

# Autoimmune Enzephalitiden aus epileptologischer Sicht

**In der ätiologischen Abklärung einer neu aufgetretenen Epilepsie kommt der Gruppe der autoimmun-Enzephalitiden eine stetig wachsende Bedeutung zu. Da epileptische Anfälle häufig ein diagnoseweisendes Symptom darstellen, ist das frühe Erkennen von symptomatischen Anfällen im Rahmen einer autoimmunmedierten Enzephalitis aus therapeutischer Sicht wichtig. In dieser Übersichtsarbeit werden epileptologische Charakteristika sowie elektroenzephalografische Zeichen diskutiert, welche den Verdacht auf eine der Epilepsie zugrunde liegende autoimmunvermittelte Enzephalitis untermauern. Nicht vermittelt wird eine Abhandlung aller antikörpervermittelten Enzephalitiden.**



Lukas Imbach

von Lukas Imbach

**B**ei Patienten mit neu auftretenden epileptischen Anfällen ist eine ätiologische Zuordnung der Epilepsie von herausragender klinischer Bedeutung. Neben der Suche nach genetischen, strukturellen, syndromalen oder anderen symptomatischen Epilepsieformen hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten auch die Suche nach autoimmun-medierten Epilepsien etabliert (4). Im weiteren Sinn wird diesbezüglich der Begriff «autoimmune Epilepsie» verwendet. Dieser Begriff subsumiert Epilepsien, welche in Zusammenhang mit systemischen oder organspezifischen autoimmun-Enkrankungen auftreten. Beispielsweise ist eine Assoziation zwischen rheumatoiden Erkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematodes, und dem Auftreten symptomatischer epileptischer Anfälle beschrieben (1). Im engeren Sinne bezeichnet die autoimmune Epilepsie symptomatische Epilepsieformen, welche im Zusammenhang mit antikörpervermittelter autoimmuner Enzephalitis entstehen.

Beschrieben wurden intrazelluläre Autoantigene, welche mit einer Enzephalitis einhergehen, erstmals in den 1980er- und 1990er-Jahren. Diese sogenannten paraneoplastischen, «onkoneuralen» Antikörper, welche oft in Zusammenhang mit systemischen Tumorerkrankungen auftreten, sind aber nur in relativ seltenen Fällen mit Epilepsie assoziiert. Von epileptologischer Relevanz sind aus dieser Gruppe insbesondere Antikörper gegen HU, MA CV-2, Amphiphysin SOX-1 und GAD (Glutamat-Decarboxylase) (4). Häufiger mit Epilepsie assoziiert sind autoimmune Enzephalitiden, welche durch IgG-Antikörper gegen Proteine auf der neuronalen Zelloberfläche ausgelöst werden. Diese Erkrankungen gehen in ungefähr 80 Prozent der Fälle mit fokalen Epilepsien ein-

her (4). Seit der Erstbeschreibung der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis im Jahr 2007 hat sich in diesem Bereich eine rasante Entwicklung mit einer stetig wachsenden Anzahl von neu beschriebenen pathogenen Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene gezeigt, welche zu autoimmuner Enzephalitis mit Epilepsie führen (10). Derzeit sind mehr als zehn verschiedene Autoantikörper beschrieben. Als häufigste Ursache einer Epilepsie finden sich autoimmunvermittelte Enzephalitiden mit dem NMDA-Rezeptor-Antikörper sowie Antikörper gegen LGI1 (Leucine-rich Glioma Inactivated Protein 1) und CASPR2 (Contactin-assoziiertes Protein 2) (3).

## Welche Epilepsiepatienten testen?

Bei Erstmanifestation einer Epilepsie in Zusammenhang mit charakteristischer neuropsychologischer (z.B. amnestischer) oder neuropsychiatrischer Symptomatik und pathologischer kranialer Magnetresonanztomografie (cMRI) mit Nachweis entzündlicher Veränderung in limbischen Strukturen ist das Verdachtsmoment einer autoimmunvermittelten Enzephalitis als Ursache der Epilepsie gross. In diesem Zusammenhang stellt sich klinisch vor allem die Frage, welche Antikörper in Abhängigkeit vom klinischen Setting bestimmt werden sollen (10).

Eine Einschränkung der Antikörpersuche anhand der Klinik ist schwierig, deshalb empfiehlt sich bei entsprechendem Verdacht – auch mit Blick auf eine potenzielle Verzögerung der Diagnosestellung – eine breite Antikörpersuche (4). Eine grössere klinische Herausforderung stellen hingegen Patienten dar, bei welchen epileptische Anfälle als präsentierende Symptomatik einer ansonsten oligosymptomatischen Enzephalitis auftreten. Insgesamt sind diese Verläufe in den grössten retrospektiven Fallserien selten. Dennoch können anhaltende Phasen mit Epilepsie als Leitsymptom oder

gar einziger Symptomatik insbesondere zu Erkrankungsbeginn bei autoimmuner Enzephalitis vor allem bei Patienten mit LGI1-Antikörper und CASPR2-Antikörper auftreten (15). Interessanterweise zeigt sich vor allem bei männlichen Patienten mit NMDA-Rezeptor-vermittelter Enzephalitis häufiger ein initial monosymptomatischer Verlauf mit fast ausschliesslich epileptischer Symptomatik (15). Aufgrund dieser Erwägungen stellt sich aus klinisch-neurologischer Sicht die Frage, welche neu diagnostizierten Epilepsiepatienten einer weiterführenden immunologischen Diagnostik zugeführt werden sollen. Diese Frage kann nicht abschliessend geklärt werden, die Beschreibung laufend neuer Phäno- und Serotypen unterstreicht jedoch, dass auch bei geringem Verdacht oder nur subtiler neurologischer Symptomatik eine weiterführende Diagnostik niederschwellig eingeleitet werden sollte. Einige demografische, epileptologische und elektrophysiologische Charakteristika können zudem den Verdacht auf eine autoimmune Epilepsie erhärten und sind teilweise sogar spezifisch mit einer autoimmunen Enzephalitis assoziiert.

### Demografische Erwägungen

Ausserhalb der autoimmun vermittelten Epilepsie treten epileptische Anfälle erstmalig typischerweise im Kindesalter auf – beispielsweise bei genetischer Epilepsie, syndromaler Epilepsie oder auch bei Temporallappenepilepsie – oder im höheren Erwachsenenalter, dann vor allem in der Gruppe der symptomatischen Epilepsien. Dazwischen zeigt sich im Alter von 20 bis zirka 60 Jahren eine tiefere Inzidenz. Bei der autoimmunvermittelten Epilepsie besteht demgegenüber kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Erkrankungsbeginn und Alter. Daraus ergibt sich, dass insbesondere bei Patienten mit neu aufgetretener Epilepsie in einem «atypischen Alter» von 20 bis 60 Jahren, insbesondere bei entsprechendem klinischem Verdachtsmoment, eine autoimmun generierte Epilepsie erwogen werden muss (4).

Weitere Besonderheiten, die den Verdacht auf eine autoimmune Genese erhärten, können aus dem klinischen Verlauf oder der Anfallssemiologie erhoben werden. Während Patienten mit genetischen oder symptomatischen Epilepsieformen typischerweise stereotype Anfallssemiologien mit wenig Variabilität aufweisen und sich beispielsweise mit einfach-fokalen und sekundär generalisierten tonisch-klonisch epileptischen Anfällen präsentieren, zeigt sich bei Patienten mit autoimmunvermittelter Epilepsie eine viel grössere Variabilität der Anfallssemiologie: Einfach-fokale, komplex-fokale und sekundär generalisierte Anfälle können in raschem Wechsel auftreten. Ein weiteres Merkmal der autoimmunen Epilepsie ist die teilweise bereits zu Beginn der Erkrankung sehr hohe Anfallsfrequenz wie auch der typische therapierefraktäre Verlauf unter antikonvulsiver Medikation. In einer retrospektiven Fallserie zeigte sich beispielsweise eine sehr hohe Anfallsfrequenz mit täglich auftretenden epileptischen Anfällen in 81 Prozent der Fälle (13). Neben diesen zwar sensitiven, aber auch sehr unspezifischen Anzeichen gibt es einige pathognomonische Zeichen der autoimmunen Epilepsie, welche in den folgenden Abschnitten behandelt werden.

### Faziobrachial dystone Anfälle

Im Zusammenhang mit LGI1-assoziiierter Enzephalitis wurden erstmals 2008 kurze dystone Anfälle beschrieben, welche charakteristisch unilateral im Gesicht sowie im ipsilateralen Arm auftraten (11). Semiologisch handelte es sich um kurze paroxysmale, fokale, dystone Entässerungen über wenige Sekunden, welche gelegentlich mit sensorischer, auditiver Aura oder kurzer Bewusstseinsalteration einhergingen. Selten kam es postiktal zu einer kurzen Phase mit Angstsymptomatik oder Aphasie. Weiterführende Studien zeigten in den vergangenen Jahren, dass diese Anfälle praktisch ausschliesslich bei LGI1-vermittelter Enzephalitis auftreten (2). Diese Beobachtung ist bedeutsam, da diese Anfälle typischerweise sehr früh im Erkrankungsverlauf auftreten und daher zu einer raschen Diagnose bei ansonsten noch wenig betroffenen Patienten führen können. Zudem zeigte sich in retrospektiven Studien, dass diese Anfälle durch Behandlung mit antikonvulsiver Medikation meist einen therapierefraktären Verlauf aufweisen, aber die Kombination einer Immuntherapie mit antikonvulsiver Medikation zu einem raschen Rückgang der Anfälle führt, sofern die Behandlung bereits in der Frühphase erfolgte (12). Das schlechte Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und die oft fehlenden Nachweise epileptischer Anfallsäquivalente im Elektroenzephalogramm (EEG) führten zu einer länger dauernden Debatte, ob es sich um klassische fokale epileptische Anfälle handelt oder eher um eine Bewegungsstörung. Wenngleich diese Frage nicht abschliessend geklärt ist, sind doch in vereinzelt Fällen temporal-iktale, epilepsietypische Veränderungen nachweisbar, sodass eine epileptische Genese gegebenenfalls unter Miteinbezug subkortikaler Strukturen, insbesondere der Basalganglien, hoch wahrscheinlich ist (5).

### Charakteristische EEG-Veränderungen

Im EEG treten bei autoimmuner Enzephalitis eine Vielzahl von mehrheitlich unspezifischen Auffälligkeiten auf. Sehr häufig sind Verlangsamungsherde, unspezifische Zeichen der Enzephalopathie wie frontale Delta-Aktivität, Veränderungen der Hintergrundaktivität oder interiktale epileptische Veränderungen wie periodische Entladungen oder fokale Anfallsereignisse. Während diese Veränderungen höchstens die Verdachtsdiagnose einer Epilepsie beziehungsweise einer autoimmunen Enzephalitis unterstützen, ist bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ein charakteristisches und hoch spezifisches EEG-Muster beschrieben: die extremen Delta-Brushes, welche durch eine hochgespannte, frontal betonte Delta-Aktivität mit Überlagerung von diffuser Beta-Aktivität charakterisiert sind (9). Dieses Muster ist pathognomonisch für die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und tritt in etwa 30 Prozent der Fälle auf (9). Das Auftreten korreliert mit einem schlechteren Verlauf und einer therapierefraktären Epilepsie. Die Assoziation zwischen Delta-Brushes und Anfallsfrequenz wurde untersucht, es zeigte sich aber kein sicherer Zusammenhang.

### NORSE

Die autoimmune Enzephalitis ist die häufigste identifizierte Ursache eines neu aufgetretenen refraktären Status epilepticus (NORSE, new-onset refractory status epilepticus) im Erwachsenenalter. Antikörpervermittelte

und paraneoplastische Enzephalitiden subsumieren je zirka 20 Prozent all dieser Fälle. Am häufigsten finden sich NMDA-Rezeptor-Antikörper, seltener treten Antikörper der VGKC-Gruppe (spannungsabhängiger Kaliumkanal-Komplex) sowie GAD-(Glutamatdecarboxylase-)Autoantikörper auf (14). Aufgrund der schweren Therapierbarkeit und der klinischen Implikation empfehlen sich aus epileptologischer Sicht bei neu aufgetretenem refraktärem Status epilepticus ohne vorbekannte Epilepsie die Bestimmung und die breit angelegte Suche nach Antikörpern (8).

**Antikonvulsive Therapie**

In der Mehrheit der Fälle zeigt sich im Rahmen einer autoimmunen Enzephalitis ein pharmakotherapie-refraktärer Verlauf (2). Von herausragender Bedeutung für die effiziente Anfallsunterdrückung ist der frühe Beginn einer wirksamen Immuntherapie, deren Effekt auch auf epileptische Anfälle gut dokumentiert ist (6, 16, 17). Dennoch werden im klinischen Alltag aufgrund der häufig auftretenden epileptischen Anfälle praktisch alle Patienten ein- oder mehrfach antikonvulsiv behandelt. Hinsichtlich der Wahl der antikonvulsiven Medikation gibt es keine prospektiv randomisierten Studien. Retrospektive Analysen zeigen einige interessante Erkenntnisse:

Wie bei anderen symptomatischen Epilepsieformen ist Levetiracetam das mit Abstand am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung symptomatischer Anfälle. Allerdings zeigt gerade diese Medikation eine äusserst schlechte Effizienz zur Behandlung der Anfälle (7). Beispielsweise wurde in einer retrospektiven Fallserie von 50 Patienten bei keinem Patienten unter Levetiracetam Anfallsfreiheit beobachtet. Eine etwas bessere Wirksamkeit zeigen hingegen Substanzen, welche inhibitorisch am Natriumkanal wirken. Insbesondere Carbamazepin, Lacosamid, Phenytoin und Oxcarbazepin zeigen eine bessere Wirksamkeit mit Erreichen von Anfallsfreiheit in 10 bis 20 Prozent aller Fälle (7). Der Grund für die superiore Wirksamkeit dieser Substanzgruppe bleibt mangels weiterführender Studien in diesem Bereich vorderhand offen. Hypothesiert wird ein indirekter Einfluss auf die humorale Immunantwort. Beispielsweise ist für Carbamazepin oder Valproat bekannt, dass die Serumspiegel diverser Interleukine oder von TNF- $\alpha$  beeinflusst werden. Interessanterweise zeigt Carbamazepin eine bessere Wirksamkeit auf fokale Anfälle, aber auch auf nächtlich paroxysmale Bewegungsstörungen, welche möglicherweise ähnlich wie die fazio-brachial dystonen Anfälle neben einer kortikalen auch eine subkortikale epileptische Beteiligung aufweisen. Der praktisch ausbleibende antikonvulsive Effekt des ansonsten hochwirksamen Levetiracetam kann nicht schlüssig erklärt werden. Denkbar für eine bessere Wirksamkeit der Natriumkanalblocker ist, dass diese (wie die Autoantikörper) postsynaptisch angreifen, während Levetiracetam ausschliesslich präsynaptisch wirkt. Im klinischen Setting müssen ferner auch die enzyminduzierenden Wirkungen, insbesondere der älteren Natriumkanalblocker wie Carbamazepin oder Phenytoin und Valproinsäure, zusammen mit den Wirkungen der Immuntherapien berücksichtigt werden. Eine abschliessende Therapieempfehlung hinsichtlich der Wahl der

antikonvulsiven Therapie kann aufgrund der aktuellen Datenlage aber sicherlich nicht gegeben werden. In prozeduraler Hinsicht ist von grosser Bedeutung, dass Medikamentenumstellungen der immunmodulatorischen und der antikonvulsiven Therapie aufeinander abgestimmt werden müssen. Insbesondere ist ein gleichzeitiges Anpassen der Immuntherapie und der antikonvulsiven Therapie zu vermeiden, da hierdurch die Beurteilbarkeit des Therapieeffekts drastisch beeinträchtigt werden kann. Im klinischen Alltag hat es sich in unserem Zentrum bewährt, dass Therapieumstellungen immer interdisziplinär neuroimmunologisch und epileptologisch diskutiert und aufeinander abgestimmt werden.

**Zusammenfassung**

Die antikörpervermittelte autoimmune Enzephalitis ist eine seltene Ursache einer Epilepsie. Dennoch ist die zeitnahe Diagnose aus therapeutischer und diagnostischer Hinsicht von grosser klinischer Bedeutung. In Anbetracht der beschriebenen, wenngleich sehr selten auftretenden oligosymptomatischen Fälle mit vornehmlich epileptischer Symptomatik zu Erkrankungsbeginn muss bei klinischem Verdacht, entsprechenden pathognomonischen Zeichen im EEG oder auf Basis einer atypischen Semiologie bei neu aufgetretener Epilepsie eine autoimmune Genese erwogen und niederschwellig breit abgeklärt werden. Der rasche Beginn einer Immuntherapie in Kombination mit einer antikonvulsiven Therapie ist nicht nur hinsichtlich der Epilepsiebehandlung, sondern auch bezüglich der neuropsychologisch, neurologisch und neuropsychiatrischen Prognose eminent wichtig. Hinsichtlich der Wahl der antikonvulsiven Therapie kann keine allgemeine Empfehlung erfolgen. Aktuell zeichnet sich ab, dass antikonvulsive Medikamente, welche den Natriumkanal blockieren, bei der autoimmun vermittelten Epilepsie tendenziell eine bessere Wirksamkeit aufweisen. ●

*Korrespondenzadresse:*  
 Dr. Lukas Imbach  
 Abteilungsleiter Epileptologie  
 Universitätsspital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 26  
 8091 Zürich  
 E-Mail: lukas.imbach@usz.ch

**Merkmale:**

- Bei einer im Erwachsenenalter neu aufgetretenen, ätiologisch unklaren Epilepsie ist insbesondere bei begleitenden neuropsychologischen oder neuropsychiatrischen Symptomen eine Abklärung hinsichtlich einer zugrunde liegenden autoimmunen Enzephalitis angezeigt.
- Symptomatische Epilepsien bei autoimmuner Enzephalitis zeigen häufig eine hohe Anfallsfrequenz, wechselnde Semiologien und einen pharmakotherapie-refraktären Verlauf.
- «Extreme Delta-Brushes», variable Lokalisation von epilepsietypischen Veränderungen und Verlangsamungsherden sind elektroenzephalografische hinweisende Elemente, welche für eine autoimmune Enzephalitis sprechen.

## Literatur:

1. Man A, Thijs RD, Salehi M, Sander JW: Seizures as a Clinical Manifestation in Somatic Autoimmune Disorders. *Seizure* 2019; 64 (January): 59–64.
2. Bakpa OD, Ochuko D, Reuber M, Irani SR: Antibody-Associated Epilepsies: Clinical Features, Evidence for Immunotherapies and Future Research Questions. *Seizure* 2016; 41 (October): 26–41.
3. Bien CG, Bauer J: Autoimmune Epilepsies. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2014; 11 (2): 311–318.
4. Bien CG, Holtkamp M: Autoimmune Epilepsy: Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Currents* 2017; 17 (3): 134–141.
5. Bien CG, Scheffer IE: Autoantibodies and Epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 3 (May): 18–22.
6. Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, Van Ness PC, Vermino S, Hays R: Retrospective Case Series of the Clinical Features, Management and Outcomes of Patients with Autoimmune Epilepsy. *Seizure* 2015; 29 (July): 143–147.
7. Feyissa AM, López Chiriboga A, Britton JW: Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Autoimmune Epilepsy. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2017; 4 (4): e353.
8. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Kang CC, Probasco JC, Jongeling AC, Meyers E et al.: New-Onset Refractory Status Epilepticus. *Neurology* 2015; 5 (18): 1604–1613.
9. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O’Gorman C: EEG Findings in NMDA Encephalitis – A Systematic Review. *Seizure* 2019; 65 (February): 20–24.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I et al.: A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet* 2016; *Neurology* 15 (4): 391–404.
11. Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, Smith S: Immunotherapy-Responsive Seizure-Like Episodes with Potassium Channel Antibodies. *Neurology* 2008; 71 (20): 1647–1648.
12. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, Pettingill R, Waters P, Thomas A, Voets NL, Cardoso MJ, Cash DM, Manning EN, Lang B, Smith SJ, Vincent A, Johnson MR: Faciobrachial Dystonic Seizures: The Influence of Immunotherapy on Seizure Control and Prevention of Cognitive Impairment in a Broadening Phenotype. *Brain: A Journal of Neurology* 2013; 136 (Pt 10): 3151–3162.
13. Quek AML, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, Klein CJ et al.: Autoimmune Epilepsy. *Archives of Neurology* 2012; 69 (5): 582–593.
14. Sculier C, Gaspard N: New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *Seizure* 2018; September. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>.
15. Titulaer MJ, Dalmau J: Seizures as First Symptom of Anti-NMDA Receptor Encephalitis Are More Common in Men. *Neurology* 2014; 82 (7): 550–551.
16. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Lawrence S, Honig S et al.: Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. *The Lancet. Neurology* 2013; 12 (2): 157–165.
17. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, So E et al.: Utility of an Immunotherapy Trial in Evaluating Patients with Presumed Autoimmune Epilepsy. *Neurology* 2014; 82 (18): 1578–1586.