



Teilnehmen und Punkte sammeln unter: [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)

Interaktionen im Kontext von Autoimmunenenzephalitis und COVID-19

# Inflammation und psychische Erkrankung

Veronika Vasilevska und Johann Steiner – Magdeburg

Ausgehend von aktuellen Implikationen der SARS-CoV-2-Pandemie für die psychische Gesundheit zeigen wir, dass neben psychoreaktiven auch biologische Verbindungen zwischen Inflammation und psychischer Erkrankung bestehen. Wichtige Prinzipien der biologischen Interaktion von Immunsystem und Psyche werden dargestellt. Zudem soll ein Stufenschema zur Diagnostik und Therapie autoimmunbedingter Hirnentzündungen Hilfestellung für die klinische Praxis geben mit abschließender Erläuterung der Rolle von Viren in diesem Kontext.

Am Beispiel „COVID-19“ sind vielfältige Aspekte erkennbar, wie Inflammation und psychische Erkrankung miteinander verbunden sein können. Im zurückliegenden SARS-CoV-2-Pandemie-Jahr traten auch in der nicht am Virus erkrankten Allgemeinbevölkerung häufiger Ängste und Depressionen auf [1]. Neben existenziellen und gesundheitlichen Sorgen spielten vermutlich soziale Einschränkungen wie beispielsweise Kontaktbeschränkungen, Quarantäne und Homeoffice eine wichtige Rolle.

COVID-19-Erkrankte entwickelten relativ häufig reaktiv psychische Beschwerden. Dazu gehörte zum Beispiel die Entwicklung einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) in etwa 30 % der Fälle mit schwerem Krankheitsverlauf und Intensivbehandlung [2]. Davon abzugrenzen sind psychische

und neurologische Krankheitssymptome infolge einer direkten Störung der Hirnfunktion durch das Virus oder sekundär durch die Immunabwehr. SARS-CoV-2 konnte im Gehirn mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) und Immunhistochemie zwar nachgewiesen werden, aber die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass es sich hauptsächlich in Gefäß- und Immunzellen befindet, ohne Neurone direkt zu infizieren [3, 4]. Durch das Virus können Riechverlust, Kopfschmerzen, Veränderungen des Bewusstseins und Verhaltens, Delir und Agitation verursacht werden. Sekundär durch die Immunabwehr kommt es zu zytokininduzierter axonaler Degeneration, Gerinnungs- und Blut-Hirn-Schranken-Störung mit ischämischem oder hämorrhagi-

schem Schlaganfall oder zur Bildung von Autoantikörpern, die zum Beispiel eine Autoimmunenzephalitis oder ein Guillain-Barré-Syndrom verursachen können [4, 5, 6].

### Beispiele und Prinzipien der biologischen Interaktion von Immunsystem und Psyche

#### Zytokininduziertes Krankheitsverhalten

Schon lange ist das sogenannte „zytokininduzierte Krankheitsverhalten“ (Englisch: sickness behaviour) bekannt, welches zum Beispiel im Rahmen eines grippalen Infektes, einer Impfreaktion, autoimmunen oder tumorbedingten Erkrankung auftritt. Dabei produzieren Immunzellen entzündungsfördernde (proinflammatorische) Zytokine, die auf das Gehirn einwirken und depressionsähnliche psychische und Verhaltensänderungen hervorrufen, wie zum Beispiel gedrückte Stimmung, emotionale Labilität, Konzentrationsschwäche, Antriebs-/Motivationsverlust, sozialer Rückzug, Appetitmangel, Schlafstörungen und verminderte Körperpflege [7].

Wenn die Aktivierung des peripheren Immunsystems anhält, zum Beispiel bei chronischen Infektionen, autoimmunen oder tumorbedingten Erkrankungen, kann durch entzündungsfördernde Botenstoffe wie Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, Interferon(IFN)- $\gamma$  und Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  im Gehirn prädisponierter Personen eine Persistenz des Krankheitsverhaltens entstehen, mit Symptomen einer Depression, denn diese Zytokine verringern die Verfügbarkeit von Serotonin und der Vorstufe Tryptophan im Gehirn; daneben wird das Gleichgewicht körpereigener N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Modulatoren verändert [8]. Solche Veränderungen könnten neben psychoreaktiven Faktoren für die erhöhte Prävalenz von Depressionen bei den oben genannten somatischen Erkrankungen mitverantwortlich sein.

#### Zytokin-Netzwerk-Veränderungen bei Schizophrenie und affektiven Störungen

Veränderungen entzündlicher Zytokine wurden auch im Blut von Patienten mit „genuinen psychiatrischen Erkrankungen“ wie zum Beispiel Schizophrenen oder affektiven Störungen gefunden.

Eine Metaanalyse von 68 Studien fand zum Beispiel diskret erhöhte Spiegel der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  bei akut erkrankten Patienten mit Schizophrenie, bipolarer Störung und majorer Depression (MD) im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen [9]. Nach Behandlung der akuten Erkrankung sanken die IL-6-Spiegel sowohl bei Schizophrenie als auch bei MD signifikant. Bei chronisch kranken Patienten waren die IL-6-Spiegel bei Schizophrenie, euthymer bipolarer Störung und MD im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht. Insgesamt gab es Ähnlichkeiten im Muster der Zytokinveränderungen bei Schizophrenie, bipolarer Störung und MD während der akuten und chronischen

Krankheitsphasen, was die Möglichkeit gemeinsamer zugrundeliegender Pfade einer Immundysfunktion aufwirft.

#### Infektions- und Autoimmunerkrankungen: Risiko schizophrener und affektiver Störungen

Möglicherweise sind die dargestellten Zytokinveränderungen Ausdruck einer chronisch schwelenden Entzündungsreaktion im Sinne einer insuffizienten oder fehlgeleiteten Immunantwort auf Krankheitserreger bei einer Patientensubgruppe [10]. Interessanter Weise fanden große epidemiologische Studien aus Dänemark tatsächlich Hinweise dafür, dass Krankenhausaufenthalte wegen Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Schizophrenie oder affektiven Störung nach sich ziehen [11, 12, 13]. Im Blut akut kranker und noch unmedizierter Schizophreniepatienten fanden sich vermehrt neutrophile Granulozyten, Monozyten und Proteine, welche mit der Immunabwehr bakterieller Infektionen assoziiert sind [14]. Solche Hinweise auf Infektionen oder autoimmune Fehlreaktionen bei Patienten mit psychischen Erkrankungen sind jedoch nicht als monokausal ursächlich zu betrachten, sondern eher im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Konzeptes als zusätzlicher Stressor beziehungsweise Trigger bei vulnerablen Menschen (z. B. genetische Disposition oder Störung der prä-/perinatalen Hirnentwicklung).

#### Neuropsychiatrische Symptome bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Es ist seit Langem bekannt, dass systemische Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems, beispielsweise systemischer Lupus erythematodes, eine auf Steroide ansprechende Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT/Hashimoto-Enzephalopathie) oder neuroinflammatorische Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder zerebrale Vaskulitiden zu einer organischen schizophreniformen oder affektiven Symptomatik führen können [15].

Am Beispiel des systemischen Lupus soll erläutert werden, dass dabei sowohl strukturelle Hirnläsionen durch die Autoimmunerkrankung als auch diffuse Funktionsstörungen des Gehirns (ohne strukturelle Läsion) eine Rolle spielen können. Vaskulitische Veränderungen, zum Beispiel durch assoziierte Cardiolipinantikörper begünstigt, können zerebrale (Mikro-)Infarkte verursachen, die im zerebralen MRT sichtbar werden. Bei einem Teil der Patienten ist die Bildgebung jedoch trotz deutlicher neuropsychiatrischer Symptomatik unauffällig, wohingegen eine Allgemeinveränderung im EEG auf eine diffuse Hirnfunktionsstörung hindeutet. Inzwischen ist bekannt, dass in diesen Fällen neben entzündungsfördernden Zytokinen auch gegen Nervenzellen und Synapsen gerichtete Antikörper eine Rolle in der Genese neuropsychiatrischer Symptome spielen. So bildet ein Teil der Patienten mit systemischem Lupus

Proinflammatorische Zytokine können im Rahmen eines grippalen Infektes, einer autoimmunen oder tumorbedingten Erkrankung depressionsähnliche Symptome hervorrufen.

Autoantikörper, die mit der GluN2-Untereinheit (synonym NR2) des NMDA-Rezeptors reagieren und diesen überstimulieren [16]. Dadurch kommt es zum Zelltod von nachgeschalteten Nervenzellen und einer Störung der glutamatergen Erregungsübertragung, was das Auftreten von Psychosen begünstigt.

Auch Menschen mit Autoimmunthyreoiditis scheinen häufiger verschiedene Antikörper gegen neuronale Zelloberflächen- beziehungsweise Synapsenproteine zu bilden [17]. Bezüglich der Entstehung antineuronaler Antikörper wird vermutet, dass hier eine „molekulare Mimikry“ eine Rolle spielt. Damit ist gemeint, dass verschiedene Krankheitserreger ihre Proteine und Kohlenhydrate teilweise denjenigen ihres Wirtes angleichen, um dem Immunsystem zu entgehen (immune escape). Dadurch können immunologische Kreuzreaktionen mit Angriffen auf körpereigene Strukturen entstehen, zum Beispiel auch gegen Nervenzellen.

#### Autoimmunenzephalitiden mit psychischen und Verhaltensauffälligkeiten

In den letzten Jahren hat sich in der klinischen Neurologie und Psychiatrie eine neue diagnostische Entität etabliert: Autoimmunenzephalitiden mit schizophreniformer beziehungsweise schizoaffektiver Symptomatik durch antineuronale Antikörper gegen synaptische Rezeptoren und Oberflächenproteine wurden als seltene, jedoch potenziell behandelbare Ursache psychotischer Störungen identifiziert. Der Nachweis spezifischer antineuronaler Antikörper der IgG-Klasse ist dabei charakteristisch für Autoimmunenzephalitiden.

#### Stufenschema zur Diagnostik und Therapie autoimmunbedingter Hirnentzündungen

Für die klinische Praxis wurde ein Stufenschema entwickelt, das geleitet durch klinische Warnsignale eine zügige und sichere Diagnosestellung sowie die Einleitung einer Immuntherapie ermöglicht [15]. Bei psychiatrischer Symptomatik sollte das zusätzliche Auftreten fokaler neurologischer Zeichen, Bewusstseins-/Orientierungs-/Merkfähigkeitsstörungen, autonomer Instabilität oder epileptischer Anfälle/EEG-Auffälligkeiten immer eine erweiterte Liquoranalyse mit Bestimmung antineuronaler Autoantikörper nach sich ziehen [15, 18]. Diese entzündlichen Erkrankungen des Gehirns werden nun auch in der aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Schizophrenie als Differenzialdiagnose berücksichtigt (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>). Zur Illustration verweisen wir auf **►Abb. 1**.

Die Kasuistik beschreibt eine Patientin mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (IgG-Autoantikörper im Liquor gegen die GluN1a-Untereinheit [synonym NR1a] des NMDA-Rezeptors). Dabei handelt es sich um die häufigste Form der Autoimmunenzephalitiden. Andere spezifische Antikörper mit erhöhtem

Psychoserisiko sind gegen folgende synaptische und neuronale Zelloberflächenproteine gerichtet: LGI1/leucine-rich glioma inactivated 1 (Transmembranprotein, assoziiert mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen), Caspr2/Contactin-assoziiertes Protein 2 (Transmembranprotein, assoziiert mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen), AMPA/ $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor (ionotroper Glutamat-Rezeptor), DPPX/Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6 (Membranprotein, bindet an spannungsabhängige Kaliumkanäle), GABA- $\gamma$ -Aminobuttersäure-Rezeptor (metabotrop), mGluR5/metabotroper Glutamatrezeptor 5 und GlyR/Gyizin-Rezeptor (ionotrop, ligandengesteuerter Chlorid-Ionenkanal) [15].

In einer Beobachtungsstudie an 501 Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bewirkte eine immunmodulierende Therapie eine Besserung bei der Hälfte der Erkrankten innerhalb der ersten vier Wochen [19]. Lediglich 12 % aller Probanden erlitten einen Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate und nur 4 % hatten mehrere Rückfälle. Eine Reaktivierung der Erkrankung fiel in der Regel milder aus als die erste Episode der Enzephalitis. Eine verspätete Therapie sowie eine Intensivpflichtigkeit der Patienten waren mit einem schlechteren Outcome verbunden und zogen mehr Rückfälle nach sich. Somit ist, obwohl nur eine kleine Gruppe psychiatrischer Patienten von einer Autoimmunenzephalitis betroffen ist, eine rechtzeitige und korrekte Diagnose von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz, da eine frühe und intensive Immuntherapie oft zu einer guten Prognose trotz schwerer Erkrankung führt.

Unter Berücksichtigung internationaler Expertenempfehlungen ist eine Immunsuppression durch Kortikosteroidtherapie (1 g Methyl-Prednisolon/Tag für 5 Tage) beziehungsweise intravenöse humane Immunglobulingabe (0,4 g/kg/Tag für 5 Tage), Immunadsorption oder Plasmapherese zur schnellen Entfernung der pathogenen Autoantikörper Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit definitiver Autoimmunenzephalitis [15]. Schlägt die Therapie fehl, sollte die Behandlung innerhalb weniger Tage erweitert werden, vorzugsweise mit Rituximab ( $2 \times 1.000$  mg i.v. oder s.c. in Abständen von zwei bis vier Wochen). Auch eine Kombination mit Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle vier Wochen), Mycophenolatmofetil oder Methotrexat kann erforderlich sein, um ein klinisches Ansprechen zu erreichen [15]. Zudem kann für Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, die eine künstliche Beatmung auf der Intensivstation benötigten und unzureichend auf die immunsuppressiven und B-Zell-depletierende Standardmedikamente ansprechen (Kortikosteroide, IV-Immunglobuline, Plasmaaustausch, Immunadsorption, Rituximab, Cyclophosphamid), Bortezomib eine wertvolle Option für die Eskalationstherapie darstellen (1–6 Zyklen von 1,3 mg/m<sup>2</sup>

Das zusätzliche Auftreten fokaler neurologischer Defizite bei einer psychiatrischen Symptomatik sollte immer eine erweiterte Liquoranalyse mit Bestimmung antineuronaler Antikörper nach sich ziehen.

**Subakuter Beginn (schnelle Progression innerhalb < 3 Monaten) trotz Therapie plus:**

- Quantitative Bewusstseinsstörung
- Bewegungsstörung (Dystonie bzw. Dyskinesien) oder Stand- und Gangunsicherheit
- Autonome Instabilität
- Desorganisiertes Denken/Verhalten
- Katatonie/Verdacht auf malignes neuroleptisches Syndrom
- Hyponatriämie welche nicht durch Nebenwirkungen der vorhandenen Medikation (SSRI, Carbamazepin usw.) erklärt werden kann
- Epileptische Anfälle/Faziobrachiale dystone Anfälle
- Fokale neurologische Defizite, inklusive Aphasie, Dysarthrie oder Parästhesien
- Neu entwickelter Kopfschmerz oder klinisch relevante Veränderung im Kopfschmerz-Muster
- Prodromal grippale Symptome
- Maligne Tumorerkrankung in der Anamnese
- Andere Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus Erythematodes, Thyreoiditis)

**Weitere obligate Diagnostik:**

<p><b>cMRT</b> (Achtung: MRT in ca. 50 % der Fälle mit Autoimmun-Enzephalitis unauffällig!)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperintenses Signal in T2- oder FLAIR-Sequenzen, mesiotemporal betont (limbische Enzephalitis) oder multifokal in der weißen und/oder grauen Substanz.</li> </ul>
<p><b>EEG</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Epileptische oder langsamwellige Aktivität, evtl. temporal betont, „extreme delta brush“ (Beta-Delta-Komplexe, welche aus bilateraler Delta-Aktivität mit 1–3 Hz und aufgelagerter Beta-Aktivität mit 20–30 Hz bestehen).</li> </ul>
<p><b>Lumbalpunktion/Liquoranalyse</b> Basis-Liquordiagnostik (Zellzahl, Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Immunglobulin-Index, Oligoklonale Banden)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lymphozytäre Pleozytose (&gt; 5 Zellen/µl), spezifische oligoklonale Banden, Albumin Liquor/Serum-Quotient ↑ (Schrankenstörung). Ohne Nachweis einer Infektion (aber: sekundäre Autoimmun-Enzephalitiden nach Virus-Enzephalitis möglich!).</li> </ul>

**Messung antineuronaler Autoantikörper im Liquor cerebrospinalis und Serum**

Das **Basis-Antikörper-Screening** sollte mindestens die häufigsten IgG-Antikörper gegen die folgenden Antigene enthalten:

- NMDA-R, CASPR2, LGI1, AMPA-R, GABAB-R, GAD65 (in Serum und Liquor).
- Hu, Ri, Yo, CV2/CRMP5, Ma2 [Ta], Amphiphysin (im Serum, Liquortests können hinzugefügt werden, wenn das Serum positiv ist).

**Im zweiten Schritt** (in Fällen von negativem Screening und begründetem Verdacht) können IgG-Antikörper gegen die folgenden Antigene nachgewiesen werden:

- GABAA-R, DPPX, mGluR5, Neurexin-3-alpha, IgLON5, Glycin-R (im Serum und Liquor).

**Immunfluoreszenz-Screening-Tests an Hirnschnitten** von Nagetieren („tissue-based assays“) können in Speziallaboren auch bisher unbekannt antineuronale Antikörper nachweisen.

1 *Warnhinweise auf eine Autoimmunenzephalitis bei Patienten mit psychotischen Symptomen und gestufte Diagnostik [18, 43, 44]*

Körperoberfläche für jeweils 21 Tage) [20]. Bortezomib ist ein Proteasom-inhibitor, der dazu beiträgt, Plasmazellen zu eliminieren. Neben der klinischen Verbesserung kann eine Normalisierung pathologischer cMRT- und EEG-Befunde zur Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen werden. Antineuronale Serum- und Liquor-Antikörpertiter sollten bei erfolgreicher Therapie abnehmen (Kontrolle nach einigen Wochen) [15].

Für die symptomatische Therapie psychotischer Symptome sollten Antipsychotika mit geringen extrapyramidalen Nebenwirkungen bevorzugt werden, da das Risiko neuroleptikainduzierter Komplikationen bei Autoimmunenzephalitiden er-

höht ist [15]. Kurzwirksame Benzodiazepine können zur Anxiolyse und Sedierung und in höheren Dosen zur Behandlung katatoner Symptome eingesetzt werden.

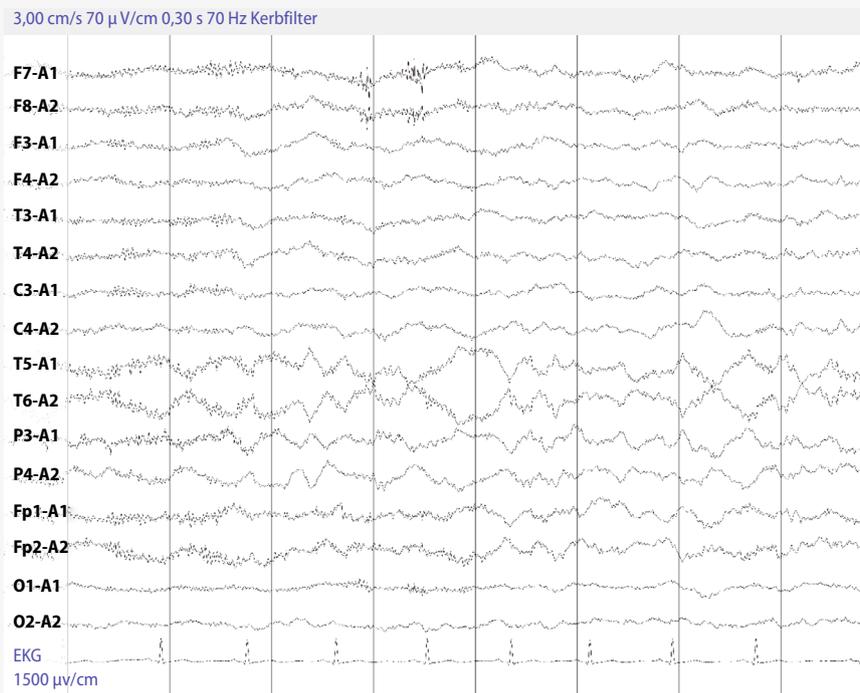
Beim Nachweis einer Autoimmunenzephalitis sollte ein Tumorscreening durchgeführt werden, da antineuronale Antikörper paraneoplastisch auftreten können (Ganzkörper-CT/MRT/-PET, transvaginaler Ultraschall/Ultraschalluntersuchung der Hoden). Die Weiterbehandlung der Patienten sollte multidisziplinär erfolgen und sowohl Psychiater und Neurologen als auch Immunologen und Onkologen einbeziehen, auch um potenzielle Rezidive rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

kasuistik

## Patientin mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Eine 27-jährige Patientin wurde wegen Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnis- und Kognitionsdefiziten, Sprachzerfall und Desorientierung notfallmäßig vorstellig. Nach einigen Tagen entwickelte die Patientin eine Affektlabilität, Angst, Unruhe und Paranoia. Im späteren Verlauf traten kataton Symptome, abnorme Bewegungen (orofaziale Dyskinesien, choreiforme Bewegungsstörungen, Opisthotonus, Myoklonus), autonome Instabilität mit rezidivierenden Ta-

chykardien, Hyperthermie bis zu 39,3°C und Hypertonie (160/100 mmHg) auf. In diesem Stadium war das MRT des Gehirns mit T2-gewichteten und FLAIR-Bildern unauffällig. Das EEG zeigte diffuse kontinuierliche Aktivität im Theta-Bereich und bilaterale Delta-Aktivität mit überlagerter schneller Aktivität, ein Muster, das als „extreme delta brush“-artig beschrieben wurde (►Abb. 2) [45]. Daher wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, welche eine lymphozytäre Pleozytose (21 Zellen/µl), einen erhöhten IgG-Index (0,8) und positive oligoklonale Banden ergab. Die virologische und bakteriologische Diagnostik war unauffällig. Bei positiven IgG-Autoantikörpern gegen die NMDA-Rezeptor-GluN1a-Untereinheit im Serum (Titer 1:1000) und Liquor (Titer 1:320) wurde die Diagnose einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis gestellt. Die symptomatische Therapie bestand aus Lorazepam, Quetiapin und Valproat. Es erfolgte eine intravenöse Immunglobulingabe (0,4 g/kg/Tag für 5 Tage), gefolgt von einem Plasmaaustausch und Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für vier Wochen) in Kombination mit Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup> gegeben mit der ersten Dosis Rituximab) bei Therapierefraktärität. Es fand sich kein Hinweis auf ein Ovarialteratom. Die Symptome besserten sich nach 6–12 Wochen Behandlung, korrelierend mit einem Abfall der Autoantikörpertiter im Serum und Liquor. Nach der Rehabilitation hatte die Patientin noch leichte Sprachprobleme und Defizite im Bereich Lernen und Kognition. Inzwischen hat sie sich vollständig erholt, ist berufstätig und lebt mit ihrer Familie zusammen.



**2** Elektroenzephalogramm einer Patientin mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Intermittierende bilaterale Delta-Aktivität mit überlagerter schneller Aktivität, ein Muster, das als „extreme delta brush“-artig beschrieben wurde (Beta-Delta-Komplexe, welche aus bilateraler Delta-Aktivität mit 1–3 Hz und aufgelagerter Beta-Aktivität mit 20–30 Hz bestehen). Bitte beachten Sie, dass der Befund weniger ausgeprägt ist als in klassischen Beschreibungen des „extreme delta brush“ [45].

Beim Nachweis von NMDA-Rezeptor-Autoantikörpern im Liquor sollte vorsorglich auch eine virologische Diagnostik durchgeführt werden.

### Potenzielle Rolle von Viren im Kontext Autoimmunenkephalitis

#### Virale Infektion als prädisponierender Faktor für eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

In circa 70% der Fälle mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde beobachtet, dass die neuropsychiatrischen Symptome innerhalb von etwa zwei Wochen nach einem Vorstadium mit grippeähnlichen Symptomen wie zum Beispiel Kopfschmerz, Fieber, Appetitlosigkeit/Übelkeit/Erbrechen beziehungsweise Symptome eines oberen Atemwegsinfektes auftraten [21]. Deshalb wurden virale Erkrankungen als Trigger vermutet. Tatsächlich ist nun bekannt, dass Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden nach einer Infektion zum Beispiel mit Herpes-simplex-Virus 1 oder Varizella-Zoster-Virus auftreten können [22]. Der Nachweis einer Herpesenzephalitis schließt also das Vorliegen beziehungsweise die Entstehung einer Autoimmunenkephalitis nicht aus, die bei positiven antineuronalen Autoantikörpern nach einer Aciclovir-Behandlung mit einer Immuntherapie behandelt werden sollte. Sogar Zusammenhänge zwischen Herpes-

infektes auftraten [21]. Deshalb wurden virale Erkrankungen als Trigger vermutet. Tatsächlich ist nun bekannt, dass Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden nach einer Infektion zum Beispiel mit Herpes-simplex-Virus 1 oder Varizella-Zoster-Virus auftreten können [22]. Der Nachweis einer Herpesenzephalitis schließt also das Vorliegen beziehungsweise die Entstehung einer Autoimmunenkephalitis nicht aus, die bei positiven antineuronalen Autoantikörpern nach einer Aciclovir-Behandlung mit einer Immuntherapie behandelt werden sollte. Sogar Zusammenhänge zwischen Herpes-

simplex-Virus 1-Infektionen ohne Enzephalitis und dem Auftreten einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis sind bekannt [23]. Herpes-simplex-Virus 1 teilt Epitope mit dem NMDA-Rezeptor, was zur Auslösung von Kreuzreaktivität führen kann. Dementsprechend kann die Produktion antineuroner Autoantikörper und einer Enzephalitis als sekundäre Reaktion auf die Viruserkrankung auftreten. Vice versa sollte deshalb beim Nachweis von NMDA-Rezeptor-Autoantikörpern im Liquor vorsorglich auch eine virologische Diagnostik durchgeführt werden.

Auch eine Assoziation von Influenza-A-Seropositivität mit der Bildung von NMDA-Rezeptor GluN1-Antikörpern wurde beschrieben [24]. Hier könnten Kreuzreaktionen dadurch entstehen, dass der M2-Kanal des Influenza-A-Virus und der NMDA-Rezeptor einen Liganden teilen, nämlich Amantadin [25]. Die Pandemie der „spanischen Grippe“ im Jahr 1918 bis 1919 zog tatsächlich eine erhöhte Prävalenz psychischer Erkrankung nach sich. Vor allem Psychosen, katatone Symptome, unkontrollierbare Schlafanfälle und temporäre parkinsonartige Beschwerden traten auf und wurden als „Encephalitis lethargica“ beschrieben [25].

Nach der Pandemie 1889 bis 1894, der sogenannten „russischen Grippe“ konnten ähnliche Symptome beobachtet werden. Heutzutage gibt es allerdings Hinweise darauf, dass diese Pandemie nicht von Grippe-/Influenzaviren sondern vom humanen Coronavirus HCoV-OC43 ausgelöst wurde, das sich zu einem mittlerweile „harmlosen“ Erkältungsvirus entwickelt hat (<https://nzzas.nzz.ch/wissen/coronavirus-er-hat-schon-vor-130-jahren-die-welt-gelaehmt-ld.1573590?reduced=true>). Neue Annahmen über die Mutationsrate ließen die Forscher darauf schließen, dass dieses Virus um 1890 vom Rind auf den Menschen gesprungen sei, weshalb der Erreger der „russischen Grippe“ ein Coronavirus gewesen sein könnte [26]. Im Kontext der Pandemie 1889 bis 1894 wurden erhöhte Suizidraten beobachtet. Bei der Mehrheit der Betroffenen wurde kurz vor dem Selbstmordversuch ein „temporärer Wahnsinn“ mit depressiver, psychotischer, manischer oder Zwangssymptomatik beschrieben [27]. Es wurde auch ein gehäufter Verlust des Geruchsinns beschrieben [27], ähnlich wie heutzutage bei COVID-19. Es bleibt abzuwarten, ob sich SARS-CoV-2 ebenfalls zu einem harmlosen Erkältungsvirus entwickeln wird.

### Biologische Mechanismen psychischer Störungen im Kontext COVID-19

Hier scheinen IL-6 und Th17-Zellen eine wichtige Rolle zu spielen [28, 29]. Die IL-6-abhängige Th17-Aktivierung und Differenzierung ist essenziell für die Migration neutrophiler Granulozyten [30].

Experimentelle Arbeiten zeigten, dass SARS-CoV-2-infizierte Gliazellen vermehrt IL-6 und TNF- $\alpha$  sezernieren [5, 31]. IL-6 kann die neuronale

und gliale Aktivität beeinflussen und deren Zelltod induzieren, wie zum Beispiel bei einem Riechverlust oder in Axonen eine Hyperphosphorylierung von Tau-Protein induzieren und deren Degeneration auslösen. Mehrere Publikationen zum Thema SARS-CoV-2 berichten über einen starken Zusammenhang zwischen hohen IL-6-Spiegeln im Serum und einem schweren Krankheitsverlauf oder einer ZNS-Beteiligung bei COVID-19, selbst bei Abwesenheit respiratorischer Symptome (IL-6 über 80 pg/ml im Serum [30], Referenzwerte nach Harbarth et al. zwischen 2,6 und 11,3 pg/ml im Serum [32]). Die neu entwickelte Leitlinie „Neurologische Manifestationen bei COVID-19 – Update vom 22.2.2021“ (<https://dgn.org/leitlinien/neurologische-manifestationen-bei-covid-19>) nennt außer IL-6 auch IL-2, IL-7, GCSF, TNF- $\alpha$  als Biomarker zur Abschätzung des Risikos schwerer Verläufe oder einer Enzephalopathie. Die IL-6-Erhöhung im Serum scheint mit dem Anstieg im Liquor zu korrelieren (Referenzwerte sind laborabhängig, von einer Erhöhung spricht man bei Werten über 5,9–7 pg/ml) [30]. Das Auftreten affektiver und psychotischer Symptome im Kontext COVID-19 wird durch IL-6 begünstigt, vermutlich weil es zum Beispiel die serotonerge und glutamaterge Neurotransmission im Gehirn stört [33].

Yapici-Eser et al. [6] beschrieben zudem eine mögliche Mimikry zwischen der GluN2a-Untereinheit (synonym NR2a) des NMDA-Rezeptors und viralem Nichtstrukturprotein 9 (NSP9) sowie der GluN1-Untereinheit (synonym NR1) und viralem Nichtstrukturprotein 8 (NSP8), basierend auf Vergleichsanalysen zwischen dem menschlichen Genom und der RNA-Sequenz von SARS-CoV-2. Dieses Phänomen kann zur Entwicklung von IgG-Antikörpern gegen den NMDA-Rezeptor nach einer Coronainfektion führen [34, 35, 36, 37, 38, 39]. Für interessierte Leser verweisen wir auf eine systematische Übersicht zu diesem Thema [40]. Th17-Zellen der COVID-19-Erkrankten könnten ein begünstigender Faktor sein, da deren unphysiologische Aktivierung mit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht wurde.

Mikrovaskuläre Schäden könnten im Rahmen der entzündlichen Antwort auf SARS-CoV-2 ebenfalls das Auftreten einer Enzephalopathie begünstigen [5]. Entzündliche Botenstoffe können zur Endothel-Entzündung, erhöhter Gefäßpermeabilität, Ödemen sowie zu erhöhter Synthese und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren beitragen (typischer Befund: erhöhte D-Dimere-Werte bei den Patienten mit einem schweren COVID-19-Verlauf). Gerinnsel können thromboembolische Ereignisse zum Beispiel der Hirnarterien und Sinusvenenthrombosen auslösen. Die erhöhte Gefäßpermeabilität führt aber auch zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke [5]. In Obduktionsberichten von COVID-19-Erkrankten wurde ein deutlicher Fibrinogenaustritt aus den kleinen Hirngefäßen sowie eine (reaktive) perivas-

Herpes, Varizella Zoster, SARS-Cov-2 und eventuell Influenza-A-Viren können autoimmunbedingte Hirnentzündungen triggern, z. B. durch molekulare Mimikry, zytokininduzierte Inflammation und Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

kuläre Makrophagozytose „trotz“ Abwesenheit des Virus im Hirngewebe festgestellt [41]. Diese Sekundärprozesse können chronifizieren. Anhaltende Beschwerden jenseits einer Zeitspanne von vier Wochen ab Infektion werden als „Long-COVID-Syndrom“ und bei Persistenz von mehr als zwölf Wochen als „Post-COVID-Syndrom“ bezeichnet. Dabei werden häufig Fatigue, Luftnot und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit beschrieben. „Fatigue“ tritt auch nach anderen Viruserkrankungen als „postvirales Müdigkeitssyndrom“ beziehungsweise „postvirales Erschöpfungssyndrom“ auf. Vermutlich handelt es sich um ein chronifiziertes „zytokininduziertes Krankheitsverhalten“ mit Symptomen, die einer atypischen Depression ähneln können [42].

### Fazit für die Praxis

- ▶ Entzündungsfördernde Botenstoffe sind verantwortlich für depressionsähnliche psychische und Verhaltensänderungen im Rahmen eines grippalen Infektes, einer Impfreaktion, autoimmunen oder tumorbedingten Erkrankung.
- ▶ Auch bei Menschen mit einer Schizophrenie und affektiven Störungen wurden erhöhte Zytokinpiegel gefunden. Zudem erhöhen Infektionen und Autoimmunerkrankungen das Risiko für die Manifestation dieser psychischen Erkrankungen.
- ▶ Autoantikörper gegen Nervenzellen und Synapsen begünstigen das Auftreten von Psychosen bei systemischen Autoimmunerkrankungen und Autoimmunenzephalitiden.
- ▶ Nach SARS-CoV2-Infektion sollte unabhängig vom Schweregrad Augenmerk auf psychiatrische Erkrankungen in der Folgezeit gelegt werden. Neben psychosozialen Effekten von Pandemie, Quarantäne und Isolation spielen biologische immunologische Phänomene eine Rolle bei der Entstehung der Beschwerden.
- ▶ Im Fall eines fulminanten Verlaufs mit intensivmedizinischer Betreuung sollte eine spezialisierte Nachsorge bei erhöhtem PTBS-Risiko erfolgen.
- ▶ Eine Autoimmunenzephalitis sollte bei akuten Wesens- oder Bewusstseinsveränderungen und neurologischen Defiziten in Betracht gezogen werden. Das Auftreten solcher Warnsignale erfordert eine zeitnahe Stufendiagnostik und Immuntherapie.
- ▶ Viren spielen eine Rolle in der Entstehung autoimmunbedingter Hirnentzündungen, zum Beispiel durch molekulare Mimikry, zytokininduzierte Inflammation und Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

### Literatur

1. Kunzler AM et al. Mental burden and its risk and protective factors during the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic: systematic review and meta-analyses. *Global Health* 2021; 17(1): 34
2. Janiri D et al. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(5): 567-569
3. Matschke J et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19(11): 919-929
4. Meinhardt J et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021; 24(2): 168-175.
5. Pacheco-Herrero M et al., Elucidating the Neuropathologic Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection. *Front Neurol* 2021; 12: 660087
6. Yapici-Eser H et al. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front Hum Neurosci* 2021; 15: 656313
7. Dantzer R et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(1): 46-56
8. Schwarcz R et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(7): 465-477
9. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016; 21(12): 1696-1709
10. Schwarz E et al. Identification of subgroups of schizophrenia patients with changes in either immune or growth factor and hormonal pathways. *Schizophr Bull* 2014; 40(4): 787-795
11. Benros ME et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(12): 1303-1310
12. Benros ME et al. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* 2014; 171(2): 218-226
13. Benros ME et al. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study. *JAMA Psychiatry* 2013; 1-9
14. Steiner J et al. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull* 2020; 46(2): 363-373
15. Steiner J et al. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21(4): 241-254
16. Diamond B et al. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(6): 449-456
17. Steiner J et al. Association of thyroid peroxidase antibodies with anti-neuronal surface antibodies in health, depression and schizophrenia - Complementary linkage with somatic symptoms of major depression. *Brain Behav Immun* 2020; 90: 47-54
18. Pollak TA et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry* 2020; 7(1): 93-108
19. Titulaer MJ et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 157-165
20. Scheibe F et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2017; 88(4): 366-370

21. Dalmau J et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1): 63-74
22. Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(3): 327-333
23. Salovin A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(4): e458
24. Hammer C et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 2014; 19(10): 1143-1149
25. Kepinska AP et al. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front Psychiatry* 2020; 11: 72
26. Vijgen L et al., Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* 2005; 79(3): 1595-1604
27. Smith FB. The Russian influenza in the United Kingdom, 1889-1894. *Soc Hist Med* 1995; 8(1): 55-73
28. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53(3): 368-370
29. Parackova Z et al. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol* 2021; 109(1): 73-76
30. Gubernatorova EO et al. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 13-24
31. Cazzolla AP et al. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(17): 2774-2781
32. Harbarth S et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 396-402
33. Steiner J et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(7): 482-492
34. Panariello A et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 179-181
35. McHattie AW et al. Palilalia as a prominent feature of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with COVID-19. *J Neurol* 2021; 268(11): 3995-3997
36. Monti G et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure* 2020; 81: 18-20
37. Burr T et al. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol* 2021; 114: 75-76
38. Sarigecili E et al. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst* 2021; doi: 10.1007/s00381-021-05155-2
39. Sanchez-Morales AE et al. Neurological manifestations temporally associated with SARS-CoV-2 infection in pediatric patients in Mexico. *Childs Nerv Syst* 2021; 37(7): 2305-2312
40. Vasilevska V et al. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. *J Neuroinflammation* 2021; 18: im Druck
41. Müller T. Long COVID – Langzeitfolgen durch chronische Neuroinflammation? *DNP – Der Neurologe & Psychiater* 2021; 22: 16-18
42. Van Hoof E, Cluydts R, De Meirleir K. Atypical depression as a secondary symptom in chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2003; 61(1): 52-55
43. Endres D et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 270(7): 803-818
44. Steiner J et al. Autoimmunenzephalitis mit psychotischer Symptomatik. Diagnostik, Warnhinweise und praktisches Vorgehen. *Nervenarzt* 2018; 89(5): 530-538
45. Vasilevska V et al. Potential Cross-Links of Inflammation With Schizophreniform and Affective Symptoms: A Review and Outlook on Autoimmune Encephalitis and COVID-19. *Front Psychiatry* 2021; 12: 729868



**Prof. Dr. med. Johann Steiner**

Kommissarischer Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie & Leiter des Labors für Translationale Psychiatrie, Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
E-Mail: johann.steiner@med.ovgu.de



**Veronika Vasilevska**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie & Labor für Translationale Psychiatrie, Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
E-Mail: veronika.vasilevska@st.ovgu.de

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

## Inflammation und psychische Erkrankung

FIN gültig bis 05.01.2022:

IN2111E7

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von SpringerMedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

### ? Welche Aussage zum zytokininduzierten Krankheitsverhalten ist richtig?

- Sowohl nach Infektion als auch nach Impfung möglich.
- Hochspezifisch für eine Infektion mit Vertretern der Coronavirusfamilie.
- Gekennzeichnet von erhöhter Energiebereitstellung und gesteigertem Antrieb.
- Meist klar von einem depressiven Syndrom abzugrenzen.
- Durch Überwiegen antiinflammatorischer Zytokine bedingt.

### ? Was trifft auf psychiatrische Aspekte der SARS-CoV2-Pandemie im Allgemeinen zu?

- Ein Guillain-Barré-Syndrom ist als Post-COVID-Syndrom möglich.
- Ausschließlich psychosoziale Effekte sind zu beachten.
- Intensivpflichtige Verläufe erfüllen das Traumakriterium nicht.
- Neuropsychiatrische Ausfälle sind durch direkte Virusinfektion von Neuronen zu erklären.
- Neuropsychiatrische Ausfälle bei SARS-CoV2-Infektion folgen einer einheitlichen Symptomatologie.

### ? Was trifft auf Zytokine im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen nicht zu?

- Inflammatorische Zytokine verringern die Verfügbarkeit von Serotonin und Tryptophan im Gehirn und das Gleichgewicht körpereigener NMDA-Rezeptor-Modulatoren wird verändert.

- IL-6 und TNF-alpha sind als proinflammatorische Marker spezifisch für die Schizophrenie.
- Diskrete Veränderungen im Zytokinmilieu können State-Marker sein.
- Diskrete Veränderungen im Zytokinmilieu können Trait-Marker sein.
- Immunmodulatorische Effekte moderner Neuroleptika sind als deren Wirkmechanismus mit zu diskutieren.

### ? Was trifft auf autoimmune Erkrankungen im Allgemeinen zu?

- Multiple Sklerose und die organische schizophreiforme Störung sind wechselseitig Ausschlussdiagnosen.
- Patienten mit primär somatischen Autoimmunerkrankungen haben mit deutlich erhöhter Wahrscheinlichkeit antineuronale Antikörper.
- Die Diagnose einer begleitenden psychiatrischen Erkrankung ist nur bei eindeutigem MRT-Befund möglich.
- „Molekulare Mimikry“ ist eine Strategie des Wirts, sich auf Fremdstrukturen vorzubereiten.
- Die Blut-Hirn-Schranke verhindert hochwirksam fehlgeleitete Autoimmunprozesse.

### ? Welche Aussage zu neuropsychiatrischen Symptomen bei Autoimmunerkrankungen ist falsch?

- Ursächlich können strukturelle Hirnläsionen durch die Autoimmunerkrankung und diffuse Funktionsstörungen des Gehirns (ohne strukturelle Läsion) sein.

- Differenzialdiagnostisch wichtig sind eine MRT-, EEG- und Liquor-Analyse.
- Beim systemischen Lupus erythematoses treten in charakteristischer Weise oft IgG-Autoantikörper gegen die GluN1a-Untereinheit (synonym NR1a) des NMDA-Rezeptors auf.
- Durch Autoantikörper kommt es beim systemischen Lupus erythematoses zur glutamatergen Überstimulation mit Zelltod nachgeschalteter Nervenzellen.
- Eine Hashimoto-Enzephalopathie entsteht wahrscheinlich nicht direkt durch die Schilddrüsenantikörper (MAK, TAG) selbst, sondern durch weitere parallel gebildete Antikörper gegen neuronale Zelloberflächen- beziehungsweise Synapsenproteine.

### ? Was ist kein typisches klinisches Warnsignal zur Diagnostik autoimmunbedingter Hirnentzündungen?

- Aphasie
- Bewusstseinsstörungen
- Katatonie
- Gedrückte Stimmung
- Epileptische Anfälle

### ? Der Nachweis welcher Antikörperklasse im Liquor ist typisch für eine autoimmune Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis?

- IgA
- IgD
- IgE
- IgG
- IgM

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriellement unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

**? Was trifft auf die symptomatische Therapie psychiatrischer Symptome einer Autoimmunenkephalitis zu?**

- Benzodiazepine sind generell kontraindiziert.
- Diese schließt sich an die immunologische/neurologische Therapie an.
- In der Früh-/Akutphase ist die Gesprächspsychotherapie indiziert.
- Bei psychotischer Symptomatik muss die Therapie mit Steroiden unterlassen werden.
- EPMS-arme Antipsychotika sind zu bevorzugen.

**? Welche Aussage ist richtig über die Diagnostik und Therapie von Autoimmunenkephaliden?**

- Das EEG ist nicht mehr zeitgemäß und dem MRT differenzialdiagnostisch unterlegen.
- In circa 50 % der Fälle kommt es zu einem Rückfall innerhalb von zwei Jahren.
- Standardmedikamente sind Kortikosteroide, IV-Immunglobuline, Plasmaaustausch, Immunadsorption, Rituximab und Cyclophosphamid.
- Mithilfe einer immunmodulierenden Therapie bessern sich leider nur wenige Patienten innerhalb der ersten vier Wochen.
- Eine Intensivpflichtigkeit der Patienten ist mit einem schlechteren Outcome verbunden, aber nicht mit vermehrten Rückfällen.

**? Welche Aussage zum Therapieerfolg bei Autoimmunenkephalitis ist richtig?**

- Wird nur anhand von rückläufigen Liquortitern zuverlässig bestimmt.
- Bleibt grundsätzlich aus: Die Prognose ist infaust.
- Wird vorrangig anhand der klinischen Präsentation, zusätzlich auch mit cMRT und EEG bestimmt.
- Korreliert invers mit der Viruslast.
- Korreliert invers mit dem im cMRT immer darstellbaren Gewebeschaden.

## Aktuelle CME-Kurse aus der Psychiatrie

► **Neurologische soft signs bei psychischen Erkrankungen**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 10/2021  
von: Dusan Hirjak, Robert Christian Wolf  
Zertifiziert bis: 18.10.2022  
CME-Punkte: 2

► **Neuropsychiatrische Post-COVID-Symptome**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 9/2021  
von: Christoph Laub  
zertifiziert bis: 20.09.2022  
CME-Punkte: 2

► **Tranlycypromin – ein Update**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 7-8/2021  
von: Lisa Löhns, Mattia Campana, Elias M. Wagner  
zertifiziert bis: 11.08.2022  
CME-Punkte: 2

► **Medizinisches Fachpersonal in der COVID-19-Pandemie: Psyche am Limit**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 6/2021  
von: Victoria Kramer, Andreas Thoma, Miriam Kunz  
zertifiziert bis: 15.06.2022  
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder das e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent\*in steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter [www.springermedizin.de/eMed](https://www.springermedizin.de/eMed) können Sie das e.Med-Abo und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

