

### Zusammenfassung

Der immunogene Status Epilepticus (iSE) ist eine heterogene nosologische Entität, die postuliert, dass ein pathogener immunologischer Prozess durch eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Potenzialen zu einem Status Epilepticus (SE) führen kann, der oft intensivmedizinische Betreuung der Patienten verlangt.

Ätiologisch werden paraneoplastische beziehungsweise autoimmune Mechanismen diskutiert, dem humoralen Bestandteil der adaptativen Immunantwort wird gegenüber dem zellulären der Vorrang gegeben.

Dabei wird aktuell das Augenmerk auf Antikörper gerichtet, die entweder einen Tropismus für die Zellmembran der Neuronen beziehungsweise deren Ionenkanäle oder für intrazelluläre Epitope haben.

Es gibt zurzeit keine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit der immunmodulierenden und antiepileptischen Therapien oder deren Kombination im iSE belegen. Die therapeutischen Ansätze werden aus ähnlichen nosokomialen Entitäten abgeleitet (Status Epilepticus auf der einen Seite, immunogene Enzephalitiden auf der anderen), basieren auf beschreibenden Studien und Expertenmeinungen (Evidenzklasse IV).

Unerwarteterweise geht ein langdauernder Status Epilepticus (Superrefractory Status Epilepticus) nicht unbedingt mit einer schlechten Prognose einher, Verläufe mit restitutio ad integrum sind wiederholt auch nach monatelangem SE beschrieben worden und rechtfertigen geduldige, beharrliche Therapien, auch in der Intensivstation.

**Epileptologie 2013; 30: 45 – 48**

**Schlüsselwörter:** Status Epilepticus, Autoimmunität, Enzephalitis, Behandlung, Prognose

### L'état de mal épileptique immunogène

L'état de mal épileptique immunogène (EMEI) est une entité nosologique hétérogène émettant l'hypothèse qu'un processus immunologique pathogène peut, par un déséquilibre entre potentiels excitateurs

*Franz Josef Holzer und Margitta Seeck*

et inhibiteurs, entraîner un état de mal épileptique (EME) nécessitant souvent une prise en charge médicale intensive des patients.

Sur le plan étiologique sont évoqués des mécanismes d'origine paranéoplasique ou auto-immune, avec une priorité donnée à la réponse humorale du système immunitaire adaptatif par rapport à la réponse cellulaire.

L'attention se porte actuellement sur les anticorps ayant un tropisme soit pour la membrane cellulaire des neurones ou leurs canaux ioniques, soit pour des épitopes intracellulaires.

Il n'existe à ce jour aucune étude randomisée contrôlée démontrant l'efficacité des traitements immunomodulateurs et anti-épileptiques ou de leur combinaison dans l'EMEI. Les approches thérapeutiques sont dérivées d'entités nosologiques semblables (état de mal épileptique d'un côté, encéphalites immunogènes de l'autre), sur la base d'études descriptives et d'avis d'experts (niveau IV de preuves).

Contre toute attente, un état de mal épileptique de longue durée (super-réfractaire) ne s'accompagne pas nécessairement d'un mauvais pronostic, des évolutions avec restitutio ad integrum ont été rapportées à plusieurs reprises même après des mois d'EME, et justifient des mesures thérapeutiques patientes et obstinées, même en soins intensifs.

**Mots clés:** Etat de mal épileptique, autoimmunité, encéphalites, traitement, pronostic

### Immunogenic Status Epilepticus

Immunogenic status epilepticus (ISE) is a heterogeneous nosological entity, which postulates that a pathogenic immunological process, through a change in the balance between excitatory and inhibitory potentials, can lead to a status epilepticus (SE), which often demands intensive medical care of the patient.

With regard to aetiology, paraneoplastic or autoimmune mechanisms are discussed, the humoral component of the adaptive immune response is given precedence over the cellular immune response.

In this attention is currently turned towards antibodies, which either have a tropism for the cell membrane of the neurons or their ion channels or have a tropism for intracellular epitopes.

There is currently no randomised, controlled study, which provides evidence for the efficacy of the immunomodulating and antiepileptic treatments or their combination in iSE. The treatment approaches are derived from similar nosological entities (status epilepticus on the one side, immunogenic encephalitis on the other), based on descriptive studies and expert opinions (evidence class IV).

Contrary to expectation, a long-lasting status epilepticus (super-refractory status epilepticus) does not necessarily go hand in hand with a poor prognosis, instances of progress with *restitutio ad integrum* have also been repeatedly described after SE lasting for months and warrant patient, persevering treatments, also in the intensive care ward.

**Key Words:** Status Epilepticus, Autoimmunity, Encephalitis, Treatment, Outcome

## Abgrenzungen

Unter dem Begriff Status Epilepticus (SE) versteht man einen epileptischen Anfall, der eine bestimmte Dauer überschreitet (je nach Definition üblicherweise zwischen 10 und 30 Minuten) oder eine Anfallsreihe, bei der interiktal die normalen Funktionen des ZNS nicht wiedererlangt werden (i.e. üblicherweise das Bewusstsein) [1]. Man unterscheidet zwischen nicht-convulsivem und convulsivem SE und zwischen Übergangsformen. Die Diagnose wird klinisch und auf der Basis von epilepsietypischen Potenzialen (ETP) beziehungsweise Anfallsmustern im EEG gestellt.

Krankheiten, die das Immunsystem aktivieren oder von ihm ausgehen, können das ZNS angreifen, zum Beispiel via Entzündungen der Myelinscheiden oder der Gefäßwände oder via neuronaler Antikörper, die wiederum zu epileptischen Anfällen und in gewissen Fällen zu einem SE führen können. Seit mehr als 10 Jahren werden autoimmune Mechanismen für gewisse Formen von Epilepsien diskutiert [2] und seit der Entdeckung von spezifischen neuronalen Antikörpern immer genauer beschrieben. Die immunologischen Mechanismen, die zu einer Beeinträchtigung des ZNS führen, sind mannigfaltig, und beinhalten unter anderem eine Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und die Aktivierung des zellulären als auch des humoralen Anteils der adaptativen Immunantwort [3, 4].

Unter einem iSE verstehen wir hier einen SE, bei dem unter Ausschluss anderer Ursachen (zum Beispiel virale oder bakterielle Infekte, vorbestehende epileptische Erkrankung, Elektrolytentgleisungen usw.) der Nachweis von spezifischen Antikörpern im Blut und/oder im Liquor beziehungsweise oligoklonaler Banden auf eine immunogene Ätiologie hinweisen. Die beschriebenen Antikörper sind entweder autoimmuner oder paraneoplastischer Herkunft.

## Fließende Übergänge

Der iSE im Sinne unserer Definition beinhaltet neben kompatiblen klinischen Symptomen ein EEG mit rhythmischen epilepsietypischen Potenzialen (ETP) beziehungsweise Anfallsmustern und den Nachweis von Antikörpern, vorzugsweise im Liquor (nicht obligat), wo oft auch eine Pleiozytose (ebenfalls nicht obligat) festgestellt wird. Damit erfüllt der iSE oft alle Kriterien einer Enzephalitis, zeigt aber zusätzlich noch Anfallsmuster im EEG. Da es sich aber bei den meisten Enzephalitis-Patienten nur um oberflächlich abgeleitete EEGs handelt, mit bekanntlicherweise limitierter Sensibilität für iktale Potenziale in tieferen Hirnanteilen (Hippocampus, Amygdala), kann in Einzelfällen vermutet werden, dass es sich bei gewissen autoimmunen oder paraneoplastischen Enzephalitiden ebenfalls um einen iSE handelt, wenn diese mit entsprechender Verhaltensänderung vergesellschaftet sind. Der Nachweis einer solchen klinischen Vermutung ist im Einzelfall mit implantierten Elektroden gelungen [5].

## Prodrome, Symptome und Charakteristika der Patientinnen

Die prodromalen Symptome entsprechen jenen der Enzephalitiden, sind unspezifischer (Kopfschmerzen, Unruhe) oder neuropsychiatrischer Art (Amnesie, Psychose) oder gehen schon mit partiellen, komplex-partiellen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfällen einher.

In unserer eigenen, retrospektiven Studie von 13 Patientinnen dauerte diese prodromale Phase bei der Hälfte der Patientinnen weniger als eine Woche, bei der anderen Hälfte zwischen 1 Woche und 11 Monaten (mean: 3,3 Monate, median: 1 Monat) [6]. Die Dauer des SE war sehr variabel und lag bei der Mehrzahl der Patientinnen (9/13) zwischen 1 und 4 Monaten. Die häufigste Form des SE war der generalisierte tonisch-klonische oder nur klonische Anfall, gefolgt von komplex-partiellen Anfällen und vom nicht-convulsiven SE (NCSE). Fast alle Patientinnen mussten intensivmedizinisch betreut beziehungsweise intubiert und mechanisch beatmet werden.

Ursprünglich wurde der iSE vor allem bei jungen Frauen (Teratom und anti-NMDAR-AK) und bei Patientinnen mit kleinzelligem Lungentumor (anti-Hu-AK) diagnostiziert [7]. In den vergangenen Jahren werden aber immer öfter auch Fälle von Kindern [8] und älteren Patientinnen publiziert [9]. Da sich bei vielen dieser Patientinnen kein Tumor feststellen lässt, wird ein genuiner, autoimmuner Prozess vermutet. Die Ausweitung der Altersspanne der Patientinnen, wahrscheinlich in der Mehrzahl Frauen, lässt sich möglicherweise durch eine bessere Kenntnis und leichtere Verfügbarkeit der Tests erklären.

## Beschriebene Antikörper

Zurzeit ist es möglich, mehr als zehn verschiedene Antikörper (AK) zu identifizieren, die in der Konstellation des iSE diagnostiziert werden können. Eine gute Übersicht der bisher bekannten AK, deren Epitope und damit assoziierten Syndrome findet sich in der am letzten internationalen Kolloquium zum Status Epilepticus (The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures, Salzburg, April 2013) von Rebecca Davis und Josep Dalmau präsentierten Arbeit [10]. Es handelt sich dabei um Antikörper, die entweder autoimmuner oder paraneoplastischer Herkunft sind und die Antigene auf der Zellmembran, den Synapsen der Neuronen oder intrazellulär erkennen. Der pathogene Effekt der Oberflächenantikörper durch die Veränderung der synaptischen Aktivität der Neuronen ist nachvollziehbar, kommt aber bei intrazellulären Antigenen weniger in Betracht. Der Beweis, dass die Antikörper exzitatorisch oder inhibitorisch das Zellmembranpotenzial verändern, ist immer noch nicht erbracht. Zudem wird oft beobachtet, dass Patienten auch nach vollständiger Genesung antikörper-positiv bleiben. Die direkte Pathogenizität der Antikörper bleibt also zu beweisen, deren Assoziation mit den beschriebenen Syndromen steht allerdings ausser Frage. Inwieweit jedoch die engmaschige Titerkontrolle sinnvoll ist, wird noch diskutiert. Bei anti-GAD scheint es eine Korrelation zu geben, für andere AK wird dies noch untersucht, bzw. bräuchte es prospektive Studien.

## Elektroenzephalogramm (EEG) und Bildgebung

Für die Diagnose des iSE ist der Nachweis von ETP im EEG unerlässlich und obligatorisch für den NCSE. Die Interpretation von rhythmischen oder periodischen Verlangsamungen ist nicht vereinheitlicht und kann zu unterschiedlichen Diagnosen führen (Enzephalitis versus iSE) und spiegelt die Schwierigkeiten der oben diskutierten fließenden Übergänge wieder.

Interessanterweise ist die Bildgebung initial oft normal, ohne die typische MRI-Hyperintensität im Mesiotemporallappen wie zum Beispiel bei der anti-VGKC-Enzephalitis, und bleibt oft normal trotz Fortbestehen des iSE [6]. Diese Beobachtung korreliert gut mit der ausgezeichneten Prognose gewisser Patienten, es gibt aber keine Studien, die dies belegen. Das MRI kann kortikale, temporale oder hippokampale Hyperintensitäten oder gelegentlich nur eine diffuse Atrophie zeigen.

Funktionelle Bildgebungen wie PET-CT oder SPECT im iSE sind zurzeit nur in sporadischen Fallbeschreibungen zu finden und liefern widersprüchliche Resultate.

## Therapeutische Ansätze und Prognosen

Für die Behandlung des konvulsiven SE gibt es mittlerweile gut etablierte Richtlinien, die auf einem Dreistufenschema aufbauen [11], wobei in der ersten Stufe so früh als möglich Benzodiazepine bukkal, rektal oder intravenös verabreicht werden, und, falls der Anfall nicht unterbrochen werden kann, in der zweiten Stufe schnellst möglich ein spezifisches intravenöses Antiepileptikum hochdosiert wird, und in der dritten Stufe, bei fortbestehendem SE, eine Vollnarkose mit Burst-Suppression im EEG angestrebt wird. Auch wenn diese Richtlinien allgemein akzeptiert sind, bestehen ab der zweiten Stufe keine randomisierten, kontrollierten Studien, und die meisten Medikamente werden Off-Label eingesetzt [12]. (Für die zweite Stufe ist zur Zeit eine kontrollierte, randomisierte Studie im Gange [13].) Richtlinien für den nicht-convulsiven Status sind weniger etabliert, und die meisten Zentren haben ihre eigenen Guidelines. Allgemein gilt zu beachten, dass trotz intensiver antiepileptischer Therapie, der iSE in einen refraktären oder superrefraktären Status Epilepticus (RSE oder SRSE) übergehen kann. Über Anzahl und Frequenz dieses Übergangs bestehen keine genauen Zahlen.

Der immunogene Hintergrund kann oft erst Tage nach dem Auftreten des SE aufgedeckt werden, bedarf des Ausschlusses infektiöser Ursachen, der Suche nach einem unterliegenden Tumorleiden und der Identifizierung des allfälligen Antikörpers. Dies erklärt, warum die immunmodulierende Therapie oft erst Wochen nach dem Auftreten des iSE zum Einsatz kommt. Wenn man davon ausgeht, dass der immunologische Prozess schon Wochen bis Monate vor dem Auftreten des SE eingesetzt hat, wird die zeitliche Verzögerung zwischen Krankheitsbeginn und Therapie noch deutlicher. Es ist also nicht überraschend, dass die immunologische Behandlung oft keine sofortige klinische Verbesserung bringt, was noch nichts über ihre eventuelle Langzeitwirksamkeit aussagt. Auch hier bestehen keine verlässlichen Studien. Dringend nötig wären Studien mit der Fragestellung, ob viel früher eingesetzte immunomodulatorische Therapien die Krankheitsdauer verkürzen beziehungsweise den Übergang in einen SRSE verhindern können.

In Anlehnung an andere immunologische Erkrankungen des ZNS kommen im iSE wie bei den autoimmunen Enzephalitiden in erster Linie hochdosierte Steroide, intravenöse Immunglobuline oder Plasmapheresen zum Einsatz, und in zweiter Linie Rituximab und Cyclophosphamid. In einer Kohortenstudie von mehr als 500 Patienten mit anti-NMDAR Antikörper-Enzephalitis zeigten die Patienten, die länger und intensiver behandelt wurden, eine signifikant höhere Remissionsrate [14]. Ob dies an der spezifischen immunmodulierenden Therapie oder an der längerdauernden Intensivtherapie liegt, kann die Studie nicht beantworten.

Falls ein Tumorleiden entdeckt und als pathogen

für den iSE erachtet wird, ist dessen Behandlung ausschlaggebend für die Prognose. Bei „gutartigen“ Tumoren wie Ovarialteratomen mit extrazellulären AK (anti-NMDAR) ist die Prognose gut, bei kleinzelligem Lungenkarzinom und intrazellulären AK (anti-Hu) dem onkologischen Kontext entsprechend schlecht. Aber auch hier ist mit der Interpretation der verfügbaren Daten Vorsicht geboten: in unserer oben erwähnten Studie [6] beschreiben wir 2 junge Patientinnen mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und SE (bei der einen intermittierend über mehrere Wochen, bei der anderen über 2 Monate), bei denen das Ovarialteratom erst 1 beziehungsweise 2 Jahre nach der vollständigen Remission entdeckt wurde.

Diese Beobachtungen legen die Überlegung nahe, dass es sich beim iSE in gewissen Fällen um einen selbstlimitierenden immunologischen Prozess handeln könnte, der schlecht auf alle bekannten antiepileptischen und immunmodulierenden Therapien anspricht, aber dennoch in vielen Fällen eine gute Prognose hat, sofern die intensivmedizinische Betreuung aufrechterhalten wird. Unserer Erfahrung gemäss und den Diskussionen, die wir mit Kollegen aus dem In- und Ausland hatten, stellt die Tatsache, dass es sich oft um eine chronische Krankheit (Dauer des iSE oft Wochen bis Monate) handelt, eine neue, ungewohnte Herausforderung an die Mitarbeiter der Intensivstation dar. Für die betreuenden Neurologen ist es oft schwierig, nach wochenlangem Koma und SE die Intensivmediziner davon zu überzeugen, dass eine Weiterbehandlung sinnvoll und mit einer potenziell guten Prognose verbunden ist.

Vergleichbar wäre diese Konstellation mit einem Patienten, der unter einer aggressiven und therapierefraktären Form eines Guillain-Barré-Syndroms leidet, über Monate beatmet werden muss und, falls er dies überlebt, dennoch eine gute Prognose hat.

Was den iSE betrifft, scheinen Geduld und Beharrlichkeit – solange noch so viele Fragen offen stehen – die besten Ratgeber in der Behandlung dieser schwierigen Patienten.

## Referenzen

1. Blume WT, Lüders H, Mizrahi E et al. Descriptive terminology for ictal semiology. Online accessed (2.1.2014), <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/glossary.cfm#6.1>
2. Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol* 2002; 3: 500
3. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-1743
4. Vezzani A, Rüegg S. The pivotal role of immunity and inflammatory processes in epilepsy is increasingly recognized: introduction. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 3): 1-4
5. Kaplan PW, Rossetti AO, Kaplan EH, Wieser HG. Proposition: limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 1-6
6. Holzer FJ, Rossetti AO, Seeck M et al. Antibody-mediated status epilepticus: A retrospective multicenter survey. *Eur Neurol* 2012; 68: 310-317

7. Jacobs DA, Fung KM, Cook NM et al. Complex partial status epilepticus associated with anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 213: 77-82
8. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM et al. Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: Case report and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2013 Oct 14. pii: S0887-8994(13)00612-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.002. [Epub ahead of print]
9. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81: 1058-1063
10. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 6): 46-49
11. Shorvon S. The treatment of status epilepticus. *Current Opin Neurol* 2011; 24: 165-170
12. Feddersen B, Trinka E. Status epilepticus. *Nervenarzt* 2012; 83: 187-194
13. Bleck T et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 6): 89-92
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I 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: 157-165

### Korrespondenzadresse:

**Dr Franz Josef Holzer**

Hôpitaux Universitaires de Genève

Département de Neurologie

Unité d'Epileptologie clinique

ElectroEncéphaloGraphie

et Evaluation préchirurgicale de l'épilepsie

4, rue Gabrielle-Perret-Gentil

CH 1211 Genève 14

Tel. 0041 22 372 83 52

Fax 0041 22 372 83 40

[franz-josef.holzer@hcuge.ch](mailto:franz-josef.holzer@hcuge.ch)