.
 - Der klassische Liquorstatus mit Zellzahl, Glukose (im Vergleich zur Plasmaglukose) und Protein sowie die Laktat-Bestimmung helfen bei der ätiologischen Einordnung (grundsätzlicher Nachweis einer Entzündungsreaktion, Differenzierung zwischen eitrig und nicht eitrig). Altersabhängige Normwerte sind zu beachten.
 - Der Liquor-Ausstrich dient dem direkten Erregernachweis mittels spezifischer Färbungen (z.B. Gram-Färbung) sowie der zytologischen Einordnung der Entzündungsreaktion (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten)
 - Die Liquorkultur dient insbesondere der Anzucht sowie Klassifikation von Bakterien mit nachfolgender Resistenzbestimmung
- Molekulare Diagnostik. Diese differenziert sich nach:

- Selektive PCR-Diagnostik oder Panel-Diagnostik aus dem Liquor als Goldstandard bei Enzephalitis (bei Patienten mit Risikofaktoren wie Neonaten und Immunsuprimierten auch aus weiteren Körpersekreten und Blut)
- NGS-Verfahren mit Liquor bei trotz Standarddiagnostik ätiologisch weiter unklaren Krankheitsbildern (noch in Entwicklung).
- Serologische Verfahren
 - spezifisches IgG, IgA, IgM mittels ELISA (sensitiv), Blot (spezifisch) und Immunfluoreszenztest
 - AI (Antikörper-spezifischer Index zum Nachweis der intrathekalen Synthese spezifischer Antikörper).
 - Aviditätsbestimmung spezifischer Antikörper zur Abschätzung des zeitlichen Abstandes zur akuten Infektion.
 - Weitere Methoden: Kultur bzw. direkte Anzuchtverfahren (in der klinischen Routine bei Viren kaum noch etabliert und durch die PCR weitgehend ersetzt)

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

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
HHV-6 Enzephalitis	L-PCR	Chromosomal integrierte HHV-6 DNA kann zu falsch positiven Ergebnissen führen, hinweisend sind sehr hohe Viruslasten
HSV konnatal	L-PCR	PCR aus verschiedenen Körpersekreten (Liquor, Ascites, Pleuraerguss, 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)	Liquorzellzahl kann initial normal sein
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 / resp. Sekret	
Non-Polio Enteroviren, Meningitis	L-PCR, PCR auch aus Stuhl / resp. Sekret	
FSME Enzephalitis	Akut spezifisches IgM, nachfolgend Serokonversion	AI im Liquor erforderlich (spezifischer Antikörperindex)
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)	Spez. Serum-IgM	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, Biopsie	Liquor-PCR ist negativ
Norovirus	PCR Liquor und Stuhl	
Röteln konnatal	spezifisches IgM, PCR aus Körpersekreten	
Röteln Enzephalitis	L-PCR, spezifisches IgM Serum und Liquor	Wenige Daten
Rotavirus	PCR Liquor und Stuhl	
JC-Virus PML	L-PCR (nicht immer positiv), Hirnbiopsie	In der Regel assoziiert mit Immundefizienz
LCM-Virus konnatal	Serologie, L-PCR	
LCM-Virus Enzephalitis	Serologie, L-PCR	
LCM-Virus Meningitis	Serologie, L-PCR	
LCM-Virus Myelitis	Serologie, L-PCR	
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

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

Spezielle Liquorbefunde bei Virusmeningitis.

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. Eine vorbestehende Immunsuppression ist ein Risikofaktor für einen falsch-negativen Liquorstatus mit unauffälliger Zellzahl.

Die Liquorzytologie zeigt bei der Virusmeningitis ein Überwiegen mononukleärer Zellen.

Besonders bei Enterovirusmeningitis, aber auch bei anderen viralen Meningitiden und Enzephalitiden kann in der Frühphase auch eine ausgeprägte Neutrophilie vorliegen, auf die ein lympho-monozytäres Zellbild folgt. 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 dann bei Virusmeningitis typischerweise eine monozytäre Pleozytose, während die bei der initialen Punktion nicht selten noch vorhandenen neutrophilen Leukozyten nicht mehr vorhanden sind. Literatur: [81, 89-91, 174, 190, 211, 212, 230, 310, 315, 317, 327]

Liquorbefunde bei Enzephalitis.

Eine frühzeitige Liquoruntersuchung mittels Lumbalpunktion ist bei Fehlen klinischer Kontraindikationen (Siehe auch Flussdiagramme Abb. 1 und 2) bei jeglichem Verdacht auf Enzephalitis obligat. Bei klinischer Kontraindikation wie Hirndruckzeichen sollte zuvor eine kraniale Bildgebung (bevorzugt ein 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 bei der Virusenzephalitis meist geringgradig erhöht (meist Lymphozyten mit Zellzahlen von 5–500/ μ l). Beide Parameter können aber auch im Normbereich liegen. Die FSME kann mit einer hohen Neutrophilenzahl und deutlicher Liquor-Eiweißerhöhung einhergehen.

Zusätzlich zur Liquor-Basisdiagnostik sind bei jedem Patienten mit V.a. eine Enzephalitis eine Liquor-PCR auf HSV1+2 und VZV, eventuell auch auf Enteroviren sowie eine bakteriologische Liquorkultur indiziert (! *Candida* und Kryptokokken werden nur bei ausreichender Kulturdauer miterfasst). Bei klinischem Verdacht sind auch eine PCR (geringe Sensitivität) sowie Serumantikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* (hohe Sensitivität, aber wenig spezifisch für akute Infektion) indiziert. Bei Neonaten sollten auch Enteroviren, Parechoviren und Adenoviren erfasst werden. Bei Verdacht auf eine Enterovirusinfektion sollten auch Stuhl und ggf. respiratorisches Sekret auf Enteroviren untersucht werden.

Besonderheiten der molekularen Diagnostik:

Die Möglichkeit Virus-DNA- oder RNA im Liquor nachzuweisen, hängt auch von der Erregerlast und dem zu vermutenden Pathomechanismus ab. So hat der Nachweis der autochthonen Antikörperproduktion im Liquor bei Neuroborreliose eine deutlich höhere Sensitivität als die PCR-Untersuchung. Bei zu niedriger Erregerlast, wie bei der zerebralen Vaskulitis durch Varizellen, kann der PCR-Befund falsch negativ ausfallen. Ein falsch positiver Befund im Sinn der Krankheitskausalität kann auftreten, wenn im Rahmen einer anderen Grunderkrankungen Viren im ZNS reaktivieren (z.B. EBV), oder auch im Rahmen von Laborkontaminationen

Für das HHV-6 Virus ist bekannt, dass es bei ca. 1% der Bevölkerung im Bereich der Telomere in die Chromosomen integriert ist. Da auch Zellen der Keimbahn betroffen sein können, sind bei manchen Menschen alle kernhaltigen Zellen davon betroffen. PCR-Diagnostik auf HHV-6 aus Blut ist dann „falsch“ positiv. Typischerweise werden hohe

Viruslasten nachgewiesen, obwohl keine aktive Infektion besteht. Zugleich kann HHV-6 vermutlich aus dieser integrierten Phase reaktivieren, insbesondere bei Immunsuppression.

Besonderheiten serologischer Verfahren

Auch für serologische Verfahren sind falsch-positive und falsch negative Ergebnisse möglich, wenn beispielsweise spezifische Antikörper erst verzögert nachweisbar werden (Serokonversion), wenn bei relevanter Immunsuppression keine Antikörpersynthese erfolgt oder eine intrathekale Entzündungsreaktion unspezifisch eine polyklonale intrathekale Antikörpersynthese induziert (MS). Bei Patienten mit Multipler Sklerose dient beispielsweise der JC-Virus-Antikörperindex zur Abschätzung der JC-Virusaktivität und damit auch des Risikos für eine Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie. Die Aussagekraft dieses Index ist bei Beeinträchtigung der Antikörpersynthese, beispielsweise unter Immunsuppression (Rituximab) nicht zuverlässig.

Der ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) und der Western-Blot sind in ihrer diagnostischen Aussagekraft nicht austauschbar bzw. äquivalent. In der Regel zeigt der Blot eine höhere Spezifität, der ELISA eine höhere Sensitivität 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.

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 inklusive typischer Befunde in der Liquoranalyse wie pleomorphes Zellbild und eine Blut-Liquor-Schrankenstörung. Dagegen sind serologische Untersuchungen im Rahmen der Enterovirus-Diagnostik nicht sinnvoll.

Biomarker und klinische Scores zur Abgrenzung nicht-eitriger versus bakterieller

Meningitiden: Obwohl die Untersuchung des Liquors wertvolle diagnostische Informationen liefert, ist die Differenzierung zwischen einer akuten bakteriellen und viralen Meningitis mitunter schwierig. So 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 hat Serum-Procalcitonin eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage bakterieller Infektionen. Unter Anwendung eines Cut-off-Wertes von 0,5 ng/ml kann es bei klinischer Meningitis bakterielle Meningitiden mit einer Sensitivität von 0,87 (95% Konfidenzintervall (CI): 0.78–0.93)) und einer Spezifität von 0,85 (95% CI: 0.75–0.91) vorhersagen.

Unter den klinischen Scores ist insbesondere der „Bacterial Meningitis Score“ (BMS) (**Tabelle 3**) 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, hier erfolgen aktuell Studien um bessere, altersgemäße Grenzwerte zu definieren. Auch bei Immunsuppression kann die Liquor-Pleozytose fehlen und die Scores verfälschen. Eine nicht-eitrige Meningitis ist dann wahrscheinlich, wenn keiner der in Tabelle 3 aufgeführten Punkte zutrifft.

PCT und BMC zusammen werden als „Meningititest“ bezeichnet. Beide Tests weisen eine Sensitivität von 100% auf. Der Meningititest erzielt jedoch eine niedrigere Spezifität als der alleinige BMS (36% vs. 52%; $p < 10^{-8}$).

Tabelle 3: Bacterial Meningitis Score/ Meningititest*

Bacterial	
Meningitis Score	<ul style="list-style-type: none"> A. Positive Gram-Färbung im Liquor B. Absolute Neutrophilenzahl im Liquor über 1000 Zellen/μL C. Liquor Protein über 50* bzw. 80 mg/dL D. Absolute Neutrophilenzahl im Blut über 10.000 Zellen/μL E. Anamnestisch Krampfanfall im Rahmen der Erkrankung
Meningititest	Procalcitonin Level ≥ 0.5 ng/ml*

*bei Meningititest 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.

Literatur: [50, 81, 89-91, 174, 190, 211, 212, 230, 275, 315, 317, 327]

Vorgehen bei fehlendem Erregernachweis

Weder die Basisdiagnostik, die molekularen Methoden, noch die serologischen Verfahren weisen eine 100%ige Spezifität bzw. Sensitivität auf sodass bei nicht-eitrigen ZNS-Infektionen trotz großer Fortschritte in der mikrobiologischen und virologischen Diagnostik der Erregernachweis in weniger als 50% der Fälle gelingt. Bei rascher klinischer Besserung muss dann nicht zwangsweise nach selteneren Erregern oder Ursachen gesucht werden, bei komplizierten Verläufen empfiehlt sich aber eine breitere Abklärung.

Dazu kann zunächst die Untersuchung weiterer Körpersekrete, wie Urin (z.B. kongenitale CMV-Infektion, Masern), Nasen-Rachensekret (z.B. Influenza A+B), Stuhlproben (z.B. Enteroviren, Adenoviren) und Hautläsionen (z.B. HSV-2) dienen. Stets sollten auch die Tuberkulose, die HIV-Infektion, Pilzinfektionen sowie parainfektiose, immun-vermittelte Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Sinnvoll bei fehlendem Erregernachweis sind weiter Folgeuntersuchungen bzw.

Untersuchungen mit anderen Methoden. Dabei hilfreich ist die Verfügbarkeit von asservierten Liquor- und Serumproben sodass bei allen Patienten im Rahmen der Primärdiagnostik möglichst tiefgefrorene (-20°C) Liquor-/Serumproben asserviert werden sollten. Bei der Frage nach einer kongenitalen CMV-Infektion kann auf die eventuell noch im Screeninglabor verfügbare Trockenblutkarte zurückgegriffen 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 erregerspezifischer, intrathekaler Antikörpersynthese) sind ebenfalls zu überlegen.

Neue Methoden, um die Diagnoserate zu erhöhen sind Multiplex-PCRs aus Liquor, die gleichzeitig ein Panel bakterieller und virale Erreger erfassen sowie Next-Generation-Sequenzierungsverfahren auf virale Erreger aus Liquor oder auch ZNS-Gewebe. Erste Studien legen nahe, dass NGS-Screening-Verfahren zum Nachweis viralen und/ oder bakteriellen Genoms insbesondere bei atypischen ZNS-Infektionen oder Versagen klassischer Nachweisstrategien einen Zusatznutzen haben könnten, wenn also Klinik und gezielte PCR-Diagnostik nicht zur Diagnose führen. Sie könnten in Zukunft die Technik der klassischen PCR-Diagnostik bei Verdacht auf bakterielle, mykotische oder virale ZNS-Infektionen ergänzen.

Literatur: [29, 38, 52, 58, 62, 125, 163, 172, 219, 339]

Komplikationen der Liquorpunktion

Eine häufig auftretende Komplikation der Lumbalpunktion sind postpunktionelle Kopfschmerzen, kombiniert mit Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, die durch eine stehende bzw. sitzende Position provoziert und durch Liegen gemildert werden. Ursächlich wird unter anderem ein postpunktionelles Duraleck vermutet. Vorbeugend werden eine Liegephase, eine Infusionstherapie nach der Punktion sowie die Nutzung speziell geschliffener sowie atraumatischer Nadeln diskutiert. Nach einer Cochrane-Analyse (Arevalo-Rodriguez et al. 2016) könnte Bettruhe bei Erwachsenen das Risiko für das Auftreten postpunktioneller Kopfschmerzen sogar erhöhen [23, 24, 43, 227].

Bildgebung und Zusatzdiagnostik

Folgende Verfahren stehen zur Verfügung

- Sonographie
- MRT einschließlich MR-Angiographie und MR-Spektroskopie
- Kranielle Computertomographie (cCT; nur in Not- bzw. Ausnahmefällen)
- Angiographie
- Elektroenzephalographie

Sonographie

Die Sonographie dient insbesondere der Zusatzdiagnostik bei Verdacht auf neonatale bzw. konnatale Infektionen, da sie nur im Zeitraum einer offenen Fontanelle eingesetzt werden kann. Diagnostische Einschränkungen sind durch eine limitierte Beurteilbarkeit u.a. im Bereich der hinteren Schädelgrube zu bedenken. Je nach Schweregrad finden sich unauffällige Befunde, Verkalkungen (CMV: periventrikulär, Stammganglien), Fehlbildungen, eine Hirnatrophie, Parenchymdefekte oder ein Hydrozephalus. Hierbei ist die Sonographie) der MRT bei der Detektion von Gefäßwandverkalkungen der perforierenden Gefäße überlegen. Die MRT ist bei der Detektion von Marklagerläsionen bzw. Fehlbildungen besser geeignet. Literatur: [54, 171]

Magnetresonanztomographie / MRT

MRT bei Enzephalitis: Die MRT ist in allen Altersgruppen der Goldstandard zum frühen Nachweis einer Enzephalitis. Hierzu dienen T2-gewichtete, T1-gewichtete, FLAIR- und Kontrastmittel-Sequenzen sowie diffusionsgewichtete Aufnahmen. Einige Tage nach Krankheitsbeginn kann eine Kontrastmittelaufnahme der Läsionen auftreten. Auch eine Gewebsschwellung ist typisch. Im Verlauf wird durch T1- und T-2 wie auch FLAIR

Sequenzen das Ausmaß der Läsionen dokumentiert. Bemerkenswert ist, dass initial klinisch hoch auffällige Enzephalitis-Patienten ohne MRT-Veränderungen sein können. Hier sind Verlaufsuntersuchungen erforderlich.

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 extrakraniellen Gefäße (A. carotis interna, A. vertebralis) sowie im Bereich der intrakraniellen Gefäße (Circulus arteriosus willisii, A. cerebri media, A. cerebri posterior u.a.) Als indirekte Zeichen finden sich typische Hirninfarkte im Bereich der durch diese Gefäße versorgten Hirnareale. Mittels TOF-Angiographie lässt sich manchmal eine Gefäßpathologie nachweisen. Gegebenenfalls kann eine Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand den Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis erhärten. Typisch für die Vaskulitis kleiner Gefäße sind fleckförmige oder konfluierende, 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 Zerebellitis: Typische Befunde sind eine Diffusionsrestriktion (höchste Sensitivität in den ersten Tagen der Erkrankung), eine Kontrastmittelanreicherung 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 [97].

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.

Nachweis von Verkalkungen (z.B. Konnatale Infektionen): Dies gelingt mittels suszeptibilitätsgewichteter Sequenzen, die auch zur Darstellung venöser Blutleiter und von Eisenablagerungen genutzt werden.

Literatur: [9, 54, 95, 124, 129, 171, 199, 224, 239, 276, 289, 321, 342]

Kranielle 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. Sie hat noch Bedeutung bei der Untersuchung instabiler Patienten, die nicht im MRT untersucht werden können. Aufgrund der Strahlenbelastung und eingeschränkter Aussagefähigkeit hinsichtlich des Hirnparenchyms und der Hirnhäute sollte sie nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Literatur: [129]

Angiographie

Angiographien erfolgen in der Regel mit sehr 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. Literatur: [95, 124, 224, 285]

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, epilepsietypische Potentiale) und Allgemeinveränderungen beschrieben wurden.

Das EEG ist hilfreich für die Detektion subklinischer Anfallsaktivität, eines möglichen non-convulsiven Status epilepticus, sowie als unterstützende Methode in der differentialdiagnostischen Abgrenzung organischer Erkrankungen gegen Enzephalopathie-ähnliche Symptome anderer Ursachen (wie z.B. durch psychiatrische Erkrankungen).

Nahezu pathognomonischen Wert haben die im EEG bei der Subakut Sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE, Masernfolgeerkrankung) nachweisbaren Radermecker-Komplexe.

Die diagnostische und prognostische Bedeutung der „extreme delta brushes“ bei Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis wird kontrovers diskutiert.

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.

Literatur: [40, 48, 182, 228, 249]

Ophthalmologische Untersuchung

Diese ist insbesondere bei konnatalen Infektionen von Bedeutung und zeigt beispielsweise eine Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Katarakte, Optikusatrophie oder Retinopathie. Sie dient auch dem Nachweis infektiös bedingten Hirndrucks (Stauungspapille), wobei zu beachten ist, dass ophthalmologische Diagnostik insbesondere bei V.a. auf Meningitis die Durchführung einer Lumbalpunktion nicht verzögern sollte. Bei ausgeprägter Wesensveränderung oder fokal-neurologischen Zeichen, sollte eine Bildgebung vor der Lumbalpunktion erfolgen.

Differentialdiagnostik

Die Liste möglicher Differentialdiagnosen zur viralen Enzephalitis ist umfangreich. Sie umfasst Intoxikationen (Drogenscreen !), rheumatologische Erkrankungen (z.B. Sjögren Syndrom, Lupus Erythematodes, Polyarteriitis Nodosa etc.), ZNS- Infektionen durch Parasiten und Pilze, neurometabolische Erkrankungen, die Vaskulitis, Malignome, immunvermittelte Erkrankungen (ADEM (acute disseminated encephalomyelitis), Bickerstaff Enzephalitis, NMDA-Rezeptor (N-methyl-D-Aspartic acid)-Enzephalitis, MOG-Enzephalitis; contactin-associated protein-like 2 (Caspr2)-Enzephalitis, Enzephalopathie mit reversiblen Balkenläsionen (CLOCCs)), die akut nekrotisierende Enzephalopathie (ANE, RANBP2-Mutation prädisponierend) aber auch psychiatrische Erkrankungen. Vermutlich gibt es mehr Autoantikörper-negative als Autoantikörper-positive Autoimmunenzephalitiden, die als solche diagnostiziert werden können sofern sie die klinischen Gauß-Kriterien erfüllen. Die genannten immunvermittelten Erkrankungen können wiederum postinfektiös nach verschiedenen Infektionen auftreten (z.B. NMDAR-Enzephalitis nach HSV-Enzephalitis oder die ANE nach Influenza-Infektion) [126, 127, 326].

Zu den Differentialdiagnosen der Meningitis zählen leptomenigeale Metastasen, Infektionen durch Helminthen (z.B. Neurocysticercose; häufig Eosinophilie in Liquor und Blut), rheumatologische Erkrankungen (Sjögren Syndrom, Rheumatoide Meningitis), das Kawasaki-Syndrom, aseptische Meningitiden durch verschiedene Medikamente (Immunglobuline, Antibiotika, Antikonvulsiva, Impfstoffe, Monoklonale Antikörper, Chemotherapeutika – Liste nicht erschöpfend). Auch monogenetische Erbkrankheiten, wie Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS), das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrome (TRAPS), der Complement-Faktor-1-Mangel (CFI) oder PIGT-Mutationen (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class T) können mit dem klinischen Bild einer Meningitis einhergehen. Weitere Differentialdiagnosen sind die Neuroborreliose (siehe entsprechende Leitlinie), die neben der klassischen peripheren Fazialisparese auch meningitische und enzephalitische Symptome verursachen kann, sowie die Toxoplasmose, Mykoplasmen und Pilzinfektionen, wobei vermutlich eine große Zahl der mit Mykoplasmeninfektionen zusammenhängenden Erkrankungen postinfektiös bzw. immunvermittelt auftreten. Daher sind diese in Tabelle 1 (siehe oben) ebenfalls aufgeführt. Literatur: [7, 25, 80, 216, 244, 277, 322, 337]

Therapie

Die Therapie fußt auf vier Säulen

- der antiviralen bzw. antimikrobiellen Therapie. Sie dient der Erregereliminierung- bzw. Suppression. Sie erfolgt zunächst empirisch und mit Erregernachweis bzw. Resistenzbestimmung gezielt (siehe auch Flussdiagramme, Abb 1 und 2).
- einer immunsuppressiven Therapie. Sie dient der Reduktion einer unspezifischen oder spezifischen, das Gewebe ebenfalls schädigenden Immunreaktion. Sie erfolgt empirisch (z.B. idiopathische Fazialisparese) oder gezielt (z.B. bei Nachweis einer sekundären spezifischen Autoimmunreaktion)
- einer Supportivtherapie. Diese dient insbesondere bei schwer kranken Patientinnen und Patienten der Sicherstellung der Vitalfunktionen, stabilen Elektrolyt- und Glukosewerten sowie der Verhinderung neurologischer Schäden (Hirndruck, Einklemmung, zerebrale Perfusion).
- Der Rehabilitation. Diese sollte bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen zum Entlassungszeitpunkt auf absehbare Zeit keine spontane Restitutio zu erwarten ist, in Betracht gezogen werden.

Therapie der nicht-eitrigen Meningitis

Die Behandlung einer nicht-eitrigen Meningitis beschränkt sich in der Regel 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 sowie anderen, nicht infektiösen Ursachen der aseptischen Meningitis (siehe auch Differentialdiagnosen). Das gegen Enterovirus-Infektionen wirksame Pleconaril steht nicht mehr zur Verfügung. Zur Therapie der Neuroborreliose siehe entsprechende Leitlinie (S3-Leitlinie Neuroborreliose; 030 – 071) oder DGPI-Handbuch. 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)

Therapie der Enzephalitis

Die Enzephalitis ist immer ein Notfall und erfordert bereits bei Verdacht eine stationäre Einweisung zur umgehenden symptomatischen und ggf. kausalen Therapie. In dem Flusschema Enzephalitis ist das praktische Vorgehen für die Diagnostik bei Enzephalitis-Verdacht dargestellt (Abb. 2).

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 (siehe auch Flussdiagramme Abb. 1 und 2). 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.

Tabelle 4 fasst hierzu die wichtigsten bei der Behandlung von VZV-, HSV- und Influenzavirus-Infektionen verwendeten Medikamente einschließlich der Dosisangaben zusammen, wobei die antivirale Aktivität von Oseltamivir im ZNS unklar ist.

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

Tabelle 4: Behandlungsvorschläge für die spezifische Behandlung von Enzephalitiden

	Therapie- und Dosierungsempfehlung bei normaler Nierenfunktion
HSV-1, 2*	Aciclovir <3 Monate: 20 mg/kg 3 x täglich >3 Monate -12Jahre: 500mg/m ² 3 x täglich >12 Jahre: 10 mg/kg 3 x täglich 2. Wahl bei neonataler Infektion Vidarabin 1 × 30 mg/kgKG/Tag
VZV**	Aciclovir <3 Monate: 20 mg/kg 3 x täglich >3 Monate -12Jahre: 500mg/m ² 3 x täglich >12 Jahre: 10 mg/kg 3 x täglich
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

* Bei reiner Meningitis ggf. kürzere Behandlungsdauer

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

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 5 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 [176] und die konnatale CMV-Infektion [145, 177, 178], für die neonatale Enterovirussepsis [3] und für die SSPE existieren randomisierte Studien [116, 235]. Nur für die neonatale HSV- und CMV-Infektion existieren Therapieempfehlungen, die Expertenniveau übersteigen. Nicht berücksichtigt sind dabei Studien bei Erwachsenen bzw. nach Organtransplantation, unter Chemotherapie sowie bei Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion. Bei immunsupprimierten Patienten, einschließlich der HIV-Infektion, ist davon auszugehen, dass sie allgemein 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.

Aus neuen Cochrane-Analysen lassen sich seit der ersten Version dieser Leitlinie keine grundsätzlich neuen Therapieoptionen ableiten. So fanden sich in einer Recherche in der Cochrane Datenbank seit 2015 nur wenige neue Analysen mit Relevanz für virale Erkrankungen des Nervensystems.

Die Analyse von de Paor et al. (2016) untersuchte die grundsätzliche Wirksamkeit antiviraler Medikamente bei infektiöser Mononukleose und fand eine unsichere Wirksamkeit für Aciclovir, Valmaciclovir und Valacyclovir [78]. Gagyor et al (2019) untersuchten vor dem Hintergrund, dass idiopathische Fazialisparesen häufig auf HSV-Reaktivierungen beruhen, die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie bei idiopathischer Fazialisparese. Bei einem Teil der Studien waren Jugendliche eingeschlossen. Bezogen auf den Endpunkt „inkomplette Restitutio“ war die Kombination aus antiviraler Therapie plus Steroide einer Steroid-

Monotherapie nicht überlegen. Möglicherweise reduziert aber die Kombinationstherapie die Rate an Patient:innen mit Langzeitfolgen (Augentränen, abnormale Gesichtsmotorik). Eingesetzt wurden Aciclovir, Fanciclovir und Valaciclovir [113]. Iro et al. (2017) untersuchten die Wirksamkeit von Immunglobulinen bei pädiatrischer Enzephalitis, basierend auf 3 Studien zur Enzephalitis, einschließlich einer zur „Japanese Enzephalitis“. Bei der „Japanese Enzephalitis“ zeigten Immunglobuline keinen Effekt. Die gepoolte Analyse der beiden anderen Studien zeigte bei schwacher Evidenz einen positiven Effekt bezüglich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Dauer der Bewusstseinsstörung und der Dauer bis zum Ende der Anfälle. Da die Definition der viralen Enzephalitis auch mit dem Vorliegen einer Autoimmunenzephalitis vereinbar war, könnte bei einem Teil der Kinder auch eine Autoimmunenzephalitis vorgelegen haben [151].

Estcourt et al. wollten die Wirksamkeit einer Plasmatransfusion vor Lumbalpunktion bei Patient:innen mit Gerinnungsstörung untersuchen. Die Beantwortung dieser Frage war aufgrund der schlechten Studienlage jedoch nicht möglich [101].

Madhok et al. (2016) untersuchten die Wirksamkeit von Steroiden bei idiopathischer Fazialisparese. Wie bereits bei vorausgehenden Analysen zeigte sich ein positiver Effekt der Steroidtherapie. Ein Teil der Studien schloss Jugendliche ein, eine Studie ausschließlich Kinder [205].

Pandey et al. (2016) untersuchten die Wirksamkeit prophylaktischer Antiepileptikagaben bei viraler Enzephalitis. Eine Aussage war nicht möglich, da entsprechende Studien fehlten [238].

Tabelle 5 Spezifische Therapieoptionen bei nicht-eitrigen Infektionen von Hirn und Rückenmark

Infektionskrankheit	Therapieoption (Siehe auch Tabelle 2)
HSV konnatal	Aciclovir,
HSV Enzephalitis	Aciclovir, (Foscarnet) (Valaciclovir orale Nachbehandlung),
HSV Meningitis	Aciclovir akut,
HSV Myelitis	Aciclovir akut,(Foscarnet)
HSV Fazialisparese	Aciclovir ineffektiv, Steroide
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 (Valganciclovir)
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
Non-Polio Schlanfe Lähmung	Keine (siehe auch separaten Abschnitt)
FSME Enzephalitis	Immunglobuline
Influenza Enzephalitis / Enzephalopathie	Steroid + Oseltamivir, Hochdosis Immunglobuline, Oseltamivir, Oseltamivir, Zanamavir, Peramivir, + Immunglobuline + Methylprednisolon + Hypothermie (insgesamt geringe Evidenz)
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, Virus-spezifische T-Zellen
LCM-Virus konnatal	Keine
LCM-Virus Enzephalitis	Keine
LCM-Virus Meningitis	Keine
LCM-Virus Myelitis	Keine
Adenoviren Enzephalitis	Cidofovir

(1) Verschiedene Suszeptibilität verschiedener Enterovirus-Subtypen

LCM: Lymphocytic choriomeningitis virus

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

Literatur: Bakterielle Meningitis: [81]. CMV: [36, 79, 143, 145, 177, 237, 330, 331]. EBV: [78, 87, 92, 135, 180, 309]. Enteroviren: [2, 3, 82, 122, 158, 240, 265, 312, 332]. HHV-6: [96, 141, 142, 153, 234, 308]. HSV: [120, 159, 162, 175, 177, 276, 286, 329, 331]. Influenza: [12, 21, 156, 207, 267, 323]. JC-Virus [39];Mumps: [336]. Mykoplasma: [75, 301]. PML: [77, 263, 300]. SSPE: [17-19, 28, 111, 115, 147, 160, 204, 215, 262, 288, 304, 306, 307]. VZV: [76, 133, 180, 224, 290]

Immunmodulatorische Therapie

Wie bereits ausgeführt, wird ein Teil, mitunter auch der Großteil der ZNS-Läsionen, nicht durch direkte Erregerwirkung, sondern durch die Immunreaktion auf die Infektion verursacht. Hierbei kann zwischen einer unspezifisch 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 für die Enzephalopathie bei Influenzavirus- oder SARS-CoV-2-Virusinfektionen postuliert wird.

Im Rahmen einer systematischen prospektiven Studie wurde der Nutzen einer systematischen Immunsuppression bei der HSV-Enzephalitis bisher nicht belegt. Für Enzephalitiden durch verschiedene Erreger existieren bislang lediglich Fallberichte, die auf einen potentiellen Nutzen einer Steroidbehandlung hinweisen. Zugleich könnten 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. Darüberhinausgehend kann eine Steroidtherapie zurzeit nur auf individueller Basis erwogen werden; beispielsweise, wenn bei einer Mykoplasmeninfektion primär immun-vermittelte 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 Galactocerebroside (Influenza). Für die meisten dieser Autoantikörper ist unklar, ob sie wirklich zum Krankheitsgeschehen beitragen können.

Inwiefern Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer MOG-associated disease (MOGAD) (Antikörper Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein (MOG) oder NMO-Spektrumerkrankung (NMOSD; Antikörper gegen Aquaporin-4) und Infektionen bestehen, ist noch unklar.

Für die HSV-Infektion ist dagegen mittlerweile bewiesen, dass als Folgeerkrankung eine NMDA-Rezeptorenzephalitis auftreten kann, die ebenso wie NMDA-Rezeptorenzephalitiden anderer Genese einer intensiven Immunsuppression bedarf. Vermutlich handelt es sich hier

jedoch nicht um einen Mechanismus der spezifisch für die HSV-Enzephalitis ist, da Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren auch bei EBV-, Enterovirus- und Mykoplasma pneumoniae-Infektionen beschrieben wurden. Zum Themenkomplex der autoimmun bedingten ZNS-Erkrankungen siehe auch Abschnitt zu Differentialdiagnosen sowie Abschnitt HSV-Enzephalitis) [80, 121, 144, 244, 253, 270, 313].

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. Bei der HSV-Enzephalitis wird es nicht empfohlen [19, 20, 134, 215].

Prognose

Allgemein gilt für die virale Meningitis eine deutlich bessere Prognose als für die bakterielle Meningitis und die virale Enzephalitis (siehe auch spezielle Krankheitsbilder). Jedoch fehlen an größeren Kollektiven erhobene Daten zur viralen Meningitis. Berichte zu Meningitiden mit Enteroviren oder Parechovirusinfektionen im ersten Lebensjahr legen durchaus Folgeschäden im Bereich Verhalten, Kognition und Sprache nahe. Auch psychiatrische Probleme sind häufig. Dies sollte bei der Nachsorge berücksichtigt werden.

Für die Enzephalitis ist bei etwa 40% der Kinder mit Folgeschäden zu rechnen, insbesondere mit Auffälligkeiten der kognitiven und motorischen Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten und Krampfanfällen. Auch die Mortalität ist zum Teil erheblich: Influenza-Enzephalitis / Enzephalopathie (17%), neonatale Enterovirus-Sepsis (20-40%), EBV-Enzephalitis (10%), FSME (Enzephalitis – 10%)

[3, 67, 87, 106, 150, 321]

Spezielle Krankheitsbilder

HSV-Enzephalitis

Bei der HSV-Enzephalitis (HSE) lassen sich im Wesentlichen die neonatale (nHSE, oft HSV-2-, zunehmend auch HSV-1-Infektion) und nicht neonatale HSE (in der Regel HSV-1-Infektion) unterscheiden, wobei die nHSE durch ein disseminiertes, die HSE bei Immunkompetenz durch ein eher limbisches Verteilungsmuster und bei Immundefizienz ebenfalls durch ein disseminiertes Muster der ZNS-Läsionen charakterisiert ist. Als Ausbreitungswege werden das Eindringen via den N. trigeminus oder N. olfactorius, hämatogen im Rahmen einer Primärinfektion sowie die retrograde nervale Ausbreitung nach Reaktivierung (z.B. N. trigeminus) diskutiert.

Klinisch zeigt nur etwa die Hälfte der Kinder zu Erkrankungsbeginn typische neurologische Symptome wie Krampfanfälle, eine Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörung (Ataxie, Lähmung etc.) oder Meningismus. Irreführend sind mitunter Verhaltensauffälligkeiten, Kopfschmerzen und kognitive Auffälligkeiten. Insbesondere beim fiebernden Neugeborenen sollte stets an die nHSE gedacht werden, da bei einem relevanten Teil fiebernder Neonaten eine systemische HSV-Infektion vorliegt. Aber auch bei nicht-fiebernden Neugeborenen mit Sepsisverdacht kann eine neonatale HSV-Infektion vorliegen.

Der Liquorstatus ist bei ca. 10% der Kinder initial normal und kann neben der Zellzahl- und Eiweißerhöhung auch hämorrhagisch imponieren, was die frühzeitige Diagnosestellung

mitunter erschwert. 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. Nach Kimberlin (2001) kann die neurologische Prognose durch eine orale Nachbehandlung mit Aciclovir für sechs Monate (3 x 300 mg/m²/Tag) möglicherweise verbessert werden (siehe auch Flussdiagramm Abb. 2).

Für nicht-neonatale Patienten gilt eine Dosis von Aciclovir 15 mg/kg alle acht Stunden und eine Behandlungsdauer von 21 Tagen als Standard. Zumindest bei Erwachsenen wurde kein zusätzlich positiver Effekt einer 3-monatigen oralen Nachbehandlung mit Valaciclovir nachgewiesen (Gnann et al. 2015). Seltene Indikationen zu neurochirurgischen Interventionen sind die dekompressive Kraniotomie bei Hirndruck, die Ausräumung von Hämatomen sowie epilepsiechirurgische Eingriffe (Temporallappen) bei therapierefraktären Anfällen.

In den ersten 2 Monaten nach einer HSV-Enzephalitis kommt es bei 5-26% der Patienten trotz adäquater Therapie zu einer erneuten neurologischen Verschlechterung. Nur sehr wenigen beruht dies tatsächlich auf Persistenz oder Reaktivierung des Virus, meist lässt sich keine HSV-DNA im Liquor nachweisen und Aciclovir führt zu keiner Verbesserung der Symptome. Dagegen wird die Verschlechterung häufig durch postentzündliche Prozesse oder eine post-infektiöse NMDA-Rezeptor-Enzephalitis verursacht. Es wird vermutet, dass die Virusinfektion die pathologische Immunantwort triggert, jedoch bleibt bisher unklar, ob diese direkt zu einer Ausschüttung der NMDAR-Antikörper führt oder Mechanismen einer molekularen Mimikry zwischen NMDAR- und HSV- Proteinen eine Rolle spielen. Kinder unter 4 Jahren zeigen häufig eine schwere Choreoathetose, Bewußtseinstörung und häufig Krampfanfälle, Schulkinder und Jugendliche dagegen Verhaltensänderungen, psychiatrische Symptome und teilweise auch Krampfanfälle. Im MRT zeigen sich zu diesem Zeitpunkt oft keine neuen Veränderungen. Es ist wichtig an diese Differentialdiagnose zu denken, da bei positivem Nachweis von NMDAR-Antikörper eine rasche immunmodulatorische Therapie

nach den Behandlungsprinzipien der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis erforderlich ist, welche dann den Verlauf bessert (hochdosiert Steroide, Immunglobuline, Plasmapherese).

Bei den meisten Kindern und Jugendlichen mit HSV-Enzephalitis findet sich kein Auslöser für die Erkrankung. Jedoch existiert eine Reihe genetischer Prädispositionen (siehe dazu „besondere Prädisposition Immundefizienz“ an die insbesondere bei viralen Rezidiven und protrahierten Verläufen gedacht werden sollte. Zudem sind HSV-Enzephalitiden nach neurochirurgischen Eingriffen bekannt.

Die Mehrzahl der Kinder zeigt im Verlauf Defizite in Motorik, Sprache, Kognition und Verhalten sowie epileptische Anfälle; zum Teil werden diese erst längere Zeit nach der Primärbehandlung offensichtlich, was eine langfristige Nachbetreuung nahelegt.

Literatur: [5, 11, 27, 37, 42, 51, 57, 117, 120, 121, 159, 162, 169, 176, 206, 220, 221, 255, 264, 276, 279, 286, 305, 328, 329, 331]

Zerebrale CMV-Infektion des Neugeborenen und Säuglings

Neugeborene können auf folgenden Wegen durch CMV infiziert werden: Intrauterin bei Infekt einer seronegativen Mutter, intrauterin nach CMV-Reaktivierung bei einer seropositiven Mutter und neonatal über die Muttermilch (insbesondere Frühgeborene ≤ 28 Schwangerschaftswochen Gestationsalter). Dabei sind Reinfektionen seropositiver Mütter vermutlich klinisch ähnlich relevant wie Primärinfektionen. Über den möglichen Einfluss von postnatalen Infektionen auf die ZNS-Entwicklung von Frühgeborenen wird noch diskutiert. 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. Das höchste Risiko für neurologische Schäden am Neugeborenen und für das Auftreten einer Schwerhörigkeit besteht bei Infektionen im ersten Trimenon. Der häufigste Schaden ist die Schwerhörigkeit, die meist konnatal auftritt, sich aber insbesondere bei symptomatischen Neugeborenen auch erst bis zum Schulalter entwickeln kann. Daher werden für diese Kinder zum Teil engmaschige längerfristige Verlaufsuntersuchungen empfohlen. Häufig ist zugleich zum Gehör auch der Gleichgewichtssinn betroffen. Abhängig von weiteren zerebralen Läsionen finden sich zum Teil deutliche Störungen der Motorik, Kognition und des Verhaltens.

Die Diagnose erfolgt insbesondere durch Nachweis von CMV-DNA 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, auch bei eindeutiger ZNS-Beteiligung ist diese nicht regelmäßig positiv. Auch 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 in 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 [177]. Auch die kognitive Entwicklung im Alter von 12 Monaten ist vermutlich besser [232]. Eine 6-monatige Behandlungsdauer hat möglicherweise zusätzliche positive Effekte [178]. Möglicherweise kann auch eine später begonnene (z.B. ab dem 4. Lebensmonat, Dauer 3-12 Monate) Behandlung das Hörvermögen positiv beeinflussen [14, 79]. 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). Als wichtigste Risiken der Behandlung sind Neutropenien (mitunter mit G-CSF behandelt) und Katheterinfektionen beschrieben. Regelmäßig ist trotz Ganciclovirbehandlung im Verlauf dennoch ein Cochleaimplantat erforderlich [193].

Literatur: [9, 14, 16, 54, 79, 145, 170, 175, 177, 178, 186-188, 193, 218, 241, 242, 268, 330, 331, 334]

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 des Marklagers, den Kortex und subkortikale Areale betreffen können. Die Gefäßdarstellung ist jedoch nicht immer auffällig, sodass bei einem vaskulären Verteilungsmuster von Gewebsschäden (Infarkt) 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 Vaskulitiden 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, fokale neurologische Ausfälle und Hirnnervenpareesen 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.

Literatur: [76, 109, 119, 133, 179, 224, 225, 254]

Virale Zoonosen - FSME

Die FSME (tick-borne-encephalitis) gehört zusammen mit Infektionen durch das West-Nil-Virus (WNV), dem Japanese Encephalitis-Virus (JEV), dem Dengue-Virus (DENV), dem Zikavirus (ZIKV), dem „Sandfly fever Naples virus“ (Toscana-Virus), dem St. Louis-Enzephalitis-Virus und dem Chikungunya-Virus (CHIKV) zu den durch Arthropoden übertragenen viralen Zoonosen mit ZNS-Beteiligung. Das FSME-Virus ist unter diesen die aktuell in Deutschland relevanteste Form. Jedoch wurden mittlerweile und möglicherweise durch den Klimawandel verursacht, durch Stechmücken übertragene West-Nil-Virusinfektionen beschrieben (Siehe Polio-Like-Erkrankungen). Mit Infektionen durch das Toscana-Virus und das Chikungunya-Virus ist nach Reisen in südeuropäische Länder zu rechnen.

Literatur: [10, 107, 189]

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. Jedoch kann der Erreger in Endemiegebieten auch durch den Genuß nicht-pasteurisierter Milchprodukte übertragen werden. 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 einem 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. Erwachsene mit FSME entwickeln häufig eine Hyponaträmie, meist im Rahmen einer Dehydratation, seltener aufgrund eines SIADH. 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/ μ l, zum Teil auch deutlich höher; vorwiegend Neutrophile). Daten zu MRT-Untersuchungen des Gehirns betreffen vorwiegend Kinder mit schweren Verläufen. Bei diesen fanden sich insbesondere Läsionen im Thalamus bzw. in den Stammganglien.

Die Behandlung ist in erster Linie symptomatisch. Anti-virale Medikamente stehen nicht zur Verfügung. Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen wird kontrovers diskutiert [74, 94, 107, 189, 321].

Neurologische Folgen der SARS-Cov-2-Infektion

Die Kenntnis direkter und indirekter neurologischer Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion bleibt wichtig, da das Virus weiterhin aktiv ist und systematische Impfungen gegen SARS-

CoV-2 im Kindesalter nicht absehbar sind. Dabei wurde in Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektionen das gleiche Spektrum entzündlicher und infektiöser Erkrankungen des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems beschrieben, wie für andere Virusinfektionen (Kopfschmerzen, Enzephalitis, Fatigue, Riechstörung, epileptische Anfälle, Transverse Myelitis, ADEM, aseptische Meningitis, Zerebellitis, reversible Spleniumläsion, Zerebrale Vaskulitis / Ischämie, NMDA-R Enzephalitis, Hörstörung, Optikusneuritis, Neuronitis Vestibularis, Akut nekrotisierende Enzephalitis, PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom), Neuritis (einschließlich Neuritiden verschiedener Hirnnerven), Guillain-Barré Syndrom). Die häufigsten initialen Symptome einer neurologischen Beteiligung bei SARS-CoV-2 insgesamt sind epileptische Anfälle und Zeichen einer Enzephalopathie. Zugleich ist ein positiver SARS-CoV-2-Befund nicht automatisch ursächlich; weitere behandelbare infektiösen Ursachen sollten abgeklärt werden. Mögliche direkte Eintrittsmöglichkeiten des Virus in das Nervensystem sind der Bulbus Olfactorius, die Zellen der Blut-Hirnschranke und der Plexus Chorioideus. Als prädisponierend gilt das Expressionsniveau von ACE2 und TMPRSS2 in den betreffenden Zellsystemen; Rezeptoren, an die Sars-Cov-2 binden kann.

Im Rahmen der Diagnostik legt ein positiver PCR-Befund aus respiratorischem Sekret in zeitlichem Zusammenhang einen kausalen Zusammenhang nahe, beweist ihn aber nicht. Positive Liquorbefunde sind selten. Pathophysiologisch werden sekundäre Schäden im Rahmen einer für SARS-Cov-2 typischen systemischen Problematik (systemische Entzündungsreaktion, Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), Hyperkögagulopathie etc.), Autoimmunreaktionen gegen das ZNS, molekulares Mimikri sowie eine direkte Infektion des Nervensystems diskutiert.

Serologisch belegt der Nachweis von Nukleokapsid-Antikörpern eine stattgehabte Wildtypinfektion, ein signifikanter Titeranstieg spricht für ein akutes Geschehen. Dagegen werden Antikörper gegen Spike-Proteine auch durch Impfungen induziert. Im Folgenden wird auf eine Auswahl möglicher ZNS-Affektionen durch SARS-CoV-2 näher eingegangen.

SARS-CoV-2 und kongenitale Infektionen

Eine intrauterine diaplazentare Übertragung mit der Folge einer kongenitalen Sars-CoV-2 Infektion ist möglich, aber selten. Neben systemischen Entzündung- bzw. Infektionszeichen (einschließlich Thrombosen und pulmonale Entzündung) sowie einem Hydrops ist auch eine direkte ZNS-Beteiligung möglich, beispielsweise in Form (perivaskulärer) Marklagerläsionen oder einer Sinusvenenthrombose. Auch eine Assoziation zum intrauterinen Schlaganfall wird

diskutiert. Die meisten Geburten erfolgten im Gegensatz zu konnatalen Infektionen der TORCH-Gruppe jedoch zeitnah zur (schweren) mütterlichen SARS-CoV-2-Infektion was für einen deutlich foudroyanteren Infektionsprozess spricht. Auch die sonstigen Charakteristika der chronischen TORCH-Infektionen, wie die Chorioretinitis, zerebrale Verkalkungen oder der Hydrozephalus fehlen. Die Diagnose ist schwierig, die WHO hat hierzu differenzierte Kriterien auf ihrer Homepage veröffentlicht. Wiederholt beschrieben ist der intrauterine Tod nicht infizierter Ungeborener bei Plazentainsuffizienz im Zuge einer infizierten, entzündlich veränderten und infarzierten Plazenta. Häufigere Folge einer Plazentainfektion wiederum ist aber vermutlich eine intrauterine Wachstumsretardierung des Kindes. Ob SARS-CoV-2-Infektionen zu einer erhöhten Fehlbildungsrate, insbesondere auch des ZNS, führen, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine erhöhte Rate an Schwerhörigkeit, wie bei der konnatalen CMV-Infektion, besteht vermutlich nicht. Jedoch könnte, nach einer kürzlichen Metaanalyse (Pinheiro et al 2023), die gesamte Gruppe intrauterin SARS-CoV-2-exponierter Kinder über schwächere feinmotorische Fähigkeiten sowie Schwächen beim problemlösenden Denken verfügen.

Die Prognose nicht intrauterin infizierter Kinder deren Mutter peripartal an einer (schweren) Sars-CoV-2-Infektion erkranken scheint vergleichbar zu der Prognose von Kindern nicht mit Sars-CoV-2-infizierter Müttern zu sein. Die Klinik symptomatischer neonatal infizierter Kinder ist vergleichbar mit Kindern, die an einer bakteriellen neonatalen Sepsis erkranken.

SARS-CoV-2 und PIMS

Vermutlich treten etwa die Hälfte der neurologischen Komplikationen im Rahmen eines PIMS (Pediatric inflammatory Multi System syndrome) / MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome in children). Sie sind ein Kriterium für eine Organbeteiligung bei der Diagnosefindung nach CDC-Kriterien und betreffen bis zu 30% dieser Kinder und Jugendlichen. Die häufigste neurologische Manifestation in diesem Kontext ist die Meningitis. Die schwersten Komplikationen sind die Enzephalitis / Enzephalopathie, der Schlaganfall, ein fulminantes Hirnödem und das Guillain-Barré Syndrom. Da die SARS-CoV-2-Viruslast zum Zeitpunkt des Auftretens eines PIMS meist bereits negativ ist, wird im Wesentlichen von einer immunvermittelten Störung ausgegangen. Daher umfasst die Behandlung nach den Therapieleitlinien für das PIMS unter anderem hochdosierte Steroide und Immunglobuline, also Standardmedikamente immunvermittelter ZNS-Erkrankungen

SARS-CoV-2 und Enzephalitis / Enzephalopathie

Formal gilt die Enzephalopathie bei SARS-CoV-2 als Folge einer Hypoxie oder nicht-infektiösen Entzündungsreaktion (Stichwort Zytokin-Sturm), wobei auch hier neuronale Schäden und Gliosen auftreten können, die Enzephalitis als direkter Befall des ZNS durch das Virus. Dazu kann im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion eine anti-NMDA-R Enzephalitis auftreten. Einerseits kann die massive Synthese proinflammatorischer Zytokine auch ein der Enzephalitis vergleichbares Krankheitsbild ohne Nachweis von SARS-CoV-2 im Liquor verursachen, andererseits kann bei viraler Enzephalitis ebenfalls eine massive Entzündungsreaktion vorliegen. Entsprechend diesen Überschneidungen sind die in verschiedenen Studien verwendeten Definitionen der Enzephalitis heterogen und umfassen Patienten mit und ohne zeitgleichen Nachweis von SARS-CoV-2 im respiratorischen Sekret und / oder Liquor, Patienten mit und ohne Liquorpleozytose sowie Patienten mit und ohne Veränderungen in der Bildgebung. Insgesamt wurde nur in wenigen Fällen SARS-CoV-2 im Liquor bzw. ZNS nachgewiesen sodass vermutlich bei der Mehrzahl der Patienten immunvermittelte Prozesse dominieren. Daher sollte bei Kindern mit enzephalitischer Symptomatik und entzündlichen Veränderungen in der Bildgebung stets die Kriterien einer möglichen oder definitiven Autoimmunenzephalitis (MOG-E, anti-NMDAR-E, limbische Enzephalitis), einer anderen entzündlicher ZNS-Erkrankung (z.B: ADEM) oder akut nekrotisierenden Enzephalitis bedacht und bei der Diagnostik sowie Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Der Stellenwert des Nachweises weiterer Autoantikörper ist dabei noch unklar (anti-GAD, anti-Gangliosid etc.). Therapeutisch wurden bei Sars-CoV-2-assoziierten Autoimmunenzephalitiden die gleichen Therapien wie bei Autoimmunenzephalitiden sonst verwendet (Methylprednisolon, Immunglobuline und Plasmapherese). Selten kam bei Enzephalitiden Remdesivir zum Einsatz. Als Folgen enzephalitischer / enzephalopathischer Erkrankungen wurden unter anderem Störungen exekutiver Funktionen (Aufmerksamkeit, Orientierung, Organisation des Alltagslebens...) beschrieben, was eine Überlappung zum Long-Covid Syndrom darstellt.

SARS-CoV-2 und Schlaganfall

Wenngleich die SARS-CoV-2-Infektion aufgrund der proinflammatorischen Effekte sowie der Effekte auf Endothel und Gerinnung zu Schlaganfällen prädisponieren müsste, existiert keine für die SARS-CoV-2-Infektion typische zerebrale Gefäßerkrankung. Diagnostik und Therapie erfolgen daher nach bestehenden Standards für Schlaganfälle im Kindes- und Jugendalter bzw. nach Therapieleitlinien für die PIMS-Erkrankung. Konkret sollten auch bei

Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion Differentialdiagnosen wie eine kardiale Arrhythmie oder vaskuläre Malformationen bedacht werden.

SARS-CoV-2 und Guillain-Barré-Syndrom

Wie auch in Zusammenhang mit anderen Infektionserkrankungen (z.B. Mykoplasmen) wird auch in Zusammenhang mit der Sars-CoV-2-Infektion von einer postinfektiösen Erkrankung ausgegangen. Die Diagnostik und Therapie entspricht daher den allgemeinen Leitlinien für das GBS.

SARS-CoV-2 und Epileptische Anfälle

Etwa 2/3 der bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer Sars-CoV-2-Infektion auftretenden Anfälle betrifft Fieberkrämpfe, was vermutlich die im Vergleich zu Erwachsenen hohe Rate von Anfällen in Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion bei Minderjährigen erklärt. Anfälle sind ebenfalls ein mögliches Symptom einer schweren ZNS-Beteiligung im Rahmen der akuten SARS-CoV-2-Infektion. Darüber hinaus wird, auch mit Blick auf die mögliche Persistenz von SARS-CoV-2 im ZNS, die Entstehung einer Epilepsie durch SARS-CoV-2-Infektionen diskutiert, die Evidenz hierfür ist jedoch gering. Weit größer waren vermutlich die Auswirkungen der Pandemie auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und Epilepsie gilt als Risikofaktor für einen komplizierten SARS-CoV-2-Krankheitsverlauf.

SARS-CoV-2 und Long Covid

Wenngleich schlechter als bei Erwachsenen untersucht, können auch Kinder und Jugendliche noch mehr als drei Monate nach der COVID-Erkrankungen vermehrt Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme, Appetitlosigkeit, Verhaltensauffälligkeiten, depressive Symptome, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Brustschmerzen- und Enge, Muskel- und Gelenkschmerzen, persistierende Kopfschmerzen, generalisierter Schmerz, Kurzatmigkeit, Angstsymptome, Haarverlust oder Diarrhoe zeigen. Als Risikofaktoren werden eine vorbekannte Grunderkrankung, ein schwerer SARS-Cov-2 Infektionsverlauf, Adipositas und vorbestehende psychische Probleme diskutiert. In Anlehnung an Klassifikationen bei Erwachsenen bezeichnen „Long-Covid“ oder PASC (postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection) fluktuierende oder konstante Symptome, die mehr als 3 Monate nach Erkrankung für wenigstens 2 Monate als direkte Folgeschäden oder neue Beschwerden bestehen, nicht anderweitig erklärt sind und das Alltagsleben beeinträchtigen. Das häufigste

Symptom ist die Fatigue, aber auch die postexertional malaise (Erschöpfung auch nach geringer Belastung) sowie gravierende neurokognitive Störungen („brain fog“, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen....) können das Alltagsleben massiv beeinträchtigen. In der Regel treten mehrere Symptome zusammen auf. Angaben zur Prävalenz variieren zwischen 1 und 70%, was auf die oft retrospektive Datenerfassung und unterschiedlichen Einschlusskriterien zurückgeführt werden kann. Hypothesen zur Entstehung betreffen beispielsweise die Persistenz von SARS-CoV-2 in verschiedenen Geweben incl. ZNS, die Reaktivierung von Herpesviren, Störungen der Immunregulation (incl. Autoantikörpersynthese) oder persistierende Organschäden nach der akuten Infektion. Zugleich ist es schwierig die Folgen des Lockdowns auf die Psyche gegen Folgen der SARS-CoV-2-Infektion abzugrenzen. Eine spezifische Therapie existiert bisher nicht, die Behandlung erfolgt symptomatisch bzw. nach existierenden Richtlinien für die jeweiligen Hauptsymptome (Schmerztherapie, Physiotherapie, Psychotherapie, Atemtherapie, Geruchstraining). Dies erfordert eine detaillierte Erfassung der Beschwerden sowie eine ausführliche Differentialdiagnostik, da bei vielen Betroffenen alternative oder zusätzliche Ursachen identifiziert werden können.

Literatur: [22, 30, 31, 53, 55, 61, 64, 72, 86, 93, 114, 123, 136, 139, 146, 154, 194, 199, 217, 233, 243, 245, 247, 251, 256-258, 270, 278, 292, 293, 297, 298, 313, 314, 316, 320, 341]

Polio-Like-Erkrankungen – akut schlaffe Lähmung durch nicht-Polio-Erreger (AFP Patienten, sogenannte Acute flaccid paralysis)

Bei Polio-Like-Erkrankungen handelt es sich um akute infektiöse Erkrankungen, die nicht durch das Poliovirus verursacht werden, jedoch auch die Rückenmark-Vorderhörner befallen und zu einer schlaffen Lähmung führen. Diese wurden seit 2010 zunehmend in Zusammenhang mit non-Polio Enterovirusinfektionen, insbesondere durch EV 68, seltener durch andere Enteroviren (EV 71, EV 88), beschrieben. Typischerweise entwickeln Kleinkinder und junge Schulkinder wenige Tage nach einem respiratorischen, gastrointestinalen bzw. fieberhaften Infekt eine schlaffe, symmetrische oder asymmetrische Lähmung, die alle motorischen Nerven betreffen und daher neben einer Lähmung der Extremitäten auch Hirnnervenparesen, Atemstörungen sowie Blasen-Mastdarmstörungen verursachen kann. Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt. In der Elektrophysiologie finden sich häufig – im Gegensatz zum Guillain-Barré Syndrom – keine Nervenwurzelzeichen, d.h. F-Wellen Verzögerungen sind nicht charakteristisch. Dies ist verbunden mit einer leichten lymphozytären Pleozytose sowie leichten Eiweißerhöhung im

Liquor. Der Erreger Nachweis gelingt im Liquor, Blut oder Stuhl je nach Erreger mittels PCR oder Antikörpernachweis, oder serologisch. Beweisend der spezifische Antikörperindex im Liquor.

Die MRT-Bildgebung zeigt T2-signalintense Veränderungen der frontalen spinalen grauen Vorderhornsubstanz, aber auch Veränderungen von Pons und Medulla. Sicher effektive Therapien existieren nicht. Kasuistisch wurde die Gabe von Fluoxetin, von Immunglobulinen, von Steroiden und die Plasmapherese beschrieben. Therapeutisch entscheidend ist die spezialisierte neurologische Intensivmedizin, bei der verschiedene Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen bei Hirnstammenzephalitis, verhindert bzw. behandelt werden können. Viele Patienten benötigen intensive rehabilitative Maßnahmen, die dennoch oft nicht zur vollständigen Restitutio führen. Auch eine dauerhafte künstliche Beatmung kann erforderlich werden.

Auch ca. 80% der Patienten mit West-Nile-Virus-Enzephalitis entwickeln eine schlaffe Paralyse. Die Enzephalitis mit meningitischen Zeichen, Bewusstseinsstörung und fokale neurologischen Ausfällen ist jedoch mit < 1% selten und ältere Personen sind häufiger betroffen. Häufiger ist das West-Nil-Fieber, eine grippale Infektion mit protrahiertem Fieber, makulopapulösem Rash und Muskelschmerzen. Die Gabe von Immunglobulinen, Ribavirin und Interferon-alpha wurde hier mit fraglicher Effektivität beschrieben. Die sonstige Therapie ist symptomatisch. Weitere mögliche Viren sind das Japanese Encephalitis virus, Coxsackieviren, Parechoviren, FSME, SARS-CoV-2 und Zika-Viren, wobei letztere auch zum Guillain-Barré-Syndrom führen können.

Die wichtigste nicht-infektiöse Differentialdiagnose ist das Guillain-Barré Syndrom, bei welchem die Signalveränderung im Rückenmark fehlt und eine Liquor-Eiweißerhöhung ohne Zellzahlerhöhung vorliegt. Weitere Differentialdiagnosen sind die Autoimmunerkrankungen des Rückenmarks (NMO, MOG, ATM, ADEM), periphere Neuropathien, eine Myelonischämie sowie eine Myelonkompression.

Literatur: [6, 66, 85, 103, 105, 137, 173, 236, 260, 312]

Literatur

1. Abele-Horn M, Franck W, Busch U, Nitschko H, Roos R, Heesemann J (1998) Transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 26:909-912
2. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, Sanchez PJ, Romero J, Powell D, Lepow M, Mani C, Capparelli EV, Blount S, Lakeman F, Whitley RJ, Kimberlin DW (2003) Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 22:335-341
3. Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, Romero JR, Sánchez PJ, Wilson G, Krogstad P, Storch GA, Lawrence R, Shelton M, Palmer A, Robinson J, Dennehy P, Sood SK, Cloud G, Jester P, Acosta EP, Whitley R, Kimberlin D (2016) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Enterovirus Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 5:53-62
4. Adenot M, Frobert E, Blanchard G, Morel B, Perrot L, Floret D, Javouhey E (2008) 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* 29:1508-1518
5. Akhtar LN, Kimberlin DW (2022) The Changing Landscape of Neonatal Herpes Simplex Virus Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 11:121-123
6. Akinnurun OM, Narvaez Encalada M, Orth J, Petzold M, Böttcher S, Diedrich S, Smitka M, Schröttner P (2023) Enterovirus A71-associated acute flaccid paralysis in a pediatric patient: a case report. *J Med Case Rep* 17:310
7. Aktan Suzgun M, Erener N, Cavus GH, Ozdede A, Guner S, Ugurlu S, Comunoglu N, Kizilkilic O, Saip S (2023) A review of rheumatoid meningitis with case studies. *Mod Rheumatol Case Rep* 7:340-346
8. Al-Baghli F, Al-Ateeqi W (2011) Encephalitis-associated pandemic A (H1N1) 2009 in a Kuwaiti girl. *Med Princ Pract* 20:191-195
9. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A (2013) Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 163:828-834 e821
10. Alli A, Ortiz JF, Atoot A, Atoot A, Millhouse PW (2021) Management of West Nile Encephalitis: An Uncommon Complication of West Nile Virus. *Cureus* 13:e13183
11. Alswed A, Alsuhibani M, Casanova JL, Al-Hajjar S (2018) Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med* 5:35-38
12. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ (2012) Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002745
13. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, MacGregor D, Tellier R, Heurter H, Fearon M, Bitnun A (2008) Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 27:390-395
14. Amir J, Attias J, Pardo J (2013) Treatment of Late-Onset Hearing Loss in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila)*
15. Amit S, Gadoth A, Giladi M, Justo D (2012) Transient ischemic attack associated with acute cytomegalovirus infection. *J Med Virol* 84:487-489
16. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J, Caumes E, Livartowsky J, Matheron S, Leport C, Salmon D, Costagliola D, Katlama C (2000)

- Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *Aids* 14:517-524
17. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G (1997) Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 48:526-528
 18. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S (1998) Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 13:557-559
 19. Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O (2004) Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther* 26:1890-1894
 20. Anlar B (2013) Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. *Handb Clin Neurol* 112:1183-1189
 21. Antoon JW, Hall M, Herndon A, Johnson DP, Brown CM, Browning WL, Florin TA, Howard LM, Grijalva CG, Williams DJ (2021) Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Influenza-Associated Neurologic Complications in Children. *J Pediatr* 239:32-38.e35
 22. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, Williams DJ (2022) COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics* 150
 23. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X (2016) Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 3:Cd009199
 24. Arevalo-Rodriguez I, Muñoz L, Godoy-Casasbuenas N, Ciapponi A, Arevalo JJ, Boogaard S, Roqué IFM (2017) Needle gauge and tip designs for preventing post-dural puncture headache (PDPH). *Cochrane Database Syst Rev* 4:Cd010807
 25. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J (2012) Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 27:1460-1469
 26. Asnis DS, Muana O, Kim do G, Garcia M, Rollin PE, Slavinski S (2010) Lymphocytic choriomeningitis virus meningitis, New York, NY, USA, 2009. *Emerg Infect Dis* 16:328-330
 27. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Ronstrom C, Studahl M (2012) Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 54:1304-1313
 28. Aydin OF, Senbil N, Kuyucu N, Gurer YK (2003) Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isoprinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 18:104-108
 29. Baber U, Bouley A, Egnor E, Sloane JA (2018) Anti-JC virus antibody index changes in rituximab-treated multiple sclerosis patients. *J Neurol* 265:2342-2345
 30. Banerjee M, Pal J, Mondal T, Ghosh T, Nayek K (2022) Clinical Profile and Short-Term Outcome of SARS-CoV-2-Infected Neonates from a Government Medical College in West Bengal, India. *J Trop Pediatr* 68
 31. Baptista de Lima J, Salazar L, Fernandes A, Teixeira C, Marques L, Afonso C (2023) Long COVID in Children and Adolescents: A Retrospective Study in a Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J* 42:e109-e111
 32. Barberi W, Perrone S, Iori AP, Torelli GF, Testi AM, Moleti ML, Ceglie T, Papoff P, Caresta E, Antonelli M, Gianno F, Melone A, Badiali M, Giangaspero F, Foà R, Gentile G (2015) Proven Epstein-Barr encephalitis with negative EBV-DNA load in cerebrospinal fluid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Transplant* 19:E19-24

33. Baron J, Herrero-Velazquez S, Ruiz-Pinero M, Pedraza MI, Rojo-Rello S, Guerrero-Peral AL (2013) [Encephalitis due to the Epstein-Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature]. *Rev Neurol* 57:451-454
34. Barton LL, Hyndman NJ (2000) Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. *Pediatrics* 105:E35
35. Bastard P, Manry J, Chen J, Rosain J, Seeleuthner Y, AbuZaitun O, Lorenzo L, Khan T, Hasek M, Hernandez N, Bigio B, Zhang P, Lévy R, Shrot S, Reino EJG, Lee YS, Boucherit S, Aubart M, Gijbsers R, Béziat V, Li Z, Pellegrini S, Rozenberg F, Marr N, Meyts I, Boisson B, Cobat A, Bustamante J, Zhang Q, Jouangy E, Abel L, Somech R, Casanova JL, Zhang SY (2021) Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency. *J Clin Invest* 131
36. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E (2021) Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses* 13
37. Berkhout A, Kapoor V, Heney C, Jones CA, Clark JE, Britton PN, Vaska VL, Lai MM, Nourse C (2022) Epidemiology and long-term neurological sequelae of childhood herpes simplex CNS infection. *J Paediatr Child Health* 58:1372-1378
38. Berneking L, Both A, Langebrake C, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Kröger N, Christopeit M (2022) Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl Infect Dis* 24:e13836
39. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, Lucev F, Gerevini S, Rossi A, Vegezzi E, Diamanti L, Bini P, Gastaldi M, Delbue S, Perotti C, Seminari E, Faraci M, Luppi M, Baldanti F, Zecca M, Marchioni E, Comoli P (2021) Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 89:769-779
40. Besser R, Kramer G, Hopf HC (1990) [The temporal dynamics of EEG changes in the early phase of herpes simplex encephalitis]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 21:243-246
41. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, Cuellar-Rodriguez JM, Battiwalla M, Gea-Banacloche JC, Hickstein DD, Pavletic S, Fahle G, Nath A (2013) Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 80:1494-1500
42. Bhavé VM, Bernstock JD, Carlson JM, Kappel AD, Torio EF, Chen JA, Essayed W, Gawelek KL, DiToro DF, Izzy S, Cosgrove GR (2023) Surgical Management in Herpes Simplex Encephalitis: Illustrative Case Report and Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery* 92:915-933
43. Bıçak M, Salık F, Akelma H (2019) Is There An Effect On The Development Of Postdural Puncture Headache Of Dural Puncture Made With The Spinal Needle In Three Different Orientations During Spinal Anaesthesia Applied To Pregnant Patients? *J Pain Res* 12:3167-3174
44. Binetruy C, Deback C, Roubaud-Baudron C, Agut H, Bricaire F, Bossi P (2008) [Herpes simplex virus meningitis in 11 patients]. *Med Mal Infect* 38:141-145
45. Bohmwald K, Andrade CA, Gálvez NMS, Mora VP, Muñoz JT, Kalergis AM (2021) The Causes and Long-Term Consequences of Viral Encephalitis. *Front Cell Neurosci* 15:755875
46. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, Salvatori G, Tziialla C (2022) Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr* 10:894573
47. Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, Barton L, Marco E, Karacay B, Larsen PD (2007) Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. *Ann Neurol* 62:347-355

48. Brick JF, Brick JE, Morgan JJ, Gutierrez AR (1990) EEG and pathologic findings in patients undergoing brain biopsy for suspected encephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:86-89
49. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA (2014) Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health*
50. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D (2012) Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 380:1684-1692
51. Brower LH, Wilson PM, Murtagh-Kurowski E, Courter JD, Shah SS, Schondelmeyer AC (2020) Evaluation for Neonatal HSV in Infants Undergoing Workup for Serious Bacterial Infection: A 5-Year Retrospective Review. *Hosp Pediatr* 10:463-470
52. Brown JR, Bharucha T, Breuer J (2018) Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases. *J Infect* 76:225-240
53. Caparros-Gonzalez RA, Pérez-Morente MA, Hueso-Montoro C, Álvarez-Serrano MA, de la Torre-Luque A (2020) Congenital, Intrapartum and Postnatal Maternal-Fetal-Neonatal SARS-CoV-2 Infections: A Narrative Review. *Nutrients* 12
54. Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, Lazzarotto T, Gabrielli L, Guerra B, Corvaglia L, Faldella G (2013) Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*
55. Casabianca M, Caula C, Titomanlio L, Lengart L (2023) Neurological consequences of SARS-CoV-2 infections in the pediatric population. *Front Pediatr* 11:1123348
56. Chaari A, Bahloul M, Berrajah L, Kahla SB, Gharbi N, Karray H, Bouaziz M (2012) Childhood Rubella Encephalitis: Diagnosis, Management, and Outcome. *J Child Neurol*
57. Chan PK, Chow PC, Peiris JS, Mak AW, Huen KF (2000) Use of oral valaciclovir in a 12-year-old boy with herpes simplex encephalitis. *Hong Kong Med J* 6:119-121
58. Che G, Liu F, Chang L, Lai S, Teng J, Yang Q (2023) Mycoplasma hominis Meningitis Diagnosed by Metagenomic Next-Generation Sequencing in a Preterm Newborn: a Case Report and Literature Review. *Lab Med* 54:e24-e28
59. Chen J, Jing H, Martin-Nalda A, Bastard P, Rivière JG, Liu Z, Colobran R, Lee D, Tung W, Manry J, Hasek M, Boucherit S, Lorenzo L, Rozenberg F, Aubart M, Abel L, Su HC, Soler Palacin P, Casanova JL, Zhang SY (2021) Inborn errors of TLR3- or MDA5-dependent type I IFN immunity in children with enterovirus rhombencephalitis. *J Exp Med* 218
60. Cheng H, Chen D, Peng X, Wu P, Jiang L, Hu Y (2020) Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system. *BMC Infect Dis* 20:886
61. Cheraghali F, Tahamtan A, Hosseini SA, Gharib MH, Moradi A, Razavi Nikoo H, Tabarraei A (2021) Case Report: Detection of SARS-CoV-2 From Cerebrospinal Fluid in a 34-Month-Old Child With Encephalitis. *Front Pediatr* 9:565778
62. Chiu CY, Amenta E, Chavez V, Fukuta Y, Hasbun R (2023) Undetectable JC virus CSF PCR in patients with JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 29:94-99
63. Cho JY, Yeom JS, Kim YS, Choi DS, Park JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, Woo HO, Park CH (2022) Neurodevelopmental Outcomes of Neonatal Rotavirus-Associated Leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 53:291-294
64. Cho SM, White N, Premraj L, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Bassi GL, Fraser J, Robba C, Griffiee M, Singh B, Citarella BW, Merson L, Solomon T, Thomson D (2023) Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. *Brain* 146:1648-1661

65. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan CY, Yagi S, Glaser CA (2007) Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 120:305-313
66. Christy A, Messacar K (2019) Acute Flaccid Myelitis Associated With Enterovirus D68: A Review. *J Child Neurol* 34:511-516
67. Cleuziou P, Renaldo F, Renolleau S, Javouhey E, Tissieres P, Léger PL, Bergounioux J, Desguerre I, Dauger S, Levy M (2021) Mortality and Neurologic Sequelae in Influenza-Associated Encephalopathy: Retrospective Multicenter PICU Cohort in France. *Pediatr Crit Care Med* 22:e582-e587
68. Cordey S, Sahli R, Moraz ML, Estrade C, Morandi L, Cherpillod P, Charrel RN, Kunz S, Kaiser L (2011) Analytical validation of a lymphocytic choriomeningitis virus real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 177:118-122
69. Corral C, Quereda C, Muriel A, Martínez-Ulloa PL, González-Gómez FJ, Corral Í (2020) Clinical spectrum and prognosis of neurological complications of reactivated varicella-zoster infection: the role of immunosuppression. *J Neurovirol* 26:696-703
70. Cortese I, Reich DS, Nath A (2021) Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 17:37-51
71. Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL (2007) Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 22:1260-1268
72. Crawley E (2014) The epidemiology of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in children. *Arch Dis Child* 99:171-174
73. Cummings L, Tucker M, Gibson M, Myers A, Pastinen T, Johnston J, Farrow E, Sampath V (2021) Rare Genetic Variants in Immune Genes and Neonatal Herpes Simplex Viral Infections. *Pediatrics* 147
74. Czupryna P, Moniuszko A, Garkowski A, Pancewicz S, Guziejko K, Zajkowska J (2014) Evaluation of hyponatraemia in patients with tick-borne encephalitis--a preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis* 5:284-286
75. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, Krause R, Assadian O (2004) Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: systematic review of 58 cases. *J Child Neurol* 19:865-871
76. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP (2012) Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect* 18:808-819
77. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Taoufik Y, Miralles P, Marra CM, Antinori A (2008) Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *Aids* 22:1759-1767
78. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM (2016) Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev* 12:Cd011487
79. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blazquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Perez D, Reyes A, Vilas J (2012) Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol* 55:72-74
80. DeSena AD, Greenberg BM, Graves D (2014) Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis. *Pediatr Neurol* 51:542-549
81. Desmond NA, Nyirenda D, Dube Q, Mallewa M, Molyneux E, Lalloo DG, Heyderman RS (2013) Recognising and treatment seeking for acute bacterial meningitis in adults and children in resource-poor settings: a qualitative study. *PLoS One* 8:e68163

82. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ (2006) Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2409-2414
83. Dickey M, Jamison L, Michaud L, Care M, Bernstein DI, Staat MA (2009) Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 28:318-321
84. Didel S, Suthar R, Sahoo D, Singh MP, Sahu JK (2017) Mumps Associated Acute Motor Axonal Polyneuropathy. *Indian J Pediatr* 84:724
85. Dinov D, Donowitz JR (2022) Acute flaccid myelitis a review of the literature. *Front Neurol* 13:1034607
86. Disse SC, Manuylova T, Adam K, Lechler A, Zant R, Klingel K, Aepinus C, Finkenzeller T, Wellmann S, Schneble F (2021) COVID-19 in 28-Week Triplets Caused by Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2-Case Report. *Front Pediatr* 9:812057
87. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M, Heurter H, MacGregor D (2006) Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 21:384-391
88. Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB (1996) Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 15:871-875
89. Dubos F, De la Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, Breart G, Gendrel D, Chalumeau M (2008) Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 152:378-382
90. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, Casado-Flores J, Taskin E, Leclerc F, Rodrigo C, Gervaix A, Leroy S, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M (2008) 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* 162:1157-1163
91. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, Casado-Flores J, Taskin E, Leclerc F, Rodrigo C, Gervaix A, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M (2010) Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 95:963-967
92. Dyachenko P, Smiianova O, Kurhanskaya V, Oleshko A, Dyachenko A (2018) Epstein-barr virus-associated encephalitis in a case-series of more than 40 patients. *Wiad Lek* 71:1224-1230
93. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH (2022) Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 5:e2215787
94. Elbaz M, Gadoth A, Shepshelovich D, Shasha D, Rudoler N, Paran Y (2022) Systematic Review and Meta-analysis of Foodborne Tick-Borne Encephalitis, Europe, 1980-2021. *Emerg Infect Dis* 28:1945-1954
95. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V (2010) Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 52:863-867
96. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD (2020) HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Pediatr Neurol* 105:10-20
97. Emelifeonwu JA, Shetty J, Kaliaperumal C, Gallo P, Sokol D, Soleiman H, Kandasamy J (2018) Acute Cerebellitis in Children: A Variable Clinical Entity. *J Child Neurol* 33:675-684

98. Ene L, Duiculescu D, Radoi R, Lazar M, Tardei G, Ungureanu E, Ruta S, Vinters HV, Letendre S, Grant I, Ellis RJ, Achim CL (2023) Subacute myoclonic measles encephalitis - An opportunistic HIV-associated infection. *Front Cell Neurosci* 17:1113935
99. Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkaranta A, Hultcrantz M, Kanerva M, Hanner P, Jonsson L (2008) Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 7:993-1000
100. Escuret A, Mirand A, Dommergues MA, Couzon B, Foucaud P, Peigue-Lafeuille H, Marque-Juillet S (2013) [Epidemiology of parechovirus infections of the central nervous system in a French pediatric unit]. *Arch Pediatr* 20:470-475
101. Estcourt LJ, Desborough MJ, Doree C, Hopewell S, Stanworth SJ (2017) Plasma transfusions prior to lumbar punctures and epidural catheters for people with abnormal coagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 9:Cd012497
102. Fan G, Guo Y, Tang F, Chen M, Liao S, Wang J (2023) Determining the Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Prognostic Factors for Mycoplasma pneumoniae Encephalitis in Children: A Multicenter Study in China. *J Clin Neurol* 19:402-409
103. Fang X, Huda R (2020) Acute Flaccid Myelitis: Current Status and Diagnostic Challenges. *J Clin Neurol* 16:376-382
104. Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, Sobrera E, Grimm JP, Aldrovandi G (2013) Human Parechovirus Central Nervous System Infections in Southern California Children. *Pediatr Infect Dis J*
105. Foli-Andersen PJ, Munkholm A, Rønde G, Børresen ML, Nielsen JEK, Midgley S, Bang D (2022) Acute flaccid rhombencephalomyelitis with radiculitis in a child with an enterovirus A71 infection seen for the first time in Denmark: a case report. *J Med Case Rep* 16:32
106. Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, Wickstrom R (2008) Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics* 126:e828-835
107. Fowler A, Forsman L, Eriksson M, Wickstrom R (2013) Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* 163:555-560
108. Fox A, Hung TM, Wertheim H, Hoa le NM, Vincent A, Lang B, Waters P, Ha NH, Trung NV, Farrar J, Van Kinh N, Horby P (2013) Acute measles encephalitis in partially vaccinated adults. *PLoS One* 8:e71671
109. Fritzler MJ, Zhang M, Stinton LM, Rattner JB (2003) Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and post-varicella acute cerebellar ataxia. *BMC Pediatr* 3:11
110. Fuchigami T, Imai Y, Hasegawa M, Ishii W, Endo A, Arakawa C, Kohira R, Hashimoto K, Fujita Y, Inamo Y, Mugishima H (2012) Acute encephalopathy with pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Pediatr Emerg Care* 28:998-1002
111. Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S, Ebina T, Kamoshita S, Sato T, Arima M, Yabuuchi H, Ueda S, Ohtahara S, et al. (1987) Clinical effects of MND-19 (Inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis--a multi-institutional collaborative study--The Inosiplex-SSPE Research Committee. *Brain Dev* 9:270-282
112. Fusco C, Bertani G, Scarano A, Giustina ED (2007) Acute ophthalmoparesis associated with anti-GM1, anti-GD1a, and anti-GD1b antibodies after enterovirus infection in a 6-year-old girl. *J Child Neurol* 22:432-434
113. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F (2019) Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 9:Cd001869

114. Garai R, Krivácsy P, Herczeg V, Kovács F, Tél B, Kelemen J, Máthé A, Zsáry E, Takács J, Veres DS, Szabó AJ (2023) Clinical assessment of children with long COVID syndrome. *Pediatr Res* 93:1616-1625
115. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, Jallu A (1993) Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 15:346-355
116. Gascon GG (2003) Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 18:819-827
117. Gern OL, Mulenge F, Pavlou A, Ghita L, Steffen I, Stangel M, Kalinke U (2021) Toll-like Receptors in Viral Encephalitis. *Viruses* 13
118. Ghanem-Zoubi N, Shiner M, Shulman LM, Sofer D, Wolf D, Marva E, Kra-Oz Z, Shachor-Meyouhas Y, Averbuch D, Bechor-Fellner A, Barkai G, Kinarty A, Gershstein V, Ephros M (2013) Human parechovirus type 3 central nervous system infections in Israeli infants. *J Clin Virol* 58:205-210
119. Gilden D, Nagel MA, Mahalingam R, Mueller NH, Brazeau EA, Pugazhenth S, Cohrs RJ (2009) Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol* 4:103-117
120. Gnann JW, Jr., Sköldenberg B, Hart J, Aurelius E, Schliamser S, Studahl M, Eriksson BM, Hanley D, Aoki F, Jackson AC, Griffiths P, Miedzinski L, Hanfelt-Goade D, Hinthorn D, Ahlm C, Aksamit A, Cruz-Flores S, Dale I, Cloud G, Jester P, Whitley RJ (2015) Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy. *Clin Infect Dis* 61:683-691
121. Gnann JW, Jr., Whitley RJ (2017) Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Curr Infect Dis Rep* 19:13
122. Gofshteyn J, Cárdenas AM, Bearden D (2016) Treatment of Chronic Enterovirus Encephalitis With Fluoxetine in a Patient With X-Linked Agammaglobulinemia. *Pediatr Neurol* 64:94-98
123. Goretzki SC, Brasseler M, Dogan B, Hühne T, Bernard D, Schönecker A, Steindor M, Gangfuß A, Della Marina A, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C, Bruns N (2023) High Prevalence of Alternative Diagnoses in Children and Adolescents with Suspected Long COVID-A Single Center Cohort Study. *Viruses* 15
124. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM (2012) Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 27:1448-1459
125. Graff K, Dominguez SR, Messacar K (2021) Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Pediatric Meningitis and Encephalitis: A Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 10:S78-s87
126. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger K-P, Waters P, Dalmau J (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 15:391-404
127. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leypoldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J (2021) Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8
128. Guo Y, Jiang L (2019) Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center. *Int J Infect Dis* 82:106-110

129. Gupta RK, Soni N, Kumar S, Khandelwal N (2012) Imaging of central nervous system viral diseases. *J Magn Reson Imaging* 35:477-491
130. Gutiérrez-Camus A, Valverde E, Del Rosal T, Utrilla C, Ruiz-Carrascoso G, Falces-Romero I, Calvo C, Sáenz de Pipaón M (2022) Norovirus-associated White Matter Injury in a Term Newborn With Seizures. *Pediatr Infect Dis J* 41:917-918
131. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H (2009) An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 28:173-175
132. Hata A, Honda Y, Asada K, Sasaki Y, Kenri T, Hata D (2008) *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: case report and review. *J Infect* 57:338-343
133. Hausler M, Schaade L, Kemeny S, Schweizer K, Schoenmackers C, Ramaekers VT (2002) Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 195:111-116
134. Häusler M, Aksoy A, Alber M, Altunbasak S, Angay A, Arsene OT, Craiu D, Hartmann H, Hiz-Kurul S, Ichiyama T, Iliescu C, Jovic-Jakubi B, Korinthenberg R, Köse G, Lukban MB, Ozkan M, Patcheva I, Teichler J, Vintan M, Yaramis A, Yasar C, Yis U, Yuksel D, Anlar B (2015) A Multinational Survey on Actual Diagnostics and Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Neuropediatrics* 46:377-384
135. Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE (2012) Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniectomy, corticosteroids and aciclovir. *Pract Neurol* 12:234-237
136. Heidarzadeh M, Taheri M, Mazaheripour Z, Abbasi-Khameneh F (2022) The incidence of congenital anomalies in newborns before and during the Covid-19 pandemic. *Ital J Pediatr* 48:174
137. Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, Neuteboom RF, Meiners LC, Niesters HG, Brouwer OF (2019) Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr* 178:1305-1315
138. Hellysaz A, Hagbom M (2021) Understanding the Central Nervous System Symptoms of Rotavirus: A Qualitative Review. *Viruses* 13
139. Hernández-Díaz S, Smith LH, Wyszynski DF, Rasmussen SA (2022) First trimester COVID-19 and the risk of major congenital malformations-International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Birth Defects Res* 114:906-914
140. Hersh N, Steiner I, Siegal T, Benninger F (2021) Herpes simplex encephalitis in patients receiving chemotherapy and whole-brain radiation therapy. *J Neurovirol* 27:774-781
141. Hill JA (2019) Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 32:584-590
142. Hirabayashi K, Nakazawa Y, Katsuyama Y, Yanagisawa T, Saito S, Yoshikawa K, Shigemura T, Sakashita K, Ichikawa M, Koike K (2013) 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* 41:219-223
143. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC (2013) Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003774
144. Hodzic E, Hasbun R, Granillo A, Tröscher AR, Wagner H, von Oertzen TJ, Wagner JN (2023) Steroids for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol* 270:3603-3615
145. Hong-Bin Z, Feng-Xian Z, Cai-Ping G (2012) [Different dosages Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonatal]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 26:57-59

146. Horváth RA, Sütő Z, Cséke B, Schranz D, Darnai G, Kovács N, Janszky I, Janszky J (2022) Epilepsy is overrepresented among young people who died from COVID-19: Analysis of nationwide mortality data in Hungary. *Seizure* 94:136-141
147. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, Tomoda A, Shiraishi S, Miike T, Suzuki H (2001) High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 45:943-945
148. Howard A, Uyeki TM, Fergie J (2018) Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy in Siblings. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7:e172-e177
149. Huang YC, Huang SL, Chen SP, Huang YL, Huang CG, Tsao KC, Lin TY (2013) Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children. *J Clin Virol* 57:300-304
150. Hudson JA, Broad J, Martin NG, Sadarangani M, Galal U, Kelly DF, Pollard AJ, Kadambari S (2020) Outcomes beyond hospital discharge in infants and children with viral meningitis: A systematic review. *Rev Med Virol* 30:e2083
151. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ (2017) Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 10:Cd011367
152. Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Tatsuki M, Sasahara Y, Takizawa T, Arakawa H (2018) IL-10RA Mutation as a Risk Factor of Severe Influenza-Associated Encephalopathy: A Case Report. *Pediatrics* 141
153. Ishiyama K, Katagiri T, Hoshino T, Yoshida T, Yamaguchi M, Nakao S (2011) Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 46:863-869
154. Islam MA, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F (2022) Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells* 11
155. Ito S, Takeshita S, Nezu A, Aihara Y, Usuku S, Noguchi Y, Yokota S (2006) Norovirus-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 25:651-652
156. Iwanaga N, Nakamura S, Tanaka A, Fukuda Y, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Soda H, Tashiro T, Kohno S (2012) [An adult case of influenza-associated encephalitis successfully treated with high dose intravenous immunoglobulins]. *Kansenshogaku Zasshi* 86:295-299
157. Jacksch C, Dargvainiene J, Böttcher S, Diedrich S, Leypoldt F, Stürmer K, Berg D, Schäffer E (2023) Chronic Enterovirus Meningoencephalitis in Prolonged B-Cell Depletion After Rituximab Therapy: Case Report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 10
158. Jain S, Patel B, Bhatt GC (2014) Enteroviral encephalitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment advances. *Pathog Glob Health* 108:216-222
159. Jones CA, Walker KS, Badawi N (2009) Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004206
160. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW (1982) Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicentre, non-randomised study in 98 patients. *Lancet* 1:1034-1037
161. Jung JY, Nho D, Cho SY, Lee DG, Choi SM, Kim HJ, Kim M, Oh EJ (2022) Intra-host diversity of drug-resistant cytomegalovirus: A case report of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Infect Chemother* 28:1415-1418
162. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K (2005) Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1544-1549

163. Kang Z, Jin X, Wei N, Ji Y, Han J (2021) Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for diagnosis of atypical herpes simplex encephalitis. *J Int Med Res* 49:3000605211049645
164. Kapadia RK, Gill CM, Baca C, McMenemy C, Kannappan A, Niehaus WN, Tyler KL, Pastula DM, Piquet AL (2021) Enterovirus A71 causing meningoencephalitis and acute flaccid myelitis in a patient receiving rituximab. *J Neuroimmunol* 358:577639
165. Karakas-Celik S, Piskin IE, Keni MF, Calik M, Iscan A, Dursun A (2014) May TLR4 Asp299Gly and IL17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis? *Gene* 547:186-190
166. Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, Kosu H, Takashita E, Muraki Y, Matsuzaki Y, Nishimura H, Ishikawa H, Fukao A, Hongo S, Aoyagi M (2007) 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* 117:147-156
167. Kawasaki Y, Suyama K, Go H, Hosoya M (2019) Clinical manifestations of respiratory syncytial virus-associated encephalopathy in Fukushima, Japan. *Pediatr Int* 61:802-806
168. Kazanji N, Benvenuto A, Rizk D (2023) Understanding Herpes Simplex Virus Type 1 Versus Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis After Neurosurgery: A Case Series and Literature Review. *Surg Infect (Larchmt)* 24:583-587
169. Kendrick JG, Ensom MH, Steer A, White CT, Kwan E, Carr RR (2014) Standard-dose versus high-dose acyclovir in children treated empirically for encephalitis: a retrospective cohort study of its use and safety. *Paediatr Drugs* 16:229-234
170. Kettler M, Shoup A, Moats S, Steuerwald W, Jones S, Stiell SC, Chappetto J (2023) American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. *J Am Acad Audiol*
171. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N, Laroche S, Mahieu L, Van Mol C, Vanhaesebrouck S, Walle CV, Smets K (2022) Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr* 181:911-920
172. Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S (2022) Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat? *Cureus* 14:e25629
173. Kidd S, Lopez AS, Konopka-Anstadt JL, Nix WA, Routh JA, Oberste MS (2020) Enterovirus D68-Associated Acute Flaccid Myelitis, United States, 2020. *Emerg Infect Dis* 26
174. Kim H, Roh YH, Yoon SH (2021) Blood Procalcitonin Level as a Diagnostic Marker of Pediatric Bacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 11
175. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, Rathore M, Bradley JS, Diaz PS, Kumar M, Arvin AM, Gutierrez K, Shelton M, Weiner LB, Sleasman JW, de Sierra TM, Weller S, Soong SJ, Kiell J, Lakeman FD, Whitley RJ (2001) Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 108:230-238
176. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, Palmer A, Sanchez PJ, Jacobs RF, Bradley JS, Robinson JL, Shelton M, Dennehy PH, Leach C, Rathore M, Abughali N, Wright P, Frenkel LM, Brady RC, Van Dyke R, Weiner LB, Guzman-Cottrill J, McCarthy CA, Griffin J, Jester P, Parker M, Lakeman FD, Kuo H, Lee CH, Cloud GA (2001) Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 365:1284-1292

177. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ (2003) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143:16-25
178. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ (2015) Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372:933-943
179. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM (2005) Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002980
180. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Hausler M (2011) Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:1561-1569
181. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M (2014) Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis* 80:207-215
182. Klinger G, Chin CN, Otsubo H, Beyene J, Perlman M (2001) Prognostic value of EEG in neonatal bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 24:28-31
183. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, Klapper PE, Vincent A, Lim M, Carrol E, Solomon T (2012) Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect* 64:449-477
184. Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM (2019) Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J* 38:16-21
185. Knudtzen FC, Eikeland R, Bremell D, Quist-Paulsen E, Johansen IS, Solheim AM, Skarphédinsson S (2022) Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study. *Clin Microbiol Infect* 28:649-656
186. Kobas M, Bickle Graz M, Truttmann AC, Giannoni E, Meylan P, Asner SA (2018) Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Med Wkly* 148:w14627
187. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen A (2017) Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 59:1261-1268
188. Košiček R, Kristan B, Erčulj V, Kornhauser Cerar L, Petrovec M, Pokorn M, Spirovska A, Uršič T, Grosek Š (2023) Postnatal CMV Infection and Antiviral Treatment in Extremely Premature Infants: A 12-Year Retrospective Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 42:159-165
189. Krbkova L, Stroblova H, Bednarova J (2014) Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr*
190. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL (2013) Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med* 45:508-519

191. Kuo CY, Ku CL, Lim HK, Hsia SH, Lin JJ, Lo CC, Ding JY, Kuo RL, Casanova JL, Zhang SY, Chang LY, Lin TY (2022) Life-Threatening Enterovirus 71 Encephalitis in Unrelated Children with Autosomal Dominant TLR3 Deficiency. *J Clin Immunol* 42:606-617
192. Landau YE, Grisaru-Soen G, Reif S, Fattal-Valevski A (2011) Pediatric Neurologic Complications Associated With Influenza A H1N1. *Pediatr Neurol* 44:47-51
193. Lanzieri TM, Caviness AC, Blum P, Demmler-Harrison G (2022) Progressive, Long-Term Hearing Loss in Congenital CMV Disease After Ganciclovir Therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc* 11:16-23
194. LaRovere KL, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Kucukak S, Irby K, Kong M, Schwartz SP, Walker TC, Bembea MM, Wellnitz K, Havlin KM, Cvijanovich NZ, Hall MW, Fitzgerald JC, Schuster JE, Hobbs CV, Halasa NB, Singh AR, Mack EH, Bradford TT, Gertz SJ, Schwarz AJ, Typpo KV, Loftis LL, Giuliano JS, Jr., Horwitz SM, Biagas KV, Clouser KN, Rowan CM, Maddux AB, Soma VL, Babbitt CJ, Aguiar CL, Kolmar AR, Heidemann SM, Harvey H, Zambrano LD, Campbell AP, Randolph AG (2023) Changes in Distribution of Severe Neurologic Involvement in US Pediatric Inpatients With COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in 2021 vs 2020. *JAMA Neurol* 80:91-98
195. Lee EH, Winter HL, van Dijl JM, Metzemaekers JD, Arends JP (2012) Diagnosis and antimicrobial therapy of *Mycoplasma hominis* meningitis in adults. *Int J Med Microbiol* 302:289-292
196. Lee KY (2022) Rotavirus infection-associated central nervous system complications: clinicoradiological features and potential mechanisms. *Clin Exp Pediatr* 65:483-493
197. Levy C, Varon E, Picard C, Bechet S, Martinot A, Bonacorsi S, Cohen R (2014) Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in france. *Pediatr Infect Dis J* 33:1216-1221
198. Li XL, Han J, Yan ZR, Zhang BW, Wang HY (2021) Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *J Neurovirol* 27:638-643
199. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kociolek LK, Silvera VM, Boddaert N, Stivaros SM, Palasis S (2021) Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health* 5:167-177
200. Liu J, Tian W, Wang F, Teng W, Zhang Y, Tong C, Zhang C, Ju Y, Zhang B, Zhao S, Liu H (2015) Maternal onset de novo SH2D1A mutation and lymphocytic choriomeningitis virus infection in a patient with X-linked lymphoproliferative disease type 1: a case report. *Mol Med Rep* 11:3291-3294
201. Liu Z, Garcia Reino EJ, Harschnitz O, Guo H, Chan YH, Khobreakar NV, Hasek ML, Dobbs K, Rinchai D, Materna M, Matuozzo D, Lee D, Bastard P, Chen J, Lee YS, Kim SK, Zhao S, Amin P, Lorenzo L, Seeleuthner Y, Chevalier R, Mazzola L, Gay C, Stephan JL, Milisavljevic B, Boucherit S, Rozenberg F, Perez de Diego R, Dix RD, Marr N, Béziat V, Cobat A, Aubart M, Abel L, Chabrier S, Smith GA, Notarangelo LD, Mocarski ES, Studer L, Casanova JL, Zhang SY (2023) Encephalitis and poor neuronal death-mediated control of herpes simplex virus in human inherited RIPK3 deficiency. *Sci Immunol* 8:eade2860
202. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F (2009) Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*:CD001869
203. Lu Y, Zand R (2022) Characteristics of Lyme optic neuritis: a case report of Lyme associated bilateral optic neuritis and systematic review of the literature. *BMC Neurol* 22:113

204. Lukban MB, Chua-Macrohon BC, Salonga AM (2013) The Use of Intravenous Immunoglobulin in Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Acta Medica Philippina* 47
205. Madhok VB, Gagyor I, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F (2016) Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 7:Cd001942
206. Maraite N, Mataigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ (2009) Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*:131-133
207. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M (2007) Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002744
208. Mazur-Melewska K, Breńska I, Jończyk-Potoczna K, Kemnitz P, Pieczonka-Ruszkowska I, Mania A, Służewski W, Figlerowicz M (2016) Neurologic Complications Caused by Epstein-Barr Virus in Pediatric Patients. *J Child Neurol* 31:700-708
209. McGlacken-Byrne A, McCloskey C, Fisher A, Mullaney P (2021) Lyme neuroborreliosis causing unilateral cerebellitis presenting as horizontal nystagmus in a 7-year-old: an unusual presentation to an ophthalmology service. *J aapos* 25:250-252
210. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D (2012) Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 380:1703-1711
211. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Alves AC, Nigrovic LE (2013) The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 32:1026-1029
212. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE (2014) Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med* 7:14
213. Mickienė A, Pakalnienė J, Nordgren J, Carlsson B, Hagbom M, Svensson L, Lindquist L (2014) Polymorphisms in chemokine receptor 5 and Toll-like receptor 3 genes are risk factors for clinical tick-borne encephalitis in the Lithuanian population. *PLoS One* 9:e106798
214. Mitui MT, Tabib SM, Matsumoto T, Khanam W, Ahmed S, Mori D, Akhter N, Yamada K, Kabir L, Nishizono A, Soderlund-Venermo M, Ahmed K (2012) Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis* 54:964-967
215. Miyazaki M, Nishimura M, Toda Y, Saijo T, Mori K, Kuroda Y (2005) Long-term follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis successfully treated with intrathecal interferon alpha. *Brain Dev* 27:301-303
216. Moon J (2022) Rare genetic causes of meningitis and encephalitis. *Encephalitis* 2:29-35
217. Morello R, Martino L, Buonsenso D (2023) Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr* 35:184-192
218. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A (2022) Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤ 2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan. *J Clin Med* 11
219. Morissette G, Flamand L (2010) Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol* 84:12100-12109
220. Muttalib F, Papenburg J (2014) Absence of pleocytosis alone is insufficient to exclude encephalitis caused by herpes simplex virus in children. *J Clin Microbiol* 52:1022

221. Mutti C, Curti E, Ciliento R, Melpignano A, Florindo I, Zinno L, Sasso E, Parrino L, Pavesi G, Vaudano AE (2019) Herpes Simplex Virus 1 encephalitis with normal cerebrospinal fluid after brain radiotherapy in a patient with glioblastoma. A case report and review of literature. *Acta Biomed* 90:327-330
222. Naesens L, Muppala S, Acharya D, Nemegeer J, Bogaert D, Lee JH, Staes K, Debacker V, De Bleser P, De Bruyne M, De Baere E, van Gent M, Liu G, Lambrecht BN, Staal J, Kerre T, Beyaert R, Maelfait J, Tavernier SJ, Gack MU, Haerynck F (2022) GTF3A mutations predispose to herpes simplex encephalitis by disrupting biogenesis of the host-derived RIG-I ligand RNA5SP141. *Sci Immunol* 7:eabq4531
223. Naess H, Glad S, Storstein A, Rinaldo CH, Mork SJ, Myhr KM, Hirsch H (2010) Progressive multifocal leucoencephalopathy in an immunocompetent patient with favourable outcome. A case report. *BMC Neurol* 10:32
224. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, Safdieh JE, Kamenkovich E, Ostrow LW, Levy M, Greenberg B, Russman AN, Katzan I, Gardner CJ, Hausler M, Nau R, Saraya T, Wada H, Goto H, de Martino M, Ueno M, Brown WD, Terborg C, Gilden DH (2008) The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 70:853-860
225. Nagel MA, Gilden D (2013) Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol* 15:439-453
226. Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Shima T, Shimizu T, Okumura A (2023) A nationwide survey of adenovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev*
227. Nath S, Badhiwala JH, Alhazzani W, Nassiri F, Belley-Cote E, Koziarz A, Shoamanesh A, Banfield L, Oczkowski W, Sharma M, Sahlas D, Reddy K, Farrokhyar F, Singh S, Sharma S, Zytaruk N, Selim M, Almenawer SA (2017) Atraumatic versus traumatic lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 7:e014478
228. Neshige S, Iryo T, Ueno H, Maruyama H (2021) Extreme delta brush in anti-NMDAR encephalitis: Mimics and chameleons. *Epilepsia Open* 6:443-446
229. Ni J, Fang B, Xu H, Liu Y, Fang K, Li S (2023) Case report: Influenza A virus and Human herpesvirus 1 infection-associated acute encephalopathy in children with the mutations in the SLC25A19 and TICAM1 gene, respectively. *IDCases* 34:e01910
230. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R (2002) Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 110:712-719
231. Nitro L, Martino B, Fuccillo E, Felisati G, Saibene AM (2022) Lyme neuroborreliosis as a cause of sudden sensorineural hearing loss and facial palsy. *Clin Case Rep* 10:e6412
232. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong SJ, Whitley RJ, Kimberlin DW (2009) Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 46 Suppl 4:S22-26
233. Olivotto S, Basso E, Lavatelli R, Previtali R, Parenti L, Fiori L, Dilillo D, Zuccotti GV, Veggiotti P, Bova SM (2021) Acute encephalitis in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Eur J Paediatr Neurol* 34:84-90
234. Olli-Lahdesmaki T, Haataja L, Parkkola R, Waris M, Bleyzac N, Ruuskanen O (2010) High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol* 43:53-56
235. Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Arioiz F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, Parlak S, Gumeler E, Anlar B (2020) Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing

- Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol* 110:59-63
236. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T (2010) Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 9:1097-1105
 237. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM (2013) Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005133
 238. Pandey S, Rathore C, Michael BD (2016) Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd010247
 239. Park A, Suh S (2014) Respiratory syncytial virus-related encephalitis: magnetic resonance imaging findings with diffusion-weighted study: response to a "letter to the editor". *Neuroradiology* 56:433
 240. Pascual-Goñi E, Josa M, Launes C, Querol L, Del Cuerpo M, Bosch MA, Jordan I, Turón-Viñas E (2019) Excellent Response to Plasma Exchange in Three Patients With Enterovirus-71 Neurological Disease. *Front Neurol* 10:548
 241. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E (2018) Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr* 199:166-170
 242. Pata D, Buonsenso D, Turriziani-Colonna A, Salerno G, Scarlato L, Colussi L, Ulloa-Gutierrez R, Valentini P (2023) Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection: A Review of the Literature. *Children (Basel)* 10
 243. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, Raymond AA (2022) Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci* 43:1533-1547
 244. Peery HE, Day GS, Doja A, Xia C, Fritzler MJ, Foster WG (2013) Anti-NMDA receptor encephalitis in children: the disorder, its diagnosis, and treatment. *Handb Clin Neurol* 112:1229-1233
 245. Perilli L, Fetta M, Capponi M, Guido CA, Grosso S, Iannetti P, Spalice A (2023) Peripheral nervous system involvement in SARS-CoV-2 infection: a review of the current pediatric literature. *Front Neurol* 14:1134507
 246. Picone S, Mondì V, Di Palma F, Martini L, Paolillo P (2019) Neonatal Encephalopathy and SIADH during RSV Infection. *Am J Perinatol* 36:S106-s109
 247. Pinheiro G, de Souza RC, de Oliveira Azevedo VMG, Guimarães NS, Pires LG, Lemos SMA, Alves CRL (2023) Effects of intrauterine exposure to SARS-CoV-2 on infants' development: a rapid review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 182:2041-2055
 248. Polat M, Parlakay A, Tapisiz A (2023) A Case of Encephalitis Following Rotavirus Vaccine in an Infant. *Pediatr Infect Dis J* 42:e393-e394
 249. Pollak L, Klein C, Schiffer J, Flechter S, Rabey J (2001) Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache. A comparative study. *Headache* 41:79-83
 250. Poretti A, Benson JE, Huisman TA, Boltshauser E (2013) Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics* 44:127-141
 251. Priyal, Sehgal V, Kapila S, Taneja R, Mehmi P, Gulati N (2023) Review of Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *Cureus* 15:e38194
 252. Pulickal AS, Ramachandran S, Rizek P, Narula P, Schubert R (2013) Chorea and developmental regression associated with human herpes virus-6 encephalitis. *Pediatr Neurol* 48:249-251
 253. Quade A, Rostasy K, Wickström R, Aydin Ö F, Sartori S, Nosadini M, Knierim E, Kluger G, Korinthenberg R, Stüve B, Waltz S, Leiz S, Häusler M (2023) Autoimmune

- Encephalitis with Autoantibodies to NMDAR1 following Herpes Encephalitis in Children and Adolescents. *Neuropediatrics* 54:14-19
254. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME (2008) Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 5:47
 255. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A (2014) A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 19:133-139
 256. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, Thacker D, Webb R, Dickinson K, Bailey LC, Jhaveri R, Christakis DA, Bennett TD, Chen Y, Forrest CB (2022) Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics* 176:1000-1009
 257. Rastogi S, Gala F, Kulkarni S, Gavali V (2022) Neurological and Neuroradiological Patterns with COVID-19 Infection in Children: A Single Institutional Study. *Indian J Radiol Imaging* 32:510-522
 258. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, Yoong M, McCullagh H, Scott D, McMahon M, Thomas N, Taylor M, Illingworth M, McCrea N, Davies V, Whitehouse W, Zuberi S, Guthrie K, Wassmer E, Shah N, Baker MR, Tiwary S, Tan HJ, Varma U, Ram D, Avula S, Enright N, Hassell J, Ross Russell AL, Kumar R, Mulholland RE, Pett S, Galea I, Thomas RH, Lim M, Hacoheh Y, Solomon T, Griffiths MJ, Michael BD, Kneen R (2021) Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 5:631-641
 259. Reuter D, Schneider-Schaulies J (2010) Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med Microbiol Immunol* 199:261-271
 260. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R (2011) Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology* 411:288-305
 261. Ridha M, Jones DG, Lerner DP, Vytopil M, Voetsch B, Burns JD, Ramineni A, Raibagkar P (2021) The spectrum of Epstein-Barr virus infections of the central nervous system after organ transplantation. *Virology* 18:162
 262. Robertson WC, Jr., Clark DB, Markesbery WR (1980) Review of 38 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on the natural course of the disease. *Ann Neurol* 8:422-425
 263. Robinson LG, Chiriboga CA, Champion SE, Ainyette I, DiGrado M, Abrams EJ (2004) 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* 19:35-38
 264. Rocha ND, de Moura SK, da Silva GAB, Mattiello R, Sato DK (2023) Neurological sequelae after encephalitis associated with herpes simplex virus in children: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 23:55
 265. Rotbart HA, Webster AD (2001) Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 32:228-235
 266. Sakrani N, Almazrouei S, Mohan S, Ramsi M (2019) Adenovirus as a rare cause of acute necrotising encephalitis. *BMJ Case Rep* 12
 267. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T (2007) [Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments]. *Rinsho Shinkeigaku* 47:639-643
 268. Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, Marciano E, Dolce P, Portella G, Continisio GI, Di Costanzo P, Capone E, Coppola C, Capasso L, Raimondi F (2020) The Natural

- History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Front Pediatr* 8:217
269. Salonen O, Koshkiniemi M, Saari A, Myllylä V, Pyhala R, Airaksinen L, Vaheri A (1997) Myelitis associated with influenza A virus infection. *J Neurovirol* 3:83-85
 270. Samim MM, Dhar D, Goyal S, Dey T, Parvin N, Shah RD, Singh V, Chowdhury S, Lal BM, Varghese N, Gohel A, Chowdhury A, Chatterjee A, Siddiqui S (2022) AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *J Clin Neurol* 18:692-710
 271. Sánchez-Fauquier A, González-Galán V, Arroyo S, Rodà D, Pons M, García JJ (2015) Norovirus-associated encephalitis in a previously healthy 2-year-old girl. *Pediatr Infect Dis J* 34:222-223
 272. Sanchez-Torrent L, Trivino-Rodriguez M, Suero-Toledano P, Claret-Teruel G, Munoz-Almagro C, Martinez-Sanchez L, Jordan-Garcia I, Garcia-Garcia JJ (2010) Novel influenza A (H1N1) encephalitis in a 3-month-old infant. *Infection* 38:227-229
 273. Santos PCP, Holloway AJ, Custer JW, Alves T, Simon L (2022) Encephalitis and cytokine storm secondary to respiratory viruses in children: Two case reports. *Front Pediatr* 10:1049724
 274. Saravanos GL, King CL, Deng L, Dinsmore N, Ramos I, Takashima M, Crawford N, Clark JE, Dale RC, Jones CA, Wood NJ, Britton PN (2021) Respiratory Syncytial Virus-Associated Neurologic Complications in Children: A Systematic Review and Aggregated Case Series. *J Pediatr* 239:39-49.e39
 275. Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, Sittidetboripat N, Ghai S, Wilde H, Hemachudha T (2016) Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes* 9:95
 276. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, Smitka M, Leiz S, Kaiser O, Kraus V, van Baalen A, Skopnik H, Hartmann H, Rostasy K, Lucke T, Schara U, Hausler M (2013) Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol* 28:321-331
 277. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M (2022) Contemporary advances in antibody-mediated encephalitis: anti-LGI1 and anti-Caspr2 antibody (Ab)-mediated encephalitides. *Autoimmun Rev* 21:103074
 278. Shachar-Lavie I, Shorer M, Segal H, Fennig S, Ashkenazi-Hoffnung L (2023) Mental health among children with long COVID during the COVID-19 pandemic. *Eur J Pediatr* 182:1793-1801
 279. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA (2011) Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 128:1153-1160
 280. Shi T, Huang L, Chen Z, Tian J (2021) Characteristics of primary Epstein-Barr virus infection disease spectrum and its reactivation in children, in Suzhou, China. *J Med Virol* 93:5048-5057
 281. Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T (2019) A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 41:263-270
 282. Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J-i, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M (2011) Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain and Development* 33:512-517
 283. Siakantaris MP, Argyropoulos KV, Ioannou S, Papadopoulou V, Tzeletas G, Tsonis J, Dimitrakopoulou A, Yiannopoulou KG, Pangalis GA, Vaiopoulos G (2015) Cytomegalovirus meningoencephalitis after rituximab treatment for primary central nervous system lymphoma. *Neurologist* 19:35-37

284. Silva-Rosas C, Abudinén G, Quijada-Riquelme A, Angus-Leppan H (2023) Teaching NeuroImage: Cerebellar Atrophy Due to JC Virus Granule Cell Neuronopathy: A Clinical Syndrome Distinct From Classic PML. *Neurology* 101:e343-e344
285. Silver B, Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs R, Schmid DS, Gilden D (2012) Varicella zoster virus vasculopathy: a treatable form of rapidly progressive multi-infarct dementia after 2 years' duration. *J Neurol Sci* 323:245-247
286. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlgvist E, Forkman A, Fryden A, Lovgren K, Norlin K, et al. (1984) Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 2:707-711
287. Slotboom DEF, Peeters D, Groeneweg S, van Rijn-Klink A, Jacobs E, Schoenaker MHD, van Veen M (2023) Neurologic Complications of Rotavirus Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 42:533-536
288. Solomon T, Hart CA, Vinjamuri S, Beeching NJ, Malucci C, Humphrey P (2002) Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with interferon-alpha, ribavirin, and inosiplex. *J Child Neurol* 17:703-705
289. Soni N, Ora M, Singh R, Mehta P, Agarwal A, Bathla G (2023) Unpacking the CNS Manifestations of Epstein-Barr Virus: An Imaging Perspective. *AJNR Am J Neuroradiol* 44:1002-1008
290. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG (2010) Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 17:999-e957
291. Steininger J, Rossmann R, Geier CB, Leiss-Piller A, Thonhauser L, Weiss S, Hainfellner JA, Freilinger M, Schmidt WM, Eibl MM, Wolf HM (2021) Case Report: Meningoencephalitis With Thrombotic Occlusive Vasculopathy in a Young EBV-Naïve Boy Is Associated With a Novel SH2D1A Mutation. *Front Immunol* 12:747738
292. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN (2022) Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis* 35:461-467
293. Stonoga ETS, de Almeida Lanzoni L, Rebutini PZ, Permegiani de Oliveira AL, Chiste JA, Fugaça CA, Prá DMM, Percicote AP, Rossoni A, Nogueira MB, de Noronha L, Raboni SM (2021) Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2. *Emerg Infect Dis* 27:638-641
294. Studahl M (2003) Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 28:225-232
295. Sumner AJ (2009) Idiopathic brachial neuritis. *Neurosurgery* 65:A150-152
296. Takagi A, Ohfuji S, Nakano T, Kumihashi H, Kano M, Tanaka T (2022) Incidence of Mumps Deafness in Japan, 2005-2017: Analysis of Japanese Insurance Claims Database. *J Epidemiol* 32:21-26
297. Tanyeri Toker G, Kumbul YC, Cetinkol AE, Aslan H, Baba P, Oncel MY (2023) Is Gestational COVID-19 a Risk Factor for Congenital Hearing Loss? *Otol Neurotol* 44:115-120
298. Taquet M, Devinsky O, Cross JH, Harrison PJ, Sen A (2023) Incidence of Epilepsy and Seizures Over the First 6 Months After a COVID-19 Diagnosis: A Retrospective Cohort Study. *Neurology* 100:e790-e799
299. Tepe ZG, Yazıcı YY, Tank U, Köse LI, Özer M, Aytakin C, Belkaya S (2023) Inherited IRAK-4 Deficiency in Acute Human Herpesvirus-6 Encephalitis. *J Clin Immunol* 43:192-205
300. Terrier B, Hummel A, Fakhouri F, Jablonski M, Hugle T, Gasnault J, Sanson M, Martinez F (2007) [Progressive multifocal leukoencephalopathy in a non-AIDS patient: high efficiency of combined cytarabine and cidofovir]. *Rev Med Interne* 28:488-491

301. Tezer H, Kara A, Haliloglu G, Devrim I, Karli-Oguz K, Sul D (2008) Mycoplasma pneumoniae-associated transverse myelitis with unexpected rapid response to macrolide therapy: a case report. *Turk J Pediatr* 50:585-588
302. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ (2012) Encephalitis in children. *Arch Dis Child* 97:150-161
303. Thong WY, Han A, Wang SJ, Lin J, Isa MS, Koay ES, Tay SK (2017) Enterovirus infections in Singaporean children: an assessment of neurological manifestations and clinical outcomes. *Singapore Med J* 58:189-195
304. Thurner B, Spangenberg P, Kleines M, Blaum M, Scheithauer S, Hausler M (2007) Continuous intrathecal interferon alpha application in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 26:863
305. To TM, Soldatos A, Sheriff H, Schmid DS, Espinosa N, Cosentino G, Preas CP, Glaser CA (2014) Insights into pediatric herpes simplex encephalitis from a cohort of 21 children from the California encephalitis project, 1998-2011. *Pediatr Infect Dis J* 33:1287-1288
306. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T (2001) Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 24:54-59
307. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, Miike T, Sawaishi Y, Kimura H, Takashima H, Tohda Y, Mori K, Kato Z, Fukushima A, Nishio H, Nezu A, Nihei K (2003) Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev* 25:514-517
308. Toomey D, Phan TL, Nguyen V, Phan TT, Ogata M (2021) Retrospective case analysis of antiviral therapies for HHV-6 encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 23:e13443
309. Trevillyan JM, Mahony AA, McLean C, Hoy JF (2013) Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: a diagnostic and therapeutic challenge. *Antivir Ther* 18:257-261
310. Troendle M, Pettigrew A (2019) A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture. *BMC Infect Dis* 19:692
311. Tsiatsiou O, Papachristou S, Papadimitriou E, Michailidou E, Chatzidimitriou D, Papa A, Doulioglou V, Karyda S, Antachopoulos C, Roilides E (2020) Epstein-Barr Encephalitis in a Child with Congenital Human Immunodeficiency Virus Infection: A Case Report Calling for No Forgetfulness. *Curr HIV Res* 18:63-66
312. Utzig N, Friedrich B, Burtzlaff C, Lauffer H (2003) [Polio-like myelitis due to Coxsackie-Virus B 3: Course under treatment with pleconaril]. *Klin Padiatr* 215:286-287
313. Valderas C, Méndez G, Echeverría A, Suarez N, Julio K, Sandoval F (2022) COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner. *World J Pediatr* 18:373-382
314. Vayalumkal JV, Soraisham AS, Abou Mehrem A, Ghosh A, Dunn JKE, Fonseca K, Zhou H, Berenger BM, Chan ES, Brundler MA, Lin YC, Evans DH, Rousso S, Kuret V, Conly JM (2023) Congenital SARS-CoV-2 Infection in Two Neonates with Confirmation by Viral Culture of the Placenta in One Case. *Viruses* 15
315. Velissaris D, Pintea M, Pantzaris N, Spatha E, Karamouzou V, Pierrakos C, Karanikolas M (2018) The Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Meningitis: A Literature Review. *J Clin Med* 7
316. Vengalil A, Nizamutdinov D, Su M, Huang JH (2023) Mechanisms of SARS-CoV-2-induced Encephalopathy and Encephalitis in COVID-19 Cases. *Neurosci Insights* 18:26331055231172522

317. Verbakel JY, MacFaul R, Aertgeerts B, Buntinx F, Thompson M (2014) Sepsis and meningitis in hospitalized children: performance of clinical signs and their prediction rules in a case-control study. *Pediatr Emerg Care* 30:373-380
318. Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, van Loon AM, Boivin G, de Vries LS (2008) Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 64:266-273
319. Vidal LR, de Almeida SM, Cavalli BM, Dieckmann TG, Raboni SM, Salvador GLO, Pereira LA, Rotta I, Nogueira MB (2019) Human adenovirus meningoencephalitis: a 3-years' overview. *J Neurovirol* 25:589-596
320. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, Benachi A, De Luca D (2020) Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications* 11:3572
321. von Stülpnagel C, Winkler P, Koch J, Zeches-Kansy C, Schöttler-Glas A, Wolf G, Niller HH, Staudt M, Kluger G, Rostasy K (2016) MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 20:45-52
322. Wang GF, Li W, Li K (2010) Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 23:305-311
323. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A (2012) Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002744
324. Watanabe M, Suyama K, Hashimoto K, Sato M, Ohara S, Abe Y, Kawasaki Y, Yamaguchi S, Saijo M, Hosoya M (2013) Mumps virus-associated acute encephalopathy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 28:243-245
325. Watson L, Pang YM, Mitchell S, Dodgson A (2008) Mycoplasma hominis Meningitis in a 24 Week Premature Neonate: Case Report and Short Literature Review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 13:251-254
326. Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, Baumann M, Bertolini A, Häusler M, Knierim E, Reiter-Fink E, Breu M, Sönmez Ö, Della Marina A, Peters R, Lechner C, Piepkorn M, Roll C, Höftberger R, Leypoldt F, Reindl M, Rostásy K (2020) Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7
327. Wei TT, Hu ZD, Qin BD, Ma N, Tang QQ, Wang LL, Zhou L, Zhong RQ (2016) Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e3079
328. Whitley RJ, Yeager A, Kartus P, Bryson Y, Connor JD, Alford CA, Nahmias A, Soong SJ (1983) Neonatal herpes simplex virus infection: follow-up evaluation of vidarabine therapy. *Pediatrics* 72:778-785
329. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ (1986) Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 314:144-149
330. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, Dankner W, Spector SA, Starr S, Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford C, Jr., Soong S, Zhou XJ, Sherrill L, FitzGerald JM, Sommadossi JP (1997) 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* 175:1080-1086
331. Whitley RJ (2012) The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clin Perinatol* 39:69-81
332. Wildenbeest JG, van den Broek PJ, Benschop KS, Koen G, Wierenga PC, Vossen AC, Kuijpers TW, Wolthers KC (2012) Pleconaril revisited: clinical course of chronic

- enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility. *Antivir Ther* 17:459-466
333. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE (2012) Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *J Child Neurol* 27:1426-1436
334. Wu PH, Lee CY, Huang JY, Yang SF, Shih CP (2022) The correlation between neonatal parameters and late-onset inner ear disorders in congenital cytomegalovirus infection: a 10-year population-based cohort study. *Clin Otolaryngol* 47:107-114
335. Xu X, Bergman P, Willows T, Tammik C, Sund M, Hokfelt T, Soderberg-Naucler C, Varani S (2012) CMV-associated encephalitis and antineuronal autoantibodies--a case report. *BMC Neurol* 12:87
336. Yamamoto D, Uchiyama T, Sugiyama T, Sato K, Shimizu T, Ohashi T (2013) An adult case of mumps-associated encephalitis/encephalopathy successfully treated with steroid pulse therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 53:839-842
337. Yelehe-Okouma M, Czml-Garon J, Pape E, Petitpain N, Gillet P (2018) Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol* 32:252-260
338. Yeom JS, Kim YS, Seo JH, Park JS, Park ES, Lim JY, Woo HO, Youn HS, Choi DS, Chung JY, Han TH, Park CH (2015) Distinctive pattern of white matter injury in neonates with rotavirus infection. *Neurology* 84:21-27
339. Yu CW, Zhu XF, Huang C, Meng HD, Cao XG (2023) Case report: A toxoplasmic encephalitis in an immunocompromised child detected through metagenomic next-generation sequencing. *Front Public Health* 11:1247233
340. Yu J, Lv Y, Luo Y, Fang Y, Chen J (2023) One Case of Epstein-Barr Virus Encephalitis from Pediatric Crohn's Disease After 6-Mercaptopurine and Infliximab Treatment. *Dig Dis Sci* 68:1653-1655
341. Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N (2022) Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci* 33:397-412
342. Zeng H, Wen F, Gan Y, Huang W (2012) MRI and associated clinical characteristics of EV71-induced brainstem encephalitis in children with hand-foot-mouth disease. *Neuroradiology* 54:623-630

Versionsnummer:	5.0
Erstveröffentlichung:	06/2015
Überarbeitung von:	03/2024
Nächste Überprüfung geplant:	03/2029

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!**