

Persönliche PDF-Datei für
H. Prüß

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis

DOI 10.1055/s-0033-1337973
Akt Neurol 2013; 40: 127–136

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2013 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0302-4350

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis

Neuroimmunology: New Developments in Limbic Encephalitis

Autor

H. Prüß

Institut

Experimentelle Neurologie und Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

- limbische Enzephalitis
- Neuropil-Antikörper
- NMDA-Rezeptor
- Paraneoplasie
- Immuntherapie

Keywords

- limbic encephalitis
- neuropil antibodies
- NMDA receptor
- paraneoplastic lesions
- immunotherapy

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1337973>
 Akt Neurol 2013; 40: 127–136
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Harald Prüß
 Experimentelle Neurologie
 und Klinik und Poliklinik für
 Neurologie
 Charité Universitätsmedizin
 Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 harald.pruess@charite.de

Zusammenfassung

Die limbische Enzephalitis beschreibt ein heterogenes Krankheitsbild mit subakutem Beginn von progredienten mnestischen Störungen, neuropsychiatrischen Veränderungen und epileptischen Anfällen. Ursächlich sind entweder eine Hirnentzündung auf dem Boden einer Tumorerkrankung (paraneoplastisches Syndrom), zumeist mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine (Hu, Ma2, CV2), oder eine Enzephalitis mit pathogenen Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenstrukturen, vor allem gegen Rezeptoren. Die Entdeckung dieser Neuropil-Antikörper hat zu einem Paradigmenwechsel geführt, denn damit wird die Mehrzahl der limbischen Enzephalitiden klar diagnostizierbar, sie sprechen im Vergleich zu paraneoplastischen Formen besser auf eine Immuntherapie an und haben eine günstigere Prognose. Prototypische Vertreter und zugleich am häufigsten sind Autoimmun-Enzephalitiden mit Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren oder Proteine des VGKC-Komplexes. Neben der klinischen Untersuchung, Lumbalpunktion und MRT-Bildgebung steht die Bestimmung onconeuronaler und Oberflächen-Antikörper im Vordergrund differenzialdiagnostischer und therapeutischer Entscheidungen. Neuropil-Antikörper werden vor allem mit Zell-basierten Testverfahren bestimmt und müssen immer im klinischen Kontext interpretiert werden. Die Tumorsuche und -entfernung sowie eine rasch eingeleitete Immuntherapie sind maßgeblich für die Prognose. Die derzeitige rasante Erweiterung des klinischen Spektrums durch immer neue pathogene Autoantikörper wird sich fortsetzen. Es ist zu erwarten, dass dadurch in den kommenden Monaten und Jahren neue Syndrome abgrenzbar werden, dass aber auch schon bekannte Antikörper und deren Isotypen für Krankheiten verantwortlich sind, die bisher anderen Ätiologien zugeordnet wurden,

Abstract

Limbic encephalitis refers to a heterogeneous spectrum of neurological disorders with subacute onset of progressive mnemonic deficits, neuropsychiatric disturbances and epileptic seizures. Traditionally limbic encephalitis was considered in the context of a tumour (paraneoplastic disease) with onconeural antibodies against intracellular proteins (Hu, Ma2, CV2) and a poor prognosis. Recently, distinct pathogenic autoantibodies were discovered against neuronal surface proteins, in particular receptors, causing limbic encephalitis primarily in the absence of malignancies, responding much better to immunotherapy and usually showing a favourable outcome. Autoimmune encephalitides with antibodies against the NMDA receptor or VGKC complex are prototypical and the most frequent forms. Together with clinical examination, cerebrospinal fluid analysis and MR imaging, detection of onconeural and neuronal surface antibodies have become the diagnostic mainstay, guiding differential diagnoses and therapeutic decisions. Surface antibodies are detected in cell-based assays, antibody levels must be interpreted in the overall context of clinical symptoms and disease course. The outcome largely depends on early tumour detection and removal as well as rapid initiation of immunotherapy. Currently there is a rapid expansion of the clinical spectrum related to further novel pathogenic antibodies. Without doubt, the coming months and years will reveal new syndromes, but also already known antibodies and their isotypes will be detected in diseases for which different aetiologies have been considered so far, for example, in neuropsychiatric disorders, epilepsy, or dementia. The knowledge of specific antibodies results in a swiftly growing understanding of neurological disease mechanisms and in improved therapies for patients of all ages.

beispielsweise neuropsychiatrischen Störungen, Epilepsien oder Demenzen. Die Kenntnis spezifischer Antikörper führt zu einem enorm wachsenden Verständnis der Pathomechanismen neurologischer Krankheiten und zu verbesserten Therapien bei Patienten aller Altersgruppen.

Die limbische Enzephalitis beschreibt ein heterogenes entzündliches Krankheitsbild, das vor allem durch den subakuten Beginn von progredienten mnestischen Störungen, neuropsychiatrischen Veränderungen und epileptischen Anfällen charakterisiert ist. Der Name suggeriert, dass hierbei vor allem Areale des limbischen Systems – Hippocampus, Gyrus cinguli, Amygdala, Insula und frontobasale Hirnteile – betroffen sind, so wie es in den Erstbeschreibungen des Syndroms vorlag [1,2]. In der klinischen Praxis sind die entzündlichen Hirnveränderungen allerdings selten auf limbische Areale begrenzt, sodass der Begriff ‚Limbische Enzephalitis‘ zunehmend durch Begriffe ersetzt werden sollte, die die Ätiologie zugrunde legen. Eine wenn auch unscharfe, so doch pragmatische Einteilung in paraneoplastische Enzephalitiden (bei Tumornachweis) und in autoimmune Enzephalitiden erscheint dabei am besten geeignet (► **Abb. 1**).

Noch bis vor einigen Jahren ging man davon aus, dass limbische Enzephalitiden fast immer im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten und mit einer ausgesprochen schlechten Prognose assoziiert sind. Es deutet sich nun an, dass die Mehrheit dieser Hirnentzündungen anderen autoimmunologischen Ursprungs ist und ohne einen zugrunde liegenden Tumor auftritt, viele davon lassen sich mit einer rasch eingeleiteten Immuntherapie gut behandeln. Durch die anhaltende Entdeckung neuer pathogener Antikörper hat sich das medizinische Verständnis dieser Krankheitsgruppe dramatisch weiterentwickelt und zu spezifischeren Therapien bei Patienten aller Altersgruppen geführt. Der vorliegende Artikel fasst den aktuellen Stand dieser rasanten Entwicklung zusammen.

Rasche Diagnosestellung

▼ Durch eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen und den häufig subakuten Beginn der Beschwerden erfolgt die Diagnosestellung und notwendige Immuntherapie oft verzögert. Abzugrenzen sind vor allem akute infektiologische Hirnentzündungen [3–5], psychiatrische [6], rheumatologische, autoimmune [7] oder neurodegenerative Erkrankungen [8] (► **Tab. 1**).

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

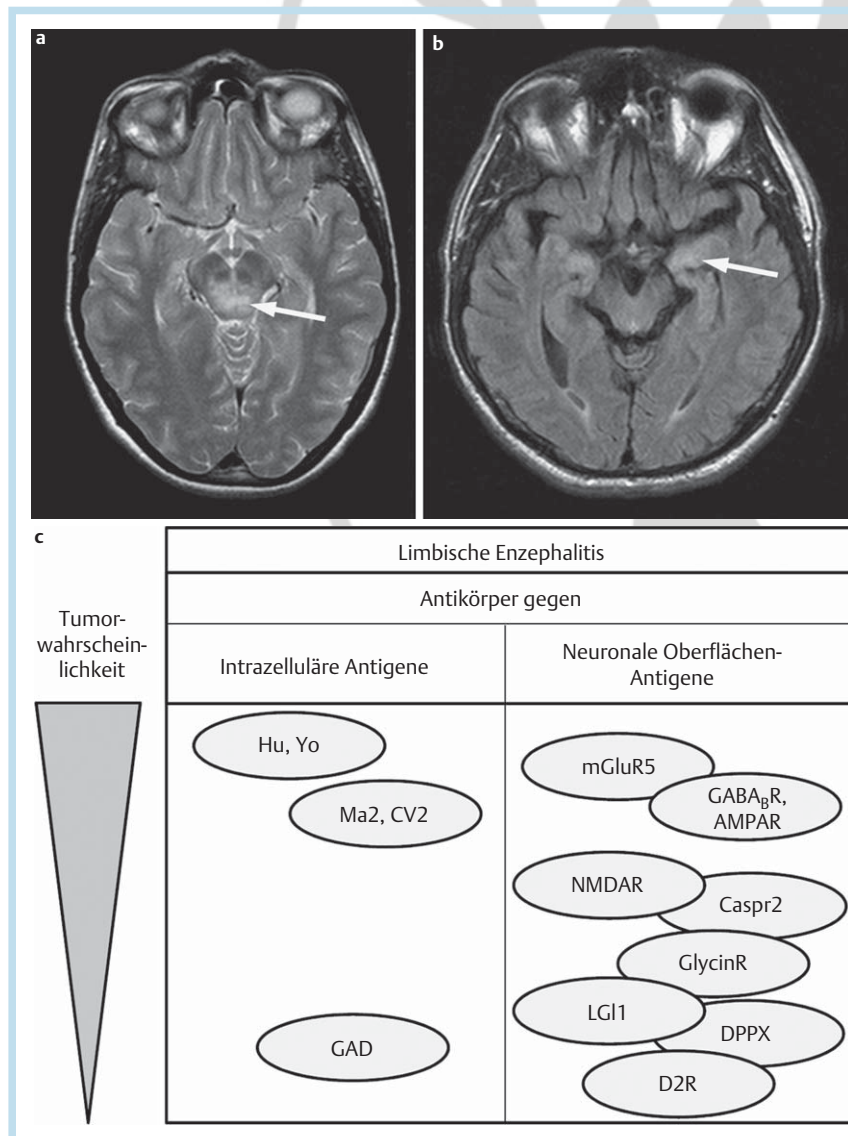


Abb. 1 Nomenklatorische Unschärfe: Der Begriff ‚Limbische Enzephalitis‘ ist aus neuroanatomischer Sicht unpräzise, da in vielen Fällen keineswegs nur „limbische“ Strukturen betroffen sind. Eine pragmatische Einteilung könnte zum einen Hirnentzündungen auf dem Boden einer Tumorerkrankung umfassen („paraneoplastische Enzephalitis mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene“), wie beispielsweise eine Hirnstamm-Enzephalitis mit Ma2-Antikörpern bei zugrunde liegendem Keimzelltumor **a**. Zum anderen gehören Enzephalitiden mit Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächen-Proteine dazu („autoimmune Enzephalitis“ oder „Antikörper-assoziierte Enzephalitis“), beispielsweise eine mesiotemporale Enzephalitis mit VGKC-Komplex-Antikörpern ohne Tumornachweis **b**. Dabei ist jedoch hervorzuheben, dass Tumore sowohl bei Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene als auch mit Antikörpern gegen Neuropil auftreten und bei positivem Antikörper-Nachweis in beiden Fällen gesucht werden müssen **c**. *GAD*, Glutamat-Decarboxylase; *mGluR5*, metabotroper Glutamatrezeptor 5; *GABA_BR*, γ -Aminobuttersäure-B-Rezeptor; *AMPA*, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor; *NMDAR*, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; *Caspr2*, contactin-associated protein related 2; *GlycinR*, Glycin-Rezeptor; *LGI1*, leucine-rich glioma inactivated 1; *DPPX*, dipeptidyl-peptidase-like protein-6; *D2R*, Dopamin-2-Rezeptor.

Tab. 1 Limbische Enzephalitis – Differenzialdiagnosen.

Differenzialdiagnose	Klinische Befunde	Relevante Diagnostik
Herpes-Enzephalitis	relativ akut, Fieber, deutliche Bewusstseinsstörung, Fokalneurologie, Kopfschmerz	temporale MRT-Läsionen, z.T. hämorrhagisch
HHV-6	immunsupprimierte Patienten	Liquor
VZV, CMV		MRT: fast nie mesiotemporale Veränderungen, Liquor
Tumor	Fokalneurologie	Gliom, primäres ZNS-Lymphom
Lupus erythematodes	systemische Beteiligung	ANA, dsDNA-Antikörper
malignes neuroleptisches Syndrom	Fieber, Akinese, Rigor	Anamnese (Neuroleptika)
akute Psychose	Halluzinationen, Wesensänderung	Anamnese (Drogen)
Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung	rasch progrediente Demenz, Myoklonien	MRT: Pulvinar-Zeichen, EEG: triphasische Wellen, Liquor
metabolische/toxische Enzephalopathie	Wernicke-Korsakoff-Syndrom, Urämie	MRT, Labor, Anamnese (Chemotherapie)
Sjögren-Syndrom	systemische Beteiligung, Sicca-Symptomatik, multifokale Zeichen	Schirmer-Test, SS-A-/SS-B-Antikörper
Hashimoto-Enzephalopathie/SREAT	Steroid-Responsivität	TPO-Antikörper
primäre ZNS-Vaskulitis	multifokale Symptome, Kopfschmerzen	oft Infarkte, Hirnbiopsie, MRT + MR-Angiografie
Vaskulitis mit sekundärer ZNS-Beteiligung	systemische Beteiligung (Proteinurie, Asthma, Ödeme)	Rheuma-Labor, MRT + MR-Angiografie
Alzheimer-Erkrankung	epileptische Anfälle selten	längerer Verlauf
Neurosyphilis	langsam progredient, Argyll-Robertson-Pupille	MRT: mesiotemporale Veränderungen können vorliegen, Lues-Serologie

Führende klinische Zeichen der limbischen Enzephalitis sind psychiatrische Symptome (Reizbarkeit, Halluzinationen, Stimmungsveränderungen, Wahn), epileptische Anfälle und Störungen der Neugehädnisbildung. Abhängig von der zugrunde liegenden Ursache (insbesondere bei den verschiedenen pathogenen Antikörpern) können weitere spezifische Symptome hinzutreten, z. B. faziobrachiale dystone Anfälle, periorale Dyskinesien oder eine Hypoventilation [9, 10].

Paraneoplastische limbische Enzephalitis

Bei dieser „traditionellen“ Form der Enzephalitis kommt es durch die ektopie Expression neuronaler Antigene (z. B. das Protein Hu) in einem Tumor zu einer Immunreaktion, in deren Folge Auto-Antikörper und zytotoxische T-Lymphozyten entstehen, letztere schädigen Hirnstrukturen, in denen das Eiweiß eigentlich vorkommt [11–14]. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um intrazelluläre Antigene, die häufigsten sind Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, Amphiphysin, GAD. Da diese Krankheitsbilder und Pathomecha-

nismen kürzlich in einer sehr umfassenden Übersicht in der ‚Aktuellen Neurologie‘ dargestellt wurden [15], soll hier nur stichpunktartig darauf eingegangen werden.

Hu- (ANNA-1-) Antikörper sind die häufigsten paraneoplastischen Antikörper und sind vor allem mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen assoziiert. Das klinische Syndrom kann alle Bereiche des zentralen und peripheren Nervensystems betreffen [16]. **Yo- (PCA-1-)** Antikörper sind typisch für die paraneoplastische Kleinhirndegeneration, diese kommt deutlich häufiger bei Frauen als Männern vor und ist mit Ovarial-, Mamma- und Uteruskarzinomen assoziiert.

Ma2- (Ta-) Antikörper deuten auf das Vorhandensein von testikulären Keimzelltumoren, vor allem bei jungen Männern [17], seltener auf Bronchial- oder Mamma-Karzinome [18, 19]. Keimzelltumore können dabei mikroskopisch klein sein, sodass in ausgewählten Fällen mit progredienter neurologischer Verschlechterung auch an eine „blinde“ Orchiektomie gedacht werden muss [20]. Im klinischen und MRT-Befund findet sich oft eine mesodienzephalische und Hirnstamm-Enzephalitis.

CV2- (CRMP5-) Antikörper finden sich vor allem bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Thymomen. Klinische Merkmale sind choreatische Bewegungsstörungen, Opsoklonus oder eine Optikusneuritis [21].

GAD-Antikörper nehmen eine Zwischenstellung ein, da sie gegen das intrazelluläre Enzym Glutamat-Decarboxylase gerichtet sind und dennoch in der Mehrzahl der Fälle nicht mit einem Tumor assoziiert sind. Häufige klinische Konstellationen mit erhöhten GAD-Antikörpern sind therapierefraktäre Epilepsien, Stiff-person-Syndrom und insulinpflichtiger Diabetes mellitus, wobei die neurologischen GAD-Antikörper-assoziierten Erkrankungen meist um 2–3 Log-Stufen höhere Serumtitere aufweisen als der Typ-1-Diabetes [22–24].

Limbische Enzephalitis mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine

Obwohl Enzephalitiden mit neuronalen Oberflächen-Antikörpern ebenfalls auf dem Boden einer Tumorerkrankung auftreten können, ist das wesentlich seltener als bei den klassischen paraneoplastischen Formen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied liegt in der Lokalisation des Ziel-Antigens, das nämlich nicht intrazellulär, sondern in der Zellmembran exprimiert wird. Auf diese Weise können die pathogenen Antikörper direkt an die entsprechenden Proteine binden und zu einer Störung von Anzahl oder Funktion führen. Da es sich bei den Membranproteinen zumeist um Ionenkanäle handelt, resultieren weitreichende elektrophysiologische Veränderungen, Störungen der synaptischen Übertragung und neuronalen Plastizität. Diese Enzephalitis-Gruppe spricht darüber hinaus wesentlich besser auf eine Immuntherapie an und weitgehende Remissionen sind auch nach längerer Krankheitsdauer möglich [25–30].

Gibt man Serum oder Liquor der Patienten auf Gewebeschnitte von Ratten- oder Maushirn, dann zeigen sich spezifische Färbemuster vor allem der terminalen Axonabschnitte und Nervenzellendriten, deren charakteristische Verteilung vom Ziel-Antigen abhängig ist (Abb. 2). Durch Identifizierung einzelner Antigene ist eine Subklassifizierung dieser Enzephalitis-Form nach spezifischen Antikörpern möglich, insbesondere Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren, spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC), Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ, GABA(B)-Rezeptoren und Glycin-Rezeptoren. Mittlerweile wird in mehrmo-

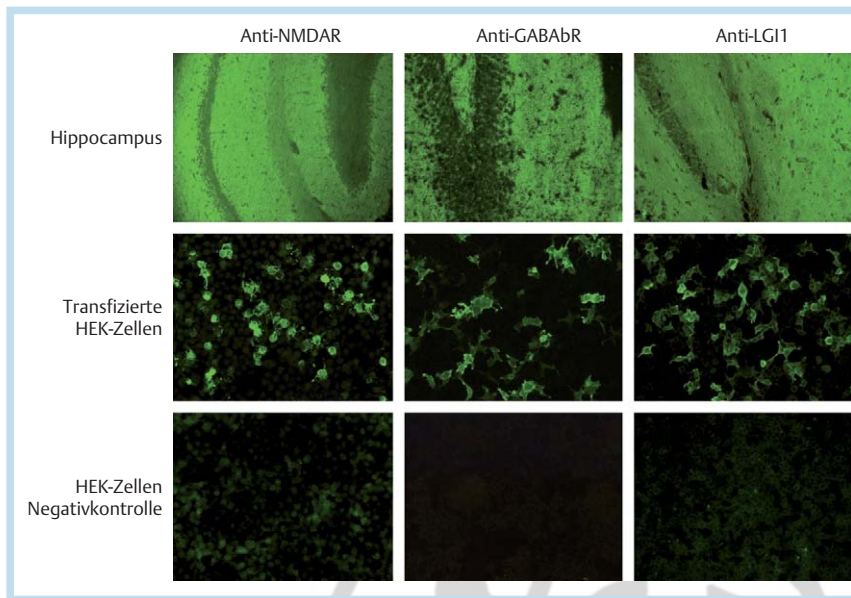


Abb. 2 Repräsentative Bilder für den Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächen-Proteine mittels indirekter Immunfluoreszenz anhand von Biochip-Mosaiken mit Hippocampus-Gewebeschnitten und spezifisch transfizierten Zellsubstraten (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Euroimmun, Lübeck). Die Patienten hatten Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren (linke Spalte), GABA_B-Rezeptoren (Mitte) bzw. gegen Lgi1 (rechts). Da sich vom klinischen Bild einer limbischen Enzephalitis oft nicht der zugrunde liegende Antikörper vorhersagen lässt, sollten stets mehrere der wichtigsten Oberflächen-Antikörper getestet werden.

natigen Abständen ein weiterer spezifischer Antikörper identifiziert, sodass autoimmune Enzephalitiden auch zunehmend für Symptome und Krankheiten verantwortlich gemacht werden, für die zuvor andere Ätiologien angenommen wurden.

NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Diese erst seit 2007 bekannte Enzephalitis [31] steht modellhaft für eine rasch wachsende Zahl autoimmuner Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine. Die Publikation von mehr als 600 Patienten innerhalb von 4–5 Jahren lässt erahnen, wie häufig Patienten mit einer Anti-NMDAR-Enzephalitis sind [25,29,32] und wie oft solche Patienten zuvor unter unklaren Diagnosen geführt werden mussten, z.B. unter dem Verdacht auf eine ‚Enzephalitis ohne Erregernachweis‘ [27]. Die Krankheit betrifft vorwiegend junge Frauen, allerdings finden sich zunehmend auch Kinder und ältere Patienten beiderlei Geschlechts [29,33]. Bei bis zu 60% der erwachsenen Frauen liegt der Erkrankung ein Ovarialteratom zugrunde [25], während die Häufigkeit bei Kindern stark abnimmt und vor dem 14. Lebensjahr in weniger als 10% auftritt [33]. Bemerkenswert ist der fast stereotype klinische Verlauf, bei dem sich an eine Prodromalphase (Abgeschlagenheit, subfebrile Temperaturen) ein schizophreniformes Syndrom mit Wahn, Halluzinationen, formalen Denkstörungen und schweren Verhaltensänderungen anschließt [25,34]. Es folgt meist eine Phase reduzierter Aktivität mit mutistischen Zügen, fehlender Reaktion auf Ansprache und Stupor [35]. Da die Patienten in dieser Phase oft stationär-psychiatrisch behandelt werden, muss hier bereits die Verdachtsdiagnose geäußert werden, bevor in drei Viertel der Fälle weitere neurologische Symptome auftreten (epileptische Anfälle, orofaziale Dyskinesien, Dystonien) und aufgrund autonomer Dysregulation (Blutdruckkrisen, Asystolie, Schwitzen) und Hypoventilation eine neurologische Intensivtherapie erforderlich wird [25,29]. Von dieser mehrstufigen klinischen Entwicklung abweichende monosymptomatische Fälle sind mit ca. 4% sehr selten [32].

Die in den ersten Studien dokumentierten schweren Residuen oder Todesfälle in 25% der Fälle [36] dürften mittlerweile aufgrund der früheren Diagnosestellung, rascher einsetzenden Immuntherapie und der Bereitschaft zu langen Intensivtherapien [37,38] deutlich geringer sein. Bemerkenswert ist, dass in Ein-

zelfällen eine spontane Ausheilung und Rückkehr in das Arbeitsleben ohne Immuntherapie möglich ist [39]. Die Prognose ist prinzipiell gut, es gilt allerdings generell, dass die klinische Remission mit dem frühen Beginn einer Immuntherapie assoziiert ist und dass auch lange nach der Akutphase noch subtile Störungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Impulskontrolle und Affekt persistieren [25,27,29,40]. Rückfälle treten in ca. 20% auf, insbesondere bei Tumor-negativen Patienten und fehlender oder insuffizienter Immuntherapie beim früheren Krankheitsschub [25,41].

VGKC-Komplex-Antikörper-Enzephalitis (Antikörper gegen Lgi1 und Caspr2)

Anders als lange angenommen [28] sind VGKC-Antikörper in der Mehrzahl der Fälle nicht gegen die eigentlichen spannungsgesteuerten Kaliumkanäle gerichtet, sondern gegen die assoziierten Proteine Lgi1 (leucine-rich glioma inactivated 1) und Caspr2 (contactin-associated protein related 2) [42,43]. Die Identifizierung dieser Antigene hat geholfen, die zuvor sehr heterogene Gruppe von klinischen Syndromen in Assoziation mit VGKC-Antikörpern zu unterteilen. Im Falle der limbischen Enzephalitis mit subakutem Auftreten von Reizbarkeit, Schlafstörungen, epileptischen Anfällen, Halluzinationen und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses überwiegen dabei Lgi1-Antikörper, die Patienten sind zumeist älter als 40 Jahre und häufiger männlichen Geschlechts [43]. Die limbische Enzephalitis mit VGKC-Komplex-Antikörpern kann zusätzlich mit einer Neuromyotonie einhergehen (Morvan-Syndrom) [28,44], in dem Fall ist der Liquor meist unauffällig und man findet bei den Patienten Caspr2-Antikörper [43,45]. Tumore sind bei Patienten mit VGKC-Komplex-Antikörpern die Ausnahme, gelegentlich treten kleinzellige Bronchialkarzinome oder Thymome auf, dann in der Regel bei Caspr2-positiven Patienten [45,46]. Etwa 80% der Patienten hat unter einer Immuntherapie eine gute Prognose, schwere Verläufe und Todesfälle kommen jedoch vor. Inwieweit die limbische Enzephalitis allein durch pathogene Antikörper hervorgerufen wird oder ob T-Zell-vermittelte Autoimmunität ebenfalls eine Rolle spielt [47,48], werden weitere Forschungen zeigen. Kürzlich wurde eine sehr spezifische klinische Manifestation des Syndroms bei Erwachsenen beschrieben, die faziobranchialen dystonen Anfälle (FBDS). Hierbei handelt es sich um kurze,

häufig auftretende (durchschnittlich 50/Tag), einschließende dystone Hyperkinesen mit führender Beteiligung eines Arms und der ipsilateralen Gesichtshälfte, die durch Antiepileptika nicht beeinflussbar sind – diese Patienten hatten bisher alle Lgi1-Antikörper (charakteristische Videos in [10]). Es ist wichtig, die Patienten bereits in diesem Stadium zu erkennen, da eine Immuntherapie den sonst fast zwangsläufigen Übergang in das Vollbild der limbischen Enzephalitis mit teils irreversiblen neurologischen Schäden zu verhindern scheint [10].

GABA_B-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Auffällig sind früh auftretende und häufige epileptische Anfälle, oft liegen weitere Autoantikörper vor, z.B. anti-SOX1, -GAD65 oder -TPO [49]. Eine gehäufte Assoziation mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen konnte beobachtet werden, GABA_B-Antikörper scheinen dabei für den größten Teil der bisher seronegativen paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden verantwortlich zu sein [50]. Diese Beobachtung ist von besonderer Bedeutung, da die GABA_B-Antikörper-assoziierte limbische Enzephalitis durch eine Immuntherapie besser zu beeinflussen ist als die limbische Enzephalitis mit anti-Hu-Antikörpern.

AMPA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Diese seltene Form der limbischen Enzephalitis mit Antikörpern gegen die Glutamatrezeptoruntereinheiten 1 und 2 (GluR1/2) des α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA)-Rezeptors ist vor allem durch häufige Rückfälle charakterisiert. Häufiger betroffen sind Frauen, mehrheitlich findet sich ein kleinzelliges Bronchialkarzinom oder Mamma-Karzinom, eine Besserung ist durch eine rasche Immuntherapie meist zu erreichen [51–53].

Glycin-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Diese bisher sehr selten diagnostizierte Form einer limbischen Enzephalitis entsprach dem klinischen Phänotyp einer Progressiven Enzephalomyelitis mit Rigor und Myoklonien (PERM), auffallend waren eine Hyperekplexie, ausgeprägter Rigor und bulbäre Defizite [54,55], siehe Video bei [56]. Zusätzlich wurden Glycin-Rezeptor-Antikörper bei etwa 10% der Patienten mit einem Stiff-person-Syndrom identifiziert, diese seropositive Sub-

gruppe sprach besser auf eine Immuntherapie an als die seronegativen Patienten [57].

mGluR5-Antikörper-Enzephalitis

Eine limbische Enzephalitis auf dem Boden eines Hodgkin-Lymphoms (Ophelia-Syndrom [58]) konnte in 2 publizierten Fällen auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen mGluR5 zurückgeführt werden [49].

DPPX-Antikörper-Enzephalitis

Bei 4 Patienten mit einer unklaren Enzephalitis ließen sich Antikörper gegen das neuronale Oberflächenprotein DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein-6) nachweisen, eine regulatorische Untereinheit des spannungsabhängigen Kaliumkanals Kv4.2. [59]. Typische Symptome waren prodromale Diarrhoen und eine prolongierte Enzephalitis mit zentraler Hyperexzitabilität (Myoklonien, Tremor, epileptische Anfälle). Bei guter klinischer Besserung scheinen Rückfälle nach Abdosieren der Immuntherapie häufig zu sein [59].

Dopamin-D2-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Wie rasant die Identifikation neuer Antikörper gegen neuronale Oberflächenproteine immer weitere Krankheitsentitäten erschließt, zeigt die aktuelle Charakterisierung von Antikörpern gegen Dopamin-D2-Rezeptoren bei Kindern mit einer Basalganglien-Enzephalitis, einer limbischen Enzephalitis mit psychotischen Veränderungen und Bewegungsstörungen [60]. Darüber hinaus fanden die Autoren D2-Rezeptor-Antikörper bei einem Drittel der Patienten mit Chorea Sydenham und bei 10% von Patienten mit Tourette-Syndrom [60].

Diagnostischer Entscheidungspfad (o Abb. 3)

Beim klinischen Verdacht auf eine limbische Enzephalitis, insbesondere bei subakuten Störungen von Gedächtnis, Verhalten und Affekt sowie bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen, gehören die folgenden Untersuchungen zur klinischen Diagnostik:

Lumbalpunktion Bei Patienten mit einer NMDAR- oder AMPAR-Enzephalitis zeigt sich fast immer eine milde lymphozytäre

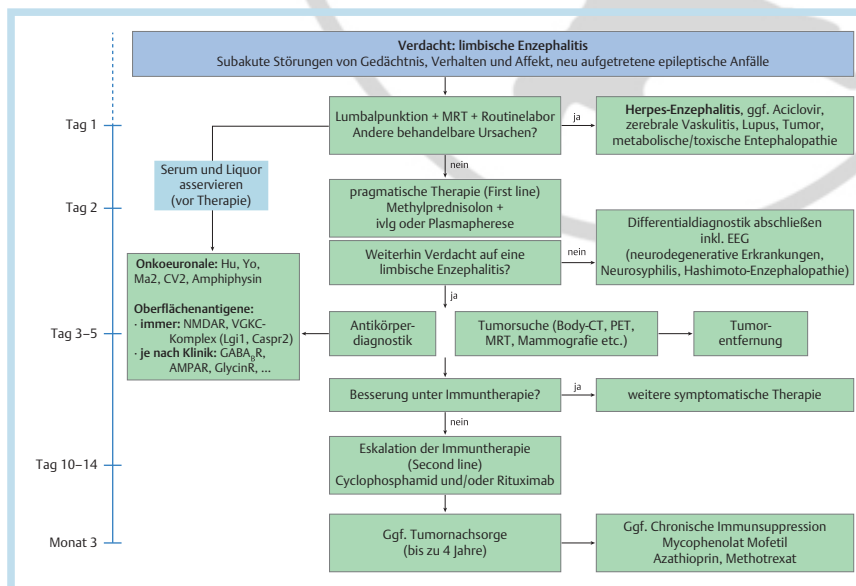


Abb. 3 Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei limbischer Enzephalitis (Details siehe Text). Die Zeitachse wird in der Praxis nicht immer einzuhalten sein, soll aber die Bedeutung einer früh initiierten Immuntherapie und Tumorsuche für die Prognose veranschaulichen.

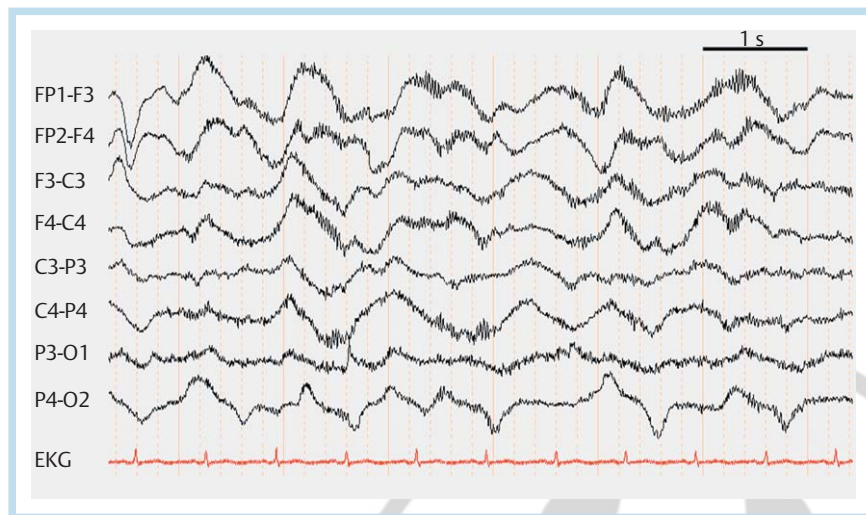


Abb. 4 Ein Drittel der Patienten mit NMDAR-Enzephalitis zeigt ein spezifisches EEG-Muster mit Beta-Delta-Komplexen („extreme delta brush“), das mit zunehmender Remission der Erkrankung wieder verschwindet. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Prof. M. Holtkamp, Berlin).

Pleozytose, Eiweißerhöhung und eine intrathekale Immunglobulinsynthese, allerdings sind die Veränderungen nicht spezifisch für eine Form der paraneoplastischen oder autoimmunen Enzephalitis [25,52]. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit Lgi1-/Caspr2-Antikörpern mehrheitlich einen unauffälligen Liquor bezüglich Zellzahl und intrathekaler Synthese [43].

MRT In den am besten geeigneten T2- und FLAIR-Wichtungen ist das Bild der NMDAR-Enzephalitis häufig unauffällig! Typisch sind sonst mesiotemporale, teils sehr umschriebene hyperintense Läsionen und leukenzephalopathische Veränderungen, ebenso treten kontrastmittelaufnehmende Läsionen kortikal, meningeal und in den Basalganglien auf [25,29]. Ähnlich sind bei der VGKC-Enzephalitis mesiotemporale Hyperintensitäten in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar, allerdings ist das MRT in 40% ebenfalls unauffällig [43].

EEG In der Mehrzahl der Fälle finden sich in der Akutphase der limbischen Enzephalitis EEG-Veränderungen, typisch für die VGKC- und NMDAR-Enzephalitis sind in über 90% der Fälle diffuse δ - θ -Aktivität, aber auch Herdbefunde können auftreten [25,36,43].

Kürzlich wurde gezeigt, dass 30% der Patienten mit NMDAR-Enzephalitis ein spezifisches EEG-Muster mit Beta-Delta-Komplexen aufweisen, das in Anlehnung an die Hirnstrombilder von Neugeborenen als „extreme delta brush“ bezeichnet wurde [61]. Dabei besteht meist synchrone bilaterale Delta-Aktivität (1–3 Hertz) mit aufgelagerter schneller Aktivität im Beta-Band (20–30 Hertz), diese ist holocephal nachweisbar mit einer oft frontalen Betonung (• **Abb. 4**). Ein Zusammenhang zu Schlaf-Wach-Stadien oder Aktivierung bestand nicht, allerdings eine Assoziation mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und ein Verschwinden des EEG-Musters bei klinischer Besserung [61].

Tumorsuche Bei Nachweis eines gut charakterisierten onkoneuronalen Antikörpers ist im Kontext einer limbischen Enzephalitis von einem zugrunde liegenden Tumor auszugehen [12,15]. Je nach Antikörper gehören zur Tumorsuche ein Ganzkörper-CT, Mammografie, Gastroskopie, Koloskopie, FDG-PET-CT, gynäkologische/andrologische und dermatologische Untersuchung. Hervorzuheben ist, dass in mehr als der Hälfte der Fälle bei paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden das neurologische Krankheitsbild der Tumordiagnose vorausgeht [62].

Wenn auch seltener, so muss doch bei den Enzephalitiden mit Oberflächen-Antikörpern ebenfalls an einen Tumor und ein wie-

derholtes Tumorscreening gedacht werden. Häufigste Lokalisation bei der NMDAR-Enzephalitis sind Ovarialteratome, sodass wir bei negativem initialen Tumorbefund einen Ultraschall der Ovarien im Rahmen gynäkologischer Routineuntersuchungen und ein jährliches Unterbauch-MRT für insgesamt 4 Jahre anstreben.

Hirn-PET Neben der Tumorsuche kann das FDG-PET genutzt werden, um in der gleichen diagnostischen Sitzung Informationen über den Hirnstoffwechsel und damit auch für die differenzialdiagnostische Zuordnung der limbischen Enzephalitis zu erhalten, vor allem bei schweren Verläufen und ausstehenden Antikörper-Befunden. Vor kurzem wurde nachgewiesen, dass sich bei Patienten mit einer NMDAR-Enzephalitis im Hirn-PET ein frontookzipitaler Gradient des Glukosemetabolismus mit frontotemporaler Signalanhebung und okzipitalem Hypometabolismus findet, dieser Gradient korrelierte mit der Schwere der Krankheit [63]. Bei Patienten mit VGKC-Komplex-Antikörpern wurde hingegen ein ausgeprägter Hypermetabolismus im Striatum gezeigt [64].

Labor Da die Bestimmung der onkoneuronalen und der Oberflächen-Antikörper in der Regel mehrere Tage dauert, ist in der Akutdiagnostik ein erweitertes Laborprogramm empfohlen, insbesondere zur Abgrenzung der relevanten Differenzialdiagnosen. Hierzu gehören zunächst die PCRs der neurotrophen Viren (v.a. Herpes simplex) und der Ausschluss metabolischer Störungen (BSG, CRP, Elektrolyte, Differenzialblutbild, CK, ASAT, ALAT, Kreatinin, GFR, Gerinnung, TSH). Interessanterweise geht eine limbische Enzephalitis mit VGKC-Komplex-Antikörpern in der Hälfte der Fälle mit einer Hyponatriämie im Sinne eines SIADH einher.

Bei dem klinischen Verdacht auf eine infektiologische, rheumatologische oder vaskulitische Beteiligung des ZNS sind entsprechend weitere Untersuchungen empfehlenswert (Serumelektrophorese, Rheumafaktoren, ANA, dsDNA, SS-A, SS-B, c- und p-ANCA, Antiphospholipid-Antikörper, TPO-Ak, Lupus-Antikoagulation, Immunfixation, Serologie für Lues, Borrelien, Hepatitis B, C, HIV).

Auto-Antikörper Für die Differenzialdiagnostik der paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden ist die Suche nach definierten intrazellulären Antigenen (z.B. Hu, Yo, Ri) per ELISA oder Immunoblot mittlerweile zum Standard geworden und in der großen Mehrheit (80%) lassen sich spezifische Antikörper nachweisen [65]. Analog dazu sollte selbst beim kleinsten

Verdacht auf eine Enzephalitis mit Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene (z. B. NMDAR, VGKC-Komplex) eine Testung erfolgen. Es hat sich gezeigt, dass – angesichts der wachsenden Zahl neuer Antikörper und des sich erweiternden klinischen Spektrums der einzelnen Syndrome – das klinische Bild oft nicht sehr präzise auf den zugrunde liegenden Antikörper schließen lässt. Daher ist immer eine Testung auf mehrere der häufigsten Antikörper sinnvoll.

Die höchste Sensitivität haben derzeit Zell-basierte Testsysteme, bei denen Zelllinien so modifiziert werden, dass sie auf ihrer Oberfläche den zu prüfenden Rezeptor in seiner 3-dimensionalen Struktur exprimieren. Die Zellen werden dann mit Patientenserum oder Liquor inkubiert, im positiven Fall kommt es zu einer spezifischen Antikörperbindung, die durch Fluoreszenzfarbstoffe sichtbar gemacht wird [36,66] (◉ **Abb. 2**). Da die Bewertung einer positiven Immunreaktion visuell erfolgt, hängt eine korrekte Analyse (vor allem bei niedrigen Antikörper-Titern) auch mit der Erfahrung des Labors zusammen. Es sollte möglichst zusätzlich Liquor untersucht werden, da die pathogenen Antikörper in einzelnen Fällen nur im Liquor nachgewiesen wurden [27].

Wie gut die spezifischen Antikörper-Titer als Verlaufskontrolle der Erkrankung geeignet sind, müssen laufende Studien absichern. Prinzipiell korrelieren die Liquor-Spiegel bei der NMDAR-Enzephalitis mit dem Krankheitsverlauf und sind nach Remission häufig nicht mehr nachweisbar [27,36,37]. Auch im Serum wurde eine spontane Reduktion der Antikörper-Titer im Verlauf für NMDAR- und VGKC-Komplex-Antikörper beschrieben [28,67,68]. Allerdings sind Serum-Titer als klinisches Korrelat weniger geeignet, da sie zum einen viel stärker von vorübergehenden Immuntherapien abhängen (z. B. ivIg oder Plasmapherese), zum anderen nach Remission der Enzephalitis in vielen Fällen persistieren. Für Seren und Liquores von Patienten mit NMDAR-Enzephalitis konnte gezeigt werden, dass in Zell-basierten Tests eines erfahrenen Labors für IgG-NMDAR-Antikörper eine diagnostische Sensitivität und Spezifität von 100% erreicht werden kann [29,66]. Dennoch sollte ein positiver Antikörper-Befund nur im klinischen Kontext bewertet und ggf. erneut geprüft werden, da insbesondere bei der rasch wachsenden Zahl von Testsystemen – wie bei jeder diagnostischen Methode – auch falsch-positive Testungen auftreten können. Somit steht auch weiterhin die Behandlung des Patienten und nicht die „Behandlung des Antikörpers“ im Vordergrund.

Therapie



Da auch die autoimmunen Enzephalitiden mit Oberflächen-Antikörpern im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten können, gehört eine umfassende Tumorsuche zum Basisprogramm, analog zu den Empfehlungen zu den paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden. Basierend auf dem nachgewiesenen positiven Effekt einer früh einsetzenden und ausreichend ‚aggressiven‘ Immuntherapie sollte bereits beim begründeten klinischen Verdacht auf eine limbische Enzephalitis auch bei noch ausstehenden Tumor- oder Antikörper-Befunden ein Therapieversuch unternommen werden [69] (◉ **Abb. 3**).

Eine klinische Besserung ist in der Regel 1–3 Wochen nach Beginn der Immuntherapie zu erwarten [25,46], in manchen Fällen wurde aber erst durch die Tumorentfernung eine Remission eingeleitet [6,25]. Dies gilt fast uneingeschränkt für die

eigentlichen paraneoplastischen Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine, bei denen die Tumorentfernung oft der einzige Weg zu einer klinischen Besserung ist [12,70].

Als mögliche Immuntherapie der NMDAR-Enzephalitis wird die akute hochdosierte Gabe von Methylprednisolon empfohlen (jeweils 1000 mg i. v. über 3–5 Tage), möglichst zusammen mit intravenösen Immunglobulinen (2g/kg KG ivIg verteilt über 3–5 Tage) oder Plasmapherese [25]. Unter Annahme ähnlicher immunologischer Mechanismen halten wir ein analoges Vorgehen auch bei anderen Antikörper-vermittelten Enzephalitiden für sinnvoll. Bei fehlender Besserung sollte eine Eskalation mittels Rituximab (entweder 375 mg/m² KOF 4 Mal in monatlichen Abständen oder 1000 mg im Abstand von 2 Wochen) und/oder Cyclophosphamid (750–1000 mg/m² KOF i. v. alle 4 Wochen) erfolgen, einige Autoren empfehlen diese intensivierte Kombination bereits nach 10–14 Tagen ausbleibender Remission [25]. Für eine Therapieeskalation, als steroidsparende Therapie oder zur Langzeit-Immunsuppression kommen weitere Substanzen zum Einsatz (Azathioprin, Methotrexat, Mucophenolat Mofetil, Cyclosporin A), für deren Verwendung es aber derzeit keine studienbasierten Empfehlungen gibt. Über Einzelfallberichte zu neuen therapeutischen Strategien wie der Gabe des Proteasom-Inhibitors Bortezomib lässt sich noch kein einheitliches Bild ableiten [71].

Pathogenität der Antikörper – funktionelle Mechanismen



Während für die paraneoplastischen Antikörper gegen intrazelluläre Proteine ein direkter pathogener Mechanismus überwiegend bezweifelt wird und der ZNS-schädigende Effekt vermutlich vor allem durch zytotoxische T-Zellen zustande kommt [13,72,73], so ist bei den Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine ein direkter pathogener Effekt teilweise exzellent belegt worden. Die umfangreichsten Daten liegen für NMDAR-Antikörper vor. Hier konnte bereits früh in Zellkulturexperimenten gezeigt werden, dass die Antikörper an die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors binden und zu einer Internalisierung der Rezeptoren führen, die Effekte können dabei reversibel sein [27,36,74]. Bei allen Patienten sind die Antikörper gegen ein sehr kleines Epitop der N-terminalen Domäne des Rezeptors gerichtet [75], und der Effekt konnte inzwischen auch durch Injektion von humanem NMDAR-IgG in den Nagetier-Hippokampus plausibel gemacht werden [76]. Bei Patienten spielt wahrscheinlich die intrathekale Synthese der Antikörper eine besondere Rolle, wie die hohe Zahl von perivaskulären und meningealen Plasmazellen im Gehirn [77] sowie die deutliche Anreicherung von B-Zellen im Liquor bei NMDAR-Enzephalitis suggeriert [78]. Die klinischen Symptome ergeben sich aus der anatomischen Lokalisation der betroffenen Ionenkanäle, aber sicher auch aus noch nicht genau erforschten Faktoren wie der Funktion der Blut-Hirn-Schranke während der Enzephalitis oder der Affinität der Antikörper. Dass neben der reinen Anwesenheit von NMDAR-Antikörpern andere begünstigende Faktoren vorhanden sein müssen, belegen Fälle mit persistierender intrathekaler Antikörper-Synthese lange Zeit nach Remission der akuten Enzephalitis [79].

Ausweitung des Spektrums – kein Ende in Sicht

Da synaptische Autoimmunität gegen definierte Ionenkanäle verschiedene Formen limbischer Enzephalitiden mit einem breiten Spektrum an Symptomen verursacht, lässt sich vermuten, dass ähnliche Pathomechanismen auch bei anderen neurologischen Störungen eine Rolle spielen könnten, vielleicht sogar bei häufigen Erkrankungen wie Epilepsien, neurodegenerativen Erkrankungen und Psychosen.

Gerade die große Ähnlichkeit des psychotischen Initialsyndroms der NMDAR-Enzephalitis mit dem paranoid-halluzinatorischen Bild bei Schizophrenie-Patienten [34,80] hat zu der Frage geführt, ob die verringerte Anzahl oder Funktion von NMDA-Rezeptoren bei beiden Erkrankungen in ähnlicher Weise an der Pathogenese beteiligt ist. In Serumproben von Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie konnte ein Anteil von 6–8% identifiziert werden, bei denen IgG-NMDAR-Antikörper vorlagen [68,81], von 5 Patienten mit Narkolepsie und Psychose hatten 3 positive Antikörper [81]. Unter Berücksichtigung auch der Isotypen IgA und IgM fanden sich sogar in 9,9% von erstdiagnostizierten Schizophrenie-Patienten NMDAR-Antikörper, im Gegensatz zu 0,4% bei Kontrollen [82]. Zusammen mit dem gehäuftem Auftreten von Dopamin-D2-Rezeptor-Antikörpern bei Tourette-Syndrom [60], IgM-NMDAR-Antikörpern bei einem Patienten mit einer bipolaren Erkrankung [83] und Anti-Basalganglien-Antikörpern bei Patienten mit Zwangsstörungen [84] lässt sich erahnen, dass die kommenden Jahre einen deutlichen Wissenszuwachs zu synaptischer Autoimmunität bei psychiatrischen Erkrankungen bringen werden.

In ähnlicher Weise wurden NMDAR-Autoantikörper bei erregerbedingten Hirnentzündungen wie der Herpes-Enzephalitis gefunden [4], bei so diversen neurologischen Erkrankungen wie MELAS [85] oder Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung [86,87] oder bei Bewusstseinsstörungen mit Agitation und Enzephalopathie [88]. Hier werden weitere klinische und experimentelle Forschungen zeigen müssen, ob die pathogenen Antikörper Folge der neurologischen Grunderkrankung sind oder ob sie einen Anteil am Spektrum der Krankheitsbilder haben. Selbst im Falle einer sekundären Antikörper-Reaktion (z. B. auf einen entstandenen Gewebsuntergang) ist aber zu berücksichtigen, dass NMDAR-Antikörper aller 3 Isotypen (IgG, IgA, IgM) zu uniformen Veränderungen an hippocampalen Neuronen mit Herunterregulation der NMDA-Rezeptoren führen [4,27,36,89]. Am Beispiel der NMDAR-Antikörper bei Herpes-Enzephalitis lässt sich annehmen, dass post-enzephalitische Anfälle oder Bewegungsstörungen (wie die nach Herpes-Enzephalitis auftretenden Choreoathetosen) durch Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren verursacht sein können [4,90].

NMDAR-Antikörper wurden ferner nicht nur bei akuten, schweren Veränderungen von Gedächtnis und Verhalten (wie bei der Anti-NMDAR-Enzephalitis) nachgewiesen, sondern solche vom IgA-Typ auch bei chronischen, langsam voranschreitenden neurokognitiven Störungen [89]. Die IgA-Antikörper hatten die gleichen Effekte in hippocampalen Nervenzellkulturen wie die bekannten pathogenen IgG-Antikörper und eine Immuntherapie führte zu klinischer Besserung, Zunahme des Hirnstoffwechsels und Absinken der Antikörper-Titer [89]. Damit könnten sich völlig neue Perspektiven in der Immun-Behandlung einer Subgruppe von Demenzkranken ergeben, für die bisher keine spezifische therapeutische Option bestand. Ob IgA- und IgM-Antikörper auch mit dem Bild einer akuten Enzephalitis einhergehen können [91], ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Ein wachsendes Spektrum der klinischen Symptome ist auch in Assoziation mit VGKC-Komplex-Antikörpern zu beobachten. So wurden Caspr2-Antikörper in 10% von 88 Ataxie-Patienten gefunden [92]. Insbesondere Patienten, deren Serum mit dem VGKC-Komplex interagiert, die aber nicht gegen Lgi1 oder Caspr2 gerichtet sind, weisen diverse klinische Beschwerden auf. So wurde kürzlich berichtet, dass die Antikörper die Ursache neuropathischer Schmerzen sein können [93,94]. Außerdem wurden sie bei Patienten mit Enzephalitiden im Kindesalter, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung [95] und Immuntherapie-responsiven schweren Schlafstörungen [96] gefunden.

Neues zur limbischen Enzephalitis auf einen Blick

- ▶ Eine Einteilung in paraneoplastische Enzephalitiden (bei Tumornachweis) vs. autoimmune Enzephalitiden (ohne Tumor) ist der anatomisch definierten „limbischen“ Enzephalitis vorzuziehen, da diese Einteilung Hinweise zur jeweiligen Ätiologie, Pathogenese und Prognose enthält.
- ▶ Eine Enzephalitis mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (Hu, Ma2, CV2) weist fast immer auf einen Tumor.
- ▶ Im Gegensatz dazu besteht bei Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine (NMDAR, VGKC-Komplex, GABA_BR, AMPAR, GlycinR, mGluR5, DPPX, D2R) oft kein Tumor, sie sprechen auf eine Immuntherapie in der Regel besser an und haben eine günstigere Prognose.
- ▶ Antikörper gegen intrazelluläre Proteine sowie gegen neuronale Oberflächen sind bei Patienten aller Altersgruppen zu finden.
- ▶ Eine frühe Immuntherapie ist mit einer besseren Prognose verknüpft. Die Tumortherapie hat die größte Bedeutung für eine klinische Remission.
- ▶ Bestimmte klinische Konstellationen einer Enzephalitis weisen auf einen spezifischen Antikörper, z. B. deuten faziobrachiale dystone Anfälle und eine Hyponatriämie auf Lgi1-Antikörper, während ein unauffälliges MRT zusammen mit Dyskinesien und Psychose eine NMDAR-Enzephalitis annehmen lässt.
- ▶ Bei der NMDAR-Enzephalitis besteht häufig ein frontookzipitaler Gradient des Glukosemetabolismus, der mit der Schwere der Krankheit korreliert. Außerdem finden sich bei einem Drittel der Patienten Beta-Delta-Komplexe im EEG („extreme delta brush“).
- ▶ Bei Verdacht auf VGKC-Komplex-Antikörper sollten immer Lgi1 und Caspr2 bestimmt werden.
- ▶ Bei entsprechender Klinik ist der spezifische Antikörperbefund beweisend für die Art der Enzephalitis.
- ▶ Zell-basierte Tests werden aufgrund der höheren Sensitivität der diagnostische Standard. Es sollte neben Serum immer auch Liquor untersucht werden.
- ▶ Die rasante Entdeckung weiterer spezifischer pathogener Antikörper wird sich auch in den nächsten Monaten und Jahren fortsetzen. Außerdem werden bereits bekannte Antikörper (z. B. gegen NMDAR oder VGKC) und deren Isotypen (IgA, IgM) zunehmend in neuen klinischen Konstellationen beschrieben (Epilepsien, neurodegenerative Erkrankungen, Psychosen, virale Enzephalitiden).

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R *et al.* S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357–368
- Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. “Limbic encephalitis” and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481–496
- Zerr DM. Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 2006; 13: 20–24
- Prüss H, Finke C, Höltje M *et al.* N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of Neurology* 2012; 72: 902–911
- Hama K, Ishiguchi H, Tuji T *et al.* Neurosyphilis with mesiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. *Intern Med* 2008; 47: 1813–1817
- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261–271
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R *et al.* Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197–202
- Geschwind M, Tan K, Lennon V *et al.* Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1341–1346
- Vincent A, Bien CG, Irani SR *et al.* P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–772
- Irani SR, Michell AW, Lang B *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892–900
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543–1554
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC *et al.* Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140
- Bien CG, Vincent A, Barnett MH *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135: 1622–1638
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Paraneoplastische neurologische Syndrome. Entwicklungsstufe: S1 mit intradisziplinärer Abstimmung, Stand: September 2012
- Leyboldt F, Wandinger K-P, Voltz R. Neues bei paraneoplastischen Syndromen in der Neurologie. *Akt Neurol* 2012; 39: 60–73
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R *et al.* Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–1148
- Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR *et al.* A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1788–1795
- Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R *et al.* Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999; 122 (Pt 1): 27–39
- Prüss H, Voltz R, Gelderblom H *et al.* Spontaneous remission of anti-Ma associated paraneoplastic mesodiencephalic and brainstem encephalitis. *J Neurol* 2008; 255: 292–294
- Prüss H, Voltz R, Flath B *et al.* Anti-Ta-associated paraneoplastic encephalitis with occult testicular intratubular germ-cell neoplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 651–652
- Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D *et al.* Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 412–416
- Saiz A, Blanco Y, Sabater L *et al.* Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131: 2553–2563
- Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470–478
- Meinck HM, Faber L, Morgenthaler N *et al.* Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 100–103
- 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
- Bataller L, Kleopa KA, Wu GF *et al.* Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381–385
- Prüss H, Dalmau J, Harms L *et al.* Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010; 75: 1735–1739
- Vincent A, Buckley C, Schott JM *et al.* Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–712
- Irani SR, Bera K, Waters P *et al.* N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–1667
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. Entwicklungsstufe: S1, Stand: September 2012
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY *et al.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36
- 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
- Florance NR, Davis RL, Lam C *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–18
- Prüss H, Dalmau J, Arolt V *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt* 2010; 81: 396–406
- Schimmel M, Bien CG, Vincent A *et al.* Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009; 94: 314–316
- 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
- Frechette ES, Zhou L, Galetta SL *et al.* Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2011; 76: S64–S66
- Iizuka T, Sakai F. Anti-nMDA receptor encephalitis – clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008; 60: 1047–1060
- Evoli A, Spinelli P, Frisullo G *et al.* Spontaneous recovery from anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol* 2012; 259: 1964–1966
- Finke C, Kopp UA, Prüss H *et al.* Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 83: 195–198
- Gabilondo I, Saiz A, Galan L *et al.* Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77: 996–999
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E *et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–785
- Irani SR, Alexander S, Waters P *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan’s syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–2748
- Thieben M, Lennon VA, Boeve BF *et al.* Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177–1182
- Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA *et al.* Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012; 72: 241–255
- Tan KM, Lennon VA, Klein CJ *et al.* Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70: 1883–1890
- Park DC, Murman DL, Perry KD *et al.* An autopsy case of limbic encephalitis with voltage-gated potassium channel antibodies. *Eur J Neurol* 2007; 14: e5–e6
- Schultze-Amberger J, Pehl D, Stenzel W. LGI-1-positive limbic encephalitis: a clinicopathological study. *J Neurol* 2012; 259: 2478–2480
- Lancaster E, Lai M, Peng X *et al.* Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurology* 2010; 9: 67–76
- Boronat A, Sabater L, Saiz A *et al.* GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795–800
- Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M *et al.* Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010; 74: 265–267
- Lai M, Hughes EG, Peng X *et al.* AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–434

- 53 Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–517
- 54 Turner MR, Irani SR, Leite MI *et al.* Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology* 2011; 77: 439–443
- 55 Mas N, Saiz A, Leite MI *et al.* Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1399–1401
- 56 Hutchinson M, Waters P, McHugh J *et al.* Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008; 71: 1291–1292
- 57 McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E *et al.* Glycine Receptor Autoimmune Spectrum With Stiff-Man Syndrome Phenotype. *Arch Neurol* 2013; 70: 44–50
- 58 Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* 1982; 1: 844–845
- 59 Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N *et al.* Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120–128
- 60 Dale RC, Merheb V, Pillai S *et al.* Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012; 135: 3453–3468
- 61 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
- 62 Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J *et al.* Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19–e13
- 63 Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I *et al.* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 681–686
- 64 Rey C, Koric L, Guedj E *et al.* Striatal hypermetabolism in limbic encephalitis. *J Neurol* 2012; 259: 1106–1110
- 65 Giometto B, Grisold V, Vitaliani R *et al.* Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–335
- 66 Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2010; 231: 86–91
- 67 Buckley C, Oger J, Clover L *et al.* Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73–78
- 68 Zandi MS, Irani SR, Lang B *et al.* Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258: 686–688
- 69 Zuliani L, Graus F, Giometto B *et al.* Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 638–645
- 70 Candler PM, Hart PE, Barnett M *et al.* A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1411–1415
- 71 Ziegler A, Köhnlein M, Scheibe F *et al.* Bortezomib Therapie bei anti-NMDA-IgG-Rezeptor Enzephalitis. *ANIM* 2013 Abstract P114
- 72 Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995; 45: 1873–1878
- 73 Pellkofer H, Schubart AS, Hofberger R *et al.* Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeurological antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Brain* 2004; 127: 1822–1830
- 74 Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ *et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30: 5866–5875
- 75 Gleichman AJ, Spruce LA, Dalmau J *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. *J Neurosci* 2012; 32: 11082–11094
- 76 Manto M, Dalmau J, Didelot A *et al.* In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 31
- 77 Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y *et al.* Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77: 589–593
- 78 Dale RC, Pillai S, Brilot F. Cerebrospinal fluid CD19(+) B-cell expansion in N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2012
- 79 Hansen HC, Klingbeil C, Dalmau J *et al.* Persistent Intrathecal Antibody Synthesis 15 Years After Recovering From Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol* 2012; 70: 117–119
- 80 Irani SR, Vincent A, Jacobson L *et al.* Organic neuropsychiatry: a treatable cause of suicidal behaviour. *Pract Neurol* 2013; 13: 44–48
- 81 Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K *et al.* Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 37
- 82 Steiner J, Walter M, Glanz W *et al.* Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia: Specific Relevance of IgG NR1a Antibodies for Distinction From N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013; 1–8
- 83 Choe CU, Karamatskos E, Schattling B *et al.* A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2013
- 84 Nicholson TR, Ferdinando S, Krishnaiah RB *et al.* Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 381–386
- 85 Finke C, Prüss H, Scheel M *et al.* Anti-NMDA receptor antibodies in a case of MELAS syndrome. *J Neurol* 2012; 259: 582–584
- 86 Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y *et al.* Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol* 2012; 251: 90–93
- 87 Mackay G, Ahmad K, Stone J *et al.* NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2012; 259: 1979–1981
- 88 Zhao CZ, Erickson J, Dalmau J. Clinical reasoning: agitation and psychosis in a patient after renal transplantation. *Neurology* 2012; 79: e41–e44
- 89 Prüss H, Hölte M, Maier N *et al.* IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology* 2012; 78: 1743–1753
- 90 Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I *et al.* Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis – Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *J Pediatr* 2012
- 91 Eisenach S, Redecker C, Gruschwitz T *et al.* Prostatakarzinom und NMDA-Rezeptor-IgA-Antikörper-Enzephalitis – bisher unerkannte paraneoplastische Assoziation. *ANIM* 2013 Abstract P79
- 92 Becker EB, Zuliani L, Pettingill R *et al.* Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 437–440
- 93 Meeusen JW, Lennon VA, Klein CJ. Immunotherapy-responsive pain in an abattoir worker with fluctuating potassium channel-complex IgG. *Neurology* 2012; 79: 1824–1825
- 94 Klein CJ, Lennon VA, Aston PA *et al.* Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* 2012; 79: 1136–1144
- 95 Fujita K, Yuasa T, Watanabe O *et al.* Voltage-gated potassium channel complex antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2012; 259: 2249–2250
- 96 Cornelius JR, Pittock SJ, McKeon A *et al.* Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity. *Arch Neurol* 2011; 68: 733–738