

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden

CONNECT-GENERATE forscht zu autoimmunen Enzephalitiden. Dr. Frank Leypoldt leitet den Verbund, der aus dem Deutschen Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis (GENERATE) hervorgegangen ist, seit 2019.



**CONNECT
GENERATE**

Herr Dr. Leypoldt, zu welchen Krankheitsbildern führen autoimmune Enzephalitiden?

„Autoimmune Enzephalitis“ stellt einen Oberbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen dar. Meist kommt es zu einer Kombination von Verhaltensauffälligkeiten, psychiatrischen Symptomen wie Depression, Wahn, Zwang mit Gedächtnisstörungen und teils Bewusstseinsminderungen. Auch Bewegungsstörungen und Verlust der Regulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems - bis zum Kreislaufstillstand - sind möglich.

Autoimmune Enzephalitiden treten mit einer Inzidenzrate von ca. 1/100.000 Menschen/Jahr auf. Es existieren diverse Unterformen, deren jeweiliges Symptomspektrum sowie Altersmanifestation und assoziierte Befunde unterschiedlich sind. Viele dieser Subtypen sind erst seit wenigen Jahren bekannt und durch Autoantikörper gegen neuronale „synaptische“ Eiweiße (Antigene) charakterisiert. Eine der bekanntesten Unterformen ist die Anti-NMDA Rezeptor Enzephalitis. Bei dieser Erkrankung kommt es zu Autoantikörpern gegen eine Untereinheit des körpereigenen Glutamat-Rezeptors NMDAR. Dieser wird dadurch blockiert, von der Oberfläche der Nervenzelle verdrängt und dies löst eine Störung neuronaler Netzwerke aus, die letztlich zu den beschriebenen Symptomen führt.

Worin liegen die Herausforderungen bei Diagnose und Therapie?

Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie sind herausfordernd. Zwar haben diese Erkrankungen in Neurologie und Psychiatrie deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen. Dennoch gibt es vermutlich bei Patienten mit dominanten psychiatrischen Symptomen, schweren Epilepsien und insbesondere Status epilepticus oder dominanten kognitiven Symptomen immer noch Fehldiagnosen als Schizophrenie, Epilepsie oder Demenz. Zwar sind autoimmune Enzephalitiden deutlich seltener als diese „Volkskrankheiten“, jedoch sind die Behandlung und vor allem auch die Behandelbarkeit deutlich besser und daher ihre Diagnose äußerst wichtig.

Therapeutisch behandeln wir einen Großteil der Patienten – sofern rechtzeitig erkannt – erfolgreich mit üblichen immuntherapeutischen Ansätzen: Cortisoninfusionen, Plasmapherese, Immunadsorptionen zur Verminderung der Autoantikörper und ggfs. Tumorthherapie. Allerdings muss ein beträchtlicher Teil der Pati-



PD Dr. Frank Leypoldt
Koordinator CONNECT-GENERATE,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

enten mit B-Lymphozyten-depletierenden Therapien behandelt werden und dennoch bleibt der Verlauf bei manchen Patienten prolongiert und schwerwiegend. Gerade bei diesen Patienten aber auch in der Rückfallprophylaxe ist die Entwicklung spezifischer Therapien gerichtet gegen die pathogenen Autoantikörper und/oder die produzierenden Plasmazellen eine zukünftige Herausforderung.

Welche Fragen wollen Sie in Ihrem Verbund beantworten?

Unser Forschungsverbund **CONNECT-GENERATE** setzt sich aus Mitgliedern des Deutschen Netzwerkes zur Erforschung Autoimmuner Enzephalitiden (**GENERATE**) zusammen, welches aus ca. 100 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht. Ziel dieses Netzwerks ist es, durch die Kooperation von Zentren mit klinischer und wissenschaftlicher Expertise Klinik, Verlauf und Therapiestrategien sowie die Immunpathogenese und Neuropathophysiologie der verschiedenen Autoimmunen Enzephalitiden besser zu charakterisieren. Aufgrund der Seltenheit der autoimmunen Enzephalitis und anderer autoimmuner Hirnentzündungen können neue Erkenntnisse zur Häufigkeit, Risikofaktoren, klinischen Symptomen, prognostischen Faktoren und wirkungsvollen Therapien nur im Rahmen großer Fallsammlungen gewonnen werden.

CONNECT-GENERATE als Forschungsverbund innerhalb des GENERATE-Netzwerks „verbindet“ Infrastrukturmaßnahmen (Register in Kiel und Biobank in Ulm) mit zentralen Forschungsfragen und einer klinischen Studie zu Plasmazelldepletion bei schweren Enzephalitiden (Jena). Wir adressieren Fragen zu der genetischen Risikodisposition dieser Erkrankungen (Kiel), zu synaptischen Effekten

der Antikörper (Jena), zu MRT-Befunden und Analysen bei autoimmunen Enzephalitiden (Berlin) und der Charakterisierung und Klonierung rekombinanter antigen-spezifischer Antikörper und ihrer Plasmazellen (Berlin).

Wie gestaltet sich die Zusammenarbeit mit den Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen?

Wir informieren Ärzte und Patienten mit einer Homepage (www.generate-net.de) und Rundmails über die Erkrankungen sowie über nationale und regionale Versorgungsangebote in Deutschland. Wenn man mit der eigenen Erkrankung oder der eines Angehörigen konfrontiert wird, kann der Austausch mit anderen Betroffenen oder Gleichgesinnten weiterhelfen. Selbsthilfegruppen sind ein geeignetes Forum, leider existiert gegenwärtig keine nationale Selbsthilfegruppe für Autoimmunen Enzephalitis. Über unsere Homepage und eine GENERATE-Facebook-Seite versuchen wir in Kontakt zu weiteren Selbsthilfegruppen zu treten und planen für 2021 ein nationales Patientenforum mit dem Ziel der Vernetzung/Verstärkung und ggfs. Gründung einer nationalen Selbsthilfegruppe.

Die Bereitschaft von Patientinnen und Patienten, die Daten zum eigenen Krankheitsverlauf sowie Blut, Liquor und evtl. Biopsie/Plasmapheresematerial für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung zu stellen, trägt zur Verbesserung der Kenntnisse über die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und verwandter Erkrankungen bei. Darüber hinaus könnten sich durch neuere und bessere labordiagnostische Methoden die Frühdiagnostik und die Überwachung des Krankheitsverlaufes und der Therapie verbessern, was den behandelnden Ärzten mehr Sicherheit in der Diagnosestellung und bei therapeutischen Entscheidungen geben kann. Daher danken wir unseren Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen für ihren wertvollen Beitrag.

Kontakt:

PD Dr. Frank Leypoldt
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie
Arnold-Heller-Str.3, 24105 Kiel
Tel.: +49 431-500-16209
E-Mail: frank.leypoldt@uksh.de
Website: <https://generate-net.de/connect-generate.html>