



Autoimmun-Enzephalitis

Labordiagnostik zum Nachweis antineuronaler Autoantikörper

In den letzten Jahren sind immer neue Formen von Hirnentzündungen identifiziert worden, die durch gegen das Nervensystem gerichtete Antikörper ausgelöst werden. Die Kenntnis dieser Enzephalitiden hat zu diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geführt, die noch vor

kurzem undenkbar schienen. Das Krankheitsspektrum ist weit und umfasst Bewegungsstörungen, demyelinisierende Erkrankungen, Epilepsien, Psychosen oder Demenzen. Den wichtigsten Hinweis auf die korrekte Diagnose liefert die Testung von Blut oder Liquor auf die zugrundeliegenden pathogenen Auto-Antikörper.

Die bekannteste und zugleich häufigste Autoimmun-Enzephalitis ist die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der es zur Bildung von Auto-Antikörpern gegen den auf Nervenzellen vorkommenden Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA kommt. Die Betroffenen sind in der Regel noch relativ junge Patienten; Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Nach einer Prodromalphase mit Kopfschmerzen oder Krankheitsgefühl kommt es zu einem schizophreniformen Syndrom, die Patienten werden zunächst in die Psychiatrie aufgenommen. Im weiteren Verlauf entwickelt die Mehrzahl epileptische Anfälle, Hyperkinesien vor allem im Gesicht sowie vegetative Störungen mit Blutdruckkrisen oder Asystolien. Einige Patienten müssen zum Teil monatelang auf einer Intensivstation beatmet werden, dennoch ist die Prognose bei rascher Einleitung einer ausreichend aggressiven Immuntherapie so gut, dass die Mehrheit in Schule oder Beruf zurückkehren kann.

Die Entdeckung dieser autoimmun bedingten Enzephalitis hatte weitreichende Konsequenzen, vor allem in der Neurologie und in der Psychiatrie. Zum einen konnte eine offenbar häufige Erkrankung identifiziert werden, die zuvor unter dem Verdacht auf eine drogeninduzierte Psychose, nicht-infektiöse Enzephalomyelitis, Enzephalitis ohne Erregernachweis oder dissoziative Störung fehlgedeutet und somit in der Regel nicht immuntherapeutisch behandelt wurde. Zum anderen hat diese Entdeckung forschende Mediziner motiviert und zur Identifizierung einer großen Anzahl weiterer, bis dahin unbekannter Antikörper, geführt.

Inzwischen konnte bewiesen werden, dass die NMDA-Rezeptor-Antikörper direkt pathogen sind. Mittels molekularbiologischer Methoden wurden monoklonale Antikörper von Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Abb. 1A) rekombinant hergestellt und an Hippocampus-Neuronen gezeigt, dass die Antikörper zu einer Interna-

lisierung des NMDA-Rezeptors führen, die für die synaptische Übertragung damit nicht mehr zur Verfügung stehen (Abb. 1B; Kreye et al. 2016, BRAIN). Dieser Mechanismus zeigt zum einen, dass Patienten mit dem Nachweis dieser Antikörperform das Risiko einer Entwicklung neuropsychiatrischer Störungen tragen, zum anderen liefert es den lange gesuchten wissenschaftlichen Beleg, der eine zum Teil aggressive Immuntherapie bei diesen Patienten begründet. Die Bindung der Antikörper an ihr Zielprotein macht man sich auch für den diagnostischen Nachweis zunutze (Abb. 1C, Mitte).

Traditionell wird Liquor oder Serum der Patienten auf Hirnschnitte einer Maus oder Ratte gegeben: Die Antikörper binden spezifisch, z.B. an den NMDA-Rezeptor im Hippocampus (Abb. 1C, links).

Verfeinerte Tests mit noch höherer Sensitivität basieren auf gentechnisch veränderten Zellen, die auf ihrer Oberfläche das Zielprotein in hoher Konzentration produzieren. Diese Zell-basierten Testverfahren sind mittlerweile der Goldstandard in der Diagnostik antineuronaler Auto-Antikörper geworden (Abb. 1C, rechts).

Für jeden dieser neuen Antikörper gilt, dass sie für ein eigenständiges Krankheitsbild verantwortlich sind. Die genaue Kenntnis mittels gesicherter Labordiagnostik hilft daher nicht nur bei der eindeutigen Zuordnung des klinischen Syndroms, sie bedingt auch die Art der individuellen Immuntherapie, ermöglicht eine weiterführende Prognose und sagt aus, wie wahrscheinlich die Assoziation mit einer Tumorerkrankung ist. Das in mehr als der Hälfte der Fälle unauffällige zerebrale MRT (selbst bei einer schweren Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis) macht deutlich, dass ohne die Testung auf Auto-Antikörper eine frühe Diagnosestellung nicht möglich ist.

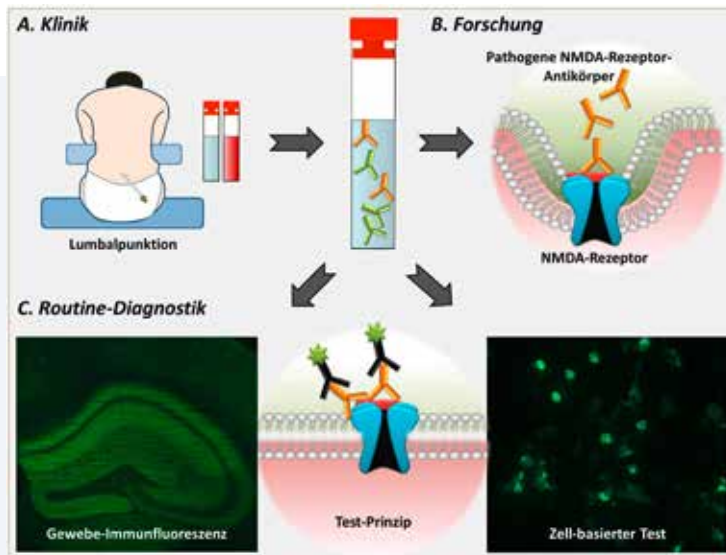
Nach der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist die Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern die zweithäufigste Form der autoimmun-bedingten Hirnent-



PD Dr. med. Harald Prüß

Abb. 1: Diagnostik pathogener Auto-Antikörper

Bei Verdacht auf eine Autoimmun-Enzephalitis sollte routinemäßig Liquor und Serum entnommen werden (A). In der Probe befinden sich die Krankheits-assoziierten Antikörper (hier NMDA-Rezeptor-Antikörper, gelb) sowie eine Reihe weiterer Antikörper (grün). Aktuelle Forschungsergebnisse konnten eindeutig nachweisen, dass die NMDA-Rezeptor-Antikörper direkt pathogen sind und zu einer Internalisierung von NMDA-Rezeptoren in Nervenzellen führen (B). Dieselben pathogenen Antikörper werden auch in der Routine-Diagnostik nachgewiesen (C): Die Antikörper binden an ihr Zielprotein und werden dann durch eine Färbereaktion mit einem Fluoreszenz-gekoppelten Zweitantikörper sichtbar gemacht (Mitte). Auf diese Weise lassen sich Auto-Antikörper entweder auf Hirnschnitten durch ihr charakteristisches Bindungsmuster darstellen (links) – oder durch Bindung an gentechnisch veränderte Zellen, die auf der Oberfläche das jeweilige Zielprotein exprimieren (rechts). Zusammen mit dem typischen klinischen Bild gilt der positive Antikörpernachweis als beweisend für die jeweilige Enzephalitis.



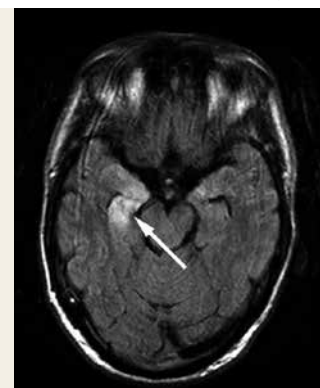
zündungen. Das LGI1-Protein ist mit spannungsge- steuerten Kaliumkanälen (früher als VGKC-Antikörper zusammengefasst) verbunden und ragt aus der Nervenzellmembran heraus. Aus diesem Grunde können die Antikörper perfekt daran binden. Die Patienten haben meist eine limbische Enzephalitis mit Gedächtnisstörungen, psychiatrischen Auffälligkeiten, epileptischen Anfällen und einer Hyponatriämie, besonders häufig sind ältere Männer betroffen. Charakteristisch sind kurzzeitige ipsi- oder bilaterale Zuckungen von Gesicht und Arm, die sogenannten faziobranchialen dystonen Anfälle (FBDS). Bereits in diesem Stadium müssen die LGI1-Antikörper in einem Zell-basierten Test unbedingt nachgewiesen werden, um eine schnelle Immuntherapie einzuleiten und den sonst fast unvermeidlichen Übergang in eine bilaterale Hippocampusatrophie mit schwersten demenzähnlichen Gedächtnisstörungen zu vermeiden.

Auch gegen GABA-Rezeptoren können Antikörper gebildet werden und zu den typischen klinischen Störungen führen – häufig mit ausgeprägten epileptischen Anfällen – und bei der GABA_A-Rezeptor-Enzephalitis sogar mit therapierefraktärem Status. Die GABA_B-Rezeptor-Enzephalitis ist häufig mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert, wonach im Falle positiver Antikörper gezielt gesucht werden muss. Bei der Glycin-Rezeptor-Enzephalitis kommt es zu überschießender neuronaler Aktivität mit Schreckhaftigkeit, einschließenden Muskelspasmen, generalisierter Reflexsteigerung und kognitiven Defiziten. Einige Fälle des Stiff-Person-Syndroms scheinen durch Glycin-Rezeptor-Antikörper verursacht zu sein. Relativ neu entdeckt wurde die Enzephalitis mit DPPX-Antikörpern, bei der sich die Immunreaktion sowohl gegen das DPPX-Protein im Gehirn als auch im Darm richtet. Entsprechend finden sich zu Beginn der Erkrankung in aller Regel ungeklärte Diarrhoen mit starkem Gewichtsverlust. Erst später kommen zentrale Symptome wie Tremor, epileptische Anfälle und Myoklonien hinzu. Patienten mit einer AMPA-Rezeptor-Enzephalitis können epileptische Anfälle

und Gedächtnisstörungen haben; im Vordergrund steht aber meist ein psychotisches Syndrom. Ebenfalls mit führender psychiatrischer Symptomatik beginnt die Enzephalitis mit Antikörpern gegen den metabotropen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5). Die Persönlichkeitsveränderungen mit emotionaler Instabilität sowie die subakuten Wesensänderungen können entsprechend mit einer primär psychiatrischen Erkrankung verwechselt werden und nur durch den Nachweis der entsprechenden Auto-Antikörper klar diagnostiziert werden.

Es empfiehlt sich grundsätzlich, Liquor und Serum zu untersuchen, da bei einigen Patienten die Antikörper nur im Liquor auftreten (z.B. in 15-20% der Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis), während sie bei anderen Erkrankten im

Abb. 2: Limbische Enzephalitis mit mesiotemporaler Signalsteigerung im MRT (Pfeil)



Fallbeispiel

Die 55-jährige Finanzbeamtin Gerda H. wirkte auf ihre Arbeitskollegen seit einigen Tagen verändert. Sie war leicht reizbar, schien Dinge zu vergessen, hatte wichtige Akten unauffindbar verlegt und kam heute fast zwei Stunden zu spät zur Arbeit, was in all den Dienstjahren nicht ein einziges Mal vorgekommen war. Während der Mittagspause stürzte sie plötzlich zu Boden, zuckte an Armen und Beinen und wirkte noch immer abwesend, als der Rettungswagen eintraf. Es wurde anfangs ein epileptischer Anfall diagnostiziert, doch den Notarzt verunsicherten die eigentümlichen Zuckungen des linken Gesichts und linken Arms, die alle paar Minuten auftraten. Im Krankenhaus wurde eine deutliche Hyponatriämie von 122 mmol/l festgestellt. Die behandelnden Ärzte vermuteten eine durch Herpes-Viren ausgelöste Enzephalitis, allerdings blieb die PCR-Schnelltestung auf Herpes Viren negativ. Im zerebralen MRT zeigte sich rechtsseitig eine Signalsteigerung im Schläfenlappen (Abb. 2). Bei der Suche nach antineuronalen Auto-Antikörpern mittels Zell-basiertem Assay fanden sich im Serum hochpositive Titer von Antikörpern gegen LGI1. Die Patientin erhielt daraufhin hochdosiertes Kortison sowie eine therapeutische Apherese, worunter innerhalb weniger Tage die faziobranchialen dystonen Anfälle sistierten. Auch die für die LGI1-Antikörper-Enzephalitis charakteristische Hyponatriämie normalisierte sich innerhalb der ersten Woche.

Informationen

■ PD Dr. med. Harald Prüb
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Arbeitsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ und Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

■ Charité-Sprechstunde für Enzephalitis & Paraneoplasien:
https://neurologie.charite.de/leistungen/klinische_schwerpunkte/enzephalitis_und_paraneoplasien/

■ Angehörige und Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis geben einen verständlichen Überblick über die Krankheit, bieten praktische Hilfestellung an und vermitteln Kontakte:
www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de

■ Arbeitsgruppe für Autoimmune Enzephalopathien am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin:
<https://www.dzne.de/standorte/berlin/forschergruppen/pruess.html>

■ Das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis bietet Expertenrat und wissenschaftliche Kooperationen:
www.generate-net.de

■ Nachweis der direkten Pathogenität von monoklonalen Patienten-Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren (Kreye et al. 2016, Brain 139 (Pt 10):2641–2652):
<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aww208>

■ EUROIMMUN AG
Dr. Dominik Jäger
D-23560 Lübeck
Seekamp 31
Telefon 0049 (0) 45 1 / 58 55-0
E-Mail euroimmun@euroimmun.de

Serum zu finden sind (z.B. bei der LGI1-Antikörper-Enzephalitis). Außerdem ist es sinnvoll, auf mehr als nur ein Ziel-Antigen zu testen (sog. Panel-Diagnostik), da sich allein aus dem klinischen Bild einer Autoimmun-Enzephalitis der zugrundeliegende Antikörper nicht eindeutig vorhersagen lässt. (Abb. 3). So kann eine akute Psychose bei einer jungen Frau neben NMDA-Rezeptor-Antikörpern auch durch Antikörper gegen Neurexin-3a, GABA_A-Rezeptoren oder den metabotropen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5) ausgelöst werden.

Besonderes Augenmerk muss in der Antikörperdiagnostik neuerdings darauf gerichtet werden, dass der Nachweis eines infektiologischen Erregers keineswegs eine autoimmune Enzephalitis ausschließt. Gemäß aktuellen Forschungsergebnissen ist es sogar im Gegenteil so, dass als Folge einer Herpes-Enzephalitis sekundär Auto-Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren und weitere neuronale Oberflächenproteine entstehen können: Nach eigenen Untersuchungen in bis zu 20% der virusbedingten Enzephalitiden. Dabei kommt es 3–8 Wochen nach einer Enzephalitis mit Herpes-simplex-Virus-I zu einer sekundären Verschlechterung, die bisher fälschlicherweise als Rückfall der Herpes-Enzephalitis interpretiert wurde. Tatsächlich handelt es sich um eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis mit hohen Antikörper-Spiegeln in Liquor oder Serum. Bei Erwachsenen dominiert in dieser Phase ein Psychosyndrom mit Gedächtnisstörungen, während bei Kindern relativ stereotyp vor allem choreoathetische Bewegungsstörungen auftreten. Nach diesen postviralen Autoimmun-Enzephalitiden muss aktiv gefahndet werden, um schnell und wirksam mit einer Immuntherapie behandeln zu können. Dieser Pathomechanismus ist nicht auf HSV-1 und die Bildung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern beschränkt. Somit steht die interessante Frage mit hoher klinischer Relevanz im Raum, unter welchen Bedingungen Viren generell zur Ausbildung autoimmuner Hirnentzündungen führen können. Vielleicht reichen schon kleinere erregerebedingte Stimulationen des Immunsystems aus, um die Bildung von Auto-Antikörpern und damit milde klinische Syndrome auszulösen, die bisher nicht als autoimmun interpretiert wurden, z.B. Gedächtnisstörungen, Fatigue, affektive Störungen oder milde psychotische Symptomen?

Die Entwicklung der letzten Jahre mit immer neu entdeckten Auto-Antikörpern läßt vermuten, dass auch in Zukunft noch weitere Antikörper als Ursache vielgestaltiger neuropsychiatrischer Syndrome gefunden werden. In der klinischen Routine stellt sich folglich die Frage, ob im Falle einer negativen Diagnostik auf Zell-basierten Assays trotzdem ein neuer, noch nicht definierter Antikörper, vorliegen könnte. Daher sollte in einem Forschungslabor die Analyse von Liquor und Serum auf Hirnschnitten durchgeführt werden, um auch bisher nicht charakterisierte Bindungsmuster an Strukturen im Hippocampus, Kleinhirn oder den Basalganglien identifizieren zu können. In klinisch plausiblen Fäl-

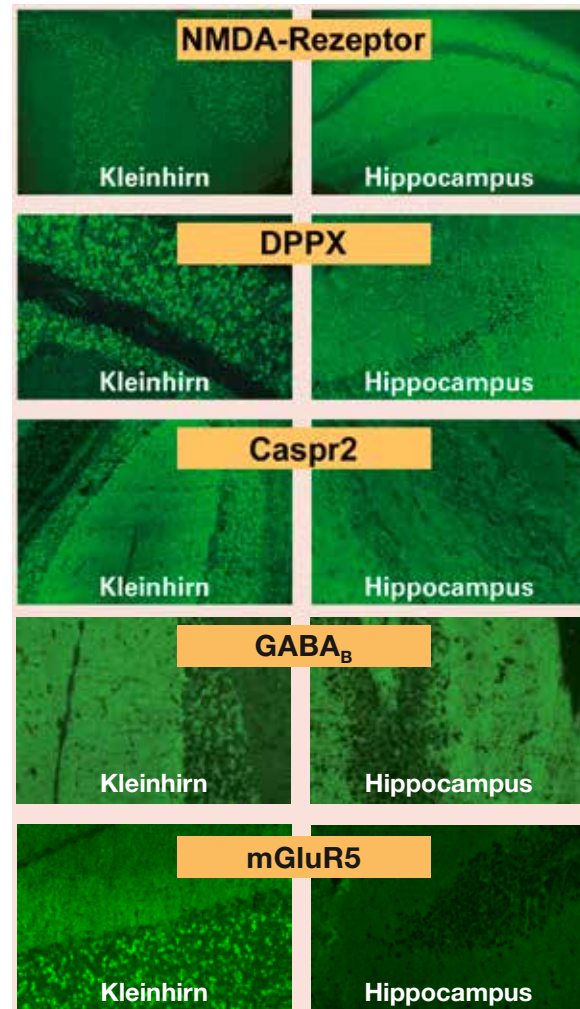


Abb. 3: Antikörperbefunde in der Immunfluoreszenz (Quelle: EUROIMMUN AG, Lübeck)

Das jeweilige Spektrum der klinischen Symptome resultiert aus der anatomischen Verteilung der Zielantigene des jeweiligen Auto-Antikörpers. Besonders charakteristische Muster der Antikörperbindung finden sich im Hippocampus oder Kleinhirn. Die Mehrheit der Antikörper bindet an Nervenzellfortsätze und neuronale Oberflächen und wird daher auch als Neuropil-Antikörper bezeichnet.

len sollte sogar bei negativem Ergebnis in beiden Testverfahren über den Versuch einer Immuntherapie nachgedacht werden, um behandelbare Entitäten nicht zu übersehen. Die Risiken der zumeist gut verträglichen Therapieoptionen der ersten Wahl (Steroide, therapeutische Apherese, intravenöse Immunglobuline, Rituximab) stehen bei unklaren fulminanten Krankheitsbildern in einem guten Verhältnis der Risiko-Nutzen-Abwägung. Dazu können akute amnestisch-kognitive Störungen, neu aufgetretene Psychosen, epileptische Anfälle oder Bewegungsstörungen – und ganz besonders ein entzündliches Liquorsyndrom ohne Nachweis eines infektiologischen Erregers – gehören.

Literatur beim Verfasser