

# ZNS-Vaskulitiden und entzündliche Hirnerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

S. M. Benseler<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Rheumatologie, Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung 1, Tübingen, Deutschland; <sup>2</sup>Rheumatology, Department of Paediatrics, Alberta Children's Hospital, Research Institute, University of Alberta, Calgary, Alberta, Kanada; <sup>3</sup>Divisions of Rheumatology and Paediatric Emergency Medicine, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, Department of Health Policy Evaluation and Management, University of Toronto, Kanada

## Schlüsselwörter

Entzündung, Vaskulitis, ZNS, Immunsuppression, Antikörper

## Zusammenfassung

Schlaganfälle, Halluzinationen, Bewegungsstörungen und Krampfanfälle gehörten in der Vergangenheit nicht typischerweise zum Alltag der Kinderrheumatologen. Dies ändert sich gerade vielerorts. Unser Wissen um spezifische Entzündungsmechanismen und deren gezielte medikamentöse Behandlung macht uns zu wichtigen Partnern der Kinderneurologen, wenn es darum geht, Kinder und Jugendliche mit entzündlichen Hirnerkrankungen zu diagnostizieren und zu behandeln. Eine Entzündung des Gehirns kann im Rahmen einer Infektion, postinfektiös oder bei einer im Kindesalter eher selteneren systemischen Autoimmunerkrankung, wie beispielsweise einem systemischen Lupus erythematosus (SLE) oder einer Sarkoidose, auftreten. Ungleich häufiger jedoch erkranken vormals komplett gesunde Kinder und Jugendliche an einer isolierten oder primären Entzündung des Gehirns. Zielstrukturen können zerebrale Gefäße, Neurone oder spezifische Oberflächenrezeptoren des Gehirns sein. Die Entzündung hat schwere neurologische oder psychiatrische Symptome zur Folge, die im Entzündungsstadium selbst reversibel sind. Nur die frühzeitige Diagnose und gezielte Behandlung im interdisziplinären Team kann eine irreversible Hirnschädigung verhindern.

## Keywords

Inflammation, vasculitis, CNS, immunosuppression, antibodies

## Summary

Strokes, hallucinations, movement disorders or seizures have not typically been the bread-and-butter, everyday work of pediatric rheumatologists. However, this is about to change in many centers. Our knowledge and understanding of specific mechanisms of inflammation and their tailored therapies has made us to important partners of pediatric neurologists, when diagnosing and managing children and adolescents with inflammatory brain diseases. Inflammation of the brain can occur with infections, post-infectious or – less commonly in the pediatric age group – in the context of systemic rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) or sarcoidosis. By far more frequently, previously perfectly healthy children develop an isolated or primary inflammation of the brain. Target structure can be the cerebral blood vessels, neurons or specific cell surface receptors within the central nervous system (CNS). CNS inflammation can cause severe neurological deficits and psychiatric symptoms. Inflammation is reversible. Early diagnosis and rapid treatment start in an interdisciplinary care team can prevent irreversible brain damage secondary to inflammatory brain injury.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Susanne M. Benseler  
Section Chief Rheumatology, Department of Paediatrics  
Alberta Children's Hospital  
2888 Shaganappi Trail, Calgary, Alberta, T3B 6A8,  
Kanada  
Tel.: 001-403-955-2253  
E-Mail: susanne.benseler@albertahealthservices.ca

## Childhood CNS vasculitis and inflammatory brain diseases

arthritis + rheuma 2013; 33: 363–370

Kinder und Jugendliche entwickeln sehr häufig Entzündungserkrankungen. Diese sind typischerweise „reaktiv“, d.h. sie treten nach viralen oder anderen Infektionen auf und betreffen häufig die Haut oder die Gelenke. „Reaktive“ Entzündungserkrankungen können auch mit dem zentralen und peripheren Nervensystem assoziiert sein: Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine postinfektiöse, autoimmune Erkrankung des Gehirns und des Rückenmarks und das Guillain-Barré-Syndrom eine akute entzündliche Polyneuropathie des peripheren Nervensystems (1). Beide Erkrankungen werden als „demyelinisierend“ klassifiziert; die Zielstruktur der Entzündungsreaktion ist somit vermutlich das Myelin der Nervencheiden. Neben postinfektiösen Entzündungserkrankungen kann das Nervensystem bei systemischen Erkrankungen Zielorgan einer Entzündung sein. Beispiele hierfür sind der systemische Lupus erythematosus (SLE), systemische Vaskulitiden oder entzündliche Darmerkrankungen. Sowohl die spezifischen Entzündungsmechanismen als auch die Zielstrukturen im Nervensystem sind vielfältig.

Unser Wissen um Entzündungserkrankungen des Gehirns und Rückenmarks hat sich in den vergangenen Jahren dramatisch erweitert: Meilensteine in der immunologischen Forschung haben zelluläre und humorale Mechanismen identifiziert, entzündliche Biomarker erleichtern die diagnostische Evaluierung. Innovative Strategien ermöglichen die Reduktion von Risiken invasiver Tests. Fortschritte in der Bildgebung erleichtern die Annäherung an eine Visualisierung von Entzündungsprozessen im Nervensystem. Folge dieser Entwicklungen ist der exponentielle Anstieg der



**Abb. 1** ZNS-Vaskulitis der großen/mittleren Hirngefäße: Charakteristische Magnetresonanztomografie (MRT)- und Angiografie-Befunde

Diagnosen im Spektrum entzündlicher Hirnerkrankungen (2).

Aufgrund ihres immunologischen Wissens und ihrer Vertrautheit mit den immunsuppressiven Medikamenten werden Rheumatologen zunehmend früher in die Betreuung dieser Patienten einbezogen.

### Das Spektrum entzündlicher Hirnerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Die ADEM ist die häufigste entzündliche Hirnerkrankung bei Kindern und Jugend-

**Tab. 1** Ursachen sekundärer ZNS-Vaskulitiden bei Kindern und Jugendlichen

<b>Infektionen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● bakterielle Infektionen (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumonia</i>, <i>Streptococcus pneumonia</i>)/Spirochäten (<i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>)</li> <li>● virale Infektionen (<i>Varicella-zoster-Virus</i>, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, HIV, Enterovirus, Hepatitis-C-Virus, Parvovirus B19, West-Nil-Virus, andere)</li> <li>● Pilzinfektionen (<i>Candida albicans</i>, Actinomykose, Aspergillus)</li> </ul>
<b>Rheumatische Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● systemische Vaskulitis                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose mit Polyangiitis</li> <li>– mikroskopische Polyangiitis</li> <li>– Schönlein-Henoch Purpura</li> <li>– Polyarteritis nodosa</li> </ul> </li> <li>● pädiatrischer systemischer Lupus erythematoses, juvenile Dermatomyositis, Morphea</li> <li>● Morbus Behçet</li> </ul>
<b>Andere systemische Entzündungserkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kawasaki-Erkrankung</li> <li>● entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie</li> <li>● autoinflammatorische Erkrankungen</li> <li>● hämophagozytische Lymphohistiozytose (primäre oder sekundäre), Makrophagenaktivierungssyndrom, andere Immundysregulationserkrankungen</li> </ul>
<b>Genetische/metabolische Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mitochondriopathien                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polymerase gamma (POLG)-Defizienz</li> <li>– andere</li> </ul> </li> </ul>
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Medikamente, Drogen</li> <li>● Bestrahlung</li> <li>● Tumorerkrankungen</li> </ul>

**Tab. 2**

Differenzialdiagnose der ZNS-Vaskulitis bei Kindern und Jugendlichen

<b>Differenzialdiagnose der Großgefäß-ZNS-Vaskulitis</b>	<b>Nichtentzündliche Vaskulopathien</b>
	<b>Vasokonstriktion</b>
	<b>Andere</b>
<b>Differenzialdiagnose der Kleingefäß-ZNS-Vaskulitis</b>	

lichen. Sie ist „reaktiv“ und tritt ein bis vier Wochen typischerweise nach einer viralen Infektion auf. Kinder sind in der Regel „poly-symptomatisch“. Die klinischen Symptome sind von der Lokalisation der entzündlichen Läsionen abhängig und können sowohl eine psychomotorische Bewusstseins-

beeinträchtigung („Enzephalopathie“) wie auch Krampfanfälle, Gangstörungen, einen Visusverlust aufgrund einer Optikusmitteilung, Querschnittssymptome oder „Meningitiszeichen“ umfassen.

Die Kinder weisen oftmals erhöhte Entzündungsmarker im peripheren Blut auf

sowie einen pathologischen Liquorbefund mit erhöhter Zellzahl, erhöhtem Öffnungsdruck und pathologischem Eiweiß aufgrund einer Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Die MRT-Bildgebung (► Abb. 1) zeigt entzündliche Läsionen, die oftmals unscharf begrenzt sind und Kontrastmittel

aufnehmen können. Diese Läsionen sind hochgradig unspezifisch. Eine Abgrenzung von anderen entzündlichen Hirnerkrankungen, wie beispielsweise einer Antikörper-vermittelten Neuromyelitis optica, einer Kleingefäßvaskulitis oder einer primär demyelinisierenden multiplen Sklerose (MS), ist anhand der Bildgebungsbefunde allein absolut unmöglich.

Patienten mit einer ADEM werden in der Regel mit Methylprednisolon i.v. für fünf Tage behandelt. Bei ADEM-Patienten ist typischerweise ein monophasischer Verlauf zu beobachten, jedoch definierte die „International Pediatric MS Study Group“ auch rekurrende und multiphasisch verlaufende ADEM-Subtypen. Diese Definitionen sind Konsensusdefinitionen und nicht prospektiv validiert. Es ist vollständig unklar, wie viele Kinder und Jugendliche mit der „Arbeitsdiagnose ADEM“ schlussendlich andere entzündliche Hirnerkrankungen haben. Es ist daher sehr wichtig, zum einen nach Hinweisen für spezifische Erkrankungen zu suchen und zum anderen eine sorgfältige Folgeuntersuchung der Patienten mit der „Arbeitsdiagnose ADEM“ zu realisieren.

Die primäre ZNS-Vaskulitis (childhood Primary Angiitis of the Central Nervous System, cPACNS) ist die häufigste spezifische entzündliche Hirnerkrankung im Kindes- und Jugendalter (3). Es werden vier Subtypen unterschieden:

- zwei Angiografie-positive cPACNS-Subtypen:
  - die progrediente/progressive
  - und die nichtprogrediente/nicht-progressive Form.
- Zudem werden bislang zwei Angiografie-negative Kleingefäßkrankungen (small vessel vasculitis) unterschieden:
  - die primäre Kleingefäßarteriitis
  - und die isolierte Venulitis.

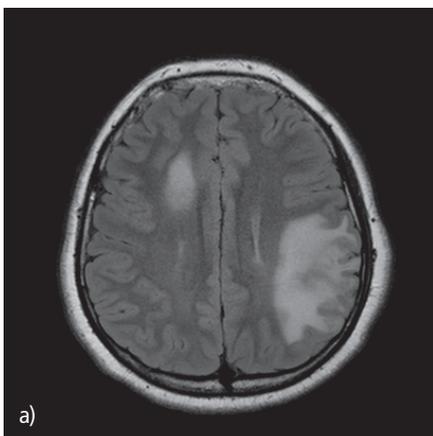
Die wichtigste Differenzialdiagnose der primären ZNS-Vaskulitis ist die sekundäre Form, die im Rahmen zahlreicher Erkrankungen auftreten kann (► Tab. 1). Darüber hinaus müssen non-vaskulitische entzündliche Hirnerkrankungen, nichtentzündliche zerebrale Vasculopathien und Erkrankungen, die eine zerebrale Entzündung und Vasculopathie nachahmen, bedacht werden (► Tab. 2).

### Primäre ZNS-Vaskulitis

Kinder und Jugendliche mit primärer ZNS-Vaskulitis können sich mit einer Vielzahl neurologischer, psychiatrischer und allgemeiner Symptome vorstellen. In der Regel führt die Entzündung der proximalen Gefäßabschnitte der großen zerebralen Gefäße (A. cerebri anterior, media und posterior) zur Entstehung von kritischen Gefäßstenosen mit nachfolgenden arteriell-

ischämischen Schlaganfällen in den betroffenen Parenchymgebieten. Die systemischen Entzündungsmarker sind häufig unauffällig oder minimal erhöht. Das von-Willebrand-Faktor (vWF)-Antigen ist in der Regel leicht erhöht (4). Die Zellzahl im Liquor ist bei der Hälfte der Kinder auffällig. Das Auftreten unilateraler entzündlicher Gefäßstenosen der proximalen anterioren Gefäße (A. cerebri anterior und/oder media) und der distalen A. carotis interna ist das charakteristische Bild der nichtprogredienten primären ZNS-Vaskulitis, die 80 Prozent der kindlichen Schlaganfälle verursacht. Die Entzündung kann mittels intramuraler Kontrastmittelanreicherung in post-Gadolinium-MRT-Sequenzen visualisiert werden. Die Entzündung selbst ist monophasisch und bedarf nur einer dreimonatigen Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden plus anti-thrombotischer Behandlung (► Abb. 2). Bei Nachweis von *Varicella-zoster-Virus* (VZV)-Reaktivierung im Liquor sollte zusätzlich mit antiviraler Therapie behandelt werden.

Nach dreimonatiger Immunsuppression sollten die Patienten erneut im MRT auf eine aktive zerebrale Gefäßwandentzündung und ein ischämisches Schlaganfallrezidiv hin untersucht werden. Die Schlaganfallrezidivrate bei zerebraler Gefäßkrankung liegen je nach Veröffentlichung zwi-



**Abb. 2** ZNS-Vaskulitis der kleinen Hirngefäße: Charakteristische Magnetresonanztomografie (MRT)- (a) und Hirnbioptiebefunde (b)

schen 20 und 80 Prozent. Die Kortikosteroidtherapie senkt das Risiko rezidivierender Schlaganfälle, indem die Gefäßwandentzündung behandelt und damit das Risiko sekundärer arterioarterieller Embolien gesenkt wird. Bei einer geringen Zahl von cPACNS-Patienten (<5%) zeigen sich zum Zeitpunkt der 3-Monate-Folgeuntersuchung neue entzündliche Gefäßstenosen in der Angiografie. Diese Patienten werden dann als progrediente/progressive cPACNS reklassifiziert und entsprechend behandelt.

Kinder und Jugendliche mit progredienter cPACNS präsentieren sich in der Regel mit einer Kombination aus fokalen und diffusen neurologischen Defiziten und Allgemeinsymptomen. Eltern berichten häufig von Verhaltensänderungen, Schulproblemen, Kopfschmerzen, emotionalen Schwierigkeiten und motorischen Problemen, die häufig inkonsistent sind und sich über Monate entwickelt haben. Krampfanfälle oder Hirnnervenbeteiligungen treten selten auf. Fokale Defizite, wie motorische Störungen, haben weit häufiger eine medizinische Abklärung zur Folge als diffuse Defizite, wie Konzentrations- oder Merkstörungen.

In der Regel weisen Kinder und Jugendliche mit progredienter cPACNS auffällige Entzündungswerte (C-reaktives Protein [CRP], Blutsenkung [BSG]) und Endothelmarker (vWF-Antigen) auf. Der Liquor ist bei der Mehrzahl der Patienten auffällig mit erhöhter Zellzahl (typischerweise eine lymphozytäre Pleozytose), erhöhtem Liquor-Öffnungsdruck und Eiweißschrankenstörung (5). Das MRT zeigt häufig ischämische und inflammatorische Parenchymläsionen. In der Angiografie finden sich proximale und distale entzündliche Gefäßstenosen. Fokales oder diffuses meningeales Enhancement ist ein typischer Befund bei distaler Gefäßsegment-Beteiligung und bei der Kleingefäßvaskulitis. Die Meningen sind ein Netzwerk aus Gefäßen, meningeales Enhancement findet sich ausschließlich bei zerebralen vaskulitischen/vaskulopathischen Prozessen.

Die Diagnose einer progredienten cPACNS erfordert eine langfristige immunsuppressive Kombinationstherapie. Typischerweise werden Kinder und Jugendliche mit einer sechsmonatigen Induktionstherapie mit Cyclophosphamid

und hochdosierten Kortikosteroiden sowie antithrombotischer Therapie behandelt. Dieser folgt meist eine 18-monatige Erhaltungstherapie mit Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin. Regelmäßige klinische und bildgebende Kontrolluntersuchungen werden empfohlen. Es wird geschätzt, dass 15 bis 20 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit progredienter cPACNS nicht dauerhaft auf diese Behandlung ansprechen. Erfolgreiche experimentelle Therapieansätze mit TNF-Blockern und anderen biologischen Medikamenten sind berichtet worden (6).

Die Kleingefäßvaskulitis (small vessel cPACNS) war bis vor zehn Jahren eine Diagnose, die nahezu ausschließlich in Autopsien von Kindern und Jugendlichen gestellt wurde. Heute ist diese Erkrankung eine häufige und wichtige Differenzialdiagnose bei Kindern mit Status epilepticus auf der Intensivstation, bei schweren diffusen Defiziten und akuter Enzephalopathie, bei nichtinfektiöser Meningitis, Optikusneuritis, transverser Myelitis und fokalen Defiziten.

Patienten mit zerebraler Kleingefäßvaskulitis weisen in der Regel erhöhte Serum- und Liquorentzündungsmarker und ein erhöhtes vWF-Antigen auf. Im MRT zeigen sich fokale Läsionen, die in jeder nur vorstellbaren Lokalisation und Verteilung vorkommen können: von isolierten zerebralen Läsionen mit Raumforderung, über langstreckige Rückenmarkläsionen zu symmetrischen Basalganglienbeteiligungen. Hirnnerven, graue und/oder weiße Substanz können betroffen sein, Läsionen können Kontrastmittel anreichern, nodulär erscheinen oder das „MS-typische“ Läsionsmuster aufweisen. Die zerebrale Kleingefäßvaskulitis bleibt eine potenzielle Differenzialdiagnose. Meningeales Enhancement – wenn nachweisbar – ermöglicht die Abgrenzung zu demyelinisierenden Erkrankungen. Isoliert ischämische Läsionen sind selten, das Zentrum einer konfluierenden Läsion kann jedoch „ischämisch“ im MRT erscheinen.

Es ist sehr wichtig, die MRT-Bildgebung ausschließlich deskriptiv zu analysieren. Eine Läsion in der weißen Substanz ist häufig nicht „demyelinisierend“ – Myelin ist oftmals nicht das entzündliche Target bei Kindern. Histologische Klassifikatio-

nen sollten ausschließlich auf Biopsieergebnissen beruhen. Die Diagnose der zerebralen Kleingefäßvaskulitis erfordert eine elektive Hirnbiopsie (7). Diese sollte – wenn möglich und sicher – auf eine frische MRT-Läsion zielen. Nichtläsionale Biopsien der nichtdominanten Hemisphäre frontoparietal haben ebenfalls eine hohe Sensitivität im Kindesalter. Histologisch finden sich typischerweise intramurale und/oder perivaskuläre mononukleäre Infiltrate. Granulome oder nekrotisierende Entzündungszeichen mit Fibrindepots sind atypisch im Kindesalter. Die Spezifität der Histologie wird von Dauer und Dosis der gegebenen Immunsuppression maßgeblich beeinflusst. Nach Diagnosestellung sollte eine Kombinationsimmunsuppression gestartet werden (8), typischerweise über zwei Jahre. Ein Ansprechen auf diese Behandlung wurde für 70 Prozent der Kinder dokumentiert, bei therapierefraktären Kindern wird häufig eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie angewandt. Die Therapie hat die Mortalität signifikant gesenkt, ist aber nach wie vor mit hoher Morbidität assoziiert. Kognitive Defizite finden sich bei der Hälfte der Kinder und bedürfen einer gezielten Rehabilitation (9). Rezidive treten vermutlich bei einem Drittel der Kinder auf.

### Antikörper-vermittelte entzündliche Hirnerkrankungen

Eine Vielzahl pathogenetischer Antikörper wurde über die vergangenen Jahre entdeckt (10). Diese können sowohl intra- als auch extrazelluläre Strukturen binden (11). Beispiele für diese ZNS-Zielstrukturen sind der N-Methyl-D-aspartate-Rezeptor (NMDAR) (12), die Glutamic acid Decarboxylase (GAD) (13) und der Wasserkanal Aquaporin 4 (Neuromyelitis optica [NMO]). In vielen Fällen ist die Zielstruktur nach wie vor unklar. Hierzu zählen die Hashimoto-Enzephalitis (14), PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) und die ZNS-Beteiligung der Zöliakie.

ZNS-Antikörper können unterschiedliche Effekte haben (15). Sie können die Zielstrukturen blockieren und die spezifischen Signalübertragungswege inhibieren, was ein Ungleichgewicht inhibitorischer

und exzitatorischer Signale zur Folge hat, wie bei vielen Formen der limbischen Enzephalitis. Betroffene Kinder präsentieren sich typischerweise mit Krampfanfällen bis hin zum Status epilepticus (16). Die Antikörperbindung kann zudem spezifische Symptome zur Folge haben, wie etwa bei der anti-NMDAR-Enzephalitis, bei der Kinder typischerweise eine klinische Progression von Verhaltensauffälligkeit (17), Bewegungsstörungen, unkontrollierbaren Bewegungsautomatismen und Krampfanfällen bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Dysautonomien durchlaufen (18).

Vieler diese Antikörperprozesse sind „unsichtbar“ im MRT, andere können unspezifische Veränderungen der Bildgebung zur Folge haben, wie beispielsweise eine Hippocampusschwellung (19). Die Laboruntersuchungen sind ebenfalls oftmals unauffällig, einzig die direkte Testung der Antikörper ermöglicht die Diagnose. Das Wissen um die Erkrankungen ist daher von zentraler Bedeutung für Diagnose und Therapiebeginn.

Antikörper können im Serum und im Liquor bestimmt werden, Letzteres mit höherer Sensitivität. Die Neuromyelitis optica ist ein Sonderfall einer Antikörper-vermittelten entzündlichen Hirnerkrankung. NMO-Immunglobulin (NMO-Ig) ist ein Antikörper, der den Wasserkanal Aquaporin 4 bindet, der insbesondere auf Grenzflächen zwischen Gehirn und Liquorraum zu finden ist. NMO-Ig-Bindung hat eine fokale Entzündung mit Aktivierung von Komplement zur Folge. Diese ist dann im MRT erkennbar. Bei der NMO findet sich zudem oftmals eine unspezifische Erhöhung der Entzündungsmarker im Blut. Sie ist damit eine äußerst wichtige Differenzialdiagnose der Kleingefäßvaskulitis und sollte vor einer Hirnbiopsie ausgeschlossen werden.

Nach erfolgreicher Diagnosestellung einer Antikörper-vermittelten entzündlichen Hirnerkrankung sollte unverzüglich eine B-Zell-gerichtete Therapie eingeleitet werden. Typischerweise wird Rituximab zur B-Zell-Depletion zusammen mit hochdosierten Kortikosteroiden und intravenösen Immunglobulinen verwandt. Eine Plasmapherese sollte bei lebensbedrohlichen Verläufen frühzeitig erwogen werden (20). Cyclophosphamid ist ebenfalls eine

Therapieoption, sollte aber nur in Ausnahmefällen mit Rituximab kombiniert werden, da infektionsbedingte Todesfälle insbesondere bei diesem Vorgehen aufgetreten sind (12).

### Fazit

Entzündungserkrankungen des Gehirns sind die bei weitem häufigste Ursache ausgedehnter Hirninfarkte, refraktärer Krampfanfälle, schwerster Bewegungsstörungen, kognitiver Defizite, Wesensveränderungen und Halluzinationen vormals völlig gesunder Kinder und Jugendlicher. Unerkannt und unbehandelt führen die eigentlich reversiblen Entzündungen rasch zu irreversiblen ZNS-Schädigungen und schweren Langzeitbehinderungen.

**Primäre**, isolierte ZNS-Entzündungserkrankungen werden in Vaskulitiden, demyelinisierende Erkrankungen (ADEM, MS), Antikörper-vermittelte entzündliche Hirnerkrankungen (NMO, NMDAR-Enzephalitis, limbische Enzephalitis), T-Zell-vermittelte parenchymatöse ZNS-Erkrankungen (Rasmussen-Enzephalitis), granulomatöse Hirnerkrankungen (Neurosarkoidose) und nekrotische Hirnerkrankungen (akut hämorrhagische/akut nekrotische Enzephalitis) unterteilt.

**Sekundäre** ZNS-Entzündungserkrankungen treten als schwere Komplikation von Infektionen, systemischen Entzündungserkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, rheumatoider Arthritis, Lupus), zahlreichen Stoffwechselerkrankungen, verschiedenen Tumoren und nichtentzündlichen vaskulären Systemerkrankungen im Kindesalter auf.

Antikörper-vermittelte entzündliche Hirnerkrankungen stellen eine ständig wachsende Erkrankungsgruppe dar, deren klinische und radiologische Präsentation weitgehend mit Vaskulitiden überlappt. Im Gegensatz zu den T-Zell-vermittelten Vaskulitiden des Kindesalters ist das Behandlungstarget hier die B-Zelle und ihre erkrankungsverursachenden Antikörper. B-Zell-depletierende Behandlungen führen bei den meisten betroffenen Kindern und Jugendlichen zur vollständigen Genesung.

Die Symptome selbst erfordern ebenfalls gezielte Therapien (Krampfanfälle, Bewegungsstörung, Halluzination, Agitation). Das Langzeitoutcome dieser Erkrankungsgruppe ist von Antikörper zu Antikörper unterschiedlich. Frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn sind mit den besten Outcomes für die betroffenen Kinder assoziiert.

### Weitere entzündliche Hirnerkrankungen

Zu anderen, selteneren entzündlichen Hirnerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen gehört die T-Zell-vermittelte entzündliche Hirnerkrankung, die oftmals als Rasmussen-Enzephalitis bezeichnet wird. Klinisch präsentieren sich die Kinder mit initial fokalen, dann generalisierten Krampfanfällen. Neurologen geben diesen Patienten oftmals die Diagnose einer Epilepsia partialis continua (21). Die Diagnose wird mittels gezielter Hirnbiopsie bestätigt.

Die Behandlungsstrategien umfassen ein weites Spektrum von immunsuppressiven Therapien bis hin zur therapeutischen Lobektomie/Hemisphärektomie mit den assoziierten Folgedefiziten (22–24). Das Langzeitoutcome ist äußerst variabel.

Akute nekrotisierende und akut hämorrhagische Enzephalitiden sind ebenfalls seltene, doch zunehmend diagnostizierte entzündliche Hirnerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Diese können im Rahmen von Virusinfektionen insbesondere mit Influenzaviren, aber auch ohne virale oder andere Trigger auftreten. Eine Vielzahl oftmals genetisch bedingter Erkrankungen können mit dem Auftreten einer akut verlaufenden nichtinfektiösen Enzephalitis assoziiert sein, wie beispielsweise eine Mutation in den neuronalen Natriumkanälen (25), RANBP2-Genmutationen (26) und Komplementfaktorendefekte (27).

Granulomatöse, entzündliche Hirnerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind ebenfalls seltene Erkrankungen, insbesondere das isolierte Auftreten ist eine diagnostische Herausforderung. Die Abgrenzung zur tuberkulösen ZNS-Infektion ist in der Regel schwierig. Beide Erkrankungsgruppen haben eine Prädisposition für basale Hirnabschnitte und betreffen zudem

oftmals die Hirnnerven. Quantiferontestung ist für beide Erkrankungsgruppen in gleicher Weise pathologisch. Serumentzündungsmarker sind in der Regel unspezifisch erhöht. Die Infektionsabklärung selbst kann ebenfalls frustrierend sein. Letztendlich bestätigen nur Hirnbiopsien die charakteristische histologische Diagnose einer granulomatösen, entzündlichen Hirnerkrankung. Mutationen im NOD2/CARD15-Gen können mit dem Krankheitsbild assoziiert sein (28).

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Flanagan EP, Caselli RJ. Autoimmune encephalopathy. *Seminars in neurology* 2011; 31: 144–157.
- Makhani N, Banwell B. Noninfectious central nervous system inflammatory disorders. *Seminars in pediatric neurology* 2011; 18: 91–94.
- Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 590–597.
- Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. von Willebrand factor antigen – a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology* 2012; 51: 1838–1845.
- Benseler SM et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291–1297.
- Batthish M et al. Refractory primary central nervous system vasculitis of childhood: successful treatment with infliximab. *The Journal of rheumatology* 2012; 39: 2227–2229.
- Elbers J, Halliday W, Hawkins C et al. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Annals of neurology* 2010; 68: 602–610.
- Hutchinson C et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open-label cohort study. *Lancet neurology* 2010; 9: 1078–1084.
- Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *Journal of child neurology* 2012; 27: 1448–1459.
- Bien CG, Vincent A. Immune-mediated pediatric epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 521–531.
- Hacohen Y et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013; 84: 748–755.
- 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: 157–165.
- Mirabelli-Badenier M et al. Anti-glutamic acid decarboxylase limbic encephalitis without epilepsy evolving into dementia with cerebellar ataxia. *Archives of neurology* 2012; 69: 1064–1066.
- Hacohen Y et al. Limbic Encephalitis Associated With Elevated Antithyroid Antibodies. *Journal of child neurology* 2013, March 20.
- Haberlandt E et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Archives of disease in childhood* 2011; 96: 186–191.
- Suleiman J, Brilot F, Lang B et al. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013; 54: 1036–1045.
- Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol* 2013; 70 (9): 1133–1139.
- Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Current opinion in pediatrics* 2010; 22: 739–744.
- Finke C et al. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of neurology* 2013; 17 (2): 284–296.
- Luca N et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63: 2516–2522.
- Bien CG, Elger CE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord* 2008; 10: 3–7.
- Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009; 86: 101–112.
- Bittner S et al. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology* 2013; 81: 395–397.
- Bien CG et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54: 543–550.
- Saitoh M et al. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012; 53: 558–564.
- Bergamino L et al. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful? *Brain & development* 2012; 34: 384–391.
- Broderick L et al. Mutations of complement factor I and potential mechanisms of neuroinflammation in acute hemorrhagic leukoencephalitis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 162–171.
- Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: sarcoidosis. *Current opinion in rheumatology* 2010; 22: 85–90.
- Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: S7–S12.
- Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 233–240.