

## Virus-Serie (4)

# Die Herpes-simplex-Enzephalitis

Hilmar W. Prange und Bernd Kitzke

**D**ie Herpes-simplex-Viren Typ 1 und 2 (HSV-1 und HSV-2) sind ubiquitär verbreitet. Nahezu 90 Prozent der Erwachsenen besitzen Antikörper gegen HSV-1, etwa 30 Prozent gegen HSV-2. Die Erstinfektion mit HSV-1 findet zumeist im Kindesalter, beispielsweise in Form einer Stomatitis aphthosa, statt. Ein wesentliches Merkmal aller Herpes-Virus-Infektionen ist die Persistenz des Virus im Organismus und die Möglichkeit der späteren Reaktivierung des infektiösen Prozesses. Darüber hinaus ist für HSV-1, HSV-2 sowie für das Varizella-Zoster-Virus ein spezieller Neurotropismus charakteristisch. Gemessen an der weiten Verbreitung von Herpes-simplex-Virus-Infektionen, ist der durch sie ausgelöste Befall des ZNS selten. Es gibt allerdings leichtere neurologische Erkrankungen, die Folge einer HSV-Reaktivierung sein können, wie die aseptische Meningitis oder die periphere Fazialisparese. Meistens wird die herpetische Genese dieser Erkrankungen wegen des undramatischen Verlaufes nicht beachtet.

Die Herpes-simplex-Enzephalitis geht mit einem schweren Krankheitsbild einher. Sie hat unbehandelt eine Letalität von 70 bis 100 Prozent; mit einer Inzidenz von zwei bis vier Fällen pro einer Million Einwohner macht sie nur 5 bis 10 Prozent aller Virusmeningoenzephalitiden aus, ist aber für 50 Prozent der Todesfälle in dieser Erkrankungsgruppe verantwortlich.

Im Neugeborenenalter tritt eine Herpes-simplex-Enzephalitis auf, der meistens eine prä- oder perinatale Infektion mit HSV-2 infolge eines latenten Herpes genitalis

**Die Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) im Jugend- und Erwachsenenalter ist eine in der Regel akut verlaufende virale Infektionserkrankung des Gehirns, die ohne adäquate Behandlung meistens tödlich verläuft. Unbehandelt trübt der Patient nach wenigen Tagen ein. Auch wenn die Erkrankung nicht häufig ist, so sollten die Kardinalsymptome sowohl dem Hausarzt als auch dem Notarzt bekannt sein, um den Patienten frühzeitig in eine Klinik zur intensivmedizinischen Behandlung und neurologischen Diagnostik einzuweisen.**

der Mutter zugrunde liegt. Die Häufigkeit beträgt ein bis fünf Erkrankungen pro 10 000 Schwangerschaften. Die Herpes-Infektion des Neugeborenen oder Säuglings kann als generalisierte Erkrankung mit Beteiligung anderer Organe neben dem zentralen Nervensystem oder als reine Enzephalitis in Erscheinung treten.

Die Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) von Kindern jenseits des Neugeborenenalters und Erwachsenen wird zumeist durch HSV-1 hervorgerufen. Sie entwickelt sich entweder auf der Grundlage einer Erstinfektion oder einer späteren Reaktivierung. Der Pathomechanismus der Penetration des Erregers in das Gehirn und des Befalles der Nervenzellen ist noch unklar. Es werden eine spezielle Neurovirulenz des HSV-1-Stammes, seine Fähigkeit zur transaxonalen Aus-

breitung sowie immunologische Mechanismen diskutiert. Die Folge der ZNS-Infektion ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende Enzephalitis, die häufig ausgedehnte Narben zurückläßt.

## Klinik der Herpes-Enzephalitis

Der Verlauf und die Symptomatik der HSE sind bestimmt durch die Dominanz der Infektion im Schläfenlappen. Daneben sind seltenere Verlaufsformen beschrieben, bei denen ein primärer Befall des Hirnstammes im Vordergrund steht (12). Es ist bedeutsam, daß die Erkrankung jede Altersgruppe, Patienten mit und ohne Vorerkrankungen, Patienten mit und ohne bekannten Herpes labialis betreffen kann. Bei Auftreten der HSE findet sich in der Regel kein Herpes labialis. Die Kardinalsymptome und Verlaufsstadien sind in *Tabelle 1* zusammengefaßt. Vom Prodromalstadium bis zum präfinalen Stadium vergehen nur vier bis sieben Tage, danach ist keine effektive Behandlung mehr möglich. Deswegen muß die Diagnose im Stadium der neurologischen Herdsymptomatik in Betracht gezogen werden. Als Konsequenz wird die weitere neurologische Diagnostik und Therapie möglichst auf einer Intensivstation durchgeführt.

## Diagnostische Zusatzuntersuchungen

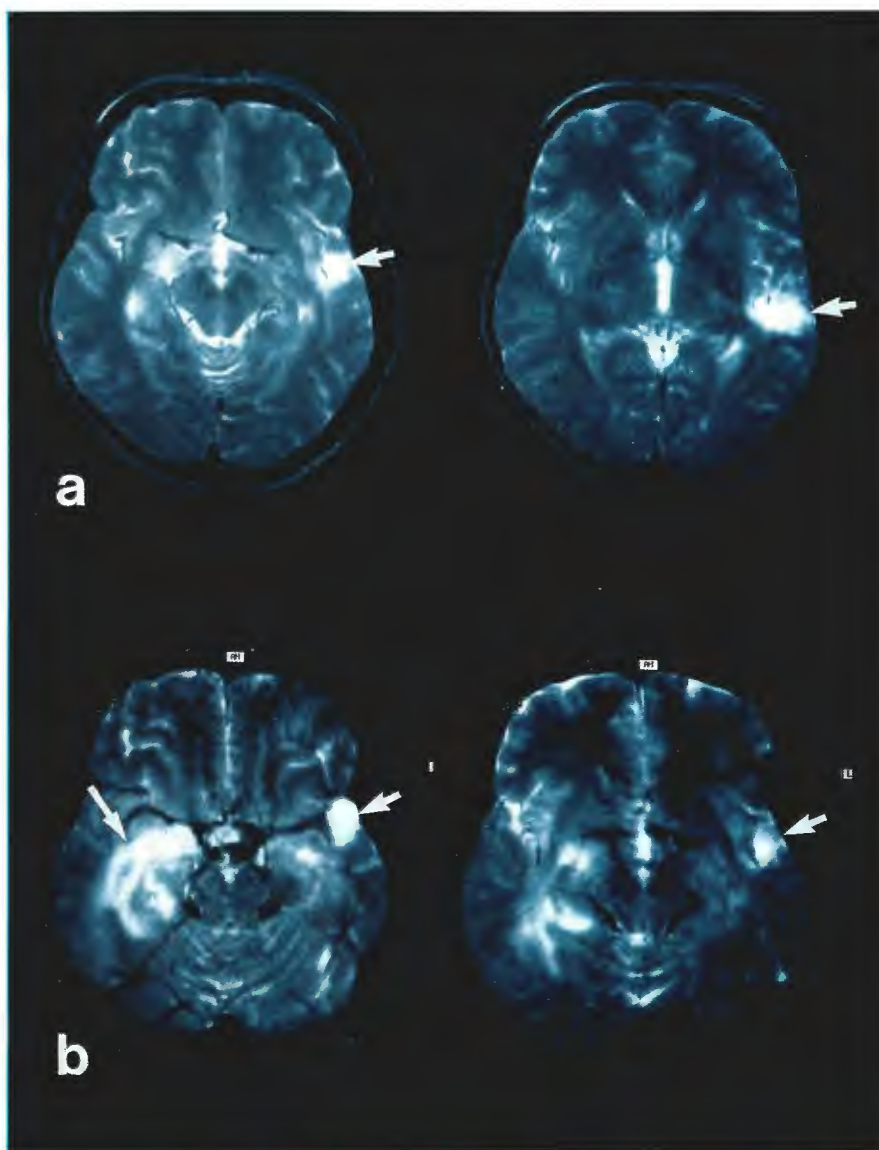
Bei Verdacht einer HSE ist folgende Zusatzdiagnostik entscheidend für Differentialdiagnose und

Ableitung Neurologie (Vorsteher: Professor Dr. med. Klaus Felgenhauer), Zentrum Neurologische Medizin der Georg-August-Universität Göttingen

Abbildung 1: MRT-Befund einer 39jährigen HSE-Patientin am Aufnahmezeitpunkt (a) und sieben Wochen (b) später. In den T2-gewichteten Aufnahmen ist jeweils ein hyperintenses Areal rechts temporobasal und links temporooperkulär (Pfeile) erkennbar

Einschätzung der möglichen Komplikationen: als erstes ein bildgebendes Verfahren, also entweder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT; Kernspintomographie) oder Computertomographie des Gehirns, und danach die Durchführung einer Lumbalpunktion.

Die Magnet-Resonanz-Tomographie zeigt bereits zu Beginn des zweiten Stadiums der Enzephalitis Signalveränderungen in den Temporallappen. Die MRT-Untersuchung erfordert jedoch eine gewisse Kooperation des Patienten. Bei verwirrten oder psychotischen Personen kann sie sich sehr schwierig gestalten. Sie ist deshalb oft nur nach tiefer Sedierung, eventuell mit Intubation und Beatmung des Kranken unter besonderer anästhesiologischer Überwachung möglich. Die Computertomographie (CT) des Gehirns ist schneller und ohne Komplikationen durchführbar, sie zeigt typische hypodense Veränderungen im Temporallappen – aber erst etwa am fünften Tag der Erkrankung. Die Durchführung eines der beiden Verfahren ist notwendig, um andere Erkrankungen auszuschließen und um eine mögliche intrakranielle Drucksteigerung, beispielsweise durch ein Hirnödem, zu erkennen. Der CT-Befund stellt auch die Entscheidungsgrundlage für die Durchführung der dann folgenden Untersuchung, der Lumbalpunktion, dar.

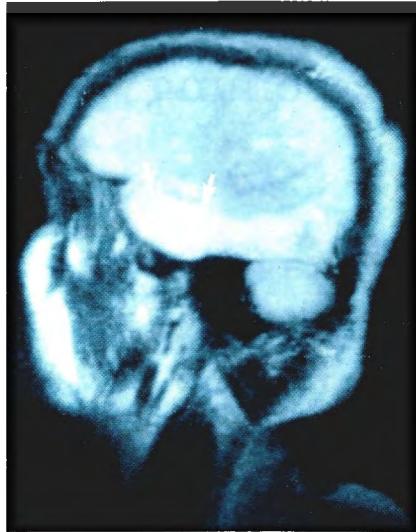


Bei Verdacht auf intrakranielle Drucksteigerung darf die Lumbalpunktion, wenn überhaupt, nur mit gleichzeitigen Maßnahmen zur Verhinderung der transtentoriellen

Herniation vorgenommen werden (5). Die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis ist bei der HSE in der Regel erhöht, nämlich auf 10 bis 500 Zellen/mm<sup>3</sup>. Nur etwa fünf Prozent der Patienten haben im Frühstadium keine Liquorpleozytose (14). Im frühen Krankheitsstadium dominieren in der Liquorzytologie neutrophile Granulozyten, später mononukleäre Zellen. In der Immunzytologie lassen sich Immunglobulin enthaltende Zellen, die sogenannten aktivierten B-Lymphozyten nachweisen. Das Gesamtprotein ist initial bei der Mehrzahl der Patienten erhöht, zumeist zwischen 50 und 100 mg/dl. Im weiteren Verlauf steigt es oft noch an, mitunter auf exzessive Werte (bis 700 mg/dl).

Tabelle 1: Verlauf der Herpes-simplex-Enzephalitis	
Stadium	Symptome
Prodromalstadium	Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
Stadium der neurologischen Herdsymptome	Erneutes Fieber. Geruchs- und Geschmacksstörungen. Hemiparesen, Reflexdifferenzen. Wernicke-Aphasie. Verwirrtheit. Akute psychotische Episoden. Fokale und generalisierte epileptische Anfälle. Zunehmende Bewußtseinsstörung.
Präfinales Stadium	Atemstörungen. Strecksynergismen. Anisokorie und fehlende Pupillenreaktionen. Tiefes Koma.

Abbildung 2: MRT-Befund des Narbenstadiums der HSE sechs Monate nach Beginn. Klinisch besteht ein schweres amnestisches Syndrom; damit korrelierend zeigt die T2-gewichtete Aufnahme breitflächige hyperintense Veränderungen im linken Temporallappen



Zunächst sind die Konzentrationen aller Plasmaproteine im Liquor erhöht, später wird eine intrathekale Immunglobulin-G-Synthese qualitativ (mittels isoelektrischer Fokussierung) dann auch quantitativ (IgG-Liquor/Serum-Quotient im Verhältnis zum Albumin-Quotienten) nachweisbar.

Zur Bestätigung der Diagnose Herpes-simplex-Enzephalitis wurde die Hirnbiopsie propagiert, die sowohl eine histologische Untersuchung als auch eine Virusisolierung beziehungsweise einen Virusnachweis ermöglicht (letzterer aber nur in etwa 50 Prozent der Fälle [14]). In Anbetracht der Risiken dieser invasiven Maßnahme, der fehlenden Konsequenz für oder gegen Therapieentscheidungen in der

Frühphase und der Verfügbarkeit alternativer Methoden erscheint dieses Vorgehen heute nicht mehr gerechtfertigt. In den letzten Jahren sind zwei Verfahren entwickelt worden, die den Nachweis der Virusinfektion des ZNS gestatten: Im Frühstadium der Erkrankung bietet sich der Nachweis der viralen DNA

im Liquor mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) als die geeignete Methode der Erregeridentifikation an (9). Das Verfahren fand einen breiten Eingang in die klinische Praxis. Es erwies sich als hoch spezifisch und sensibel für die Entdeckung des Herpesvirus-Genoms im Liquor ab ersten oder zweiten Krankheitstag bis Ende der zweiten Krankheitswoche.

Für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung zeigte sich, daß die Demonstration einer humoralen intrathekalen Immunreaktion gegen das Herpes-simplex-Virus ein zuverlässiges diagnostisches Vorgehen ist. Der Antikörpernachweis erfolgt entweder mittels einer optimierten ELISA-Methodik (11) oder mittels einer isoelektrischen Fokussierung und anschließendem Immunoblotting (9). Wichtig ist dabei, daß Liquor und Serum gleichzeitig analysiert werden. Weitere sinnvolle Verfahren der Frühdiagnostik – möglichst am Aufnahme-tag – stellen das EEG und die SPECT-Untersuchung mittels <sup>99</sup>Tc-HM-PAO dar (10). Das EEG zeigt im Frühstadium unterschiedlich ausgeprägte Allgemeinveränderungen und/oder Herdbefunde. Die SPECT-Untersuchung ergibt bereits zu Beginn eine ausgeprägte fokale Hyperaktivität im Bereich eines oder beider Temporallappen. Dieses Phänomen hat man weder bei den differentialdiagnostisch in Frage kommenden Enzephalitiden anderer Genese noch bei akuten Gefäßprozessen beobachtet (7).

### Differentialdiagnose

Die Kombination von typischen Frühsymptomen der HSE (Infektzeichen plus neurologische Herdsymptome, eventuell auch Nackensteife) trifft man durchaus auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen an. In erster Linie handelt es sich dabei um infektiöse Prozesse des ZNS, nämlich um:

① virale Meningoenzephalitiden mit anderen neurotrophen Erregern (zum Beispiel Arbo-Viren, Varizella-Zoster-Virus, Enteroviren, Masern, Influenza);

Tabelle 2: Behandlung der Herpes-simplex-Enzephalitis

Behandlungsproblem	Maßnahme	Alternativen
<b>Kausale Therapie*</b> ZNS-Virusinfektion	Aciclovir i.v. 10 mg/kg KG alle 8 Stunden für mindestens 14 Tage	Vidarabin (weniger effektiv) Ganciclovir (Effekt fraglich) BVDU (nicht verfügbar)
<b>Symptomatische Therapie</b> Hirnödem/Hirndruck (ICP-Messung)	Glycerol, täglich per Sonde 3 bis 4mal 1 bis 1.2 g/kg (in 50% Verdünnung)	kontrollierte Hyperventilation, Barbituratnarkose (bei intubierten Patienten)
Epileptische Anfälle  Psychosyndrom Hyperthermie	Antikonvulsiva wie Carbamazepin per Sonde Benzodiazepine Antipyretika	Phenytoin i.v.
<b>Rehabilitation</b> Motorische Defizite Aphasien Psychosyndrom	Physiotherapie Logopädie Neuropsychologische Trainings- Programme	

\* Im frühen Erkrankungsstadium, also vor der Sicherung der Diagnose, wird außerdem eine breit angelegte antibiotische Therapie empfohlen. ICP = intrakranieller Druck

**Tabelle 3: Kasuistik eines 21 Jahre alten Patienten J. H. mit Herpes-simplex-Enzephalitis**

Stadium	Tag	Klinik und Verlauf	Zusatzdiagnostik
Prodromalstadium	31. 3.	Fieber bis 39,5° C, linksseitige Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.	
Stadium der neurologischen Herdsymptome	6. 4.	nach vorübergehender Besserung erneuter Temperaturanstieg, Schwäche der rechten Körperhälfte, leichte Sprachstörungen.	
	7. 4.*	Somnolenz, sensomotorische Aphasie, Meningismus, brachiofazial-betonte Hemiparese rechts, zeitweise Verwirrtheit.	CT: Kein eindeutiger Herdnachweis, kein ausgeprägtes Hirnödem. Liquor: 271 mononukleäre Zellen/µl, Gesamteiweiß 69,2 mg/dl, IgG-Index 0,57 (normal), kein Hinweis auf intrathekale Antikörperproduktion. EEG: Mittelschwere Allgemeinveränderung, steilere Abläufe linkstemporal betont.
	8. 4.		SPECT: Fokale Aktivitätsanreicherung linkstemporal im Sinne einer Hyperperfusion. CT: Zunehmendes generalisiertes Hirnödem, unscharfe kleine Hypodensität im linken Insulabereich.
	bis 12. 4.	rasche Rückläufigkeit der Sprachstörung, ansonsten Verschlechterung von Vigilanz und Hemiparese.	
	14. 4.		CT: Hirnödem etwas rückläufig, größerer umschriebener (hypodenser) Herd linkstemporalbasal und insulär mit zentraler Einblutung.
	18. 4.	Mobilisierung	
	20. 4.	Beschwerdefreiheit bei noch geringer Hemiparese rechts (KG 4-5)	
	24. 4.		Liquor: 44 lymphozytäre Zellen/µl, Gesamteiweiß 66,8 mg/dl, IgG-Index 2,14 (ausgeprägte intrathekale IgG-Synthese), Antikörper-Index für HSV > 2,8 (Nachweis einer intrathekalen Synthese von Anti-HSV-Antikörpern)
Stadium der Residualsymptome	21. 5.	latente rechtsseitige Hemiparese. Arbeitsbeginn.	

\* Aufnahme auf die Intensivstation und Therapie ab 7. 4.: 3 x 750 mg Zovirax® i.v. über 15 Tage; außerdem 25 Mio. Einheiten Ifn-β/d kontinuierlich über 3 Tage. Amoxicillin 3 x 2 g über 7 Tage, symptomatische Maßnahmen.

② die septisch-embolische Herdenzephalitis bei bakterieller Endokarditis;

③ beginnenden Hirnabszeß;

④ die eitrige Meningitis;

⑤ Meningoenzephalitiden durch Listerien, Tuberkelbakterien, Kryptokokken oder Amöben;

⑥ außerdem die meningovaskuläre Neurosyphilis.

Aber auch Hirninfarkte, die im Rahmen fieberhafter Infekte auftreten, oder unter febrilen Bedingungen dekompenzierende Hirntu-

moren können das Erscheinungsbild der HSE vortäuschen. Hier wird die oben erwähnte Zusatzdiagnostik eine schnelle diagnostische Klärung herbeiführen.

Im Hinblick auf die Gruppe der infektiösen ZNS-Krankheiten ist eine eindeutige Unterscheidung im Frühstadium auf der Basis der bildgebenden Verfahren und der Liquoruntersuchung nur bedingt möglich, das heißt, eine bakterielle Meningoenzephalitis oder eine Neurotuberkulose kann nur mit ei-

ner gewissen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Dasselbe trifft für Virusmeningoenzephalitiden zu, die nicht durch Herpes-Viren verursacht werden.

In allen Fällen muß die Therapieentscheidung vor dem Abschluß des Erregernachweises getroffen werden. Also wird zumindest zu Beginn sowohl antiviral (*Tablette 2*) als auch antibakteriell (beispielsweise mit Amoxicillin) behandelt.

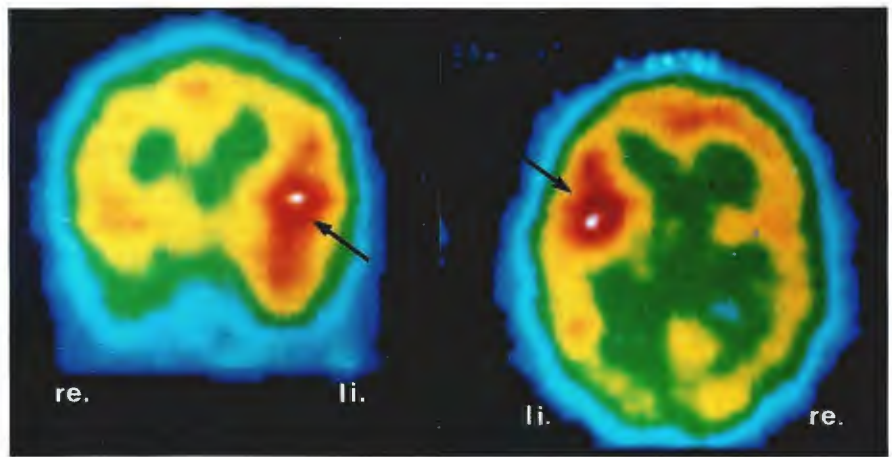
Im übrigen gilt, daß bei einem großen Teil der genannten Erkrank-

Abbildung 3: SPECT-Untersuchung des Gehirns bei einem 21jährigen HSE-Patienten (siehe auch Tabelle 3): Fokale Aktivitätsanreicherung linkstemporal (Pfeile).

kungen ebenfalls eine intensivmedizinische Behandlung notwendig werden kann, so daß eine frühzeitige Verlegung auf eine Intensivtherapiestation zur besseren Überwachung und frühzeitigen Erfassung ernster Komplikationen allemal sinnvoll ist. Nicht unerwähnt bleiben sollte, daß neben der HSE auch viele differentialdiagnostisch diskutierte Erkrankungen Folge der Immunschwäche bei AIDS sein können (8).

### Behandlung und Verlauf

Die Behandlung der HSE ist in *Tabelle 2* zusammengefaßt. Entscheidend ist, daß ein effektives antivirales Therapieregime existiert, das die Prognose der Erkrankung bei frühzeitiger Anwendung deutlich verbessert und relativ komplikationsarm ist. Bekannte Nebenwirkungen des Aciclovir sind allergische Reaktionen, Förderung einer Niereninsuffizienz bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr und lokale Thrombophlebitis nach Infusion in eine periphere Vene (3). Deswegen sollte das Medikament möglichst über einen zentralen Venenkatheter zusammen mit ausreichender Flüssigkeitsmenge verabfolgt werden.



Bei adäquater Therapie wird die Letalität der Erkrankung auf etwa 25 Prozent gesenkt (15). Dennoch weisen ein Drittel aller behandelten HSE-Patienten mittelgradige oder schwere bleibende Residualsymptome auf, deren morphologisches Korrelat Narben im Temporallappen darstellen (*Abbildung 2*). Weiterhin sind Rezidive der Erkrankung beschrieben worden, die nicht auf Aciclovir ansprechen. Dafür könnten resistente Virustämme oder Autoimmunmechanismen verantwortlich sein (3, 16). Diese Probleme sind Anlaß, neue virostatische Substanzen zu entwickeln und andere Wirkprinzipien zu nutzen, wie die Gabe von Interferonen (4). Für den Einsatz von Interferon-beta liegen erste positive Erfahrungen vor (10, 17); kontrollierte Therapiestudien wurden bisher nicht publiziert.

Die Zukunft in der Behandlung der Herpes-simplex-Enzephalitis wird bestimmt von den Möglichkeiten der frühzeitigen Diagnosestellung und der Entwicklung antiviraler Substanzen höherer Effektivität.

#### Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-3267-3272 [Heft 47]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

#### Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Hilmar W. Prange  
Neurologische Universitätsklinik  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

## Helicobacter pylori ist in der Regel in der Kindheit erworben

Nach wie vor ist unklar, wie man sich eine Helicobacter-pylori-Infektion erwirbt, da das Infektionsreservoir nicht bekannt ist.

Die Autoren führten eine Seroprävalenz-Studie bei 471 männlichen Freiwilligen im Alter von 18 bis 65 Jahren durch. Es fand sich eine altersbedingte Seroprävalenz-Zunahme: Patienten, die jünger als 30 Jahre alt waren, wiesen in 29,7 Prozent Antikörper gegen H. pylori

auf, Patienten zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr in 63 Prozent. Eine gezielte Anamnese ergab, daß offensichtlich besonders hohe Durchseuchungsraten in Großfamilien beobachtet wurden, wo Kinder auf engem Raum zusammenlebten oder zusammenschliefen (Crowding).

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß ein enger Kontakt in der Kindheit offensichtlich für die Durchseuchung ausschlaggebend ist

und daß im Erwachsenenalter praktisch keine Infektionen mehr erfolgen. Dies bestätigt indirekt das sogenannte Kohorten-Phänomen, daß nämlich die heute in 60 Prozent positiven 60jährigen bereits als Kinder zu 60 Prozent Antikörper gegen Helicobacter pylori aufwiesen. W

Webb PM, Knight T, Greaves S et al.: Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-753

Imperial Cancer Research Fund  
Cancer Epidemiology Unit  
Gibson Building, Radcliffe Infirmary,  
GB - Oxford OX2 6HE