

Autoimmune Enzephalitiden

Albrecht Günther, Julia Schubert, Dirk Brämer, Otto W. Witte

Autoimmune Enzephalitiden sind eine relativ neue Gruppe entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Sie betreffen häufig jüngere Frauen, aber auch Kinder und alte Menschen können daran erkranken. In vielen Fällen kommt es zu schwerwiegenden intensivmedizinischen Komplikationen. Die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie ist anspruchsvoll.

Fallbeispiel

Anamnese | Eine 19-jährige, bisher gesunde Frau erleidet einen generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfall. Nach Erstdiagnostik in der Notaufnahme wird sie stationär in eine neurologische Klinik eingewiesen.

Massive Verschlechterung | Am Folgetag treten akut massive psychotische Symptome (Halluzinationen, wahnhafte Störung, Suizidalität) auf, woraufhin die Patientin in die Psychiatrie verlegt wird. Wiederum einen Tag später kommt es zu einer progredienten Bewusstseinsstörung und Hypoventilation, die eine Intubation und maschinelle Beatmung notwendig machen. Es folgt ein sechsmonatiger Aufenthalt auf der neurologischen Intensivstation mit multiplen Komplikationen (mehrmalige schwere Sepsis, schwerste autonome Störungen, massive Bewegungsstörungen und epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus).

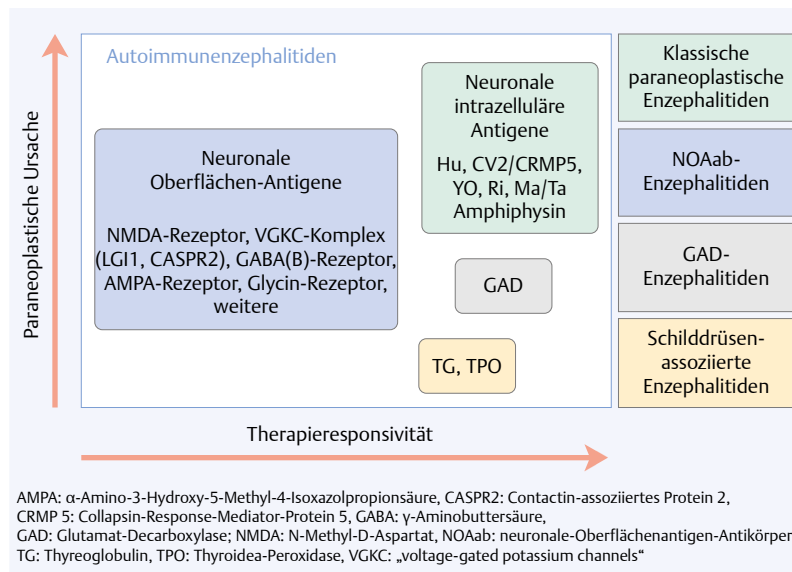
Diagnose und Therapie | Nach umfangreicher Diagnostik wird anhand der Liquor- und Serumbe-funde bei hochpositivem Nachweis von Antikör-

pern gegen den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA) die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis (AE) gestellt. Unter einer multimodalen Immuntherapie (Immunadsorption, Plasmapherese, Kortikoidpuls, Cyclophosphamid und Rituximab) stabilisiert sich die Patientin langsam. Ein Jahr nach Krankheitsbeginn befindet sich die junge Frau neuropsychologisch auf dem Niveau eines etwa 3-jährigen Kindes.

Rückfall | Zwei Jahre später kommt es zu einem Rezidiv und die Patientin muss erneut intensivmedizinisch behandelt werden. Nach langwierigem Verlauf bessert sich ihr Zustand schließlich. Sie erhält eine dauerhafte immunsuppressive (Azathioprin) und antiepileptische Therapie (Levetiracetam).

Nahezu vollständige Genesung | Fünf Jahre nach Krankheitsbeginn lebt die Patientin ein selbstbestimmtes Leben mit nur relativ geringen neuropsychologischen Einschränkungen. In den jährlichen bildgebenden Kontrollen konnte nie ein Tumor nachgewiesen werden.

Abb. 1 Tumorassoziation und Therapieansprechen der Antikörper-assoziierten Enzephalitiden [6, 17].



Genese und Manifestation

Definition | Eine Enzephalitis ist eine entzündliche Erkrankung des Hirnparenchyms. Laut Granerod et al. [1] wird die Erkrankung definiert als Bewusstseinsstörungen > 24 h (Lethargie, Irritabilität, Persönlichkeits- oder Verhaltensänderung) mit mindestens zwei der folgenden Symptome:

- ▶ Anfälle bzw. fokale neurologische Defizite (mit nachgewiesener Hirnparenchym-Beteiligung),
- ▶ Fieber/Fieberanamnese ($\geq 38^\circ\text{C}$) während der aktuellen Erkrankung,
- ▶ Liquorpleozytose (> 4 Leukozyten/ μl),
- ▶ EEG-Veränderungen und
- ▶ abnormale Neuro-CT- bzw. -MRT-Befunde.

Eine Enzephalitis geht einher mit fokalen neurologischen Defiziten, kognitiven Einschränkungen und/oder epileptischen Anfällen.

Phase	Symptome (v. a. NMDA-RE)	Differenzialdiagnosen
anamnestisch (Wochen bis Monate)	Gedächtnisstörungen, „milde“ Wesensänderung, verminderte Leistungsfähigkeit, Schlafstörungen	depressive Reaktion, Stress, beginnende Demenz
Prodromi (ca. 1–20 Tage)	Abgeschlagenheit, subfebrile Temperaturen, Kopfschmerzen	grippaler Infekt, Meningitis, Enzephalitis, Hirnvenen-/Sinusthrombose, Hirntumor
psychotische Symptome	Halluzinationen, Wahn, Depression, Agitiertheit, Suizidalität	drogeninduzierte Psychose, Schizophrenie, affektive Störungen, Delir
intensivmedizinisch behandlungspflichtige Symptome	epileptische Anfälle / Status epilepticus	Enzephalitis, Epilepsie mit Status, hypertensive Enzephalopathie, Hirntumor, psychogen
	Myoklonien, Dyskinesien	Entzugssyndrom, Intoxikation, Creutzfeld-Jacob-Erkrankung
	autonome Dysregulation mit Hyperthermie, Tachy- / Bradykardie, Asystolie	Guillain-Barré-Syndrom, Intoxikation
	Bewusstseinsstörung	akinetischer Mutismus, depressiver / katatoner Stupor, Basilaristhrombose, Thrombose der inneren Hirnvenen

Tab. 1 Krankheitsphasen und mögliche Differenzialdiagnosen (NMDA-RE: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Enzephalitis) [18].

Die jährliche Inzidenz beträgt 2,5/100000 Einwohner, die Mortalität liegt bei ca. 10%. Man unterscheidet zwischen einer infektiösen (am häufigsten) und autoimmunen Enzephalitis (AE).

Verschiedene Formen | AE werden durch Autoantikörper gegen neuronale und gliale Proteine verursacht [2]. Man differenziert zwischen

- ▶ onkoneuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Antigene und
- ▶ Antikörpern gegen neuronale Zelloberflächenantigene (NOA) oder synaptische Proteine. Onkoneurale Antikörper resultieren in paraneoplastischen neurologischen Syndromen, Antikörpern gegen extrazelluläre Antigene hingegen in synaptischen Enzephalopathien.

Im Vergleich zu den klassischen paraneoplastischen Enzephalitiden sind Erkrankungen mit Autoantikörpern gegen Zelloberflächen- oder synaptische Proteine neuronaler Strukturen häufiger (▶ **Abb. 1**).

Die wichtigsten Autoantikörper gegen NOA oder synaptische Proteine richten sich gegen

- ▶ NMDA-Rezeptoren,
- ▶ AMPA-Rezeptoren,
- ▶ GABA-Rezeptoren,
- ▶ metabotrope Glutamat-Rezeptoren oder
- ▶ Proteine, die in den synaptischen Spalt sezerniert werden (LG11) und mit Ionenkanälen assoziiert sind (VGKC).

Variable Klinik | AE treten mit unterschiedlichen klinischen Symptomen auf. Hierzu gehören

- ▶ epileptische Anfälle (Temporallappenanfälle),
- ▶ Symptome einer limbischen Enzephalitis (mit entsprechenden neuropsychologischen Auffälligkeiten),
- ▶ zerebelläre Symptome,

- ▶ Opsoklonus-/Myoklonus-Syndrom,
- ▶ Optikopathie oder
- ▶ Stiff-Person-Syndrom.

Oft phasenweiser Verlauf | Die häufigste Antikörper-vermittelte AE ist die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDA-RE). Sie verläuft typischerweise in mehreren Phasen (▶ **Abb. 2**): Nach prodromalen Symptomen wie Kopfschmerzen oder Fieber folgen häufig Verhaltensauffälligkeiten, epileptische Anfälle, autonome Störungen sowie Bewusstseins- und Bewegungsstörungen (▶ **Tab. 1**).

Pathophysiologie

Extrazellulärer Glutamat-Anstieg | Die schweren Symptome einer AE liegen in der Pathophysiologie der Erkrankung begründet. Die Antikörper-vermittelte Inaktivierung GABAerger Neurone führt zu einem extrazellulären Glutamat-Anstieg. Exzitatorische Signalwege werden enthemmt und es kommt zu frontostriatalen Störungen mit dem Erscheinungsbild von Psychose, Katatonie, Mutismus und schweren Dystonien.

Muskelzuckungen und Atemdepression | Durch den gleichen Mechanismus inaktiverter GABAerger Neurone und Abfall der NMDA-Rezeptor-Einflüsse im Hirnstamm entstehen orofazial, an Extremitäten und am Stamm semi-rhythmische Bewegungen. Darüber hinaus wird das medulläre Atemzentrum beeinträchtigt, was mit einer ausgeprägten Hypoventilation verbunden ist.

Oberflächenproteine reduziert | Pathophysiologisch spielt die Internalisierung des NMDA-Rezeptors eine wichtige Rolle. Sie führt zu einem reversiblen, selektiven Abfall der NMDA-Oberflächenproteine. Daraus resultiert ein synaptischer

Glossar

AMPA

α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure

CXCL13

C-X-C-Motiv-Ligand 13

FDG-PET/CT

Fluor-2-Deoxy-D-Glukose-Positronen-emissionstomografie / Computertomografie

FLAIR

Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz

GABA

γ-Aminobuttersäure

LG11

„late gestation lung 1“

NMDA

N-Methyl-D-Aspartat

MOG

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

VGKC

spannungsabhängige Kaliumkanäle („voltage-gated potassium channels“)

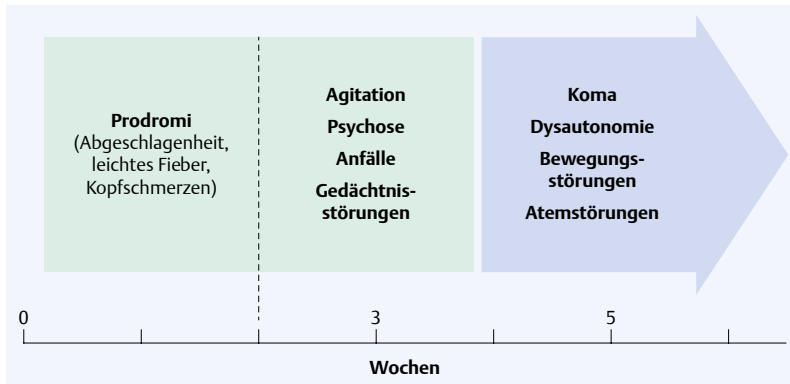


Abb. 2 Krankheitsphasen der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis [3]. Charakteristisch ist ein meist phasenweiser Verlauf, wobei sich die Symptome in den verschiedenen Altersgruppen unterscheiden.

Funktionsverlust, was wiederum zu einer glutamatergen Überaktivität führt [3, 4].

Diagnostik

Immer öfter erkannt | AE werden immer häufiger und frühzeitiger diagnostiziert – in erster Linie, weil zunehmend daran gedacht wird und die diagnostischen Strategien interdisziplinär weiter verbreitet sind.

Liquordiagnostik | Allgemein findet sich im Liquor ein auffälliger Befund in Form von

- ▶ Pleozytose,
- ▶ positiven oligoklonalen Banden und
- ▶ Blut-Liquor-Schrankenstörung [5].

Die Wahrscheinlichkeit einer lymphozytären Pleozytose nimmt mit zunehmender Dauer der Erkrankung ab (50% während der ersten 3 Monate, anschließend 30%). Die Inzidenz der Schrankenstörung nimmt dagegen zu. Bei ca. 7% der Patienten ist der Liquor komplett unauffällig [6].

Antikörpernachweis | Die Diagnose gilt als gesichert, wenn im Liquor bzw. Serum Antikörper nachgewiesen werden (z.B. gegen Glutamatrezeptoren vom Typ NMDA [NR1-Untereinheit]). Dabei bedient man sich rekombinanter Antigene,

welche die Autoantikörper sehr sensitiv binden. Eingesetzt werden standardisierte fluoreszenzmikroskopische Tests (indirekter Immunfluoreszenztest) bzw. lichtmikroskopische Tests (immunhistochemische bzw. immunzytochemische Untersuchungen) mit nicht permeabilisiertem und permeabilisiertem neuronalen Gewebe oder Zellen [7].

Titerbestimmungen können im Einzelfall von prognostischer Bedeutung sein.

Wie relevant der Nachweis von Autoantikörpern des Immunglobulin-M- oder -A-Subtyps ist, ist noch weitgehend ungeklärt. Es gibt darüberhinaus neue Hinweise auf weitere Biomarker mit prognostischer Bedeutung, wie z. B. CXCL13 [8].

Tumorsuche | Für eine Reihe von Antikörper-assoziierten Enzephalitiden sind begleitende oder im Nachhinein diagnostizierte Tumoren beschrieben, insbesondere

- ▶ Ovarialteratome bei NMDA-RE oder
- ▶ Bronchial- bzw. Thymus-Karzinom bei AMPA-, GABA- oder VGKC-Antikörper-Enzephalitiden (▶ Tab. 2 und 3).

Daher sollte immer intensiv nach Tumoren gesucht werden mit gynäkologischer/urologischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren, z.B. Sonografie, MRT (oder CT) und ggf. FDG-PET/CT [9].

In Ausnahmefällen sind explorative Laparoskopien und ggf. Probeexzisionen (z. B. von Ovarien) gerechtfertigt, um Mikro-Tumore zu detektieren und zu entfernen.

Bildgebung und EEG | In der kranialen MRT stellen sich bei ca. der Hälfte der Fälle vornehmlich mesiotemporale FLAIR-/T2-Hyperintensitäten dar. Im EEG fallen meist unspezifische Allgemeinveränderungen mit δ -/ θ -Aktivität auf. Ein

Tab. 2 Häufigste Antikörper gegen intrazelluläre Antigene mit Tumorassoziation und der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik [2, 14].

Antikörper	Tumorassoziation	Klinik
Hu (ANNA-1)	SCLC, Prostata-Ca, Neuroblastom	limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Hirnstammenzephalitis
Yo	Ovarial-Ca, Mamma-Ca, Uterus-Ca	Kleinhirndegeneration
Ri (ANNA-2)	Mamma-Ca, Ovarial-Ca, SCLC	Rhombenzephalitis, Opsoklonus-Myoklonus Syndrom, Kleinhirndegeneration
Ma/Ta	Keimzelltumor	limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis
GAD65	Neuroendokrine Tumore	Stiff-Person-Syndrom, Kleinhirndegeneration
Amphiphysin	Mamma-Ca, SCLC	limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathie, Stiff-Person-Syndrom
CV2/CRMP5	SCLC, Thymom	limbische Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Chorea
PCA-2	SCLC	Lambert-Eaton-Myasthenie, Enzephalitis

ANNA: anti-neuronale nukleäre Antikörper, Ca: Karzinom, CRMP: Collapsin-Response-Mediator-Protein, GAD: Glutamat-Decarboxylase, PCA: „Purkinje-cell-antibody“, SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom („small cell lung carcinoma“)

typischer Befund bei NMDA-RE ist ein unregelmäßiger δ -Rhythmus mit überlagerten β -Abläufen („extreme delta brush“; ► **Abb. 3**) [10].

Differenzialdiagnosen | Die wesentlichen Differenzialdiagnosen sind:

- virale Enzephalitis (humanes Herpesvirus 6, Varicella-zoster-Virus, Cytomegalievirus),
- Enzephalopathien (metabolisch, endokrinologisch, Intoxikation),
- rheumatologische Erkrankungen (Sjögren-Syndrom, Lupus erythematoses, Antiphospholipid-Syndrom),
- zerebrale Vaskulitis,
- Morbus Whipple,
- Susac-Syndrom,
- akute Psychose / einlaufende Schizophrenie,
- malignes neuroleptisches Syndrom und
- Hirntumoren.

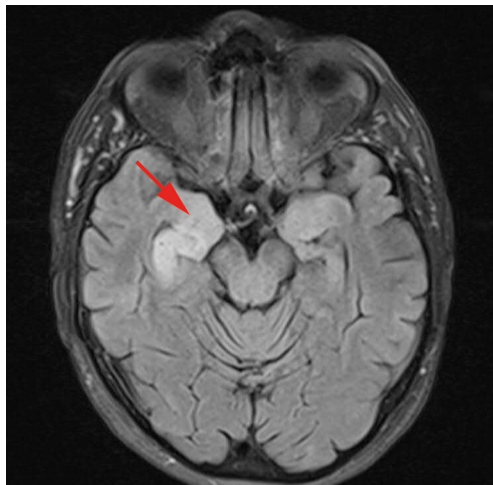
ADEM ausschließen | Differenzialdiagnostisch ist insbesondere bei Kindern auch die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) zu erwähnen. Bei Kindern mit ADEM finden sich häufig MOG-Antikörper, bei Erwachsenen lassen sich hingegen meist keine Antikörper nachweisen.

Besonders bei der Diagnose „Enzephalitis ohne Erregernachweis“ sollte eine autoimmune Enzephalitis in Betracht gezogen werden.

Therapie

Interdisziplinäre Erkrankung | In die Behandlung einer AE sind neben Neurologen und Intensivmedizinern u.a. Spezialisten aus der Kindermedizin, Psychiatrie, Gynäkologie, Endokrinologie und Onkologie involviert. Bei ca. 70% der Patienten treten schwerwiegende Komplikationen und Probleme auf (► **Tab. 4**) [11], wie

Abb. 3 Linkes Bild: MRT (FLAIR-Sequenz) einer Patientin mit NMDA-Rezeptor-Enzephalitis: abnorm hyperintenser mesialer Temporallappen (rechts > links; Pfeil). Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. T. Mayer, Sektion Neuroradiologie, Institut für interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Jena. Rechtes Bild: EEG derselben Patientin mit typischem „extreme delta brush“ (Pfeil).



Antikörper	Tumorassoziation	Klinik
NMDA	~50 %, Ovarialteratom	limbische Enzephalitis
VGKC	~10 %, Lunge, Thymus	limbische Enzephalitis
AMPA	~50 %, Lunge, Mamma, Thymus	Psychose
mGluR1/5	100 %, Mb Hodgkin	Ataxie / limbische Enzephalitis
GABA	~50 %, Lunge	limbische Enzephalitis

AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure-Rezeptor
GABA: γ -Aminobuttersäure, mGluR: metabotroper Glutamatrezeptor,
NMDA: N-Methyl-D-Aspartat, VGKC: „voltage-gated potassium channels“

Tab. 3 Häufigste Antikörper gegen Oberflächenantigene mit Tumorassoziation und der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik [2].

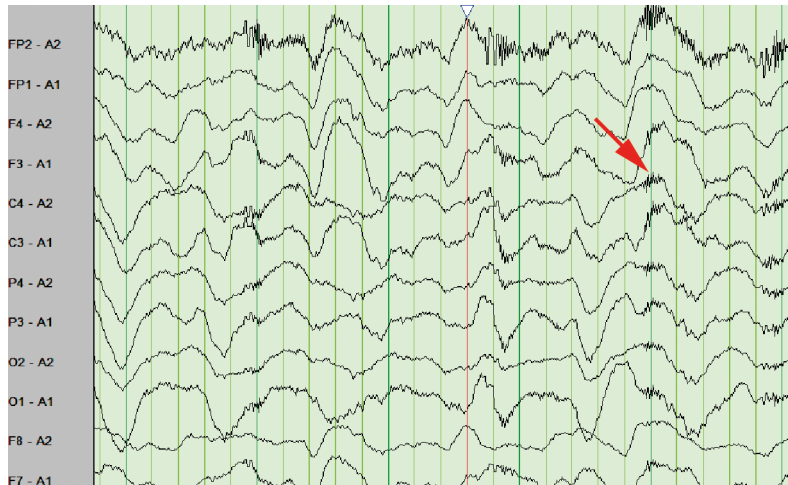
- qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen mit Delir, Psychose und Stupor bis hin zum Koma,
- massivste Bewegungsstörungen der Extremitäten (Hyperkinesen) und
- ausgeprägte autonome Dysfunktionen (v.a. therapierefraktäre Hyperthermie).

Multimodale Therapie ratsam | Therapieempfehlungen für die AE beruhen derzeit noch auf Erfahrungen aus Observationsstudien und Fallserien, kontrollierte Studien existieren nicht. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [2] wird empfohlen, bereits bei ausreichendem klinischen Verdacht (insbesondere wenn dieser durch den kranialen MRT-Befund gestützt wird) eine multimodale Immuntherapie einzuleiten.

Bevor eine Therapie begonnen wird, sollte Material für die Antikörperdiagnostik gewonnen werden.

Die multimodale Therapie umfasst (► **Tab. 5**)

- Steroidpuls,
- orale Langzeitsteroidgabe,
- Zytostatika,





Dr. med. Albrecht Günther ist Facharzt für Neurologie, Schwerpunkt Neurologische Intensivmedizin und Oberarzt der Hans-Berger-Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena. albrecht.guenther@med.uni-jena.de



Dr. med. Julia Schubert ist Assistenzärztin der Hans-Berger-Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena. julia.schubert@med.uni-jena.de

- ▶ monoklonale Antikörper,
- ▶ intravenöse Immunglobuline und
- ▶ Aphereseverfahren.

Die Behandlung sollte anschließend an die Ergebnisse der Antikörperdiagnostik angepasst werden.

Studien- und Erfahrungslage | Eine frühe Therapie mit Steroiden, Immunglobulinen oder Plasmapheresen scheint den Verlauf und das klinische Ergebnis günstig zu beeinflussen [12]. Erste retrospektive Untersuchungen zu Plasmapherese und Immunadsorption zeigen gute Ansprechraten mit schneller klinischer Besserung der initialen Beschwerden [13]. Sprechen die Patienten nicht auf die Therapie an, können Rituximab und Cyclophosphamid versucht werden [11]. Nach unseren Erfahrungen sollte schon bei begründetem Verdacht auf eine AE – nach Ausschluss der relevanten Differenzialdiagnosen – eine frühzeitige therapeutische Apherese (Immunadsorption) mit einer Steroidgabe kombiniert werden.

Um die Therapie zu steuern, ist es entscheidend, zwischen Antikörpern gegen intra- und extrazelluläre Proteine zu differenzieren.

Tumortherapie | Werden paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene nachgewiesen, wird bei entsprechendem Tumornachweis in erster Linie der Tumor behandelt. Eine erfolgreiche Tumortherapie ist mit einer Stabili-

sierung der neurologischen Symptomatik assoziiert. Da die Antikörper hier keine pathogenetische Bedeutung besitzen, ist keine Plasma- oder Apheresebehandlung indiziert. Eine Immunsuppression zusätzlich zur systemischen Tumortherapie wird nicht generell empfohlen, kann im Einzelfall aber sinnvoll sein [14]. Eine Überlegenheit einzelner Substanzen ist nicht gesichert, jedoch beinhaltet das Therapieschema üblicherweise Cyclophosphamid.

Immuntherapie | Werden Antikörper gegen extrazelluläre Oberflächenantigene nachgewiesen, sollte die immunmodulatorische Therapie stets fortgesetzt werden. Entsprechend der gefundenen Antikörper existieren Empfehlungen, die auf Fallserien basieren. Da kontrollierte Studien fehlen, kann letztlich keine immunmodulatorische Therapie als sicher überlegen angesehen werden. Da die verschiedenen Antikörper mit spezifischen Tumoren assoziiert sind, ergibt sich (so weit noch nicht erfolgt) weiterer diagnostischer Handlungsbedarf. Die Resektion dieser Tumoren ist vordringlich und bestimmt neben dem schnellen Beginn der immunmodulatorischen Therapie wesentlich die Langzeitprognose der Patienten.

Probatorische Therapie | Es gibt eine beträchtliche Zahl von Patienten, die AE-ähnliche klinische Charakteristika und Bildgebungsbefunde aufweisen, bei denen sich aber keine antineuronalen Antikörper nachweisen lassen. Hier sollte eine immunsuppressive Therapie für maximal 3 Monate versucht werden. Danach sollte die Behandlung nur bei regredienter Symptomatik fortgeführt werden.

Langzeittherapie | Bei Rezidiven oder schweren Verläufen ist der Nutzen einer langfristigen immunsuppressiven Basistherapie (z.B. mit Methotrexat, Azathioprin) und Therapieeskalation (Immunadsorption/Plasmapherese, monoklonale Antikörper) zwar nicht studienunterlegt, aber naheliegend und empfehlenswert.

Kaum intensivmedizinische Evidenz | Einzigartige und besonders langwierige bzw. therapierefraktäre Verläufe sind intensivmedizinisch besonders anspruchsvoll. Über intensivmedizinische Behandlungsaspekte existieren allerdings nur wenige, häufig zentrumsspezifische und nicht studienbasierte Erfahrungen. Dies gilt insbesondere in Hinsicht auf optimale Analgosedierungs- und Beatmungsschemata sowie Konzepte für die Behandlung von autonomen (v.a. hyperthermen) Krisen, Myoklonien und refraktären epileptischen Anfällen.

„Off-label“-Therapie | Bei Patienten mit schwersten Hyperkinesien der Extremitäten und des Körperstammes, die auf Benzodiazepine oder Antiepileptika nur unzulänglich ansprechend, ist eine Beatmung häufig nicht ohne Muskelrelaxation möglich. Im Einzelfall kann hier eine inhalative

Tab. 4 Übersicht über intensivmedizinische Problemfelder bei Autoimmunenzephalitiden.

Klinischer Parameter	Problemfelder / Komplikationen
Vigilanzminderung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Beatmungsschwierigkeiten ▶ Aspirationspneumonien
Hyperkinesie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verletzungen (Frakturen der Extremitäten) ▶ Beatmungsschwierigkeiten, erschwerte Ventilation und Weaning, Langzeitbeatmung ▶ Analgosedierung (polypragmatische Mehrfachmedikation)
Epileptischer Status	<ul style="list-style-type: none"> ▶ häufig therapierefraktär (Notwendigkeit von Thiopental mit „burst-suppression“-EEG im Monitoring) ▶ Rezidivierende Status häufig
Autonome Störungen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hyperthermie ▶ Herzrhythmusstörungen ▶ Hypertensive Krisen ▶ Hypersalivation ▶ Blasen- / Mastdarmfunktionsstörungen
Sonstige Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Delir ▶ schwere Sepsis / septischer Schock ▶ Hirndruck ▶ kardiale Komplikationen ▶ Reanimationspflichtigkeit ▶ chirurgische Komplikationen ▶ psychiatrische Komplikationen, Suizid(versuche), Neuroleptika-Notwendigkeit

„off-label“-Analgesiedierung mit Iso- oder Sevofluran effektiv sein [15]. Hypertherme Phasen im Rahmen von autonomen Störungen machen es häufig nötig, Dantrolen „off-label“ anzuwenden.

Im Rahmen der Therapie können enorme medizinische Probleme auftreten (z. B. bei einer explorativen Ovariectomie bei Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Detektion und Entfernung eventueller Mikroteratome).

Prognose

Grunderkrankung entscheidend | Die Prognose einer AE hängt im Wesentlichen von der Grunderkrankung ab. Enzephalitiden mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene haben grundsätzlich eine bessere Prognose als AE mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene. Dies gilt jedoch nur, wenn die Diagnose frühzeitig gestellt und die Grunderkrankung erfolgreich behandelt wurde (z. B. Tumorexstirpation).

Insbesondere bei Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine hängt die Prognose von den Behandlungsmöglichkeiten des ursächlichen Tumors ab.

Die Prognose von Enzephalitiden mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene hängt dagegen stark davon ab, dass die Apherese- bzw. Immuntherapie frühzeitig eingeleitet wird. Beispielsweise wird bis zu 81 % der NMDA-RE-Fälle eine gute Prognose zugeschrieben. Die Chance einer Remission wächst, je

- ▶ früher die Diagnose gestellt wird (<4 Monate nach Symptombeginn) und
- ▶ zeitiger ein zugrundeliegender Tumor detektiert und entfernt wird.

Langzeitschäden möglich | Ein Teil der NMDA-RE-Patienten weist mehr oder weniger subtile Spätschäden auf. Meist handelt es sich dabei um neuropsychologische Langzeitdefizite oder Auffälligkeiten (häufig bzgl. frontaler Funktionen). Ist es nicht möglich, den Tumor zu entfernen bzw. wird keiner gefunden, ist mit schwerwiegenden neurologischen Defiziten – aber auch letalen Verläufen in ca. 7 % der Fälle – zu rechnen.

Komplikations- und Rezidivrisiko | Vor allem intensivpflichtige Patienten (> 4 Tage Aufenthalt auf der Intensivstation) haben ein erhöhtes Risiko für einen komplikationsreichen oder letalen Verlauf [16]. Außerdem sind auch Rezidive enzephalitischer Syndrome in mindestens 12 % der Fälle beschrieben – abhängig davon, wie schnell die Erkrankung erkannt und behandelt wurde [11, 12].

Mit zunehmendem Alter sinkt die AE-Inzidenz, allerdings verschlechtert sich die Prognose [12].

Therapieform	Maßnahme	Therapieschema
Primärtherapie	Immunadsorption	z. B. 4–8 Sitzungen (Umsatz abhängig von Adsorber-Technik)
	Plasmapherese	z. B. insgesamt 250 ml / kg KG über 5 Sitzungen
	intravenöse Immunglobuline	0,4 g / kg KG für 5 Tage
	Kortikoide	1 g i. v. für 5 Tage
Sekundärtherapie	Rituximab	375 mg / m ² / Woche für 4 Wochen, alternativ: 1 g an Tag 1 und Tag 15
	Cyclophosphamid	750 mg / m ² (ggf. mit der 1. Rituximab-Dosis), dann 1x pro Monat
Langfristige Therapie (mind. 1 Jahr)	Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin A	–

Tab. 5 Multimodale Immuntherapie bei Autoimmunenzephalitis (KG: Körpergewicht).

Fazit

Autoimmune Enzephalitiden sind noch ein relativ neues neurologisches Krankheitsbild. Um die vielen offenen Fragen zu klären, ist es notwendig und wünschenswert, Erkenntnisse und Erfahrungen bzgl. Diagnostik und Therapie auszutauschen, weiterzugeben und die neuroimmunologischen und pathophysiologischen Mechanismen gemeinsam weiter zu erforschen. Zur Kontaktaufnahme steht hierzu das deutschlandweite Spezialisten-Netzwerk GENERATE („German Network for Research on Autoimmune Encephalitis“) zur Verfügung: www.generate-net.de.

Konsequenz für die Praxis

- ▶ Enzephalitische Symptome umfassen Kopfschmerzen, Wesensveränderung, psychotische Symptome, epileptische Anfälle, neuropsychologische Auffälligkeiten und Bewegungsstörungen.
- ▶ Zur zielführenden Diagnostik gehört der Antikörpernachweis in Liquor bzw. Serum (ggf. in einem Referenzlabor) sowie die Tumorsuche. Ein MRT kann helfen, Differenzialdiagnosen auszuschließen.
- ▶ Die Therapie sollte möglichst früh und, falls nötig, aggressiv erfolgen.
- ▶ Langfristig kann eine immunsuppressive bzw. -modulatorische Erhaltungstherapie sinnvoll sein, um Rezidiven vorzubeugen.
- ▶ Eine neurologische Nachsorge ist obligat.

Interessenkonflikt

AG gibt an, Vortragshonorare von Fresenius Medical Care erhalten zu haben. JS, DB und OWW geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-108858>



Dr. med. Dirk Brämer ist Facharzt für Neurologie der Hans-Berger-Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena. dirk.braemer@med.uni-jena.de



Prof. Dr. med. Otto W. Witte ist Facharzt für Neurologie und Direktor der Hans-Berger-Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena. otto.witte@med.uni-jena.de

DOI 10.1055/s-0041-108858
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 1244–1249
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Literatur

- 1 Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–844
- 2 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/030-120L_S1_Immunvermittelte_Erkrankungen_graue_ZNS_Substanz_2012_verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 11.7.2016)
- 3 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74
- 4 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–1098
- 5 Prüss H, Dalmau J, Arolt V et al. [Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture]. *Nervenarzt* 2010; 81: 396–408
- 6 Leypoldt F. Autoimmune Enzephalitiden. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013; 81: 523–538
- 7 Wandinger KP, Probst C, Komorowski L et al. Recombinant immunofluorescence assay for the detection of anti-glutamate receptor (type NMDA) antibodies in the differential diagnosis of autoimmune encephalitis. In: Conrad K, Chan EKL, Fritzlner MJ, Humbel RL, von Landenberg P, Shoenfeld Y (Hrsg). *From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases: Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity*. Lengerich: Pabst; 2009: 1091–1098
- 8 Leypoldt F, Höftberger R, Titulaer MJ et al. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol* 2015; 72: 180–186
- 9 Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179–189
- 10 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094–1100
- 11 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–165
- 12 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81: 1058–1063
- 13 Ehrlich S, Fassbender CM, Blaes C et al. [Therapeutic apheresis for autoimmune encephalitis: a nationwide data collection]. *Nervenarzt* 2013; 84: 498–507
- 14 Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol* 2013; 260: 1215–1233
- 15 Gumbinger C, Hametner C, Wildemann B et al. Administration of isoflurane-controlled dyskinesic movements caused by anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2013; 80: 1997–1998
- 16 Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE et al. Autoimmune Encephalitis in the ICU: Analysis of Phenotypes, Serologic Findings, and Outcomes. *Neurocrit Care* 2016; 24: 240–250
- 17 Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 298–304
- 18 Günther A, Witte OW, Klingner CA. Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden. In: Kluge S, Markewitz A, Jorch G, Putensen C, Quintel M, Sybr GW. *DIVI Jahrbuch 2015/2016 – Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Berlin: MWV; 2016: 254–261