

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

## **Habilitationsschrift**

# **Neue Therapieansätze für seltene Erkrankungen in der neurologischen Intensivmedizin**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Franziska Scheibe**

geboren in Neubrandenburg

Eingereicht:	November 2022
Dekan:	Prof. Dr. Axel R. Pries
1. Gutachterin:	Prof. Dr. Tania Kümpfel
2. Gutachter:	Prof. Dr. Michael Schoeter

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1 Besonderheiten der Forschung in der neurologischen Intensivmedizin.....	4
1.2 Zusammenfassung des aktuellen Erkenntnisstands.....	6
1.3 Zielstellung der Arbeit.....	10
<b>2. EIGENE ARBEITEN.....</b>	<b>12</b>
2.1 Gezielte Plasmazell-Depletion als neuer Therapieansatz für besonders schwere Verläufe Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen.....	12
2.1.1 Bortezomib zur Behandlung der therapierefraktären anti-NMDAR Enzephalitis.....	12
2.1.2 Daratumumab zur Behandlung therapierefraktärer, Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen in der Neurologie.....	19
2.1.3 Klinische Charakteristika, Therapien, Outcome und prognostische Faktoren der schweren Autoimmunenzephalitis auf der Intensivstation: Standardtherapie und der Wert zusätzlicher Plasmazell-depletierender Eskalationstherapien bei der Behandlung therapierefraktärer Patienten.....	29
2.2 Isofluran zur Therapie des superrefraktären Status epilepticus.....	47
2.3 Neue medikamentöse Therapieansätze posthypoxischer Bewegungsstörungen infolge hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Herz-Kreislaufstillstand bei Erwachsenen.....	58
<b>3. DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
3.1. Gezielte Plasmazelldepletion zur Behandlung therapierefraktärer, Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen in der Neurologie.....	71
3.2 Isofluran zur Therapie des superrefraktären Status epilepticus.....	77
3.3 Neue medikamentöse Therapieansätze für posthypoxische Bewegungsstörungen nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie infolge Herz-Kreislaufstillstand bei Erwachsenen.....	78
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>5. LITERATURANGABEN.....</b>	<b>83</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>92</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>93</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASCT	autologe Stammzelltransplantation
CASE	<i>Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis</i>
CIDP	chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
EEG	Elektroenzephalographie
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FcRn	neonataler Fc Rezeptor
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
INCAT-Score	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability (INCAT)-Score</i>
IVIg	intravenöse Immunglobuline
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDAR	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NMO	Neuromyelitis optica
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QMG Score	<i>Quantitative Myasthenia gravis Score</i>
RSE	refraktärer Status epilepticus
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SRSE	superrefraktärer Status epilepticus
ZNS	Zentrales Nervensystem

# EINLEITUNG

## 1.1 Besonderheiten der Forschung in der neurologischen Intensivmedizin

In Deutschland sind ca. 5% der Bevölkerung von einer seltenen Erkrankung (*orphan disease*) betroffen, von denen ein Großteil auch das zentrale und/oder periphere Nervensystem betrifft (1). Auch wenn jede *orphan disease* für sich genommen selten auftritt, so sind diese in ihrer Summe dennoch häufig, was sich auch in der Frequenz dieser Patienten in der neurologischen Intensivmedizin widerspiegelt. Die Diagnostik und Therapie dieser Patienten stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar, so dass lebensbedrohlichen Verläufe seltener Erkrankungen auch heute noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen (2).

Für häufige neurointensivmedizinische Erkrankungen, wie z.B. die zerebrale Ischämie, Hirnblutungen, Subarachnoidalblutungen oder das Schädel-Hirn-Trauma sind zu einigen Fragestellungen Daten aus klinischen, randomisiert-kontrollierten Studien vorhanden (3). Für die meisten seltenen Erkrankungen sind bis heute keine zugelassenen Therapieverfahren verfügbar, so dass die Behandlung dieser Erkrankungen oft auf Expertenmeinungen mit geringer wissenschaftlicher Evidenz und experimentellen *off-label* Therapiekonzepten in Form von individuellen Heilversuchen beruht. Erfreulicherweise gab es für einige seltene Erkrankungen in den letzten Jahren erste Medikamentenzulassungen, wie z.B. Eculizumab für die therapierefraktäre Myasthenia gravis (REGAIN-Studie) und die Aquaporin4-IgG-positive Neuromyelitis optica (NMO; PREVENT-Studie) oder intravenöse Immunglobuline für die chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) (4-6). Allerdings sind sowohl zugelassene als auch experimentelle *off-label* Therapien auf der Intensivstation bei vielen besonders schwer betroffenen Patienten in Nutzen-Risikoabwägung entweder nicht anwendbar – beispielsweise aufgrund von Krankheitsschwere, Risikoprofil oder anderer Komorbiditäten – oder sie sind zum Teil nicht oder nur unzureichend wirksam (7). Um diese fehlende Wirksamkeit zu verstehen, benötigt es ein tiefgreifendes Verständnis über die pathophysiologischen Mechanismen, in denen sich mildere und besonders schwere

Verlaufsformen unterscheiden. Nur so können neue Therapietargets identifiziert und innovative Therapieansätze entwickelt werden. Dies ist insbesondere für Patienten mit besonders therapieresistenten Erkrankungen relevant, die über viele Wochen und Monate, teilweise auch länger als 1 Jahr in einem intensivpflichtigen Zustand verbleiben, ohne klinische Besserung und ohne relevantes Ansprechen auf die bisher angewandten Therapien. Diese Patienten unterliegen dem Risiko „vorzeitiger“ *End-of-Life* Entscheidungen mit Therapieabbruch, einem Therapieeinfrieren oder der Weiterversorgung in einer geeigneten Pflegeeinrichtung bei anhaltend schweren neurologischen Defektsyndrom und schlechter Gesamtprognose (8). Hieraus ergibt sich ein großer medizinischer Bedarf, neue Therapieverfahren für besonders schwere Verlaufsformen seltener neurologischer Erkrankungen zu entwickeln.

Die hohen Ansprüche und Standards der evidenzbasierten Medizin sind aber inzwischen so hoch, dass die Durchführung gezielter Therapiestudien für seltene Erkrankungen in einigen Fällen kaum möglich ist (9). Hierfür ist prinzipiell die Durchführung mehrerer klinischer Studien notwendig, in der jede ein bis zwei medizinische Interventionen bzw. Medikamente bei einer spezifischen Erkrankung untersucht (9). Dies erfordert einen hohen methodischen und logistischen Aufwand, intensive Netzbildung, hohe Finanzierungskosten und benötigt eine ausreichende Anzahl an untersuchbaren Patienten. Vor diesem Hintergrund gibt es inzwischen erste Bestrebungen Mechanismus-basierte Therapiestudien durchzuführen, bei denen eine Intervention bzw. ein Medikament bei mehreren seltenen Erkrankungen mit ähnlichem Pathomechanismus in einer gemeinsamen Studie mit gleicher Studienstruktur/design untersucht und ausgewertet wird (9). Über einen solchen *Basket-Trial* Ansatz mit gemeinsamen Masterprotokoll können mehrere Fragen in kürzerer Zeit gleichzeitig beantwortet werden (10).

Die Situation verdeutlicht, dass es auch heute noch essentiell ist, erste Daten über pathophysiologische Prozesse im erkrankten Organismus, als auch Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapiekonzepte im Rahmen von individuellen

Heilversuchen oder initialen Fallserien zu erheben. Das systematische Erfassen dieser Daten kann die Voraussetzungen für weiterführende Phase I-III Therapiestudien sein und beschleunigt den Translationsprozess innovativer Therapiekonzepte in der Neurointensivmedizin, um die Prognose und das Überleben bei vielen neurointensivmedizinischen Erkrankungen zu verbessern.

## **1.2 Zusammenfassung des aktuellen Erkenntnisstands**

Die oben beschriebene Datenlage spiegelt die Situation für verschiedene, seltene neurointensivmedizinische Krankheitsbilder wider, die in dieser Arbeit näher untersucht wurden: hierzu zählen die therapierefraktären Verläufe 1) Antikörper-vermittelter Autoimmunenzephalitiden, 2) der Myasthenia gravis, 3) der CIDP, 4) des refraktären und superrefraktären Status epilepticus, sowie 5) der posthypoxischen Bewegungsstörungen und des Lance-Adams Syndroms nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE) infolge Herz-Kreislaufstillstand.

Für die Therapie der Antikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitiden gibt es bis heute nur Expertenempfehlungen, die auf den Daten kleiner und großer Fallserien beruhen, während randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studien fehlen und es bis heute kein einziges zugelassenes Medikament für diese Indikation gibt (11). Nach aktuellen Empfehlungen werden diese Patienten initial mit einer Erstlinientherapie, bestehend aus Hochdosis-Cortison, intravenösen Immunglobulinen (IVIg) und/oder Antikörper-depletierenden Verfahren wie der Plasmapherese oder Immunadsorption behandelt. Falls es hierunter zu keiner klinischen Besserung kommt, wird die Zweitlinientherapie mit Rituximab und/oder Cyclophosphamid empfohlen (12). Einige Autoren befürworten den Einsatz von Rituximab bereits in der Erstlinientherapie (13). Bei Patienten mit paraneoplastischen Varianten der Autoimmunenzephalitis ist zeitgleich die spezifische Tumortherapie indiziert (13). Einige Patienten mit Antikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitiden präsentieren jedoch besonders schwere, intensivpflichtige Verläufe, von denen wiederum eine Subgruppe auf die

bisher empfohlenen Erst- und Zweitlinientherapien nicht respondiert (7). Die Therapie dieser Patienten ist zum Teil äußerst frustrierend und manche bleiben über viele Monate, teils bis zu 2 Jahre auf der Intensivstation behandlungspflichtig ohne jegliche Zeichen der klinischen Besserung trotz scheinbar maximaler Immunsuppression (14). Diese Patienten werden dann häufig von den behandelnden Intensivmedizinern infolge fehlender Perspektive nach langer Krankenhausaufenthaltsdauer aufgegeben. Lange Zeit waren die pathophysiologischen Mechanismen hinter dieser Pharmakoresistenz unklar. Heute geht man davon aus, dass es in der Anfangsphase der Autoimmunreaktion nach Aufhebung der körpereigenen Toleranz zur Aktivierung von B-Zellen kommt, aus denen sich autoreaktive B-Zellen und kurzlebige Plasmablasten/zellen entwickeln (15). Diese können in der akuten Krankheitsphase autoreaktive Antikörper sezernieren, die sich gegen neuronale Oberflächenepitope richten und im Hirngewebe eine neuronale Dysfunktion bzw. auch teilweise einen Gewebeschaden verursachen (15). Bei diesen Patienten lässt sich meist ein gutes Ansprechen auf die angewandten Erst- und Zweitlinientherapien beobachten (16). Bei einem Teil der besonders schwer betroffenen, in der Regel dann therapierefraktären Patienten kommt es zu einer terminalen Differenzierung autoreaktiver Plasmazellen in langlebige Gedächtnis-Plasmazellen, die nicht nur in spezialisierten Nischen des Knochenmarks, sondern auch in den entzündeten Geweben anderer Organe über lange Zeit persistieren können (15, 17). Von anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) ist bekannt, dass diese langlebigen Plasmazellen maßgeblich zur Therapieresistenz beitragen, da sie durch die klassischen Erst- und Zweitlinientherapien (z.B. Rituximab, Cyclophosphamid) nicht erreicht werden, in ihren biologischen Nischen langanhaltend autoreaktive Antikörper sezernieren und hierüber den chronischen Autoimmunprozess aufrechterhalten (18). Passend hierzu zeigen therapierefraktäre Patienten, eine Persistenz autoreaktiver Antikörpertiter im Serum und/oder Liquor (19).

Die beschriebenen Krankheitsmechanismen spielen auch bei anderen Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankungen, wie der Myasthenia gravis oder der CIDP eine Rolle. Für diese *orphan diseases* gibt es inzwischen zugelassene Therapien. So sind für die Myasthenia gravis

Cortison und Azathioprin zugelassen, als auch Eculizumab für die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-Ak)-positive, therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis. Eine neue medikamentöse Weiterentwicklung ist der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn)-Inhibitor Efgartigimod (ADAPT-Studie) (20), der erst im August 2022 für die AChR-Ak-positive generalisierte Myasthenia gravis von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen wurde. Andere Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Ciclosporin A, Rituximab, und Cyclophosphamid werden je nach Schweregrad der Symptome zusätzlich zu den symptomatisch wirksamen Acetylcholinesteraseinhibitoren *off-label* angewandt und spielen neben dem operativen Therapieverfahren der Thymektomie eine zentrale Rolle bei der Behandlung der Myasthenie. Bei der myasthenen Krise kommen insbesondere IVIg, Plasmapherese/Immunadsorption und auch Methylprednisolon zum Einsatz. Dennoch gibt es auch hier Patienten, die trotz Einsatz intensiver, multimodaler Immuntherapien eine Weiterversorgung mit Trachealkanüle und ggf. auch Beatmungstherapie benötigen.

Für die CIDP ist die Situation ähnlich: einzige zugelassene Therapie ist die intravenöse beziehungsweise subkutane Gabe von Immunglobulinen (6, 21), jedoch werden andere Immuntherapeutika wie Steroide, Plasmapherese oder Immunadsorption, Azathioprin, Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Rituximab oder Cyclophosphamid angewandt. Für besonders schwere und therapierefraktäre Verläufe sind Bortezomib als auch die autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erfolgreich eingesetzt worden (22, 23) und die Wirksamkeit von Efgartigimod wird aktuell ebenfalls in klinischen Studien untersucht (ADHERE-Studie) (24).

Ein weiteres Krankheitsbild das den Neurointensivmediziner vor große Herausforderungen stellt, ist der refraktäre (RSE) bzw. superrefraktäre Status epilepticus (SRSE), dessen Ursachen vielfältig sind und der sich auch als ein häufiges Symptom bei Antikörpervermittelten Autoimmunenzephalitiden präsentiert. Hauptziel beim RSE/SRSE ist die klinische und elektroenzephalographische Anfallsdurchbrechung, um den Körper vor akuten systemischen und das Gehirn vor chronisch neuronalen Zellschädigungen zu schützen. Die

Therapie des RSE bzw. SRSE erfolgt in Intubationsnarkose mit Propofol und/oder Midazolam und/oder Thiopental, da hier klassische Antikonvulsiva wie Benzodiazepine (z.B. Lorazepam/Diazepam), Valproat, Phenytoin, Levetiracetam oder Lacosamid zur Statusdurchbrechung nicht ausreichend wirksam sind (25). Die Therapieeinleitung, Überwachung und das Abdosieren der Narkosemittel sollte möglichst unter einer kontinuierlichen EEG-Dauerableitung auf der Intensivstation erfolgen (25). Positive Daten zur Wirksamkeit gab es in den letzten Jahren auch zu Ketamin, hochdosierten Barbituraten, zum volatilen Anästhetikum Isofluran oder der ketogenen Diät. Verfahren wie die resektive Epilepsiechirurgie oder elektrokonvulsive Therapie sind eher Einzelfällen vorbehalten (25). Der Evidenzgrad für alle Verfahren ist jedoch insgesamt gering, basierend auf kleineren Studien, Fallserien oder Metaanalysen.

Auch die therapeutischen Optionen von posthypoxischen Bewegungsstörungen und/oder chronisch posthypoxischen Myoklonien (Lance-Adams Syndrom), die ein Teil der Überlebenden nach einem Herz-Kreislaufstillstand entwickeln, sind bis heute sehr begrenzt. Das klinische Spektrum dieser hyper- oder hypokinetischen Bewegungsstörungen umfasst neben Dystonie, Choreoathetose, Ballismus, akinetisch-rigiden Syndromen, auch hyperkinetische Stürme, die mit schweren autonomen Dysregulationen einhergehen und teilweise nur mit dem Einsatz von Narkosemitteln auf der Intensivstation beherrscht werden können (26). Chronisch-posthypoxische Myoklonien manifestieren sich mit fokalen und/oder generalisierten, Stimulus-sensitiven Myoklonien, beginnend einige Tage bis Wochen nach Reanimation und ohne Korrelat in der Elektroenzephalographie (EEG) (27). Die Therapie dieser Bewegungsstörungen ist äußerst frustrierend und die bisherigen Therapieempfehlungen beruhen auf den Daten sehr kleiner Fallserien. So werden die posthypoxischen Bewegungsstörungen meist mit Tetrabenazin, Benzhexol und Pimozid behandelt (28). Für andere Medikamente wie Opiode, Benzodiazepine, Clonidin, Tiaprid oder Trihexyphenidyl ist die Datenlage inkonsistent (29). Für das Lance-Adams Syndrom wird meist eine antiepileptische Medikation mit Clonazepam, Levetiracetam, Piracetam und Valproat empfohlen. Häufig werden diese Patienten von Anästhesisten oder Internisten

intensivmedizinisch betreut, die mit diesen posthypoxischen motorischen Phänomenen wenig vertraut sind und diese Bewegungsstörungen als kaum behandelbar betrachten. Diese Patienten unterliegen häufig der Fehleinschätzung einer schlechten neurologischen Gesamtprognose mit nachfolgendem Abbruch oder Einfrieren der Therapie, insbesondere da diese Patienten aufgrund der häufig eingesetzten Narkosemittel und Polypharmazie neurologisch über lange Zeit nicht gut beurteilbar sind (30).

### **1.3 Zielstellungen der Arbeit**

Die Entwicklung neuer Therapieansätze für seltene Erkrankungen in der neurologischen Intensivmedizin profitiert im erheblichen Umfang von *Case Reports* und systematischen retrospektiven bzw. prospektiven Fallserien, die versuchen die häufig noch unverstandenen Pathomechanismen dieser Erkrankungen zu analysieren, mit dem Ziel neue Therapietargets zu identifizieren und neue Therapiekonzepte auf Hinweise hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Derartige Fallstudien bilden die Grundlage, für die nachfolgende Durchführung klinischer randomisierter, kontrollierter Studien, um langfristig moderne und innovative Therapiekonzepte auch für seltene neurologische Erkrankungen zur Verfügung zu stellen und die Behandlung, sowie das langfristige Outcome dieser Patienten zu verbessern.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde aufbauend auf bisherigen Literaturdaten für seltene neurointensivmedizinische Erkrankungen, die krankheitsvermittelnden Pathomechanismen untersucht und neue experimentelle Therapien im Rahmen individueller Heilversuche auf mögliche Wirksamkeit und Sicherheitsaspekte untersucht. Die zusammengefassten Einzelarbeiten untersuchten dabei für verschiedene neurologische Erkrankungen folgende Fragestellungen:

A) Therapierefraktäre neuroimmunologische Erkrankungen mit Antikörper-vermittelten Pathomechanismus: Autoimmunenkephalitis, CIDP und Myasthenia gravis

- 1) Können Plasmazell-depletierende Eskalationstherapien, wie der Proteasominhibitor Bortezomib oder der humanisierte, monoklonale anti-CD38 Antikörper Daratumumab intensivpflichtige und therapierefraktäre Verläufe Antikörper-vermittelter neurologischer Autoimmunerkrankungen positiv beeinflussen und ist ihre Anwendung im Intensivkontext ausreichend sicher?
- 2) Über welche systemischen Biomarker lässt sich ein Therapieansprechen monitoren?

#### B) posthypoxische Bewegungsstörungen und Lance-Adams Syndrom nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE) infolge Herz-Kreislaufstillstand bei Erwachsenen

- 4) Wie charakterisiert sich das klinische Spektrum dieser posthypoxischen motorischen Phänomene und welche neuroanatomischen Strukturen sind an deren Pathogenese beteiligt?
- 5) Über welche neuen Therapien können diese seltenen, meist therapierefraktären posthypoxischen Störungen besser behandelt werden? Wie wirksam und verträglich sind diese Medikamente?
- 6) Wie ist das Langzeit-Outcome der posthypoxischen Bewegungsstörungen und des Lance-Adams Syndroms?
- 7) Ist das Auftreten posthypoxischer Bewegungsstörungen bzw. Myoklonien ein Surrogatmarker bzw. Prädiktor, um das langfristige neurologische Outcome der betroffenen Patienten besser vorhersagen zu können?

#### C) refraktärer und superrefraktärer Status epilepticus

- 8) Ist die inhalative Applikation von Isofluran ein geeignetes Verfahren, um den refraktären und superrefraktären Status epilepticus auf der Intensivstation zu durchbrechen?
- 9) Mit welchen Nebenwirkungen ist die Anwendung von Isofluran assoziiert und haben diese einen Einfluss auf das Gesamt-Outcome der behandelten Patienten?

## **2. EIGENE ARBEITEN**

### **2.1 Gezielte Plasmazell-Depletion als neuer Therapieansatz für besonders schwere Verläufe Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen**

#### **2.1.1 Bortezomib zur Behandlung der therapierefraktären anti-N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) Enzephalitis**

**Scheibe F**, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, Ruprecht K, Alexander T, Hiepe F, Meisel A. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017 Jan 24;88(4):366-370. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003536>.

Die Anti-NMDAR-Enzephalitis ist eine neuroimmunologische Erkrankung bei der durch eine fehlgeleitete Immunantwort anti-NMDAR-Antikörper gebildet und zu einer schweren Funktionsstörung und Entzündung des Gehirns führen (31). Ein Teil der häufig sehr jungen Patienten zeigt sehr schwere Krankheitsverläufe mit ausgeprägten Bewegungsstörungen, superrefraktärem Status epilepticus, sowie lebensbedrohlichen autonomen-, Atemregulations- und Bewusstseinsstörungen, die bis zu einem Jahr, selten auch länger eine Intensiv- und Beatmungspflichtigkeit erfordern (14). Diese Patienten sind eine besondere therapeutische Herausforderung, da sie häufig gar nicht oder nur insuffizient auf Standard- und B-Zell-depletierende Immunsuppressiva wie Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (IVIg), Cyclophosphamid, Rituximab, sowie unterstützende Antikörper-depletierende Plasmapherese- oder Immunadsorptionsverfahren respondieren (12). Laborchemisch lässt sich bei diesen Fällen ein fehlender oder insuffizienter anti-NMDAR Antikörpertiterabfall beobachten (32). Von anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist bekannt, dass wahrscheinlich langlebige Plasmazellen für diese

Therapieresistenz verantwortlich sind. Bisher eingesetzte Immuntherapien können langlebige Plasmazellen nicht oder nur unzureichend erreichen, wodurch der Autoimmunprozess durch kontinuierlichen Nachschub autoreaktiver Antikörper aufrechterhalten wird (18).

In dieser retrospektiven Studie wurde das therapeutische Potential des plasmazell-depletierenden Proteasominhibitors Bortezomib untersucht. Dieser ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen und wurde bereits erfolgreich zur off-label Therapie des SLE und Sjögren Syndroms eingesetzt. Unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils wie z.B. Polyneuropathie, Zytopenien oder Infektionen, wurde in dieser Fallserie das therapeutische Potential von Bortezomib in 5 Patienten mit therapierefraktärer anti-NMDAR Enzephalitis evaluiert. Die Patienten wurden mit 1-6 Zyklen  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  Bortezomib behandelt und auf mögliche Nebenwirkungen analysiert. Bortezomib in Kombination mit Standardimmuntherapien bewirkte eine rasche klinische Besserung oder Remission bei allen Patienten, begleitet von einem Abfall der krankheitsverursachenden anti-NMDAR-Antikörper in 4 von 5 Patienten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Diese Studie gibt erste Hinweise, dass Bortezomib eine wertvolle neue Therapieoption für die bisher therapierefraktären Verläufe der anti-NMDAR-Enzephalitis darstellt.











## 2.1.2 Daratumumab zur Behandlung therapierefraktärer, Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen in der Neurologie

**Scheibe F**, Ostendorf L, Prüss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, Blau IW, Meisel C, Alexander T, Meisel A. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022 Jun;29(6):1847-1854. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15266>.

In dieser retrospektiven, *single-center* Fallstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen, Plasmazell-depletierenden anti-CD38 Antikörpers Daratumumab bei 7 Patienten mit lebensbedrohlichen, Antikörper-vermittelten neurologischen Autoimmunerkrankungen untersucht.

Diese Patienten blieben im Median auf 4 (Range 4-9) verschiedene Immuntherapien über eine Dauer von im Median 9 (Range 2-52) Monaten therapierefraktär. 5 Patienten litten an einer Antikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitis (anti-CASPR2 Enzephalitis n=2, anti-NMDAR Enzephalitis n=1, Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen bisher unbekannte Epitope n=2), 1 Patient an einer Neurofaszin-Antikörper-assoziierten CIDP in Verbindung mit einer sporadischen *late-onset* Nemaline Myopathie und einem *Smoldering* Multiplen Myelom (n=1) und 1 Patient an einer seronegativen generalisierten Myasthenia gravis. Diese Patienten wurden im Rahmen individueller Heilversuche mit 4-20 Zyklen à 16mg/kg Daratumumab intravenös behandelt.

Daratumumab führte bei allen Patienten zu einer deutlichen klinischen Besserung. So reduzierte sich die *modified Rankin Scale* (mRS) vor der Behandlung mit Daratumumab von mRS=5 bei allen 7 Patienten, auf einen medianen mRS=4 (Range 0-5). Zusätzlich wurde die klinische Besserung durch die Erhebung krankheitsspezifischer Scores objektiviert. Bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis kam es zu einem Abfall der *Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis* (CASE) von im Median 21 auf 3 Punkte (n=5). Der CIDP Patient fiel im *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability* (INCAT)-Score von 7 auf 0 Punkte und der Myasthenia gravis Patient besserte sich im *Quantitative Myasthenia gravis*

(QMG) Score von 16 auf 8 Punkte. Parallel ließ sich unter Daratumumab eine relevante Reduktion von indirekten Surrogatmarkern der Plasmazelldepletion beobachten. Die krankheits-verursachender autoreaktiver Antikörper fielen bei allen Patienten deutlich ab und wurden bei 4 Patienten sogar negativ. Darüber hinaus reduzierte sich das Gesamt-IgG im Serum um 66% (n=7), im Liquor cerebrospinalis um 58% (n=5) und die langlebigen Vakzintiter wie Röteln-IgG fielen um 50% und Tetanus Toxoid-IgG um 74%. Daratumumab-assoziierte Nebenwirkungen Grad 3 oder höher ließen sich in 5 Patienten beobachten. Ein Patient verstarb nach multimodaler Immunsuppression inklusive anti-CD38 Therapie.

Unsere Daten geben erst Hinweise, dass sich mittels anti-CD38 Therapie hochaktive, anderweitig therapierefraktäre, antikörper-vermittelte neurologische Autoimmunerkrankungen gut kontrollieren lassen. Die Wirkung von Daratumumab erfolgt über die Depletion von langlebigen (autoreaktiven) Plasmazellen, es kann mutmaßlich aber auch über andere, bisher noch nicht ausreichend verstandene immunologische Effekte chronische Autoimmunprozesse durchbrechen. Zukünftig bedarf es randomisierter, kontrollierter Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Daratumumab ausreichend zu beurteilen.

















### **2.1.3 Klinische Charakteristika, Therapien, Outcome und prognostische Faktoren der schweren Autoimmunenzephalitis auf der Intensivstation: Standardtherapie und der Wert zusätzlicher Plasmazell-depletierender Eskalationstherapien bei der Behandlung therapierefraktärer Patienten**

Schwarz L, Akbari N, Prüss H, Meisel A, **Scheibe F**. Clinical characteristics, treatments, outcome and prognostic factors of severe autoimmune encephalitis in the intensive care unit: standard treatment and the value of additional plasma cell depleting escalation therapies for treatment-refractory patients. *Eur J Neurol.* 2023 Feb;30(2):474-489. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15585>.

In dieser retrospektiven, *Single-Center* Studie wurden 40 Patienten mit intensivpflichtigen Autoimmunenzephalitiden hinsichtlich ihres Krankheitsspektrums, klinischer Charakteristika, durchgeführter Diagnostik und Therapien, prognostischer Faktoren und ihres neurologischen Outcomes untersucht. Dabei wurden Patienten die bereits auf Standard-Immuntherapien gut respondierten mit therapierefraktären Verläufen, die eine zusätzliche Plasmazell-depletierende Eskalationstherapie mit Bortezomib und/oder Daratumumab erhielten, verglichen. Das mediane Alter der Kohorte betrug 52 Jahre (Range 16-89). 90% (n=36) der Erkrankten litten an einer Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenepitope und 10% (n=4) an einer Autoimmunenzephalitis mit onkoneuronalen Antikörpern. Insgesamt erhielten 98% (n=39) der Patienten eine Erstlinientherapie und davon 62% (n=24) eine zusätzliche Zweitlinientherapie mit Rituximab und/oder Cyclophosphamid und 33% (n=13) eine Eskalationstherapie mit Bortezomib und/oder Daratumumab. Die Evaluation des neurologischen Outcomes erfolgte mittels *modified Rankin Scale* (mRS) und *Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis* (CASE). Ein gutes neurologisches Outcome, definiert als mRS=0-2, erreichten 47% (n=17) aller Patienten mit einer Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenepitope (CASE: 5 Punkte), 77% (n=10) der Patienten mit NMDAR-Enzephalitis (CASE: 1 Punkt), während

Autoimmunenzephalitis Patienten mit onkoneuronalen Antikörpern das schlechteste Outcome hatten, mit bestenfalls Krankheitsstabilisierung unter Immuntherapie (mRS=5, CASE: 15 Punkte, 100%, n=4), jedoch Versterben im weiteren Krankheitsverlauf (mRS=6, 100%, n=4).

Patienten mit Autoimmunenzephalitiden und Antikörpern gegen neuronale Oberflächenepitope, die eine Eskalationstherapie benötigten (n=13), zeigten im Vergleich zu Patienten mit gutem Ansprechen auf eine Erst- und/oder Zweitlinientherapie (n=22), eine höhere Krankheitsschwere im Krankheitsmaximum (mRS=5 100% versus 68%,  $p=0.0312$ ; CASE: 24 versus 17 Punkte,  $p=0.0036$ ). Allerdings unterschied sich das beste neurologische Outcome zwischen beiden Gruppen nicht wesentlich (Patienten mit Eskalationstherapie: mRS=0-2 39%, CASE: 3 Punkte; Patienten ohne Eskalationstherapie: mRS=0-2 54%, CASE: 4 Punkte; Subgruppenanalyse für Patienten ohne Eskalationstherapie mit mRS=5 im Krankheitsmaximum: mRS=0-2 40%, CASE: 4 Punkte, n=6/15). Jedoch hatten Patienten mit versus ohne Eskalationstherapie deutlich längere Intensivaufenthalte (97 versus 23 Tage,  $p=0.0002$ ), benötigten deutlich mehr Zeit bis zum Therapieansprechen (119 Tage versus 19 Tage,  $p<0.0001$ ) und wiesen eine insgesamt höhere Überlebenschance auf ( $p=0.0203$ ), bei insgesamt geringerer Mortalität (8% versus 50%) während eines Follow-up Zeitraums von jeweils 47 und 18 Monaten. Als prognostische Faktoren für ein gutes Outcome ließen sich jüngeres Alter ( $p=0.025$ ) und das Fehlen vorbestehender Komorbiditäten ( $p=0.011$ ) identifizieren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch die Applikation von Plasmazell-depletierenden Eskalationstherapien wie Bortezomib oder Daratumumab, therapierefraktäre Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenepitope ähnlich gute Krankheitsremissionen erreichen können, wie Patienten die bereits auf Erst- und Zweitlinientherapien gut respondierten. Dies ist hochrelevant, da diese Patientensubgruppe bisher mit einem besonders schlechten Outcome assoziiert war (33).

































## 2.2 Isofluran zur Therapie des superrefraktären Status epilepticus

Stetefeld HR, Schaal A, **Scheibe F**, Nichtweiß J, Lehmann F, Müller M, Gerner ST, Huttner HB, Luger S, Fuhrer H, Bösel J, Schönenberger S, Dimitriadis K, Neumann B, Fuchs K, Fink GR, Malter MP; IGNITE Study Group, with support from the German Neurocritical Care Society (DGNI). Isoflurane in (Super-) Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Evaluation. *Neurocrit Care*. 2021 Dec;35(3):631-639. doi: <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01250-z>.

In dieser multizentrischen, retrospektiven Studie wurde der Effekt von Isofluran auf die Anfallsdurchbrechung beim refraktären (RSE) und superrefraktären Status epilepticus (SRSE), sowie dessen potentielle Nebenwirkungen untersucht. Im Untersuchungszeitraum von 2011-2018 wurden 45 Patienten auf neurologischen Intensivstationen von 9 deutschen Universitätskliniken mit Isofluran zur Anfallsterminierung beim RSE/SRSE behandelt. Während der Therapie mit Isofluran, fanden sich bei 80% der Patienten im EEG keine epileptiformen Entladungen mehr und ein Burst-Suppression-Muster wurde in 71% der Patienten erreicht. Ein RSE/SRSE wurde mit Isofluran in 51% der Patienten final durchbrochen und bei 29% gelang dies ohne zusätzliche antikonvulsive Therapie. Ein anhaltender Status epilepticus unter Isoflurantherapie führte zu einer deutlichen Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer ( $p=0.01$ ), sowie der Dauer des Aufenthaltes auf der neurologischen Intensivstation ( $p=0.049$ ). Relevante Nebenwirkungen während der Behandlung mit Isofluran traten bei 89% der Patienten auf und umfassten im Wesentlichen Hypotension ( $n=40$ , 89%) und/oder Infektionen ( $n=20$ , 44%). Allerdings hatte das Auftreten von Nebenwirkungen keinen Einfluss auf das Outcome bei Entlassung. Zur Überprüfung struktureller Hirnveränderungen infolge der Isoflurantherapie wurden bei insgesamt 49% der Patienten wiederholte zerebrale MRT-Untersuchungen durchgeführt. In 2 Fällen (9%) fanden sich MRT-Veränderungen, deren Entstehung im Kontext des RSE/SRSE oder der Isoflurantherapie gewertet wurden.

Zusammenfassend ist Isofluran ein gut geeignetes Medikament um einen RSE/SRSE zu kontrollieren, jedoch war es weniger geeignet um langanhaltende Statusdurchbrechungen zu erzielen.



















### **2.3 Neue medikamentöse Therapieansätze posthypoxischer Bewegungsstörungen infolge hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Herz-Kreislaufstillstand bei Erwachsenen**

**Scheibe F**, Neumann WJ, Lange C, Scheel M, Furth C, Köhnlein M, Mergenthaler P, Schultze-Amberger J, Triebkorn P, Ritter P, Kühn AA, Meisel A. Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. Eur J Neurol. 2020 Oct;27(10):1937-1947. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14326>.

Der plötzliche Herztod ist eine häufige Todesursache mit Inzidenzen von ca. 55/100.000 Einwohner pro Jahr (34). Ein Teil der überlebenden Erwachsenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie nach Reanimation entwickelt als seltene Komplikation posthypoxische Bewegungsstörungen (z.B. Dystonie, Choreoathetose, Ballismus, akinetisch-rigides Syndrom, als Maximalvariante therapierefraktäre hyperkinetische Stürme bzw. einen Status dystonicus) und/oder chronisch posthypoxische Myoklonien (Lance-Adams Syndrom) (26, 35). Die Pathophysiologie dieser seltenen posthypoxischen Phänomene ist bis heute nur unzureichend verstanden und suffiziente Therapien fehlen.

Ziel dieser Arbeit war es das klinische Spektrum, Bildgebungsbefunde, sowie Therapie und Therapieansprechen, aber auch Prognose dieser stark Alltags- und Lebensqualität-beeinträchtigenden posthypoxischen Folgeschäden näher zu untersuchen. In dieser retrospektiven Studie wurden 72 Patienten, die auf der neurologischen Intensivstation der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen Januar 2007 und September 2018 behandelt wurden, eingeschlossen. Insgesamt fanden sich bei 19 der 72 Patienten (26%) posthypoxische motorische Phänomene. Davon zeigten 6.9% eine isolierte posthypoxische Bewegungsstörung, 9.7% eine posthypoxische Bewegungsstörung kombiniert mit chronisch posthypoxischen Myoklonien und bei 9.7% der Patienten ließen sich isolierte chronisch posthypoxische Myoklonien beobachten. Bei den betroffenen Patienten fanden sich in den Basalganglien Hypoxie-induzierte T1-Hyperintensitäten in der zerebralen

Magnetresonanztomographie (MRT) mit korrespondierenden Hypometabolismus in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT. Diese Daten suggerieren, dass Läsionen der Basalganglien bzw. daraus resultierende Netzwerkstörungen das neuroanatomische Korrelat der posthypoxischen Bewegungsstörungen bilden. Als neue Therapieoptionen identifizierten wir Levomepromazin und intrathekales Baclofen, unter denen sich eine gute Kontrolle der posthypoxischen Bewegungsstörungen oder sogar von hyperkinetischen Stürmen beobachten ließen. Im Gegensatz dazu, blieb die Therapie der chronisch posthypoxischen Myoklonien unbefriedigend. Die beste, wenn auch häufig unzureichende Symptomkontrolle ließ sich unter der Co-Applikation von Clonazepam, Levetiracetam und Primidon erreichen. Insgesamt zeigten die posthypoxischen Bewegungsstörungen und chronisch posthypoxischen Myoklonien gute Rückbildungstendenzen mit Remissionsraten von jeweils 58% und 50% im Median von 3 (Range 1-15) Monaten nach Herz-Kreislaufstillstand. Neurologisch fand sich bei den Betroffenen eine meist gute Erholung der kognitiven Funktionen, jedoch häufig auf Kosten einer höhergradigen körperlichen Behinderung. Das Auftreten der posthypoxischen Bewegungsstörungen und/oder chronisch posthypoxischen Myoklonien war ein Hinweis auf eine eher ungünstige, aber häufig nicht fatale neurologische Gesamtprognose. Allerdings sollten zur Prognoseabschätzung nach Herz-Kreislaufstillstand weiter die etablierten Guidelines zur Neuroprognostik angewendet werden (36).























### 3. DISKUSSION

In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden für verschiedene seltene, neurointensivmedizinische Krankheitsbilder neue Therapieansätze auf Hinweise hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Die systematische Untersuchung der genannten Therapien basierte zum einen auf klinischen Beobachtungen, aber auch auf pathophysiologischen Überlegungen und Literaturdaten in Analogie zu Erkrankungen mit ähnlichen Krankheitsmechanismen.

#### 3.1. Gezielte Plasmazelldepletion zur Behandlung therapierefraktärer, Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen in der Neurologie

##### *Wirkmechanismen Plasmazell-depletierender Medikamente*

Im klinischen Alltag sind Antikörper-vermittelte neurologische Autoimmunerkrankungen mit intensivpflichtigen und therapierefraktären Verläufen eine große Herausforderung, da sie kein oder nur ein unzureichendes Ansprechen auf bisher etablierte Erst- und Zweitlinientherapien zeigen. Nach aktueller Literaturlage, spielen langlebige autoreaktive Gedächtnis-Plasmazellen bei der Chronifizierung von Autoimmunerkrankungen eine wesentliche Rolle und sind mit Ursache dieses fehlenden Therapieansprechens (18). Um diese pathophysiologisch relevanten langlebigen Plasmazellen zu erreichen, wurden in den hier vorliegenden Arbeiten, die in der Hämatonkologie zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassenen Medikamente, Bortezomib und Daratumumab *off-label* eingesetzt. Dabei erwiesen sich Bortezomib als auch Daratumumab als gut wirksam, um langlebige Plasmazellen bei Antikörper-vermittelten neurologischen Autoimmunerkrankungen zumindest partiell zu depletieren und in den betroffenen Patienten klinische Remissionen zu erreichen. Dies konnten wir u.a. bei therapierefraktären Verläufen Antikörper-vermittelter Autoimmunenzephalitiden, der seronegativen Myasthenia gravis und der Neurofaszin-Antikörper vermittelten CIDP nachweisen (7, 37-39).

Bortezomib wirkt als Proteasominhibitor, indem es Proteolyseprozesse unterdrückt und in Zellen mit hoher Proteinbiosyntheserate Apoptose induziert, im Besonderen in Antikörperproduzierenden Plasmazellen (40). Über Inhibition der NF- $\kappa$ B Aktivierung werden aber auch die Differenzierung, das Überleben und die Funktion vieler anderer Immun- und Körperzellen reguliert (41). Der humanisierte, monoklonale IgG1 $\kappa$  anti-CD38 Antikörper Daratumumab bindet an CD38-exprimierende Plasmazellen und induziert hier ebenfalls Apoptose (42). Darüber hinaus entfaltet es im Immunsystem unterschiedliche Effekte über Komplement-abhängige Zytotoxizität, Antikörper-abhängige und zellvermittelte Zytotoxizität und Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose (42). Daratumumab reduziert die Zahl anderer CD38-exprimierenden Immunzellen, wie Monozyten, natürliche Killerzellen, sowie verschiedene T- und B Zellsubpopulationen und moduliert somit nicht nur die humorale, sondern auch die zelluläre Immunantwort (43).

Daten beim SLE legen nahe, dass Bortezomib Plasmazellen zu ca. 30% depletieren kann (44). Im Gegensatz hierzu, konnten wir in unseren Arbeiten nach indirekten Kriterien belegen, dass Daratumumab eine effizientere Plasmazelldepletion von ca. 50-80% erreicht. Dies wurde über den Abfall von autoreaktiven Antikörpertitern, Immunglobulinspiegeln und protektiven langlebigen Vakzintitern suggeriert (37-39). Bisher konnten langlebige Plasmazellen nur mittels autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation eliminiert werden. Dieses hochriskante Verfahren ist bei kritisch kranken Intensivpatienten aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit temporär kompletter Myeloablation und begleitend hohem Infektions- bzw. Sepsis-Risikos nicht anwendbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation konnte jedoch bisher bei therapierefraktären Antikörper-vermittelten, neurologischen Autoimmunerkrankungen grundsätzlich nachgewiesen werden, unter anderem bei der Multiplen Sklerose (45), der Myasthenia gravis (46) oder auch der CIDP (23, 47).

Zu den immunmodulatorischen Effekten von Daratumumab gehört aber nicht nur die Plasmazelldepletion, es führte bei den hier behandelten Patienten auch zu einem raschen

Abfall der CD38-Expression auf CD4+ und CD8+ Gedächtnis T-Zellen und NK-Zellen (37, 38). Dies ist besonders relevant, da CD38 auf zahlreichen Immunzellen exprimiert wird. So konnte beispielsweise beim SLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden, dass hier die CD38-Expression nicht nur auf NK-Zellen, sondern auch auf plasmazytoiden dendritische Zellen, CD4+ und CD8+ Gedächtnis T-Zellen, IgD<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup> und Marginalzonen-ähnlichen B-Zellen hochreguliert ist (48). Welche Rolle die CD38-Expression in der Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen spielt, ist aktuell nicht abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Forschung. Insgesamt bleibt somit unklar, in wie weit Bortezomib und Daratumumab noch weitere B- und T Zellinteraktionen beeinflussen, z.B. indem sie die Expression von kostimulatorischen bzw. koinhibitorischen Checkpoint-Molekülen modifizieren und hierüber chronische Autoimmunantworten modulieren (38).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeiten decken sich mit Daten für andere Autoimmunerkrankungen, in denen es Hinweise für die Wirksamkeit von Bortezomib bei anderen Autoimmunerkrankungen gab, unter anderem beim SLE (44) oder dem Sjögren Syndrom (49). In Analogie hierzu wurde Daratumumab ebenfalls beim SLE (50), aber auch bei der autoimmunhämolytischen Anämie (51), bei immunvermittelten Zytopenien nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (52) oder der anti-NMDAR Enzephalitis erfolgreich eingesetzt (53).

In unserer retrospektiven Analyse von 40 Autoimmunenzephalitis-Patienten mit intensivpflichtigen Verlauf, benötigte allein ein Drittel der Patienten eine Eskalationstherapie mit Bortezomib und/oder Daratumumab (39). Therapierefraktäre Patienten mit zusätzlicher Eskalationstherapie zeigten dabei im Vergleich zu Patienten mit bereits guter Besserung nach Erst- und/oder Zweitlinientherapie, eine vergleichbar gute klinische Remission im Langzeit Follow-up. Während responsive Patienten bereits nach Erst- und/oder Zweitlinientherapie niedrige Antikörpertiter erzielten, erreichten die therapieresistenten Patienten vergleichbar niedrige Titer im Serum und Liquor erst nach der Eskalationstherapie (39). Diese Daten unterstreichen die Wirksamkeit der Eskalationstherapien, insbesondere da Patienten mit

Bortezomib- und/oder Daratumumab-Therapie, eine insgesamt höhere Krankheitsschwere im Krankheitsmaximum aufwiesen (mRS=5 100% versus 68%), mehr als sechsmal so lange bis zur beginnenden Symptomremission benötigten und mehr als viermal so lange Intensivaufenthaltsdauern zeigten, als Patienten die sich bereits ohne Eskalationstherapie gut besserten (39). Im Vergleich von Patienten mit versus ohne Eskalationstherapie zeigten Patienten mit Eskalationstherapie weniger Krankheitsrezidive (0% versus 18%), sowie eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit mit geringerer Mortalitätsrate (8% versus 50%) trotz längerem Langzeit Follow-up (47 versus 18 Monate) (39). Bisher wurde die Therapieresistenz von Autoimmunenzephalitiden als wesentlicher Risikofaktor für ein schlechtes klinisches Outcome mit hoher Mortalitätsrate betrachtet (12). Unsere Daten geben erste Hinweise, dass der Einsatz Plasmazell-depletierender Eskalationstherapien die Relevanz früherer prognostischer Outcome-Parameter wie z.B. Therapieresistenz, Dauer des Intensivaufenthaltes, Häufigkeit von Intensivkomplikationen abmildern oder gar aufheben könnte (39). In unseren Analysen konnten lediglich Alter und vorbestehende Komorbiditäten als verbleibende Prognosefaktoren für Autoimmunenzephalitiden identifiziert werden (39).

#### *Sicherheitsaspekte Plasmazell-depletierender Therapieverfahren*

Der kombinierte Einsatz von B- und Plasmazelldepletion erscheint nicht nur wirksam sondern bei intensivpflichtigen Patienten auch weitgehend sicher einsetzbar. Die frühen Studien zur Therapie des Multiplen Myeloms belegen ebenfalls ein akzeptables Nebenwirkungsprofil von Bortezomib und Daratumumab (54, 55). In unseren Arbeiten ließen sich mehrere behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen Grad 3 oder höher, sowie ein Todesfall unter multimodaler Immunsuppression mit Daratumumab beobachten (37). Jedoch ist das Nebenwirkungsprofil dieser kleinen Kohorte insgesamt eher als moderat einzuschätzen, insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Krankheitsschwere von Intensivpatienten, von Alter, Komorbiditäten und der Häufigkeit von Infektionskomplikationen anderer Immuntherapien (38). Der hier verstorbene Patient hatte ein sehr hohes Risiko für

Infektionskomplikationen aufgrund des vorausgegangenen mehrmonatigen Intensivaufenthaltes, der Vorbehandlung mit zahlreichen Immunsuppressiva, sowie des Lebensalters. Die Therapie mit Daratumumab wurde hier als *ultima ratio* Entscheidung getroffen, als Alternative zu einer palliativen Versorgung mit Beendigung der Intensivtherapie (37). Bestimmte Nebenwirkungen, wie z.B. die dosisabhängige Bortezomib-induzierte Polyneuropathie sollte den Einsatz dieses Medikaments auf der Intensivstation nicht limitieren, insbesondere da Alternativtherapien wie Cyclophosphamid auch mit einem hohen Risiko von Infekten, Infertilität und einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen und sich die Häufigkeit der Bortezomib-induzierten Polyneuropathie durch die subkutane Applikation deutlich reduzieren lässt (55, 56). Darüber hinaus hat die Bortezomib-assoziierte Polyneuropathie eine gute Prognose mit guter Rückbildungstendenz der neurologischen Ausfälle (57).

#### *Erste Therapieempfehlungen für den Einsatz Plasmazell-depletierender Verfahren*

Trotz der insgesamt geringen Datenlage haben wir auf Basis der hier vorgestellten klinischen Erfahrungen, erste Therapieempfehlungen für den Einsatz von Plasmazell-depletierenden Therapieverfahren bei therapierefraktären Patienten mit Antikörper-vermittelten Autoimmunenzephalitiden formuliert (Grad IV Evidenz) (39): der Beginn einer Eskalationstherapie kann nach unwirksamer Erst- und Zweitlinientherapie über mehr als 2 Monate, sowie nach Konsultation mit einem in der Therapie von Autoimmunenzephalitiden erfahrenen Spezialisten erwogen werden. Die Entscheidung für eine Eskalationstherapie sollte als individuelle Einzelfallentscheidung, unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren wie Krankheitsschwere, Alter, Komorbiditäten, Hinweise für irreversible Hirnschädigungen im zerebralen MRT, aber auch der Häufigkeit vorausgegangener Infektkomplikationen nach Erst- und Zweitlinientherapie, erfolgen. Darüber hinaus erscheint die Kombination von Rituximab mit einem Plasmazell-depletierenden Verfahren sinnvoll, um gleichzeitig B-Zellen, kurzlebige und langlebige Plasmazellen zu eliminieren. Aufgrund der aktuell sehr begrenzten Datenlage ist eine klare Empfehlung für Bortezomib oder Daratumumab nicht möglich, insbesondere da

es bis heute keine Studien gibt, die die Sicherheit und Wirksamkeit beider Medikamente bei Patienten mit therapierefraktärer Autoimmunenenzephalitis miteinander verglichen haben. Eine mögliche, stärkere Wirksamkeit von Daratumumab wird durch unsere Daten und durch Fallberichte suggeriert, in denen Daratumumab bei zuvor frustriert mit Bortezomib behandelten Patienten, klinische Verbesserungen bewirkte (37, 53).

Basierend auf unserer *Single-Center* Erfahrung, empfehlen wir die Applikation 2-6 Zyklen  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche Bortezomib subkutan oder von 4-8 Zyklen à  $16\text{mg}/\text{kg}$  Daratumumab intravenös (7, 38, 39). Einige Patienten mit sehr hoher Krankheitsaktivität können initial auch eine unzureichende Besserung auf eine Eskalationstherapie zeigen. Solche Krankheitsverläufe benötigen ggf. ein längeres und individualisiertes Behandlungsschema mit mehr Behandlungszyklen (für Bortezomib bis zu 8 Zyklen, für Daratumumab bis zu 10-14 Zyklen) (39). Bei der Therapiedauer sollte stets der Grad der klinischen Symptomremission und der Abfall laborchemischer Surrogatmarker der Plasmazelldepletion berücksichtigt werden, wie z.B. der Abfall der autoreaktiven Antikörpertiter, der Immunglobulinspiegel und der langlebigen Vakzintiter (z.B. Röteln IgG, Tetanus Toxoid IgG) (7, 37-39, 44). Bei der Verwendung von Daratumumab ist zu beachten, dass die Applikation von  $\geq 6$  Therapiezyklen zu einer Hypogammaglobulinämie führen kann, für die eine IVIg-Therapie als Infektionsprophylaxe in Erwägung gezogen werden sollte (38).

Leider fehlen bis heute Biomarker, um therapierefraktäre Verläufe bereits in der frühen Krankheitsphase identifizieren zu können. Dennoch geben die hier vorgestellten Fallserien erste Hinweise, dass Plasmazell-depletierende Eskalationstherapien vielversprechende Strategien sind, um hochaktive, therapierefraktäre Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankungen in der Neurologie besser behandeln zu können. Jedoch bedarf es randomisierter, kontrollierter Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien valide zu beurteilen, aber auch um Zeitpunkt und Dosierung dieser Medikamente bei Therapiebeginn besser zu definieren. Auf Grundlage unserer Vorarbeiten wird aktuell die

Wirksamkeit von Bortezomib bei Patienten mit schweren Autoimmunenenzephalitiden in einer prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Phase II Studie (Generate-Boost) untersucht (58).

### **3.2 Isofluran zur Therapie des superrefraktären Status epilepticus**

Der RSE und SRSE sind nicht nur ein häufiges Symptom von Autoimmunenenzephalitiden, sie können auch mit Mortalitätsraten von bis zu 50% einhergehen, was die klinische Notwendigkeit neuer Therapieoptionen unterstreicht (59, 60). Evidenzbasierte pharmakologische und prospektiv erhobene Behandlungsstudien fehlen auch hier. Vor diesem Hintergrund sind volatile Anästhetika wie Isofluran eine interessante Option für den RSE/SRSE, auch wenn es bisher nur *off-label* eingesetzt wurde (61). Der Wirkmechanismus von Isofluran ist nicht gut verstanden, es scheint aber über die Inhibition an Neurotransmitter-kontrollierten Ionenkanälen, wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Glycin- oder Glutamat zu wirken (61). In der hier vorliegenden, bisher größten retrospektiven, multizentrischen Studie wurde mit Isofluran eine anhaltende Anfallskontrolle in 51% der Fälle erreicht, und in 29% der Fälle konnte der Status ohne zusätzliche Antikonvulsiva durchbrochen werden (62). Die Hauptnebenwirkung von Isofluran waren Hypotension (89%) durch Vasodilatation, die jedoch das Gesamt-Outcome der Patienten nicht beeinflusste (62). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit 13 weiteren Publikationen (meist Case Reports und kleine Fallserien), die den Effekt von Isofluran beim Status epilepticus untersuchten (61). Die Daten suggerieren, dass Isofluran in der großen Mehrheit der Fälle den Status epilepticus gut kontrollieren, es jedoch bei Dosierungsreduktion zu einem Rezidiv des Anfallsgeschehens kommen kann. Das Nicht-Erreichen eines Burst-Suppressions Musters hatte dabei keinen Einfluss auf den antikonvulsiven Effekt von Isofluran (62). Für andere Sedativa konnten in der Vergangenheit höhere Raten der anhaltenden Statusdurchbrechung erreicht werden, u.a. für Midazolam (78%), Propofol (68%) und Thiopental (64%) (63). Studiendaten für Ketamin belegen eine anhaltende Anfallskontrolle in über 50% der Patienten (64). Für die hohe Sterblichkeitsrate von ~30% in der untersuchten

Kohorte kommen nicht nur der therapierefraktäre Status in Betracht, sondern auch die primäre neurologische Grunderkrankung (62). Darüber hinaus gibt es Fallberichte das Isofluran zu morphologischen MRT Veränderungen führen kann, insbesondere im Thalamus, Hippokampus und Zerebellum, mutmaßlich verursacht durch Dosis- und Zeitabhängige metabolische Hirnstoffwechselstörungen (65, 66). In unserer Studie zeigten 2 Patienten ebensolche MRT Veränderungen nach 14 und 61 Tagen einer Isoflurantherapie, so dass das Risiko dieser meist reversiblen MRT Veränderungen unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere überschaubar ist (62). Wesentlicher Nachteil der Studie ist das Fehlen von Langzeit-Outcome Daten der untersuchten Patienten, da dies nicht das primäre Ziel dieser Studie war (62).

### **3.3 Neue medikamentöse Therapieansätze für posthypoxische Bewegungsstörungen nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie infolge Herz-Kreislaufstillstand bei Erwachsenen**

Die aktuelle Literatur berichtet primär über sekundäre Bewegungsstörungen, überwiegend bei Kindern und jüngeren Erwachsenen, in Form von kombinierter Dystonie und hyperkinetischen Stürmen nach infantiler Zerebralparese, Schädel-Hirn Trauma, Enzephalitis, ischämischen Schlaganfall oder Hirnblutung (67, 68). Da in unserer Kohorte nur Erwachsene mit posthypoxischen motorischen Phänomene nach Herz-Kreislaufstillstand eingeschlossen wurden, ließ sich eine Altersabhängigkeit dieser posthypoxischen Bewegungsstörungen nicht sicher analysieren, sondern nur feststellen, dass diese Phänomene nicht nur im Kindesalter, sondern auch im Erwachsenenalter auftreten können (30). Die Pathophysiologie dieser posthypoxischen Bewegungsstörungen ist bisher nicht ausreichend gut verstanden. Bisherige Konzepte orientieren sich an Daten der isolierten Dystonie und fokussieren sich auf Unterschiede in der Gefäßversorgung, im oxidativen Metabolismus, Verlust synaptischer Inhibition, veränderte sensorische Reizverarbeitung und Plastizität der Bahnsysteme zwischen Basalganglien, Thalamus und zerebralen Kortex (69). Da eine globale Hypoxie das gesamte Gehirn, verschiedene Regionen jedoch in unterschiedlicher Intensität betrifft, scheinen

posthypoxische motorische Phänomene eher eine neuronale Netzwerkstörung mit klinisch unterschiedlichen Phänotypen zu sein, abhängig vom Verletzungsmuster der betroffenen anatomischen Strukturen (70). In unseren MRT und PET-CT Daten konnten wir als Schwerpunkt der Hypoxie-induzierten Schädigungen das Putamen, Pallidum, den Nucleus caudatus und den Thalamus identifizieren (30). In Einklang mit bisherigen Literaturdaten scheint eine Schädigung dieser anatomischen Strukturen eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der posthypoxischen motorischen Phänomene spielen (71).

Die therapierefraktären posthypoxischen Bewegungsstörungen nach Reanimation wurden bisher empirisch behandelt, häufig mit nicht zufriedenstellender Symptomkontrolle und hoher Nebenwirkungsrate (28, 29). Wir konnten mit Levomepromazin und intrathekalem Baclofen neue medikamentöse Therapieansätze identifizieren, unter denen sich die posthypoxischen Bewegungsstörungen deutlich besser kontrollieren lassen (30). Insbesondere Levomepromazin scheint über seine inhibierende Wirkung an verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren zu wirken, u.a. durch Hemmung der Serotonin 5HT<sub>2A</sub> und  $\alpha$ 1-adrenergen Rezeptoren, aber auch verschiedener Dopaminrezeptoren, H<sub>1</sub>-Rezeptoren und muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (72, 73).

Auch wenn diese Daten nur einen Evidenzklasse IV Empfehlungscharakter haben und klinische randomisiert-kontrollierte Studien bis heute nicht existieren, so haben wir anhand unserer Erfahrungen folgendes Behandlungsregime für posthypoxische motorische Phänomene unter Berücksichtigung der jeweiligen Semiologie entwickelt (30): die Dystonie kann mit Levomepromazin, Choreoathetose und Ballismus können mit Tetrabenazin und akinetisch-rigide Syndrome mit Levodopa/Benserazid behandelt werden. Die meist Stimulus-sensitiven Bewegungsstörungen profitieren zusätzlich von der Co-Applikation von Opioiden und Benzodiazepinen, da diese die sensorische Reizschwelle erhöhen (30). Die Behandlung hyperkinetischer Stürme benötigt ein mehrstufiges Vorgehen: Patienten mit prädominanter Dystonie sollten zunächst Levomepromazin in Kombination mit einer Analgosedierung (z.B. Propofol, Midazolam, Sufentanyl) erhalten (30). Im Falle einer koexistierenden Choreoathetose/Ballismus kann ergänzend Tetrabenazin dazu genommen werden.

Zusätzliche Opioide und Benzodiazepine können die Symptome weiter abmildern (30). Patienten die unter diesen Therapien keine ausreichende Symptom- und Sedierungsreduktion erreichen und bei denen klinisch eine Dystonie im Vordergrund steht oder die begleitend eine schwere Spastik haben, kommen für eine intrathekale Baclofen-Testung mittels Tuohydrainage in Betracht. Bei positiven Therapieansprechen kann die Implantation einer Baclofenpumpe erfolgen (30). Der Wirkmechanismus von intrathekalen Baclofen bei Dystoniepatienten beruht mutmaßlich auf Inhibition einer exzessiven Stimulation des supplementär-motorischen und prämotorischen Kortex durch thalamische Efferenzen (74). Der therapeutische Effekt von intrathekalen Baclofen ist berichtet und zugelassen für Patienten mit dyskinetischer infantiler Zerebralparese (74), wurde aber bisher erst bei einem erwachsenen Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und posthypoxischer Bewegungsstörung berichtet (75). Unsere Daten repräsentieren die erste Fallserie für diese Indikation.

Ein unerwartetes Ergebnis unserer Studie war die überraschend gute Prognose der posthypoxischen Bewegungsstörungen und Myoklonien mit Remissionsraten von  $\geq 50\%$  (30). Jedoch bleibt der Wert dieser posthypoxischen motorischen Phänomene für die Vorhersage der neurologischen Gesamtprognose der Patienten weiterhin unklar. Unsere begrenzten Beobachtungen zeigten, dass viele Patienten ein eher ungünstiges Outcome hatten, einhergehend mit einer höhergradigen körperlichen Behinderung bei häufig guter Restitution der kognitiven Funktionen (30). Dementsprechend sollte die neuroprognostische Evaluation von Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie auch weiterhin anhand der Neuroprognostik-Guidelines für Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand erfolgen (36, 76).

Mit unseren Daten konnten wir einen wertvollen Beitrag leisten, um die Therapie dieser eher seltenen posthypoxischen Beschwerden zu verbessern. Jedoch bedarf es auch hier weiterer prospektiver klinischer Studien, um die Effekte der hier präsentierten neuen Therapien und die Pathophysiologie dieser Erkrankung weiterführend zu untersuchen.

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung seltener Erkrankungen in der neurologischen Intensivmedizin wird auch heute noch maßgeblich erschwert durch: a) fehlendes Wissen über der zugrundeliegende Pathomechanismen und b) das Therapiekonzepte entweder fehlen, aus medizinischen Gründen nicht anwendbar oder bei besonders schwer betroffenen Patienten unzureichend wirksam sind.

In dieser Habilitationsschrift werden Arbeiten vorgestellt, die für verschiedene neurointensivmedizinische Krankheitsbilder und Komplikationen neue Therapieansätze auf erste Hinweise hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit untersucht haben und dabei basierend auf bisherigen Literaturdaten, z.T. auch in Analogieschluss zu anderen Erkrankungen, Mechanismus-basiert in pathophysiologische Prozesse der jeweiligen Erkrankung eingriffen. Dabei konnte für lebensbedrohliche, therapierefraktäre Verläufe verschiedener neuroimmunologischer Erkrankungen, wie Antikörper-vermittelte Autoimmunenzephalitiden, der CIDP und der seronegativen Myasthenia gravis gezeigt werden, dass über den Therapieansatz der gezielten Plasmazell-Depletion mit dem Proteasominhibitor Bortezomib oder mit dem humanisierten, monoklonalen anti-CD38 Antikörper Daratumumab, der zugrundeliegende Autoimmunprozess deutlich abgemildert bzw. sogar durchbrochen werden konnte. Passend zur klinischen Remission konnte das Verschwinden bzw. ein deutlicher Abfall der autoreaktiven Antikörper, als auch ein Abfall der protektiven Immunglobulinspiegel und langlebigen Vakzin-Titer beobachtet werden. Diese drei Parameter erwiesen sich als geeignete indirekte laborchemische Biomarker für die Therapie-induzierte Plasmazelldepletion (38).

Für die posthypoxischen Bewegungsstörungen nach hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie infolge Reanimation konnten Levomepromazin und intrathekales Baclofen als neue Therapieansätze identifiziert werden, um diese sonst sehr schwer behandelbaren, und häufig als fatal eingeschätzten, posthypoxischen motorischen Phänomene besser zu

kontrollieren. Die Therapie mit Isofluran erwies sich als gut geeignetes Verfahren, um den RSE und SRSE zu durchbrechen, auch wenn anhaltende Anfallsremission schwierig blieben.

Zusammenfassend bilden die in dieser Habilitationsschrift retrospektiv und in Form von kleineren und größeren Fallserien erhobenen Daten den Grundstein für die medizinische Weiterentwicklung der genannten Therapieansätze, um diese zukünftig in multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien weiterführend zu untersuchen. Auf diesem Weg können innovative neue Therapiekonzepte entwickelt und die Versorgung, Prognose und das Überleben der betroffenen kritisch kranken Patienten verbessert werden.

## 5. LITERATURANGABEN

1. Wakap SN, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28(2):165-73.
2. Busl KM, Bleck TP, Varelas PN. Neurocritical Care Outcomes, Research, and Technology: A Review. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):612-8.
3. Goodman DJ, Kumar MA. Evidence-based neurocritical care. *Neurohospitalist*. 2014;4(2):102-8.
4. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-86.
5. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):614-25.
6. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001797.
7. Scheibe F, Pruss H, Mengel AM, Kohler S, Numann A, Kohnlein M, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017;88(4):366-70.
8. Wijdicks EFM. Predicting the outcome of a comatose patient at the bedside. *Pract Neurol*. 2020;20(1):26-33.

9. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):62-70.
10. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20(1):572.
11. Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev*. 2013;8(1):31-7.
12. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, 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(2):157-65.
13. Rossling R, Pruss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis. *Neurol Res Pract*. 2020;2:1.
14. Thomas A, Rauschkolb P, Gresa-Arribas N, Schned A, Dalmau JO, Fadul CE. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a patient with refractory illness after 25 months of intensive immunotherapy. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1566-8.
15. Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(9):481-92.
16. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(11):1333-44.
17. Maschmeyer P, Chang HD, Cheng Q, Mashreghi MF, Hiepe F, Alexander T, et al. Immunological memory in rheumatic inflammation - a roadblock to tolerance induction. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):291-305.

18. Hiepe F, Dorner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(3):170-8.
19. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-8.
20. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-36.
21. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):35-46.
22. Pitarokoili K, Yoon MS, Kroger I, Reinacher-Schick A, Gold R, Schneider-Gold C. Severe refractory CIDP: a case series of 10 patients treated with bortezomib. *J Neurol*. 2017;264(9):2010-20.
23. Burt RK, Balabanov R, Tavee J, Han X, Sufit R, Ajroud-Driss S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*. 2020;267(11):3378-91.
24. Allen J, Lewis R, Merkies I, Parys W, Vangeneugden T, Tse A, et al. Efgartigimod in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Interim baseline characteristics of the phase 2 ADHERE trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2021;26(3):383-.
25. Rosenow F. WJ. Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) 2020 [(abgerufen am 27.01.2022)].

26. Lu-Emerson C, Khot S. Neurological sequelae of hypoxic-ischemic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):35-45.
27. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia*. 2009;64(8):908-11.
28. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(11):1166-73.
29. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):356-66.
30. Scheibe F, Neumann WJ, Lange C, Scheel M, Furth C, Kohnlein M, et al. Movement disorders after hypoxic brain injury following cardiac arrest in adults. *European Journal of Neurology*. 2020;27(10):1937-47.
31. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
32. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-77.
33. Yang J, Liu X. Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2021;12:790962.
34. Girotra S, Nallamotheu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1912-20.

35. van Zijl JC, Beudel M, vd Hoeven HJ, Lange F, Tijssen MA, Elting JW. Electroencephalographic Findings in Posthypoxic Myoclonus. *J Intensive Care Med.* 2016;31(4):270-5.
36. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care.* 2018;22(1):150.
37. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Pruss H, Von Brunneck AC, Kohnlein M, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *Journal of Neurology.* 2020;267(2):317-23.
38. Scheibe F, Ostendorf L, Pruss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022.
39. Schwarz L, Akbari N, Pruss H, Meisel A, Scheibe F. Clinical characteristics, treatments, outcome and prognostic factors of severe autoimmune encephalitis in the intensive care unit: standard treatment and the value of additional plasma cell depleting escalation therapies for treatment-refractory patients. *Eur J Neurol.* 2022.
40. Neubert K, Meister S, Moser K, Weisel F, Maseda D, Amann K, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med.* 2008;14(7):748-55.
41. Mohty M, Brissot E, Savani BN, Gaugler B. Effects of bortezomib on the immune system: a focus on immune regulation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(10):1416-20.
42. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(3):384-94.

43. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(14):1821-8.
44. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kuhl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1474-8.
45. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):391-405.
46. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):652-8.
47. Scheibe F, Alexander T, Pruss H, Wengert O, Harms L, Angstwurm K, et al. Devastating humoral CIDP variant remitted by autologous stem cell transplantation. *Eur J Neurol*. 2016;23(3):e12-4.
48. Burns M, Ostendorf L, Biesen R, Grutzkau A, Hiepe F, Mei HE, et al. Dysregulated CD38 Expression on Peripheral Blood Immune Cell Subsets in SLE. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
49. Jakez-Ocampo J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L. Refractory primary Sjogren syndrome successfully treated with bortezomib. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(1):31-2.
50. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1149-55.

51. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(19):2550-3.
52. Driouk L, Schmitt R, Peters A, Heine S, Girschick HJ, Strahm B, et al. Daratumumab therapy for post-HSCT immune-mediated cytopenia: experiences from two pediatric cases and review of literature. *Mol Cell Pediatr.* 2021;8(1):5.
53. Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, Gross M, Falk C, Jacobs R, et al. Case Report: Daratumumab in a Patient With Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:602102.
54. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.
55. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-40.
56. Mu SD, Ai LS, Qin Y, Hu Y. Subcutaneous versus Intravenous Bortezomib Administration for Multiple Myeloma Patients: a Meta-analysis. *Curr Med Sci.* 2018;38(1):43-50.
57. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood.* 2008;112(5):1593-9.
58. Wickel J, Chung HY, Platzer S, Lehmann T, Pruss H, Leyboldt F, et al. Generate-Boost: study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled, double-blinded phase II trial to evaluate efficacy and safety of bortezomib in patients with severe autoimmune encephalitis. *Trials.* 2020;21(1):625.

59. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
60. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Ruegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*. 2013;54(3):502-11.
61. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci*. 2015;42(2):106-15.
62. Stetefeld HR, Schaal A, Scheibe F, Nichtweiss J, Lehmann F, Muller M, et al. Isoflurane in (Super-) Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Evaluation. *Neurocritical Care*. 2021;35(3):631-9.
63. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2314-28.
64. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2020;95(16):e2286-e94.
65. Fugate JE, Burns JD, Wijidicks EF, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg*. 2010;111(6):1520-4.
66. Ikeda KM, Connors R, Lee DH, Khandji AG, Claassen J, Young GB. Isoflurane Use in the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus is Associated with Hippocampal Changes on MRI. *Neurocrit Care*. 2017;26(3):420-7.
67. Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, Ortibus E, Bonouvrie L, Feys H, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):741-9.

68. Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions. *Neurology*. 1996;46(1):68-74.
69. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28(7):958-67.
70. Kojovic M, Parees I, Kassavetis P, Palomar FJ, Mir P, Teo JT, et al. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2038-49.
71. Bhatt MH, Obeso JA, Marsden CD. Time course of postanoxic akinetic-rigid and dystonic syndromes. *Neurology*. 1993;43(2):314-7.
72. Green B, Pettit T, Faith L, Seaton K. Focus on levomepromazine. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1877-81.
73. Lal S, Nair NP, Cecyre D, Quirion R. Levomepromazine receptor binding profile in human brain--implications for treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(6):380-3.
74. Albright AL. Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders. *J Child Neurol*. 1996;11 Suppl 1:S29-35.
75. Kuoppamaki M, Bhatia KP, Quinn N. Progressive delayed-onset dystonia after cerebral anoxic insult in adults. *Mov Disord*. 2002;17(6):1345-9.
76. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, van den Bergh WM, Foudraine NA, Kornips FHM, et al. Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: A prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2019;86(2):203-14.

## **DANKSAGUNG**

Ich bedanke mich bei allen die mich auf meinem klinischen und wissenschaftlichen Weg begleitet und tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Klinikdirektor Prof. Dr. Matthias Endres, sowie Prof. Dr. Andreas Meisel die mir nicht nur meine klinische Ausbildung ermöglicht, sondern mich stets motiviert und meine persönliche Weiterentwicklung gefördert haben. Sie gaben mir den nötigen Freiraum für die Forschung und dank Ihrer Unterstützung und Begeisterung für die Neurologie und insbesondere die neurologische Intensivmedizin konnten viele spannende Projekte umgesetzt werden.

Danken möchte ich auch meinem Doktorvater Prof. Dr. Josef Priller, der mein Interesse für die Forschung geweckt hat und dem ich meine „wissenschaftliche Grundausbildung“ verdanke.

Des Weiteren danke ich allen Kollegen die meinen wissenschaftlichen Weg begleitet haben, insbesondere den Mitarbeitern des Labors für Molekulare Psychiatrie, der Experimentellen Neurologie, von NeuroCure, des DRFZ und all meinen Kooperationspartnern. Dank Eurer großen Kollegialität, fachlichen Expertise und kritischen Diskussionsbereitschaft konnten viele Hürden überwunden werden.

Mein besonderer Dank gilt all meinen Patienten, von denen ich so viel lernen durfte und ohne die ein Großteil dieser Arbeit nicht hätte entstehen können.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich auf meinem akademischen Weg stets begleitet und mit ihrer bedingungslosen Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

-----

Datum

-----

Unterschrift