

Nervenarzt 2012 · 84:498–507  
 DOI 10.1007/s00115-012-3710-7  
 Online publiziert: 18. Januar 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Ehrlich<sup>1</sup> · C.M. Fassbender<sup>2</sup> · C. Blaes<sup>3</sup> · C. Finke<sup>4</sup> · A. Günther<sup>5</sup> · L. Harms<sup>4</sup> ·  
 F. Hoffmann<sup>6</sup> · K. Jahner<sup>6</sup> · R. Klingel<sup>2</sup> · A. Kraft<sup>6</sup> · T. Lempert<sup>7</sup> · M. Tesch<sup>7</sup> ·  
 J. Thomsen<sup>8</sup> · H. Topka<sup>9</sup> · J. Jochim<sup>10</sup> · C. Veauthier<sup>11</sup> · W. Köhler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Neurologie und neurologische Intensivmedizin, Fachkrankenhaus Hubertusburg, Wermsdorf

<sup>2</sup> Apherese Forschungsinstitut Köln

<sup>3</sup> Neurologische Klinik, Kreiskrankenhaus Gummersbach

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité – Universitätsklinikum, Campus Mitte, Berlin

<sup>5</sup> Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena

<sup>6</sup> Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria, Halle-Dölau

<sup>7</sup> Klinik für Neurologie, Schlossparkklinik Berlin

<sup>8</sup> Klinik für Neurologie, Evangelisches Krankenhaus Oldenburg

<sup>9</sup> Klinik für Neurologie, Klinikum Bogenhausen, München

<sup>10</sup> Kinderklinik, Klinikum Offenbach

<sup>11</sup> Klinik für Neurologie, Hanse-Klinikum Stralsund

# Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis

## Eine bundesweite Datenerhebung

**Die Identifizierung zirkulierender Autoantikörper gegen intrazelluläre und Zelloberflächenantigene neuronaler Strukturen prägte den Begriff der autoimmunen Enzephalitis. Der Nachweis der Autoantikörper hat differenzialdiagnostische und prognostische Relevanz. Die Korrelation zwischen Autoantikörpernachweis, Muster und Schwere der Symptomatik**

**war richtungsweisend für den Ansatz einer Immuntherapie. Autoantikörper mittels therapeutischer Apherese (Plasmaaustausch [PA], Immunadsorption [IA]) rasch zu entfernen, stellt hierfür einen pathophysiologisch begründeten Therapieansatz dar.**

Der Begriff autoimmune Enzephalitis fasst eine heterogene Gruppe antikörperassoziierter, nicht erregerbedingter, entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz zusammen [3, 7, 13]. Die Identifizierung neuer Autoantikörper gegen neuronale Strukturen hat in den letzten Jahren die Identifikation und Klassifikation immunvermittelter Enzephalitisformen mit bis dato ungeklärter Ätiologie erheblich erleichtert [27]. Typische Symptome sind rasch verlaufende Gedächtnisdefizite, neuropsychiatrische Auffälligkeiten, Myoklonus, Anfälle oder fokale neurologische Defizite [3, 7]. Die frühe Diagnose ist wichtig, da die Prognose eng mit einer rechtzeitig eingeleiteten Immuntherapie korreliert, bzw. in paraneo-

plastischen Fällen mit einer kompletten Tumorentfernung [27].

Die Unterscheidung sog. onkoneuraler, gegen intrazelluläre Proteine gerichteter Antikörper von Antikörpern, die gegen Zelloberflächenproteine gerichtet sind, ist klinisch von hoher Bedeutung. Der Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine ist typisch für paraneoplastische Syndrome. Autoantikörper gegen Zelloberflächenproteine neuronaler Strukturen hingegen sind nicht nur diagnostisch bedeutsam, sondern besitzen unmittelbare pathogenetische Relevanz. Die Elimination dieser Antikörper wird somit zu einem therapeutischen Ziel [13]. Solche Autoantikörper binden an zellmembranständige oder synaptische Antigene des zentralen Nervensystems, wie neurotransmittergesteuerte Ionenkanäle: NMDA-, AMPA-, GABA-, Glycin-Rezeptoren oder Proteine, die in den synaptischen Spalt sezerniert werden (LGII) und mit Ionenkanälen assoziiert sind (VGKC), und sind im Serum und Liquor nachweisbar [7].

### Abkürzungsverzeichnis

AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
CS	Kortikosteroide
GABA	γ-Amino-Buttersäure
Hu	heat unstable nukleoid protein
IA	Immunadsorption
IVIG	intravenöse Immunglobuline
LGII	late-gestation lung protein 1
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PA	Plasmaaustausch
VGKC	voltage-gated-K <sup>+</sup> -channel

---

## Pathophysiologie

Man geht heute davon aus, dass die entzündlichen Prozesse bei antikörperassoziierten autoimmunen Enzephalitiden nicht auf das limbische System begrenzt sind, sondern die Ausdehnung abhängig vom Ort der jeweiligen Antigenstruktur ist [20]. Bereits vor der Beschreibung der Autoantikörper sprach der erfolgreiche Einsatz des Plasmaaustausches (PA) bei limbischer Enzephalitis nach Ausschluss eines Tumors und einer Viruserkrankung für ein immunvermitteltes Geschehen [19]. Beim Morvan-Syndrom wurde lange vor der Entdeckung der Bedeutung der VGKC-Antikörper der erfolgreiche Einsatz des PA beschrieben [16]. Es wird eine enge Verbindung zwischen Auftreten des Autoantikörpers und Muster sowie Schwere der Symptomatik beim einzelnen Patienten diskutiert. Die Pathogenität der NMDAR-Autoantikörper konnte in vivo und in vitro durch die Reduktion des NMDA-Rezeptors (NMDAR) auf Neuronen des Hippokampus nach Antikörperzugabe nachgewiesen werden [13]. Patientenserien mit NMDAR-Autoantikörpern führten in neuronalen Zellkulturen zur selektiven und reversiblen Verminderung der Rezeptordichte [12]. Die klinische Besserung der Patienten korrelierte mit einem Absinken des Antikörpertiters [4]. VGKC-Antikörper wurden bei Patienten mit Neuromyotonie (NMT) und limbischer Enzephalitis nachgewiesen und können mit verschiedenen klinischen Symptomen verbunden sein. Die meisten Fälle sprechen sehr gut auf eine immunmodulatorische Therapie (Immunsuppressiva, PA, intravenöse Immunglobuline, Steroide) an [18, 30]. Die rechtzeitige Identifizierung von Patienten ist klinisch bedeutsam, da die Symptome potenziell reversibel sind, und die frühe Einleitung einer Immuntherapie von großer Bedeutung für die Prognose ist [6, 26].

## Therapie

Therapieempfehlungen für autoimmune Enzephalopathien beruhen derzeit noch auf Erfahrungen mit Einzelfällen oder kleinen Fallserien, kontrollierte Studien gibt es nicht. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurolo-

Hier steht eine Anzeige.



gie wird bereits bei ausreichendem klinischem Verdacht, insbesondere wenn dieser durch den Hirn-MRT-Befund gestützt wird, die Einleitung einer kombinierten Immuntherapie empfohlen. Bestandteile der multimodalen Therapie können sein: Steroidpuls, orale Langzeitsteroidgabe, IVIG, PA und Immunadsorption (IA); [5]. Bei fehlendem Ansprechen kann eine Behandlung mit Rituximab und Cyclophosphamid versucht werden [13].

Die Entfernung der Autoantikörper mit PA oder IA stellt somit für die autoimmune Enzephalitis einen pathophysiologisch begründeten Therapieansatz dar, insbesondere wenn die medikamentöse Therapie mit Hochdosiskortison nicht oder nicht ausreichend wirksam ist [5].

Bei entzündlichen demyelinisierenden Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), insbesondere bei der Multiplen Sklerose (MS), hat sich der PA bereits in einer kontrollierten Studie und mehreren Fallserien als wirksam erwiesen und stellt mittlerweile eine leitliniengerechte Standardbehandlung für steroidrefraktäre Schübe dar [5, 29]. Die IA gewinnt an Bedeutung, in aktuellen Analysen lag die Ansprechrate bei steroidrefraktärem MS-Schub bei 66–86% [17, 25].

Klinische Erfahrungen zum Einsatz des PA bei autoimmunen nichtdemyelinisierenden Enzephalitiden wurden bislang nur in kleinen Fallserien oder Einzelberichten mitgeteilt [2, 22, 26, 30]. Zum Einsatz der IA gibt es noch keine Daten. Auch im Kindes- und Jugendalter muss bei entsprechenden klinischen Symptomen die NMDAR-Enzephalitis in Betracht gezogen werden. Der erfolgreiche Einsatz des PA wurde beschrieben [1, 21]. Ziel dieser Untersuchung ist es, erste Erfahrungen mit der therapeutischen Elimination neuronaler Antikörper zu sammeln und systematisch auszuwerten.

## Methode und Patienten

Es wurden 51 neurologische Kliniken in Deutschland kontaktiert, mit der Frage, ob im Zeitraum von 2009 bis 2011 Patienten mit der Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis entweder mit PA oder mit IA behandelt worden waren, und der Bitte, an einer bundesweiten Fallsammlung teilzunehmen. Die Datenerhebung erfolgte an-

hand standardisierter Dokumentationsbögen. Abgefragt wurden Kernsymptome vor Apherese, Liquordiagnostik, Antikörpernachweis, Tumornachweis sowie Befunde in der Elektroenzephalographie (EEG) und cMRT sowie die medikamentöse Behandlung. Zur Bewertung des klinischen Ansprechens wurde die Schwere der neurologischen Symptome vor und nach Apherese anhand der modifizierten Rankin-Skala erfasst. Zusätzlich wurde der klinische Verlauf deskriptiv durch den behandelnden Arzt bewertet. Details zur eingesetzten Methode der therapeutischen Apherese (PA, IA) wurden abgefragt.

Für die Plasmaseparation zum PA wurde der Polyethylen-Plasmaseparator OP-05W eingesetzt, für die Immunadsorption in allen Fällen in Kombination mit dem nicht regenerierbaren Tryptophan-Polyvinylalkohol-Adsorber TR-350 (ASAHI Kasei Medical Tokyo, Japan) in Verbindung mit der Octo-Nova-Gerätetechnologie (Diamed Medizintechnik, Köln). Der Fibrinogenspiegel wurde vor Apherese beachtet. Der Gefäßzugang wurde bei 29 Patienten mit einem zentralvenösen Katheter realisiert, ein Patient wurde über die Punktion peripherer Venen behandelt. Beim PA erfolgte nach der Plasmaseparation eine Substitution mit Humanalbumin.

Nach ausführlicher Aufklärung und Einverständniserklärung erfolgte die Durchführung der Apheresebehandlungen entweder in der neurologischen Klinik oder in Kooperation mit der Klinik für Nephrologie im jeweiligen Krankenhaus.

## Statistik

Die Ergebnisse zur modifizierten Rankin-Skala (mRS) wurden einer Mittelwertanalyse unterzogen. Für die Analyse der Veränderung der mRS nach Apherese im Vergleich zum Wert vor Apherese wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Ein  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Ein Unterschied von einem Punkt in der mRS wurde als klinisch relevant angesehen.

## Ergebnisse

In 10 neurologischen Kliniken in Deutschland wurden insgesamt 30 Pa-

tienten erfasst. Die Patientencharakteristika, die medikamentöse und Apheresetherapie sind in **Tab. 1** zusammengefasst. In 23 Fällen wurde der PA angewandt, 6 Patienten erhielten die Tryptophan-IA, ein Patient wurde zunächst mit PA und dann mit IA behandelt. Eine Patientin erhielt 2 Behandlungsserien mit IA aufgrund eines Rezidivs 12 Monate nach der ersten Serie, sodass insgesamt 31 Behandlungsverläufe zur Auswertung kamen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 47 Jahre (SD=22 Jahre). Die jüngste Patientin war 17 Jahre, der älteste Patient 78 Jahre alt. Bei 22 Patienten konnte im Serum und/oder Liquor ein spezifischer Autoantikörper nachgewiesen werden. Bei 8 Patienten wurde kein Antikörper nachgewiesen. Hier stützte sich die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis auf die typische Klinik sowie den Nachweis mesiotemporaler Hyperintensitäten in den T2/FLAIR-gewichteten cMRT-Sequenzen. Nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen wurde auch bei diesen Patienten eine immunmodulatorische Therapie und/oder therapeutische Apheresetherapie eingeleitet.

Bei 14 Patienten wurden NMDAR-Antikörper im Serum und/oder Liquor nachgewiesen. Klinisch zeigte sich bei diesen Patienten meist ein Prodromalstadium mit grippeähnlichen Symptomen, bzw. Wesensveränderungen und kognitiven Defiziten. Diesen Prodromi folgten nach einigen Tagen epileptische Anfälle, Psychosen, neuropsychologische Defizite sowie Dyskinesien. Komplizierend zeigten sich bei einigen Patienten im Verlauf autonome Störungen mit Hypoventilation, Blutdruckschwankungen sowie Tachykardien und Vigilanzminderung mit der Folge einer Beatmungspflichtigkeit und intensivmedizinischer Überwachung. Diagnostisch fanden sich bei weniger als 50% im T2/FLAIR-gewichteten cMRT Signalanhebungen im mesiotemporalen Kortex. Es konnten jedoch darüber hinaus kontrastmittelaufnehmende Herde kortikal und periventriculär nachgewiesen werden. In einem Fall mit Nachweis von NMDAR-Antikörper war auch ein spinaler Herd nachweisbar. Sämtliche cMRT-Veränderungen waren unter Therapie regredient. Häufig zeigten sich pathologische Befunde in der Liquordia-

agnostik (Pleiozytose, Nachweis oligoklonaler Bande) sowie in der EEG-Diagnostik (epilepsietypische Graphoelemente, generalisierte Verlangsamung).

Vier Patienten waren positiv für VGKC-Antikörper oder deren Unter-einheiten (Lgll, Anti-KV1.2, Anti-Kv1.6). Auch hier zeigte sich ein charakteristischer klinischer Verlauf ähnlich der NMDAR-Enzephalitis. Nach einem Prodromalstadium mit grippeähnlichen Symptomen sowie Konzentrationsstörungen und Wesensveränderungen folgte meist die stationäre Aufnahme aufgrund eines erstmaligen epileptischen Anfalles. Als weitere Hauptsymptome zeigten sich Affektstörungen sowie neuropsychologische Defizite. Im cMRT kamen bei 80% der VGKC-positiven Enzephalitiden Veränderungen im Bereich des limbischen Systems bzw. des Temporallappens zur Darstellung.

Der Nachweis von GABA-Antikörper erfolgte bei 2 Patienten. Auffällig war hier der Nachweis einer generalisierten Atrophie im cMRT in beiden Fällen. Zwei weitere Patienten waren positiv für Anti-Hu. Bei insgesamt 4 Patienten wurde ein Tumor diagnostiziert (1 Ovarialteratom [NMDAR-AK], 2 Prostatakarzinome [1× VGKC-AK, 1× kein AK-Nachweis], 1 Seminom [kein AK-Nachweis]).

### Medikamentöse Therapie

Bei 17 Patienten erfolgte eine medikamentöse immunsuppressive Therapie (Azathioprin, Rituximab, Cyclophosphamid, Methotrexat) teilweise kombiniert mit einer adjuvanten Therapie mit IVIG (5 von 17 Fällen) oder eine Therapie mit IVIG kombiniert mit einer Steroidtherapie (4 von 17 Fällen). Bei 8 Patienten erfolgte diese vor Apheresetherapie als initialer Therapieversuch, jedoch mit unzureichender klinischer Besserung bzw. mit Persistenz der antineuronalen Antikörper. Bei einem Patienten erfolgte ein initialer Therapieversuch mit Steroiden mit unzureichender klinischer Wirkung. Bei 6 Patienten erfolgte eine immunsuppressive Therapie nach Apherese als Erhaltungstherapie (in einem der 6 Fälle kombiniert mit IVIG). Bei 3 Patienten mit immunsuppressiver Therapie in Kombination mit der Gabe von IVIG sowie 2 Pa-

Nervenarzt 2012 · 84:498–507 DOI 10.1007/s00115-012-3710-7  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Ehrlich · C.M. Fassbender · C. Blaes · C. Finke · A. Günther · L. Harms · F. Hoffmann · K. Jahner · R. Klingel · A. Kraft · T. Lempert · M. Tesch · J. Thomsen · H. Topka · J. Jochim · C. Veauthier · W. Köhler

## Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis. Eine bundesweite Datenerhebung

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Korrelation zwischen Autoantikörpernachweis, Muster und Schwere der Symptomatik bei Enzephalitiden war richtungsweisend für den Ansatz einer Immuntherapie. Autoantikörper mittels therapeutischer Apherese (Plasmaaustausch [PA], Immunadsorption [IA]) zu entfernen, stellt einen pathophysiologisch begründeten Therapieansatz dar. Ziel war, den aktuellen Einsatz des PA und erstmals auch der IA bei Patienten mit autoimmuner Enzephalitis zu bewerten.

**Methode.** Es wurde eine bundesweite Datenerhebung durchgeführt. Die Schwere der neurologischen Symptome wurde vor und nach Apherese anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) erfasst.

**Ergebnisse.** Die Daten von 31 Behandlungsverläufen (30 Patienten, ein Rezidiv) wurden erhoben. Bei 22 Patienten lagen positive Befunde für Autoantikörper vor (NMDAR, GABA, VGKC, Hu). In 23 Fällen wurde die PA, in 7 Fäl-

len die Tryptophan-IA durchgeführt, ein Patient wurde mit beiden Methoden behandelt. In 67% der Verläufe kam es zu einer Verbesserung der mRS-Werte. Der mittlere mRS-Wert aller Patienten betrug vor therapeutischer Apherese 3,2, nach Apherese 2,2 ( $p < 0,05$ ). Alle mit IA behandelten Patienten besserten sich klinisch von einem mittleren mRS-Wert von 3,9 vor IA auf 1,9 nach IA ( $p < 0,01$ ).

**Schlussfolgerung.** Bei immunvermittelten Enzephalitiden scheint die rasche Entfernung der Autoantikörper mittels PA und IA ein wirksames Therapieprinzip im Rahmen einer kombinierten Immuntherapie zu sein und wird in vielen Kliniken in Deutschland bereits eingesetzt.

### Schlüsselwörter

Autoimmune Enzephalitis · Plasmaaustausch · Immunadsorption · Therapeutische Apherese · NMDAR-Autoantikörper

## Therapeutic apheresis for autoimmune encephalitis. A nationwide data collection

### Summary

**Background.** The correlation between detection of autoantibodies and the pattern and severity of symptoms in patients with encephalitis was the crucial factor for the initiation of immune therapy. The elimination of autoantibodies using therapeutic apheresis by plasma exchange (PE) and immunoadsorption (IA) is a pathophysiologically guided therapeutic approach. The aim was to evaluate the current use of PE and for the first time also of IA for patients with autoimmune encephalitis.

**Methods.** A nationwide data collection was performed and the modified Rankin score (mRS) was used to evaluate the severity of neurological symptoms.

**Results.** Data of 31 treatment courses (30 patients and 1 relapse) were documented and 22 patients were positive for autoantibodies (NMDA-R, GABA, VGKC, Hu). In 23

cases PA was performed, tryptophan IA in 7 cases and in 1 patient both methods were applied. In 67% of the treatment courses the mRS improved and the mean mRS of all patients was 3.2 before apheresis and 2.2 after apheresis ( $p < 0.05$ ). All patients who were treated with IA improved clinically from a mean mRS of 3.9 before IA to 1.9 after IA ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** For immune-mediated forms of encephalitis rapid elimination of autoantibodies with PA and IA seems to be an effective therapeutic option as part of a multimodal immune therapy and is already established in many clinics in Germany.

### Keywords

Autoimmune encephalitis · Plasma exchange · Immunoadsorption · Therapeutic Apheresis · NMDAR autoantibody

tienten mit Steroidtherapie war eine Differenzierung, ob diese Therapie vor, nach bzw. zusätzlich zur Apheresetherapie erfolgte, nicht möglich. Insgesamt wurden

23 Patienten mit Steroiden behandelt, teilweise in Verbindung mit anderen Therapien (Apheresetherapie, immunsuppressive Therapie, IVIG).

**Tab. 1** Charakteristika der Patienten mit autoimmuner Enzephalitis, medikamentöse und Apheresetherapie

Patienten	Symptomatik								Diagnostik			Medikamentöse Therapie			Therapeutische Apherese	
	Alter/ Geschlecht	AK- Typ	Pro- dro- mi <sup>a</sup>	Epi- lepti- sche An- fälle	Dys- kine- sien	Psy- cho- se <sup>b</sup>	Be- wusst- seins- störun- gen	Auto- nome Störun- gen	EEG	cMRT <sup>c</sup>	Tu- mor	CS	Immun- sup- pressiva	IVIG	Grund für die Einlei- tung der Apherese	PA/ IA
1	21/w	NMDA	+	+	+	+	+	+	AV, ETP	Tempo- ral	Nein	Ja	k.A.	Ja	Therapie- resistenz	PA
2	19/w	NMDA	-	+	+	+	+	+	AV	Unauf- fällig	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.	IA
3	21/w	NMDA	+	+	+	+	+	+	AV	Unauf- fällig	Nein	Ja	Cyclo- phos- phamid Rituxi- mab	Ja	k.A.	IA/ PA
4	36/w	NMDA	-	+	-	+	-	-	ETP	Limbi- sches Sys- tem	Nein	Ja	Metho- trexat	Ja	Persistie- rende AK	PA
5	68/m	NMDA	-	+	-	+	-	-	Un- auf- fäl- lig	Unauf- fällig	Nein	Ja	Azathio- prin	Nein	Primäre Therapie	Pa
6	36/w	NMDA	-	+	+	+	+	+	AV	Unauf- fällig	Ova- rialte- ratom	Ja	Rituxi- mab	Ja	Therapie- resistenz	PA
7	65/w	NMDA	-	-	+	+	-	+	Un- auf- fäl- lig	Atro- phie	Nein	Nein	Cyclo- phos- phamid Rituxi- mab	Nein	Therapie- resistenz	PA
8	23/w	NMDA	-	+	-	+	+	-	Un- auf- fäl- lig	Unauf- fällig	Nein	Nein	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
9	27/w	NMDA	-	-	-	+	-	-	AV	Mark- lager	Nein	Ja	Rituxi- mab	Nein	Primäre Therapie	IA
10	19/w	NMDA (Rezi- div)	-	+	+	+	+	+	AV	Tempo- ral, KM+	Nein	Ja	Nein	Ja	Therapie- resistenz	IA
11	20/w	NMDA	+	-	-	+	-	-	AV	Tempo- ral, KM+	Nein	Ja	Rituxi- mab	Ja	Primäre Therapie	IA
12	17/w	NMDA	+	+	+	+	+	+	AV	Tempo- ral, KM+	Nein	Ja	Azathio- prin	Ja	k.A.	PA
13	23/w	NMDA	-	+	-	+	+	-	ETP	Peri- ventri- kulär	Nein	Ja	Cyclo- phos- phamid Rituxi- mab	Nein	Primäre Therapie	PA
14	22/w	NMDA	+	+	+	+	+	-	AV	Unauf- fällig	Nein	Ja	k.A.	Ja	k.A.	IA
15	66/w	NMDA, Am- phi- physin, LG1	+	+	-	+	-	-	AV	Tempo- ral	Nein	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA

**Tab. 1** Charakteristika der Patienten mit autoimmuner Enzephalitis, medikamentöse und Apheresetherapie (Fortsetzung)

Patienten	Symptomatik								Diagnostik			Medikamentöse Therapie			Therapeutische Apherese	
	Alter/ Ge- schlecht	AK- Typ	Pro- dro- mi <sup>a</sup>	Epi- lepti- sche An- fälle	Dys- kine- sien	Psy- cho- se <sup>b</sup>	Be- wusst- seins- störun- gen	Auto- nome Störun- gen	EEG	cMRT <sup>c</sup>	Tu- mor	CS	Immun- sup- pressiva	IVIG	Grund für die Einlei- tung der Apherese	PA/ IA
16	61/m	VGKC	+	+	-	+	-	-	k.A.	Limbi- sches Sys- tem	Pros- tata- Ca	Ja	Nein	Nein	k.A.	PA
17	72/w	VGKC (Anti- Kv1.2, Anti- Kv1.6)	+	+	-	+	-	k.A.	ETP	Unauf- fällig	Nein	Ja	n. Ape- rese: Azat- hioprin, Predni- solon	Nein	Primäre Therapie	PA
18	67/m	VGKC (Lgl1)	-	+	k.A.	+	-	-	ETP	Tempo- ral	Nein	Ja	Azathio- prin	Nein	Therapie- resistenz	PA
19	59/m	VGKC (Lgl1)	+	-	+	+	-	-	Un- auf- fäl- lig	Limbi- sches Sys- tem	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.	PA
20	48/w	GABA- B-Re- zeptor	-	-	-	+	-	-	Un- auf- fäl- lig	Atro- phie	Nein	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
21	71/m	GABA- B-Re- zeptor	+	-	+	+	-	-	AV	Atro- phie	Nein	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	IA
22	64/w	Anti- Hu	-	-	-	+	-	-	k.A.	k.A.	Nein	Ja	Nein	Nein	k.A.	PA
23	43/w	Anti- Hu	-	-	+	+	-	-	Un- auf- fäl- lig	Unauf- fällig	Nein	Nein	Rituxi- mab	Nein	Primäre Therapie	PA
24	71/w	(Sons- tige, Anti- mye- lin)	+	+	-	-	+	+	AV	Tempo- ral	Nein	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
25	44/w	Nega- tiv	-	-	+	+	+	-	AV	Atro- phie	Nein	Ja	Nein	Nein	Therapie- resistenz	PA
26	78/m	Nega- tiv	-	-	-	+	-	-	Un- auf- fäl- lig	Tempo- ral	Nein	Nein	Cyclo- phos- phamid	Nein	Therapie- resistenz	PA
27	75/m	Nega- tiv	-	+	-	+	-	-	ETP	Tempo- ral	Pros- tata- Ca	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
28	42/m	Nega- tiv	-	-	-	+	-	-	k.A.	Tempo- ral	Semi- nom	Nein	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
29	32/m	Nega- tiv	k.A.	+	+	+	-	-	ETP	Tempo- ral, Atro- phie	Nein	Nein	Nein	Nein	Primäre Therapie	PA
30	68/m	Nega- tiv	-	+	-	+	-	-	ETP	Tempo- ral, Atro- phie	Nein	Ja	Nein	Ja	Therapie- resistenz	PA

**Tab. 1** Charakteristika der Patienten mit autoimmuner Enzephalitis, medikamentöse und Apheresetherapie (Fortsetzung)

Patienten	Symptomatik							Diagnostik			Medikamentöse Therapie			Therapeutische Apherese		
	Alter/ Geschlecht	AK- Typ	Pro- dro- mi <sup>a</sup>	Epi- lepti- sche An- fälle	Dys- kine- sien	Psy- cho- se <sup>b</sup>	Be- wusst- seins- störun- gen	Auto- nome Störun- gen	EEG	cMRT <sup>c</sup>	Tu- mor	CS	Immun- sup- pressiva	IVIG	Grund für die Einlei- tung der Apherese	PA/ IA
31	66/w	Nega- tiv	-	-	+	+	+	-	AV	Tempo- ral	Nein	Ja	Nein	Nein	Primäre Therapie	IA

AK Antikörper, AV Allgemeinveränderung, CA Karzinom, cMRT zerebrale Magnetresonanztomographie, CS Kortikosteroide, EEG Elektroenzephalographie, ETP epileptisietyische Potenziale, GABA  $\gamma$ -Amino-Buttersäure, HU „heat unstable nukleoid protein“, IA Immunadsorption, IVIG intravenöse Immunglobuline, k.A. keine Angaben, KM+ Kontrastmittelanreicherung, LgI1 „late-gestation lung protein 1“, m männlich, PA Plasmaaustausch, VGKC „voltage gated kalium channel“, w weiblich. <sup>a</sup>Subfebrile Temperaturen, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Stimmungsschwankungen. <sup>b</sup>Verhaltensstörung, organische Psychosynonyme, affektive Störungen, paranoide Symptomatik. <sup>c</sup>Lokalisation der T2-Signalanhebung.

**Tab. 2** Veränderung der mittleren mRS-Werte vor und nach therapeutischer Apherese bei Patienten mit dem klinischen Bild einer autoimmunen Enzephalitis<sup>a</sup>

Patientengruppe	TA (PA/IA)	Anzahl Patienten	Mittlere mRS vor Apherese	SD	Mittlere mRS nach Apherese	SD
Gesamt	PA/IA	30	3,2	1,3	2,2	1,5
Auto-AK positiv	PA/IA	22	3,2	1,2	2,2	1,5
Auto-AK negativ	PA/IA	8	3,4	1,3	2,3	1,3
Gesamt	IA	7	3,9	1,6	1,9	1,5
Auto-AK positiv	IA	6	3,7	0,9	2,0	1,0
Auto-AK negativ	IA	1	5 <sup>b</sup>	-	1 <sup>a</sup>	-

AK Antikörper, IA Immunadsorption, mRS modifizierte Rankin-Skala, PA Plasmaaustausch, SD Standardabweichung, TA therapeutischen Apherese.

<sup>a</sup>Analysiert wurden neben der gesamten Patientengruppe die Subgruppen der Patienten mit Auto-AK-Nachweis und ohne Auto-AK-Nachweis sowie die nur mit IA behandelten Patienten mit, bzw. ohne Auto-AK-Nachweis.

<sup>b</sup>Einzelwert

## Therapeutische Apherese

Die therapeutische Apherese stellte in 17 Fällen die Primärtherapie dar. Teilweise erfolgte die Kombination einer Apheresetherapie mit einer Steroidbehandlung (10 Fälle Apherese + Steroide, 7 Fälle Apherese). In 9 Fällen erfolgte die Apheresetherapie aufgrund fehlender klinischer Besserung bei vorheriger immunsuppressiver Therapie (3× Steroide + IVIG, 1× Steroide + Azathioprin, 1× Cyclophosphamid + Rituximab + Steroide, 1× IVIG + Rituximab + Steroide, 1× IVIG + Methotrexat + Steroide, 1× Steroide, 1× Cyclophosphamid). Im Mittel wurden 7,5 (SD=3) PA, bzw. 5,4 IA (SD=1,4) pro Patient im Rahmen einer Behandlungsserie durchgeführt. Die Behandlungen erfolgten durchschnittlich in einem Zeitraum von 14 Tagen (SD=11 Tage), die einzelnen Behandlungen jeweils in 2- bis 3-tägigen Abständen. Das mittlere ausgetauschte Plasmavolumen pro Behandlung betrug beim PA 2500 ml. Das mittlere behandelte Plasmavolumen lag bei der IA bei 2250 ml.

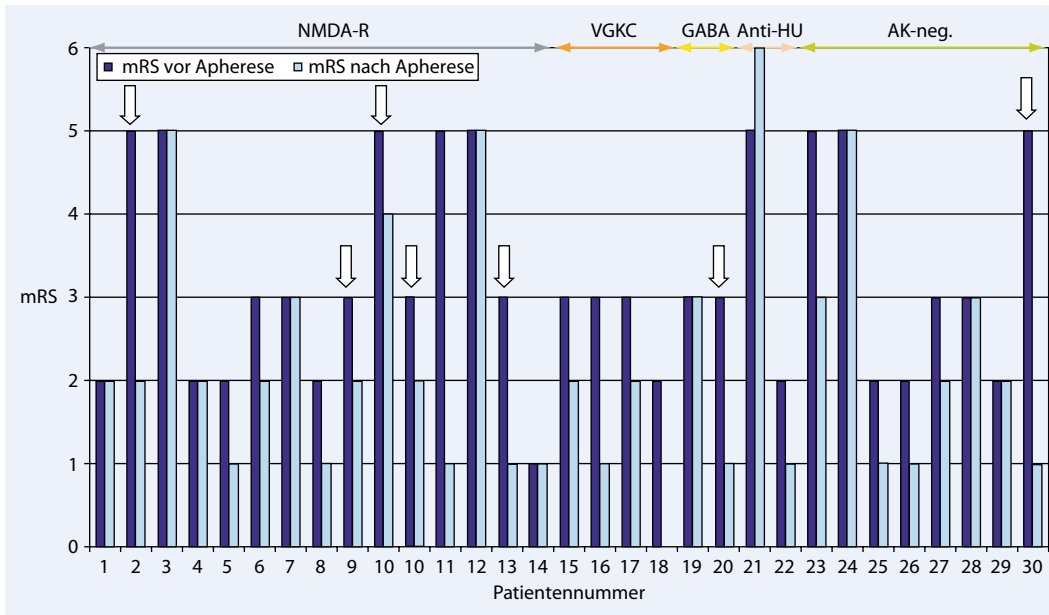
## Klinische Ergebnisse der therapeutischen Apherese

Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung wurde zur Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung der Patienten nach dem modifizierten Rankin-Score vor und nach der therapeutischen Apherese gefragt. Das mittlere Zeitintervall zwischen der Bestimmung des mRS-Wertes vor Apherese und des mRS-Wertes nach Apherese betrug 18 Tage (SD=11 Tage).

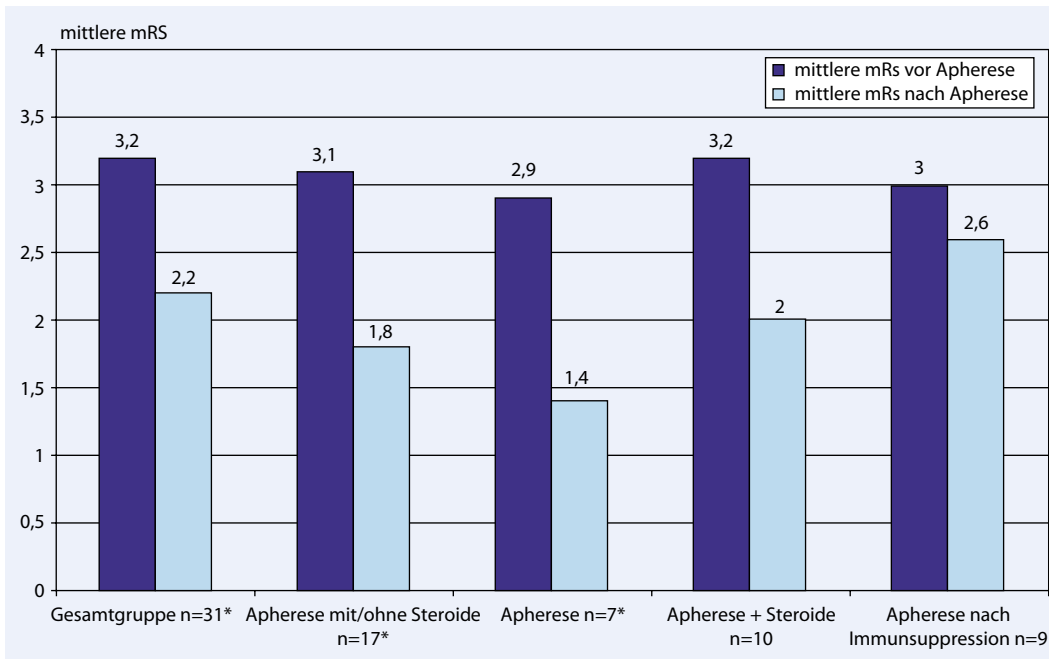
In **Abb. 1** sind die mRS-Werte vor und nach Apherese dargestellt. Der mittlere mRS-Wert aller Patienten betrug vor therapeutischer Apherese 3,2 (SD=1,3) und besserte sich nach Apherese auf 2,2 (SD=1,5) Punkte ( $p<0,05$ ). Zusätzlich wurden die Patientengruppen mit ( $n=22$ ) und ohne Autoantikörpernachweis ( $n=8$ ) getrennt analysiert (**Tab. 2**). In der Gruppe der Patienten mit Autoantikörpernachweis verbesserten sich 15 von 22 Patienten um mindestens einen Punkt in

der mRS nach Apherese, einer verschlechterte sich um einen Punkt. In der Gruppe der Patienten ohne Autoantikörpernachweis verbesserten sich 5 von 8 Patienten, keiner verschlechterte sich.

Die NMDAR-Antikörper-positive Patientin, die aufgrund eines Rezidivs nach 12 Monaten eine zweite IA-Serie erhielt, zeigte nach beiden Serien eine klinische Besserung der Symptome. Von den 2 Patienten mit Nachweis von Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene (Hu) besserte sich einer, der andere verschlechterte sich unter der Apheresetherapie. In der Gruppe der Patienten, die mit Tryptophan-IA behandelt worden waren, zeigte sich in allen Fällen eine Verbesserung der Symptomatik unter Therapie (**Abb. 1**). Der mRS-Wert betrug 3,9 (SD=1,6) vor IA und 1,9 (SD=1,6) nach IA ( $p<0,01$ ; **Tab. 2**). **Abb. 2** zeigt das klinische Outcome der Patienten gemessen anhand der mRS differenziert nach der initialen Behandlungsstrategie (Apherese mit bzw. ohne Steroidtherapie, initiale immunsuppressive Therapie). Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer Primärtherapie bestehend aus therapeutischer Apherese bzw. therapeutischer Apherese kombiniert mit einer Steroidbehandlung im Vergleich zu der Patientengruppe mit initialer immunsuppressiver Behandlung ein besseres klinisches Outcome hatten. Die Patientengruppen, welche initial mit einer Apherese (mit oder ohne kombinierter Steroidtherapie) behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung der bestimmten mRS-Werte ( $p<0,05$ ) nach Therapie im Vergleich zur Patientengruppe mit initialer immunmodulatorischer Therapie.



**Abb. 1** ◀ Modifizierte Rankin-Skala (mRS) aller Patienten der Datenerhebung vor und nach einer Serie mit therapeutischer Apherese (Immunadsorption, Plasmaaustausch). Die mit Pfeil gekennzeichneten Patienten wurden mit Immunadsorption behandelt. Patient Nr. 10 erhielt aufgrund eines Rezidivs nach 12 Monaten eine zweite Behandlungsserie



**Abb. 2** ◀ Mittlere modifizierte Rankin-Skala (mRS) differenziert nach Behandlungsschema vor und nach einer Serie mit therapeutischer Apherese (Immunadsorption, Plasmaaustausch). Die mit \* gekennzeichneten Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied in der mRS vor und nach Therapie ( $p < 0,05$ ). Bei 5 Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben keine Differenzierung erfolgen

## Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt wurden 175 PA und 47 IA durchgeführt. Die Behandlungen wurden generell gut vertragen, es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Berichtete Nebenwirkungen waren Blutdruckabfall und Schwindel. Die Nebenwirkungen waren transient und im Rahmen des stationären Aufenthaltes gut beherrschbar. Die Anlage eines Sheldon-Katheters stellt in der Intensivmedizin ein Routineverfahren dar, hat jedoch im Vergleich zum peripher-venösen Zugang ein

höheres Risikoprofil. Mögliche Nebenwirkungen sind Blutungen, Hämatome, Infektionen, Thrombosen, Verletzungen durch Fehlfunktionen bei der Anlage. Relevante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem zentralen Zugang wurden nicht berichtet.

## Diskussion

Unsere retrospektive Datenerhebung zum Einsatz des PA und der IA spricht dafür, dass beide Formen der therapeutischen Apherese ein wirksamer Bestandteil der

multimodalen Immuntherapie bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden sein können. 67% der Patienten besserten sich um mindestens einen Punkt in der mRS nach Apherese. Die Rationale für den Einsatz der therapeutischen Apherese ist die rasche Entfernung pathogenetisch relevanter Autoantikörper, um den anhaltenden entzündlich-autoimmunen Prozess zu stoppen und möglichst einen irreversiblen Schaden im ZNS zu verhindern. Die Korrelation zwischen Reduktion der Autoantikörper und klinischer Besserung wurde bereits wiederholt bei Patienten



ten mit NMDAR-Enzephalitis beschrieben [4, 13]. Neben der Elimination der Autoantikörper aus dem Intravasalraum spielt sehr wahrscheinlich die gepulste Induktion von Umverteilungsprozessen aus dem Extravasalraum eine wesentliche Rolle im Wirkmechanismus der therapeutischen Apherese [14]. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei den entzündlichen Prozessen im Rahmen autoimmuner Enzephalitiden gefördert wird, mit der Folge einer beschleunigten Umverteilung pathogener Autoantikörper aus dem Gewebe des ZNS in das Blutgefäßsystem [4].

Die kürzlich vorgeschlagene Bezeichnung *Myasthenie des ZNS* für die Anti-NMDAR-Enzephalitis kann als Modellvorstellung für die Wirkung der Apherese herangezogen werden [20]. Ausgangspunkt ist in beiden Fällen die funktionelle Störung einer rezeptorvermittelten Signalübertragung durch Autoantikörper. Die Wirksamkeit der extrakorporalen Elimination der Acetylcholin-Rezeptor-Autoantikörper mittels IA bei der myasthenen Krise mit rascher Besserung der Symptomatik ist gut belegt [10, 15]. Bei Patienten mit autoimmuner Enzephalitis und Nachweis von VGKC-Antikörpern kam es unter kombinierter Immuntherapie mit PA zu einer raschen Absenkung des Autoantikörpertiters, einhergehend mit einer klinischen Besserung der Symptome. Parallel zur klinischen Remission blieb auch der Antikörpertiter in den Folgemonaten im Normbereich [30].

Der NMDAR-Typ gilt als die häufigste der neu identifizierten Autoimmunenzephalitisformen. Auch in unserem Kollektiv waren Patienten mit NMDAR-Antikörpern die größte Gruppe mit einem Anteil von 47%. Bei 27% der Patienten in unserer Datenerhebung konnten keine Antikörper nachgewiesen werden, dennoch wurde aufgrund der charakteristischen Klinik sowie cMRT-Befunde und unter Berücksichtigung der paraklinischen Befunde die Entscheidung für eine Immuntherapie getroffen. Die Ursachen für den fehlenden Autoantikörpernachweis sind vielfältig. So sind NMDAR-Antikörper in einigen Fällen nur im Liquor, nicht aber im Serum nachweisbar [4]. Zudem ist die Höhe des Antikörpertiters abhängig vom klini-

schon Bild und der durchgeführten Therapie [26]. Nichtparaneoplastische immunvermittelte Formen, auch ohne Antikörpernachweis, sind möglich [3]. Aus der Laborpraxis wurde berichtet, dass ein Drittel der positiven Reaktionen durch einen Autoantikörper verursacht wurde, dessen Bestimmung vom Kliniker nicht angefordert worden war [28]. Multiparametrische Testsysteme könnten hier Abhilfe leisten, um zu verhindern, dass falsch-negative Ergebnisse entstehen. Wir verweisen auf die Situation bei Patienten mit Myasthenia gravis. Bei ungefähr 15% der Patienten mit Myasthenia gravis lässt sich der Acetylcholin-Rezeptor-Autoantikörper nicht nachweisen. Jedoch geht man auch bei diesen seronegativen Patienten von einem antikörpervermittelten Krankheitsgeschehen aus. Es wird diskutiert, dass bei diesen Patienten Antikörper gegen andere Anteile des Acetylcholin-Rezeptors oder sogar gegen andere, noch nicht identifizierte Antigene vorliegen.

Die Patientengruppen mit bzw. ohne Antikörpernachweis wurden getrennt hinsichtlich des klinischen Ansprechens analysiert. In der Patientengruppe mit Antikörpernachweis zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mittleren mRS-Werte nach Apherese. In der Patientengruppe ohne Antikörpernachweis zeigte sich eine starke Tendenz jedoch aufgrund der geringen Fallzahl keine signifikante Verbesserung der mittleren mRS-Werte nach Apherese. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesen Patienten ein falsch-negatives Ergebnis bezüglich des Autoantikörpernachweises vorlag.

In 2 Fällen konnten Anti-Hu-Antikörper nachgewiesen werden. Hier handelt es sich um Antikörper gegen intrazelluläre Antigene, welche meist im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms auftreten und einer Immuntherapie kaum zugänglich sind. Auch in unserem Patientenkollektiv kam es unter Apheresetherapie in der Zusammenschau beider Fälle zu keiner klinischen Besserung.

Die autoimmune Enzephalitis tritt auch bei Kindern und Jugendlichen, meist als nichtparaneoplastische Form, mit positivem Nachweis charakteristischer Autoantikörper auf [11, 23]. Eine 17-jährige Patientin aus unserem Kollektiv

mit einer sehr schweren Verlaufsform einer NMDAR-Enzephalitis konnte mit einer kombinierten Immuntherapie bestehend aus Steroidpuls, IVIG, Azathioprin und PA erfolgreich behandelt werden. Zusammenfassend stellt die therapeutische Apherese besonders bei schwerem Krankheitsverlauf sowie Therapieresistenz bei vorheriger immunmodulatorischer bzw. immunsuppressiver Therapie eine gute Therapieoption dar.

Erste Studien weisen auf einen zeitkritischen Effekt der therapeutischen Apherese hin. Das klinische Ansprechen, gemessen an der Reduktion der mRS-Werte, war bei Patienten mit NMDAR-Enzephalitis assoziiert mit einem frühen Beginn der Immuntherapie nach weniger als 40 Tagen [13]. Möglicherweise ist somit die frühe und konsequente Antikörperelimination in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie mit einer höheren Remissionsrate verknüpft. Bei 11 Patienten aus unserem Kollektiv wurden Prodromi angegeben. In welchem Zeitraum vor Beginn des stationären Aufenthaltes die ersten Symptome in welcher Schwere auftraten, wurde im Rahmen unserer Datenerhebung nicht systematisch dokumentiert, so dass wir hierzu keine klaren Aussagen machen können. Im Mittel vergingen zwischen stationärer Aufnahme und Beginn einer therapeutischen Apherese 6 Tage.

Die Analyse der Patientendaten differenziert nach den Behandlungsschemata zeigte, dass im akuten Krankheitsschub mittels Apheresetherapie eine rasche Besserung der klinischen Symptomatik erreicht werden konnte. Die häufig zusätzlich zur Apherese eingesetzte Steroidtherapie führte ebenfalls zu klinischen Verbesserungen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen müssen diese Ergebnisse jedoch als vorläufig eingestuft werden und sollten durch die Analyse größerer Patientenzahlen überprüft werden. Eine Initiierung einer weiterführenden immunsuppressiven Therapie (Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid) ist nach der Akuttherapie bei Persistenz der antineuronalen Antikörper, bei Rezidivgefahr oder bei schweren klinischen Verläufen zu prüfen. Ähnliche Erfahrungen konnten bei anderen autoimmunvermittelten Erkrankungen gesammelt werden. Weiterführende Studien sind angezeigt, da

die bisherige Datenlage zur Therapie der autoimmunen Enzephalitiden auf einzelnen Fallbeispielen basiert und es sich in unserer Patientengruppe mit initial immunsuppressiver Therapie meist um vergleichsweise schwere klinische Verläufe handelte, sodass eine Patientenselektionsbias nicht auszuschließen ist.

Ziel der Datenerhebung war es, die Erfahrungen zur Therapie autoimmuner Enzephalitiden unter besonderer Bewertung der therapeutischen Apherese in deutschen Kliniken zu sammeln. Erstmals wurden dabei auch Daten zur Effektivität der IA bei autoimmunen Enzephalitiden analysiert. In der Subgruppe der mit IA behandelten Patienten sprachen alle gut auf die Therapie an, die IA war nebenwirkungsarm und sicher. Erfahrungen aus der Behandlung der Myasthenia gravis belegen eine klinisch relevant niedrigere Nebenwirkungsrate der IA im Vergleich zur PA [15]. Während beim PA das Plasma verworfen und durch eine Proteinlösung aus humanem Poolplasma ersetzt wird, erhält der Patient bei der IA sein eigenes, von Autoantikörpern und Immunkomplexen weitgehend gereinigtes Plasma zurück. Die mit der Gabe von Fremdproteinen verbundene Gefahr einer allergischen Reaktion sowie das Risiko einer Übertragung von Erregern, auch bislang unbekannter Natur, entfallen [24]. Die selektive IA ersetzt bei der Behandlung autoimmunvermittelter Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems zunehmend den klassischen PA [8, 9, 15, 17, 25], da im klinischen Alltag die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles einen wichtigen Bestandteil der Therapieentscheidung beim individuellen Patienten darstellt.

## Fazit für die Praxis

Bei schweren Fällen immunvermittelter Enzephalitiden kann die rasche Entfernung der Autoantikörper mittels Apherese (PA oder Tryptophan-IA) einen wirksamen und sicheren Bestandteil der multimodalen Immuntherapie darstellen. In vielen Kliniken in Deutschland wird die Apherese bereits mit guten Ergebnissen eingesetzt. Schon bei begründetem Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis

**sollte eine frühzeitige Apheresetherapie, eventuell in Kombination mit einem Steroidstoß, in schweren Fällen mit zusätzlicher Immunsuppression, durchgeführt werden. Die ersten Erfahrungen mit der selektiven IA zeigten durchweg gute klinische Ergebnisse. Die Dosis von 5 bis 6 IA mit jeweils 2–2,5 l Plasmabehandlungsvolumen ist ein wirksames Behandlungsschema.**

Weitere Fälle können beigetragen werden. Bitte wenden Sie sich an den Leiter der DAPHNE-Studiengruppe unter wolfgang.koehler@kh-hubertusburg.de.

## Korrespondenzadresse



**Dr. W. Köhler**  
Klinik für Neurologie und  
neurologische Intensivmedizin,  
Fachkrankenhaus  
Hubertusburg  
An der Hubertusburg 85,  
04779 Wermsdorf  
wolfgang.koehler@  
kh-hubertusburg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Agrawal S, Vincent A, Jacobson L et al (2010) Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor limbic encephalitis in a 22-month old child with plasmapheresis and pharmacological immunomodulation. *Arch Dis Child* 95(4):312
2. Antozzi C, Binelli S (2007) Immunotherapy responsive startle with antibodies to voltage gated potassium channels. *J Neurol Psychiatry* 78:1281–1282
3. Bien C (2011) Antikörperassoziierte Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS – Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 82:986–993
4. Dalmau J, Gleichman A, Hughes EG et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7(12):1091–1098
5. Diener H, Putzki N (Hrsg) (2008) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Georg Thieme Publishers und <http://www.dgn.de>
6. Finke C, Kopp U, Prüss H et al (2012) Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(2):195–198
7. Friese M, Magnus T (2011) Autoimmune synaptische Enzephalopathien. *Nervenarzt* 82(10):1239–1249
8. Galldiks N, Dohmen C, Neveling M et al (2009) Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 11:317–321
9. Galldiks N, Burghaus L, Dohmen C et al (2011) Immunoabsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment. *Eur Neurol* 66:183–189

10. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al (1995) Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. *Neurology* 45:338–344
11. Haberlandt E, Bast T, Holthausen H et al (2011) Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 96:186–191
12. Hughes E, Peng X, Gleichmann A et al (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30(17):5866–5875
13. Irani S, Vincent A (2011) NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11(3):298–304
14. Klingel R, Heibges A, Fassbender C (2009) Plasma exchange and immunoabsorption for autoimmune neurologic diseases – current guidelines and future perspectives. *Atheroscler Suppl* 10:129–132
15. Köhler W, Bucka C, Klingel R (2011) A randomised and controlled clinical study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 26:347–355
16. Madrid A, Gil-Peralta A, Gil-Neciga E et al (1996) Morvan's fibrillare core: remission after plasmapheresis. *J Neurol* 243(4):350–353
17. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R et al (2011) Immunoabsorption bei steroidrefraktärem Schub der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 82:1590–1595
18. Merchut M (2010) Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin* 28(4):941–959
19. Mori M, Kuwaba S, Yoshiyama M et al (2002) Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 201(1–2):85–88
20. Prüss H, Dalmau J, Arolt V et al (2010) Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Ein interdisziplinäres Krankheitsbild. *Nervenarzt* 81(4):396–400
21. Schimmel M, Bien C, Vincent A et al (2009) Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 94(4):314–316
22. Smith J, Dhamija R, Moseley B et al (2011) N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 68(8):1069–1072
23. Suleiman J, Brenner T, Gill D et al (2011) VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 76(14):1252–1255
24. Sutton DM, Nair RC, Rock G (1989) Complications of plasma exchange. *Transfusion* 29(2):121–127
25. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein J et al (2011) Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood purification* 33:1–6
26. Vincent A, Buckley C, Schott J et al (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127:701–712
27. Wanderinger K, Saschenberecker S, Stoecker W et al (2011) Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 231(1–2):86–91
28. Wanderinger K, Klingbeil C, Gneiss C et al (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35(6):329–342
29. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al (1999) A randomised trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878–886
30. Wong S, Saunders M, Larner A et al (2010) An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1167–1169