RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – CONNECT-GENERATE

Diagnosing autoimmune encephalitis in psychiatry: clinical recommendations and unresolved challenges from the GENERATE network

Mol Psychiatry. 2026 Sep 25. Online ahead of print. *>>Pubmed-Link<<*

Dominique Endres, Katharina von Zedtwitz, Ludger Tebartz van Elst, Katharina Domschke, Judith Weiser, Arnim J Gaebler, Thomas Frodl, Elias Wagner, Iris Jäger, Alkomiet Hasan, Josef Priller, Cora Schefft, Paul J Wirsching, Sibylle Haußleiter, Georg Juckel, Philipp Müller, David H V Vogel, Alexandra Philipsen, Timo J Faustmann, Daniel Kamp, Leonhard Schilbach, Dag Scherfeld, Milenko Kujovic, Eva Meisenzahl, Stefanie Fischer, Jonathan Repple, Udo Dannlowski, Niels Hansen, Karl Bechter, Oliver Tüscher, Heiko Paland, Daniel Luedecke, Hannah B Maier, Margarete Mattern, Michael Kluge, Alexandra Neyazi, Johann Steiner, Sebastian Walther, Ilya Ayzenberg, Manuel A Friese, Tania Kümpfel, Sven G Meuth, Kevin Rostasy, Simone C Tauber, Franziska S Thaler, Klaus-Peter Wandinger, Brigitte Wildemann, Carsten Finke, Jan Lewerenz, Christian Geis, Nico Melzer, Harald Prüss, Frank Leypoldt

---

Autoimmune Enzephalitis in der Psychiatrie: interdisziplinäre Empfehlungen zur Diagnostik

Autoimmune Enzephalitiden (AE) manifestieren sich meist als kombiniertes neuropsychiatrisches Syndrom; ein Teil der Betroffenen, insbesondere bei der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, zeigt initial jedoch überwiegend oder rein psychiatrische Symptome. Die etablierten AE-Konsensuskriterien wurden für neurologische Settings entwickelt, Kernelemente wie epileptische Anfälle, fokale Defizite oder charakteristische MRT-Befunde fehlen zu Beginn häufig. Zugleich ist die Vortestwahrscheinlichkeit in psychiatrischen Populationen gering, in deutschen liquorbasierten Kohorten finden sich gut charakterisierte neuronale Oberflächenantikörper meist bei unter 2 %. Daraus ergibt sich ein Spannungsfeld zwischen verzögerter Erkennung seltener, behandelbarer Fälle und Überdiagnose primär psychiatrischer Erkrankungen.

Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Psychiatrie und Neurologie im GENERATE-Netzwerk hat deshalb Empfehlungen für die Abklärung bei Verdacht auf eine AE als Ursache psychiatrischer Syndrome erarbeitet. Die Empfehlungen entstanden im iterativen Konsens aller Autorinnen und Autoren, ohne formales Delphi-Verfahren. Sie definieren keine neuen Krankheitsentitäten oder Diagnosekriterien, sondern zielen auf ein harmonisiertes, pragmatisches Vorgehen in der psychiatrischen Versorgung.

Das vorgeschlagene Vorgehen ist mehrstufig und hypothesengeleitet: Anamnese und klinische Untersuchung identifizieren Verdachtsfälle. Die Routinediagnostik beinhaltet MRT mit standardisiertem Protokoll, EEG (möglichst früh, mit Hyperventilation und temporalen Zusatzelektroden), Blut- und Liquordiagnostik sowie Antikörpertestung aus gepaartem Serum- und Liquormaterial. Weitergehende Untersuchungen wie ein FDG-PET oder volumetrische MRT-Analysen bleiben unklaren Fällen vorbehalten. Ein unauffälliges MRT schließt eine AE nicht aus, EEG-Veränderungen sind sensitiv, aber unspezifisch, und eine isolierte Blut-Liquor-Schrankenstörung belegt keine autoimmune ZNS-Beteiligung.

Antikörperbefunde werden nach Antikörpertyp, Titer, Kompartiment und klinischem Kontext in Befunde hoher, intermediärer und niedriger Konfidenz eingeteilt. Empfohlen wird eine zweistufige Teststrategie: Zunächst die gezielte Testung gut charakterisierter IgG-Antikörper in Serum und Liquor, erst bei persistierendem Verdacht oder unterstützenden paraklinischen Befunden konfirmatorische gewebebasierte und Live-Zell-Assays in Speziallaboren. Isolierte, niedrigtitrige Serumbefunde – etwa NMDA-R-Antikörper nur im Serum oder niedrige GAD65-Antikörper-Levels – haben in psychiatrischen Populationen einen geringen positiven prädiktiven Wert und begründen weder eine AE-Diagnose noch eine Immuntherapie; breite, ungezielte Antikörperpanels erhöhen vor allem die Zahl der Zufallsbefunde.

Zehn Kernbotschaften fassen die Empfehlungen zusammen. Für die Umsetzung werden standardisierte Eskalationspfade und interdisziplinäre „Immunoboards“ nach dem Vorbild onkologischer Tumorboards vorgeschlagen, auch für seronegative Fälle mit anhaltend hohem klinischem Verdacht. Offene Fragen – Prävalenz autoimmuner psychiatrischer Syndrome, Bedeutung unspezifischer Befunde, Relevanz neuer Antikörper – sollen im GENERATE-Psych-Register durch systematische Phänotypisierung und Biobanking adressiert werden.

Autoren: Prof. Dr. Frank Leypoldt; Prof. Dr. Dominique Endres
Kontakt: Frank.Leypoldt@uksh.de; dominique.endres@uniklinik-freiburg.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – CONNECT-GENERATE

Diagnosing autoimmune encephalitis in psychiatry: clinical recommendations and unresolved challenges from the GENERATE network

Mol Psychiatry. 2026 Sep 25. Online ahead of print. *>>Pubmed-Link<<*

Dominique Endres, Katharina von Zedtwitz, Ludger Tebartz van Elst, Katharina Domschke, Judith Weiser, Arnim J Gaebler, Thomas Frodl, Elias Wagner, Iris Jäger, Alkomiet Hasan, Josef Priller, Cora Schefft, Paul J Wirsching, Sibylle Haußleiter, Georg Juckel, Philipp Müller, David H V Vogel, Alexandra Philipsen, Timo J Faustmann, Daniel Kamp, Leonhard Schilbach, Dag Scherfeld, Milenko Kujovic, Eva Meisenzahl, Stefanie Fischer, Jonathan Repple, Udo Dannlowski, Niels Hansen, Karl Bechter, Oliver Tüscher, Heiko Paland, Daniel Luedecke, Hannah B Maier, Margarete Mattern, Michael Kluge, Alexandra Neyazi, Johann Steiner, Sebastian Walther, Ilya Ayzenberg, Manuel A Friese, Tania Kümpfel, Sven G Meuth, Kevin Rostasy, Simone C Tauber, Franziska S Thaler, Klaus-Peter Wandinger, Brigitte Wildemann, Carsten Finke, Jan Lewerenz, Christian Geis, Nico Melzer, Harald Prüss, Frank Leypoldt

---

Autoimmune encephalitis in psychiatry: interdisciplinary diagnostic recommendations

Autoimmune encephalitis (AE) usually manifests as a combined neuropsychiatric syndrome. A subset of patients, particularly with anti-NMDA receptor encephalitis, initially presents with predominant or isolated psychiatric symptoms. The established AE consensus criteria were developed for neurological settings; core elements such as seizures, focal deficits, or characteristic MRI findings are frequently absent at onset. At the same time, the pre-test probability in psychiatric populations is low; in German CSF-based cohorts, well-characterized neuronal surface antibodies are found in fewer than 2% of patients. This creates a tension between delayed recognition of rare, treatable cases and overdiagnosis of primary psychiatric disorders.

An interdisciplinary working group of psychiatrists and neurologists within the GENERATE network therefore developed recommendations for the diagnostic evaluation of patients with suspected AE as the cause of psychiatric syndromes. The recommendations emerged from iterative consensus among all authors, without a formal Delphi procedure. They do not define new disease entities or diagnostic criteria but aim at a harmonized, pragmatic approach for psychiatric care settings.

The proposed approach is stepwise and hypothesis-driven: Suspected cases can be identified based on the clinical history and examination. Routine diagnostic work-up include MRI with a standardized protocol, EEG (ideally early, with hyperventilation and additional temporal electrodes), blood and CSF analysis, and antibody testing in paired serum and CSF samples. Further examinations, such as FDG-PET or volumetric MRI analyses are reserved for ambiguous cases. A normal MRI does not exclude AE, EEG abnormalities are sensitive but non-specific, and isolated blood–CSF barrier dysfunction does not indicate autoimmune CNS involvement.

Antibody results are classified by antibody type, titer, compartment, and clinical context as high-, intermediate-, or low-confidence findings. A two-stage testing strategy is recommended: Targeted testing for well-characterized IgG antibodies in serum and CSF first, followed – only in case of persistent suspicion or supportive paraclinical findings – by extended, confirmatory testing with tissue-based and live cell-based assays in specialized laboratories. Isolated low-titer serum findings, such as NMDA-R antibodies in serum only or low GAD65 antibody levels, have a low positive predictive value in psychiatric populations and justify neither a diagnosis of AE nor immunotherapy; broad, indiscriminate antibody panels mainly increase the number of incidental findings.

Ten key messages summarize the recommendations. For implementation, standardized escalation pathways and interdisciplinary “immunoboards” modeled on oncological tumor boards are proposed, including for seronegative patients with persistently high clinical suspicion. Open questions – the true prevalence of autoimmune psychiatric syndromes, the significance of non-specific findings, and the relevance of novel antibodies – are to be addressed within the GENERATE-Psych registry through systematic phenotyping and biobanking.

Authors: Prof. Dr. Frank Leypoldt; Prof. Dr. Dominique Endres
Contact: Frank.Leypoldt@uksh.de; dominique.endres@uniklinik-freiburg.de