

22. Juni 2018

Neurologie trifft Onkologie: Autoantikörper-assoziierte Enzephalitiden

Vor 11 Jahren wurde eine neue Krankheitsform beschrieben, die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen den bei der Signalübertragung im Gehirn wichtigen NMDA-Rezeptor gebildet werden. „Berühmtheit“ erlangte die Erkrankung, weil auch ein prominentes Säugetier - der Eisbär Knut - an einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis litt und 2011 im Rahmen eines epileptischen Anfalls ertrank (1). Über die Inzidenz Autoantikörper-assoziiierter Enzephalitiden beim Menschen lässt sich wenig sagen, das Krankheitsbild ist heterogen. Eine Tumorsuche sollte bei jedem begründeten Verdacht einer Autoimmun-Enzephalitis erfolgen. So ist eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis als paraneoplastisches Syndrom bei Frauen in 60% der Fälle mit einem Eierstocktumor (Teratom) assoziiert, während bei Anti-Amphiphysin-Antikörpern in > 90% ein kleinzelliges Bronchial- (SCLC) oder Mammakarzinom zu finden ist.

Bis 2007 waren die einzigen bekannten mit einer Enzephalitis assoziierten Auto-antikörper die klassischen antineuronalen, paraneoplastischen Antikörper (Hu, Ri, CV2/CRMP5, Ma2, Yo), die sich gegen intrazelluläre neuronale Strukturen richten und fast immer in Assoziation mit einem malignen Tumor auftreten. Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis unterscheidet sich in vielen Punkten von dieser zuvor bekannten Form der immunvermittelten Enzephalitis.

Entscheidende Unterschiede sind die Lokalisation des Antigens in der Zellmembran und eine B-Zell-vermittelte Pathophysiologie mit direkter Antikörper-Antigen-Interaktion. Seitdem wurden viele neue Antikörper, die mit dem klinischen Bild einer Enzephalitis einhergehen, identifiziert. Neben den Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern sind dies u.a. Antikörper gegen Glutamat-, Glyzin-, GABA- und Dopamin-Rezeptoren sowie Lgi1 (leucine-rich glioma inactivated 1), Caspr2, Amphiphysin und GAD65 (2).

Eine Einteilung wird immer schwieriger, da sich viele klinische, pathophysiologische und zelluläre Merkmale überschneiden. Wichtige Unterscheidungskriterien sind die zelluläre Lokalisation des Antigens (intrazelluläre vs. Oberflächenproteine) und der Ursprung der Antikörper (paraneoplastisch vs. nicht-paraneoplastisch/idiopathisch). Die Tumorprävalenz ist abhängig vom spezifischen Antikörper. Die „klassischen“ antineuronalen Antikörper gegen intrazelluläre neuronale Strukturen sind in > 95% mit einem neuroendokrinen Tumor assoziiert. Bei Anti-Amphiphysin-Antikörpern ist in > 90% ein kleinzelliges Bronchial- (SCLC) oder Mammakarzinom zu finden. Dagegen sind Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper zu 25-50% mit einem Ovarialteratom

assoziiert und Lgi1-Antikörper haben nur in < 10% eine paraneoplastische Genese. Die Ursache der nicht-paraneoplastisch/idiopathisch auftretenden Antikörper ist nicht bekannt. Untersuchungen legen in einigen Fällen eine parainfektöse Genese, u.a. bei HSV-, VZV- oder FSME-Infektionen nahe (3).

Die pathophysiologisch relevanten Antikörper gehören zur Immunglobulin-Subgruppe IgG. Die Bedeutung und Pathogenität von Antikörpern der IgM- oder IgA-Subgruppe sind bisher nicht geklärt. Während bei den Enzephalitiden mit den klassischen paraneoplastischen antineuronalen Antikörpern pathophysiologisch T-Zell-vermittelte Prozesse verantwortlich sind, stehen bei den sog. synaptischen Enzephalitiden mit Antikörpern gegen subsynaptische oder extra-synaptische Oberflächenproteine B-Zell-vermittelte Prozesse im Vordergrund. Bei den Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene führt vermutlich eine zelluläre Entzündungsreaktion zur Nervenzellschädigung und damit zu neurologischen Defiziten. Anders bei Enzephalitiden mit Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene: Diese bewirken einen direkten pathogenen Effekt, ähnlich einer pharmakologischen Antagonisierung.

Bei einigen dieser Antikörper weiß man mittlerweile, dass es durch die Antikörper-Antigen-Interaktion zu einer Rezeptor- oder Kanal-Funktionsstörung kommt, die zumindest prinzipiell reversibel ist. Die direkte Interaktion zwischen Antikörper und Antigen mit folgender Funktionsstörung des Antigens kann zu spezifischen neurologischen Symptomen führen. D.h. also, die Unterscheidung von Antikörpern gegen intrazelluläre und Oberflächen-Antigene beschreibt nicht nur die zelluläre Lokalisation, sondern vermutlich auch unterschiedliche Pathomechanismen. Wobei dies noch nicht für alle bisher identifizierten Antikörper sicher geklärt ist und Anti-GAD65-Antikörper eine Zwischenposition einnehmen. Es ist nicht geklärt, ob bei den Anti-GAD65-Antikörpern ein T-Zell-vermittelter Prozess oder ein direkter Antikörper-bedingter funktioneller Effekt pathophysiologisch im Vordergrund steht. Möglicherweise existieren bei den Anti-GAD65-Antikörpern je nach Symptomatik unterschiedliche Pathomechanismen (4-6).

Klinik

Die autoimmunvermittelte Enzephalitis beschreibt ein heterogenes Krankheitsbild mit subakutem Beginn. Die Symptome und Verläufe können diffus oder bei einigen Antikörpern fast pathognomonisch sein. Da nahezu jede Hirnregion betroffen sein kann, ist die klinische Ausprägung sehr variabel. Häufig sind Gedächtnisstörungen, psychiatrische Symptome und epileptische Anfälle i.S. einer limbischen Enzephalitis zu beobachten. Diese können isoliert (Lgi1, GABA-B-Rezeptor, AMPA-Rezeptor) oder im Rahmen von generalisierten Enzephalopathien mit Bewusstseinsstörung (NMDA-Rezeptor) auftreten. Autonome Störungen, wie Hypoventilation, können eine intensivmedizinische Versorgung notwendig machen. Eine Zerebellitis ist oft mit paraneoplastischen oder Anti-GAD65-Antikörpern assoziiert, kann aber auch bei Antikörpern gegen synaptische Oberflächenproteine auftreten. Je nach zugrundeliegendem Antikörper können weitere spezifische Symptome auftreten, z.B. brachiofazial-dystone Anfälle (Lgi1). Antikörper gegen GAD65, Amphiphysin oder Glyzinrezeptoren können eine progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM, Stiff-Person-Plus-Syndrom) verursachen. Basalganglienantikörper, wie z.B. Anti-Dopamin-2-Rezeptor-Antikörper führen zu Bewegungsstörungen (Dystonien, Athetosen, Chorea, Parkinsonismus) in Verbindung mit psychiatrischen Symptomen.

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene

Anti-Hu-Antikörper (ANNA-1, ANNA=anti-neuronal nuclear antibody) richten sich gegen RNA-bindende Proteine, die an der posttranskriptionalen Regulation beteiligt sind und im Nukleus aller Neurone des zentralen und peripheren Nervensystems vorkommen. Dementsprechend können sie zu verschiedensten neurologischen Symptomen führen und eine multifokale Ausprägung ist typisch. Oft liegt eine sensibel betonte Neuropathie, Kleinhirndegeneration oder Encephalomyelitis vor. Sie sind die häufigsten paraneoplastischen Antikörper und oft mit einem SCLC assoziiert (7, 8).

Anti-Ri-Antikörper (ANNA-2) hingegen binden an die RNA-bindenden Proteine NOVA1 und NOVA2. Diese sind an einer alternativen Splicing-Regulation von Genen, die in inhibitorische synaptische Transmissionen involviert sind, beteiligt und werden nur im zentralen Nervensystem exprimiert. Auch sie können mit verschiedensten zentralen Syndromen, insbesondere Kleinhirndegeneration assoziiert sein. Am häufigsten sind sie bei Lungen- oder Mammakarzinomen zu finden (9).

Anti-CRMP5-Antikörper (collapsin response mediator protein 5) sind fast genauso häufig wie Anti-Hu-Antikörper und treten in Assoziation mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Thymomen auf. Die klinische Variabilität ist ähnlich wie bei Anti-Hu-Antikörpern, aber es kommt vermehrt zu choreatischen Bewegungsstörungen, zerebellärer Ataxie oder zu einer okulären Manifestation mit Optikusneuritis oder posteriorer Uveitis. Das Antigen der Anti-CV2-Antikörper gehört zur Familie der Ulip (Unc-33 like proteins)/CRMP-Familie, deshalb werden sie oft zu Anti-CV2/CRMP5-Antikörpern zusammengefasst (10).

Anti-Ma2-Antikörper sind vor allem bei jungen Männern mit testikulären Keimzelltumoren zu finden. Bei Frauen können sie mit einem Mamma-, Ovarial- oder Kolonkarzinom assoziiert sein. Die klinischen Syndrome entstehen u.a. durch eine Affektion des Hirnstamms, des Diencephalon, des mesialen Temporalrallappens oder des Kleinhirns. Limbische und Hirnstammsyndrome sind regelmäßig zu beobachten (11).

Anti-Yo-Antikörper sind in über 90% der Fälle bei Frauen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom und Kleinhirndegeneration zu finden. Oft wird der Tumor erst nach Manifestation des paraneoplastischen Kleinhirnsyndroms entdeckt (12).

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre synaptische Antigene

Anti-GAD65-Antikörper nehmen eine Zwischenstellung zwischen den onkoneuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene und den synaptischen Antikörpern gegen Oberflächenproteine ein. Das Antigen, die Glutamat-Decarboxylase (65 kDa) liegt intrazellulär und ist durch die Decarboxylierung von Glutamat an der Synthese des inhibitorischen Neurotransmitters GABA (gamma-Aminobutyric acid) beteiligt. Anti-GAD65-Antikörper sind mit verschiedenen neurologischen und nicht-neurologischen Erkrankungen assoziiert. Sie kommen vor beim Stiff-

Person-Syndrom, der zerebellären Ataxie, therapierefraktärer Epilepsie, limbischer Enzephalitis und Diabetes mellitus Typ 1. Anti-GAD65-Antikörper liegen in etwa bei 80% der neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 1-Patienten vor, dabei sind die Spiegel beim Stiff-Person-Syndrom üblicherweise 100-fach höher als bei Diabetes mellitus. Eine Assoziation mit einem Tumor ist selten (< 10%) und wenn, dann sind oft weitere Autoantikörper, wie z.B. gegen GABA-B- oder GABA-A-Rezeptoren zu finden (4, 13).

Antikörper gegen Amphiphysin sind stark assoziiert mit Stiff-Person-Syndromen bei Frauen mit Mammakarzinomen oder SCLC. Amphiphysin ist ein intrazelluläres Protein, das in den synaptischen Vesikelzyklus involviert ist (14).

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen synaptische Oberflächen-Antigene

Die *Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis* ist die erste beschriebene und bisher am besten untersuchte Enzephalitis mit Antikörpern gegen Oberflächenproteine. Die Antikörper binden an die NR1/NR2-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor), ein ionotroper Glutamatrezeptor, der eine wesentliche Rolle bei der synaptischen Plastizität spielt. Die Bindung des Antikörpers führt letztlich zu einer Rezeptorinternalisierung und damit Rezeptorinaktivierung. Die verminderte NMDA-Rezeptordichte lässt sich besonders im Temporallappen und genauer im Hippocampus nachweisen. Betroffen sind insbesondere junge Frauen im gebärfähigen Alter (> 70%). In bis zu 50% ist ein Ovarialteratom assoziiert. Andere assoziierte Tumoren sind sehr selten. Seit der Erstbeschreibung 2007 wurden über 1.000 Fälle beschrieben. Die Inzidenz liegt damit höher als bei jeder einzelnen erregerbedingten Enzephalitis. Die Erkrankung, für die oft eine persistierende retrograde Amnesie besteht, verläuft in typischen Stadien, die bei der Rückbildung in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen werden. Zu Beginn steht eine unspezifische Prodromalphase (ca. 1 Woche) mit Abgeschlagenheit, Fieber, Diarrhoe und grippalem Infekt. Es folgen psychiatrisch-psychotische Symptome (Ängste, Verhaltensauffälligkeiten, Manie, Depression, Halluzinationen, Wahn, Gedächtnisstörungen, Mutismus, Stupor). In ca. 75% der Fälle treten im weiteren Verlauf neurologische Symptome auf. Im Vordergrund stehen dann epileptische Anfälle und Bewegungsstörungen. Bewusstseinsminderungen und autonome Störungen wie Hypoventilation, Asystolie und Blutdruckentgleisungen führen zu oft längeren intensivmedizinischen Behandlungen. Die MRT (Magnetresonanztomographie) zeigt in ca. 70% ein unauffälliges Bild. Liquorchemisch lässt sich dafür fast immer eine leichte lymphozytäre Pleozytose mit überwiegend auch oligoklonalem IgG nachweisen. Der Nachweis der Antikörper ist im Liquor sensitiver als im Serum, wodurch in einzelnen Fällen selbst bei hohem Liquor-Titer keine Antikörper im Serum nachgewiesen werden können. Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren im Serum sind insbesondere mit niedrigem Titer ($\leq 1:32$) auch bei Gesunden zu finden. Das Ansprechen auf eine Immuntherapie ist prinzipiell gut, insbesondere bei einem frühen Therapiebeginn und falls notwendig früher Therapieeskalation. Nur in 5-20% der Fälle, überwiegend bei Patientinnen ohne assoziiertem Tumor und im 1. Jahr, kommt es zu Rückfällen. Um die 80% führen nach 2 Jahren ein selbstständiges Leben ohne alltagsrelevante Symptome. Oft persistieren jedoch subklinische Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Impulskontrolle (15, 16).

Die häufigsten mit *Anti-Caspr2-Antikörpern* assoziierten neurologischen Syndrome sind die limbische Enzephalitis, die Neuromyotonie und das Morvan-Syndrom (Limbische Enzephalitis +

Neuromyotonie). Darüber hinaus sind neuropathische Schmerzen, Schlafstörungen, zerebelläre Symptome und autonome Störungen zu beobachten. In über 50% der Fälle treten epileptische Anfälle auf. Der typische Patient ist ein 60-jähriger Mann (Median 60-65 Jahre, > 90% Männer). Die Manifestation der Erkrankung verläuft subakut oder chronisch. In ca. 20% ist ein Tumor assoziiert, dann oft ein Thymom. In diesen Fällen treten oft andere Thymom-assoziierte Autoimmunerkrankungen wie eine Myasthenie auf. Anders als bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zeigt das MRT nur in 25% pathologische Befunde und entzündliche Liquorveränderungen finden sich bei maximal 40%. Trotz guter Effekte einer Immuntherapie, treten bei etwa 25% der Patienten Rückfälle auf. Caspr2 (contactin-associated protein 2) ist ein Zelladhensionsmolekül auf paranodalen Membranen, das mit einem anderen Zelladhensionsmolekül, contactin 2 auf Gliazellen, eine extrazelluläre Diffusionsbarriere bildet und somit an der Organisation von VGKCs (voltage gated kalium channels) auf der juxtaparanodalen Membran von myelinisierten Axonen mitwirkt.

Anti-Lgi1-Antikörper vermitteln eine limbische Enzephalitis, die subakut oder chronisch verlaufen kann. Typisch sind brachiofazial-dystone Anfälle, die der Manifestation einer limbischen Enzephalitis lange vorausgehen können und die deutlich besser auf eine Immuntherapie als auf Antikonvulsiva ansprechen. Myoklonien oder eine Hyponatriämie treten in ca. 50% der Fälle auf. Männer sind häufiger betroffen und erkranken typischerweise nach dem 40. Lebensjahr. Bei 80% der Patienten finden sich für eine limbische Enzephalitis typische MR-morphologische Veränderungen. Der Liquor ist nur in max. 40% auffällig. Tumoren sind selten zu finden. Nach einem ersten guten Ansprechen auf eine Immuntherapie, persistieren bei über 60% der Patienten neurokognitive Defizite.

Lgi1 ist ein extrazelluläres Protein, das überwiegend intrahippocampal exprimiert wird und dessen Funktion nicht genau bekannt ist. Es bindet u.a. an die Transmembranproteine ADAM-22 und -23 und vermittelt eine Reduktion von postsynaptischen AMPA-Rezeptoren. Zudem scheint eine Komplexbildung mit VGKC möglich zu sein, wodurch es die schnelle Inaktivierung von Kaliumströmen inhibiert.

Anti-Caspr2- und Anti-Lgi1-Antikörper werden oft noch unter dem Begriff *Anti-VGKC-Antikörper* zusammengefasst, da sie im VGKC-Radioimmunoassay zu einem falsch positiven Befund führen und man vor der Identifizierung von Lgi1 und Caspr2 als Antigene davon ausgegangen ist, dass das relevante Antigen VGKC ist (Tab. 1) (17).

Tab. 1: Übersicht Antikörper-assoziiierter Enzephalitiden.

Antikörper	Antigen	Lokalisation des Antigens	Klinische Symptome/Syndrome	Tumorassoziation
Anti-Hu (ANNA-1 = anti-neuronal nuclear antibody)	HuD, HuC, HuB (RNA-bindende Proteine)	intrazellulär	Sehr variabel, u.a. sensibelbetonte Neuropathie, Kleinhirndegeneration, Enzephalomyelitis	> 90%
Anti-Ri (ANNA-2)	NOVA1, NOVA2	intrazellulär	Variabel, v.a. Kleinhirndegeneration	> 90% Mamm

Anti-(CV2/) CRMP5	collapsin response mediator protein 5	intrazellulär	Variabel, besonders Chorea, Zerebellitis, Optikusneuritis	> 90%
Anti-Ma2	Ma2	intrazellulär	Limbische Enzephalitis, Hirnstammsyndrome	> 90% Keim
Anti-Yo (PCA1=anti-purkinje cell cytoplasmic antibody type 1)	cerebellar degeneration related protein 2 (CDR 2)	intrazellulär	Kleinhirndegeneration	> 90% Ovar
Anti-GAD65	Glutamat-Decarboxylase (65 kDa)	intrazellulär	Stiff-Person-Syndrom (SPS), Zerebelläre Ataxie, Epilepsie, Limbische Enzephalitis, Diabetesmellitus Typ 1	< 10%
Anti-Amphiphysin	Amphiphysin	intrazellulär	Stiff-Person-Syndrom (SPS), Enzephalomyelitis	> 90% Mam
Anti-NMDA-Rezeptor	NMDA-Rezeptor	Zelloberfläche	Stadien: Prodromi, psychiatrische Symptome, epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, autonome Störungen	Bis z
Anti-Lgi1	leucine-rich glioma inactivated 1	Zelloberfläche	Limbische Enzephalitis, brachiofazial dystone Anfälle, Myklonien, Hyponatriämie	< 10%
Anti-Caspr2	contactin-associated protein 2	Zelloberfläche	Limbische Enzephalitis, Neuromyotomie, Morvan Syndrom	20%
Anti-AMPA-Rezeptor	Glutamatrezeptor-Untereinheiten (GluR1 und GluR2)	Zelloberfläche	Limbische Enzephalitis	60%, Mam
Anti-GABA-B-Rezeptor	GABA-B-Rezeptor B-I Untereinheit	Zelloberfläche	Limbische Enzephalitis, Zerebellitis	50%
Anti-GABA-A-Rezeptor	GABA-A-Rezeptor	Zelloberfläche	Enzephalitis, Status epilepticus, Epilepsia partialis continua	Unkl. Lymph
Anti-Glycin-Rezeptor	Glycin-Rezeptor	Zelloberfläche	Progressive Enzephalomyelitis mit Rigor und Myoklonien (PERM), SPS	< 5%
Anti-mGluR1	metabotroper Glutamatrezeptor 1	Zelloberfläche	Zerebellitis	Lymph
Anti-mGluR5	metabotroper Glutamatrezeptor 5	Zelloberfläche	Ophelia-Syndrom (milde limbische Enzephalitis)	Hodg

Anti-DPPX	dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (Untereinheit spannungsabh. Kaliumkanal Kv4.3)	Zelloberfläche	Prodromi: Diarrhoen, Gewichtsverlust, Pruritus, Enzephalitis: Myoklonien, Tremor, epileptische Anfälle, Ataxie, Stiff-Person-Syndrom	Selten
Anti-Dopamin-2-Rezeptor	Dopamin-2-Rezeptor	Zelloberfläche	Basalganglienzephalitis (Bewegungsstörungen, Psychose)	keine
Anti-DNER (anti-Tr) [18]	delta/notch-like epidermal growth factor-related-recept.	Zelloberfläche	Zerebellitis	90%
Anti-Neurexin 3 α	Neurexin 3 α	Zelloberfläche	Enzephalitis	unbe
Anti-IgLON5	IgLON5	Zelloberfläche	Chorea, Demenz, Schlafstörungen	selte

Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf das klinische Syndrom, MRT, EEG, Liquordiagnostik, Antikörperdiagnostik und Tumorsuche, sowie umfassende Labor-untersuchungen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen. Ausgeschlossen werden sollten neben erregerbedingten Enzephalitiden, zerebrovaskuläre Ursachen, primäre und sekundäre Hirntumoren, neurodegenerative Erkrankungen, metabolische und septische Enzephalopathien, Medikamenten- und Drogenintoxikationen, Entzugssyndrome und rheumatologische Erkrankungen, insb. Sarkoidose und Lupus.

In der MRT des Kopfes sind typische Zeichen einer Antikörper-assoziierten Enzephalitis fokale hyperintense FLAIR und T2-Läsionen, die jedes Hirnareal mit Betonung von mesiotemporalen Strukturen betreffen können. Das EEG kann auch beim Fehlen von epileptischen Anfällen hilfreich sein. Neben der häufig auftretenden diffusen Theta- und Delta-Aktivität, sind auch Herdbefunde oder bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis spezifische EEG-Muster zu finden. Hier sind bei ca. 30% der Patienten generalisierte, meist synchrone, langsame Delta-Aktivitäten mit aufgelagerter schneller Beta-Aktivität, sog. „extreme delta brush“, zu sehen. Liquorchemisch können eine leichte, meist lymphozytäre Pleozytose (> 5 Zellen/ μ l), eine intrathekale IgG-Synthese, liquorspezifische oligoklonale Banden oder eine Eiweißerhöhung vorliegen.

Die Antikörperuntersuchung sollte idealerweise im Serum und Liquor erfolgen, da in einigen Fällen die Antikörper nur im Liquor nachweisbar sind. Bestimmte Symptome oder Syndrome können zwar auf einen speziellen Antikörper hinweisen, da aber keine zwingende Zuordnung zwischen klinischem Syndrom und Antikörper besteht, sollten immer die gängigsten Antikörper getestet werden. D.h. nicht mehr nur intrazelluläre paraneoplastische Antikörper, sondern auch Antikörper gegen Zelloberflächenproteine. Wichtig ist zu beachten, dass einige Antikörper auch bei Gesunden im Serum nachweisbar sind. Daher sollte die Bewertung des Antikörper-Befundes nur unter Beachtung des klinischen Syndroms erfolgen. Der Antikörper-Titer eignet sich nicht als

Parameter für die Prognose oder den Verlauf, auch wenn Untersuchungen bei Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden eine Korrelation zwischen Krankheitsverlauf und Antikörper-Titer im Liquor vermuten lassen. Eine Korrelation zwischen Antikörper-Titer und Symptomschwere konnte bisher nicht bestätigt werden.

Eine Tumorsuche sollte bei jedem begründeten Verdacht einer Autoimmun-Enzephalitis erfolgen. Hierfür sollte nicht auf die Antikörperbefunde gewartet werden. Mögliche Tumoren lassen sich oft schon durch eine CT Thorax/Abdomen und eine gynäkologische (inkl. Mammographie) oder urologische Untersuchung nachweisen. Darüber hinaus sind eine dermatologische Vorstellung, Gastroskopie und Koloskopie sowie ein FDG-PET sinnvoll. Wobei durch ein FDG-PET nicht nur Erkenntnisse zur Tumorlokalisation gewonnen werden können, sondern sich auch die Enzephalitisdiagnose durch bestimmte Stoffwechsellmuster des Gehirns mittlerweile objektivieren lässt. Bei negativen Befunden sollte die Tumorsuche im Verlauf wiederholt werden, da die Autoimmun-Enzephalitis sich vor der Tumordiagnose manifestieren kann.

Unauffällige Befunde einzelner apparativer Untersuchungen schließen eine Autoimmun-Enzephalitis genauso wenig aus wie ein negativer Autoantikörper-Status. Je nach klinischem Syndrom, Antikörper und Studie zeigt das MRT in über 50% einen regelrechten zerebralen Befund. Bei der Anti-Lgi1-Antikörper-Enzephalitis fehlt in über 60% der Fälle eine Liquorpleozytose. Ganz allgemein schließt ein normaler Routine-Liquorbefund eine intrathekale IgG-Synthese oder das Vorhandensein von Autoantikörpern nicht aus. In einem Konsensus-Vorschlag von 2016 heben internationale Experten die klinische Definition hervor. Es werden Diagnosekriterien für eine mögliche, eine definitive und eine Antikörper-negative, aber wahrscheinliche Autoimmun-Enzephalitis vorgeschlagen (19).

Diagnostische Kriterien einer möglichen Autoimmun-Enzephalitis

1. Subakuter Beginn (weniger als 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, Bewusstseinsstörung oder psychiatrischen Symptomen
2. Mind. eins der folgenden:
 - a) Neue fokale ZNS (zentrales Nervensystem)-Symptome
 - b) Epileptische Anfälle (neu aufgetreten)
 - c) Liquorpleozytose (> 5 Zellen/ μ l)
 - d) MRT-Veränderungen suggestiv für Enzephalitis
3. Ausschluss von Differentialdiagnosen: Erreger-bedingte ZNS-Infektionen, zerebrovaskuläre Ursachen, primäre und sekundäre ZNS-Tumoren, metabolische und septische Enzephalopathien, Medikamenten- oder Drogenintoxikationen oder Entzugssyndrome, Creutzfeld-Jakob-Krankheit und rheumatologische Erkrankungen, insb. Sarkoidose und Lupus

Diagnostische Kriterien einer definitiven Autoimmun-Enzephalitis

1. Subakuter Beginn (weniger als 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, epileptischen Anfällen oder psychiatrischen Symptomen
2. Bilaterale MRT-Veränderungen des medialen Temporallappens (PET ist vlt. sensitiver)
3. Mind. eins der folgenden:
 - a) Liquorpleozytose (> 5 Zellen/ μ l)
 - b) EEG mit epileptischer oder slow wave Aktivität temporal
4. Ausschluss von Differentialdiagnosen: Lupus, Sjögren, Kikuchi, Behcet, Gliom, Herpes, Syphilis, Whipple

Falls eines der ersten 3 Kriterien nicht zutrifft, kann die Diagnose einer definitiven limbischen Enzephalitis nur bei positivem Antikörper-Befund gegen Oberflächen-, synaptische oder onkoneuronale Proteine gestellt werden.

Kriterien einer Antikörper-negativen, aber wahrscheinlichen Autoimmun-Enzephalitis (19)

1. Schnell progrediente (weniger als 3 Monate) Gedächtnisstörung (Kurzzeitgedächtnisverlust), Bewusstseinsstörung oder psychiatrische Symptome
2. Ausschluss von anderen gut definierten Autoimmun-Enzephalitis-Syndromen (Bickerstaff-Enzephalitis, akute disseminierte Enzephalomyelitis)
3. Fehlender Nachweis von gut charakterisierten Autoantikörpern im Serum und Liquor und mind. 2 der folgenden Kriterien:
 - a) MRT-Veränderungen suggestiv für Enzephalitis (ausgeschlossen einige mitochondriale oder metabolische Ursachen von symmetrischen Veränderungen)
 - b) Liquorpleozytose, Liquor-spezifische oligoklonale Banden oder erhöhter Liquor-IgG-Index oder beides
 - c) Hirnbiopsie mit Nachweis von inflammatorischen Infiltraten und Ausschluss anderer Erkrankungen (z.B. Tumor)
4. Ausschluss von Differentialdiagnosen

Therapie

Die Therapie basiert auf der Eliminierung der Antikörper und bei paraneoplastischer Genese auf der Tumorbehandlung. Hinzu kommen symptomatische und supportive Therapiemaßnahmen. Mit dem Therapiebeginn sollte nicht bis zum Erhalt der Antikörperbefunde gewartet werden. Eine frühe und konsequente Therapie ist entscheidend für die Prognose. Bis zum jetzigen Zeitpunkt fehlen randomisierte Therapiestudien. Es wird eine Erstlinientherapie mit Steroiden (3-5x 1 g Methylprednisolon i.v.) in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (5x 0,4 g/kg KG) oder Plasmapherese/Immunadsorption empfohlen. Bei paraneoplastischer Genese ist die Tumorentfernung bzw. -behandlung auch für die Rückbildung der neurologischen Symptome dringend notwendig. Nicht jede Autoimmun-Enzephalitis spricht gleichermaßen auf die Erstlinientherapie an. Bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis kommt es oft erst später zu einer Symptombesserung als z.B. bei der Anti-Lgi1-Enzephalitis, wobei das Erstansprechen wenig über das Langzeitergebnis aussagt. Im Idealfall ist ca. 1-3 Wochen nach Therapiebeginn eine langsame Rückbildung der Symptome zu beobachten. Bei schwer betroffenen Patienten oder fehlender Besserung 2 Wochen nach Therapiebeginn kann eine Eskalation mit Rituximab (2x 1.000 mg im Abstand von 2 Wochen oder 4x 375 mg/m² KOF im Abstand von einer Woche) und/oder Cyclophosphamid (750-1.000 mg/m² KOF im Abstand von einem Monat über 3-6 Monate) durchgeführt werden. Die Erholungsphase kann teils bis zu mehrere Jahre dauern. Eine Langzeitimmunsuppression ist meist nicht notwendig. Bei Rückfällen und Rezidiven kommen abhängig vom klinischen Befund Erst- und Eskalationsmedikamente zum Einsatz. Bei Therapierefraktärität sind andere Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil) denkbar. Studien oder Empfehlungen gibt es diesbezüglich noch nicht (20).

Neben der kausalen Behandlung spielen symptomatische supportive Therapiemaßnahmen eine wichtige Rolle. Beispielhaft sind die antikonvulsive Einstellung und intensivmedizinische Maßnahmen bei Hypoventilation oder Delir zu nennen.

Zusammenfassung

Die autoimmunvermittelte Enzephalitis beschreibt ein heterogenes Krankheitsbild. Unterschieden werden Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre und Oberflächenproteine.

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Strukturen (Hu, Ri, CV2/CRMP5, Ma2, Yo) sind fast immer mit einem Tumor assoziiert, werden vermutlich durch T-Zell-Prozesse vermittelt und sprechen oft schlecht auf Immuntherapien an. Enzephalitiden mit Antikörpern gegen synaptische Oberflächenantigene können paraneoplastisch oder idiopathisch auftreten, zeichnen sich pathophysiologisch durch eine direkte Antikörper-Antigen-Interaktion aus und sprechen oft besser auf Immuntherapien an. Eine Zwischenstellung nehmen Erkrankungen mit Antikörpern gegen die intrazelluläre GAD65 ein, die nur selten mit einem Tumor assoziiert sind und deren Pathophysiologie noch nicht eindeutig geklärt sind.

Klinische Syndrome und Verläufe unterscheiden sich abhängig vom assoziierten Antikörper. Häufig sind limbische Enzephalitiden, Enzephalopathien mit Bewusstseins- und autonomen Störungen, Kleinhirndegenerationen, Bewegungsstörungen und Stiff-Person-Plus-Syndrome. Die Diagnostik stützt sich auf das klinische Syndrom, MRT, EEG, Liquordiagnostik, Antikörperdiagnostik und Tumorsuche. Ausgeschlossen werden sollten insbesondere erregerbedingte Enzephalitiden. Die Therapie basiert auf der Eliminierung der Antikörper und bei paraneoplastischer Genese auf der Tumorbehandlung. Es wird eine Erstlinientherapie mit Steroiden in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese/Immunadsorption empfohlen. Eine Eskalation erfolgt mit Rituximab oder Cyclophosphamid. Hinzu kommen symptomatische und supportive Therapiemaßnahmen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Dr. med. Jana Hackert

Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Tel.: 0201/7236302

E-Mail: jana.hackert@uk-essen.de

ABSTRACT

J. Hackert, R. Pul, C. Kleinschnitz, Klinik für Neurologie, Universitäts-klinikum Essen (AÖR).

Anti NMDA receptor encephalitis was newly described 11 years ago as an autoimmune disease that produces antibodies against the NMDA receptor. The most famous patient case was polar bear „Knut“ that drowned due to an epileptic seizure. Incidence in humans is difficult to estimate as the clinical picture is heterogeneous. In every reasonable suspicion for an autoimmune encephalitis a search for tumors should be carried out. For instance, anti NMDA receptor encephalitis occurs in 60% of women with an ovarian teratoma, whereas anti amphiphysin antibodies occur in 90% of people with SCLC or breast cancer.

Keywords: *Anti NMDA receptor encephalitis, autoimmune disease, antibodies, search for tumors, SCLC, breast cancer*