

Die Verwirrung entwirren

Izabela Interewicz^a, Biljana Rodic^b, Alois Haller^c

^a Medizinische Klinik, Limmattalspital; ^b Neurologie, Kantonsspital Winterthur; ^c Zentrum für Intensivmedizin, Kantonsspital Winterthur

Fallbericht

Anamnese

Kurz vor Weihnachten wurde ein 44-jähriger Patient halbafrikanischer Abstammung durch den Rettungsdienst auf die Notfallstation des Kantonsspitals Winterthur gebracht, nachdem ein generalisiertes Krampfeignis aufgetreten war. Gemäss der Ehefrau hatte der Patient in den Tagen vor dem Ereignis unter grippeähnlichen Symptomen mit leicht erhöhten Temperaturen und Durchfall gelitten. Am Tag der Spitaleinweisung klagte der Patient über eine starke Müdigkeit und allgemeine Schwäche. Kurz darauf fand die Ehefrau den Patienten im Badezimmer nicht ansprechbar mit rhythmischen Muskelzuckungen auf dem Boden liegend vor. Er hatte eingenässt und blutete aus dem Mund. Bei Eintreffen der Sanität war der Patient wach, verlangsamt und desorientiert. Alkohol- und Drogenkonsum wurden verneint.

Unfälle waren bei dem Patienten keine bekannt. Vor knapp 30 Jahren wurden eine Hepatitis B und C diagnostiziert, die er sich mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine Bluttransfusion (notfallmässige Leistenhernienoperation in Afrika) zugezogen hatte.



Izabela Interewicz

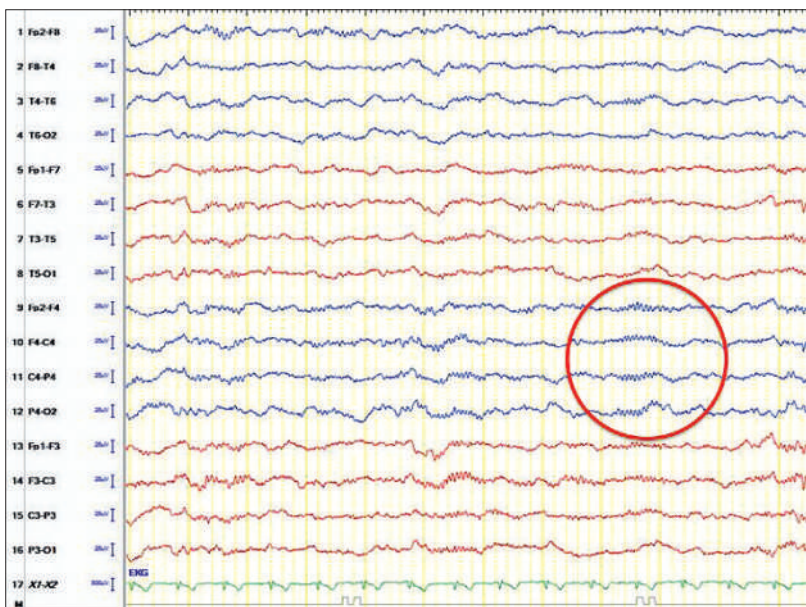


Abbildung 1: EEG (16 Kanäle, parasagittale bipolare Reihenmontage) am 2. Tag der Hospitalisation mit diffuser Verlangsamung, gekennzeichnet durch Delta-Aktivität 1–3 Hz mit überlagernder rhythmischer 15–20-Hz-Beta-Aktivität auf jeder Deltawelle («extreme delta brushes»).

Status

Bei Eintreffen auf der Notfallstation des Kantonsspitals Winterthur zeigte sich ein subfebriler (37,3 °C), kognitiv verlangsamter Patient mit einem GCS von 15 Punkten und einem lateralen Zungenbiss, ohne Meningismus oder fokale neurologische Ausfälle.

Befunde

Computertomographisch wurden ein raumfordernder Prozess und eine Blutung ausgeschlossen. Das notfallmässig abgeleitete Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte eine generalisierte Verlangsamung (Deltawellen) der Grundaktivität (Abb. 1). Innerhalb von wenigen Stunden verschlechterte sich das klinische Bild. Der Patient wurde zunehmend agitiert, desorientiert und zum Teil aggressiv sowie febril (38,5 °C). Klinisch auffällig war zudem eine autonome Dysregulation mit stark wechselnden Blutdruckwerten (Hypo-/Hypertonien) sowie Brady-/Tachykardien, begleitet von einer Hyperhidrose und Sialorrhoe.

Diagnose und Therapie

Die Befundkonstellation der Liquoranalyse mit leicht erhöhter Zellzahl (218/μl, 97% Lymphozyten), mässiger Blut-Hirn-Schranken-Störung (Protein 1400 mg/l) und normalwertigem Laktat (2,2 mmol/l) und Glukose legte die Diagnose einer lymphozytären Meningoenzephalitis nahe. Es wurden eine antibakterielle (Amoxicillin und Levofloxacin) und antivirale Therapie (Aciclovir) eingeleitet. Weder serologisch noch mittels PCR oder Kultur liess sich ein Erreger (HIV, HSV, VZV, FSME, Lues, Listerien, Mykoplasmen und Mykobakterien) nachweisen, weshalb die antiinfektive Behandlung gestoppt wurde.

Der Patient wurde schliesslich aufgrund seines hyperaktiven Delirs mit hohem Sedativbedarf ins Zentrum für Intensivmedizin verlegt. Dort traten wiederholte generalisierte, tonisch-klonische Krampfanfälle auf. Die eingeleitete antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam und Midazolam vermochte den Status epilepticus nicht zu durchbrechen, so dass von einem refraktären Status epilepticus ausgegangen werden musste. Der Patient wurde intubiert und sediert – initial mit Propofol, bei ungenügendem Ansprechen schliesslich mit Thiopental. Nach dem Sedationsstopp bestanden weiterhin eine stark fluktuierende Vigilanz und auto-



Abbildung 2: MRT Schädel vom 29.12.2014 mit hyperintensem Signal (FLAIR) im rechten Hippocampus.

nome Dysregulation mit massiver Hypersalivation. In der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels (Abb. 2) zeigte sich eine fokale FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)-Hyperintensität ohne kontrastmittelaufnehmendes Signal des geringgradig aufgetriebenen Hippocampus rechts. Dieser Befund und die klinische Gesamtkonstellation (Wesensveränderung, refraktärer Status epilepticus, fehlende Hinweise auf eine infektiöse Ursache) erhärteten den Verdacht einer autoimmunen Enzephalitis.

Am 10. Tag nach Symptombeginn wurden eine immunsuppressive Behandlung mit Methylprednisolon (1000 mg/d für 5 Tage) und eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG; Privigen® 0,4/kgKG/d für 4 Tage) eingeleitet. Im Liquor (1:10) sowie im Serum (1:32) konnten schliesslich Anti-NMDAR(N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor)-Antikörper nachgewiesen werden, welche die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis bestätigten. Zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese wurden eine CT Thorax und Abdomen sowie anschliessend eine PET-CT durchgeführt.

Bei persistierendem Zustandsbild eines Diskonnektionssyndroms mit positiven Primitivreflexen, vermehrtem Auftreten von orofazialen Dyskinesien sowie Myoklonien des Oberkörpers und der Arme wurden

fünf Zyklen Plasmapherese durchgeführt, der Patient tracheotomiert und eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angelegt. Da sich der klinische Zustand nicht besserte, wurden die immunsuppressive Therapie fünf Wochen nach Symptombeginn um Rituximab (4 × 1 g) ergänzt sowie die antikonvulsive Therapie auf Levetiracetam (2 × 1500 mg), Topiramamat (2 × 175 mg) und Lacosamid (2 × 100 mg) ausgebaut.

Verlauf

Zur Verlaufskontrolle erfolgte Mitte Februar eine erneute Lumbalpunktion, die keine Entzündungsaktivität mehr zeigte (Rückgang der Zellzahl und Normalisierung der Schrankenstörung). Persistierend nachweisbar waren die intrathekalen Anti-NMDAR-Antikörper (1:32) sowie die autochthone Bildung von oligoklonalen Banden. Die MRT-Kontrolle ergab eine deutliche Atrophie des Hippocampus und der Amygdala rechts. Ende Februar zeigte sich eine Verbesserung der Vigilanz. Der Patient war wacher, öffnete vermehrt die Augen und drehte den Kopf in Stimmrichtung. Gleichzeitig wurde eine erste Besserung des EEG-Befundes mit nachweisbarer Theta-Grundaktivität registriert.

Nach zweieinhalb Monaten Hospitalisation im Zentrum für Intensivmedizin konnte der Patient (noch immer tracheotomiert und am Respirator) in die Neurorehabilitation verlegt werden. Dort wurde eine von uns empfohlene immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid (750 mg/m² Körperoberfläche = 1400 mg) etabliert, die einmal monatlich für insgesamt ein halbes Jahr weitergeführt wurde.

Auch nach mehreren Wochen zeigte der Patient eine fluktuierende psychomotorische Unruhe und orofaziale Dyskinesien. Er reagierte emotional positiv auf die Anwesenheit seiner Ehefrau mit Augenfixation und einem freudigem Gesichtsausdruck sowie beginnender Artikulation. Die Trachealkanüle konnte entfernt werden. Parallel zur enteralen Ernährung durch die PEG-Sonde wurde ein Schlucktraining (facial oral tract therapy, F.O.T.T.®) durchgeführt. In der Folge konnte der Patient breiige Nahrung ohne Aspirationen zu sich nehmen.

Nach weiteren zwei Monaten war der Patient mit Hilfe von zwei Physiotherapeuten mobilisierbar und konnte kurze Strecken gehen sowie Treppen steigen.

Die Symptome der autonomen Dysregulation wurden seltener beobachtet, jedoch musste bei rezidivierender Bradykardie, mit dreimaliger Asystolie, ein Schrittmacher implantiert werden.

Unter der vierfach antiepileptischen Medikation (Topiramamat 2 × 200 mg, Lacosamid 2 × 100 mg, Levetiracetam 2 × 1500 mg, Clonazepam 3 × 2 mg) wurden keine weiteren epileptischen Anfälle beobachtet. Der Patient be-

Korrespondenz:
Dr. med. Izabela Interewicz
Spital Limmattal
Urdorferstrasse 100
CH-8952 Schlieren
Izabela.Interewicz[at]spital-
limmattal.ch

findet sich zum aktuellen Zeitpunkt noch immer in einer neurologischen Rehabilitationsklinik, ist gang-sicher, kann verständlich sprechen und versteht, was gesprochen wird.

Diskussion

Die Anti-NMDAR-Enzephalitis wurde im Jahr 2007 als paraneoplastisches Syndrom bei zwölf jungen Frauen mit Ovarialteratom beschrieben [1]. Innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde diese autoimmun-entzündliche Hirnerkrankung in mehr als 600 Fällen publiziert [2, 3]. Unter diesen Fällen findet man häufig Patienten, die zuvor unter dem Verdacht einer «Enzephalitis ohne Erregernachweis» geführt wurden.

In der verfügbaren Literatur sind keine Zahlen bezüglich Prävalenz und Inzidenz zu finden.

Betroffen sind überwiegend Mädchen oder junge Frauen mit in ca. 40–60% der Fälle zugrundeliegendem Tumor (überwiegend Ovarialteratom). Betroffene Kinder, Männer und ältere Patienten leiden seltener an einer Neoplasie. Als möglicher Triggerfaktor der Anti-NMDAR-Enzephalitis werden in der Literatur sowohl virale Infekte als auch die Herpes-Enzephalitis beschrieben. Eine Assoziation mit einer chronischen Hepatitis C (wie bei unserem Patienten) ist bis jetzt nicht bekannt.

In der Prodromalphase treten bei ca. 70% der Patienten Kopfschmerzen und Fieber auf, gefolgt von psychiatrischen Störungen (Angst, Verhaltensstörungen, Wahn, Halluzinationen), mnestischen Defiziten und epileptischen Anfällen. Binnen weniger Tage verläuft die Krankheit progredient mit unwillkürlichen Bewegungen (orofaziale Dyskinesien, Chorea und Opisthotonus), Mutismus, Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma sowie autonomer Dysregulation mit Blutdruckschwankungen, Hyperthermie, Sialorrhoe und Hypoventilation bis hin zur Intensivpflichtigkeit.

Im Liquor sind bei ca. 80% der Patienten eine bestehende, mässige, lymphozytäre Pleozytose und bei 30% eine leichte Proteinvermehrung mit nachfolgender Normalisierung der Zellzahl und Entwicklung oligoklonaler Banden beschrieben. Die Anti-NMDAR-Antikörper sind in Einzelfällen nur im Liquor nachweisbar. Das EEG kann pathologisch verändert sein, mit diffuser und langsamer Aktivität. In einem Drittel der Fälle finden sich pathognomonische «extreme delta brushes» (bilateral synchrone Delta-Wellen mit Beta-Komplexen). Die Schädel-MRT ist in 50% der Fälle unauffällig. Typisch sind die mesiotemporalen hyperintensiven (FLAIR), teilweise kontrastmittelaufnehmenden Läsionen kortikal und in den Basalganglien.

Zur Erstlinientherapie gehören Glucokortikosteroide, intravenöse Immunglobuline und die Plasmapherese. Als Zweitlinienbehandlung werden Rituximab und Cyclophosphamid eingesetzt. Bei paraneoplastischer Genese steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

Die Prognose ist grundsätzlich gut. Die in den ersten Studien [4] dokumentierten Todesfälle (4%) und schweren Residuen (20%) sollten aufgrund der frühzeitig gestellten Diagnose und intensiver immunsuppressiver Therapie in Zukunft geringer werden. Die subtilen neuropsychologischen Störungen (reduzierte Aufmerksamkeit, Impulskontrolle, Gedächtnisstörungen) können noch lange nach dem Abklingen der Akutsymptome persistieren.

Etwa 15–20% der Patienten erleiden ein Rezidiv der Erkrankung. Das trifft insbesondere die Tumor-negativen Patienten und solche, die im Frühstadium der Erkrankung nicht oder insuffizient immunsuppressiv behandelt wurden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25–36.
- 2 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63–74.
- 3 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, 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):157–65.
- 4 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–8.

Das Wichtigste für die Praxis

Die autoimmunen Enzephalitiden stellen in der heutigen Zeit eine Differenzialdiagnose zu den häufigen bakteriellen und viralen Meningoenzephalitiden dar. Vor allem bei einem fehlenden Ansprechen unter einer suffizienten antibakteriellen und antiviralen Therapie innert einer Woche sollte eine autoimmune Enzephalitis in Betracht gezogen werden. Eine frühe und adäquate immunsuppressive Therapie vermag die Prognose der Erkrankung entscheidend zu verbessern.