

Dr. Rüdiger Mascus  
 Dr. Andrea Dobosi  
 Frauenklinik, Kantonsspital Baden  
 Prof. Irene Burger  
 Nuklearmedizin, Kantonsspital Baden

## Eine gynäkologische Erkrankung als Ursache eines schweren neuro-psychiatrischen Krankheitsbildes?

### Fallvorstellung

Eine bislang immer gesunde 18-jährige Kantonschülerin stellt sich in der Notaufnahme wegen nach dem Reiten aufgetretener Parästhesien und Sensibilitätsminderung der gesamten linken Körperhälfte sowie Kribbeln und Druckgefühl in der linken Kopfhälfte vor. Die Patientin beschreibt Momente der „Versteinung“, die sie für mehrere Sekunden selbst an sich festgestellt und bei vollem Bewusstsein erlebt hat.

Ein erster neurologischer Status zeigt neben der verminderten Sensibilität über die gesamte linke Körperhälfte im Halteversuch ein Absinken der oberen und unteren Extremität links sowie einen linksseitig verlangsamten Finger-Nase- und Knie-Hacken-Versuch. Im Gespräch gibt die Patientin an, sie könne alles hören (Stimmen von draussen, das Tropfen des Wasserhahns, das Quietschen des Stuhls etc.) und die Ärzte würden über andere Patienten Informationen über sie einholen. Ein psychiatrisches Konsil, welches aufgrund formalgedanklicher Zerfahrenheit schwer durchführbar ist, beschreibt schweres Gedankenabreissen, Ichstörungen mit Gedankenausbreitung, Wahnstimmung und Wahngedanken. Zum Zeitpunkt der Exploration konnte eine erhöhte Selbstgefährdung bei psychotischem Zustandsbild nicht ausgeschlossen werden.

Zum Ausschluss hirnorganischer Veränderungen erfolgt ein MRI-Schädel ohne Hinweis auf eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung oder Nachweis einer Raumforderung, Blutung oder territorialen Infarkt. Kein Hinweis auf Liquorzirkulationsstörungen, Sinus- oder Brückenvenenthrombose.

Sonografie und ergänzendes MRI-Abdomen beschreiben einen zystischen Adnexprozess.

In der zwischenzeitlich durchgeführten Labordiagnostik mit Liquoranalyse werden Antikörper gegen den

NMDA-Rezeptor entdeckt und es erhärtet sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmun-Enzephalitis durch Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor, sodass eine Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird, nachdem die bislang durchgeführte Kortisonbehandlung erfolglos blieb.

Nach wiederholten gynäkologischen Konsilien und nach Durchführung einer FDG PET/CT zeigte sich in der rechten Adnexe eine heterogene Läsion mit Verkalkungen (blauer Pfeil) und fokaler vermehrter FDG-Anreicherung (gelber Pfeil), womit der Verdacht auf das Vorliegen eines Teratoms besteht und die Indikation für eine laparoskopische Adnexektomie rechts gestellt wird (Abb. 1).

Intraoperativ bestätigt sich der Verdachtsbefund. Die rechte Adnexe wird abgesetzt und mit einem intakten 5 cm grossen Tumor geborgen. Bereits im Verlauf der nächsten Woche stellt sich eine Beschwerdebesserung ein. Psychopharmaka können weiter reduziert werden

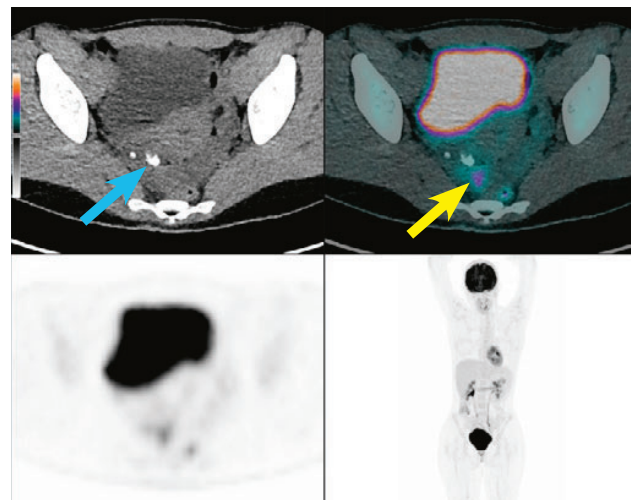


Abbildung 1. FDG PET/CT mit heterogener, partiell verkalkter (blauer Pfeil) und fokaler FDG-aktiver (gelber Pfeil) Läsion in der rechten Adnexe.

und die Entlassung in die Neuro-Reha erfolgt rund vier Wochen nach Diagnosestellung bei nur noch residuellen neurologischen Defiziten und leichter psychomotorischer Verlangsamung. Eine neurologische Verlaufskontrolle nach weiteren zwei Monaten konnte eine Restitutio ad integrum feststellen.

Die histologische Aufarbeitung ergab ein reifes Teratom mit reichlich neuronalen Gewebsanteilen (s. Abb. 2).

#### Varianten und Pathogenese der Autoimmunenzephalitiden

Bei diesem neurologischen Krankheitsbild handelt es sich um ein autoimmun-entzündliches Geschehen, welches vor allem die graue Substanz des ZNS betrifft. Neocortex und das limbische System, die Basalganglien, aber auch Kleinhirn und Hirnstamm können durch Autoantikörper angegriffen werden. In der Folge kommt es zu unterschiedlichen neuro-psychiatrischen Symptomen, bei denen kognitive Beeinträchtigungen, Gedächtnisstörungen, Verhaltensänderungen,

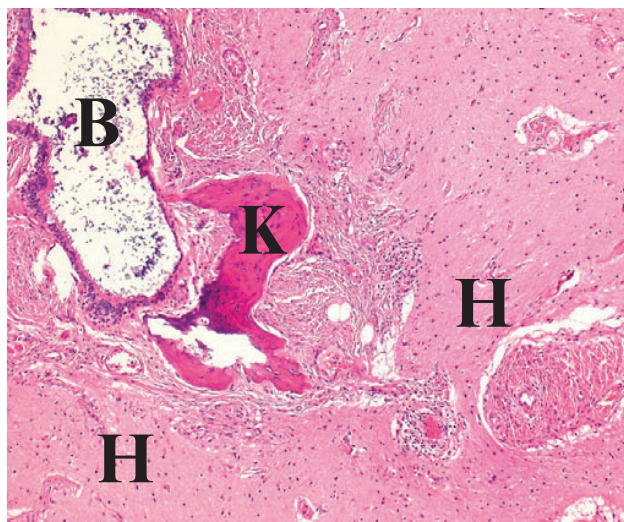


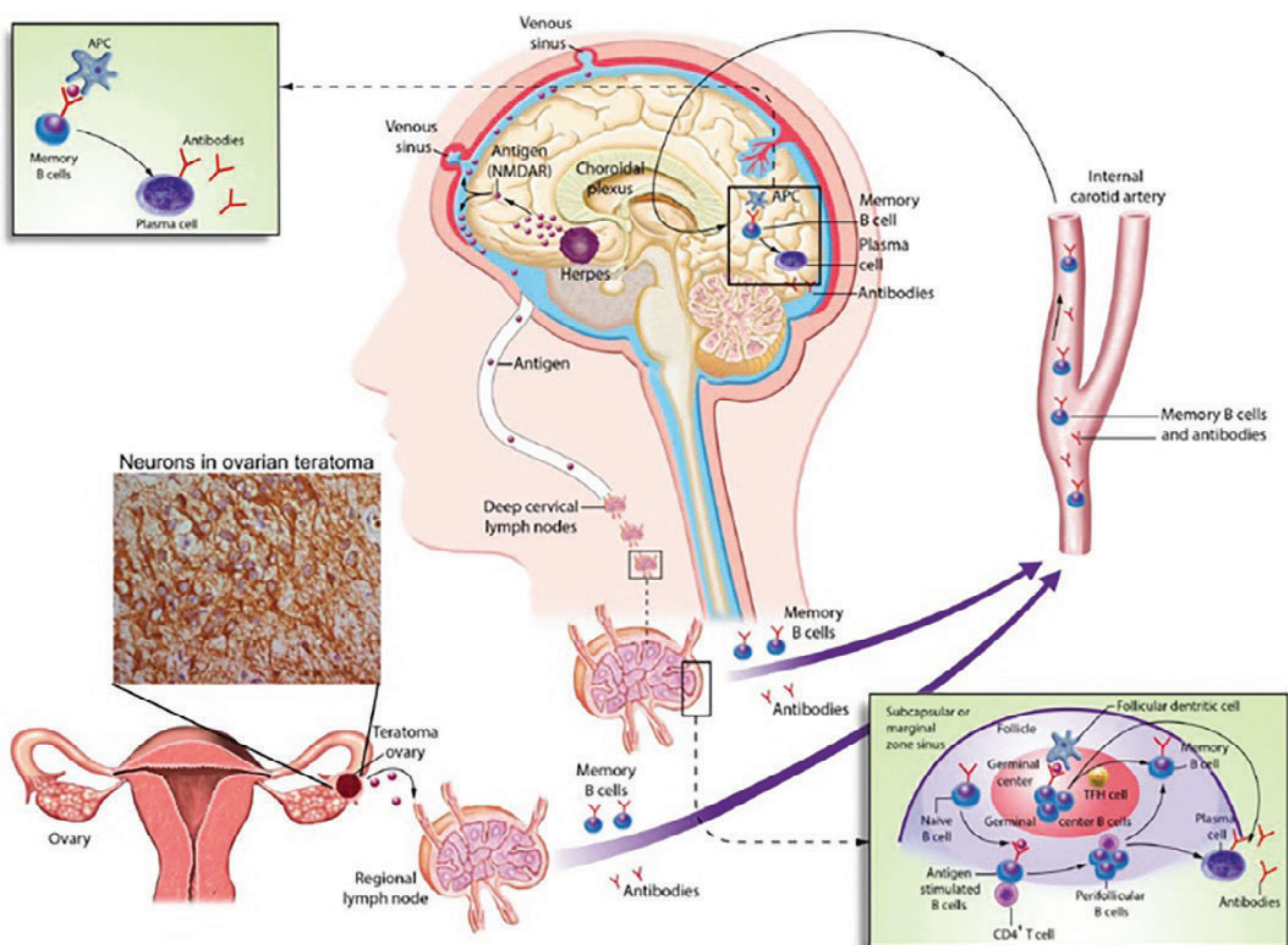
Abbildung 2. Histopathologischer Schnitt mit Bronchus (B), Knochen (K) und reichlich Hirngewebe (H)

Krampfanfälle vorherrschen. Aber auch zusätzliche Merkmale wie abnormale Bewegungen, Sprachstörungen und autonome Störungen (Schwitzen, Fieber, Inkontinenz) werden je nach spezifisch beteiligtem Antikörper beschrieben.

Je nach Zielantigen, gegen das sich die Autoantikörper richten, können zwei Gruppen der Enzephalitis unterschieden werden. Bei der ersten Gruppe von autoimmun-enzephalitiden handelt es sich um eine Variante, bei der die Antikörperbildung gegen Zielgene im Bereich neuronaler Synapsen erfolgt. So werden beispielsweise bei der NMDA-R-Enzephalitis im Rahmen einer humoralen Immunreaktion Autoantikörper (IgG1 und IgG3) von B-Lymphozyten und Plasmazellen produziert, die sich gegen die GluN1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor) richten. (1) Die Induktion der Autoantikörper kann dabei durch eine abnorme NMDAR-Expression in neuronalem Gewebe von Teratomen ausgelöst werden (s. Abb. 3). (2) Es gibt allerdings auch Anti-NMDA-R-Enzephalitiden, die nach Herpes simplex-Enzephalitiden (3) entstehen oder eine paraneoplastische Genese haben (4).

In der zweiten Gruppe autoimmuner Enzephalitiden ist das Zielantigen intrazellulär gelegen (Zytoplasma oder Zellkern) und die spezifische Immunreaktion verläuft über T-Lymphozyten. Diese können durch zytotoxische Mechanismen, anders als bei Enzephalitiden der ersten Gruppe, Neurone destruieren und irreversible Schäden verursachen. Zugrunde liegt auch hier häufig eine Tumorerkrankung, sodass auch diese Enzephalitis paraneoplastisch entstehen kann.

Im vorliegenden Fall, einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis, handelt es sich um die häufigste Form der Autoimmunenzephalitiden. Sie betrifft vorwiegend Kinder und junge Erwachsene, wurde aber auch bei Patientinnen im Alter von 1 bis 85 Jahren beschrie-



*Abbildung 3.* Auslöser der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und ein mögliches Modell der B-Zell-Aktivierung. Die Abbildung zeigt zwei identifizierte Auslöser der Erkrankung: einen Tumor (in der Regel ein Ovarialteratom) und, weitaus seltener, eine Herpes-simplex-Enzephalitis. Beim Ovarialteratom enthält das im Tumor vorhandene Nervengewebe Neuronen und NMDA-Rezeptoren, die wahrscheinlich durch tumorbedingte nekrotische Veränderungen freigesetzt werden und die lokalen, pelvin-abdominalen Lymphknoten erreichen. Bei Herpes-simplex-Enzephalitis können die ausgeprägt virusinduzierte Entzündung, Gewebenekrose und neuronale Degeneration das Antigen freisetzen, das zu den lokalen das Gehirn drainierenden tiefen zervikalen Lymphknoten transportiert wird (ein alternativer Weg führt über die Venensinus). In den Lymphknoten (pelvin-abdominal oder tief zervikal) wird das Antigen von antigen-präsentierenden Zellen in Zusammenarbeit mit CD4-positiven T-Zellen naiven B-Zellen präsentiert, was zur Bildung von Gedächtnis-B-Zellen und antikörperproduzierenden Plasmazellen führt. Aktivierte Gedächtnis-B-Zellen gelangen über den Blutkreislauf ins Gehirn, wobei sie den Plexus choroideus passieren; im Gehirn durchlaufen die aktivierten B-Zellen eine Restimulation, eine antigen-gesteuerte Affinitätsreifung und die Differenzierung zu Plasmazellen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Josep Dalmau).

ben (1). Prodromale grippeartige Symptome wie Fieber und Kopfschmerz betreffen etwa 70% der Patienten. Während bei Erwachsenen vorwiegend Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Probleme vorliegen, leiden Kinder unter 12 Jahren eher an Krampfanfällen und Bewegungsstörungen.

#### **Diagnostik bei Verdacht auf NMDA-R-Enzephalitis**

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind von größter Bedeutung, da eine Verzögerung zu dauerhaften Schäden am Hippocampus mit schweren neurologischen Folgen führen kann. (5).

Die Diagnose kann als gesichert angesehen werden, wenn eine oder mehrere der sechs Hauptsymptomgruppen (psychiatrische/kognitive Funktionsstörungen, Sprachstörungen, Krampfanfälle, Bewegungsstörungen, Bewusstseinsstörungen, autonome Dysfunktion/zentrale Hypoventilation) vorliegen und IgG-GluN1-Antikörper im Liquor nachgewiesen werden.

#### **NMDA-R-Antikörper**

Für die definitive Diagnosestellung der Anti-NMDA-R-Enzephalitis ist der Nachweis von NMDAR-Antikörpern alternativlos. Da die humorale Immunreaktion vor allem intrathekal erfolgt, ist die Liquoranalyse sensitiver als die Serumanalyse (100% gegenüber 85,6%). (6)

Richtungsweisend sind auch der Proteingehalt und die Anzahl der weißen Blutkörperchen im Liquor. Sie zeigen in etwa 80% der Fälle abnormale Werte. (7)

In über 90% der Fälle wird eine lymphozytäre Pleozytose nachgewiesen.

#### **Radiologie**

Bei bereits bestehendem Verdacht auf eine teratominduzierte Anti-NMDA-R-Enzephalitis ist ein solcher Ovarialtumor meist schon im transvaginalen Ultra-

schall, noch besser im MRI erkennbar. Schwieriger dagegen ist der Nachweis cerebraler Veränderungen in der bildgebenden Diagnostik. Im Gegensatz zu anderen Formen der autoimmunen Enzephalitis, wie der Anti-AMPA-Enzephalitis, der Anti-LGII-Enzephalitis oder der Anti-GABA-B-R-Enzephalitis, bei denen Gedächtnisstörungen auf eine funktionelle Beeinträchtigung des Hippocampus hindeuten und Entzündungszeichen im MRI nachweisbar sind, zeigt die Anti-NMDA-R-Enzephalitis zumindest in frühen Krankheitsstadien selten MRI-Anomalien im Hippocampus. (8)

Bei bis zu der Hälfte der Patienten liegen normale MRI-Befunde vor und die beobachteten Auffälligkeiten sind weder sensitiv noch spezifisch für die Erkrankung. (9) Hellere Areale in T2-gewichteten Bildern im Temporallappen oder heller erscheinende Gebiete auf Flair-Bildern können auf mögliche Entzündungen, Ödeme oder Gewebsveränderungen hinweisen.

Das MRI ist aber vor allem für den Ausschluss alternativer Ursachen einer Enzephalopathie und für die Prognose von Nutzen, da bestimmte Muster (z. B. Läsionen im Hippocampus oder im extralimbischen System) mit schlechteren Ergebnissen assoziiert sind. (10) Sein diagnostischer Nutzen ist jedoch durch die hohe Rate normaler Befunde und die mangelnde Spezifität der beobachteten Auffälligkeiten begrenzt.

#### **EEG**

Das EEG dient als wichtiges diagnostisches Verfahren zum Ausschluss subklinischer Anfälle oder eines nicht-convulsiven Status epilepticus. Es wurde berichtet, dass >90% der Patienten mit Anti-NMDAR-Enzephalitis abnormale EEG-Befunde aufweisen. (11) Der häufigste Befund ist eine diffuse Theta- oder Delta-Verlangsamung oder eine vorwiegend frontale Verlangsamung, die in der Regel bereits bei der Erstvorstellung vorliegt.

### Therapie der NMDA-R-Enzephalitis

Sofern der begründete Verdacht auf das Vorliegen eines Teratoms besteht, ist dessen Entfernung als kausale Therapie das zielführendste Vorgehen verbunden mit definitiver Diagnosestellung bei histologischem Nachweis von neuronalem Gewebe.

Als Erstlinien-Therapien bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis kommen Kortikosteroide, intravenöses Immunglobulin (IVIG) und die Plasmapherese allein oder in Kombination zum Einsatz. Diese Behandlungen führen bei rund der Hälfte der Patientinnen und Patienten innerhalb von vier Wochen zu einer deutlichen Besserung, und ein frühzeitiger Therapiebeginn ist ein starker Prädiktor für einen guten Langzeitverlauf. Kombinationsregime (z. B. Kortikosteroide plus IVIG oder Kortikosteroide plus IVIG und Plasmaaustausch) verlaufen im Vergleich zur Monotherapie erfolgreicher. Ein später Start der Immuntherapie ist mit schlechteren Ergebnissen assoziiert. Es besteht kein klarer Vorteil von IVIG gegenüber Plasmaaustausch, wenn diese zusätzlich zu Kortikosteroiden gegeben werden, und beide gelten als wirksame begleitende Therapie. (12)

Zweitlinienmedikamente wie Rituximab und Cyclophosphamid sind für Patienten vorgesehen, die nach einer 2- bis 4-wöchigen Erstlinientherapie keine signifikante klinische Verbesserung zeigen. Der Wechsel zu einer Zweitlinien-Immuntherapie bei refraktären Fällen führt zu besseren Ergebnissen im Vergleich zur Fortsetzung der Erstlinientherapie oder dem Verzicht auf eine weitere Immuntherapie. Rituximab wird gegenüber Cyclophosphamid bevorzugt, da es ein besseres Sicherheitsprofil aufweist und stärker mit einer Reduktion der Rezidivraten sowie einem monophasischen Krankheitsverlauf verbunden ist. Aktuelle prospektive Studien unterstützen zudem die Wirksamkeit von Anti-CD20-Wirkstoffen wie Rituximab und Ofatumumab bei der Förderung der neurologischen Genesung und der Verringerung des Rezidivrisikos in schweren Fällen. (13)

### Literatur

- 1 Vilaseca A et al., What Are the Proposed Mechanisms Contributing to the Manifestations of Anti-NMDAR Encephalitis? *Neurology* 2025; 105:e214232
- 2 Dalmau J et al., Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology* 2011; 10:63–74
- 3 Dalmau J et al., Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61:25–36
- 4 Nosadini M et al., Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med. Child Neurol* 2017; 59:796–805
- 5 Byrne S et al., Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e130
- 6 Thouin A et al., Comparison of N-methyl-D-aspartate receptor antibody assays using live or fixed substrates. *J Neurol* 2021; 268(5):1818–26
- 7 Dalmau J et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 2008; 7:1091–8
- 8 Dalmau J, Graus F, *Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System*. 1st ed. Cambridge University Press; 2022
- 9 Bacchi S. et al., Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018; 52:54–9
- 10 Khatib L et al., Abnormal Brain MRI in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical and Prognostic Implications. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025; 12(3):e200378
- 11 Titulaer, MJ et al., Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology* 2013; 12:157–65
- 12 Nosadini M et al.: Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis. A Meta-analysis. *JAMA Neurology* 2021; 78(11): 1333–44
- 13 Wang B et al., Effectiveness of Anti-CD20 B cells depleting therapy versus conventional treatment in severe Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A real-world multi-center prospective cohort study. *Neurotherapeutics* 2025; 22(6):e00766