

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Virale Meningoenzephalitis

Entwicklungsstufe: S1

**Federführend:
Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt**

**Herausgegeben von der der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte/Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten/der Patientin und seiner/ihrer Erkrankungen vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 7.0

Vollständig überarbeitet: 9. Januar 2025

Gültig bis: 8. Januar 2030

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Meyding-Lamadé U. et al., Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, 2025; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

meyding-lamade.uta@khnw.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

- Eine dänische Beobachtungsstudie analysierte 1066 Fälle viraler Meningitis bei 1045 Pat. Bei Aufnahme waren Kopfschmerzen eines der häufigsten Symptome (95 % der Episoden), gefolgt von Fieber in der Anamnese oder dem Vorliegen von Fieber (71 %), Hyperakusis oder Photophobie (67 %) und Nackensteifheit (36 %). Nur 28 % hatten die typische Trias aus Kopfschmerzen, Nackensteifheit und Hyperakusis oder Photophobie. Bei 419 (39 %) Fällen wurden Enteroviren (EV), bei 171 (16 %) Fällen wurde HSV-2, bei 162 (15 %) Fällen wurde VZV nachgewiesen. In 31 (3 %) Fällen wurden verschiedene Viren gleichzeitig nachgewiesen und bei 283 (27 %) konnte kein Erreger identifiziert werden. Zusammenfassend zeigt sich, dass das Ergebnis einer viralen Meningitis bei Pat. mit unterschiedlicher Ätiologie ähnlich war, einschließlich derjenigen mit vermuteter viraler Meningitis, aber ohne identifizierten Erreger (Petersen et al. 2023).
- Im Mai 2023 sind vermehrt Fälle von Echovirus-11 (E11) bei Neugeborenen in Frankreich gemeldet worden, 7 (n = 9) Neugeborene sind an den Folgen der Infektion verstorben. Nach Bekanntgabe durch die WHO haben weitere EU-Mitgliedsstaaten (England, Kroatien, Spanien, Schweden, Nordirland) Fälle von E-11 gemeldet. Echoviren gehört zur Gruppe der Enteroviren und können bei Neugeborenen schwere Krankheitsbilder wie Meningitis, Sepsis, Myokarditis oder ein fulminantes Leberversagen auslösen (WHO 2023; <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON474>).
- Seit Mai 2022 kam es vermehrt zu Fällen von humanen Affenpocken (Monkey pox (MPXV)) außerhalb Afrikas, im Juli 2022 wurden hMPXV durch die WHO zu einer wieder auftretenden globalen Gesundheitsbedrohung erklärt. Allein in Deutschland sind 2022 3671 Fälle und 2023 16 Fälle an das RKI übermittelt worden (Stand 08/2023). Die Übertragung im aktuellen Ausbruchsgeschehen erfolgt vorwiegend sexuell, auch wenn andere Übertragungswege möglich sind. Seit Juli 2022 werden Impfungen für Männer mit häufig wechselnden Sexualpartnern angeboten.
- Das Medikamentenspektrum für Viruskrankheiten wurde in den letzten Jahren erweitert. Zu nennen sind die Neuraminidasehemmer mit Wirksamkeit bei Orthomyxoviren (Zanamivir (inhalativ), Oseltamivir (oral) und Peramivir (i.v.)), die Breitspektrum-Antiherpetika Adefovir (auch gegen HIV und HBV wirksam) sowie Lobucavir. Allerdings liegt für keines der genannten Präparate bislang eine kontrollierte Studie über die Wirksamkeit bei viralen Meningoenzephalitiden vor.

- Für die Therapie der durch Influenzaviren bedingten ZNS-Infektionen können ausschließlich mit Neuraminidasehemmern klinisch wirksame Medikamente eingesetzt werden (CDC 2009; RKI 2018). Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir blockieren die Aktivität der viralen Neuraminidase und damit die Freisetzung neu gebildeter Viren. Sie wirken sowohl gegen Influenza-A- als auch gegen Influenza-B-Viren. Resistenzbildungen gegen Neuraminidasehemmer treten bisher selten auf, sind abhängig vom viralen (Sub)typ und treten dann im Allgemeinen nur im Rahmen einer unterdosierten oder länger verabreichten Therapie, z. B. im Rahmen einer schweren Erkrankung, auf. Die Empfindlichkeit der zirkulierenden Virusstämme wird im Rahmen nationaler und internationaler Surveillance-Systeme überwacht.
- PCR-Paneldiagnostik und NG-Sequencing finden zunehmend Eingang in die Routinediagnostik bei unklaren ZNS-Infektionen.
- Für die Differenzialdiagnostik zwischen bakteriellen und viralen Meningoenzephalitiden bietet sich die Bestimmung der Procalcitonin-Konzentration im Serum an; sie ist nur bei bakteriellen Erkrankungen erhöht. Neben dem Procalcitonin im Serum ist das Laktat im Liquor für die Differenzierung „viral – bakteriell“ gut geeignet, hier steht jetzt auch eine „Point of care“-Bestimmungsmöglichkeit zur Verfügung. Die Erregerdiagnostik wird über den Liquor (Lumbalpunktion) meist mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt.
- Differenzialdiagnostisch muss die Abgrenzung zur Autoimmunenzephalitis beachtet werden. Diese ist besonders dann herausfordernd, wenn weder ein kausales Virus noch ein relevanter Antikörper (z. B. anti-NMDA-Rezeptor/-CASPR2/-LGI1) detektiert werden kann (Granerod et al. 2010; Graus et al. 2016).
Ferner kann eine Autoimmunenzephalitis durch eine primäre virale Enzephalitis getriggert werden. Dies wurde z. B. für den Zusammenhang von HSV-1-Enzephalitis und anti-NMDA-Rezeptor-AK-positiver Enzephalitis beschrieben (Armangue 2015).
- Ungewöhnliche Erreger viraler Meningoenzephalitiden werden in westlichen Ländern zunehmend häufiger gefunden – u. a. das Dengue-Virus aus der Familie der Flaviviridae, das Nipah-Virus aus der Familie der Paramyxoviren, das West-Nil-Virus (WNV) und das Japanische Enzephalitis-B-Virus (JEV) aus der Familie der Flavi-Viren sowie das Toskana-Virus (Phleboviren).
- Tollwut stellt weltweit nach wie vor mit geschätzt jährlich 60.000 Todesfällen die zehnthäufigste Infektionskrankheit dar, wobei die Dunkelziffern in Afrika und Asien hoch sind (WHO.int). In vielen tropischen Ländern ist die Tollwut endemisch. Außerdem muss weltweit mit dem Risiko einer Infektion durch Kontakt mit Fledermäusen und Flughunden gerechnet werden. In Deutschland stehen zwei Totimpfstoffe zur Verfügung.
- „Polio-like“-Erkrankungen werden am häufigsten durch Enteroviren (EV-68, EV-71, EV-88) verursacht. Infektionen, verursacht durch das Japanische Enzephalitis-Virus, das FSME-Virus, Parechoviren, SARS-CoV-2 oder das Zika-Virus führen in den seltensten Fällen zu „Polio-like“-Erkrankungen.

- Ebola: 2021 und 2022 wurden im Kongo wieder Fälle von Ebola gemeldet, aufgrund der hohen Sterblichkeit sind die Ausbrüche limitiert. Der letzte Ebola-Ausbruch 2022/2023 geht auf das Sudan-Ebolavirus zurück, von 20.9.2022 bis 10.1.2023 wurden in den westlichen und zentralen Regionen Ugandas über 160 Menschen infiziert mit 77 Todesfällen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der Verdacht auf eine Virusenzephalitis basiert auf Anamnese/Fremdanamnese, klinischer Untersuchung und der Untersuchung des Liquors sowie auf dem Erregernachweis (gemäß den Leitlinien in der Liquordiagnostik der DGLN (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie)).
- Serologie sowie molekulare Methoden, wie PCR- oder Panel-Diagnostik aus Liquor, sind Bestandteil der Diagnostik bei ZNS-Infektionen.
- Beim enzephalitischen Syndrom sind die MRT-Untersuchung und EEGs indiziert. Die CCT ist für die frühe Diagnose unzureichend und hat lediglich einen Stellenwert als Screening-Test.
- Bei enzephalitischer Symptomatik und dem Verdacht auf eine Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis muss die i.v.-Gabe von Aciclovir unmittelbar begonnen werden. Bei Pat. mit Hirndruckzeichen oder anderen Kontraindikationen gegen eine Lumbalpunktion sollte beim klinischen Verdacht auf eine Herpesenzephalitis ohne Liquordiagnostik unverzüglich mit Aciclovir begonnen werden.
- Aciclovir kann auch bei der Zosterenzephalitis eingesetzt werden, Ganciclovir und Foscarnet bei der Zytomegalievirus-(CMV-)Enzephalitis. Eine Wirksamkeit von Kortikoiden als begleitende Therapie ist nicht erwiesen.
- An eine autoimmun bedingte Enzephalitis, bspw. mit Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren und andere, sollte bei fehlendem Erregernachweis gedacht werden.
- Pat. mit akuten viralen Enzephalitiden sollten auf der Intensivstation betreut werden.
- Die blande Virusmeningitis soll symptomatisch antipyretisch und analgetisch behandelt werden.

Inhalt

1	Einleitung	7
1.1	Definition des Gesundheitsproblems.....	7
1.2	Klassifikation der Krankheitsbilder.....	9
1.3	Epidemiologie.....	11
2	Diagnostik	12
3	Therapie	17
3.1	Allgemeine Therapieprinzipien	17
3.2	Spezielle Therapie	18
4	Besonderheiten für die Schweiz und Österreich	28
5	Expertengruppe	28
6	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	29
7	Finanzierung	30
8	Methodik der Leitlinienentwicklung	30
8.1	Zusammensetzung	30
8.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	30
8.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	30
	Literatur	31

1 Einleitung

1.1 Definition des Gesundheitsproblems

Die virale Enzephalitis ist eine potenziell folgenschwere neurologische Erkrankung, die während der akuten Erkrankung mit erheblicher Morbidität einhergeht und oft durch anhaltende neurologische Defizite kompliziert wird. Historisch gesehen, wurde nur bei etwa der Hälfte aller Fälle von Enzephalitis eine Ursache identifiziert. Jüngste Fortschritte bei molekularen Tests und die Identifizierung einer schnell wachsenden Zahl von Autoimmunerkrankungen haben die Beurteilung und Behandlung von Enzephalitis erheblich beeinflusst. Bei immunologisch kompetenten Pat. werden virale Enzephalitiden in den gemäßigten Breiten hauptsächlich durch eine kleine Gruppe von Viren ausgelöst: Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Mumps-, Masern- und Enteroviren (EV). HSV-1 und EV kommen auch bei Kindern häufig vor; VZV-Enzephalitis ist nach der allgemeinen pädiatrischen Impfung selten geworden. Bei Kindern und jungen Erwachsenen machen Autoimmunerkrankungen wie die Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-(NMDAR-)Antikörper-Enzephalitis etwa 20–30 % der Fälle aus, obwohl sie in jedem Alter auftreten können.

Die Prognose hängt wesentlich von der Art des Erregers ab, zudem vom Allgemeinzustand und Alter des Pat. Die Herpes-simplex-Virusenzephalitis (HSVE) verläuft unbehandelt in 70 von 100 Fällen tödlich. Unter virustatischer Therapie beträgt die Letalität zwischen 20–30 %. Eine französische retrospektive Kohortenstudie analysierte Mortalität und eine erneute stationäre Aufnahme aller an HSVE erkrankten Pat. zwischen 2015–2022. Innerhalb von sechs Monaten nach der initialen HSVE kam es in 10,1 % der Fälle zu einer wiederholten Aufnahme. Insgesamt verstarben 16,5 % aller Pat., intensivpflichtige Pat. verstarben in 20,8 % der Fälle (Sauvage et al. 2024).

Einige in Europa seltene Viruskrankheiten wie Tollwut (Rabies), West-Nil-Enzephalitis (WNE) und die Japanische Enzephalitis B (JEV) haben bei fehlender spezifischer Therapie eine hohe Sterblichkeit (Solomon et al. 2003; Maschke 2020; Meyding-Lamadé & Craemer 2023; Bloch et al. 2023). Zunehmend durch Migration und Auslandsreisen treten auch in Europa Fälle von viralen Erkrankungen wie bspw. durch das Zika-Virus (ZIKV) auf.

Für Viren der Familie der Herpesviridae sind Virustatika (Aciclovir) vorhanden, bei anderen Viruserkrankungen wie EV oder WNV, für die keine wirksame antivirale Therapie verfügbar ist, ist eine unterstützende Behandlung erforderlich.

Neben direkten erregerbedingten Schäden kann es zu sekundären, immunologisch verursachten Pathologien kommen. Hierzu gehören z. B. Vaskulitiden, aber auch autoimmunvermittelte Enzephalitiden. So kann die Anti-NMDAR-Antikörper-Enzephalitis, die häufigste Antikörper-assoziierte Enzephalitis, durch verschiedene Erreger, darunter HSVE, ausgelöst werden. Eine sekundäre Autoimmunenzephalitis tritt Wochen bis Monate nach der Infektion auf und sollte bei Pat. in Betracht gezogen werden, die trotz Aciclovir-Therapie neue oder fortschreitende

Symptome entwickeln. Eine Immuntherapie ist angezeigt, wenn eine Autoimmunenzephalitis bestätigt oder für wahrscheinlich gehalten wird. Die akute transverse Myelitis (ATM) ist häufiger immunvermittelt als eine direkt erregervermittelte Erkrankung. Vor allem bei Influenzaviren, Mykoplasmen und Adenoviren vermutet man, dass ein großer Anteil post- oder parainfektöser Natur ist.

Eine besondere Herausforderung stellen Pat. dar, bei denen die Ursache der Enzephalitis nicht festgestellt werden kann. Die diagnostische Eingrenzung kann durch zusätzliche Untersuchungen – z. B. Verlaufs-MRTs des Gehirns, wiederholte Lumbalpunktionen, eine Tumorsuche bei V.a. paraneoplastische Syndrome verbessern und dann gegebenenfalls zu einer empirischen immunmodulatorischen Behandlung bei V.a. eine Antikörper-negative Autoimmunenzephalitis führen. Eine Next-Generation-Sequenzierung (NGS) aus Liquor, Blut oder anderen relevanten Materialien sollte zur Identifizierung neuer oder unerwarteter Krankheitserreger in Betracht gezogen werden. Bei V.a. eine Autoimmunenzephalitis und fehlendem AK-Nachweis sollte die immunhistologische Diagnostik in einem Speziallabor erfolgen. Schließlich kann bei einer fokalen Läsion im MRT – insbesondere bei Kontrastmittelaufnahme und/oder im Kontext einer Immunschwäche – eine Gehirnbiopsie von Nutzen sein.

Das rasante Entdeckungstempo im Bereich der autoimmunen Enzephalitis und die Entwicklung fortschrittlicher molekularer Tests wie NGS haben die Diagnose und die Ergebnisse bei Pat. mit Enzephalitis verbessert. Es fehlen weiterhin wirksame Behandlungsmöglichkeiten für virale Erreger, die nicht zur Herpesgruppe gehören.

Ob eine immunvermittelte Enzephalopathie bzw. Enzephalitis oder eine erregervermittelte Enzephalitis vorliegt, ist nicht immer leicht bzw. möglich zu unterscheiden. Man vermutet mittlerweile für eine zunehmende Anzahl an Pathogenen, dass sie im Rahmen einer direkten Infektion Immunmechanismen triggern, die zur Synthese von Autoantikörpern führen. Dies ist für das Auftreten einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nach HSVE erwiesen.

Generell gilt, dass eine rasche Diagnosestellung und Einleitung entsprechender Therapiemaßnahmen – sofern vorhanden – einen günstigen Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben (Steiner et al. 2010; Maschke 2020; Meyding-Lamadé & Craemer 2023).

Die Entwicklung neuer bildgebender (MRT) und molekularbiologischer (z. B. PCR) Diagnostikverfahren brachte erhebliche Fortschritte für die Identifizierung viraler ZNS-Erkrankungen und die Etablierung kausaler Therapieverfahren. Die selektiven Neuraminidasehemmer (De Clerq 2002) eröffneten neue therapeutische Optionen für Krankheiten durch Orthomyxoviren (Rotbart 2000). Peramivir für eine i.v.-Anwendung ist nur über die Auslandsapothekende erhältlich.

1.2 Klassifikation der Krankheitsbilder

Die virale Meningitis geht mit Kopfschmerz, Übelkeit, manchmal auch Erbrechen, Nackensteife sowie Licht- und Lärmscheu einher. Neurologische Herdzeichen und Bewusstseinsstörungen gehören nicht zum Krankheitsbild. Die Liquorzellzahl ist erhöht (< 1000 Zellen pro μl). Liquor-Protein und -Laktat steigen nur leicht an oder bleiben im Normalbereich. Die akute Symptomatik klingt auch ohne Therapie nach Tagen bis wenigen Wochen ab.

Die akute virale (Meningo-)Enzephalitis ist durch quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen und oft, aber nicht obligatorisch, durch neurologische Herdsymptome wie Paresen, Aphasien, fokale oder generalisierte Anfälle charakterisiert. Der Meningismus kann fehlen. Typischerweise geht der (Meningo-)Enzephalitis eine Allgemeinkrankheit (Röteln, Masern, Mumps, Varizellen, Exanthema subitum (Dreitagefieber), Ringelröteln) oder ein Prodromalstadium (HSV-Enzephalitis, FSME, Enteroviruserkrankungen einschließlich der Poliomyeloenzephalitis) voraus. Teilweise können die Zeichen der Primärinfektion auch Tage bis Wochen zurückliegen.

Die wichtigsten in Europa vorkommenden viralen Meningitiden und Meningoenzephalitiden und ihre Erreger sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Akute und subakute neurologische Syndrome durch virale Erreger (die in Mitteleuropa besonders relevanten Erreger sind fettgedruckt)

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
Aseptische Meningitis	Kopf-/Nackenschmerzen, Fieber, Meningismus, Licht-/Lärmscheu, Abgeschlagenheit, Myalgien	Coxsackievirus , Echovirus, Adenovirus, HSV-2 , VZV , Phlebovirus (Toskana-Fieber/Italien), Polioviren, Masern, FSME , Mumps , EBV, Röteln, Enteroviren, u. a. Enterovirus 71, HIV , Parvovirus B19, HHV-6, Dengue-Virus
Meningoenzephalitis	wie aseptische Meningitis; zusätzlich: Vigilanzstörungen, delirante Syndrome, epileptische Anfälle, Aphasie, Apraxie, Hemiparesen, kognitive Störungen. Komplikationen: Status epilepticus, Hirnödem, extrapyramidalmotorische Störungen/ Bewegungsstörungen	HSV , VZV , Adenoviren, FSME , Masern, CMV , Rabies, Enteroviren, u. a. Enterovirus 71 , Vaccinia, HIV , Lassavirus, Japanische Enzephalitis (JBV), West-Nil-Virus, Polioviren, Hantaviren
Enzephalopathie	chronisch: demenzieller Abbauprozess. (Sub)akut: Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Bewusstseinsstörung	HIV , Polyomaviren (JCV), Gelbfieber, Hepatitis C, Lassavirus

Syndrom	Klinische Symptome	Mögliche Erreger
Hämorrhagisches Fieber (mit ZNS-Beteiligung)	Fieber, Kopf-, Bauch-, Muskelschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Schock, Nierenversagen, Meningismus, zerebrale Anfälle, Bewusstseinsstörungen, Zeichen der Koagulopathie	Hantaviren (z. B. Hantaan-, Puumalavirus), Filoviren (Marburg- und Ebolavirus)
Hirnnervenpareesen	Ausfall einzelner Hirnnerven	VZV, HSV, CMV, HIV, FSME , Mumps, Polioviren, Hepatitis-C-Virus
Augenbeteiligung	z. B. Chorioretinitis mit Sehstörungen und ggf. Augenschmerzen	CMV, HSV, VZV
Slow-virus-Infektion des ZNS	Wesensänderungen, Myoklonien und Krampfanfälle, choreoathetoide Bewegungsstörungen, hohe Mortalität	Masernvirus, Rubellavirus

Tabelle 2 zeigt die klinischen Kriterien anhand des Konsenspapiers des Internationalen Enzephalitis-Konsortiums (Venkatesan et al. 2013)

Tabelle 2

Hauptkriterien (Hauptkriterium)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderter Bewusstseinsgrad, Persönlichkeitsveränderungen oder psychiatrische Manifestation (Lethargie) > 24 h ohne alternative Ursache ▪ keine alternative Diagnose
Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber (≥ 38 °C). innerhalb von 72 Stunden vor bzw. nach Erstvorstellung ▪ epileptische Anfälle, die nicht durch eine vorbestehende Epilepsie erklärbar sind ▪ neue fokalneurologische Zeichen ▪ WBC (Liquor) ≥ 5 mm³ ▪ bildgebende Auffälligkeiten, die für eine Enzephalitis sprechen und gegenüber einer Vorbildgebung neu sind bzw. akut erscheinen ▪ abnormales EEG, das mit einer Enzephalitis vereinbar und nicht durch eine anderweitige Ursache erklärbar ist

Legende: EEG = Elektroenzephalographie; MRT = Magnetresonanztomographie; WBC = Anzahl weiße Blutkörperchen (White Blood Count)

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der viralen ZNS-Infektionen liegt in den USA mit 10–20/100.000 deutlich höher als die der bakteriellen Meningitis (Hammer 1992; Rotbart 2000). In gemäßigten klimatischen Regionen liegt die Inzidenz viraler Enzephalitiden vermutlich zwischen 3,5 und 7,5 Fällen/100.000, wobei die höchste Inzidenz bei jungen und älteren Menschen auftritt. Epidemien sind hiervon ausgeschlossen (Boucher et al. 2017; Said & Kang 2023). Zu den häufigsten Erregern zählen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echoviren), gefolgt von Mumpsvirus, Arboviren (Flavi-, Bunya- und Alpha-Viren), Herpesviren, HIV und dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV). Die Epidemiologie bestimmter viraler Infektionen hat sich im Laufe der Zeit verändert. Aktive Impfungen haben zu einem Rückgang der Inzidenzen geführt, bspw. hat die aktive Mumpsimpfung seit 1980 zu einem deutlichen Rückgang der Mumps-Meningoenzephalitis geführt. Andererseits werden EBV- und CMV-Enzephalitis häufiger beobachtet, da sie bei immungeschwächten Personen wie AIDS-, Transplantations- und Chemotherapiepat. auftreten. Weitere wichtige epidemiologische Faktoren sind Jahreszeit, Geografie und die Exposition gegenüber Tieren oder Insekten. Aufgrund dessen weisen virale Enzephalitiden eine regional unterschiedliche Inzidenz und ein variierendes Erregerspektrum auf. Arboviren (u. a. Zika-Virus, West-Nil-Virus, Dengue-Virus) verursachen vorwiegend in den Sommermonaten virale Infektionen, wenn bspw. Stechmücken aktiv sind. Die Aktivität von Stechmücken wie auch von Zecken ist jedoch nicht auf bestimmte Jahreszeiten begrenzt. Bspw. hat man herausgefunden, dass sich *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* der Umgebung und Umgebungstemperatur anpassen und auch in kälteren Zonen überwintern können (Mercier et al. 2022; Bellone 2020; Heitmann 2018). In Nordamerika spielen Arboviren eine größere Rolle als in Europa. Hier sind die Infektionen durch das FSME-Virus von besonderer Bedeutung. Im Jahr 2022 verursachte das FSME-Virus in Deutschland 565 Erkrankungsfälle, 2023 474 Erkrankungsfälle, bis Mitte Juli 2024 wurden schon 268 Fälle gemeldet (<https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>), in Österreich waren es 2023 109, in der Schweiz für das Jahr 2023 245 Fälle. Für die Rötelnvirus-assoziierte Enzephalitis wird hier nur eine Zahl von 1/24.000 angegeben (Meyding-Lamadé et al. 2004), 2023 wurden 5 Rötelnfälle und 2024 10 Rötelnfälle gemeldet. Mit Einführung der Impfpflicht 2020 sind die Fallzahlen von Masernerkrankungen auf einem niedrigen Niveau, 2022 waren es 15 Fälle, 2023 79 und 2024 632 Erkrankungsfälle. Der Anstieg der Fallzahlen könnte auf den fehlenden Impfschutz Geflüchteter zurückzuführen sein.

Die HSVE ist mit ca. 1–3 Erkrankungen pro 1 Million die häufigste sporadische Enzephalitis in Westeuropa. Einzelfälle wurden nach Schutzimpfungen (Cholera, Pertussis) beobachtet. Die Rabies (Tollwut) mit den Tierreservoirs Füchse, Hunde und Fledermäuse gilt bei uns als überwunden; weltweit sterben jährlich noch etwa 55.000 Menschen an der Tollwut. Es gibt jedoch Tollwutviren in einheimischen Fledermäusen, die zu Infektionen und ZNS-Erkrankungen des Menschen führen können. Da die Inkubationszeit der Erkrankung sehr variabel ist, besteht bei Immigrantinnen/Immigranten (in Abhängigkeit von ihrer Herkunftsregion) die Möglichkeit, dass die Krankheit noch Monate nach der Einwanderung manifest wird.

Zur Häufigkeit von Virusmanifestationen bei Immundefizienz werden folgende Zahlen angegeben (Brodt et al. 2000): HSV mit nekrotisierenden Hauterscheinungen (selten Enzephalitis) 4,0 %; VZV-Komplikationen (Zoster, seltener Enzephalitis) 4,8 %; progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) 1,8 %; CMV-Retinitis und -Enzephalitis 3,2 % der Betroffenen.

Die Epidemiologie verändert sich ständig mit der Entwicklung neuer Therapeutika und der Entstehung oder dem Wiederauftauchen von Krankheitserregern durch die Veränderung der Umwelt oder der menschlichen Aktivitäten sowie der Risikoexposition.

2 Diagnostik

An eine Virusinfektion als Ätiologie eines akuten oder subakuten ZNS-Prozesses ist vor allem bei folgenden anamnestischen Fakten zu denken:

- Umgebungsfälle von Viruserkrankungen (Mumps, Varizellen, Polio),
- Zeckenstiche (FSME), Insektenstiche (andere Arbovirus-Erkrankungen) oder Tierbisse (Rabies),
- Zugehörigkeit zu AIDS-Risikogruppen,
- Behandlung mit Blut- oder Blutprodukten, Organtransplantation (HIV, CMV, Parvovirus B19),
- krankheitsbedingte oder therapeutische Immunsuppression (CMV, JCV, VZV, HHV-6, EBV, HSV-1 u. -2), beispielsweise EV-71 unter Therapie mit anti-CD20-Antikörpern,
- Auslandsaufenthalte (weltweit verbreitet: Rabies-, Dengue-Virus; Italien: Toskana-Virus; Mittelmeerbereich: West-Nil-Virus; Südostasien: Japanische Enzephalitis und Nipah-Virusinfektionen; Nord- und Mittelamerika: West-Nil-Virus, verschiedene Alpha-Virus-Enzephalitiden; Zentral- und Westafrika: Lassavirus).

Die Diagnostik stützt sich auf mikrobiologische und klinische Untersuchungen sowie auf bildgebende Verfahren. Das EEG hat eine wesentliche diagnostische Bedeutung für die SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis) und die HSVE.

1. *Blutuntersuchungen:* Für eine virale Infektion des ZNS sprechen eine relative Lymphozytose bei normalen, leicht erhöhten oder sogar erniedrigten Gesamtleukozyten und das normale Procalcitonin (immer unter 0,5 ng/ml), es ist bei akuten bakteriellen ZNS-Infektionen stets erhöht (Menager et al. 2002; Taskin et al. 2004). In der Regel erbringen die übrigen Blutwerte normale oder nicht richtungsweisende Befunde. So kann das C-reaktive Protein auch bei akuten viralen ZNS-Krankheiten moderat ansteigen, erreicht aber selten Werte über 50 mg/l.

- ELISA (spezifische IgG, IgA, IgM), Immunoblot, Immunofluoreszenz, Aviditätsbestimmung spezifischer Antikörper (zur Abschätzung des zeitlichen

Abstands zur akuten Infektion) sowie Kultur bzw. Anzuchtverfahren stehen als serologische Verfahren zur Verfügung.

2. Der *Liquor cerebrospinalis* kann in den ersten 4–48 Stunden oft eine Misch-Pleozytose (25 bis zu 1000 Zellen/ μ l) mit Lympho-, Mono- und Granulozyten aufweisen, die dann in ein lymphozytäres Zellbild übergeht. Gesamtprotein und Laktat sind normal (Virusmeningitis) oder nur gering erhöht (Virusenzephalitis: immer $\leq 4,0$ mmol/l). Eine intrathekale Immunglobulin-Synthese ist bei der Virusmeningitis nicht und bei der akuten Virusenzephalitis in der Initialphase noch nicht zu erwarten. Sie entwickelt sich v. a. bei Enzephalitiden durch HSV, VZV, CMV und FSME in den ersten Krankheitswochen (> 10 Tage). Dasselbe trifft für die intrathekale Produktion erregerspezifischer Antikörper zu, die über den Antikörperindex (AI) bestimmt werden. Bei chronischen Virusenzephalitiden ist hingegen oft eine intrathekale Immunglobulin-Synthese einschließlich der Produktion erregerspezifischer Antikörper (AI $> 1,5$) vorhanden (Reiber & Felgenhauer 1987):

$$\text{AI:} \quad \frac{(\text{Antikörper im Liquor}) \times (\text{Serum-IgG})}{(\text{Liquor-IgG}) \times (\text{Antikörper im Serum})}$$

Virologische Diagnostik: Die exakte Identifizierung des Erregers gelingt bei ca. 40 % der Pat. mit Enzephalitisverdacht. An eine autoimmune Genese (Autoimmunenzephalitis, ADEM) sollte mit fehlendem Erregernachweis gedacht werden (Granerod et al. 2010). Ein 2016 von Graus et al. veröffentlichtes Positionspapier zu Autoimmunenzephalitiden stellt einen praktischen Leitfaden zur Diagnosesicherung dar. Bei Zutreffen aller drei folgenden Diagnosekriterien liegt eine „possible“ Autoimmunenzephalitis vor:

- (1) Kurzzeitgedächtnisstörungen, psychiatrische Symptome oder Bewusstseinsveränderungen mit subakutem Beginn (< 3 Monate),
- (2) mindestens einer der folgenden Befunde:
 - neue fokale ZNS-Symptome
 - Liquorpleozytose (> 5 Zellen/ mm^3)
 - epileptische Anfälle, die nicht durch eine vorbekannte Epilepsie erklärbar sind
 - MRT-Befunde, die für eine Enzephalitis sprechen
- (3) begründeter Ausschluss alternativer Ursachen (Graus et al. 2016).

Folgende Nachweisverfahren stehen zur Verfügung (EFNS/ENS Guidelines: Viral Meningoencephalitis, Steiner et al. 2010; EAN Guidelines: Tick-borne Encephalitis, Taba et al. 2017):

Laborchemische Verfahren:

- direkter Nachweis viraler DNA oder RNA mittels PCR bzw. Multiplex-PCR bzw. RT-PCR aus nicht zentrifugiertem Liquor (z. B. HSV, VZV, CMV, EBV, Polyoma-JC-Virus, Flavi- und Enteroviren), kosteneffiziente Point-of-care-Tests (Enteroviren) (Giulieri et al. 2015)

- Nachweis von erregerspezifischen IgM-Antikörpern in Liquor und/oder Serum mittels IgM ELISA (z. B. bei der WNV-Enzephalitis (Solomon et al. 2003))
 - Nachweis der intrathekalen Produktion erregerspezifischer Antikörper (Ermittlung des AI)
 - Der direkte Erregernachweis mittels kultureller Verfahren aus Körperflüssigkeiten, Abstrichen oder bioptisch gewonnenem Hirnmaterial spielt für die klinische Praxis keine Rolle mehr. Er kann für den Nachweis von Enteroviren und/oder VZV aus dem Liquor von Kindern eingesetzt werden, wenn molekularbiologische Techniken (PCR) nicht verfügbar sind.
- NGS-Verfahren mit Liquor bei ätiologisch weiterhin unklarem Krankheitsbild, nach Standarddiagnostik

Bildgebende Verfahren:

- Methode der Wahl ist das MRT. Das CT (Computertomographie) sollte nur ersatzweise – z. B. bei Kontraindikationen für ein MRT (Magnetresonanztomographie) oder zum Ausschluss von Komplikationen oder relevanten Differenzialdiagnosen – zum Einsatz kommen.
- Das MRT dient der Differenzialdiagnose (Frage nach raumfordernden oder anderen entzündlichen Prozessen wie Abszessen oder autoimmunologischen Enzephalitiden) und der Erfassung krankheitstypischer Verteilungsmuster des entzündlichen Prozesses (Swanson et al. 2017). Beispielsweise finden sich ein asymmetrischer Stammganglienbefall bei Arboviren (FSME, JEV) und temporale, nach frontobasal reichende T2- und diffusionsgestörte Läsionen bei der HSVE.

Elektrophysiologische Verfahren:

- EEG-Befund: Radermecker-Komplexe bei Prion-Virus-Krankheiten (bspw. Creutzfeld-Jakob-Krankheit, subakute sklerosierende Panenzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalitis) (vgl. Kapitel 3.2.7), pathognomonisch sind periodische laterale epileptiforme Entladungen (PLED) bei der HSVE oder Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Enzephalitis.

Abbildung 1. Diagnostisches Stufenschema bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

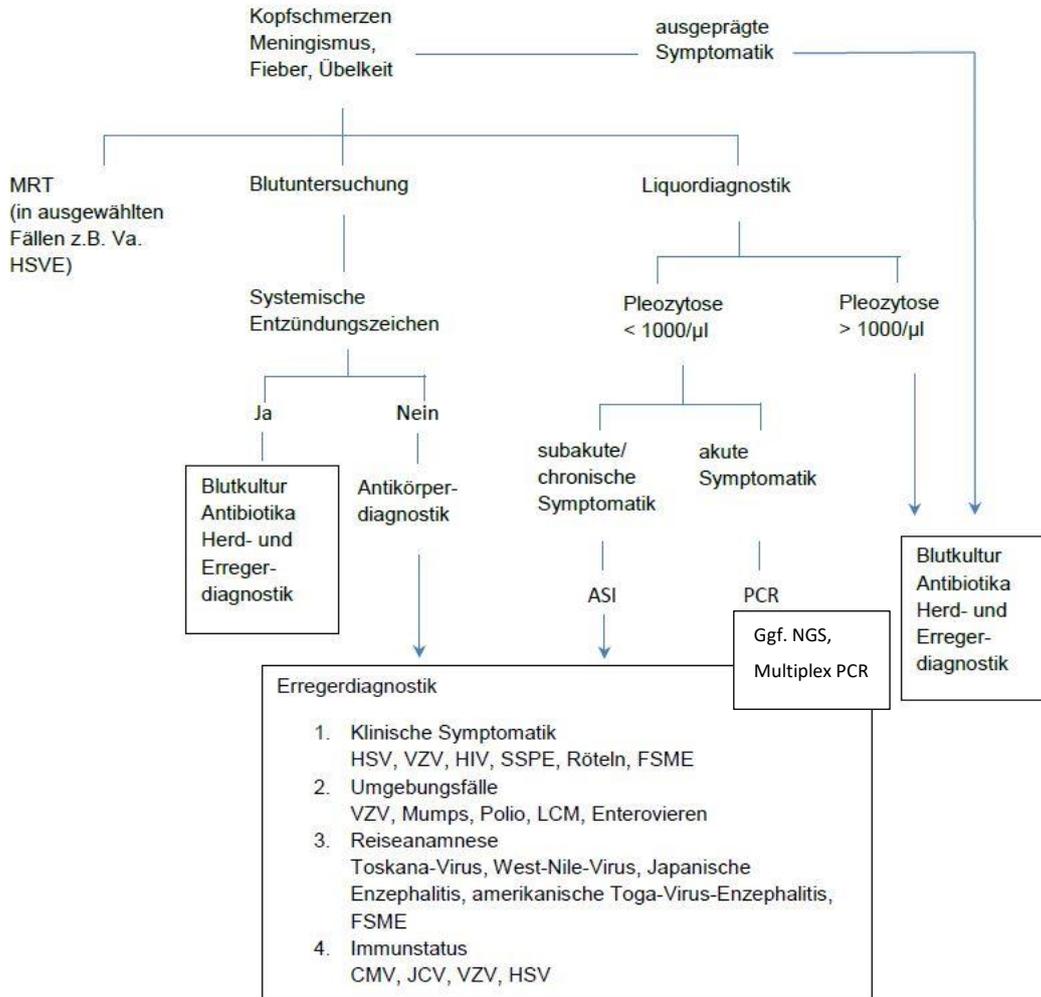


Tabelle 3. Stufendiagnostik neurotroper Viren bei Erwachsenen (modifiziert nach Kniehl et al.: MiQ-Standards 17/2001); im Zweifelsfall Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen nationalen Referenzlabor oder dem Robert Koch-Institut empfohlen

	Diagnostik 1. Wahl	Diagnostik 2. Wahl
Stufe 1: spezifisch behandelbare Virusinfekte		
Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/-2)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	DNA-PCR	ASI (nach 2 Wochen)
Zytomegalievirus (CMV)	DNA-PCR	ASI, Antigen (pp65)-Nachweis in Liquor und Blut
Humanes Immundefizienzvirus 1/2 (HIV-1/2)	RNA-PCR, Blutserologie	ASI
Stufe 2: Viren, bei denen potenziell wirksame Substanzen bekannt, aber nicht verfügbar, nicht ausreichend erprobt oder noch nicht zugelassen sind		
Epstein-Barr-Virus (EBV)	DNA-PCR	spezielle Serologie
Echoviren, Coxsackieviren	RNA-PCR, Serologie	Erregerisolation
Nipah-Virus	RNA-PCR	Serologie
Stufe 3: häufigere Viren (Westeuropa), die bisher nicht spezifisch behandelbar sind		
Frühsommermeningoenzephalitis-Virus (FSME)	Serologie in Blut und Liquor (ASI)	RNA-PCR (früh!)
Adenoviren	Serologie	Erregerisolation
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	Serologie (ASI)	DNA-PCR
Humane Herpesviren 7, 8 (HHV-7/-8)	DNA-PCR	Serologie
Influenzavirus A und B, Parainfluenza	Serologie	RNA-PCR
Masernvirus	Serologie (ASI)	RNA-PCR
Rubellavirus	Serologie (ASI)	RNA-PCR
JC-Virus (Polyomavirus-Gruppe)	DNA-PCR	Serologie
Stufe 4: spezielle Konstellationen		
A) spezielle klinische Syndrome		
schlafte Paresen: Poliovirus	Virusanzucht aus Liquor und Stuhl	RNA-PCR, Serologie
spastische Paraparese: HTLV-1	RNA-PCR, Serologie	
Tollwutverdacht: Rabiesvirus	RNA-PCR	direkte Immunfluoreszenz
Kontakt mit Nagern: LCM-Virus	Serologie	PCR
Kontakt mit Ausscheidungen von Mäusen und Ratten: Hantaviren	Serologie (ASI)	RNA-PCR
Hepatitis: Hepatitis-C-Infektion	RNA-PCR	Serologie
B) Auslandsaufenthalt (siehe oben; ggf. Kontakt mit Tropeninstitut aufnehmen)		

3 Therapie

3.1 Allgemeine Therapieprinzipien

1. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis durch Viren der Herpesgruppe (bes. HSV, VZV) sollte ohne zeitlichen Verzug Aciclovir verabreicht werden. Andere Virusenzephalitiden sind nach dem Erregernachweis entsprechend den Empfehlungen spezifisch zu behandeln.
2. Ist eine bakterielle ZNS-Erkrankung differenzialdiagnostisch nicht sicher auszuschließen, wird empfohlen, zunächst zusätzlich Antibiotika zu geben (z. B. Cephalosporine der Gruppe 3 plus Ampicillin; cave: Listerien-Meningoenzephalitis).
3. Die passive Immunisierung mit Hyperimmunsereen ist bei der FSME nicht indiziert und wird auf andere ungewöhnliche Erreger beschränkt bleiben (z. B. bei Rabiesverdacht unmittelbar nach der Exposition oder wenn die Übertragung einer schweren Virusinfektion aus epidemiologischen oder sonstigen Gründen naheliegt).
4. Die empfohlenen allgemeinen Therapiemaßnahmen sind bei allen schwer verlaufenden Enzephalitiden gleich:
 - Hirnödembehandlung: Osmotherapeutika, der therapeutische Effekt der Entlastungsreparation ist bisher nicht gesichert.
 - Eine antikonvulsive Therapie ist erst beim Auftreten von epileptischen Anfällen oder beim Status epilepticus indiziert (siehe DGN-Leitlinie „Status epilepticus im Erwachsenenalter“).
 - Analgetika und Sedativa werden nach Bedarf eingesetzt. Bei der Gabe von Neuroleptika (Haloperidol, Melperon, Olanzapin) ist die Senkung der Krampfschwelle zu bedenken.
 - intensivmedizinische Maßnahmen, einschließlich Thromboseprophylaxe
 - Symptomatisch werden vegetative Entgleisungen, Temperatur- und Atemstörungen, ein Salzverlustsyndrom oder der Diabetes insipidus behandelt. Auf eine ausreichende Ernährung und ein optimales Temperaturmanagement ist besonderer Wert zu legen.
5. Für einige Viruskrankheiten mit potenzieller ZNS-Beteiligung (z. B. Masern) liegt der Schwerpunkt auf der Prophylaxe, insbesondere der aktiven Impfung. Die Zahl der Früh- und Spät komplikationen durch Masern, Röteln, Mumps und Poliomyelitis konnte durch frühzeitige Impfung der Bevölkerung drastisch gesenkt werden (Krugman 1983). Für sporadische oder endemisch auftretende Viruserkrankungen wie FSME oder Tollwut wird empfohlen, exponierte Personengruppen aktiv zu immunisieren. Namentlich für die FSME gibt es regionale Impfeempfehlungen, diese sind über die Webseiten der ständigen Impfkommision (STIKO) des RKI einzusehen:
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_inhalt.html.

3.2 Spezielle Therapie

3.2.1 Herpes-simplex-Enzephalitis (HSVE)

Die HSVE ist keiner bestimmten Jahreszeit zuzuordnen, was sie von anderen Enzephalitiden unterscheidet (bspw. FSME). Die jährliche Inzidenz liegt ungefähr bei 0,2–0,4/100.000 weltweit. In der westlichen Welt beträgt die jährliche Inzidenz 1–3/1.000.000. In Westeuropa liegt die aus früheren Studien berechnete Inzidenz bei 5/1.000.000, dies ist aber möglicherweise überschätzt. 1/3 der HSVE kommt bei Pat. unter 20 Jahren, die Hälfte bei Pat. über 50 Jahren vor.

Sie ist unbehandelt bei mindestens 70 % der Fälle letal. Personen mit rekurrendem Herpes labialis sind nicht gehäuft betroffen. Bei Erwachsenen und älteren Kindern ist die akute nekrotisierende Enzephalitis nahezu immer durch HSV Typ 1 bedingt, während der Typ 2 bei ihnen eher eine gutartige Meningitis hervorruft. Bei Neugeborenen führt der Typ 2 dagegen zu einer hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalitis diffusen Charakters und ist – anders als bei Erwachsenen – nicht fokal.

Symptomatik: Die HSV-1-Enzephalitis ist durch ihren zweiphasigen Verlauf gekennzeichnet:

1. grippales Vorstadium (Kopfschmerz, hohes Fieber), danach oft kurzzeitige Besserung, dann
2. qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen und fakultativ fokal neurologische Zeichen

Zusatzdiagnostik: Die Zusatzdiagnostik dient der Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose, die virustatische Therapie ist jedoch ohne Verzug schon beim klinischen Verdacht auf eine HSVE einzuleiten. Die Ergebnisse der Zusatzdiagnostik (z. B. PCR) dürfen nicht abgewartet werden. Der Liquor weist initial häufig eine gemischtzellige Pleozytose, meist nach wenigen Tagen eine lymphozytäre Pleozytose von 5–350 Zellen/ μ l auf (teilweise können auch höhere Zellzahlen vorkommen); initial normale Liquorzellzahlen kommen bei 5 % der Fälle vor (Whitley et al. 1982), eine mäßige bis deutliche Eiweißerhöhung und ein leichter Anstieg des Laktats (max. 4,0 mmol/l) sind typisch. Im MRT sind Auffälligkeiten in der Frühphase medio-temporo-basal in der Diffusions- und FLAIR-Wichtung zu identifizieren. Hämorrhagien sind spätere Merkmale (Sartor et al. 2006). Ein negatives MRI macht die HSVE unwahrscheinlich. Das CCT ist oft erst nach 4 Tagen nach Einsetzen der Symptome auffällig und deshalb zur Frühdiagnose nicht verwertbar. Später werden temporo- und frontobasale Hypodensitäten und eine Beteiligung des G. cinguli erkennbar. Das EEG ist früh pathologisch mit einer generalisierten Verlangsamung und den periodischen lateralen epileptiformen Entladungen (PLED), die mit den klinischen Herdzeichen korrelieren können. Die Verifizierung der Diagnose erfolgt durch die Liquor-PCR in den ersten Tagen (Sensitivität 95–100 % je nach Vergleichsgruppe, Aurelius et al. 1991; Guffond et al. 1994) oder verzögert durch Nachweis steigender Liquorantikörper bzw. einer intrathekalen Antikörpersynthese (Sensitivität 97 %, Spezifität 73–100 %, je nach Vergleichswert, Kahlon et al. 1987) ab Ende der 2. Krankheitswoche. Der Virus-DNA-Nachweis mittels PCR kann im weiteren

Krankheitsverlauf wieder negativ werden. Bei bis zu 25 % der Pat. wird ein rekurrerender Verlauf beobachtet, der durch Virusreaktivierung, aber auch durch Immunmechanismen bedingt sein kann. Bei einer zunehmenden Zahl an Pat. lassen sich in diesem Zusammenhang NMDA-Rezeptor-Antikörper nachweisen. Neben einer antiherpetischen Therapie war bei den publizierten Fallberichten und -serien von NMDA-Rezeptor-positiven Autoimmunenzephalitiden eine Erweiterung der Therapie mit Steroiden, auch Immunsuppressiva wie Rituximab oder Cyclophosphamid möglich (Leypoldt et al. 2013; Hacohen et al. 2014; Armangue et al. 2014).

Therapie: Die Effektivität von Aciclovir wurde in 2 Studien gesichert (Sköldenberg et al. 1984; Whitley et al. 1986). Durch frühzeitigen Therapiebeginn lässt sich die Letalität auf 20 % senken. Aciclovir sollte dementsprechend schon im Verdachtsfall ohne zeitlichen Verzug verabreicht werden, da eine Zunahme der Letalität bei verzögertem Therapiebeginn (< 24 h nach Aufnahme) beobachtet werden konnte (Poissy et al. 2009). Die adjuvante Gabe von Dexamethason ist tierexperimentell als günstig gezeigt worden, eine klinische Studie zur Gabe von Dexamethason (GACHE – German Trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-Encephalitis) wurde initiiert und musste aufgrund der geringen Rekrutierungszahlen abgebrochen werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei der Kombinationstherapie (Dexamethason – Aciclovir) die Pat. kein schlechteres Outcome zeigten und dass mehr Pat. in der Kombinationsgruppe ein sehr gutes Outcome hatten, wobei keine statistische Signifikanz aufgrund der niedrigen Fallzahlgröße vorhanden ist. Deshalb ist der Gebrauch in der Kombination von Aciclovir und Dexamethason immer eine Einzelfallentscheidung und off-label (Meyding-Lamadé 2019).

Bei der Studie von Gnann et al wurde überprüft, ob eine orale Anschlusstherapie mit Valaciclovir über 90 Tage nach initialer Aciclovir-Gabe das Ausmaß der kognitiven Folgeschäden reduziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die orale Gabe von Valaciclovir nach der i.v.-Gabe von Aciclovir kein besseres Outcome aufweist (Gnann et al. 2015).

Die Ergebnisse der englischen Studie „DexEnceph: A study of dexamethasone in adults with Herpes Simplex Virus (HSV) encephalitis“ sind noch nicht publiziert.

Dosierung: Aciclovir i.v. 3-mal 10 mg/kg für mindestens 14 Tage (auf ausreichende Hydrierung achten, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz). Wenn die HSV-PCR im Liquor negativ ist, der klinische Verdacht fortbesteht und es nicht gelingt, eine andere Krankheitsursache zu finden, soll die Aciclovir-Therapie mindestens 10 Tage lang durchgeführt werden (Kennedy 2004; Steiner et al. 2010).

Bei Pat. mit AIDS und nach Organtransplantation sind Aciclovir-resistente HSV-Stämme beschrieben. In diesen Fällen ist alternativ Foscarnet (60 mg/kg i.v. innerhalb von 1 h infundiert) alle 8 h über 3 Wochen zu geben.

3.2.2 Varizellen- und Zosterenzephalitis

VZV ist die zweithäufigste infektiöse Enzephalitis in Industriestaaten, in 55 % der Fälle mit neurologischen Komplikationen (Boucher et al. 2017). Bei einer Varizelleninfektion (Windpocken) kommt es in etwa 0,1 % der Erkrankungen zu ZNS-Manifestationen. Die Varizellenenzephalitis manifestiert sich 4–8 Tage nach den Hauterscheinungen. In der Hälfte der Fälle geht sie mit zerebellären Symptomen einher. Ansonsten steht die zerebrale oder zerebrospinale Symptomatik im Vordergrund. Das Verabreichen von Aciclovir in o.g. Dosierung (3.2.1) ist zu empfehlen, wenngleich hier keine größeren randomisierten Studien vorliegen (Wallace et al. 1992). Als alternative Therapie kann auch Brivudin eingesetzt werden. **Cave:** Die gleichzeitige Gabe von Fluorouracil oder verwandten Substanzen ist kontraindiziert. Nach aktuellen Sicherheitsdaten (Rote-Hand-Brief Mai 2020) haben Fluoropyrimidine wie bspw. Fluorouracil (5-FU), Capecitabin, Tegafur und Flucystin bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig oder innerhalb von vier Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin eine potenziell tödliche Toxizität.

Für die Behandlung des unkomplizierten Zoster stehen folgende Präparate zur Verfügung: Aciclovir (5-mal 800 mg oral für 7–10 Tage), Famciclovir (3-mal 250–500 mg oral) und Brivudin (125 mg/d; Therapiebeginn innerhalb der ersten 72 Stunden nach Auftreten der Effloreszenzen für 7 Tage).

Der Zoster ophthalmicus wird mit Aciclovir i.v. behandelt (s. Tabelle 4).

Eine Zosterenzephalitis als Komplikation des Zoster oder als eigenständige Enzephalitis betrifft vorzugsweise Personen mit Leukämie, Lymphomen und sonstigen Immundefekten. Die ZNS-Symptomatik entwickelt sich typischerweise wenige Tage bis Wochen nach Auftreten der kutanen Bläschen, die meistens am Kopf lokalisiert sind.

Für die Zosterenzephalitis wird die i.v.-Aciclovir-Therapie empfohlen (siehe Tabelle 4). Die Zosterenzephalitis kann ähnlich wie die HSV-1-Enzephalitis ablaufen, allerdings mit geringerer Progredienz und zumeist weniger schwerem Krankheitsbild. Residuen oder ein letaler Ausgang sind auch hier nicht ungewöhnlich. Der frühe Therapiebeginn mit Aciclovir ist entscheidend für die Prognose. Wenn Aciclovir ungenügend wirksam ist, kann bei VZV-Infektionen alternativ Foscarnet (Dosis siehe CMV-Infektionen) verabreicht werden (Tabelle 4).

Tabelle 4. Verfügbare antivirale Substanzen mit wahrscheinlicher oder gesicherter Effektivität bei ZNS-Befall (nach Balfour 1999)

Antivirale Substanz	Wirksamkeit gesichert (↑↑↑)	Wirksamkeit möglich	Pharmakologische Eigenschaften
Aciclovir/Valaciclovir	Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-, Herpes-simiae-Virus	Epstein-Barr-Virus	orale Bioverfügbarkeit 10–20 %, Plasma-HWZ: 2–3 h; intrazelluläre HWZ: 1–2 h
Penciclovir/Famciclovir	Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-Virus	Herpes-simplex-Enzephalitis (keine Studie), Hepatitis B	orale Bioverfügbarkeit 77 %, Plasma-HWZ: 2 h; intrazelluläre HWZ: 7–20 h
Ganciclovir/Valganciclovir	Zytomegalievirus (CMV)	HSV, VZV, EBV, HHV 8, Herpes-simiae-Virus	orale Bioverfügbarkeit: 8–9 %, Plasma-HWZ: 2,5 h; intrazelluläre HWZ: 12 h
Foscarnet	CMV, Aciclovir-resistente VZV und HSV	HHV 8, HIV 1	orale Bioverfügbarkeit: 0 % (nur i.v.-Gabe!), Plasma-HWZ: 6 h; triphasische Elimination wegen Ablagerung in der Knochenmatrix
Ribavirin	Hantaanviren (hämorrhagisches Fieber), Hepatitis C (zusammen mit Interferon- α)	Hantavirus (pulmonale Syndrome), Masern, Parainfluenza, Influenza A und B	orale Bioverfügbarkeit: 32 %, Plasma-HWZ: 32 h; auch als Aerosol applizierbar
Interferon- α	Hepatitis B und C, HHV 8		orale Verfügbarkeit: 0 % (nur i.v.-Gabe!), Plasma-HWZ: 2–3 h
Cidofovir (mit Probenecid)	CMV-Retinitis*	HSV, VZV, EBV, JC-Virus**	orale Verfügbarkeit: 0 %, Plasma-HWZ: 3 h; intrazelluläre HWZ: 24–65 h

*(Rahhal et al. 1996)

** (Genet et al. 1997)

3.2.3 Infektionen durch Zytomegalievirus

Das Zytomegalievirus (CMV) kann prä- oder perinatal schwere Enzephalitiden und Defektsyndrome verursachen. CMV-Infektionen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter verlaufen oft inapparent. Die seltenen akuten Erkrankungen verlaufen meist ähnlich einer infektiösen Mononukleose. Nahezu ausschließlich bei Immunkompromittierten kommen akute oder chronische Infektionen des Nervensystems vor. Sie treten als opportunistische Infektionen bei AIDS auf – vor allem als Enzephalitis und/oder Chorioretinitis. Im Liquor findet sich dann mitunter eine granulozytäre Pleozytose. Verbindliche Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie

der CMV-Krankheit mit Beteiligung des ZNS wurden vom International Herpes Management Forum (IHMF) erarbeitet (Griffiths 2004): Für die Diagnostik wird die Liquor-PCR gefordert. Die Therapien der CMV-Enzephalitis und -Retinitis sind noch unbefriedigend und bestehen in der Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg alle 12 h i.v. Da die Effektivität dieses Präparats bei der CMV-Enzephalitis nicht sehr hoch ist, wird in der Phase der initialen Therapie (3 Wochen) eine Kombination mit Foscarnet (60 mg/kg alle 8 h oder 90 mg/kg i.v. alle 12 h) empfohlen. Anschließend wird eine Ganciclovir-Monotherapie angeschlossen, die bei immunologisch kompetenten Personen 3 Wochen und bei immunologisch kompromittierten Pat. 6 Wochen dauern soll. Falls eine orale Einnahme möglich ist, kann anstelle von Ganciclovir auch Valganciclovir (2-mal 900 mg/d über 3 Wochen, später 1-mal 900 mg/d) gegeben werden. Valganciclovir entfaltet bei CMV-Retinitis eine gute Effektivität; für die Anwendung bei CMV-Enzephalitis liegen keine Studien vor (Martin et al. 2002). Als Mittel der zweiten Wahl steht Cidofovir (Vistide®) 5 mg/kg i.v. einmal pro Woche (zu verabfolgen mit Probenecid 2 g 3 h vor und 2 bzw. 8 h nach der Infusion) zur Verfügung. Foscarnet und Cidofovir sind toxischer als Ganciclovir. Cidofovir kann auch bei Ganciclovir-Resistenz wirksam sein; die Substanz gilt als karzino- und mutagen (Keating 1999; Griffiths 2004). Der Therapieerfolg ist wiederum bei der Chorioretinitis oft gut, bei den anderen Manifestationen unsicher. Treten CMV-Infektionen im Rahmen einer AIDS-Erkrankung auf, ist zur Rezidivprophylaxe im Anschluss an die Akutbehandlung eine Erhaltungstherapie notwendig.

3.2.4 Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis

EBV-Enzephalitiden kommen vorzugsweise bei immunsupprimierten Personen, beispielsweise Organempfängern, vor und äußern sich in Fieber, Verwirrtheit, auch Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinstörung, fakultativ fokal neurologische Zeichen. Der EEG-Befund ist unspezifisch. Die diagnostische Verifizierung erfolgt über den EBV-DNA-Nachweis (PCR) im Liquor (cave: falsch-positive Ergebnisse bei Liquorpleozytose), die intrathekale Antikörperproduktion (AI) ist bei Immunsupprimierten unzuverlässig. Therapieversuche wurden sowohl bei Immunkompetenten als auch -supprimierten vor allem mit Aciclovir oder Valaciclovir unternommen, meist in Kombination mit einer hoch dosierten Kortikoidgabe (Raman 2014; Hayton 2012; Di Carlo 2011).

3.2.5 Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch das JC-Virus, ein hüllenloses DNA-Virus aus der Gruppe der Polyomaviren hervorgerufen, das überwiegend Oligodendrozyten, aber auch Neurone und zerebelläre Granularzellen befällt. Die Durchseuchung der erwachsenen Population mit dem JC-Virus liegt bei 92 %. Die Seroprävalenz ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter und liegt bei ungefähr 30–70 %. Eine PML wird aber fast ausschließlich bei Personen mit Immundefekten, neoplastischen Erkrankungen oder nach therapeutischer Immunsuppression beobachtet. Der größte Anteil der Fälle betrifft Kranke mit HIV-Infektion (85 %). Bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, aber auch bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind durch

bspw. immunmodulatorische Therapien (Natalizumab, Rituximab, Mitoxantron) Fälle von PML aufgetreten. Hier konnte teilweise durch eine Plasmapherese der klinische Verlauf dieser häufig tödlich verlaufenden Erkrankung günstig beeinflusst werden (Meyding-Lamadé & Weber 2021).

Die Klinik beginnt meist mit neuropsychologischen Auffälligkeiten und Sehstörungen. Des Weiteren treten Paresen, Aphasie, epileptische Anfälle, Ataxie, Dysarthrie und Kopfschmerzen auf, aber auch unspezifische Symptome wie Schwindel können erste Auffälligkeiten sein. Die Endphase ist durch Demenz, Ataxie, Tetraparesen, kortikale Blindheit und präfinal Dezerebrationszeichen gekennzeichnet. Die Verdachtsdiagnose folgt aus der Anamnese (HIV-Infektion, Immunsuppression, lymphoproliferative Erkrankung, Therapie mit bspw. monoklonalen Antikörpern), dem neurologischen Status und dem MRT-Befund. Dieser ist durch flächige, asymmetrische, oft parieto-okzipital betonte Läsionen in T2-gewichteten Sequenzen und eine Beteiligung der juxtakortikalen weißen Substanz gekennzeichnet. Neue Läsionen werden teilweise von punktförmigen T2-Hyperintensitäten umgeben, das sogenannte Milky Way sign. Typischerweise zeigt sich keine Kontrastmittelaufnahme (Ausnahme: PML-IRIS; <https://radiopaedia.org/articles/milky-way-sign-of-pml-1?lang=us>). Die Verifizierung der Diagnose ergibt sich durch den Virusnachweis mittels PCR im Liquor (Weber et al. 1997; Meyding-Lamadé & Weber 2021), wobei die Sensitivität durch Hypermutation der Virusstämme herabgesetzt ist. Daher sollte bei hochgradigem Verdacht und negativer PCR eine erneute Bestimmung auch in verschiedenen Referenzlaboren erfolgen. Falls der PCR-Nachweis nicht gelingt, kann in Einzelfällen eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung in Erwägung gezogen werden. Ein vielversprechender serologischer Marker zur Unterscheidung einer aktiven Läsion von einer PML-verursachten Läsion scheint in dem ultrasensitiven Nachweis von Neurofilament-Leichtketten (NfL) mittels Elektrochemilumineszenz oder Single Molecule Array zu liegen.

In der Vergangenheit hat man den Krankheitsverlauf mit Cidofovir, Camptothecin oder β -Interferon in Fallberichten positiv beeinflussen können (Vollmer-Haase et al. 1997; Huang et al. 1998; Taofik et al. 1998; De Luca et al. 1999; Happe et al. 1999), auch mit Mirtazapin (Wirkmechanismus: Verhinderung der viralen Zellinvasion durch Blockade des serotonergen 5HT_{2A}-Rezeptors) konnte in Einzelfällen erfolgreich behandelt werden (Wagner et al. 2017; Pavlovic et al. 2015); bei AIDS-Pat. kann durch die HAART-Therapie und den damit verbundenen Anstieg der Immunkompetenz die Symptomatik verbessert werden. Bei Pat., die mit Natalizumab behandelt wurden, wird nach dem sofortigen Therapiestopp eine Plasmapheresebehandlung zur Elimination des Wirkstoffs empfohlen. Allerdings ist im Anschluss ein Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) als Komplikation möglich, welches hoch dosiert mit Kortikoiden therapiert wird (Schröder et al. 2010). Trotz uneindeutiger Studienlage werden in vielen Zentren Mefloquin und Mirtazapin als empirische antivirale Therapie eingesetzt. Die Prognose bei der Natalizumab-assoziierten PML ist aufgrund der besseren Reversibilität der Immunsuppression günstiger als bei der HIV-assoziierten PML, mit einer geschätzten Letalität von 20–25 %.

Vielversprechende neue Therapieansätze beinhalten die Stimulation der gegen das JCV gerichteten Immunantwort mittels Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder JC- bzw. BK-Virus-spezifischem T-Lymphozyten-Transfer. Die derzeitige Evidenz beruht hier allerdings auf Fallberichten und -serien (Möhn et al. 2024).

3.2.6 Mollaret-Meningitis

Sie stellt eine Sonderform der sogenannten benignen chronisch rezidivierenden Meningitis dar. Vermutlich sind Herpes-simplex-Viren (häufiger HSV-2) Auslöser der Erkrankung. Im Liquor findet sich typischerweise eine Pleozytose mit großen endothelialen Zellen (sogenannten Mollaret-Zellen), die allerdings nicht pathognomonisch sind. Der HSV-2-PCR-Nachweis gelingt gelegentlich. Im Allgemeinen verläuft die Erkrankung selbstlimitierend, wobei ein mehrjähriger rezidivierender Verlauf möglich ist. Differenzialdiagnostisch ist an die medikamenteninduzierte aseptische Meningitis (DIAM) zu denken. Diese weist eine identische Symptomatik auf und entwickelt sich nach Gabe vor allem von NSAR (z. B. Ibuprofen) und verschiedenen Antibiotika (Hopkins et al. 2005; Diaz-Hurtado et al. 2006).

3.2.7 Chronische Enzephalitiden (früher „Slow virus“-Krankheiten des ZNS)

Die beiden Erkrankungen mit nachgewiesener „Slow virus“-Pathogenese sind die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) und die progressive Rubella-Panenzephalitis (PRP). Gemeinsame Charakteristika der beiden Krankheitsbilder sind die besonders langen Inkubationszeiten (Monate bis Jahre) sowie die protrahierte, chronisch-progrediente Symptomatik, die in der Regel zum Tode führt. Vom klinischen Verlauf her sind die Krankheiten ähnlich. SSPE und PRP treten praktisch nur im Kindes- und Jugendalter auf. Es kommt zu Verhaltensstörungen, Persönlichkeitsverfall und Demenz. Typisch für SSPE sind myoklonische Entäußerungen. Die Diagnose der SSPE wird durch Nachweis einer exzessiven intrathekalen Antikörperproduktion gegen Masernviren ($AI > 1,5$) bzw. SSPE-Antigen gesichert. Nahezu pathognomonisch ist auch das EEG-Muster der Radermecker-Komplexe. Die Häufigkeit der SSPE hat seit Einführung der Masernschutzimpfung drastisch abgenommen, dennoch sind in den letzten Jahren die gemeldeten Fallzahlen gemäß IfSG schwankend. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 500 Fälle von Masern gemeldet, seit 2020 ist die Zahl wieder rückläufig, was vermutlich auf die Maßnahmen während der Coronapandemie und auf das Inkrafttreten des Masernschutzgesetzes zurückzuführen ist. 2022 wurden 15 Fälle, 2023 79 Fälle und 2024 wurden schon 632 Fälle an das RKI übermittelt. Die SSPE tritt sporadisch mit einer Inzidenz von ca. 1 : 1 Mio./Jahr, bei Kindern unter fünf Jahren mit einer Inzidenz von 1 : 3300 auf und bevorzugt das Jugendalter und das männliche Geschlecht (Schönberger et al. 2013, Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln). Betroffen sind Kinder, die nicht oder nicht rechtzeitig gegen Masern geimpft wurden. Dies betrifft besonders Kinder aus Familien mit Migrationshintergrund und aus sozial schwachen Familien. Beide Leiden sind therapeutisch

nicht beeinflussbar und führen über ein Coma vigile zum Tod. Die Anwendung von Interferon- β vermag möglicherweise den Verlauf zu verzögern; die Studienergebnisse sind widersprüchlich.

3.2.8 Tollwut

Die durch Lyssaviren verursachte Tollwut, die überwiegend durch Hunde übertragen wird, stellt immer noch immer von durch Infektionserkrankungen verursachten Todesfälle dar. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt weltweit jährlich 60.000 Todesfälle. Mit rund 95 % aller Fälle sind Asien und Afrika am meisten betroffen. Fälle in Deutschland sind aufgrund der Vakzination gegen Tollwut äußerst selten, Deutschland gilt wie die meisten europäischen Länder als tollwutfrei. Bei einheimischen Fledermäusen kommen ebenfalls Tollwutviren vor, die zu Infektionen und Erkrankungen des Menschen führen können. Infektionsrisiken bestehen hierzulande fast ausschließlich durch Reisen in Länder mit endemisch vorkommender Tollwut. Die klinische Symptomatik lässt sich in das Prodromalstadium sowie die akute neurologische Phase einteilen. Das Prodromalstadium ist eher unspezifisch mit Fieber, Kopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit und Jucken oder Brennen im Bereich der Bisswunde. Die akute neurologische Phase gliedert sich in die enzephalitische Form (80 %) und die paralytische Form (20 %). Bei Erhebung der Auslandsanamnese sollte stets daran gedacht werden, dass Tollwut eine variable Inkubationszeit von 3 Wochen bis 3 Monaten, in Einzelfällen bis zu mehreren Jahren hat. Der letzte an das Robert Koch-Institut gemeldete Fall von Tollwut war im Jahr 2007, 2015 wurde der letzte Fall von Tollwutexpositionsverdacht gemeldet. Der letzte Surveillance Report des European Center for Disease Control (ECDC) beinhaltet die Daten aus dem Jahr 2019, hier wurden in der EU fünf Fälle von humanen Lyssavirus-Infektionen gemeldet. Ein Fall aus Frankreich wurde durch das von der Fledermaus übertragene Lyssavirus (european bat lyssavirus) ausgelöst. Vier reiseassoziierte Fälle wurden aus Italien, Litauen, Spanien und Norwegen gemeldet. Die Reiserückkehrerinnen/Reiserückkehrer kamen aus Tansania, Indien, Marokko und den Philippinen.

3.2.9 Ausgewählte nicht in Europa/Deutschland heimische Viren (Emerging Viruses)

3.2.9.1 Affenpocken – Monkey pox (humanes Affenpockenvirus; hMPXV)

Das Affenpockenvirus gehört zur Gattung der Orthopoxviren und ist mit dem klassischen humanen Pockenvirus verwandt. Das Erkrankungsbild ähnelt den klassischen Pocken, jedoch verläuft eine Infektion mit hMPXV milder. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt von Haut, Schleimhaut oder Hautläsionen (typische Pocken-Läsionen), meist im Rahmen sexueller Aktivitäten. Bläscheninhalt und Schorf sind infektiös, in diesen Läsionen befinden sich besonders hohe Viruskonzentrationen. Oft sind Hautläsionen von außen nicht sichtbar. Die Inkubationszeit beträgt zwischen 5–21 Tagen, im Rahmen des Ausbruchsgeschehens wurde auch von kürzeren Inkubationszeiten berichtet. Die Erkrankung beginnt mit einem Prodromalstadium aus Fieber,

Unwohlsein, Kopfschmerzen, Myalgie und/oder Lymphadenopathie. Der charakteristische schmerzhaft oder juckende makulopapulöse Ausschlag, der sich zu vesikulo-pustulösen Läsionen entwickelt, folgt im Anschluss. Typischerweise haben die Läsionen eine ähnliche Größe, sind gut umschrieben und möglicherweise genabelt und können über das Gesicht, die Mundschleimhaut, den Rumpf und die Extremitäten, einschließlich Handflächen und Fußsohlen, verteilt sein. Die Erkrankung dauert normalerweise 2–4 Wochen mit geringer Sterblichkeit bei immunkompetenten Menschen. Gelegentlich wurde über neurologische Manifestationen berichtet. Eine aktuelle Metaanalyse legt nahe, dass Kopfschmerzen die häufigste Manifestation neurologischer Erscheinungen von hMPXV sein könnten (Shafaati 2022). Auch die WHO gibt bei aktuellen weltweiten Fällen Kopfschmerzen in 31 % der 37.130 Fälle an (https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/). Eine hMPXV-bedingte Enzephalitis sollte bei entsprechenden Symptomen und Vorliegen vesikulo-pustulöser Läsionen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit einer günstigen Prognose.

3.2.9.2 Ebolavirus (EVD)

Der Beginn einer EVD ist recht abrupt. Ende Dezember 2013 hatte der Ebola-Ausbruch in Westafrika 8371 Todesopfer gefordert, insgesamt wurden 21.171, davon 13.397 laborbestätigte Krankheitsfälle registriert (Quelle: CDC, Stand: 10.1.2015). Der letzte Ebola-Ausbruch 2022/2023 geht auf das Sudan-Ebolavirus zurück, von 20.9.2022 bis 10.1.2023 wurden in den westlichen und zentralen Regionen Ugandas über 160 Menschen infiziert mit 77 Todesfällen.

Ebolaviren wurden erstmals 1976 entdeckt, als es in verschiedenen Teilen Zentralafrikas zu zwei aufeinanderfolgenden Ausbrüchen tödlichen hämorrhagischen Fiebers kam.

Ursprünglich gingen die Gesundheitsbehörden davon aus, dass es sich bei diesen Ausbrüchen um ein einzelnes Ereignis im Zusammenhang mit einer infizierten Person handelte, die zwischen den beiden Orten reiste. Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftler entdeckten später, dass die beiden Ausbrüche durch zwei genetisch unterschiedliche Viren verursacht wurden: das Zaire-Ebolavirus und das Sudan-Ebolavirus. Es wird angenommen, dass afrikanische Flughunde wahrscheinlich an der Verbreitung von Ebolaviren beteiligt sind und möglicherweise sogar deren Reservoirwirte sind. Wie bei anderen Viren dieser Art ist es möglich, dass das Reservoirwirtstier trotz einer Infektion mit dem Virus keine ernsthafte Erkrankung erleidet. Ebolaviren bleiben wahrscheinlich in der Umwelt erhalten, indem sie sich von Wirt zu Wirt oder über Zwischenwirte oder Vektoren verbreiten.

Die klinische Symptomatik reicht von Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen bis hin zu einer Enzephalitis. Mit einer Letalität von 70–90 % entwickeln sich multifokale noduläre Enzephalitiden mit perivaskulären Hämorrhagien. Der Tod tritt meist nach 6 bis 9 Tagen ein. Für die Labordiagnostik stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: PCR, Virusisolierung und der serologische Nachweis mittels ELISA, wobei die Diagnostik in Deutschland nur in bestimmten Laboren durchgeführt werden darf. Auch der Probenversand untersteht strengen Richtlinien (weitere Informationen über www.rki.de).

Derzeit gibt es zwei von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Medikamente zur Behandlung von EVD, das durch das Ebolavirus, Art-Zaire-Ebolavirus, bei Erwachsenen und Kindern verursacht wird. Inmazeb™ ist eine Kombination aus drei monoklonalen Antikörpern. Das zweite Medikament, Ebanga™, ist ein einzelner monoklonaler Antikörper.

3.2.9.3 Dengue-Virus (DENV)

Das Dengue-Fieber gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten mit pandemischen Ausmaßen, über die letzten 50 Jahre ist die Gesamtinzidenz um mehr als das 30-Fache angestiegen. Schätzungen zufolge liegt die jährliche Fallzahl weltweit bei ca. 390 Millionen. Schon seit dem Zweiten Weltkrieg wird das Dengue-Fieber als „emerging disease“ bezeichnet. Die Fallzahlen haben sich von 1960 bis 2010 verdreißigfacht. Laut der WHO lebt die Hälfte der Weltbevölkerung in Endemiegebieten, jährlich sterben mindestens 20.000 bis 30.000 Menschen. Das DENV gehört zu den Arbovirosen mit vier bekannten Serotypen (DENV 1–4), die Übertragung erfolgt meist durch Stechmücken der Gattung *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*.

Nach einer Inkubationszeit von 3–14 Tagen verlaufen die meisten Infektionen mit dem DENV mild und oligosymptomatisch. Im Normalfall kommt es zu einem plötzlichen Fieberanstieg, starken Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Bradykardie, Hypotension und Lymphknotenschwellung, manchmal kommt es zu einem zweiten Fiebergipfel mit einem Ganzkörperexanthem und Petechien und Thrombopenie. Die klassische Dengue-Trias zeichnet sich durch Fieber, Exanthem, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen aus. Der Verlauf ist in der Regel kurz und abrupt. Möglich sind aber auch Fälle mit langen Rekonvaleszenzphasen mit schweren Erschöpfungszuständen, die teilweise wochenlang anhalten können. Regelmäßig kommt es zu Thrombopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen. Regelmäßig tritt eine Hepatitis mit mäßiger Transaminaseerhöhung auf. In ca. 10 % der Fälle entwickelt sich eine Enzephalitis. Bei diesen 10 % zeigt sich nach Ablauf der akuten Erkrankung oft eine ausgeprägte Abgeschlagenheit über mehrere Wochen im Sinne eines Erschöpfungssyndroms. Die schweren Verlaufsformen sind das Dengue-hämorrhagische Fieber (DHF) und das Dengue-Schock-Syndrom (DSS), häufig kommt es bei einer Zweitinfektion zu einem schweren Verlauf. Der Nachweis erfolgt laborchemisch aus Liquor oder Serum. Eine spezifische Therapie ist nicht vorhanden, die Behandlung erfolgt symptomatisch. Für endemische Gebiete ist ein Impfstoff vorhanden, jedoch gibt es seitens der Weltgesundheitsorganisation keine generelle Empfehlung für den Impfstoff.

3.2.9.4 Zika-Virus (ZIKV)

Erstmals wurde das Zika-Virus (ZIKV) 1947 aus einem Rhesusaffen im Zikawald, Uganda, Afrika, isoliert. Die Übertragung erfolgt durch Stechmücken, meist durch *Aedes africanus*. Das ZIKV gehört zu den sogenannten Arboviren wie auch bspw. das DENV. Mittlerweile konnten wissenschaftliche Feldstudien belegen, dass eine Stechmücke, respektive ein Moskito,

gleichzeitig mehr als ein Virus simultan auf den Menschen übertragen kann, sogenannte Kreuzreaktionen.

Bei einer Infektion mit ZIKV kann es zu Fieber, Ausschlag, Konjunktivitis, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit oder Kopfschmerzen kommen. Im Allgemeinen sind die Symptome einer ZIKV-Infektion mild. Als neurologische Komplikationen sind Guillain-Barré-ähnliche Syndrome, Neuropathien und Myelitis beschrieben.

Kongenitale Syndrome können während der Schwangerschaft durch das ZIKV hervorgerufen werden, mittlerweile ist der kausale Zusammenhang zwischen einer ZIKV-Infektion und Malformationen wie Mikrozephalien und anderen schweren Hirnschädigungen bewiesen. Diese werden dadurch verursacht, dass das Virus die Plazenta passiert und fötale neurale Zellen infiziert.

Der Nachweis erfolgt laborchemisch aus Liquor oder Serum. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch, eine spezifische Therapie ist bisher nicht vorhanden. Bei Reisen in ZIKV-endemische Länder ist auf einen ausreichenden Insektenschutz zu achten. Dennoch registriert das RKI auch in Deutschland vermehrt Fälle bei Reiserückkehrerinnen/Reiserückkehrern. 2024 wurden bis dato 30 Fälle übermittelt. Durch die COVID-19-Pandemie und die damit verbundenen Reiseeinschränkungen waren die Zahlen in den letzten Jahren rückläufig (2019: 11 Fälle; 2020: 6 Fälle; 2021: 2 Fälle). 2023 näherten sie sich dem vorherigen Niveau auf 16 Fälle an und sind mittlerweile wieder leicht steigend.

4 Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

Aktuell keine.

5 Expertengruppe

- Dr. Burc Bassa, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Steinbacher Hohl 2–26, 60488 Frankfurt
- Dr. rer. nat. Dr.-Ing. Eva Maria Craemer, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, vorher: Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Frankfurt
- Dr. Christian Jacobi, Sankt Katharinen Krankenhaus, Neurologische Abteilung, Frankfurt
- Prof. Dr. Matthias Klein, LMU Klinikum, München
- Solveig Mosthaf, UKSH, Junge Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie
- Prof. Dr. em. Hilmar Prange, Neurologische Universitätsklinik Göttingen
- Prof. Dr. Volker Schuchardt, Neurologische Klinik Lahr
- PD Dr. Judith Wagner, Evangelisches Klinikum, Neurologische Abteilung, Gelsenkirchen

Für die Schweiz:

- PD Dr. Matthias Mehling, Universitätsspital Basel (SNG)

Für Österreich:

- PD Dr. Bettina Pfausler, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (ÖGN)

Federführend: Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé, Krankenhaus Nordwest, Neurologische Abteilung, Steinbacher Hohl 2–26, 60488 Frankfurt, Tel.: 069 76013246, Fax: 069 76014440, E-Mail: meyding-lamadé.uta@khnw.de

6 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mithilfe des AWMF-Portals „Interessenerklärungen online“ zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben vollständig ausgefüllt bei den Koordinatorinnen/Koordinatoren bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen der Mitwirkenden auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinatorin Frau Prof. Meyding-Lamadé, ihre Interessen wurden von den Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden. Dies hat neben einer Limitierung der Leitungsfunktionen keine weiteren Einschränkung zur Folge.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden. Moderate Interessenkonflikte führen zu einer Stimmenthaltung bei dem Thema, bei dem das betroffene Produkt behandelt wird.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird; hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Ausschluss aus den Beratungen.

Bewertung der dargelegten Interessen

Bei sämtlichen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte vor.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

7 Finanzierung

Es erfolgte keine externe finanzielle Unterstützung.

8 Methodik der Leitlinienentwicklung

8.1 Zusammensetzung

Siehe Expertengruppe unter Kapitel 5. Beteiligt wurden die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) und die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN).

8.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Literaturaktualisierung durch die Mitglieder der Expertenkommission. Diese Leitlinie entstand als Überarbeitung der Version aus dem Jahr 2018.

8.3 Verfahren zur Konsensfindung

Diese Leitlinie entstand – ausgehend von der Version aus dem Jahr 2018 – im modifizierten Delphi-Verfahren mit mehrfachem Umlauf des überarbeiteten Manuskripts.

Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

Literatur

1. Abdel-Rahman S, Kearns GL. Single oral dose escalation pharmacokinetics of pleconaril capsules in adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 613-618
2. Armangue T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75: 317-23
3. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B et al. Rapid diagnosis of herpes encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337: 189-192
4. Balfour HH. Antiviral drugs. *J Engl J Med* 1999; 340: 1253-1266
5. Balfour HH, Fletcher CV, Erice A et al. Effect of foscarnet on quantities of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus in blood of persons with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2721-2726
6. Bellone R, Failloux AB. The Role of Temperature in Shaping Mosquito-Borne Viruses Transmission. *Front Microbiol.* 2020 Sep 25;11:584846. doi: 10.3389/fmicb.2020.584846.
7. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 11;77(5):e14-e33. doi: 10.1093/cid/ciad306. PMID: 37485952.
8. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, Mailles A. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* 2017; 47; 221-235
9. Brantsaeter AB, Liestol K, Goplen AK et al. CMV disease in AIDS patients: incidence of CMV disease and relation to survival in a population-based study from Oslo. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 50-55
10. Brodt H-R, Helm EB, Kamps BS. AIDS 2000; Diagnostik und Therapie. Steinhäuser-Verlag Wuppertal 2000
11. Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA et al. Neonatal coxsackie B virus infection – a treatable disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 223-228
12. Centers for Disease Control Morbidity & Mortality Weekly Report 2003; 52: 761-764

13. Centers for Disease Control Morbidity & Mortality Weekly Report 2009; 58: 773-778
14. Craemer, E.M. et al. (2021). Diagnostische Methoden. In: Meyding-Lamadé, U., Stangel, M., Weber, J. (eds) Neuroinfektiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7_4
15. Crumpacker CS. Ganciclovir. N Engl J Med 1996; 335: 721-729
16. De Clercq E. Highlights in the development of new antiviral agents. Mini Rev Med Chem 2002; 2: 163-175
17. De Luca A, Fantoni M, Tartaglione T et al. Response to cidofovir after failure of antiretroviral therapy alone in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999; 52: 891-892
18. Diaz-Hurtado M, Vidal-Tolosa A. Drug-induced aseptic meningitis: A physician's challenge. J Natl Med Assoc 2006; 98: 457
19. Di Carlo P, Trizzino M, Titone L, Capra G, Colletti P, Mazzola G, Pistoia D, Sarno C. Unusual MRI findings in an immunocompetent patient with EBV encephalitis: a case report. BMC Med Imaging 2011; 11: 6
20. Genet P et al. Treatment of progressive leukoencephalopathy in patients with aids with cidofovir. Abstract 611. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection 1997
21. Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, Hugli O, Pinget C, Wasserfallen JB, Sahli R, Jatou K, Marchetti O, Meylan P. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. J Clin Virol 2015; 62: 58-62
22. Gnann JW, Sköldenberg B, Hart J et al. Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy: Clinical Infectious Diseases 2015; 61 (5): 683-91
23. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. Curr Infect Dis Rep 2017; 19: 13
24. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS et al. Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 835-44
25. Graus, Francesc et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis; The Lancet Neurology; Volume 15, Issue 4: 391-404

26. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 95A-104A
27. Guffond T, Dewilde A, Lobert PE et al. Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 744-749
28. Hachohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord* 2014; 29: 90-6
29. Hammer SM, Connolly KJ. Viral aseptic meningitis in the United States: Clinical features, viral etiologies und differential diagnosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12: 1-25
30. Happe S, Besselmann M, Matheja P et al. Cidofovir (Vistide®) in der Therapie der Progressiven Multilokalen Leukenzephalopathie (PML) bei AIDS. *Nervenarzt* 1999; 70: 935-943
31. Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniotomy, corticosteroids and acyclovir. *Pract Neurol* 2012; 12 (4): 234-7
32. Heitmann, A., Jansen, S., Lühken, R., Helms, M., Pluskota, B., Becker, N., Kuhn, C., Schmidt-Chanasit, J., & Tannich, E. (2018). Experimental risk assessment for chikungunya virus transmission based on vector competence, distribution and temperature suitability in Europe, 2018. *Euro Surveill*, 23(29).
33. Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 285-297
34. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ et al. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol* 1998; 4: 324-332
35. John CC, Carabin H, Montano SM, Bangirana P, Zunt JR, Peterson PK. Global research priorities for infections that affect the nervous system. *Nature* 2015; 527: 178-186
36. Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD et al. Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 38-44

37. Kak-Shan Shia, Wen-Tai Li, Chung-Min Chang et al. Design, Synthesis and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45: 1644-1655
38. Kamei S, Takasu T, Morishima T et al. Comparative study between chemiluminescence assay and two different sensitive polymerase chain reactions on the diagnosis of serial herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 596-601
39. Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1266-1283
40. Kennedy PGE. Viral encephalitis-causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: i10-i15 (suppl.)
41. Kniehl E, Dörries H, Geiss RK, Matz B, Neumann-Häfelin D, Pfister H-W, Prange H et al. Infektionen des Zentralnervensystems. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Band 17 (MIQ 17 2001), Verlag Urban & Fischer. München, Jena 2001
42. Kniehl E, Geiss HK, Neumann-Häfelin D, Pfister H-W, Prange H, Schlüter D, Spencker F-B. Leitlinien: Diagnostik akuter ZNS-Infektionen. *Der Mikrobiologe* 2002; 12: 91-95
43. Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 37: 349-354
44. Krugman S. Further-attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 477-481
45. Leitlinie der DGLN: Enzephalitis und Meningitis. www.uke.de/extern/dgln/leitlinien/htm
46. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Virologie: Mertens T, Haller O, Klenk HD. Diagnostik und Therapie der Viruskrankheiten. Urban & Fischer. München 2004
47. Leyboldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, Teegen B, Lütgehetmann M, Rosenkranz M, Magnus T, Dalmau J. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013; 81 (18): 1637-9.
48. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-1126
49. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamadé U. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-

- encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 40
50. Maschke Matthias; Virale Infektionen des zentralen Nervensystems und Neuro-Aids: was ist neu? *Neurologie up2date* 2020; 3(01): 23-39; DOI: 10.1055/a-0936-1226
 51. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 248-256
 52. Menager ME, Moulin F, Stos B et al. Procalcitonine et meningites virales: reduction des traitements antibiotiques inutiles par le dosage en routine au cours d'une épidémie. *Arch Pediatr* 2002; 9: 358-364
 53. Mercier, A., Obadia, T., Carraretto, D. et al. Impact of temperature on dengue and chikungunya transmission by the mosquito *Aedes albopictus*. *Sci Rep* 12, 6973 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10977-4>
 54. Meyding-Lamadé U, Martinez-Torres F, Völcker D. Die virale Meningoenzephalitis. *Aktuelles zu Klinik und Therapie. Psychoneuro* 2004; 30: 661-666
 55. Meyding-Lamadé, U., Craemer, E.M. Virale Erkrankungen des Nervensystems – ausgewählte neue und alte Viren. *Nervenarzt* 94, 268–277 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01452-0>
 56. Meyding-Lamadé, U. et al. (2021). Enzephalitis. In: Meyding-Lamadé, U., Stangel, M., Weber, J. (eds) *Neuroinfektiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7_7
 57. Meyding-Lamadé U, Jacobi C, Martinez-Torres F, Lenhard T, Kress B, Kieser M, Klose C, Einhäupl K, Bösel J, Mackert M-B, Homberg V, Koennecke C, Weißheit G, Claus D, Kieseier B, Bardutzky J, Neumann-Haefelin T, Lorenz MW, Steinmetz H, Gerloff C, Schneider D, Grau A, Klein M, Dziewas R, Bogdahn U, Jakob W, Linker R, Fuchs K, Sander A, Luntz S, Hoppe-Tichy T, Hanley DF, von Kummer R, Craemer E (2019) The German trial on Aciclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis (GACHE): a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Neurol Res Pract*.
 58. Meyding-Lamadé, U. Weber T. et al. (2021). Enzephalitis. In: Meyding-Lamadé, U., Stangel, M., Weber, J. (eds) *Neuroinfektiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7_7
 59. Möhn N, Grote-Levi L, Wattjes MP, Bonifacius A, Holzwart D, Hopfner F, Nay S, Tischer-Zimmermann S, Saßmann ML, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Mahmoudi N, Warnke C, Zimmermann J, Hagin D, Goudeva L, Blasczyk R, Koch A, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B, Höglinger G, Skripuletz T. Directly Isolated Allogeneic Virus-Specific

- T Cells in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *JAMA Neurol.* 2024 Oct 7:e243324. Doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3324. Epub ahead of print.
60. Pavlovic et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8 (6): 255-273
 61. Petersen PT et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. *Brain* 2023 Mar 16; [
 62. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, Rozenberg F, Raschilas F, Blas M, Georges H, Chaffaut C, Yazdanpanah Y. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 560-4
 63. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010; 49: 151-157
 64. Raman L, Nelson M. Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection. *J Clin Virol* 2014; 59 (4): 264-7
 65. Rahhal FM, Arevalo JF, Chavez de la Paz E et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal cidofovir in patients with AIDS: a preliminary report. *Ann Intern Med* 1996; 125: 98-103
 66. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantification of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319-328
 67. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-122
 68. RKI. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C im Jahr 2003. *Epidemiol Bulletin* 2004; 37: 307-317
 69. RKI. Tollwut. *Epidemiol Bulletin* 2009; 15
 70. Rotbart HA. Pleconaril treatment of enterovirus and rhinovirus infections. *Infect med* 2000; 17: 488-494
 71. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000; 3: 277-292
 72. Said S, Kang M. Viral Encephalitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470162/>

73. Sartor K, Kress B, Hähnel S. Pareto-Reihe Radiologie – Gehirn; ISBN 3-13-137111-0; 2006 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
74. Sauvage, A., Laurent, E., Gaborit, C. et al. Herpes simplex encephalitis in France: incidence, 6-month rehospitalizations and mortality. *Infection* 52, 1965–1972 (2024). <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02272-3>
75. Shafaati M, Zandi M (2022) Monkeypox virus neurological manifestations in comparison to other orthopoxviruses. *Travel Med Infect Dis* 49:102414. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102414> 21.
76. Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. (2013) Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A risk estimation. *PLoS ONE* 8(7): e68909. Doi: 10.1371/journal.pone.0068909
77. Schröder A, Lee DH, Hellwig K et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010, 67 (11): 1391-4
78. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML. Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88: 1-9
79. Sköldenberg B, Fosgren M, Alestig K et al. Acyclovir versus vidarabin in herpes simplex encephalitis; randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984; 2: 707-11
80. Solomon T, Dung NM, Wills B et al. Interferon alfa-2q in Japanese encephalitis: a randomised double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 821-826
81. Solomon T, Mong How Ooi, Beasley DWC, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326: 865-869
82. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching NJ (on behalf of the National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups). Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012; 64: 347-373
83. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PGE. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-1009

84. Struffert T, Reith W. *Radiologe* 2000; 40: 1011.
<https://doi.org/10.1007/s001170050873>
85. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system; *Curr Opin Virol.* 2015 Apr; 11: 44-54.
Doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.009. Epub 2015 Feb 12.
86. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, ... & Steiner I. (2017). EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European Journal of Neurology*.
87. Taofik Y, Gasnault J, Karaterki A et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1998; 178: 1816-1820
88. Taskin E, Turgut M, Kilic M et al. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators of Inflammation* 2004; 13: 269-273
89. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-28
90. Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. 1997; *Lancet* 349: 1366
91. Wagner JN, Voglmayr E, v. Oertzen T. Virale Enzephalitiden Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie. *Psychopraxis.neuropraxis* 2017; 20: 87-91
92. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117: 358-363
93. Weber T, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. *Intervirology* 1997; 40: 98-111
94. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Herpes simplex encephalitis: vidarabine versus acyclovir therapy. *N Engl J Med* 1986; 314: 144-149
95. Whitley RJ, Tilles J, Linnemann C et al. Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247: 317-32
96. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *Arch Intern Med* 1998; 158: 957-969

97. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging 3 pathogens. Lancet 2002; 359: 507-514
98. <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (abgerufen am 19.08.17)
99. <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (Masern – abgerufen am 20.09.17)
100. https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/service/zahlen-fakten/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html/aHR0cDovL3d3dy5iYWctYW53LmFkbWluLmNoLzlwMTZfbWVsZG/VzeXN0ZW1lL2luZnJlcG9ydGluZy9kYXRlbnRldGFpbHMvZC9m/c21lLmh0bWw_d2ViZ3JhYj1pZ25vcnU=.html (abgerufen am 19.08.2017)
101. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_inhalt.html
102. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mpox_Affenpocken.html?nn=16732866
103. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

Impressum

© 2025 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Direktorin der Klinik für Neurologie

Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht:

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	7.0
Erstveröffentlichung:	01/2003
Überarbeitung von:	01/2025
Nächste Überprüfung geplant:	01/2030

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online