

ZOOM: IMMUNOPSYCHIATRIE

Detektion von autoimmun-neuroinflammatorischen Prozessen

Autorinnen/Autoren: Katharina von Zedtwitz¹, Alexander Rau², Joachim Brumberg³, Katharina Domschke^{1,4}, Ludger Tebartz von Elst¹, Harald Prüss^{5,6*}, Dominique Endres^{1*}
¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
² Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
³ Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
⁴ Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Standort Berlin/Potsdam.
⁵ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin.
⁶ Experimentelle Neurologie und Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin.
 *geteilte Letztautorenschaft

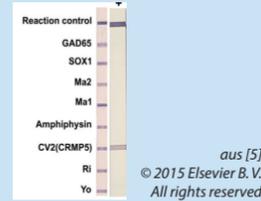
HINTERGRUND

- Paraneoplastische limbische Enzephalitis (LE) seit 80er Jahren bekannt
- 2007 Erstbeschreibung NMDA-R Enzephalitis, initial ca. ¾ der Pat. von Psychiatern gesehen aufgrund begleitender v. a. psychotischer Symptome [1,2]
- Etabliertes Netzwerk: GERman NEtwork for REsearch on AuToimmune Encephalitis (GENERATE)
- Multimodale Diagnostik zeigt bei autoimmunen psychiatrischen Syndromen (APS) meist Auffälligkeiten in mehreren Untersuchungsmodalitäten [1,2,3]

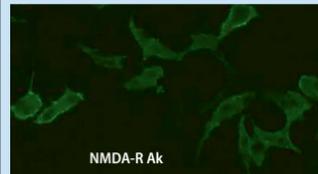
AUTOANTIKÖRPER (AK) DIAGNOSTIK

Kommerziell verfügbar: In der Routine meist eingesetzt

Immunblots zur Detektion von paraneopl. Ak gegen intrazelluläre Antigene [5] → Genaue Detektion von Zielantigenen, können falsch pos. sein → gewebebasierte Assays zur Bestätigung empfohlen [6]



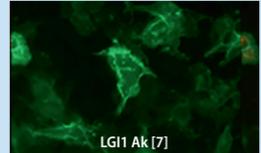
„Fixierte zellbasierte (Biochip) Assays“ für spezifische Ak u. a. gegen Zelloberflächenantigene → Spezifische Detektion von Zielantigenen



„Fixierte gewebebasierte (Biochip) Assays“ zum Ak-Screening auf z. B. Hippocampusgewebe → Können neue Ak detektieren und Hirnbinding anzeigen

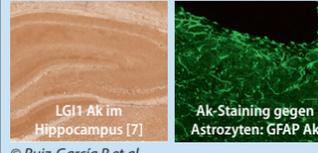
Spezialanalysen in Forschungslaboren: Bei diagnostischen Unklarheiten

„Live-cell-based Assays“ für Ak gegen Zelloberflächenantigene [7] und MOG → Hohe Sensitivität [8]



© Ruiz-García R et al., CC-BY 4.0

Gewebebasierte Assays auf fixiertem Rattenhirngewebe (li) [7]/unfixierten Maushirnschnitten (re) [9]



© Ruiz-García R et al., CC-BY 4.0

Besonderheit: GAD65 Ak Messung auch mittels Radioimmunoassay

LIQUORDIAGNOSTIK [4]

- „Entzündungsmarker“: Zellzahl (Ref.: <5/µL) bei akuter Inflammation; lokale IgA/G/M Synthese (Ref.: <10%), IgG-Index (Ref.: <0,7) und OKBs (Typ 2 + 3 nach Wurster) als Marker für intrathekale Ig Synthese
- „Blut-Liquor-Schrankenstörung“: Proteingehalt (Ref.: <200–500 mg/l, altersabhängig) und Albuminquotient (Ref.: [4+Alter/15]×10⁻³), unspezifische Befunde
- „Reibergramme“: Zeigen Schrankenfunktion und intrathekale Ig-Synthese

MULTIMODALE DIAGNOSTIK

- Blutuntersuchung:** Routinelabor inkl. Elektrolyten (Na↓ bei LGI1 LE?), CK (malignes neurol. Syndrom [MNS]?), CRP (syst. Entz.), Schilddrüsenparameter, ggf. Rheumascreening (u. a. ANAs/ANCAs) etc.
- MRT:** Zur Detektion spez. Muster, aber auch unauffällig bei ca. 2/3 der NMDA-R AE-Fälle [2]; empfohlene Sequenzen: Hochaufgelöste 3D-T1w zur Atrophiedetektion, bestenfalls vor und nach KM-Gabe (alt. ax. post KM); cor. hochaufgelöste T2w; hochaufgelöste Wasser-supprimierte T2w (FLAIR) ax.+cor. (alt. 3D); ax. diffusionsgewichtete und ax. suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI oder T2*)
- EEG:** „Extreme delta-brush“ manchmal bei NMDA-R AE, epileptische/slow-wave-Aktivität (ggf. temporal betont bei LE) [1,2,3], meist unspezifische Enzephalopathiezeichen
- FDG-PET:** Neuro-PET in unklaren Konstellationen hilfreich und ggf. Ganzkörper-PET (je nach Ak) zum Tumor-Ausschluss [1,2,3]

- Liquordiagnostik:** Routineparameter oft mit entz. Liquorsignalen (z. B. leichte Pleozytose mit meist <100 Zellen/µL bei AE [2]); Liquorpathologien sensitivster Marker für den Nachweis von APS, bei ca. 3/4 der Fälle auffällig [3]
- Ak-Diagnostik aus Serum/Liquor:** Gut charakterisierte IgG-Ak gegen neuronale Zelloberflächen (u. a. *AMPA-R*, *CASPR2*, *DPPX*, *D2R*, *GABA-A/B-R*, *Glycin-R*, *IgLON5*, *LGI1*, *mGluR1/5*, *NMDA-R*), intrazelluläre (u. a. *AK5*, *Amphiphysin*, *ARHGAP26*, *CV2(CRMP5)*, *GAD65*, *Hu*, *Yo*, *Ma2/Ta*, *Ri*, *SOX1*, *Zic4*) und gliale Antigene (*AQP4*, *GFAP*, *MOG*) (kursiv geschrieben sind eher häufigere Ak [1]); gewebebasierte Assays können auch neue Ak-Bindungsmuster detektieren [9]; Objektivierung intrathekaler Synthese durch Ak-Indices [10]
- Psychometrische/neuropsychologische Testung:** Zur Objektivierung bzw. Verlaufskontrolle
- Ausschluss anderer Ursachen**

Referenzen: 1. Pollak et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):93-108. 2. Graus et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. 3. Endres et al. Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases. *Psychol Med*. 2022 Apr;52(6):1135-1146. 4. Tumani et al. 51 guidelines „lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis“ (abridged and translated version). *Neurol Res Pract*. 2020 Mar 16;2:8. 5. Sabater et al. Pitfalls in the detection of CV2 (CRMP5) antibodies. *Neuroimmunol*. 2016 Jan 15;29(0):80-3. 6. Ruiz-García et al. Caveats and Pitfalls of SOX1 Autoantibody Testing With a Commercial Line Blot Assay in Paraneoplastic Neurological Investigations. *Front Immunol*. 2019 Apr 12;10:769. 7. Ruiz-García et al. Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2021 Jun 29;12:691536. 8. Jézéquel et al. 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*. 2017 Nov 15;82(10):766-772. 9. Endres et al. Spectrum of Novel Anti-Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biol Psychiatry*. 2022 Aug 15;92(4):261-274. 10. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 11:1-16. 11. Brämer et al. [Autoimmune encephalitis-Challenges and management in intensive medical care]. *Nervenarzt*. 2023 Feb;94(2):113-119. 12. Endres et al. Steroid-Responsive Chronic Schizophreniform Syndrome in the Context of Mildly Increased Antithyroid Peroxidase Antibodies. *Front Psychiatry*. 2017 Apr 21;8:64.

AUTOIMMUNE PSYCHOSE (AP) UND ANDERE APS

AP Konsensuskriterien [1]

Mögliche AP:

- Abrupt beginnende Psychose (<3 Mon.) und mind. ein klinisches Zeichen:
- Tumor
- Bewegungsstörung (z. B. Katatonie)
- Hinweis auf MNS unter Antipsychotika
- Überproportionale kognitive Defizite
- Bewusstsein ↓
- Neue epileptische Anfälle
- Autonome Funktionsstörungen

Wahrscheinliche AP:

- Mögliche AP und mind. einer der folgenden Befunde:
- Liquor-Pleozytose
- Bds. mesiotemporale Signalalterationen im MRT
- Oder zwei der folgenden Befunde:
- Enzephalopathisches EEG
- OKBs im Liquor oder IgG-Index ↑
- Neuronale Ak im Serum
- Nach Ausschluss anderer Ursachen.

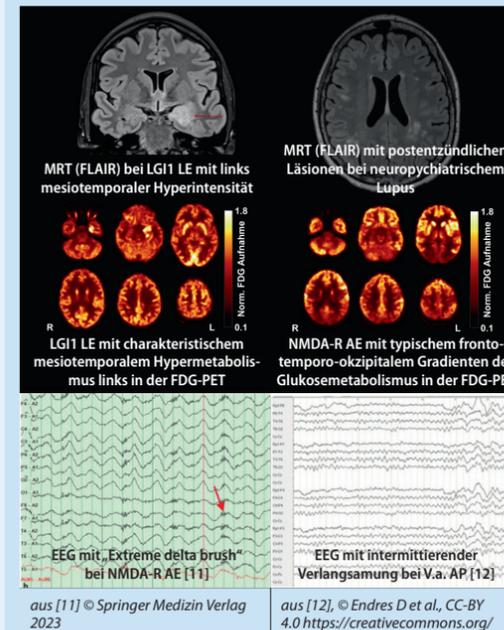
Definitive AP:

- Wahrscheinliche AP und:
- Nachweis neuronaler IgG Ak im Liquor

Andere APS:

- Diskutiert werden auch seltene Einzelfälle von u. a. autoimmunen Demenzen, Depressionen, Zwangsstörungen und „psychiatrischen Mischbildern“ [3]

APPARATIVE DIAGNOSTIK: EXEMPLARISCHE BEFUNDE



aus [11] © Springer Medizin Verlag 2023

aus [12], © Endres D et al., CC-BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

AUTOIMMUNE ENZEPHALITIS (AE) KRITERIEN [2]

Mögliche AE:

- Subakutes Auftreten (<3 Mon.) von Defiziten im Arbeitsgedächtnis, verändertem psychischen Zustand (Bewusstsein ↓, Lethargie, Persönlichkeitsveränderung) bzw. psychiatrischen Symptomen
- Mind. eines der folgenden Kriterien: A) Neue fokal-neurologische Zeichen, B) neue Anfälle, C) Liquor-Pleozytose, D) „AE-Zeichen“ im MRT
- Ausschluss anderer Ursachen
- Weitere Differenzierung in wahrscheinliche/definitive AE bzw. LE, NMDA-R Enzephalitis, ADEM, Bickerstaff-Hirnstamm-Enzephalitis, seronegative AE, Hashimoto Enzephalopathie

GENERATE/GENERATE-PSYCH

- Sammlung von AE-Fällen in GENERATE-Register (info@generate-net.de)
- >130 Zentren in Deutschland, >2500 eingeschlossene Pat. (Stand 2025)
- Gemeinsame Forschungsprojekte, Fortbildungen, SOPs (z. B. für MRT-Sequenzen), Falldiskussionen, Selbsthilfegruppe und regelmäßige Pat.-Foren
- NEU: Sammlung rein psychiatrischer Verlaufsformen einer AE (AP/APS) in GENERATE-Psych Subdatenbank (psy.generate-database@uniklinik-freiburg.de)



GENERATE German Network for Research on Autoimmune Encephalitis

BEHANDLUNG/AUSBLICK

- Multidisziplinäre Fallbesprechungen („Immunboards“) empfehlenswert
- Orientiert an Konsensuskriterien [1,2], AWMF S2k-Leitlinie AE in Vorbereitung
- Neue Therapien untersucht [10], Fallsammlungen und klinische Studien für AP/APS notwendig

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dominique Endres
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Hauptstraße 5, 79104 Freiburg, Deutschland
 dominique.endres@uniklinik-freiburg.de