

# Autoimmunenzephalitis: Autoimmune Entzündungen der grauen Hirnsubstanz als behandelbare Ursache für Epilepsie, Demenz und Psychosen



Westfälische Wilhelms-Universität Münster

## Fallbeispiel

Eine zuvor gesunde junge Frau Anfang zwanzig fühlt sich erkältet, beklagt Kopf- und Gliederschmerzen seit ein paar Tagen. Die Symptome verstärken sich im weiteren Verlauf, sie zeigt sich zunehmend irritiert und verängstigt. Als sie schließlich offensichtlich zunehmend verwirrt versucht, sich aufgrund der anhaltenden Kopfschmerzen den Kopf mit einem Messer „abzuschneiden“, kann ihr Freund sie gerade noch abhalten, sich ernstlich zu verletzen. Die Patientin wird aufgrund des Verwirrheitszustandes mit Angst und Wahnvorstellungen in eine psychiatrische Klinik eingewiesen. Hier wird die Diagnose einer akuten Psychose gestellt und die Patientin mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten behandelt. Hierunter zeigt sie ungewöhnlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen in Form einer verminderten Beweglichkeit sowie einer vermehrten Muskelsteifigkeit am ganzen Körper. Die MR-Tomographie des Kopfes sowie die Nervenwasseruntersuchung zeigen wie auch die übrigen Laboruntersuchungen unauffällige Befunde. In den Tagen nach stationärer Aufnahme verschlechtert sich der Zustand der Patientin weiter. Sie wird nun zunehmend schläfrig, reagiert kaum noch auf Ansprache und zeigt zunehmend ausladende unwillkürliche Bewegungen der Arme und Beine und des gesamten Rumpfes. Als die Patientin zudem einen ersten epileptischen Anfall erleidet, erfolgt die Verlegung auf eine neurologische Intensivstation. Hier erfolgt eine erneute MR-Tomographie des Kopfes, in der eine leichtgradige Schwellung und Aufhellung der mittleren Anteile des Schläfenlappens beidseits zu sehen ist. In einer von vielen daraufhin veranlassenen Untersuchungen des Blutes und des Nervenwassers zeigten sich in beiden Flüssigkeiten Antikörper gegen Nervenzellen. Bei genauerer Untersuchung

waren dies Antikörper gegen den sogenannten N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-)-Rezeptor, ein Molekül auf der Oberfläche von Nervenzellen, das essentiell ist für die erregende synaptische Übertragung im menschlichen Gehirn durch den Botenstoff Glutamat. Dieser Befund erlaubte die korrekte Diagnose einer „Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis“<sup>1</sup> als Ursache der Krankheitssymptome der Patientin.

Die Patientin erhielt zum einen eine hochdosierte intravenöse entzündungshemmende Therapie mit Kortison und zum anderen wurden die genannten Antikörper mittels eines speziellen Blutwäscheverfahrens, der Immunadsorption, aus dem Körper der Patientin entfernt.

In den Tagen und Wochen nach dieser Therapie erholte sich die Patientin zusehends. Sie wurde wacher, die Bewegungsunruhe verminderte sich, und auch die Angst und Wahnvorstellungen bildeten sich stetig zurück. Drei Wochen nach Abschluss der Therapie konnte die Patientin auf eine neurologische Normalstation und bald darauf in eine Rehabilitationsbehandlung verlegt werden. Ein für die Erkrankung bei jungen Frauen „typischer“ Tumor des Eierstocks konnte nicht festgestellt werden. (Da Keimzelltumoren auch Nervenzellen ausbilden, wurde angenommen, dass diese die Autoimmunreaktion gegen den NMDA-Rezeptor auslösen.) Nach drei Monaten stellt sich die Patientin in Begleitung ihres Freundes in der neurologischen Ambulanz vor. Sie berichtet, dass es ihr wieder gut gehe. An die Zeit der Erkrankung hat die Patientin keine Erinnerung mehr und auch derzeit fällt es ihr immer noch schwerer als vor der Erkrankung, sich Dinge zu merken. Sie habe allerdings nach der Rehabilitationsbehandlung ihre berufliche Tätigkeit zunächst in Teilzeit wieder aufnehmen können und plane, demnächst wieder in Vollzeit ihrem Beruf nachzugehen.

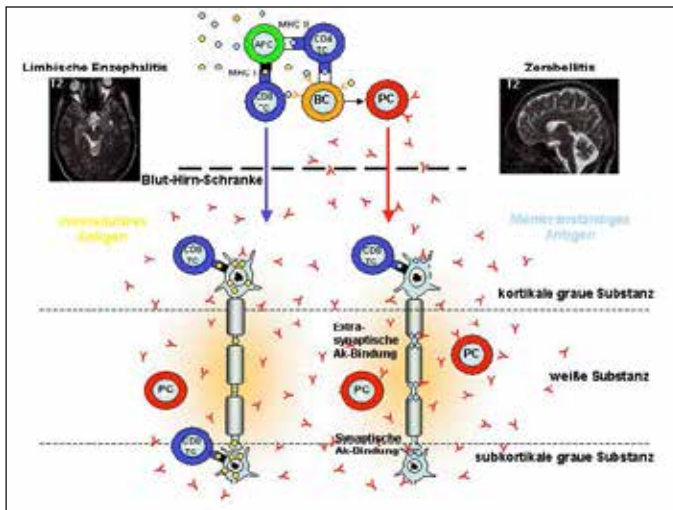


Prof. Dr. med. Heinz Wiendl



Dr. med. Nico Melzer

Abb.1  
Vermutete Immunpathogenese der Autoimmunenzephalitiden.



Die Autoimmunenzephalitiden repräsentieren eine wachsende Gruppe autoimmun-entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz des zentralen Nervensystems. Sie betreffen allein oder in Kombination den Allokortex des limbischen Systems, den Neokortex, die Basalganglien, das Kleinhirn und den Hirnstamm und führen zu verschiedenen neurologischen Symptomen wie epileptischen Anfällen, dementiellen Symptomen, Bewegungs- und Koordinationsstörungen und auch psychiatrischen Störungen.



Generell lassen sich zwei Arten von Autoimmunenzephalitiden unterscheiden<sup>1-3</sup>:

1. Autoimmune Enzephalitiden, bei denen Antikörper gegen intrazelluläre neuronale Antigene nachgewiesen werden: Sie gehen meist mit einem Tumor einher („paraneoplastisch“) und sprechen nur eingeschränkt auf Immuntherapie an.

2. Autoimmune Enzephalitiden mit Antikörpern gegen membranständige neuronale Antigene: Sie treten oft auch unabhängig von einem Tumor („nicht-paraneoplastisch“) auf und können häufig erfolgreich mit einer Immuntherapie behandelt werden.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von anti-neuronalen Antikörpern beschrieben, die diese beiden Formen der Autoimmunenzephalitiden kennzeichnen.

Die gegen extrazelluläre Epitope von membranständigen neuronalen Antigenen<sup>2</sup> (spannungs- und liganden-gesteuerte Ionenkanäle und assoziierte Membranproteine) gerichteten anti-neuronalen Antikörper beeinflussen in einer jeweils für das Antigen charakteristischen Weise synaptische Transmission, elektrische Erregbarkeit und Plastizität aber auch Integrität des Neurons. Die Rolle zytotoxischer CD8+ T Zellen bei diesen Erkrankungen ist derzeit nicht geklärt.

## Depression, Halluzination, Gedächtnisverlust

Zu den Symptomen zählen Apathie, Depression, Angst, Halluzinationen, Amnesie, Gedächtnisverlust, autonome Dysfunktionen, Dyskinesien, epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen.

Mittlerweile werden jedoch immer häufiger auch weniger schwere Fälle erkannt, in denen es zu keinen Bewusstseinsstörungen und MRT-Auffälligkeiten kommt.

Auch eine lebensbedrohliche Hypoventilation – zu Beginn noch eines der Hauptprobleme – werde inzwischen eher selten beobachtet.

Betroffen sind zudem nicht nur Frauen: Etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten sind männlich. Am häufigsten tritt die Krankheit am Ende der zweiten und zu Beginn der dritten Lebensdekade auf.

## Antikörper können nachgewiesen werden

Über einen Nachweis der Autoantikörper gelingt die Diagnose recht zuverlässig – wichtig ist daher vor allem, rechtzeitig daran zu denken, dass es sich bei den neuropsychiatrischen Symptomen um eine Anti-NMDAR-Enzephalitis handeln kann, denn unbehandelt endet die Krankheit häufig tödlich.

Die Antikörper werden unter anderem mithilfe von Zellkulturen nachgewiesen, die den NMDA-Rezeptor exprimieren.

Quelle: www.springermedizin.de

Die gegen intrazelluläre neuronale Antigene<sup>2</sup> (nukleäre Proteine mit Funktionen in Transkription und post-transkriptioneller RNA-Regulation, zytoplasmatische Proteine mit verschiedenen zellulären Funktionen) gerichteten anti-neuronalen Antikörper sind wahrscheinlich nicht pathogen. Inzwischen gibt es jedoch gute Hinweise darauf, dass hier vor allem zytotoxische CD8+ T Zellen die anti-neuronale Autoimmunreaktion vermitteln.

Neben diesen seropositiven Autoimmunenzephalitiden gibt es ein großes Spektrum klinischer Erkrankungen, bei denen eine zugrundeliegende autoimmune Entzündung der grauen Substanz des zentralen Nervensystems plausibel erscheint, ohne dass ein spezifischer anti-neuronaler Antikörper

1. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
2. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Neuron-directed autoimmunity in the central nervous system: entities, mechanisms, diagnostic clues, and therapeutic options. *Curr Opin Neurol* 2012;25:341-8.
3. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-72.

nachweisbar ist (seronegative Autoimmunenzephalitiden).

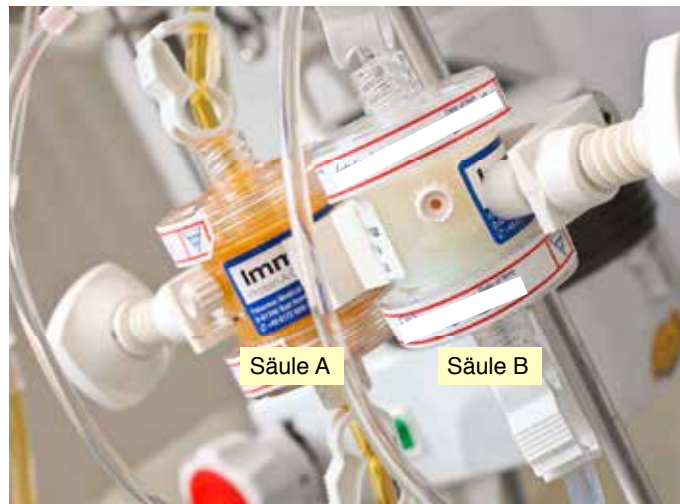
Die vermutete Immunpathogenese der Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre und membranständige neuronale Antigene ist in Abb. 1 dargestellt.

Um eine adaptive humorale und zelluläre Immunreaktion gegen intrazelluläre oder membranständige neuronale Antigene im ZNS (gelbe und blaue Kreise) hervorzurufen, müssen in den sekundären lymphatischen Organen (Milz, Lymphknoten) professionelle antigen-präsentierende Zellen (APCs) und naive antigen-spezifische B Zellen (BC) lösliche oder zellgebundene neuronale Antigene aufnehmen. Die antigen-präsentierenden Zellen prozessieren diese Antigene und präsentieren sie in Form von einzelnen Peptiden in Assoziation mit MHC Klasse II Molekülen naiven CD4+ T Zellen (CD4 TC). Die MHC Klasse II-abhängige Erkennung von B Zellen durch diese CD4+ T Zellen führt dann zur Aktivierung der B Zellen und ihrer Differenzierung zur antikörper-sezernierenden Plasmazellen (PC). Die CD4+ T Zellen befähigen die antigen-präsentierenden Zellen außerdem, neuronale Antigene in Form von Peptiden im Kontext von MHC Klasse I Molekülen naiven CD8+ Zellen (CD8 TC) zu präsentieren und damit deren Aktivierung und Erwerb zytotoxischer Effektorfunktionen zu ermöglichen. Antikörper-sezernierende Plasmazellen und zytotoxische CD8+ T Zellen können nach ihrer Aktivierung in den lymphatischen Organen über die Blut-Hirn-Schranke in der ZNS einwandern und anschließend entsprechend humorale und zelluläre anti-neuronale Immunität vermitteln. Diese wiederum führt zur Veränderungen neuronaler Erregbarkeit, synaptischer Übertragung und Plastizität sowie zu neuronalem Zelltod.

Es existieren bisher nur wenige Studien zur Immuntherapie der verschiedenen Autoimmunenzephalitiden. Das Vorgehen orientiert sich daher an den Konzepten bei anderen chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen und besteht aus einer Kombination von:

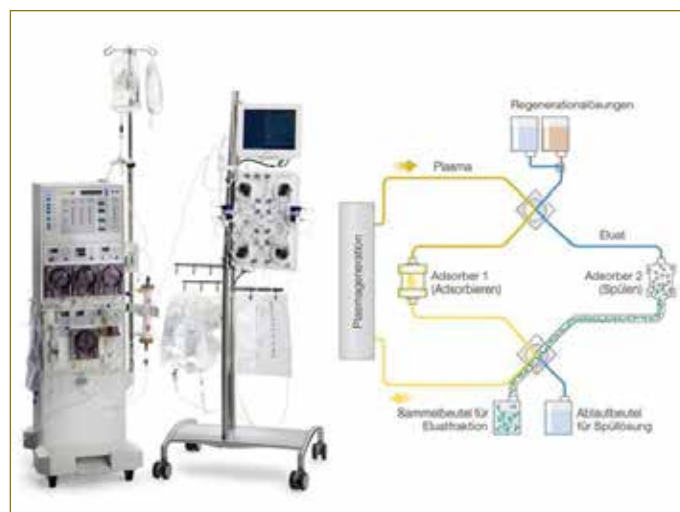
- I Antikörperentfernung mittels Plasmapherese/Immunadsorption
- II Immunsuppressiver Therapie
- III Symptomatischer antikonvulsiver, antidepressiver und antipsychotischer Therapie
- IV Adäquater Tumorthherapie falls ein Tumor detektiert werden sollte.

Die Gerätschaft und das Prinzip der Antikörperentfernung mittels Immunadsorption sind in Abb. 2 gezeigt.



Zur Entfernung der Antikörper mittels Immunadsorption wird das Blut des Patienten zunächst separiert in die Blut-Zellen und das Blut-Plasma. Das Blut-Plasma, welches die Antikörper enthält, wird anschließend abwechseln über je eine von zwei Immunadsorptionssäulen geleitet. Diese Säulen enthalten ein spezielles Protein, welches die Antikörper im Blut-Plasma bindet und sie entsprechend daraus entfernt. Während die eine Säule mit Antikörpern beladen wird, wird die andere Säule von den zuvor adsorbierten Antikörpern gereinigt und steht anschließend wieder zur Beladung zur Verfügung. Nach Entfernung der Antikörper wird das behandelte Blut-Plasma schließlich wieder mit den Blut-Zellen des Patienten zusammengeführt und diesem wieder zugeführt. Eine einzelne Behandlung dauert üblicherweise drei bis fünf Stunden. Es werden fünf bis zehn solcher Behandlungen durchgeführt.

Zu weiteren klinischen und wissenschaftlichen Erforschung der Autoimmunenzephalitiden hat sich im Jahr 2014 ein nationales Netzwerk aus mehr als 40 universitären und nicht-universitären Zentren gegründet, das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis (GENERATE – GERman NETwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis, [www.generate-net.de](http://www.generate-net.de)). Hier finden sich jeweils aktuelle Informationen über Diagnostik und Therapie sowie Kontaktadressen von Ansprechpartnern in Ihrer Nähe.



## Informationen

■ **Universitätsklinikum Münster**  
 Department für Neurologie  
 Klinik für Allgemeine Neurologie  
 Dr. med. Nico Melzer  
 Prof. Dr. med. Heinz Wiendl  
 Albert-Schweitzer-Campus 1,  
 Gebäude A1  
 48149 Münster  
 T +49 (0)2 51 - 83 - 0 Zentrale  
 F +49 (0)2 51 - 83 - 46812  
[www.ukmuenster.de](http://www.ukmuenster.de)  
[www.generate-net.de](http://www.generate-net.de)

Dr. med. Nico Melzer ist Oberarzt und Leiter der Arbeitsgruppe „Neuronale (Auto-)Immunität“ des Departments für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl ist Direktor des Departments für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

■ **Fresenius Medical Care Deutschland GmbH**  
 61346 Bad Homburg v. d. H.  
 Else-Kröner-Straße 1  
 Telefon : +49 (0) 6172-609-0  
 Fax : +49 (0) 6172-609-2191  
[www.fmc-deutschland.com](http://www.fmc-deutschland.com)

## ■ Anwenderbroschüren

