

Uta Meyding-Lamadé
Martin Stangel · Jörg Weber *Hrsg.*

Neuro- infektiologie

 Springer

Neuroinfektiologie

Uta Meyding-Lamadé · Martin Stangel · Jörg Weber
(Hrsg.)

Neuroinfektiologie

Hrsg.
Uta Meyding-Lamadé
Klinik für Neurologie
Krankenhaus Nordwest GmbH
Frankfurt, Deutschland

Martin Stangel
Klinik für Neurologie
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Hannover, Deutschland

Jörg Weber
Neurologische Abteilung
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Klagenfurt am Wörthersee, Kärnten,
Österreich

ISBN 978-3-662-61668-0 ISBN 978-3-662-61669-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-61669-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über ► <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © iStock.com/Dr_Microbe

Planung/Lektorat: Christine Lerche

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Die Herausgabe eines State-of-the-Art-Buches „Neuroinfektiologie“ ist aufgrund der Entwicklungen im Teilgebiet Neuroinfektiologie seit Langem überfällig.

Infektionskrankheiten generell und speziell des zentralen und peripheren Nervensystems behalten ihre Bedeutung und sind aktueller denn je. Trotz eines breiten Spektrums an Antibiotika, Virustatika, Antihelminthika oder zur Verfügung stehender Impfungen kann es zu Epidemien oder zu Pandemien, auch in Deutschland, mit neuen, atypischen oder in Vergessenheit geratenen Erregern kommen. Eine ausführliche Anamnese inklusive Reiseanamnese, Fachwissen und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem Tropeninstitut sind hier entscheidend. Bekannte Infektionen, wie die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis, stellen, trotz rascher Diagnose und Therapie, eine Herausforderung dar.

Nicht nur beim Schlaganfall gilt: „Zeit ist Gehirn“, oder Zeit bis zur richtigen Diagnose und speziellen Behandlung, zum Beispiel auf einer spezialisierten neurologischen Intensivstation, kann lebensentscheidend sein.

Praxisorientiert mit übersichtlichen Tabellen, Abbildungen und Kernaussagen soll dieser kompakte Leitfaden eine wertvolle Hilfe im ärztlichen Alltag sein.

Ein besonderer Dank gilt Freunden und Kollegen, die uns ihre Fachkenntnisse zur Verfügung gestellt haben, ohne deren Unterstützung dieses Buchprojekt nicht realisierbar gewesen wäre. In diesem Zusammenhang danken wir Gabriele Ahrendt, Burc Bassa, Marija Djukic, Helmut Eiffert, Kerstin Hellwig, Ernst-Fritz Hund, Elmar Höfner, Christian Jacobi, Bodo Kress, Annegret Lamadé, Eva Kathrin Lamadé, Thorsten Lenhard, Helmar Lehmann, Saskia Meves, Roland Nau, Stefan Schmiedel, Paul Schnitzler, Philipp Schwenkenbecher, Thomas Skripuletz, Annette Spreer, Matthias Stoll, Kurt-Wolfram Sühs, Corinna Trebst, Mike Wattjes, Thomas Weber und Inga Zerr danken.

Ein ganz besonderer Dank geht an dieser Stelle an Gholamreza Darai, Werner Hacke und Eva Maria Craemer. Bedanken möchten wir uns auch für die Unterstützung seitens des Springer Verlages, insbesondere bei Frau Christine Lerche, die uns anspornte und Mut machte, das Buch im Zeitrahmen zu realisieren.

Die Neuroinfektiologie ist ein faszinierendes Gebiet und immer wieder brandaktuell. Wir hoffen, dass wir etwas von unserer Erfahrung und Begeisterung für dieses Gebiet weitergeben können.

Die Liebe ist die Tochter der Erkenntnis; die Liebe ist umso glühender, je tiefer die Erkenntnis ist.

Leonardo da Vinci (1452–1519)

Uta Meyding-Lamadé
Frankfurt

Martin Stangel
Hannover

Jörg Weber
Klagenfurt

April 2020

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeine Einleitung Neuroinfektiologie

1	Epidemiologie	3
	<i>Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer</i>	
1.1	Einleitung	4
	Literatur	8
2	Übertragungswege	9
	<i>Eva Maria Craemer und Uta Meyding-Lamadé</i>	
2.1	Natürliche Barrieren des zentralen Nervensystems	10
2.2	Eintrittspforten	11
2.3	Übertragungswege humanpathogener Krankheitserreger	13
2.4	Bioterrorismus	22
2.5	Übertragung Zoonosen	24
2.6	Zusammenfassung	28
	Literatur	28
3	Taxonomie	29
	<i>Paul Schnitzler und Joerg R. Weber</i>	
3.1	Einleitung	30
3.2	Bakterien	30
3.3	Pilze	31
3.4	Parasiten	31
3.5	Viren	31
4	Diagnostische Methoden	33
	<i>Eva Maria Craemer, Christian Jacobi, Klaus-Peter Hunfeld, Martin Stangel, Thomas Skripuletz, Mike Wattjes und Burc Bassa</i>	
4.1	Labordiagnostik	35
4.2	Mikrobiologie	48
4.3	Virologie	57
4.4	Liquor	63
4.5	Bildgebung	67
4.6	Neurophysiologische Untersuchungen bei Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS)	74
	Literatur	76

5	Rechtliche Fragen (Eilbetreuung, Isolation, Meldepflicht, Umgebungsprophylaxe)	77
	<i>Annegret Lamadé, Eva Maria Craemer und Uta Meyding-Lamadé</i>	
5.1	Maßnahmen nach dem Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen – Infektionsschutzgesetz (IfSG)	78
5.2	Patientenaufklärung – Einwilligung	86
5.3	Eilbetreuung	87
5.4	Isolation	89
5.6	Umgebungsprophylaxe	90
5.7	Fahreignung	90
	Literatur	91

II Klinische Krankheitsbilder

6	Meningitis	95
	<i>Jörg R. Weber, Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer</i>	
6.1	Akute bakterielle Meningitis	96
6.2	Virale Meningitis	107
	Literatur	111
7	Enzephalitis	113
	<i>Uta Meyding-Lamadé, Eva Maria Craemer, Martin Stangel, Thorsten Lenhard, Burc Bassa, Christian Jacobi, Thomas Weber, Gabriele Arendt, Philipp Schwenkenbecher, Thomas Skripuletz, Inga Zerr und Stefan Schmiedel</i>	
7.1	Bakterielle Enzephalitis	115
7.2	Virale Enzephalitis	136
7.3	Pilzinfektionen	182
7.4	Prionen – die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	188
7.5	Parasitäre Infektionen des ZNS	199
	Literatur	208
8	Hirnabszesse	215
	<i>Jörg R. Weber</i>	
8.1	Hirnabszess	216
8.2	Subdurales und epidurales Emyem	220
	Literatur	221
9	Myelitis	223
	<i>Martin Stangel, Corinna Trebst, Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer</i>	
9.1	Einleitung	225
9.2	Klinische Symptomatik	225
9.3	Diagnostische Abklärung und Differenzialdiagnose	229
9.4	Bakteriell verursachte Myelitiden	232
9.5	Viral verursachte Myelitiden	236
9.6	Durch Pilze verursachte Myelitiden	251

9.7	Durch Parasiten verursachte Myelitiden	253
9.8	Para-/postinfektiöse Myelitis	256
	Literatur	256
10	Kraniale Neuritiden und Polyneuritiden	259
	<i>Martin Stangel, Helmar C. Lehmann, Kurt-Wolfram Sühs, Annette Spreer und Burc Bassa</i>	
10.1	Einleitung	262
10.2	Borrelien	262
10.3	Kraniale Neuritiden und Polyneuritiden durch Varizella-Zoster-Virus (VZV)	276
10.4	Kraniale Neuritiden und Polyneuritiden Ebstein-Barr-Virus (EBV)	281
10.5	Kraniale Neuritiden und Polyneuritiden durch das Zika-Virus	283
10.6	Botulismus	286
10.7	Diphtherie	292
10.8	Tetanus (Wundstarrkrampf)	294
10.9	Mykobakterium leprae	301
10.10	Hepatitis-E-Virus und neurologische Symptome	306
10.11	Postinfektiöses Guillain-Barré-Syndrom	310
	Literatur	313
11	Myositis	319
	<i>Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer</i>	
11.1	Zusammenfassung	320
11.2	Einleitung	320
11.3	Bakterielle Myositiden	321
11.4	Virale Myositiden	322
11.5	Parasitäre Myositiden	323
	Literatur	331
12	Sepsis, septische Enzephalopathie und septische Herdenzephalitis	333
	<i>Roland Nau und Marija Djukic</i>	
12.1	Epidemiologie	334
12.2	Pathophysiologie	334
12.3	Diagnostik	336
12.4	Klinik	337
12.5	Therapie	338
12.6	Prognose	339
	Literatur	339
 III Spezielle klinische Situationen		
13	Intensivmedizinische Aspekte	343
	<i>Elmar Höfner und Jörg R. Weber</i>	
13.1	Einleitung	344
13.2	Besondere Aspekte der neurologischen Intensivmedizin	344
13.3	Hirndruck und Hydrozephalus bei Neuroinfektionen	345
	Literatur	347

14	Komplikationen	349
	<i>Jörg R. Weber, Christian Jacobi, Elmar Höfner und Ernst Hund</i>	
14.1	Vaskulitis bei Infektionserkrankungen	350
14.2	Critical-illness-Polyneuropathie	354
	Literatur	356
15	Der immunsupprimierte Patient	359
	<i>Martin Stangel und Matthias Stoll</i>	
15.1	Klinische Präsentation und typische Erreger	360
15.2	Impfung bei Immunsupprimierten	363
15.3	Weitere Prophylaxe von Infektionskrankheiten	364
15.4	Management von Infektionen des zentralen Nervensystems	365
	Literatur	365
16	Der reisende Patient – Tropenmedizin	367
	<i>Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer</i>	
16.1	Einleitung	369
16.2	Spezielle virale Erreger	374
16.3	Chikungunya-Virus	377
16.4	Flaviviridae	378
16.5	Nipah-Virus-Infektionen	384
16.6	Reiseimpfungen	386
16.7	Spezielle Reiseimpfungen	387
	Literatur	388
17	Neurologische Infektionen in der Schwangerschaft	389
	<i>Kerstin Hellwig und Saskia Meves</i>	
17.1	Einleitung	390
17.2	Viren	391
17.3	Bakterielle Infektionen und sonstige Infektionen mit Affektion des Nervensystems	394
17.4	Neurologisch chronisch kranke Patienten	395
17.5	Prophylaxe/Therapien	396
17.6	Stillen	398
	Literatur	398
18	Der geriatrische Patient	401
	<i>Roland Nau, Marija Djukic und Helmut Eiffert</i>	
18.1	Immunologie und Epidemiologie	402
18.2	Vorbeugende Antibiotikagaben sind nicht indiziert mit Ausnahme der perioperativen Prophylaxe bei klar definierten Eingriffen	403
18.3	Impfungen im Alter	404
18.4	Andere infektionsvorbeugende Maßnahmen	405
18.5	Infektionen und neurodegenerative Erkrankungen	405
18.6	Probleme bei der Diagnose von Infektionserkrankungen im Alter	405
18.7	Die wichtigsten Infektionen des Nervensystems beim alten Menschen	407
18.8	Schlussfolgerungen	409
	Literatur	409

IV Erreger-Vignetten

19	Erregervignette Bakterien	413
	<i>Eva Kathrin Lamadé, Jörg R. Weber und Eva Maria Craemer</i>	
20	Erregervignette ZNS-Parasitosen	427
	<i>Eva Maria Craemer</i>	
21	Erregervignetten Pilze	439
	<i>Martin Stangel</i>	
22	Erregervignette Viren	443
	<i>Eva Maria Craemer, Eva Kathrin Lamadé, Arpi Davtyan und Uta Meyding-Lamadé</i>	

V Impfungen und Prävention

23	Impfungen	477
	<i>Christian Jacobi</i>	
23.1	Einleitung	479
23.2	Immunisierung und Impfstoffe	479
23.3	Impfreaktionen, Impfkomplicationen und Impfschaden	480
23.4	Impfpfehlungen Deutschland (Stand Januar 2020)	481
23.5	Ausgewählte Impfungen	481
23.6	Bakterien	481
23.7	Viren	484
23.8	Impfungen bei Immundefizienz	489
	Serviceeteil	
	Stichwortverzeichnis	492

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Gabriele Arendt Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, Gabriele.Arendt@uni-duesseldorf.de

Dr. med. Burc Bassa Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt, Deutschland, Bassa.burc@khnw.de

Dipl. Ing. Diol. Biol. /MBA Eva Maria Craemer Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt, Deutschland, craemer.eva.maria@khnw.de

Arpi Davtyan Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt, Deutschland, arpi.davtyan@posteo.de

Marija Djukic Geriatriisches Zentrum, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Göttingen, Deutschland, mdjukic@gwdg.de

Helmut Eiffert Amedes MVZ für Labormedizin, Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Göttingen, Deutschland, heiffer@gwdg.de

Prof. Dr. Kerstin Hellwig Klinik für Neurologie, Katholisches Klinikum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, k.hellwig@klinikum-bochum.de

Elmar Höfner Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Neurologische Abteilung, Klagenfurt am Wörthersee, Österreich, elmar.hoefner@kabeg.at

Prof. Dr. med. Ernst Hund Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, ernst.hund@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hunfeld Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt, Deutschland, hunfeld.klaus-peter@khnw.de

Dr. Christian Jacobi Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt, Deutschland, jacobi.christian@khnw.de

Annegret Lamadé Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland, anny.lamade@t-online.de

Eva Kathrin Lamadé Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland, E.Lamade@campus.lmu.de

Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, helmar.lehmann@uk-koeln.de

Dr. med. Thorsten Lenhard Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Thorsten.Lenhard@med.uni-heidelberg.de

PD Dr. med. Saskia Meves Klinik für Neurologie, St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh, Essen, Deutschland, saskia.m.meves@rub.de

Prof. Dr. med. Uta Meyding-Lamadé Klinik für Neurologie, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt, Deutschland, meyding-lamade.uta@khnw.de

Prof. Dr. Roland Nau Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Göttingen, Deutschland, rnau@gwdg.de

Prof. Dr. Stefan Schmiedel I. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie mit Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, s.schmiedel@uke.de

Prof. Dr. Paul Schnitzler Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Paul.Schnitzler@med.uni-heidelberg.de

Dr. Philipp Schwenkenbecher Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Schwenkenbecher.Philipp@mh-hannover.de

Prof. Dr. Thomas Skripuletz Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Skripuletz.Thomas@mh-hannover.de

PD Dr. Annette Spreer Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland, a.spreer@klinikum-braunschweig.de

Prof. Dr. med. Martin Stangel Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, stangel.martin@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Matthias Stoll Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Stoll.Matthias@mh-hannover.de

PD Dr. Kurt-Wolfram Sühs Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Suehs.Kurt-Wolfram@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Corinna Trebst Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, trebst.corinna@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Mike Wattjes Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Wattjes.Mike@mh-hannover.de

Prim. Univ.-Prof. Jörg R. Weber Neurologische Abteilung, Klagenfurt am Wörthersee, Österreich, joerg.weber@kabeg.at

Prof. Dr. Thomas Weber Medicinicum Hamburg, Klinikum Stephansplatz, Hamburg, Deutschland, profthomasweber@t-online.de

Prof. Dr. Inga Zerr Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, ingazerr@med.uni-goettingen.de

Allgemeine Einleitung Neuroinfektiologie

Inhaltsverzeichnis

- 1 **Epidemiologie – 3**
Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer

- 2 **Übertragungswege – 9**
Eva Maria Craemer und Uta Meyding-Lamadé

- 3 **Taxonomie – 29**
Paul Schnitzler und Joerg R. Weber

- 4 **Diagnostische Methoden – 33**
Eva Maria Craemer, Christian Jacobi, Klaus-Peter Hunfeld, Martin Stangel, Thomas Skripuletz, Mike Wattjes und Burc Bassa

- 5 **Rechtliche Fragen (Eilbetreuung, Isolation, Meldepflicht, Umgebungsprophylaxe) – 77**
Annegret Lamadé, Eva Maria Craemer und Uta Meyding-Lamadé



Epidemiologie

Uta Meyding-Lamadé und Eva Maria Craemer

Inhaltsverzeichnis

1.1 Einleitung – 4

Literatur – 8

Man erblickt nur, was man schon weiß und versteht

Johann Wolfgang von Goethe (1749–1832)

1.1 Einleitung

Infektionskrankheiten gewinnen zunehmend an Bedeutung, sie umfassen ein breites Spektrum an Pilzen, bakteriellen, parasitären und viralen Erregern. Sie stellen die behandelnden Ärzte immer wieder vor besondere Herausforderungen in Diagnostik und Therapie. Akut verlaufende Neuroinfektionen sind lebensbedrohliche Erkrankungen, viele Patienten versterben trotz modernster Therapien und intensivmedizinischer Behandlung oder erleiden Spätfolgen. Subakut bis chronisch verlaufende neuroinfektiologische Krankheiten bedürfen eines geschulten diagnostischen Blicks der Behandler.

Der Klimawandel, das Wachstum der Weltbevölkerung, Expansionen in neue geografische Gebiete und die Veränderung der Landnutzung sind nur einige Faktoren, die die Entwicklung und Verbreitung neuer und in Vergessenheit geratener Erreger begünstigen. Sie stellen uns vor neue Herausforderungen in der klinischen Arbeit. Klimaerwärmung und Globalisierung ermöglichen das Auftreten und die Veränderung der Krankheitserreger in neue Regionen.

Infektionskrankheiten können als Ausbrüche in kleinen lokalisierten Regionen vorkommen oder sich schnell über große geografische Gebiete ausbreiten, wie beispielsweise der neuartige Coronavirus Stamm (SARS-CoV-2) Ende 2019 gezeigt hat. Im Dezember 2019 wurden vermehrt Erkrankungsfälle mit einem neuartigen Virus in der Provinz Wuhan, China, gemeldet, Ende Januar 2020 (31.01.2020) wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Gesundheitsnotstand von internationaler Tragweite ausgerufen, am 11.03.2020 wurde die Pandemie vom Generaldirektor der WHO erklärt.

Ein weiteres Beispiel aus der jüngeren Vergangenheit ist der Zika-Virus-Ausbruch 2016.

Die Epidemiologie blickt auf eine über 2000 Jahre alte Geschichte zurück, der Begriff kommt aus dem Griechischen (epi=über; demos= das Volk). Schon Hippokrates (um 460 bis etwa 370 v. Chr.) verwendete den Begriff „Epidemie“ und hat bemerkenswerte Überlegungen zur Beziehung zwischen Krankheiten und Umweltfaktoren niedergeschrieben. Er unterschied die Begriffe „endemisch“ für Krankheiten, die immer in einer Bevölkerung vorhanden sind und „epidemisch“ für solche, die nur manchmal und in größeren Zahlen auftreten.

Die heutige Epidemiologie hat ihren Ursprung in der Infektionsepidemiologie des 19. Jahrhunderts, noch bevor Robert Koch (1834–1910), Emil von Behring (1854–1917), Paul Ehrlich (1854–1915) und andere Wissenschaftler Bakterien, Viren, Parasiten und Pilze als Krankheitsauslöser identifiziert hatten. Bereits 1891 wurde das Königlich Preußische Institut für Infektionskrankheiten gegründet, das heutige Robert Koch-Institut.

Historische Meilensteine der Epidemiologie

- *Hippokrates* (ca. 470–400 v. Chr.): Bedeutung der Umwelt für die Entstehung von Krankheiten.
- *John Graunt* (1620–1674): registriert in London Todesfälle. Darstellung des Risikos, an einer bestimmten Krankheit zu sterben, Berechnung der Lebenserwartung.
- *James Lind* (1716–1794): Untersucht Skorbut bei Schiffsbesatzungen – Prophylaxe durch Obst.
- *Lady Mary Wortley Montague* (1689–1792): Entdeckung der Variolation bei Pocken
- *Edward Jenner* (1749–1823): Entdeckung der Pockenimpfung.
- *John Snow* (1813–1858): Entdeckung der Choleraübertragung durch Trinkwasser.

- *Ignaz Semmelweis* (1818–1865): Beschreibung einer übertragbaren Ursache von Kindbettfieber führt zur Händedesinfektion.
- *Peter Ludvig Panum* (1820–1885): Untersuchung der Masern-Epidemie auf den Färöer-Inseln führt zur Theorie über infektiöses Agens.

Die Epidemiologie beschäftigt sich mit der statistischen Erfassung von Krankheiten und deren Auslösern, der Entwicklung mathematischer Modelle und Methoden, dabei kommen Beobachtungsstudien oder experimentelle Studien zum Einsatz. Epidemiologische Methoden sind beschreibende, analytische und experimentelle Untersuchungen. Das Ziel der epidemiologischen Untersuchung ist die Identifikation von Risikofaktoren für eine Erkrankung. Unterschieden werden Kohorten-Studien und Fall-Kontroll-Studien. Weitere Methoden sind die Querschnittsstudie und die randomisierte klinische Studie.

Eine **Epidemie** ist definiert als ein stark gehäuftes und zeitlich begrenztes Auftreten einer ansteckenden Krankheit in einem bestimmten begrenzten Verbreitungsgebiet.

Eine **Endemie** bezeichnet die Dauerdurchseuchung einer Gesellschaft mit einem Erreger in einem begrenzten Verbreitungsgebiet. Das bedeutet, dass jede Person mit der mehr oder weniger gleichen Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Endemiegebietes erkrankt. **Endemische** Krankheiten sind ständig vorhanden, normalerweise in geringer Anzahl.

Eine **Pandemie** hat einen ähnlichen Charakter wie die Epidemie, allerdings ist sie nicht örtlich begrenzt sondern über Länder und ganze Kontinente verteilt, sie bezeichnet eine Länder und Kontinenten-übergreifende zeitliche Ausbreitung einer Infektionskrankheit.

Seit 2017 kann die Ausrufung einer **Pandemie** nur durch den Generaldirektor der WHO erfolgen.

Jüngste endemische Ausbrüche, die durch das Chikungunya-Virus, das West-Nil-Virus, die Entero-Virus-Infektion und das Ebola-Virus verursacht wurden, haben schwere neurologische Manifestationen verursacht und sich rasch über Kontinente verbreitet.

Die ersten größeren Pandemien in der Menschheitsgeschichte waren die Antoninische Pest (165–180 n. Chr., vermutlich eine Pocken-Pandemie im Römischen Kaiserreich mit ca. 5 Mio. Toten) und die Justinianische Pest (ab 541 n. Chr., vermutlich durch *Yersinia pestis* verbreitete Pandemie im gesamten Mittelmeerraum).

Eine der wohl größten Pandemien der Menschheitsgeschichte war die Pest 1348, dieser fielen mehr als ein Drittel der europäischen Bevölkerung zum Opfer. Die Spanische Grippe (1918, 1920) forderte 50 Mio. Todesopfer. Die erste Pandemie des 21. Jahrhundert war die SARS-Pandemie 2002/2003. Die SARS-CoV-2 Pandemie (ab März 2020) forderte bisher 1.570.696 Todesfälle, 68.966.841 bestätigte Krankheitsfälle in 191 Ländern (Dashboard Johns Hopkins University, Stand 10.12.2020).

Im Zuge der Influenza-Pandemie 2005 wurde in Deutschland erstmals der Nationale Pandemieplan (NPP) veröffentlicht, die letzte Aktualisierung war im März 2017. Der NPP besteht aus zwei Teilen, den Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung und den wissenschaftlichen Grundlagen für die Schutzmaßnahmen.

Eine Vielzahl der Erreger fallen in Deutschland unter das Infektionsschutzgesetz (IfSG) und sind nach den §§ 6 und 7 IfSG meldepflichtig (► Kap. 5 Rechtliche Fragen). Die Falldefinition sowie die Definition von Risikogebieten obliegt nach § 2 Abs. 2 Nr. 2a IfSG dem Robert Koch-Institut.

Mit internationalen systematischen Impfkampagnen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Welt Pocken-frei geworden. Interessanterweise ist die Begründerin der

Impfung eine Frau: Die Entdeckung des Impfens gegen Pocken geht auf Lady Mary Wortley Montague (1689–1792) zurück, sie brachte die asiatische Methode der Pockenimpfung nach England, nachdem sie diese in der Türkei kennengelernt hatte. Diese frühe Methode beruhte darauf, dass Serum aus dem Geschwür eines Pockenerkrankten in die Haut eingeritzt wurde, es dadurch zu einem leichteren Verlauf kam und der Erkrankte Resistenzen gegen das Virus entwickelte. Im Mai 1796 führte Edward Jenner (1749–1823) die erste Impfung gegen Pocken mit Kuhpockenlymphe durch. Jenner entdeckte, dass die übertragbaren aber für den Menschen ungefährlichen Kuhpocken gegen die humanen Pocken immunisieren.

Die Inzidenzen der Infektionen (bspw. Poliomyelitis, Tollwut), die durch Immunprophylaxe verhindert werden können, wurden drastisch gesenkt. Die Inzidenz wird definiert als die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum.

Durch Bakterien, Mykosen, Parasiten, Protozoen und Viren übertragene Erkrankungen können eine Vielzahl neurologischer Symptome wie Meningitis, Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-ähnliche Syndrome sowie Schlaganfälle verursachen. Häufig haben diese Patienten schwere neurologische Folgen; zur Vermeidung letaler Ausgänge und Langzeitfolgen ist eine spezialisierte neurologische Intensivmedizin in den meisten Fällen überlebenswichtig. Für unsere Breitengrade atypische Erreger viraler Meningoenzephalitiden sind derzeit noch vereinzelt, werden aber häufiger wie die Häufung von Erkrankungen mit dem West-Nil-Virus (WNV) 2019 gezeigt hat. Rabies (Tollwut) sind weltweit immer noch für jährlich ungefähr 55.000 Todesfälle verantwortlich und stellen die zehnthäufigste Infektionskrankheit dar. Die Bestimmung der Prokaltitonin-Konzentration im Serum bietet sich für die Differenzialdiagnose viral-bakteriell an. Autoimmun-

zephalitiden wie ADEM, NMDA-Rezeptor-Antikörper, VGKV-Antikörper sind für ungefähr 10–20 % der Meningoenzephalitiden unklarer Ätiologie verantwortlich.

Weltweit gehört die bakterielle Meningitis zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Jährlich sterben in Deutschland 5–10 % der Erkrankten an einer Pneumokokken-Meningitis. Die jährliche Inzidenz bakterieller Meningitiden wird auf 5–10 je 100.000 geschätzt. Durch Einführung aktiver Immunisierungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ B, *Neisseria meningitidis* (Serogruppe C, Serogruppe B, Serotypen A,C,W₁₃₅,Y) und Pneumokokken (10-, 13- und 23-Valente) sind die Inzidenzen hier rückläufig. Bei Erwachsenen sind die häufigsten Fällen einer ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis auf Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* und *Haemophilus influenzae* zurückzuführen.

Die Meningokokken-Meningitis bedingt durch die Serotypen A, C,W und X tritt überwiegend im Meningitis-Gürtel der Subsahara und in Asien epidemisch auf.

Bei unklarer Ätiologie sollte im Zweifel immer noch ein nationales Referenzlabor hinzugezogen werden. Bei positiver Auslandsanamnese, bei parasitären oder mykotischen Infektionen, bei Protozoen-Erkrankungen sollten im Zweifel das Robert Koch-Institut (RKI), das Bernhard-Nocht-Institut oder andere Tropeninstitute herangezogen werden.

Seit 2005 existiert das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), das nach der SARS-Pandemie seitens des EU Parlaments verabschiedet wurde, um europaweit eine koordinierende Stelle zu schaffen, die die Infektionsüberwachung standardisiert. Im Zuge dessen wurde das European Surveillance System TESSy geschaffen. Ziel von TESSy ist es, die EU-weite Erfassung, Validierung und Verbreitung von Surveillance-Daten der EU-Mitgliedstaaten zu verbessern.

Merke

ECDC ist die koordinierende Stelle zur Infektionsüberwachung, nicht zu verwechseln mit der global bekannten australischen Hard-Rock-Band ACDC.

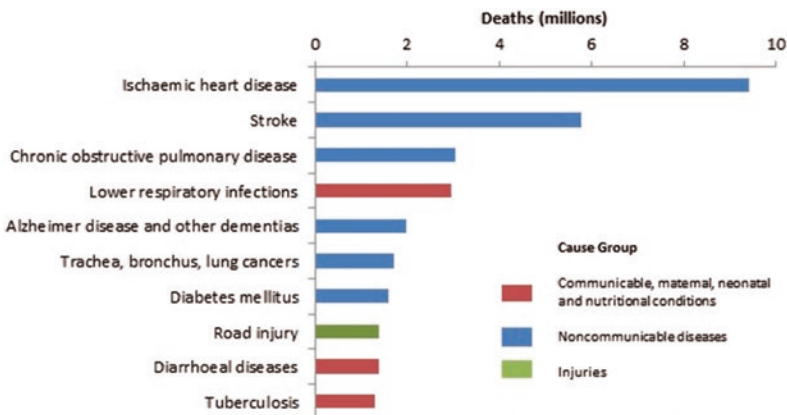
Die sog. Omics-Wissenschaften haben bahnbrechende Fortschritte beim Verständnis der Pathogenese neurologischer Infektionen erzielt.

„Omics“ dient als Oberbegriff für molekularbiologische Methoden, die auf -omik (griechisch = weiblich; englisch – omics) enden, wie bspw. Proteomik, Genomik, Transkriptomik, Metabolomik u. a. Durch Kombination der Methoden können Veränderungen der Gesamtheit wichtiger Molekülmassen, wie DNA/RNA und Proteine gleichzeitig erfasst werden. Omics-Technologien sind neuartige diagnostische Hochdurchsatz-Methoden mit denen sich das ganze Genom, Transkriptom oder Proteom einer Zelle analysieren lassen. In kurzer Zeit ermöglichen sie es, globale, hochaufgelöste molekulare Profile von Gewebe und Zellen zu erstellen. Eine besondere Rolle spielen neuartige Sequenzierungsmethoden, wie das Next Generation Sequencing (NGS) zur Genomsequenzierung. Anhand der Omics-Technologien ist es möglich, molekulare Veränderungen, die

mit Erkrankungen einghergehen, umfassend und detailliert zu analysieren. Jüngstes Beispiel ist die Sequenzierung des kompletten Genoms des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 nahezu in Echtzeit.

Abb. 1 zeigt die zehn häufigsten Todesursachen weltweit des Jahres 2016, Abb. 2 zeigt die häufigsten Todesursachen weltweit für das Jahr 2017 anhand der von der WHO veröffentlichten Daten der Global-burden-of-Disease-Study.

Weltweit sind neurologische Krankheiten zunehmend der Grund für DALYs (disability-adjusted life years) mit steigender Tendenz. Global waren 2016 neurologische Erkrankungen die Hauptursache für DALYs und die zweithäufigste Todesursache. Die Anzahl der Todesfälle und DALYs ist steigend, die Zahl der Todesfälle stieg um 39 %, die DALYs um 15 %. Die altersstandardisierten Raten haben zwischen 1990 und 2016 abgenommen, die Todesfälle um 28 % und DALYs um 27 %. Die vier häufigsten Erkrankungen für DALYs waren Schlaganfälle (42,2 %), Migräne (16,3 %), Alzheimer und weitere Demenzerkrankungen (10,4 %) sowie Meningitis (7,9 %). 2017 wurden allein in Deutschland 16.807 Fälle je 100.000 Einwohner entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems behandelt.



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization: 2018.

Abb. 1 Die zehn häufigsten Todesursachen 2016

1

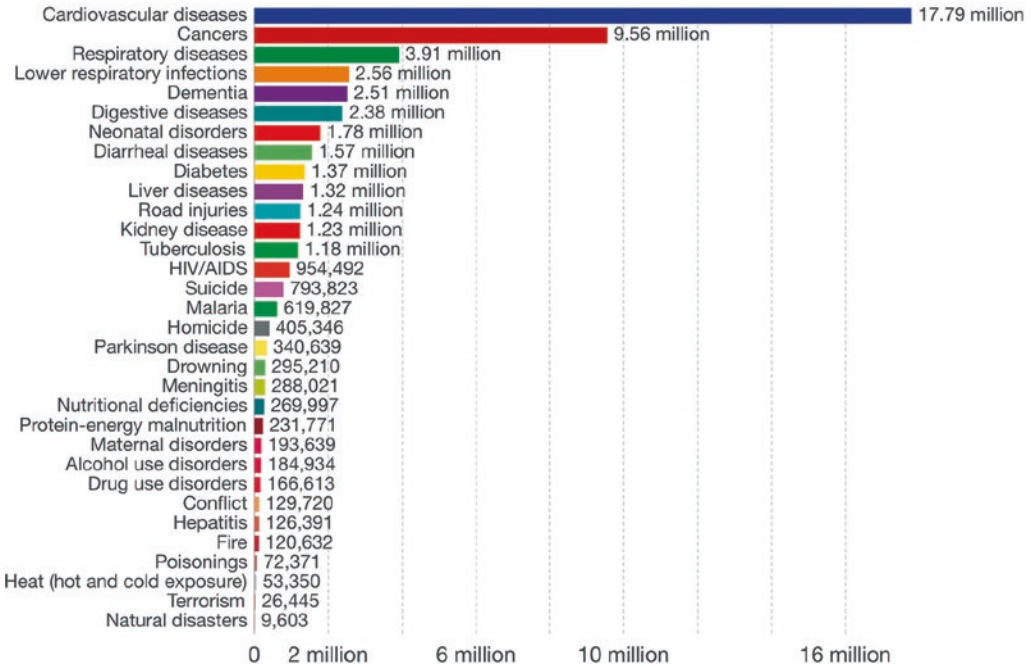


Abb. 2 Die häufigsten Todesursachen weltweit 2017

Das Wissen über aktuelle Entwicklungen, einschließlich typischer und atypischer klinischer Symptome von neurologischen Infektionskrankheiten ist in der heutigen Zeit von größter Wichtigkeit.

Literatur

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (2016) Das Bundesamt in Zahlen 2015, Asyl, Migration und Integration, Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, S 20
 Dashboard Coronavirus Johns Hopkins University, ► www.coronavirus.jhu.edu/map.html

Fölsch UR et al (2016) Flucht und Migration: eine Herausforderung für die Medizin in Deutschland. *Der Internist* 57:822–830
 O'Brien DP et al (2006) Illness in returned travelers and immigrants/refugees: the 6-year experience of two Australian infectious diseases units. *J Travel Med* 13:145–152
 RKI (2016) Dem Robert Koch-Institut übermittelte meldepflichtige Infektionskrankheiten bei Asylsuchenden in Deutschland; August 2016 (31.–35. Kalenderwoche)
 Statistisches Bundesamt, destatics.de
 Thakur K, Zunt J (2011) Neurologic parasitic infections in immigrants and travelers. *Semin Neurol* 31:231–244



Übertragungswege

Eva Maria Craemer und Uta Meyding-Lamadé

Inhaltsverzeichnis

- 2.1 Natürliche Barrieren des zentralen Nervensystems – 10**
 - 2.1.1 Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) – 10
 - 2.1.2 Die Blut-Liquor-Schranke (BLS) – 10
 - 2.1.3 Ungeschützte Bereiche des ZNS – 10
- 2.2 Eintrittspforten – 11**
 - 2.2.1 Das olfaktorische System als Eintrittspforte – 11
 - 2.2.2 Trigemini als Eintrittspforte – 11
 - 2.2.3 Nasale Eintrittspforte – 11
 - 2.2.4 Periphere Nerven – 12
 - 2.2.5 Trojanisches Pferd – 12
 - 2.2.6 Per continuitatem – 13
- 2.3 Übertragungswege humanpathogener Krankheitserreger – 13**
 - 2.3.1 Bakterien – 13
 - 2.3.2 Hefen, Protozoen, Pilze und Würmer – 13
 - 2.3.3 Viren – 15
- 2.4 Bioterrorismus – 22**
- 2.5 Übertragung Zoonosen – 24**
- 2.6 Zusammenfassung – 28**
- Literatur – 28**

Jedes Naturgesetz, das sich dem Beobachter offenbart, lässt auf ein höheres, noch unerkanntes schließen.

Alexander von Humboldt (1769–1859)

2

2.1 Natürliche Barrieren des zentralen Nervensystems

Das zentrale Nervensystem (ZNS) verfügt über anatomische und immunologische Schutzmechanismen, die es vor dem Eindringen von Pathogenen schützt.

Physisch geschützt durch knöcherne Strukturen wie Columna vertebralis und Cranium, umgeben von den Meningen und umgeben von Liquor cerebrospinalis.

Von den homöostatischen Mechanismen hängen die komplexen Funktionen des Gehirns ab, die die ionische Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit regulieren, welche die Neuronen im Parenchym umgibt. Zwei zelluläre Barrieren erhalten diese Homöostase aufrecht, die das ZNS vom systemischen Kreislauf trennen, die Blut-Hirn- (Blood-Brain Barrier, BHS) und die Blut-Liquor-Schranke (Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier, BLS). Die BHS und BLS schützen das Hirn vor plötzlichen Veränderungen in der Blutbiochemie und ermöglichen gleichzeitig die Zufuhr von Nährstoffen und die Entfernung von Metaboliten. Wichtig ist hierbei, dass sie das ZNS auch vor dem Eindringen von Pathogenen schützen, die möglicherweise im Blut vorhanden sind.

2.1.1 Die Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Die BHS stellt die größte Schnittstelle für den Blut-Hirn-Austausch dar und befindet sich auf der Ebene der zerebralen Mikrogefäße, sie besteht aus komplexen zellulären und nichtzellulären Faktoren wie

Astrozyten, Basalmembran, Mikroglia, mikrovaskuläre Endothelzellen, perivaskuläre Makrophagen, Perizyten sowie umgebende Neurone. Eine physikalische Barriere wird durch komplexe „tight junctions“ am interendothelialen Spalt gebildet, „tight junctions“ regeln den Fluss von Ionen, polaren Molekülen und Makromolekülen aus dem systemischen Kreislauf. Die „Übergänge“ an der interendothelialen Spalte blockieren den Transport einer Vielzahl von Molekülen, wodurch die Permeabilität der BHS eingeschränkt ist.

Trotz dieser Schutzmechanismen können bestimmte gelöste Stoffe und Makromoleküle über spezifische und unspezifische Mechanismen über die BHS transportiert werden. Durch die passive Diffusion sowie Rezeptor- und/oder adsorptionsvermittelte Transzytose oder über ATP-bindende Kassettentransporter können mikrobielle Pathogene über die BHS in das ZNS gelangen.

2.1.2 Die Blut-Liquor-Schranke (BLS)

Ähnlich der BHS schützt die BLS das ZNS und trägt zur Aufrechterhaltung der Homöostase bei.

Im Unterschied zur BHS weisen die engen Verbindungen zwischen den choroidalen Epithelzellen und dem ventrikulären Hirnsystem einen geringeren elektrischen Widerstand auf. Deshalb ist zu vermuten, dass der Plexus chorioideus möglicherweise für das Eindringen von Pathogenen über parazelluläre Mechanismen anfälliger ist.

2.1.3 Ungeschützte Bereiche des ZNS

Es gibt Bereiche im Gehirn, in denen der Schutz der BHS fehlt und die daher sehr anfällig für Infektionen sind. Die zirkumventrikulären Organe (CVOs) stellen Ge-

hirnstrukturen dar, die nicht durch die BHS geschützt sind. Die CVOs sind stark vaskularisierte Hirnregionen neben dem dritten und vierten Ventrikel. Blutgefäße in CVOs sind fenestriert und die zugehörigen Astrozyten sind weit genug voneinander entfernt, sodass Neuronen in CVOs direkt aus Blut stammenden Molekülen ausgesetzt sind. Dies ermöglicht den Neuronen, chemische Signale im Blut direkt zu überwachen und sensorische Informationen an den Hypothalamus und den Hirnstamm zu liefern, was zur Regulierung verschiedener Funktionen wie Stoffwechsel, Immunantworten und Erbrechen führt. Die direkte Exposition von CVO-Neuronen gegenüber dem Blut macht diese Zellen jedoch sehr anfällig für Virusinfektionen. Darüber hinaus werden CVOs von einer Monoschicht spezialisierter Ependymzellen, sogenannten Tanyzyten, ausgekleidet, die auch für eine Infektion mit Viren wie CMV (Zytomegalievirus) anfällig sind.

2.2 Eintrittspforten

2.2.1 Das olfaktorische System als Eintrittspforte

Das olfaktorische System umfasst das Geruchssensorsystem, das im peripheren Nervensystem in der Nasenhöhle und im ZNS, im Riechkolben und in höheren Verarbeitungszentren des Gehirns vorhanden ist. Innerhalb der Nasenhöhle säumt das olfaktorische Epithel die dorsalen und kaudalen Regionen der Höhle. Im olfaktorischen Epithel befinden sich olfaktorische Sinnesneuronen, die eine dendritische, Knauf-artige Schwelung mit 20–30 Zilien in die Schleimschicht der Nasenhöhle projizieren.

Diskutiert wird das olfaktorische System als Eintrittspforte beispielsweise bei der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis.

2.2.2 Trigeminus als Eintrittspforte

Der Trigeminus ist der größte Hirnnerv, dessen afferente Äste übertragen Berührung, Schmerz und schädliche Reize aus dem Gesicht, den Hornhäuten der Augen sowie der Mund- und Nasenhöhle. Der Nervus trigeminus innerviert über Äste des N. ophthalmicus und des N. maxillaris das Riech- und Atmungsepithel der Nasenhöhle. Die Nervenenden des Trigeminus sind über einen apikalen Engpasskomplex an der Epitheloberfläche vom Lumen der Nasenhöhle getrennt. Dieselben Trigemini-nerven, die das olfaktorische Epithel innervieren, verzweigen sich auch, um den Riechkolben zu innervieren, was einen alternativen Weg für den Eintritt von Krankheitserregern darstellt. Auch diese Eintrittspforte mit Latenz von Viren im Trigemini-ganglion gilt als möglicher Weg der Ausbreitung von Viren bei der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis. Die trigeminale Versorgung der Meningen wird diskutiert als eine Erklärungsmöglichkeit des oft temporalen Befallsmusters der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis.

2.2.3 Nasale Eintrittspforte

Die Nasenhöhle ist ständig inhalierten Mikroben, Allergenen und Partikeln ausgesetzt. Das Epithel, das die Nasenlöcher und die Nasenhöhle auskleidet, beherbergt eine normale Bakterienflora sowie ZNS-Pathogene wie *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* und *H. influenzae*. Sie können asymptomatisch auftreten und kolonisieren den Nasopharynx bei einigen Personen. Daher verfügt die Nasenhöhle über angeborene Abwehrmechanismen, um eingatmete Luft zu filtern und zu verhindern, dass Mikroben in tiefere Gewebe eindringen.

Becherzellen und submukosale Drüsen scheiden Muzine (hauptsächlich MUC5AC und MUC5B) in die Lumina der Atemwege und der Nasenhöhle aus. MUC5AC und MUC5B vernetzen sich, um das strukturelle Gerüst einer Schleimhautbarriere zu bilden, die auf einer Perikiliarschicht aus membrangebundenen Muzinen (einschließlich MUC1 und MUC4) und Glykoproteinen schwimmt. Durch einen mukoziliären Clearance-Prozess werden inhalede Bakterien und Partikel in der Schleimschicht eingeschlossen und durch das koordinierte Schlagen von Zilien auf den Oberflächen von Epithelzellen in Richtung Pharynx gespült. Eine Studie hat gezeigt, dass MUC5B, jedoch nicht MUC5AC, für die mukoziliäre Clearance-Aktivität und die Verhinderung der Ausbreitung von Bakterien von der Nasenhöhle in die unteren Atemwege wesentlich ist. Die Schleimsekretion und die mukoziliäre Clearance werden in Gegenwart von Entzündungsmediatoren und mikrobiellen Krankheitserregern und nach Exposition gegenüber Zigarettenrauch verstärkt. Antimikrobielle Substanzen, einschließlich Enzymen (Lysozym), Proteaseinhibitoren (sekretorischer Leukoprotease-Inhibitor, Elastase-Inhibitor, 1-Antiprotease und Antichymotrypsin), antimikrobielle Peptiden (-defensine und L37) und Oxidationsmitteln (Stickoxid und Wasserstoffperoxid) werden durch Epithelzellen in die Atemwegsoberflächenflüssigkeit sekretiert und bieten eine weitere Verteidigungslinie gegen Mikroben. Schließlich bilden enge Verbindungen und anhaftende Verbindungen zwischen den Epithelzellen, die die Nasenhöhle und die Atemwege auskleiden, eine zelluläre Barriere, die die Ausbreitung von Mikroben verhindert. Dendritische Zellen, die sich über das Epithel hinaus befinden, verlängern Prozesse durch diese engen Verbindungen, um mit Liganden zu interagieren und mit residenten Makrophagen zusammenzuarbeiten, um fremde Antigene zu entfernen.

2.2.4 Periphere Nerven

Das ZNS steht über weitreichende Neurone, die aus dem Gehirn und dem Rückenmark herausragen und daher nicht durch die BHS geschützt sind, in ständiger Kommunikation mit peripheren Geweben. Viren, die periphere Neuronen infizieren, können die BHS mithilfe des axonalen Transportsystems umgehen, um transneuronal in das ZNS zu gelangen. Beispielsweise nutzt das Semian B Virus diesen Weg, um die oft letale Enzephalitis auszulösen. Die meisten Gewebe sind stark innerviert und bieten zahlreiche Ziele für Viren, die in externe Barrieren eingedrungen sind. Neuronen haben eine einzigartige Polarisation, die es ihnen ermöglicht, Signale zu empfangen, zu verarbeiten und zu senden. Dieser Prozess wird teilweise durch den effizienten Transport von Molekülen durch die Zelle über ein Zytoskelett-Netzwerk aufrechterhalten. Motorproteine, sogenannte Dyneine, sind für den retrograden Transport verantwortlich, der Moleküle entlang an Mikrotubuli von neuronalen Synapsen zum Zellkörper transportiert. Kinesine hingegen steuern die anterograde Bewegung, indem sie Moleküle in die entgegengesetzte Richtung transportieren. Die Verwendung dieser Motorproteine ist für eine effiziente transneurale Migration von Viren unerlässlich, die andernfalls auf passive Diffusion angewiesen wären, um die großen Entfernungen zwischen Nervenenden und Zellkörpern zu bewältigen.

2.2.5 Trojanisches Pferd

Der Trojanisches-Pferd-Mechanismus wird von einigen Viren und Bakterien als Eintrittspforte genutzt. Hierbei gelangt der humanpathogene Krankheitserreger über den Blutkreislauf ins Gehirn, er infiziert bspw. Phagozyten oder Lymphozyten und manipuliert diese dann aktiv, um ins Gehirn

transportiert zu werden. Nach dem Eintritt in das Gehirn verlässt der jeweilige Erreger sein trojanisches Pferd um neuronale Strukturen zu infizieren.

Das Prinzip des trojanischen Pferdes ist immer gleich, woraus sich die Analogie zur griechischen Mythologie ergibt, das Holzpferd, das die versteckten Griechen unter der Führung von Agamemnon, durch die Tore Trojas geführt hat.

2.2.6 Per continuitatem

Die Ausbreitung per continuitatem erfolgt kontinuierlich übergreifend entlang einer lokalen Eintrittsstelle. Beispiele sind fortgeleitete bakterielle Meningitiden, zum Beispiel nach Mastoiditis oder Sinusitis.

2.3 Übertragungswege humanpathogener Krankheitserreger

2.3.1 Bakterien

Bakterien sind in der Lage, die BHS und die BLS zu kreuzen um durch transzelluläre Penetration oder parazellulären Eintritt oder über infizierte Leukozyten aus dem peripheren Kreislauf („Trojan-Horse-Mechanism“) in das ZNS zu gelangen.

Die transzelluläre Penetration erfolgt nach bakterieller Adhäsion an Endothel- oder Epithelzellen, anschließend werden die Bakterien durch Pinozytose oder Rezeptor-vermittelte Mechanismen über die BHS oder BLS transportiert.

Alternativ können sie parazellulär in das ZNS eindringen, durch Disruption der tight junctions ist die Permeabilität erhöht und das Eindringen erleichtert.

Die transzelluläre Penetration von mikrovaskulären Endothelzellen im Gehirn,

hauptsächlich über Rezeptor-vermittelte Mechanismen, wurde für verschiedene Bakterien demonstriert, darunter *E. coli*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Streptokokken der Gruppe B*, *S. suis*, *L. monocytogenes* und *M. tuberculosis*.

2.3.2 Hefen, Protozoen, Pilze und Würmer

Naegleria fowleri ist eine frei lebende Amöbe, die eine primäre amöbische Meningoenzephalitis verursacht, eine seltene, aber fast immer tödliche Krankheit beim Menschen. *N. fowleri* kommt in warmem Süßwasser vor; eine menschliche Infektion tritt nach der Inspiration von kontaminiertem Wasser auf und ist normalerweise mit Schwimmen verbunden. Kontaminiertes Leitungswasser, das zur Rekonstitution von Kochsalzlösung zur Nasenspülung oder zur Waschung der Nasenhöhle verwendet wird, wurde ebenfalls als Infektionsquelle in Betracht gezogen. Pathologische Untersuchungen tödlicher Fälle beim Menschen ergaben eine hämolytische, nekrotische Enzephalitis des Riechbereichs, des angrenzenden Vorderhirns und des Kleinhirns. Der vermutete Weg des ZNS-Eintritts war der olfaktorische Weg, da Amöben und akute Entzündungen in der Nasenschleimhaut und den Riechnervenbündeln vorhanden waren.

In Mausmodellen der frühen Stadien der primären amöbischen Meningoenzephalitis drang intranasaler *N. fowleri* in die kribriiforme Platte und den Riechkolben ein und wurde innerhalb der Riechnerven beobachtet. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass *N. fowleri* bereits 1 h nach der Infektion die Schleimproduktion in der Nasenhöhle induziert und dass Amöben bis 6 h von Schleim bedeckt und von Neutrophilen umgeben sind. In der Muzin-produzierenden Zelllinie NCI-H292 induzierte *N. fowleri* die Freisetzung reakti-

ver Sauerstoffspezies, was zur Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors führte, was wiederum die Produktion der Muzin-MUC5A- und IL-8-Sekretion stimulierte. Trotz dieser Wirtsreaktion wurde nach 12 h beobachtet, dass *N. fowleri* an dem olfaktorischen Epithel haftet und in dieses eindringt, was darauf hindeutet, dass die Amöbe pathogene Mechanismen aufweist, um die Schleimschicht effizient zu durchdringen. In vitro wurde gezeigt, dass sowohl lebende Trophozoiten als auch rohe *N. fowleri*-Gesamtextrakte eine muzinolytische Aktivität zeigen. Anschließend wurde festgestellt, dass eine 37-kDa-Cysteinprotease von *N. fowleri* für diese muzinolytische Aktivität verantwortlich ist. Dies ermöglicht es der Amöbe höchstwahrscheinlich, in die Nasenschleimhaut und in das Neuroepithel einzudringen. Das Eindringen des olfaktorischen Epithels in Mäuse erfolgte ohne Zellstörung oder -schädigung, und mikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass *N. fowleri* von Sustentakelzellen im Epithel aufgenommen werden oder zwischen den Sustentakelzellen wandern kann. Eine Studie hat gezeigt, dass *N. fowleri* die epithelialen Tight Junction-Proteine Claudin-1 und Zonula occludens-1 in vitro abgebaut hat, was auf einen möglichen parazellulären Penetrationsmechanismus hinweist.

Es wurde auch gezeigt, dass *Balamuthia mandrillaris*, eine opportunistische freilebende Amöbe, die eine granulomatöse amöbische Enzephalitis verursachen kann, direkt aus der Nasenhöhle in das ZNS gelangt, nachdem das olfaktorische Epithel und die kribriiforme Platte bei immundefizienten Mäusen nach einer intranasalen Infektion durchdrungen wurden.

Die eingekapselte Hefe *Cryptococcus neoformans* ist weltweit eine wichtige Ursache für Pilz-Meningoenzephalitis und kann durch transzelluläre, parazelluläre und Trojanisches-Pferd-Mechanismen in das ZNS gelangen, nachdem sie durch Blut über-

tragen wurde. Obwohl der hämatogene Weg des ZNS-Eintritts für die kryptokokkale Meningoenzephalitis gut akzeptiert ist, wurde gezeigt, dass einige Stämme von *C. neoformans*, die aus dem Liquor menschlicher Patienten isoliert wurden, bei Mäusen rhinotrop sind und eine anhaltende Kolonisierung von *C. neoformans* bewirken. Diese Ergebnisse veranlassten Untersuchungen zur Möglichkeit eines alternativen direkten Weges des ZNS-Eintritts aus der Nase. Gomes et al. verfolgten das Fortschreiten der intranasalen *C. neoformans*-Infektion bei immundefizienten Mäusen und zeigten eine Besiedlung der Riechschleimhaut, eine Invasion entlang des Riechnervs und eine meningeale Beteiligung. In einer Studie über die pathologischen Merkmale von 3 Patienten mit AIDS und Kryptokokken-Meningitis wurde *C. neoformans* im Subarachnoidalraum um die Riechwege und Zwiebeln sowie in den Riechnervenfaszikeln beobachtet. Innerhalb der Lamina propria oder des olfaktorischen Epithels befanden sich keine Kryptokokken, und daher schlugen die Autoren vor, dass *C. neoformans* innerhalb des Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinal fluid, CSF) aufgrund der Drainage von CSF aus dem Subarachnoidalraum durch die kribriiforme Platte in die olfaktorischen Regionen transportiert worden sein könnte. Unter Verwendung eines Meerschweinchenmodells konnten weitere Beweise dafür geliefert werden, dass der olfaktorische Weg wahrscheinlich kein Portal für den ZNS-Eintritt von *C. neoformans* darstellt, da intranasal instillierte Kryptokokken das olfaktorische Epithel nicht durchdringen konnten und aus der Riechschleimhaut entfernt wurden.

Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass sich die Pilzinfektion rhinozerebrale Mukormykose über den Trigemiusnerv auf das Gehirn ausbreitet. Rhinozerebrale Mukormykose bezieht sich auf Infektionen, die durch Pilze innerhalb der Ordnung *Mucorales* verursacht werden, und betrifft nor-

malerweise Personen mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus oder Immunsuppression. Diese Organismen zeigen eine Vorliebe für die Nasenhöhle und die Nasennebenhöhlen; von diesen Stellen aus dringen die Organismen typischerweise in die Wände der Blutgefäße ein und breiten sich dann auf den Sinus cavernosus, die A. carotis interna und das Gehirn aus. In Abwesenheit einer Leptomeningitis wurden jedoch Pilzhyphen und -läsionen im Trigemminusnerv und in den Pons im Hirnstamm nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass eine direkte Invasion von den Nerven zum Gehirn entlang des Trigemminusnervs erfolgte. Der perineurale Weg des ZNS-Eintritts wurde als atypisch angesehen; eine Untersuchung der histologischen Merkmale von Patienten mit Mukormykose zeigte, histologisch findet sich oft eine perineurale Invasion durch Pilzhyphen im Perineurium, das die Nerven umgibt. Oft mit einer Angioinvasion.

Der genaue Mechanismus der ZNS-Infektion der rhinocerebralen Mukormykose ist nicht bekannt.

2.3.3 Viren

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie Viren die BHS umgehen können, um das ZNS-Parenchym zu infizieren. Viren können auf hämatogenem Weg ins ZNS gelangen oder durch direkte Infektion von Endothelzellen. Durch eine parazelluläre Passage zwischen gestörten endothelialen engen Verbindungen und die Invasion in periphere Leukozyten können die Viren in das ZNS wandern. Viren können auch über Strukturen in das ZNS gelangen, die weniger verstärkte Barrieren enthalten, wie die kribriiforme Platte (CP) und zirkumventrikuläre Organe (CVO). Schließlich können Viren durch die Infektion peripherer Nerven Zugang zum ZNS erhalten. Neurotrope Viren sind im Allgemeinen nicht nur auf einen Mechanismus des ZNS-Eintritts be-

schränkt, sondern nutzen mehrere Strategien, um die BHS zu umgehen. Viele neurotrope Viren haben Strategien entwickelt, um das Transportnetzwerk innerhalb von Neuronen auszunutzen, man schätzt, dass es bis zu 61 bzw. 231 Jahre dauern würde, bis sich die Kapsidproteine von Poliovirus (PV) und Herpes-simplex-Virus (HSV) durch passive Diffusion durch 1 cm Zytoplasma bewegen. Die verschiedenen Eintrittswege sind im Folgenden beschrieben.

2.3.3.1 Eintritt über ungeschützte Bereiche des ZNS

Das Chikungunya-Virus (CHIKV) ist ein von Mücken übertragenes Alphavirus, das bei infizierten Menschen Fieber, Hautausschlag und Arthralgien auslöst, jedoch mit einer niedrigen Sterblichkeitsrate verbunden ist. CHIKV wurde auch im Plexus choroideus nachgewiesen, was für einen Eintritt über diesen spricht. Während eines Ausbruchs in Indien 2004–2007 gab es mehrere Fälle von CHIKV-induzierten ZNS-Komplikationen, das Virus wurde aus dem Liquor von CHIKV-infizierten Patienten isoliert. Unter Verwendung eines Mausmodells einer CHIKV-Infektion wurde gezeigt, dass Ependymzellen, Plexus choroideus-Epithel und Zellen in Virchow-Robin-Räumen nach intradermaler Inokulation alle stark mit Viren infiziert waren. Zusätzlich infizierte CHIKV bevorzugt primäre Plexuszellen der Aderhaut apikal, was darauf hindeutet, dass das Virus auf den Liquor zugreifen kann, indem es Plexuszellen der Aderhaut aus dem Blutstrom passiert. Endothelzellen waren gegen eine CHIKV-Infektion resistent, was eine weitere Rolle des BLS als Portal für den Eintritt in das ZNS unterstützte.

Beispielsweise können Lentiviren im Liquor im Anfangsstadium einer systemischen Infektion gefunden werden. Dies ist nicht auf eine einfache Übertragung aus dem Plasma zurückzuführen, da die zeitlichen Korrelationen zwischen dem im Blut

gefundenen Virus und dem Liquor gering waren. Darüber hinaus unterscheiden sich die aus dem Liquor extrahierten Sequenzen von infizierten Patienten vom Masernvirus, was auf eine autonome Replikation im Nervensystem hindeutet. Sowohl Virus- als auch virale RNA wurden auch aus dem Liquor von Patienten isoliert, die an einer Influenza-assoziierten neurologischen Erkrankung leiden. An der Schnittstelle der BLS befindet sich der Plexus choroideus, der aufgrund seiner nicht fenestrierten Blutgefäße und losen Verbindungen zwischen Epithelzellen ein besonders attraktives Ziel für Viren ist. Influenzaviren können beispielsweise die BLS durch gezielte Behandlung von Plexus-choroideus-Zellen durchbrechen, die Sialinsäure- α 2,3-Galactose-verknüpfte und Sialinsäure- α 2,6-Galactose-verknüpfte Rezeptoren exprimieren. Da der Plexus choroideus Liquor produziert, könnte eine direkte Infektion dieser Zellen das Vorhandensein von Influenzaviren im Liquor von Patienten mit neurologischen Komplikationen erklären.

2.3.3.2 Peripherer Eintritt

Rabiesvirus (RV, Tollwut), Poliovirus (PV) und Adenoviren (AdV) infizieren periphere Nerven an neuromuskulären Übergängen, um Zugang zum ZNS zu erhalten und lösen eine letale Enzephalitis (Tollwut), paralytische Erkrankungen (Poliomyelitis) bzw. Meningoenzephalitis aus. Im Gegensatz zu Rabiesvirus sind PV- und AdV-induzierte ZNS-Erkrankungen jedoch relativ selten, von denen im Fall von PV nur 1–2 % der infizierten Personen betroffen sind.

Das Rabiesvirus (RV), ein Mitglied der Familie der *Rhabdoviridae*, wird nach einem Biss eines infizierten Tieres durch den Speichel übertragen. RV repliziert im Muskelgewebe, bevor es zu neuromuskulären Übergängen wandert und nicht-myelinisierte Axonterminals von Motoneuronen über nikotinische Acetylcholinrezeptoren oder Neurales Zel-

ladhäsionsmolekül (NCAM) infiziert. Die transneurale Migration von RV ist streng retrograd und wird sowohl vom viralen Matrixprotein (M) als auch vom Glykoprotein (G) koordiniert. Ähnlich wie bei RV wird das Masernvirus, das in seltenen Fällen von MV-induzierter Enzephalitis auf Neuronen abzielt, retrograd transportiert. Während RV nach transsynaptischer Freisetzung benachbarte Neuronen infiziert, erfolgt die transneurale Ausbreitung des Masernvirus nach Mikrofusion synaptisch verbundener Neuronen.

Das Poliovirus (PV), ein Mitglied der Familie der *Picornaviridae*, wird aufgenommen und repliziert sich zunächst in der oropharyngealen Schleimhaut und der Darmschleimhaut. PV kann dann periphere Motoneuronen infizieren, indem es den Zelloberflächenrezeptor CD155 bindet. Adenoviren (AdV) induzieren normalerweise nur eine leichte Atemwegsinfektion, Konjunktivitis oder Gastroenteritis, können aber auch Neuronen durch Bindung an das Coxsackie-Virus und den Adenovirusrezeptor (CAR) infizieren. Sowohl PV als auch AdV werden nach Bindung ihrer verwandten Rezeptoren endozytiert, was zur Rekrutierung von Motorproteinen und zum Transport des virushaltigen Endosoms führt. PV wird retrograd transportiert, während AdV sowohl das anterograde als auch das retrograde Transportsystem verwenden kann. Interessanterweise haben AdV-Endosomen einen neutralen pH-Wert, was wahrscheinlich die Virusstruktur über die langen Strecken stabilisiert, die während des axonalen Transports zurückgelegt werden. Es wurde vorgeschlagen, dass RV tatsächlich transneuronal innerhalb von Endosomen mit neutralem pH-Wert wandert. Für die Virusfusion ist ein pH-Wert von weniger als 6,4 erforderlich.

Herpes-simplex-Virus-Typ 1 (HSV-1) kann auch die Haut- und Schleimhautoberflächen infizieren, bevor es auf periphere sensorische Neuronen zugreift, um in das ZNS einzudringen. Die Primärin-

Infektion durch HSV-1 ist oft asymptomatisch und tritt meist während der Adoleszenz über den oropharyngealen Weg oder durch abgetragene Haut auf, beispielsweise durch eine Wunde an der Lippe. HSV-1-Übergänge von Epithelien erfolgen zu den zugrunde liegenden sensorischen Nerven durch Bindung von Herpesvirus-Eintrittsmediator (HVEM) Nectin-1 und Nectin-2, die auf Neuronen exprimiert werden, in einem durch HSV-1-Glykoprotein E vermittelten Prozess. Beim Eintritt in Neuronen wird angenommen, dass HSV-1-Kapsidproteine und Proteine des inneren Teguments die retrograde Migration des Virus zum neuronalen Soma des Ganglions der Trigeminal- oder Rückenwurzel vermitteln, wo die Latenz festgestellt wird.

Im Erwachsenenalter sind 90 % der Bevölkerung seropositiv für HSV-1, ohne Symptome, abgesehen von einer gelegentlichen Reaktivierung des Trigeminalsnervs, die sich in Blasen am Mund oder an den Lippen (Herpes labialis) manifestiert. Ein kleiner Prozentsatz der Menschen kann jedoch aufgrund einer HSV-1-Infektion eine Enzephalitis (HSVE) entwickeln, die durch intensive Neuropathologie und eine extrem hohe Sterblichkeitsrate (70 %) gekennzeichnet ist, wenn sie nicht behandelt wird. Immunhistochemische (IHC) Analysen von Hirngewebe von HSVE-Patienten ergaben, dass das Virus an mehreren Stellen im Gehirn lokalisiert ist, einschließlich des Riechtrakts und des Kortex sowie des Temporallappens und des Gewebes des limbischen Systems, wie Amygdala und Hippocampus. Die Quelle des Virus, das die Krankheit verursacht, ist jedoch umstritten. Über zwei Drittel aller HSVE-Fälle treten bei Erwachsenen zu einem Zeitpunkt auf, an dem die meisten bereits mit HSV-1 infiziert sind. Daher wird HSVE höchstwahrscheinlich nicht durch die primäre Begegnung mit dem HSV-1 verursacht, und da das Trigeminalganglion die primäre Stelle des latenten Virus ist, wurde lange Zeit angenommen, dass

es die Virusquelle für HSVE ist. Andere Studien, einschließlich immunhistochemischer Daten von HSVE-Patienten, legen jedoch einen olfaktorischen Infektionsweg für HSV-1 nahe. Nur 10 % der HSVE-Patienten haben eine Vorgeschichte von rezidivierendem Herpes labialis, der aus Trigeminalganglien reaktivierte Viren verursacht wird. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen rezidivierendem Herpes labialis und dem Auftreten einer HSVE.

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine HSV-1-Latenz sowohl im Riechkolben als auch im Gehirnparenchym.

Riechgewebe bieten einen klaren Weg von den äußeren Schleimhautoberflächen zum ZNS, da die Dendriten der Riechneuronen (ONC) die apikalen Oberflächen der Epithelzellen in der hinteren Nasenschleimhaut berühren und direkt der äußeren Umgebung ausgesetzt sind. ONCs sind bipolare Zellen mit Axonen, die sich durch die kribiforme Platte erstrecken und an den Dendriten spezialisierter Neuronen im Riechkolben enden, die als Mitralzellen bezeichnet werden. Die Hauptfunktion von ONCs besteht darin, sensorische Informationen, die auf der Erkennung externer chemischer Reize beruhen, über den Riechkolben an das olfaktorische und limbische System des Gehirns weiterzuleiten. Viren, die ONCs infizieren, wandern mithilfe des anterograden Transports zu den Mitralzellen des Riechkolbens. Von dort aus verwenden Viren entweder den anterograden oder den retrograden Transport, um auf das limbische System und andere Regionen des Gehirns zuzugreifen. Aufgrund der linearen Struktur dieser neuronalen Verbindungen können Viren, die die ONCs infizieren, direkt auf tiefere Gewebe des Gehirns zugreifen. Dies wurde experimentell mit HSV-1 und anderen Atemwegsviren nachgewiesen. Mit HSV-1 intranasal infizierte Lewis-Ratten entwickeln eine akute Enzephalitis, die mit einer Virusinfektion des Riechkolbens, der Amygdala und des Hippocampus verbunden ist. Das gleiche Muster infizierter

Gewebe wird bei Mäusen nach einer asymptomatischen intranasalen HSV-1-Infektion beobachtet. Da der N. trigeminus in der vorderen und mittleren Schädelgrube benachbart zu HSVE-Prädilektionsstellen verläuft, ist es möglich, dass HSV-1 sowohl vom Riech- als auch vom Trigeminierv auf das ZNS zugreifen kann. Unter Verwendung des Rinderherpesvirus 5, das auch Riechkolben und limbische Gewebe infiziert, wurde gezeigt, dass das Us9-Protein den Eintritt von viralen Glykoproteinen in Axone erleichtert und für den Transport des Virus zum Riechkolben entscheidend ist. Mausstudien haben jedoch gezeigt, dass Us9 nicht für den anterograden Transport des Virus erforderlich ist, sondern dass die HSV-1-Glykoproteine E und I ein essenzielles Protein für die Virusbewegung sind. Darüber hinaus ist Glykoprotein E auch für eine effiziente Virusausbreitung vom Riechgewebe zum Gehirnparenchym erforderlich.

Das Influenzavirus kann auch eine Kombination von olfaktorischen und peripheren Neuronen verwenden, um in das ZNS einzudringen. Die intranasale Inokulation von Frettchen mit einem hoch pathogenen H5N1-Influenzastamm ist durch eine frühe Infektion von ONCs gekennzeichnet, gefolgt von einer transneuronalen Passage des Virus zum Riechkolben und in das Gehirnparenchym. Neben ONCs sind auch Trigeminierv-Nervenenden entlang der Mund- und Nasenschleimhautoberflächen verteilt und haben sofortigen Zugang zu virusinfizierten Zellen.

Hendra- und Nioah-Viren zwei Mitglieder der Henipavirus-Gattung der Paramyxoviridae-Familie, die schwere Atemwegserkrankungen sowie Enzephalitis auslösen und bei infizierten Personen mit extrem hohen Sterblichkeitsraten verbunden sind. Eine Studie zeigte, dass kurz nach der intranasalen Infektion von Hamstern mit dem Nipah-Virus virales Antigen innerhalb von ONCs nachgewiesen werden und über die gesamte Länge der ONC-

Axone verfolgt werden konnte, wenn sich das Virus anterograd durch die kribriiforme Platte bewegte und auf den Mitralzellen des Riechkolbens gelangte, die ebenfalls stark infiziert waren. Von dort aus verbreitete sich das Nipah-Virus in der gesamten Hirnrinde.

Das Masernvirus, ein weiteres Mitglied der *Paramyxoviridae*-Familie, zielt auch auf Neuronen in Fällen von virusinduzierter Enzephalitis beim Menschen ab. Obwohl die Art des Eintritts in das ZNS unbekannt ist, wurde angenommen, dass das Masernvirus über den olfaktorischen Weg in das ZNS gelangt.

Das Borna-Virus (BDV) ist ein RNA-Virus, das eine tödliche Enzephalitis auslöst. In der Veterinärmedizin lange bekannt als Auslöser von Verhaltensänderungen bei Schafen und Pferden in freier Wildbahn. Interessanterweise wurden sowohl BDV-Virusantigen als auch virale RNA in Hippocampuschnitten nachgewiesen, die von Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Störungen erhalten wurden. Obwohl der natürliche Infektionsweg noch unbekannt ist, deutet eine Entzündung des Riechkolbens bei Pferden, die von Natur aus mit BDV infiziert sind, auf einen olfaktorischen Übertragungsweg hin. Experimente mit intranasal BDV infizierten Ratten unterstützen diesen Übertragungsweg, da das Virus anterograd transneuronal von ONCs zum Riechkolben und Kortex wanderte. Darüber hinaus führt die intravenöse Inokulation von Ratten mit BDV nicht zu einer ZNS-Infektion, was darauf hinweist, dass sich das Virus nicht auf hämatogenem Weg auf das Gehirn ausbreitet. Die Fußpolsterinjektion von Ratten mit BDV führt jedoch zu einer neuronabhängigen Ausbreitung in das ZNS. Nach der Inokulation mit dem Fußballen wandert BDV retrograd innerhalb des Ischiasnervs zum Ganglion der Rückenwurzel und dann über das Rückenmark in die Medulla oblongata und das Gehirnparenchym. Das Durchtrennen des

Ischiasnervs einen Tag nach der Infektion verhindert die Ausbreitung und Krankheit von Viren und unterstützt ferner eine Rolle für die periphere Nervenübertragung von BDV in das ZNS.

Das West-Nil-Virus (WNV) verwendet verschiedene periphere Nervenbahnen, um die BHS zu umgehen und das ZNS zu infizieren. Eine natürliche Infektion tritt auf, wenn das Virus nach einem Stich durch eine infizierte Mücke auf das Hautepithel übertragen wird. Residente Langerhans-Zellen infizieren sich und wandern dann zu den entwässernden Lymphknoten, was zur Infektion anderer Leukozyten und zur systemischen Virusausbreitung führt. Da die Dermis stark innerviert ist, wird auch angenommen, dass WNV das ZNS über sensorische Neuronen erreicht. Hinweise auf eine transneurale Passage von WNV ergeben sich aus der Tatsache, dass bis zu 50 % der mit neuroinvasivem WNV infizierten Personen anfällig für eine akute schlaffe Lähmung (AFP) sind, die durch Schwäche der Gliedmaßen, gefolgt von Areflexie oder Hyporeflexie, Parästhesie und Taubheit der betroffenen Gliedmaßen gekennzeichnet ist.

2.3.3.3 Hämatogener Eintritt: Infektion von Endothelzellen

■ Besonderheiten bei viralen Enzephalitiden

Durch die produktive Infektion von Endothelzellen von ZNS-Blutgefäßen können sich Viren über die BHS bewegen. Eine In-vitro-Studie konnte belegen, dass viele Viren einschließlich CMV, HIV HTLV-1, WNV, Adenovirus 1, EBV, JC-Virus, Masernvirus und Poliovirus mikrovaskuläre Endothelzellen infizieren. Des Weiteren gibt es Beispiele für Viren, die Endothelzellen in vivo infizieren können, bspw. wurden Influenzavirusinfektionen mit neurologischen Erkrankun-

gen wie dem Reye-Syndrom, Enzephalitis und Enzephalopathie und Myelitis in Verbindung gebracht. Interessanterweise wurde bei Hühnern, die mit dem hoch pathogenen aviären Influenzavirus H7N1 infiziert waren, ein virales Antigen in Kapillarendothelzellen des Gehirns und im umgebenden Parenchymgewebe nachgewiesen, was auf einen ZNS-Eintritt über einen hämatogenen Weg hindeutet. Dies wurde weiter durch Daten gestützt, die zeigen, dass ZNS-Endothelzellen Sialinsäure- α 2,3-Galactose-verknüpfte und Sialinsäure- α 2,6-Galactose-verknüpfte Rezeptoren exprimieren, was den Eintritt von Influenzaviren in diese Zellen erleichtern würde.

Das Japanische-Enzephalitis-Virus (JEV) und das West-Nil-Virus (WNV) sind Arboviren der *Flaviviridae*-Familie, die bei einer Infektion eine Meningoenzephalitis auslösen können. WNV lokalisiert sich im Gefäßendothel des Gehirns sowohl von Menschen als auch von Vögeln, die auf natürliche Weise in freier Wildbahn infiziert sind. In ähnlicher Weise wird JEV im Gefäßendothel des Gehirns von Menschen und experimentell infizierten Mäusen gefunden. Im Gegensatz zu Neuronen, die die bevorzugte Replikationsstelle für Flaviviren sind, ist die WNV-Replikation in Endothelzellen relativ kurzlebig und stört die BHS-Integrität nicht direkt. Die direkte Infektion von Hirnendothelzellen scheint eine Strategie darzustellen, die sowohl von JEV als auch von WNV verwendet wird, um in das ZNS einzutreten.

■ Hämatogen: Bei inflammationsinduziertem BHS-Abbau

Eine Virusinfektion des ZNS und eine nachfolgende Erkrankung sind häufig mit einer Störung der Tight-Junction-Proteine verbunden, aus denen die BHS besteht. HSV-1-, HIV-1- und WNV-induzierte Enzephalitis sind alle durch BHS-Abbau und schwere Infiltrate von Immunzellen