



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Ludger Tebartz van Elst¹ · Karl Bechter² · Harald Prüss^{3,4} · Alkomiet Hasan⁵ · Johann Steiner⁶ · Frank Leyboldt⁷ · Dominique Endres¹

¹ Sektion für experimentelle Neuropsychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Universität Ulm, Günzburg, Deutschland; ³ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴ Experimentelle Neurologie und Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ⁵ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; ⁶ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁷ Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein – Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Autoantikörper-assoziierte schizophreniforme Psychosen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Im Kontext der sekundären, organisch bedingten schizophreniformen Psychosen spielen Autoantikörper (AK)-assoziierte Autoimmunenzephalitiden (AEs) eine zunehmend wichtige Rolle. Bei entsprechendem Verdacht wird eine organische Diagnostik inklusive Labor, MRT, EEG und Liquordiagnostik empfohlen. Die AK-Testung sollte zunächst ein Screening für die häufigsten assoziierten AK gegen neuronale Oberflächenantigene (NMDA-Rezeptor[R], CASPR2, LGI1, AMPA-R, GABAB-R), intrazelluläre Antigene (Hu, Ri, Yo, CV2/CRMP5, Ma2 [Ta], Amphiphysin, GAD65), Schilddrüsengewebe (TG, TPO, TRAK) und antinukleäre Antigene (ANAs) beinhalten. Die AK gegen Oberflächenantigene und GAD65 sollten direkt im Serum und Liquor untersucht werden. Seltener AK können ggf. im zweiten Schritt ergänzt werden. Mittels Immunfluoreszenz-Suchtests auf Hirnschnitten

von Nagetieren lassen sich auch bisher unbekannte AK entdecken. Der Nachweis eines AK in Kombination mit pathologischen Zusatzbefunden kann zur Diagnosestellung einer AE führen und therapeutische Alternativen mit Immunmodulatoren ermöglichen.

Schlüsselwörter

Schizophrenie · Antikörper · Autoimmunenzephalitis · Limbische Enzephalitis · Autoimmunpsychose

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die wichtigsten Autoantikörper (AK), die bei Patienten mit AK-assoziiierter schizophreniformer Psychose ursächlich oder als Epiphänomen auftreten können,
- wissen Sie, wie eine organische Abklärung bei Verdacht auf Autoimmunenzephalitiden (AEs) durchzuführen ist,
- sind Sie in der Lage, die wichtigsten Differenzialdiagnosen zu nennen,
- haben Sie mögliche Off-label-Therapien kennengelernt.

Hintergrund

Schizophreniforme Psychosen sind schwerwiegende Erkrankungen, die sich mit formalen Denkstörungen, Wahnsymptomen, Halluzinationen, Ich-Störungen, katatonen Bewegungsstörungen und unterschiedlichen Negativsymptomen manifestieren [1]. Sekundären Formen psychotischer Syndrome liegt meist eine klar identifizierbare Ätiologie oder Pathogenese zugrunde [2]. Solche sekundären schizophreniformen Psychosen können im Rahmen **Autoantikörper(AK)-assoziiierter Autoimmunenzephalitiden** (AEs; z. B. Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor[Anti-NMDA-R]-Enzephalitis) auftreten [3, 4, 5]. Psychopathologisch treten bei AEs initial oft polymorphe psychotische Symptome auf, im Verlauf oder bereits initial treten dann meist weitere neurologisch-internistische Symptome (Bewegungsstörungen, Anfälle, vegetative Entgleisungen) hinzu [2, 3, 4, 5].

In einem ersten Artikel haben wir die typische klinische Manifestation AK-assoziiierter schizophreniformer Psychosen beschrieben [6]. Die aktuelle Publikation widmet sich pathophysiolo-

Autoantibody-associated schizophreniform psychoses: pathophysiology, diagnostics, and treatment

Abstract

In the context of secondary, possibly organic schizophreniform psychoses, autoantibody(AB)-associated autoimmune encephalitis (AE) plays an increasingly important role. If this is suspected, clinical investigations, including laboratory, magnetic resonance imaging, electroencephalography and cerebrospinal fluid (CSF) analyses are recommended. The AB screening should include the most frequent ABs against neuronal cell surface antigens (NMDA receptor [R], CASPR2, LGI1, AMPA-R, GABAB-R), intracellular antigens (Hu, Ri, Yo, CV2/CRMP5, Ma2[Ta], amphiphysin, GAD65), thyroid tissue (TG, TPO, TRAK), and antinuclear antigens (ANAs). The ABs against cell surface antigens and GAD65 should be examined directly in serum and CSF. Less frequent ABs can be looked for in a second step. Furthermore, immunofluorescence tests on brain slices of rodents may identify previously unknown ABs. The detection of ABs in combination with further findings can lead to the diagnosis of AE which implies new therapeutic opportunities with immunomodulators.

Keywords

Schizophrenia · Antibody · Autoimmune encephalitis · Limbic encephalitis · Autoimmune psychosis

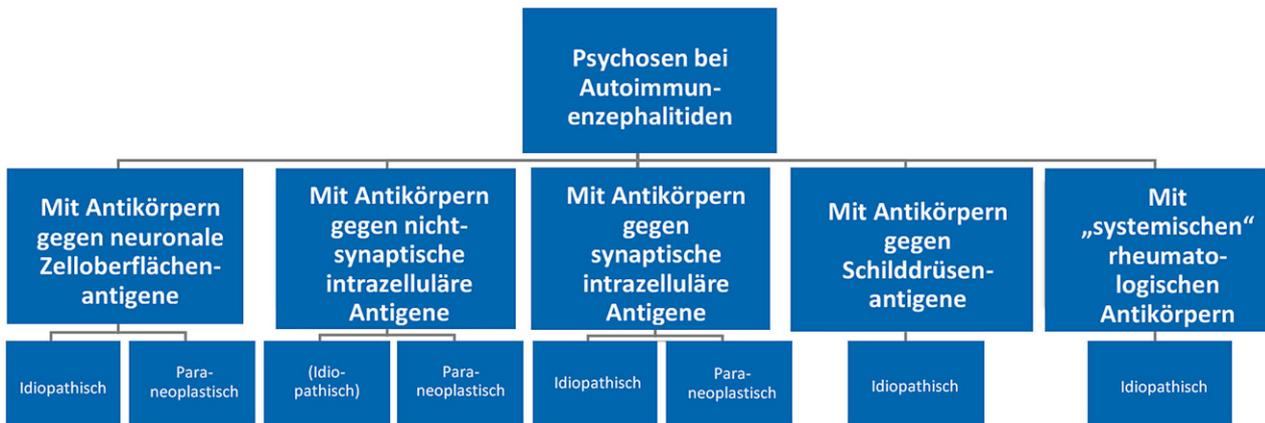


Abb. 1 ▲ Mit Psychosen vergesellschaftete Antikörpertypen

gischen Überlegungen, der Indikation und Durchführung der organischen Diagnostik inklusive AK-Untersuchungen im Liquor und Serum sowie möglichen therapeutischen Alternativen.

Pathophysiologie

Allgemein

Die wichtigsten AK mit möglicher Therapierelevanz sind die etablierten antineuronalen AK und in bestimmten Konstellationen die Schilddrüsen- und „rheumatologischen“ AK [4, 7, 8]. ▣ Abb. 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen AK-Typen, ▣ Tab. 1 über die einzelnen spezifischen AK.

Antikörpertypen

Antineuronale Antikörper

Die AK gegen neuronale Epitope können in AK gegen Zelloberflächenantigene und intrazelluläre synaptische/nichtsynaptische Antigene eingeteilt werden [12]. AK gegen Zelloberflächenantigene sind häufiger als AK gegen intrazelluläre Antigene mit psychotischen Störungen vergesellschaftet [5].

Antikörper gegen Zelloberflächenantigene. Sie binden an synaptische Rezeptoren, Ionenkanäle und andere Zelloberflächenproteine. Durch die Lokalisation an der Zelloberfläche können pathogene AK direkt an die entsprechenden Proteine binden und zu einer Funktionsstörung mit elektrophysiologischen Veränderungen, Störungen der **synaptischen Transmission** und **neuronalen Plastizität** führen [19, 20]. Sie können idiopathisch oder paraneoplastisch auftreten. Ihnen wird eine direkte pathogene Bedeutung zugeschrieben.

Die pathophysiologischen Prozesse sind teilweise gut verstanden. So binden z. B. die Immunglobulin(Ig)G-Anti-NMDA-R-AK an ein Epitop der GluN1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors und führen dadurch zu einer reversiblen Internalisierung (**Phagozytose**) der NMDA-Rezeptoren [21, 22]. Neben den AK vom IgG-Typ scheinen auch IgA- und IgM-AK gegen GluN1 (NR1a) pathophysiologisch bedeutsam sein zu können [23, 24]. Die AK-Bildung kann bei paraneoplastischen Prozessen tumorgetriggert sein. Bei nichtparaneoplastischen Prozessen können Herpes simplex und andere Virusinfektionen Trigger sein, andererseits kann die AK-Produktion Ausdruck einer autoimmunen Prädisposition sein [12].

Antikörper gegen nichtsynaptische intrazelluläre Antigene. Sie treten typischerweise paraneoplastisch auf und haben keine direkte pathogene Wirkung. Sie stellen lediglich ein Epiphänomen eines systemischen tumorgetriggerten Immunprozesses dar, ursächlich für die entzündliche Ner-

Die wichtigsten AK mit möglicher Therapierelevanz sind die antineuronalen AK sowie Schilddrüsen- und „rheumatologischen“ AK

AK gegen Zelloberflächenantigene sind häufiger mit psychotischen Störungen vergesellschaftet als AK gegen intrazelluläre Antigene

Die Bindung an Zelloberflächenproteine kann zu einer Funktionsstörung mit u. a. elektrophysiologischen Veränderungen führen

IgG-Anti-NMDA-R-AK binden an eine GluN1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors und führen zu einer reversiblen Internalisierung (Phagozytose) der NMDA-Rezeptoren

Tab. 1 Darstellung der wichtigsten Autoantikörper und assoziierter klinischer Symptomatik [2, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]

Antigen	Neuropsychiatrisches Syndrom	Symptomatik	Tumorassoziation	Typischer Patient
<i>Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene</i>				
NMDA-R (GluN1)	Anti-NMDA-R-Enzephalitis	Psychose , epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Katatonie , autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen	Abhängig von Alter und Geschlecht, Tumorassoziation insgesamt bei ca. 40 %, meist ovarielle Teratome	Junge Frau mit ovariellen Teratomen und initialer Psychose
CASPR2	Morvan-Syndrom, limbische Enzephalitis	Gedächtnisstörung, Schlafstörung, Neuromyotonie, psychotische und depressive Symptome	Insgesamt bei ca. 20 % Thymome	Mittelalte oder ältere Patienten
LGI1	Limbische Enzephalitis	Gedächtnisdefizite bis zur Demenz, Verwirrtheit, Depression, akut-polymorphe psychotische Symptomatik , faziobrachiale Anfälle, Hyponatriämie, REM-Schlafstörungen	Bei 5–10 % Thymome	Mittelalte oder ältere Patienten (Männer > Frauen)
AMPA-R	Limbische Enzephalitis	Gedächtnisdefizite, Verwirrtheit, atypische Psychose	In ca. 65 %, meist mit Thymomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen und anderen Tumoren	Mittelalte oder ältere Patienten mit Bronchialkarzinom oder Thymom
GABA _B -R	Limbische Enzephalitis mit frühen und ausgeprägten Anfällen	Gedächtnisdefizite, Anfälle, orolinguale Dyskinesien	In ca. 50 %, meist mit kleinzelligem Bronchialkarzinom	Mittelalte oder ältere Patienten mit Bronchialkarzinom und ausgeprägten epileptischen Anfällen
GABA _A -R	Enzephalitis mit therapieresistenten Anfällen, Status epilepticus	Therapieresistente Anfälle, Status epilepticus	Selten Thymome	Junge Patienten mit therapieresistenten Anfällen
DPPX	Enzephalitis, Hyperekplexie	Verwirrtheit, kognitive Defizite, Diarrhö und andere gastrointestinale Symptome, Gewichtsverlust, Hyperekplexie, Wahnerleben, Halluzinationen	Lymphome in <10 %	Mittelalte bis ältere Patienten mit kognitiven Defiziten, Hyperekplexie, Diarrhö
mGluR5	Enzephalitis	Gedächtnisdefizite, Verwirrtheit, Verhaltensänderungen , emotionale Instabilität	In ca. 70 % mit Hodgkin-Lymphom assoziiert	Junge Erwachsene oft mit Hodgkin-Lymphom
Neurexin-3-alpha	Enzephalitis	Prodromalsymptome (Fieber, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden), Anfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung, Verhaltensänderung, Agitation	Keine Tumorassoziation bekannt	Mittelalte Patienten mit Prodromalsymptomen und dann Trias aus Anfällen, Verwirrtheit und Bewusstseinsstörung (ähnlich der NMDAR-Enzephalitis)
IgLON5	Schlafstörung	Schlafapnoe, Non-REM- + REM-Schlafverhaltensstörung und Hirnstammdysfunktion (Dysphagie, Ataxie), Depression, Halluzinationen	Keine Tumorassoziation bekannt	Mittelalte bis alte Patienten mit Schlafverhaltensstörungen und Hirnstammsymptomen
Glycin-R	PERM, Stiff-Person-Syndrom	Verhaltensänderungen, psychotische Symptome	In <5 %, dann Assoziation mit Thymom, Bronchialkarzinom und Morbus Hodgkin	Mittelalte oder ältere Patienten mit Muskelsteifigkeit

venschädigung ist hier eine fehlgeleitete Antwort zytotoxischer T-Zellen [13, 25]. Der biologische Nutzen der Immunantwort liegt möglicherweise in einer **Tumorsuppression**. Oft besteht bei klinischer Erstmanifestation bereits eine irreversible strukturelle Neuronenschädigung, sodass die Prognose insgesamt schlechter ist [13].

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen	Neuropsychiatrisches Syndrom	Symptomatik	Tumorassoziation	Typischer Patient
<i>Antikörper gegen synaptische intrazelluläre Antigene</i>				
GAD65	Limbische Enzephalitis, Stiff-Person-Syndrom, Anfälle	Muskelrigidität, Spasmen, Anfälle, Hirnstamm-dysfunktion, Ataxie, bizarrr anmutende Bewegungsstörungen, psychotische Syndrome , Autismus und ADHS-Symptome	Isoliert selten paraneoplastisch (Thymom oder kleinzelliges Bronchialkarzinom)	Junge Frauen mit Anfällen
Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom, Enzephalomyelitis	Rigidität, Spasmen, Verwirrtheit, Gedächtnisdefizite	>90% Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom	Mittelalte bis ältere Patienten (Frauen > Männer) mit Mamma- oder Bronchialkarzinom und Stiff-Person-Syndrom
<i>Antikörper gegen onkoneurale nichtsynaptische intrazelluläre Antigene</i>				
Hu, Ri, Yo, CV2 (CRMP5), Ma1, Ma2 (Ta), SOX1, PCA-2, ANNA-3, Zic4, Ca/ ARHGAP26, Tr ^a	U. a. limbische Enzephalitis, zerebelläre Degeneration	Bunte neuropsychiatrische Symptomatik, Verhaltensänderungen , Neuropathien, Gangstörungen, Anfälle	In den meisten Fällen tumorassoziiert	Ältere Patienten meist mit Malignomen (Hu: Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Ma2: testikuläres Seminom etc.)
<i>Antikörper gegen Schilddrüsengewebe</i>				
TG/TPO, TRAK	Hashimoto-Enzephalopathie (SREAT)	Epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen, Verfolgungswahn , Myoklonien, schizophreniforme Störung	Keine Tumorassoziation bekannt	Mittelalte Frauen mit u. a. akut einsetzenden kognitiven Defiziten, Verfolgungswahn und Ansprechen auf Steroide
<i>„Rheumatologische Antikörper“</i>				
ANAs (bei Positivität Anti-dsDNA, ENA-Differenzierung), APAs (Anti-β2-Glykoprotein-I-/Anticardiolipin-AK, Lupus-Antikoagulation), ANCAs (bei Positivität Spezifizierung für MPO, PR3)	Neurolypus, Antiphospholipidsyndrom, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, ANCA-assoziierte Vaskulitis	Psychose, kognitive Defizite, affektive Störungen , Kopfschmerzen, Anfälle, Stroke-like-Episoden, Optikusneuropathie, Polyneuropathie, Schmetterlingserythem, diskoider Lupus, Photosensibilität, Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Teleangiectasien, Sicca-Symptomatik von Augen/Mund, Ulzera, Arthritis, Serositis, Nieren-/hämatologische Beteiligung, ösophageale Dysmotilität, Sklerodaktylie, Thrombose/Embolie, Plazentainfarkte, Rhinitis, Granulome, Hämoptysen, Lungeninfiltrate	Keine Tumorassoziation	Abhängig von Erkrankung, beim Neurolypus z. B. junge Frauen mit verschiedenen Organbeteiligungen

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, **AK** Antikörper, **AMPA-R** α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propion-Säure-Rezeptor, **ANA** antinukleäre Antikörper, **ANCA** antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, **ANNA-3** antineuronaler Antikörper 3, **Anti-dsDNA** Anti-Doppelstrang-DNA, **APA** Antiphospholipidantikörper, **ARHGAP26** „rho GTPase activating protein 26“, **CASPR2** „contactin associated protein 2“, **CV2** (CRMP5) „collapsin response mediator protein 5“, **DPPX** „dipeptidyl-peptidase-like protein 6“, **FDG-PET** Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie, **GABAA-R** γ-Amino-Buttersäure-Rezeptor A, **GAD65** Glutamat-Decarboxylase 65, **Hu, Ri, Yo** jeweils Initialen des erstbeschriebenen Patienten, **IgLON5** neuronales Zelladhäsionsprotein, **LG11** „leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“, **mGluR5** metabotroper Glutamatrezeptor 5, **MPO** Myeloperoxidase, **MRT** Magnetresonanztomographie, **NMDA-R** N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor, **PCA-2** „Purkinje cell antibody 2“, **PERM** progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien, **PR3** Proteinase 3, **R** Rezeptor, **REM** „rapid eye movement“, **SOX1** „sry-like high mobility group box 1“, **SREAT** steroidresponsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis, **TG** Thyreoglobulin, **TPO** Thyreoperoxidase, **TRAK** Thyreoidestimulierendes-Hormon-Rezeptor-Autoantikörper, **Zic4** „zinc-finger of the cerebellum protein 4“

^aGegen ein extrazelluläres neuronales Antigen („delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor“) gerichtet

Anti-GAD65-AK sind gegen eine Isoform der Glutamat-Decarboxylase gerichtet

Schilddrüsen-AK werden als Epiphänomen angesehen, da erhöhte Titer auch bei ca. 13 % der gesunden Bevölkerung vorkommen

„Rheumatologische AK“ treten idiopathisch auf und binden nicht spezifisch an neuronale Strukturen

Der Serum-AK-Befund muss immer im Kontext anamnestischer Angaben, des klinischen Syndroms und der Zusatzbefunde interpretiert werden

Antikörper gegen synaptische intrazelluläre Antigene. Hierunter versteht man die „**Stiff-Person-Spektrum-AK**“ gegen GAD65 (Glutamat-Decarboxylase 65) und Amphiphysin [25]. Anti-GAD65-AK sind gegen eine Isoform der Glutamat-Decarboxylase – dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym in der intrazellulären γ -Amino-Buttersäure(GABA)-Produktion – gerichtet. Anti-GAD65-AK treten häufiger idiopathisch auf, ob sie eine pathogenetische Bedeutung haben oder nur ein Epiphänomen eines anderen Immunprozesses sind, ist nicht abschließend geklärt [12]. Sollen sie als Ursache neuropsychiatrischer Erkrankungen gedeutet werden, würden hohe Titer und eine intrathekale Synthese erwartet werden [7]. **Anti-Amphiphysin-AK** treten meist paraneoplastisch auf [12].

Schilddrüsen- und rheumatologische Antikörper

Sie binden nicht spezifisch an neuronale Strukturen und können im Rahmen einer autoimmunen Prädisposition auch gemeinsam mit antineuronalen AK gefunden werden [26]. Obwohl bei Subgruppen seropositiver Patienten mit Psychosen eine intrathekale Synthese der Schilddrüsenantikörper nachgewiesen werden konnte [27], werden sie von den meisten Autoren als Epiphänomen angesehen, da erhöhte Schilddrüsen-AK-Titer im Serum auch bei ca. 13 % der gesunden Bevölkerung vorkommen [7] und die AK-Titer nicht mit der Symptomausprägung korrelieren [14].

Auf der Seite der „rheumatologischen AK“ stehen vor allem die antinukleären AK (ANAs) mit extrahierbaren nukleären Antigenen (ENAs) bzw. Spezifität für dsDNA (Doppelstrang-DNA) im Mittelpunkt des Interesses. Sie treten idiopathisch auf und binden nicht spezifisch an neuronale Strukturen.

Diagnostik

Indikation für Antikörperdiagnostik

Die Indikation für eine **Serum- und Liquor-AK-Diagnostik** ergibt sich aus den bereits publizierten „red flags“ ([6]; **Abb. 2**). Aus Sicht der Autoren sollte nach aktuellem Wissensstand mindestens bei folgender Konstellation eine AK-Diagnostik erfolgen (angelehnt an [5, 8, 28, 29]):

- Kombination aus akutem bzw. subakutem Beginn einer ersten psychotischen Episode *ODER* einer psychotischen Episode bei AE in der Vorgeschichte
- *UND*
 - mindestens einem typischen klinischem Befund *ODER*
 - mindestens einem typischen Verlaufszeichen *ODER*
 - mindestens einem typischen Untersuchungsbefund.

Die oben genannten AK können auch mit niedrigen Serumspiegeln in verschiedenen Kohorten ohne Enzephalitis/Enzephalopathie auftreten [30, 31, 32]. Grundsätzlich gilt deshalb, dass der Serum-Antikörper-Befund immer im Kontext erweiterter anamnestischer Angaben, des klinischen Syndroms und der Untersuchungsbefunde (insbesondere inkl. Liquor-AK-Testung) interpretiert werden muss [25]. Es sollte deshalb bei allen Patienten mit antineuronalen AK im Serum die gesamte im Folgenden genannte Zusatzdiagnostik zur Anwendung kommen (**Tab. 2**). Zusammenfassend ergeben sich damit folgende Untersuchungsschritte:

1. erweiterte Anamnese,
2. neurologisch-internistische körperliche Untersuchung,
3. neuropsychologische Testung,
4. Labor- und Liquordiagnostik inklusive Serum- und Liquor-AK-Untersuchungen,
5. Elektroenzephalographie,
6. Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und ggf. Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET),
7. ggf. Tumorscreening.

Diese Schritte werden in vergleichbarer Form im Sinne eines syndromorientierten risikobasierten Ansatzes in der neuen S3-Leitlinie Schizophrenie empfohlen [33].

Tab. 2 Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf Autoimmunenzephalitis

1. Anamnese	Neuropsychiatrisch-internistische Anamnese:	<i>Risikofaktoren:</i> Geburtskomplikationen? Neugeborenenikterus? Epileptische Anfälle/Fieberkrämpfe? Schädel-Hirn-Traumata? Abgelaufene Meningitiden oder Enzephalitiden? Infektionen? Allergien? Unverträglichkeiten? <i>Immunologische/neurologische/kardiovaskuläre/Tumorvorerkrankungen?</i> <i>Noxen:</i> Nikotinkonsum? Alkoholkonsum? Illegale Drogen? <i>Aktuelle Systemanamnese</i> (Zentralnervensystem? Gastrointestinal? Gelenke/Muskeln? B-Symptome? Etc.?)
	Medikamentenanamnese:	Mangelnde Antipsychotikaresponse? Malignes neuroleptisches Syndrom?
	Erweiterte Familienanamnese:	Psychiatrische/neurologische/immunologische oder Tumorerkrankungen in Familie?
	2. Körperliche Untersuchung	<i>Neurologisch:</i> Vigilanzstörungen? Dyskinesien? Dysphagien? Epileptische Anfälle? Aphasie und Dysarthrie? Fokale neurologische Defizite? Kopfschmerzen? <i>Internistisch:</i> Fieber? Diarrhö? Autonome Instabilität?
3. Neuropsychologische Untersuchungen^a	Basisdiagnostik – Bedside-Screening:^a	Z. B. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
	Erweiterte Diagnostik:^a	
	<i>Gedächtnis</i>	Verbal: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest nach Ray (VLMT) Visuokonstruktiv: Rey-Osterieth Complex Figure Test (ROCF)
	<i>Aufmerksamkeit (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung [TAP]: „Alertness“, geteilte Aufmerksamkeit)</i>	
	<i>Arbeitsgedächtnis: Zahlenspanne vorwärts/rückwärts</i>	
	<i>Frontalhirnfunktionen: Frontal Assessment Battery (FAB-D)</i>	
	<i>Verhaltensänderungen bei Demenz: Neuropsychiatrisches Inventar (NPI)</i>	
	<i>Prämorbid Intelligenz: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)</i> <i>Alltagskompetenz: Instrumental Activities of Daily Living (IADL)</i>	
4. Labor-, Liquor- und AK-Diagnostik	Blutuntersuchungen:	Differenzialblutbild, Elektrolyte (v. a. Natrium), Schilddrüsen-/Leber-/Nierenwerte, C-reaktives Protein HIV-Test, Lues/Borrelien-Serologie Empfohlene Antikörperdiagnostik aus den Serum siehe Infobox 2
	Liquordiagnostik:	Zellzahl (Referenz $\leq 5/\mu\text{l}$): Pleozytose (meist zw. >5 und 100 Zellen pro mm^3)? Liquoreiweiß (Referenz <450 mg/l), altersabhängiger Albuminquotient (Referenz: $(4 + \text{Alter}/15) \times 10^{-3}$): Blut-Hirn-Schranken-Funktionsstörung? IgG-Index (pathologisch $>0,7$), oligoklonale Banden im Liquor: Intrathekale Immunglobulinsynthese? Empfohlene Antikörperdiagnostik aus Liquor siehe Infobox 2
	5. EEG	(Temporale) Verlangsamungen? Epileptische Aktivität? Beta-Delta-Komplexe (sog. „extreme delta brush“)?
	6. Bildgebung: MRT^a, (FDG-PET)	MRT (präferenziell 3T-Scanner):
Ggf. FDG-PET (bei unklarer Befundlage):		<i>Fragstellungen:</i> Mesiotemporaler Hypermetabolismus? Fronto-temporal-okzipitaler Gradient?
7. (Tumorscreening)	Beim Nachweis antineuronaler, paraneoplastischer Antikörper	
	Tumorspezifische Standarddiagnostik	

AK Autoantikörper, EEG Elektroenzephalographie, FDG-PET Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie, FLAIR „fluid attenuated inversion recovery“, IG Immunglobuline, KM Kontrastmittel, MRT Magnetresonanztomographie, SWI „susceptibility-weighted imaging“

^aVgl. Empfehlung des GENERATE-Netzwerkes: <https://generate-net.de/generate-sops.html>

Infobox 1 Uneinheitliche Messmethodik (bez. des Nachweises antineuronaler Antikörper gegen Zelloberflächenantigene; nach [29, 37])

Häufig kommen kommerziell verfügbare Tests mittels *indirekter Immunfluoreszenz (IF) an fixierten Zellen*, die synaptische bzw. neuronale Zelloberflächenproteine exprimieren (sog. „Biochip-Assays“), zum Einsatz. Diese Tests sind zur Detektion von Anti-NMDA-R-Antikörpern möglicherweise geringfügig weniger sensitiv als IF-Tests mit *zellbasierten biologischen Assays* mit lebenden Zellen (sog. „live-cell assays“), erlauben dafür allerdings bereits im ersten Schritt die exakte Diagnose des Zielepitops und sind auch außerhalb von Speziallaboratorien verfügbar. Mittels IF-Suchtests auf Hirnschnitten von Nagetieren (sog. „Gewebetests“) lassen sich darüber hinaus auch bisher unbekannte Antikörper entdecken. Mit ihrer Anwendung dürfte der Prozentsatz „seronegativer“ Fälle weiter zurückgehen. Bezüglich der methodischen Standardisierung besteht noch Optimierungsbedarf.

Infobox 2 Empfohlene Antikörperdiagnostik (hier werden nur die nach klinischer Erfahrung am häufigsten mit Psychosen assoziierten Antikörper genannt)

Ein Antikörper(AK)-Basisscreening bei Psychosen sollte mindestens die häufigsten AK gegen folgende Antigene beinhalten:

- NMDA-R, CASPR2 („contactin associated protein 2“), LGI1 („leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“), AMPA-R (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propion-Säure-Rezeptor), GABA β -R (γ -Amino-Buttersäure-Rezeptor B), GAD65 (Glutamat-Decarboxylase 65, jeweils im Serum und Liquor)
- Hu, Ri, Yo (jeweils Initialen des erstbeschriebenen Patienten), CV2/CRMP5 („collapsin response mediator protein 5“), Ma2 [Ta], Amphiphysin (Screening im Serum, bei positivem Serumbefund: Liquoruntersuchung ergänzend möglich)
- TPO (Thyreoperoxidase), TG (Thyreoglobulin), TRAK (Thyreostimulierendes-Hormon-Rezeptor-Autoantikörper) und ANA (antinukleäre AK; jeweils im Serum)

Im zweiten Schritt (bei negativem Screening und bei begründetem Verdacht) können AK gegen folgende Antigene ergänzt werden:

- GABA α -R, DPPX („dipeptidyl-peptidase-like protein 6“), mGluR5 (metabotroper Glutamatrezeptor 5), Neurexin-3-alpha, IgLON5 (neuronales Zelladhäsionsprotein), Glycin-R (jeweils im Serum und Liquor)
- Bei ANA-Nachweis: AK gegen dsDNA (Doppelstrang-DNA) bzw. ENA (extrahierbare nukleäre Antigene)-Differenzierung, ggf. Komplementdiagnostik (CH50, C3, C4, C3d); ANCA (antineutrophile zytoplasmatische AK, ggf. Spezifizierung für MPO [Myeloperoxidase] und PR3 [Proteinase 3]), Antiphospholipid-AK (Anti- β -Glykoprotein-I-AK, Anticardiolipin-AK, Lupus-Antikoagulans; jeweils im Blut)

Mittels IF-Suchtests auf Hirnschnitten von Nagetieren (sog. Gewebetests) lassen sich auch bisher unbekannte AK entdecken.

Erweiterte Anamnese

Im Rahmen der neuropsychiatrischen Anamnese sollte auf eine Prädisposition für immunologische Systemerkrankungen geachtet werden. Auch sollten Infektionen und Tumorerkrankungen als Trigger für eine AK-Produktion erfragt werden. Schließlich sollten auch Hinweise auf andere Systemerkrankungen erfasst werden. Im Rahmen der Medikamentenanamnese sollte das Ansprechen bzw. die Wirksamkeit von Antipsychotika erfragt werden [34].

Neurologische und internistische Untersuchung

Es sollte insbesondere auf neu aufgetretene **katatone Symptome**, Dyskinesien, Dysphagien, Myoklonien, Tics, Sprachstörungen oder **fokalneurologische Defizite** geachtet werden. Die internistische Untersuchung sollte helfen, u. a. **fiberhafte Zustände** und autonome Instabilität zu erkennen.

Neuropsychologische Untersuchungen

Zur Objektivierung kognitiver Defizite und zur Verlaufsdiagnostik sollten neuropsychologische Testuntersuchungen erwogen werden. Die entsprechende Diagnostik könnte sich an Standards des etablierten GENERATE-Netzwerkes orientieren (<https://generate-net.de/generate-sops.html>).

Im Rahmen der neuropsychiatrischen Anamnese sollte auf eine Prädisposition für immunologische Systemerkrankungen geachtet werden

Tab. 3 Wichtige organische Differenzialdiagnosen. (Nach [2, 4, 7, 41])

Inflammatorische Differenzialdiagnosen	Nichtinflammatorische Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> – Demyelinisierende ZNS-Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, akute disseminierte Enzephalomyelitis etc.) – ZNS-Infektionen (Neuroborreliose, Neurosyphilis, M. Whipple, Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis, HIV-Enzephalopathie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit etc.) – Andere rheumatologische Erkrankungen (Neurosarkoidose, Neuro-Behçet etc.) – Primäre ZNS-Vaskulitis – Andere immunologische Erkrankungen: Rasmussen-Enzephalitis, CLIPPERS 	<ul style="list-style-type: none"> – Intoxikation (illegale Drogen) – „Inborn errors of metabolism“ (z. B. Niemann-Pick Typ C, akute intermittierende Porphyrrie, Phenylketonurie, Glykogenspeichererkrankungen) – Mitochondriopathien – Schädel-Hirn-Traumata und andere traumatische Schädigungen des Schädels – Basalganglienerkrankungen (Morbus Parkinson, Chorea minor, Morbus Wilson, Pantothenat-Kinase-assoziierte Neurodegeneration, Huntington-Erkrankung etc.) – Endokrinologische Erkrankungen (Morbus Cushing, Steroidbehandlung etc.) – Neoplasien (Gliome, Lymphome, Meningeosis neoplastica etc.) – Toxisch-metabolische Ursachen (Antikonvulsiva; hepatische/urämische Enzephalopathie etc.) – Vitaminedefizienz (B1, Folsäure, B12 etc.) – Epilepsien (Temporallappenepilepsie, iktale/interiktale/postiktale Psychosen, paraepileptische Psychosen etc.) – Vaskulär-hypoxische Schäden (strategische Infarkte etc.) – Neurodegenerativ-demenzielle Syndrome (Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenz, Lewy-Body-Demenz etc.)

CLIPPERS „chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids“, ZNS Zentralnervensystem

Labor- und Liquordiagnostik inklusive AK-Untersuchungen

Hierbei sollte serologisch auf eine bei Anti-LGI1 („leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“-AK häufige vorkommende Hyponatriämie geachtet werden [12]. Die Messung der Schilddrüsen- und rheumatologischen AK ist bisher (noch) nicht für den Liquor etabliert. Das Screening auf AK gegen nichtsynaptische intrazelluläre Antigene und das synaptische intrazelluläre Antigen Amphiphysin sollte im Serum erfolgen. Bei einem positiven Serumbefund kann eine Liquoruntersuchung ergänzt werden. Zwar sind die kommerziellen Testsysteme hierfür nicht zugelassen, aber meist findet sich eine intrathekale AK-Produktion, die die Relevanz des Befundes erhärten kann. AK gegen neuronale Oberflächenantigene und gegen das synaptische intrazelluläre Antigen GAD65 sollten direkt im Liquor und Serum untersucht werden. Bei bis zu 14 % der Patienten mit einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis fanden sich in einer Studie die Anti-NMDA-R-AK lediglich im Liquor [35].

Bei negativem Befund in der AK-Routinediagnostik mit einem Screeningtest kann die Sensitivität in einem spezialisierten Forschungslabor durch einen Gewebetest verbessert werden (▣ **Infobox 1**; [13, 29]). Grenzwertige Befunde (z. B. niedrigtitrige AK nur im Serum) sollten bei suspekter Klinik ebenfalls in einem Speziallabor reevaluiert werden [25].

Die AK-Bestimmung im Serum und Liquor erlaubt die Berechnung von Liquor-Serum-Antikörperindizes für AK gegen intrazelluläre und neuronale Oberflächenantigene (sog. ASIs; Normierung auf den Gesamt-IgG-Quotienten in Liquor/Blut und die Schrankenfunktion). Darüber hinaus sind die Basisparameter des Liquors für differenzialdiagnostische Erwägungen sehr wichtig. Eine **Pleozytose** im Liquor oder liquorspezifische oligoklonale Banden (OKBs) geben wichtige Hinweise auf einen Entzündungsprozess im Zentralnervensystem (ZNS). Anhand der Höhe der Pleozytose sind autoimmune und erregerbedingte Entzündungen meist abgrenzbar [36]. Der **Albuminquotient** ist Goldstandard für die Beurteilung der Blut-Liquor-Schranken-Funktion.

▣ **Infobox 2** macht einen Vorschlag zur zweistufigen AK-Diagnostik. Für die zweite Stufe sollte Liquormaterial aufbewahrt werden. Der zweite Schritt der AK-Diagnostik kann aus bei 4 °C gekühltem Liquor noch mindestens 4 bis 6 Wochen lang erfolgen, alternativ kann das Biomaterial bei –80 °C tiefgefroren werden.

Elektroenzephalographie

Die sensitivste, wenngleich wenig spezifische, apparative Methode in der Diagnostik von AEs ist das EEG [14, 38]. EEG-Pathologien sind nach einem aktuellen Konsensusartikel eines der **bestätigenden Kriterien** für eine limbische Enzephalitis [7]. Aus Sicht der Autoren sollten

AK gegen neuronale Oberflächenantigene und gegen GAD65 sollten direkt im Liquor und Serum untersucht werden

Die AK-Bestimmung im Serum und Liquor erlaubt die Berechnung von Liquor-Serum-Antikörperindizes

Die sensitivste, wenngleich wenig spezifische, apparative Methode in der Diagnostik von AEs ist das EEG

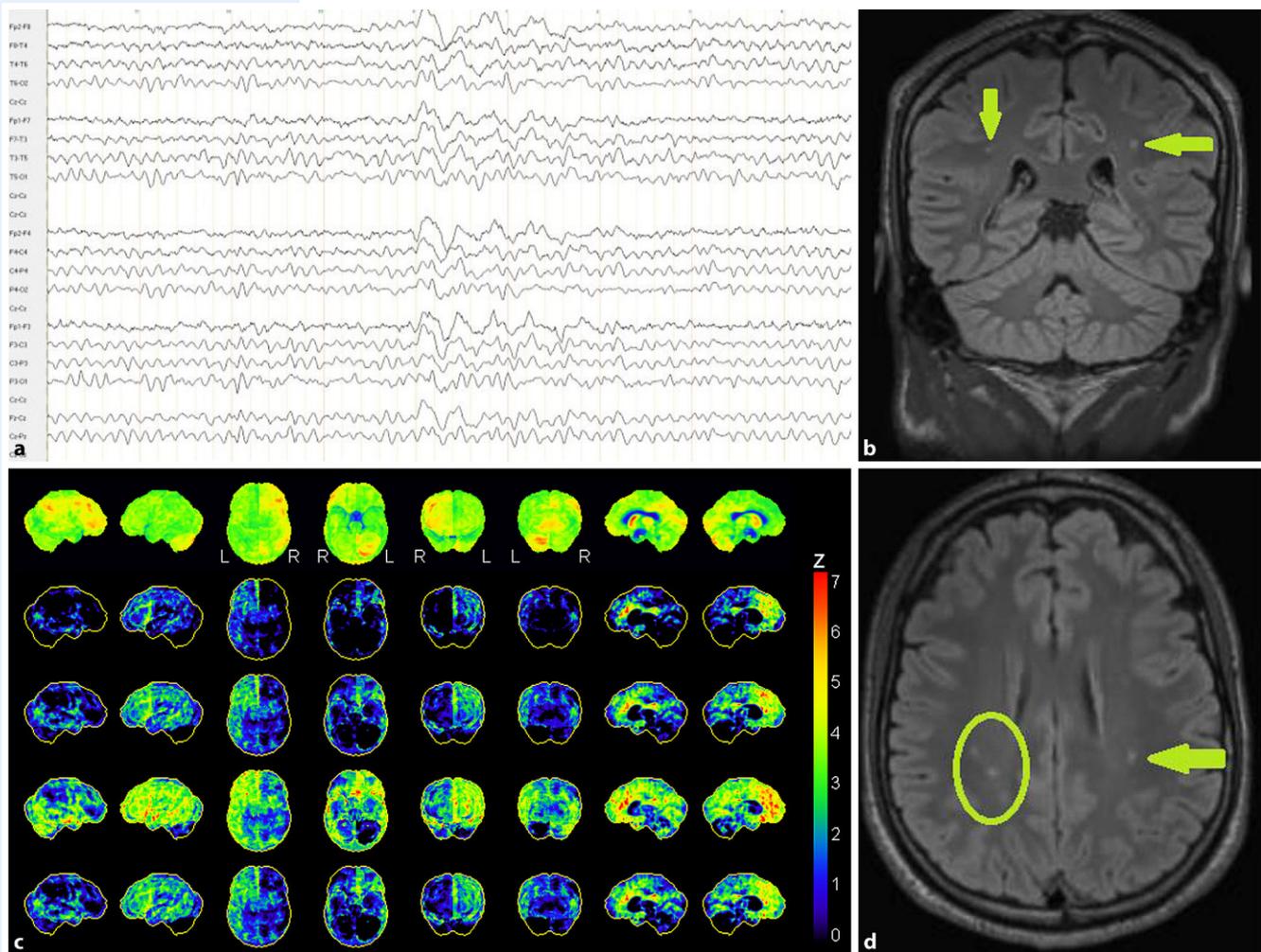


Abb. 2 ▲ Exemplarische Elektroenzephalographie (EEG)-, Magnetresonanztomographie (MRT)- und Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)-Befunde. Der EEG-Befund (a) zeigt frontal betonte, generalisierende, intermittierende Delta-Verlangsamungen bei einer Patientin mit paranoid-halluzinatorischer Symptomatik im Rahmen einer steroidresponsiven Hashimoto-Enzephalopathie [9]. Die MRT-Abbildungen des Neurokraniums (b, d) zeigen disseminierte Marklagerläsionen bei einem jungen Patienten mit psychotischen und Zwangssymptomen bei neuropsychiatrischem systemischem Lupus erythematoses [10]. Der FDG-PET-Befund (c) zeigt einen diffusen, v. a. linkshemisphärischen FDG-PET-Hypometabolismus bei einer Patientin mit katatoner Symptomatik bei Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor-Enzephalitis [11]

deshalb niederschwellig (idealerweise bereits vor Beginn einer Psychopharmakotherapie) EEG-Untersuchungen durchgeführt werden (■ Abb. 2).

Bildgebung

Die MRT-Diagnostik zeigt bei limbischen Enzephalitiden meist mesiotemporale Hyperintensitäten in den T2- bzw. FLAIR („fluid attenuated inversion recovery“)-Sequenzen [39]. Bei AEs mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene kann das MRT trotz schwerer Klinik auch unauffällig sein, was diagnostisch besonders bedeutsam ist [38, 39].

Bei unklarer Befundlage kann bei spezifischen Fragestellungen eine FDG-PET-Untersuchung erwogen werden. Verglichen mit dem MRT zeigte das FDG-PET wahrscheinlich eine höhere Sensitivität für entzündliche Veränderungen [40]. Bei unklaren Fällen sollte im Verlauf ein erneutes MRT erfolgen, wenn das initiale unauffällig war und weiterhin der Verdacht auf eine AE besteht.

Bei AEs mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene kann das MRT trotz schwerer Klinik unauffällig sein

Verglichen mit dem MRT zeigte das FDG-PET wahrscheinlich eine höhere Sensitivität für entzündliche Veränderungen

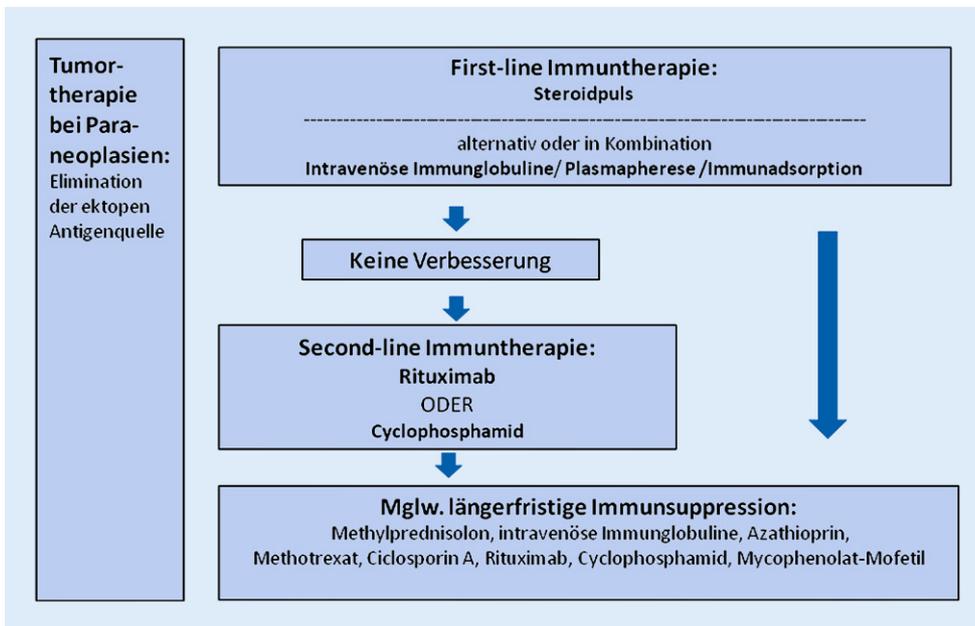


Abb. 3 ▲ Therapeutische Möglichkeiten bei Autoimmunenzephalitiden (AEs). Das hier dargestellte Schema dient zur Orientierung für AEs mit etablierten antineuronalen Antikörpern [13, 25, 29, 42, 44]. Im Einzelfall sind aber je nach vorliegendem Antikörper Besonderheiten zu beachten

Tumorscreening

Beim Nachweis antineuronaler AK sollte eine Tumorsuche erwogen werden. Das konkrete diagnostische Prozedere bei der Tumorsuche hängt von dem jeweiligen AK und der davon abhängigen vermuteten Tumorlokalisation ab (■ Tab. 1) und erfolgt nach der tumorspezifischen Standarddiagnostik.

Differenzialdiagnostik

Primäre Psychosen müssen nicht nur von sekundären AK-vermittelten AEs, sondern auch von Intoxikationen, anderen inflammatorischen (z. B. viralen Enzephalitiden, Neurosarkoidose, Neuroborreliose) und nichtinflammatorischen (u. a. metabolischen, epileptischen, paraepileptischen, vaskulären) ZNS-Erkrankungen abgegrenzt werden. ■ Tab. 3 gibt einen Überblick über die wichtigsten organischen Differenzialdiagnosen [2, 4, 7, 41].

Therapeutische Erfahrungen und Überlegungen

Bei der Behandlung von AEs stehen neben den klassischen symptomatischen Therapieansätzen (antipsychotisch, antikonvulsiv, sedierend) primär kausale Therapiemöglichkeiten (Tumorbehandlung, Immuntherapien) zur Verfügung.

Zur symptomatischen Behandlung psychotischer Symptome sind atypische (besser als typische) Antipsychotika geeignet, da das Risiko für das Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen bei Patienten mit AEs erhöht ist [29, 34].

Die immunsuppressive Behandlung sollte multidisziplinär erfolgen [29]. Da kontrollierte Therapiestudien bisher noch nicht vorliegen, erfolgen immunsuppressive Behandlungen bisher off-label im Sinne individueller Therapievorsuche [13].

Die Therapie der Wahl bei paraneoplastischen und nichtparaneoplastischen diagnostisch gesicherten AEs sind hochdosierte Steroide (z. B. 500–1000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage; ■ Abb. 3), die auch im psychiatrischen Setting relativ einfach eingesetzt werden können [4, 9, 29, 42]. Auf eine steroidinduzierte Manie oder Psychose muss geachtet werden [43]. Alternativ oder ergänzend können basierend auf bisherigen Erfahrungen auch **intravenöse Immunglobu-**

Beim Nachweis antineuronaler AK sollte eine Tumorsuche erwogen werden

Primäre Psychosen müssen von Intoxikationen und anderen ZNS-Erkrankungen abgegrenzt werden

Hochdosierte Steroide sind die Therapie der Wahl bei gesicherten Autoimmunenzephalitiden

Eskalationstherapien („second line“) sind Rituximab oder Cyclophosphamid

Rezidive werden meist analog zur Ersttherapie behandelt

Bei paraneoplastischen Syndromen steht neben immunmodulierenden Verfahren die Tumorbehandlung im Mittelpunkt

Die Häufigkeit klassischer, rein psychotischer Manifestationen von AEs ist noch nicht klar abzusehen

Die Erstellung kumulativer Fallsammlungen stellt einen nächsten wichtigen Forschungsschritt dar

line (z. B. 0,4 g/kgKG über 3–5 Tage) oder die **Plasmapherese/Immunadsorption** als First-line-Behandlung erwogen werden [7, 13, 25, 29, 42, 44].

Für die Eskalationstherapien („second line“) werden Rituximab (z. B. 1000 mg absolut an Tag 0 und 14 oder 375 mg/m² Körperoberfläche pro Woche für insgesamt 4 Wochen) oder Cyclophosphamid (500–750 mg/m² monatlich) diskutiert [7, 13, 25, 29, 42, 44], wobei die Behandlung mit Cyclophosphamid bei den überwiegend jungen Patienten und Kindern angesichts der relevanten Keimzellschädigung zunehmend zurückhaltend angewendet wird. Stattdessen entwickelt sich Rituximab zunehmend zur Erstlinientherapie [7].

Die meisten Patienten mit AEs werden nicht längerfristig mit oralen Steroiden oder Immunsuppressiva behandelt [25]. Wird eine Rückfallprophylaxe notwendig, dann können „Steroidsparer“ wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat erwogen werden [13, 42]. Rezidive werden meist analog zur Ersttherapie behandelt [25]. Je nach AK haben sich teilweise leicht unterschiedliche Vorgehensweisen etabliert (Patienten mit limbischer Enzephalitis durch Anti-LGI1-AK respondieren z. B. besser auf Steroide als Betroffene mit Anti-NMDA-R-Enzephalitis [7]), die hier nicht im Detail abgehandelt werden können.

Bei paraneoplastischen Syndromen steht neben immunmodulierenden Verfahren die Tumorbehandlung im Mittelpunkt. Sie verfolgt das Ziel, die den Autoimmunprozess aufrechterhaltende ektope Antigenquelle auszuschalten. Die onkologische Behandlung richtet sich dabei nach der jeweiligen Tumorentität, nicht nach dem neuropsychiatrischen Syndrom [13]. Das Therapieansprechen hängt vom AK-Typ ab, eine frühe Behandlung hat sich als prognoseverbessernd herausgestellt [38]. Für die Anti-NMDA-R-Enzephalitis konnte unter Erstlinientherapie bzw. Tumorresektion eine Verbesserung bei 53 % der Patienten nach 4 Wochen gezeigt werden, 97 % dieser Patienten hatten ein gutes Outcome nach 24 Monaten. Von den 47 % Nonrespondern erhielten 57 % eine Eskalationsbehandlung. Darunter hatten 78 % ein gutes Outcome nach 24 Monaten. Insgesamt 12 % der Patienten mit einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis hatten ein Rezidiv innerhalb 24 Monaten [38]. Oft bleibt jedoch eine dysexekutive Symptomatik (mit z. B. Reizüberflutung oder kognitiven Defiziten) über Monate bis Jahre nach der Behandlung bestehen.

Ausblick

Die AEs stellen für die Psychiatrie ein spannendes neues Forschungsfeld dar, welches mit unmittelbaren positiven therapeutischen Konsequenzen für betroffene Patienten einhergeht. Die beeindruckenden Therapieerfolge in Einzelfällen wecken bei Ärzten wie Patienten große Hoffnungen, die aber nicht darüber hinweg täuschen sollten, dass es sich bei den AEs insgesamt aller Wahrscheinlichkeit nach um eine, wenn auch relevante, so doch wohl eher kleine Untergruppe von Menschen mit psychotischen, schizophreniformen Störungen handeln wird [45]. Die genaue Häufigkeit und damit klinische Relevanz klassischer, rein psychotischer Manifestationen von AEs ist noch nicht klar abzusehen. Dass sich entsprechende rein psychiatrische klinische Bilder als Folge solcher AEs in bestimmten Fällen ergeben können, ist dagegen für die meisten hier diskutierten Subtypen kasuistisch abgesichert.

Die neue S3-Leitlinie Schizophrenie beinhaltet nun auch Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen [33]. Die Erstellung kumulativer Fallsammlungen stellt den nächsten wichtigen Forschungsschritt dar. Das GENERATE-Netzwerk (German Network for Research on Autoimmune Encephalitis) betreibt seit mehreren Jahren ein Register und Biobanken für neurologische AEFälle (<https://generate-net.de/>). Als Teilprojekt wurde die GENERATE-Psych-Datenbank zur anonymen Sammlung von Patientenfällen mit AEs und psychiatrischer Symptomatik ins Leben gerufen. Zur Etablierung eines besseren Verständnisses von Epidemiologie, Symptomatologie

Infobox 3 Nützliche Links

- GENERATE (GERman NETwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis): <https://generate-net.de/>
- S1-Leitlinie zu „Immunvermittelten Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN): <https://www.dgn.org/leitlinien/2396-ll-32-2012-immunvermittelte-erkrankungen-der-grauen-zns-substanz-sowie-neurosarkoidose>
- S3-Leitlinie „Schizophrenie“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>

und insbesondere der geeigneten Therapie ist die Meldung von Patienten in Deutschland sehr wichtig. Die Ansprechpartner der GENERATE-Psych-Datenbank stehen gerne für Rückfragen zur Verfügung (psy.generate-database@uniklinik-freiburg.de).

Zukünftige prospektive AK-Prävalenzstudien sollten multimodal erfolgen und auch Liquoruntersuchungen, AK-Bestimmungen im Liquor, EEG, Bildgebung und neuropsychologische Testungen bei seropositiven Patienten beinhalten.

Fazit für die Praxis

- Die Antikörper(AK)-Messungen sollten für etablierte antineuronale AK gegen Oberflächenantigene (NMDA-R, CASPR2, LGI1, AMPA-R, GABA_B-R) und GAD65 im Serum und Liquor erfolgen.
- Eine psychotische Symptomatik wurde am häufigsten im Rahmen von Autoimmunenzephalitiden (AEs) mit Anti-NMDA-R, CASPR2, LGI1, AMPA-R und GAD65-R-Antikörpern sowie einigen systemischen Antikörpern (Anti-TPO-, -TG-AK und ANAs) beobachtet.
- Die Interpretation positiver Antikörperbefunde sollte immer im Kontext des klinischen Syndroms und der apparativen Zusatzbefunde erfolgen.
- Die Liquordiagnostik und das EEG sind die sensitivsten Methoden zur Detektion autoimmunentzündlicher Prozesse, das MRT kann auch unauffällig sein.
- Immunsuppressive Behandlungsversuche im Sinne individueller Heilversuche beinhalten Steroide, Plasmapherese/Immunadsorption, intravenöse Immunglobuline („first line“) und Rituximab bzw. Cyclophosphamid („second line“).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst

Sektion für experimentelle Neuropsychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Hauptstr. 5, 79104 Freiburg, Deutschland
tebartzvanelst@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **L. Tebartz van Elst:** Finanzielle Interessen: verschiedene DFG-Projekte mit unmittelbarem oder mittelbarem Bezug zur Fragestellung der Artikel. Honorare für Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge und Workshops zu den Themenbereichen „Organische psychische Störungen“, „Differenzialdiagnose psychotischer Störungen“, „Autismus-Spektrum-Störungen und andere Entwicklungsstörungen“ inklusive der Finanzierung anfallender Reisekosten und Übernachtungen. Nichtfinanzielle Interessen: Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg; Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Leiter der Sektion Experimentelle Neuropsychiatrie; Mitglied der DGPPN und Vorstandsmitglied der Wissenschaftlichen Gesellschaft Autismus-Spektrum; Leiter des Referats Neuropsychiatrie der DGPPN. **K. Bechter:** Finanzielle Interessen: EU-Projekt Mood Stratification (Personal, Geräte); Nachlass Prof. Gerd Huber, Bonn/Stuttgart (in persönlicher Verfügung für Forschungsprojekte); Margarete Ammon Stiftung (in persönlicher Verfügung für Forschungsprojekte); DFG, Stiftung Immunität und Seele/München, Bezirkskliniken Schwaben, Lundbeck GmbH/Otsuka Pharma GmbH, Janssen Cilag GmbH, Grifols Deutschland GmbH + Trommsdorff Arzneimittel, Lilly Deutschland GmbH, Servier Deutschland GmbH (finanzielle Unterstützung für Organisation 13th, 14th Psychoimmunology Experts Meetings 2016, 2018). 8th MBI-Symposium Taichung/Taiwan November 2018, Universität Taichung; International Neuropsychiatric Pula Congresses 2013–18, Kongressorganisation; Alzheimer-Symposium Crans Montana 2018, Kongressorganisation; Fortbildungsveranstaltung Zürich, Juni 2018, Forum für medizinische Fortbildung – FomF, Ahornstrasse 2, 6300 Zug; 18th Kongress für Integrative Medizin, Kos, Mai 2018; Kongressorganisation; Kick-off meeting EU-Projekt Mood Stratification, Rotterdam, 2018. Nichtfinanzielle Interessen: Im Ruhestand seit November 2015, zuvor Chefarzt der Abteilung Psychosomatik des Bezirkskrankenhauses Günzburg, der Abt. Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm; seit 2018 Minijob-Anstellung Universität Ulm für Leitung EU-Forschungsprojekt Mood Stratification, Abt. Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm; Mitglied DGPPN und DGBP (Referatsleiter Liquorforschung), PsychoNeuroImmunology Research Society (PNIRS) u. a.; Editor-in-Chief für Neurology, Psychiatry & Brain Research, Elsevier Journals; Co-Chair der Section Immunology & Psychiatry der WPA; Kuratoriumsmitglied der INPC-Kongresse Pula, Kroatien; Guest Editor Frontiers Psychiatry, Co-Editor Frontiers Psychosomatics; Privatambulanz. **H. Prüss:** Finanzielle Interessen: Vortragshonorare für Roche, Euroimmun, Fresenius. Nichtfinanzielle Interessen: Neurologie an einem Universitätsklinikum in Berlin, Arbeitsgruppenleiter am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Mitglied DGN, DGKN, BGPN; Vorstandsmitglied des Autoimmunenzephalitis-Netzwerkes GENERATE. **A. Hasan:** Finanzielle Interessen: Honorare für Beratungstätigkeit und Vorträge von Janssen, Otsuka und Lundbeck. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Land Bayern, Verhaltenstherapeut, Mitherausgeber S3-Leitlinie Schizophrenie, Herausgeber WFSBP (Federation of Societies of Biological Psychiatry)-Leitlinie Schizophrenie. **J. Steiner:** Finanzielle Interessen:

Honorare für Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge und Workshops zu den Themenbereichen „Autoimmunenzezephalitis“, „Differentialdiagnose psychotischer Störungen“ inklusive der Finanzierung anfallender Reisekosten und Übernachtungen durch die Firma Janssen-Cilag Deutschland. Nichtfinanzielle Interessen: Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Magdeburg; Stellvertretender Ärztlicher Direktor, Leiter des Labors Translationale Psychiatrie; Mitglied der DGPPN und DGBP; Leiter des Referats Psychoimmunologie der DGBP. **F. Leyboldt:** Finanzielle Interessen: Beratertätigkeiten/Vortragshonorare von Biogen, Grifols, Teva, Roche, Merck, Fresenius. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Mitarbeiter eines akademischen Institutes, welches Antikörperdiagnostik durchführt. **D. Endres:** Finanzielle Interessen: Forschungsförderung im Rahmen des „RiSC – Research Seed Capital“-Programmes (7100014101), durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; EN 1230/2-1) und durch die Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Förderprogramm „Klinische Studien 2019“, Berta-Ottenstein-Programm). Nichtfinanzielle Interessen: Funktionsoberarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg; Mitglied bei der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)/World Psychiatric Association (WPA), der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN) und von GENERATE.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Owen M, Sawa A, Mortensen P (2016) Schizophrenia. *Lancet* 388(10039):86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Tebartz van Elst L (2017) Vom Anfang und Ende der Schizophrenie: Eine neuropsychiatrische Perspektive auf das Schizophrenie-Konzept. Kohlhammer, Stuttgart
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61(1):25–36
- Tebartz van Elst L, Stich O, Endres D (2015) Depressionen und Psychosen bei immunologischen Enzephalopathien. *Psych Up2date* 9(05):265–280
- Herken J, Prüss H (2017) Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry* 8:25. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00025>
- Endres D, Bechter K, Prüss H et al (2019) Autoantikörper-assoziierte schizophreiforme Psychosen – Klinische Symptomatik. *Nervenarzt* 90(5):547–563
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15(4):391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Al-Diwani A, Pollak TA, Langford AE et al (2017) Synaptic and neuronal autoantibody-associated psychiatric syndromes: Controversies and hypotheses. *Front Psychiatry* 8:13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00013>
- Endres D, Perlov E, Riering AN et al (2017) Steroid-responsive chronic schizophreniform syndrome in the context of mildly increased antithyroid peroxidase antibodies. *Front Psychiatry* 8:64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00064>
- Lüngen EM, Maier V, Venhoff N et al (2019) Systemic lupus erythematosus with isolated psychiatric symptoms and antinuclear antibody detection in the cerebrospinal fluid. *Front Psychiatry* 10:226. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00226>
- Endres D, Perlov E, Stich O et al (2015) Hypoglutamatergic state is associated with reduced cerebral glucose metabolism in anti-NMDA receptor encephalitis: A case report. *BMC Psychiatry* 15:186. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0552-4>
- Dalmau J, Geis C, Graus F (2017) Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 97(2):839–887. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>
- Stich O, Rauer S (2014) Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis. *Nervenarzt* 85(4):485–498. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4030-x> (quiz 499–501)
- Laurent C, Capron J, Quillerou B et al (2016) Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SRE-AT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 15(12):1129–1133. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.008>
- Hufschmidt A, Lücking C, Rauer S (2013) *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M et al (2017) DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 88(14):1340–1348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003796>
- Honorat J, Komorowski L, Josephs K et al (2017) IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(5):e385. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000385>
- Oldham M (2017) Autoimmune encephalopathy for psychiatrists: When to suspect autoimmunity and what to do next. *Psychosomatics* 58(3):228–244. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.02.014>
- Prüss H (2013) Neuroimmunology: New developments in limbic encephalitis. *Aktuelle Neurol* 40:127–136. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1337973>
- Kreye J, Wenke NK, Chayka M et al (2016) Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain* 139(Pt 10):2641–2652
- Bien CG, Bauer J (2013) Pathophysiology of antibody-associated diseases of the central nervous system. *Nervenarzt* 84(4):466–470. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3606-6>
- Kovac S, Alferink J, Ahmetspahic D et al (2018) Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Nervenarzt* 89(1):99–112.

- <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0405-0>
23. Prüss H, Höltje M, Maier N et al (2012) IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology* 78(22):1743–1753. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258300d>
 24. Castillo-Gómez E, Oliveira B, Tapken D et al (2017) All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry* 22(12):1776–1784. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.125>
 25. Lewerenz J, Jarius S, Wildemann B et al (2016) Autoantibody-associated autoimmune encephalitis and cerebellitis: Clinical presentation, diagnostic work-up and treatment. *Nervenarzt* 87(12):1293–1299
 26. Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J (2015) Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 1338:94–114. <https://doi.org/10.1111/nyas.12553>
 27. Endres D, Dersch R, Hochstuhl B et al (2017) Intrathecal thyroid autoantibody synthesis in a subgroup of patients with schizophreniform syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 29(4):365–374. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16110296>
 28. Najjar S, Steiner J, Najjar A et al (2018) A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: The concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation* 15(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1067-y>
 29. Steiner J, Prüß H, Köhler S (2018) Autoimmune encephalitis with psychotic symptoms: Diagnostics, warning signs and practical approach. *Nervenarzt* 89(5):530–538. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0499-z>
 30. Dahm L, Ott C, Steiner J et al (2014) Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 76(1):82–94. <https://doi.org/10.1002/ana.24189>
 31. Hammer C, Stepniak B, Schneider A et al (2014) Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 19(10):1143–1149. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.110>
 32. Lennox BR, Palmer-Cooper EC, Pollak T et al (2017) Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: A case-control study. *Lancet Psychiatry* 4(1):42–48. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30375-3)
 33. DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitlinien-gruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>. Zugriffen: 26.05.2019
 34. Lejuste F, Thomas L, Picard G et al (2016) Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3(5):e280. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000280>
 35. Gresa-Arribas N, Titulaer M, Torrents A et al (2014) Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol* 13(2):167–177. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
 36. Prüss H (2015) Antibody diagnostics for suspected autoimmune encephalitis. *Arthritis Rheuma* 35:110–116
 37. Jézéquel J, Rogemond V, Pollak T et al (2017) Cell- and single molecule-based methods to detect anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in patients with first-episode psychosis from the OPTiMiSE project. *Biol Psychiatry* 82(10):766–772. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.015>
 38. Titulaer MJ, McCracken L, Gabi-londo I et al (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 12(2):157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
 39. Heine J, Prüss H, Bartsch T et al (2015) Imaging of autoimmune encephalitis—Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309:68–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.037>
 40. Baumgartner A, Rauer S, Mader I et al (2013) Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: Correlation with autoantibody types. *J Neurol* 260(11):2744–2753. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7048-2>
 41. Tebartz van Elst L, Perlov E (2013) Epilepsie und Psyche. Psychische Störungen bei Epilepsie – Epileptische Phänomene in der Psychiatrie. Kohlhammer, Stuttgart
 42. Borisow N, Prüss H, Paul F (2013) Therapeutic options for autoimmune encephalomyelitis. *Nervenarzt* 84(4):461–465. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3608-4>
 43. Gable M, Depy D (2015) Sustained corticosteroid-induced mania and psychosis despite cessation: A case study and brief literature review. *Int J Psychiatry Med* 50(4):398–404. <https://doi.org/10.1177/0091217415612735>
 44. McKeon A (2013) Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurohospitalist* 3(2):53–64. <https://doi.org/10.1177/1941874412453339>
 45. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR et al (2018) Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 83(1):166–177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Folgende Autoantikörpertypen sind am wenigsten mit schizophrenen Psychosen vergesellschaftet:

- Antineuronale Antikörper gegen Zelloberflächenantigene
- Antineuronale Antikörper gegen nicht-synaptische intrazelluläre Antigene
- Antineuronale Antikörper gegen synaptische intrazelluläre Antigene
- Antikörper gegen Pankreasgewebe
- Antikörper gegen Schilddrüsengewebe

? Welche Aussage zu Anti-NMDA-R(N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor)-Antikörpern ist richtig?

- Sie zeigen überhaupt keine Tumorassoziation.
- Sie haben sicher keine direkte pathogene Bedeutung.
- Die Immunglobulin(Ig)G-Anti-NMDA-R-Antikörper führen zu einer Phagozytose bzw. Internalisierung der NMDA-Rezeptoren.
- IgA- und IgM-Antikörper gegen GluN1 (NR1a) sind nach aktuellem Wissensstand pathophysiologisch definitiv ohne Bedeutung.
- Trigger für eine Antikörperproduktion sind bis heute überhaupt keine bekannt.

? Welche Aussage zu den „Stiff-Person-Spektrum-Antikörpern“ ist richtig?

- Anti-GAD-AK sind gegen die Glutamat-Decarboxylase – also das Enzym für die intrazelluläre γ -Amino-Buttersäure(GABA)-Produktion – gerichtet.
- Hierunter werden Anti-NMDA-R (N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor), Anti-VGKC(Voltage Gated Potassium (Kalium) Channel)- und GAD65(Glutamat-

Decarboxylase 65)-Antikörper verstanden.

- Anti-GAD65-Antikörper treten meist paraneoplastisch auf.
- Anti-Amphiphysin-Antikörper treten meist idiopathisch auf.
- Eine intrathekale Antikörpersynthese tritt trotz einer Hirnbeteiligung nie auf.

? Welche allgemeine Aussage zu Autoantikörpern ist richtig?

- Antikörper gegen Zelloberflächenantigene binden u. a. an synaptische Rezeptoren. Dadurch könnten pathogene Antikörper zu einer Funktionsstörung führen.
- Die Schilddrüsenantikörpertiter korrelierten in bisherigen Untersuchungen ganz eindeutig mit der Symptomausprägung bei Patienten mit Hashimoto-Enzephalopathie.
- Antikörper gegen nichtsynaptische intrazelluläre Antigene (z. B. Ma2, Yo, Ri) treten typischerweise idiopathisch auf.
- Eine Kreuzreaktivität von Anti-dsDNA(Anti-Doppelstrang-DNA)-Antikörpern mit Hirngewebe besteht sicher nicht.
- Antikörper gegen Zelloberflächenantigene (z. B. NMDA-R [N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor], LGI1 [„leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“]) sind nicht mit psychotischen Symptomen vergesellschaftet.

? Welche Aussage zu spezifischen Antikörpern ist richtig?

- Anti-IgLON5(neuronales Zelladhäsionsprotein)-Antikörper führen klassischerweise zum Stiff-Person-Syndrom.
- Anti-GABA_B-R(γ -Amino-Buttersäure-Rezeptor B)-Antikörper sind nicht mit epileptischen Anfällen assoziiert.
- Hochtitrige, intrathekale Anti-GAD65(Glutamat-Decarboxylase 65)-Antikörper können mit Symptomen wie Anfällen, einer Ataxie und psychotischen Symptomen assoziiert sein.
- Anti-LGI1 („leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“)-Antikörper-positive Patienten leiden typischerweise unter der Trias kognitive Defiziten, Hyperplexie und Diarrhö.
- Anti-TPO(Thyreoperoxidase)-Antikörper sind meist assoziiert mit Mammakarzinomen oder kleinzelligen Bronchialtumoren.

? Ein junger Patient mit akut einsetzender polymorpher Psychose, katatonen Symptomen und epileptischen Anfällen stellt sich bei Ihnen vor. Sie führen eine ausführliche Anamnese durch und ordnen eine breite organische Ausschlussdiagnostik an. Dabei gilt es Folgendes zu beachten:

- Die EEG-Untersuchung ist hoch spezifisch für die Detektion von Autoimmunenzephalitiden.
- Die EEG-Untersuchung ist eine sensitive, aber wenig spezifische, apparative Methode zur Detektion von Autoimmunenzephalitiden.
- Bei einer unauffälligen MRT-Untersuchung des Gehirns kann eine autoimmun-entzündliche Genese praktisch ausgeschlossen werden.

- Anamnestisch können sicher keine Hinweise auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranken-Funktion gewonnen werden.
 - Für die Diagnostik der Anti-NMDA-R(N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor)-Enzephalitis hat sich die Antikörperbestimmung aus dem Liquor nicht als sensitiver herausgestellt.
- ? Welche Aussage zur Messung anti-neuronaler Antikörper gegen Oberflächenantigene (z. B. Anti-NMDA-R[N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor]-Antikörper) ist richtig?**
- Mittels sog. Biochip-Assays lassen sich vor allem auch bisher unbekannte Antikörper entdecken.
 - Mittels Immunfluoreszenz-Suchtests auf Hirnschnitten von Nagetieren (sog. Gewebetests) lassen sich auch bisher unbekannte Antikörper entdecken.
 - Zellbasierte biologische Assays mit lebenden Zellen zielen lediglich darauf ab, bisher unbekannte Antikörper zu entdecken.
 - ELISA-Tests zielen lediglich darauf ab, bisher unbekannte Antikörper zu entdecken.
 - Zellbasierte biologische Assays werden im klinischen Alltag bisher viel häufiger eingesetzt als die sog. Biochip-Assays.
- ? Sie haben klinisch den Verdacht, dass sich hinter der psychotischen Symptomatik Ihres Patienten eine Autoimmunenzephalitis verbergen könnte und planen nun eine multimodale Diagnostik. Was müssen Sie bei der Antikörperdiagnostik beachten?**
- Anti-NMDA-R(N-Methyl-D-Aspartat-Glutamat-Rezeptor)-Antikörper sollten lediglich im Serum untersucht werden.
 - Die Messung von Anti-GAD65(Glutamat-Decarboxylase 65)-Antikörpern im Liquor ist bislang nicht etabliert.
 - Bei erhöhten ANA(antinukleäre Antikörper)-Titern entfällt eine ENA (extrahierbare nukleäre Antigen)-Differenzierung bzw. Messung der Anti-dsDNA(Anti-Doppelstrang-DNA)-Antikörper.
- Die Messung von Liquor-Serum-Antikörperindizes (den sog. ASIs) macht bei antineuronalen Antikörpern keinen Sinn.
 - Antikörper gegen etablierte neuronale Oberflächenantigene (z. B. NMDA-R, CASPR2 [„contactin associated protein 2“], LGI1 [„leucine-rich, glioma-inactivated protein 1“], AMPA-R [α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propion-Säure-Rezeptor]) sollten im Idealfall in Liquor und Serum gescreent werden.
- ? Ein junger Patient mit hochtitrigen antineuronalen Antikörpern im Liquor, auffälligem EEG-Befund, entzündlichem Liquorsyndrom und Enzephalitischezeichen im MRT des Neurokraniums soll nach Ausschluss anderer Ursachen immunsuppressiv behandelt werden. Bezüglich therapeutischer Überlegungen gilt zu beachten:**
- Zur symptomatischen Behandlung psychotischer Symptome sind typische Antipsychotika sicher besser geeignet als atypische Antipsychotika.
 - Die immunsuppressive Behandlung sollte im Idealfall multidisziplinär erfolgen.
 - Über steroidinduzierte Nebenwirkungen (z. B. Manie) muss nicht aufgeklärt werden.
 - Immunsuppressive Behandlungen sekundärer schizophrener Psychosen sind nicht off-label, da sie in der Leitlinie zur Schizophrenie der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) detailliert genannt werden.
 - Die onkologische Behandlung richtet sich bei paraneoplastischen Prozessen ausschließlich nach dem neuropsychiatrischen Syndrom und nicht nach der jeweiligen Tumorentität.
- ? Welche Aussage zur Therapie von Autoimmunenzephalitiden trifft zu?**
- First-line-Immuntherapien sind Azathioprin und Cyclophosphamid.
 - Als Eskalationstherapien („second line“) dienen vor allem hochdosierte intravenöse Steroide.
 - Die Plasmapherese ist als praktisch nebenwirkungsfreie Behandlung grundsätzlich einer Steroidtherapie als First-line-Therapie vorzuziehen.
 - Bei paraneoplastischen Syndromen stehen ausschließlich immunsuppressive Verfahren im Mittelpunkt.
 - Steroide gehören zu den First-line-Immuntherapien.