

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHES BILD, DIAGNOSTISCHE BEFUNDE UND THERAPIE VON
AUTOIMMUNENZEPHALITIDEN MIT EINER IMMUNREAKTION GEGEN
NEURONALE OBERFLÄCHENANTIGENE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katja Wirth

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHES BILD, DIAGNOSTISCHE BEFUNDE UND THERAPIE VON
AUTOIMMUNENZEPHALITIDEN MIT EINER IMMUNREAKTION GEGEN
NEURONALE OBERFLÄCHENANTIGENE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katja Wirth

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Robert Weißert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Baghai-Vadji
Tag der mündlichen Prüfung:	27.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	11
1.1 Autoimmune Enzephalitiden – Formen, Epidemiologie, Charakteristika	12
1.2 Pathophysiologie.....	18
1.2.1 Entstehung von Autoantikörpern.....	18
1.2.2 Wirkmechanismen von Autoantikörpern.....	20
1.3 Diagnose	25
1.4 Therapie	30
1.5 Prognose.....	31
2 Zielsetzung und Fragestellung.....	33
3 Methodik.....	35
3.1 Patientenkollektiv	35
3.2 Erhebung der Befunde	35
3.3 Erstellung einer Kasuistik für jeden Patienten.....	38
3.4 Neuropsychologische Untersuchung	39
3.4.1 Neuropsychologische Funktionsgebiete und die angewandten Tests.....	40
3.4.2 Ablauf und Interpretation der einzelnen Tests	41
4 Ergebnisse.....	50
4.1 Das Patientenkollektiv – Alter und Geschlecht	50

4.2	Antikörpertyp	51
4.3	Neoplasie	52
4.4	Diagnoseort	53
4.5	Beginn der Symptome	54
4.6	Zeitpunkt der Diagnose	55
4.7	Dauer von Symptombeginn bis Diagnose	56
4.8	Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn	57
4.9	Intensivaufenthalt	58
4.10	Therapiemaßnahmen	58
4.11	Liquor	60
4.12	EEG	61
4.13	Zerebrale Bildgebung	63
4.14	Antikörper – Isotyp, Nachweis in Liquor/Serum, Titer	65
4.15	Symptome	66
4.16	Outcome	70
4.17	Neuropsychologie	71
4.18	Korrelation verschiedener Variablen mit dem Outcome	76
5	Diskussion	83
5.1	Die Ergebnisse im Überblick	83
5.2	Einordnung der Ergebnisse in die bisher publizierte Literatur	84
5.2.1	Das Patientenkollektiv – Epidemiologie, Antikörper, Neoplasie	84
5.2.2	Beginn der Symptome	86

5.2.3	Therapiemaßnahmen	87
5.2.4	Diagnostische Marker – Liquor, EEG und zerebrale Bildgebung.....	89
5.2.5	Symptome.....	93
5.2.5.1	Art, Ausprägung und Konstellation der Symptome	93
5.2.5.2	Hyponatriämie bei LGI1-AK und Prodromalphase bei NMDAR-AK	97
5.2.6	Relevanz der AK-Isotypen IgA und IgM sowie des alleinigen AK- Nachweises im Serum	98
5.2.7	Neuropsychologie.....	101
5.2.8	Outcome und Prognosefaktoren	104
5.3	Methodische Stärken und Schwächen	106
5.4	Ausblick und Anregung für weitere Forschung.....	109
6	Zusammenfassung	110
7	Literaturverzeichnis	114

Danksagung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisher identifizierte Autoantikörper gegen neuronale Antigene (anti-).....	12
Tabelle 2: Diagnostik der Autoimmunenzephalitis	36
Tabelle 3: Abgestufte Tumordiagnostik in Abhängigkeit von der vermuteten Lokalisation für ausgewählte Tumoren. Sensitivität in Klammern soweit bekannt. Nach der aktuellen Leitlinie „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ der DGN.....	38
Tabelle 4: Beschreibung der ersten Symptome und Zeitpunkt ihres Einsetzens, Zeitpunkt der ED, Angabe von Art und Diagnosezeitpunkt der Neoplasie bei paraneoplastischer Genese.....	39
Tabelle 5: Klinisch-neurologische Symptome, Therapiemaßnahmen, Befunde von zerebraler Bildgebung, EEG, AK-Testung, Liquoruntersuchung und neuropsychologischer Testung	39
Tabelle 6: Alter bei ED.....	50
Tabelle 7: Geschlechterverteilung	51
Tabelle 8: Antikörpertypen, die bei den Patienten nachgewiesen wurden.....	51
Tabelle 9: Geschlechterverteilung bezogen auf den AK-Typ	51
Tabelle 10: Nachweis einer Neoplasie	52
Tabelle 11: Art der Neoplasie, die mit der Enzephalitis assoziiert war	52
Tabelle 12: Häufigkeit und Art der Neoplasie bezogen auf den AK-Typ.....	53
Tabelle 13: Diagnoseort.....	54
Tabelle 14: Monat, in dem die ersten Symptome auftraten.....	54
Tabelle 15: Monat der Diagnose	55
Tabelle 16: Jahr der Diagnose	55
Tabelle 17: Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose in Wochen	56
Tabelle 18: Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose in Wochen, für jeden Patienten einzeln aufgelistet	56

Tabelle 19: Dauer von ersten Symptomen bis zum Therapiebeginn in Wochen	57
Tabelle 20: Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts.....	58
Tabelle 21: Therapiemaßnahmen	58
Tabelle 22: Anzahl der Therapiemaßnahmen, die bei einem Patienten angewendet wurden	59
Tabelle 23: first/second line-Therapie.....	59
Tabelle 24: Nachweis einer Pleozytose	60
Tabelle 25: Oligoklonale Banden	60
Tabelle 26: Nachweis einer Schrankenstörung	60
Tabelle 27: Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese.....	61
Tabelle 28: Auffälligkeiten im EEG.....	62
Tabelle 29: Auffälligkeiten in der cMRT	63
Tabelle 30: Auffälligkeiten in der cMRT bezogen auf den AK-Typ	63
Tabelle 31: Nachweis der AK in Liquor oder Serum oder Liquor und Serum	65
Tabelle 32: AK-Isotypen - Konstellationen, die bei den Patienten nachgewiesen wurden	65
Tabelle 33: Verlauf der AK-Titer (negativ: letzter Befund negativ; rückläufig: rückläufige Titer).....	66
Tabelle 34: Anzahl der Symptomgruppen, die einem Patienten zugeordnet wurden	67
Tabelle 35: Anzahl der zugeordneten Symptomgruppen mit der Häufigkeit, in der diese Anzahl beobachtet wurde	67
Tabelle 36: Symptome.....	69
Tabelle 37: Outcome	71
Tabelle 38: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit.....	72
Tabelle 39: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit mit den AK-Typen, bei denen diese detektiert wurde.....	73

Tabelle 40: Betroffene Hirnareale	73
Tabelle 41: Anzahl der Hirnregionen, die bei einem Patienten betroffen waren	74
Tabelle 42: Nachweis einer fronto-temporalen Diskonnektion.....	74
Tabelle 43: Mittlere z-Werte, die für die kognitiven Funktionsbereiche jedes Patienten ermittelt wurden, unter Angabe des AK-Typs des Patienten	76
Tabelle 44: Korrelation verschiedener Variablen mit dem Outcome – Rangkorrelation nach Spearman und Chi-Quadrat-Test	77
Tabelle 45: AK-Typ * Outcome.....	79
Tabelle 46: Nachweis einer Neoplasie * Outcome.....	80
Tabelle 47: Art der Neoplasie * Outcome	80
Tabelle 48: Ovarialteratom * Outcome	81
Tabelle 49: Anzahl der Symptome * Outcome	81
Tabelle 50: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit * Outcome.....	82
Tabelle 51: Anzahl der Therapiemaßnahmen * Outcome	82
Tabelle 52: first/second line Therapie * Outcome.....	82
Tabelle 53: Intensivaufenthalt * Outcome.....	83
Tabelle 54: Gruppe 1: typische Präsentation einer limbischen Enzephalitis – Gruppe 2: unspezifische Symptome	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter * Outcome	78
Abbildung 2: Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn * Outcome	79

Abkürzungsverzeichnis

AGNA	Anti-Glia-nukleäre Antikörper
AHV	Armhalteversuch
AK	Antikörper
AMPAR	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoazoleprionic Acid-Rezeptor
ANNA2	Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2
AQP4	Aquaporin 4
ASR	Achillessehnenreflex
BHV	Beinhalteversuch
BSR	Bizepssehnenreflex
Ca	Karzinom
CASPR2	Contactin-Associated Protein 2
CR	Kornealreflex
CRMP5	Collapsin Response Mediator Protein 5
D2R	Dopamin-2 Rezeptor
DPPX	Dipeptidyl-Peptidase-like Protein 6
EB-US	Endobronchialer Ultraschall
ED	Erstdiagnose
FBDS	Faciobrachial dystonic seizures
FDG	Fluordesoxyglucose
FDP	Fluordopa
FNV	Finger-Nase-Versuch
GABAAR	Gamma-Aminobutyric Acid A-Rezeptor
GABABR	Gamma-Aminobutyric Acid B-Rezeptor
GAD65	Glutamic acid decarboxylase 65
GlyR	Glycin-Rezeptor

GQ1b	Ganglioside Q1b
HSV	Herpes simplex-Virus
Ig	Immunglobulin
IgLON5	IgLON family member 5
KHV	Knie-Hacke-Versuch
LGI1	Leucine-Rich Glioma Inactivated Protein 1
LP	Liquorpunktion
MER	Muskeleigenreflex
mGluR5	Metabotropic Glutamat-Rezeptor 5
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
OCR	Okulozephaler Reflex
OKB	Oligoklonale Banden
PBZ	Pyramidenbahnzeichen
PCA	Purkinje cell antibody
PET	Positronenemissionstomographie
PNMA	Paraneoplastic Antigen Ma
PSR	Patellarsehnenreflex
R	Rezeptor
RPR	Radiusperiostreflex
SOX1	Sex Determining Region Y-Box 1 Protein
TAG1	Transiently expressed axonal glycoprotein 1
TSR	Trizepssehnenreflex
VGKC	Voltage Gated Potassium Channel
VZV	Varizella zoster-Virus
Zic4	Zinkfinger-4 Protein

1 Einleitung

Die zunehmende Entdeckung antikörpervermittelter autoimmuner oder paraneoplastischer Enzephalitiden hat die klinische Neurologie und Psychiatrie in den letzten Jahren maßgeblich verändert. Vielgestaltige Krankheitsbilder wie Epilepsien, Bewegungsstörungen oder Psychosen können heute auf die Anwesenheit spezifischer Antikörper zurückgeführt werden. Diese Vielzahl an Symptomen, die viele zerebrale Funktionssysteme betreffen und Erkrankungen aus dem klassischen psychiatrischen Formenkreis imitieren können, stellt eine große Herausforderung an die korrekte Diagnosefindung dar. Allerdings lohnt sich diese, da dadurch einige Erkrankungen heilbar geworden sind, die in der Vergangenheit nicht als immunologisch-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems erkannt wurden und infolge fehlender Therapiemaßnahmen zu chronischen Verläufen und schweren Beeinträchtigungen geführt haben.

Mittlerweile sind knapp 30 verschiedene Autoantigene beschrieben worden, bei denen es sich um extrazellulär auf Nervenzellen exprimierte Proteine oder um intrazellulär lokalisierte Proteine handelt. Entscheidend für die Prognose sind Art und Titer des Antikörpers, ein assoziierter Tumor sowie eine frühzeitige Immuntherapie. Bezüglich der Ätiologie unterscheidet man paraneoplastische Formen auf dem Boden einer Tumorerkrankung, zumeist mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine, und autoimmun vermittelte Formen mit pathogenen Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenstrukturen.

<u>Intrazelluläre Proteine</u>	<u>Neuronale Oberflächenstrukturen</u>
Amphiphysin	Rezeptoren
CV2/CRMP5	NMDAR
Ma1	AMPA
Ma2/Ta/PNMA2	GABAAR
Ri/ANNA2	GABABR
Yo/PCA-1	mGluR5
PCA-2	mGluR1
Tr/PCA-Tr	D2-R
HU/ANNA1	
Recoverin	Ionenkanäle und andere
SOX1/AGNA	Oberflächenproteine
Titin	CASPR2
Zic4	LGI1
GAD65	Contactin2/TAG1
	DPPX
	MOG
	AQP4
	GQ1b
	IgLON5

Tabelle 1: Bisher identifizierte Autoantikörper gegen neuronale Antigene (anti-)

1.1 Autoimmune Enzephalitiden – Formen, Epidemiologie,

Charakteristika

Basierend auf in Großbritannien erhobenen Daten hat die Enzephalitis eine Inzidenz von etwa 5,2/100.000/Jahr (Granerod et al., 2013); das mittlere Erkrankungsalter beträgt 30 Jahre, bei 42% der Patienten kann eine infektiöse Ursache (*Herpes simplex-Virus* > *Varizella zoster-Virus* > *Mycobacterium tuberculosis*) nachgewiesen werden, bei 37% bleibt die Ursache unklar und bei 21% liegt eine autoimmun-vermittelte Genese vor (Granerod et al., 2010). Der Gruppe der autoimmun-vermittelten Enzephalitiden ist die

limbische Enzephalitis zuzuordnen. Die limbischen Enzephalitis beschreibt ein heterogenes Krankheitsbild mit subakutem Beginn von Gedächtnisstörungen, neuropsychiatrischen Veränderungen und epileptischen Anfällen (Prüß, 2013). Die entzündlichen Hirnveränderungen im Rahmen einer limbischen Enzephalitis sind selten auf limbische Areale begrenzt (Hippocampus, Gyrus cinguli, Amygdala, Insula, frontobasale Hirnregionen), sodass die Bezeichnung „Limbische Enzephalitis“ neuroanatomisch unpräzise ist. Zunehmend werden Begriffe verwendet, die die Ätiologie der Erkrankung zugrunde legen: paraneoplastische und autoimmune Enzephalitiden. Noch bis vor einigen Jahren kannte man nur die Gruppe der Enzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine, die einen hohen prädiktiven Wert für eine zugrunde liegende Tumorerkrankung aufweisen und mit einer ausgesprochen schlechten Prognose einhergehen. In den letzten Jahren hat man eine Vielzahl neuer pathogener Antikörper entdeckt – nun auch solche, die sich gegen neuronale Oberflächenstrukturen richten - , die in ihrer Mehrheit nicht mit einem Tumor assoziiert sind und sich mit einer rasch eingeleiteten Immuntherapie oft gut therapieren lassen (Prüß, 2013).

Nachfolgend sollen einige Formen dieser Enzephalitiden mit AK gegen extrazelluläre Zielepitope bezüglich ihrer Epidemiologie und wesentlicher Charakteristika beschrieben werden (Weissert, 2014).

Bei der NMDAR-AK vermittelten Enzephalitis finden sich AK gegen die GluN1 Untereinheit des NMDAR (Dalmau et al., 2011). Belastbare Daten zur Häufigkeit der anti-NMDAR Enzephalitis liegen bislang nicht vor; epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass es sich nach der akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis um die zweithäufigste Form von Autoimmunenzephalitiden handelt (Granerod et al., 2010). In einer Untersuchung an 761 Patienten unter 30 Jahren mit einer Enzephalitis konnte

viermal häufiger eine anti-NMDAR Enzephalitis identifiziert werden als eine virale Infektion durch Herpes simplex-, West-Nil- oder Varizelle-Zoster-Virus (Gable et al., 2012). Eine multizentrische Beobachtungsstudie an 577 Patienten zeigte, dass hauptsächlich junge Menschen betroffen sind mit einem medianen Erkrankungsalter von 21 Jahren (95% < 45 Jahre, 37% < 18 Jahre). In 81% der Fälle sind Frauen betroffen. Das Überwiegen von Frauen ist bei Kindern unter 12 Jahren und Erwachsenen über 45 Jahren weniger ausgeprägt. Die Häufigkeit eines zugrunde liegenden Tumors variiert in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht: 0-5% bei Kindern (männlich und weiblich) unter 12 Jahren, 58% bei Frauen über 18 Jahren (hauptsächlich Ovarialteratome) (Titulaer et al., 2013a). Erwachsene über 45 Jahre weisen seltener einen Tumor auf (23%) und im Fall eines Tumors handelt es sich meistens nicht um ein Teratom (Dalmau et al., 2011). Jugendliche und Erwachsene zeigen oft einen typischen Krankheitsverlauf mit Verhaltensänderungen (Psychosen, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Agitation, aggressives Verhalten, Katatonie), Erregbarkeit und Schlaflosigkeit, gefolgt von Sprachstörungen, Dyskinesien, Gedächtnisdefiziten, autonomer Instabilität und reduzierter Bewusstseinslage (Dalmau et al., 2008; Dalmau et al., 2011). In 70% der Fälle geht der Enzephalitis ein Prodromalstadium mit Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Infekten des oberen Respirationstraktes voraus (Dalmau et al., 2008). Epileptische Anfälle können in jeder Phase der Erkrankung beobachtet werden, treten jedoch tendenziell eher bei Männern im frühen Krankheitsverlauf auf (Viaccoz et al., 2014). Kinder präsentieren häufiger als Erwachsene und Jugendliche Bewegungsstörungen oder epileptische Anfälle (Titulaer et al., 2013a). Über 75% der Patienten erholen sich fast vollständig. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts beträgt 3 Monate, wobei viele Patienten anschließend noch lange Zeit in Rehabilitationszentren betreut werden. Nach dem Abklingen der akuten Symptomatik halten kognitive Störungen oft noch über

Monate hinweg an (Tham and Kong, 2012). Rückfälle treten in 12-20% der Fälle auf (12% innerhalb der ersten 24 Monate), präsentieren sich oft als Bruchstücke des ursprünglichen Syndroms (möglicherweise aufgrund der schnellen Diagnose und Therapie) und sprechen auf Immuntherapie an (Gabilondo et al., 2011). 50% der Fälle zeigen kernspintomografische Auffälligkeiten (Dalmau et al., 2011). 94% der Liquoruntersuchungen sind auffällig im Sinne einer Zellzahlerhöhung und autochthoner AK-Produktion (Weissert, 2014). Ungeachtet des Alters und der initialen Präsentation zeigt sich 3-4 Wochen nach Symptombeginn in den meisten Fällen ein ähnliches klinisches Bild. Nach einem Monat erfüllen 87% der Patienten 4 oder mehr der folgenden Symptom-Kategorien (in absteigender Häufigkeit): Verhaltensänderung und kognitive Störung, Gedächtnisdefizit, Sprachstörung, epileptische Anfälle, Bewegungsstörung (orofacial, Extremitäten- oder Rumpf-Dyskinesien), Bewusstseinsstörung oder autonome Dysfunktion, zentrale Hypoventilation, zerebelläre Ataxie oder Hemiparese (Titulaer et al., 2013a).

Die anti-LGI1 Enzephalitis ist auf AK zurückzuführen, die sich gegen LGI1 richten, ein Protein, das in den synaptischen Spalt sezerniert wird und mit dem spannungsabhängigen Kaliumkanal (VGKC) assoziiert ist. Betroffen sind zumeist Männer über 40 Jahre. Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen beträgt 2:1. Die Erkrankung geht häufig mit therapierefraktären epileptischen Anfällen einher, die eine charakteristische Anfallssemiologie aufweisen: hochfrequente, kurz andauernde, dystonieartige Entäußerungen zumeist eines Armes und der ipsilateralen Gesichtshälfte (faziobrachiale dystone Anfälle (FBDS)) (Irani et al., 2011). FBDS können zunächst isoliert auftreten und münden unbehandelt fast immer in einer limbischen Enzephalitis mit kognitiven Beeinträchtigungen; möglicherweise eröffnen sie ein Zeitfenster, innerhalb dessen eine Immuntherapie diesen Übergang verhindern kann (Irani et al., 2011). Bei den meisten Patienten findet sich keine Neoplasie; in den seltenen Fällen

mit Tumornachweis wurden verschiedene Tumorentitäten beschrieben (Bronchial-Ca, Thyroid-Ca, Nierenzell-Ca, ovariellles Teratom, Thymom) (Irani et al., 2010a; Lai et al., 2010).

AK gegen CASPR2, ebenfalls ein VGKC-assoziiertes Protein, finden sich vor allem bei Patienten mit Neuromyotonie und Morvan-Syndrom, seltener bei Patienten mit einer limbischen Enzephalitis. Häufig lässt sich ein Thymom nachweisen. Tumorfremie Patienten sprechen in der Regel gut auf eine Immuntherapie an (Vincent et al., 2004; Irani et al., 2010a; Vincent and Irani, 2010).

Das Zielantigen der anti-AMPAR Enzephalitis ist der AMPAR, im Besonderen dessen GluA1/2 Untereinheit. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und der Frauenanteil bei 64%. In über der Hälfte der Fälle (55%) präsentiert sich die Erkrankung mit dem klinischen Bild einer limbischen Enzephalitis; es können aber auch andere neurologische Symptome oder isolierte psychiatrische Auffälligkeiten beobachtet werden. 64% der Fälle sind mit einem Tumor assoziiert (Bronchial-Ca, Thymom, Mamma-Ca, Ovarialteratom); bei 32% der Patienten können gleichzeitig andere Autoantikörper nachgewiesen werden. Manche Patienten haben ein gutes Outcome, viele erholen sich allerdings nur teilweise oder sterben. Eine schlechte Prognose haben Patienten, bei denen gleichzeitig onkoneuronale AK nachgewiesen werden (Vincent et al., 2011; Hoftberger et al., 2015, 2015, 2015).

AK der anti-GABABR Enzephalitis richten sich gegen die B1 Untereinheit des GABABR. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 62 Jahre (Lancaster et al., 2010; Lancaster et al., 2011a). Die Erkrankung liegt bei Männern und Frauen in gleicher Häufigkeit vor und zeigt die typischen Symptome einer limbischen Enzephalitis. In 60% der Fälle ist sie mit einem Kleinzelligen Bronchial-Ca assoziiert.

Die anti-GABAAR Enzephalitis betrifft häufig Kinder. Bei paraneoplastischer Genese wird häufig ein Thymom beschrieben. Bei hohen Serumtitern entwickeln die Patienten oft therapieresistente epileptische Anfälle und einen Status epilepticus (Petit-Pedrol et al., 2014). Niedrige Serumtitere sind mit epileptischen Anfällen, Stiff-Person-Syndrom und Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom assoziiert. Schwere Verläufe und Todesfälle wurden beobachtet; die Therapie sollte rasch und adäquat erfolgen.

Bei der anti-DPPX Enzephalitis lassen sich AK gegen DPPX nachweisen, eine wichtige Untereinheit des Kv4.2 Kaliumkanals. Betroffen sind v. a. Erwachsene. Häufig wird ein Prodromalstadium mit Durchfall beobachtet. Grund dafür ist möglicherweise die Expression von DPPX im Plexus mesentericus. In der Folge treten psychiatrische Symptome, Tremor, Myoklonus, Ataxie, Nystagmus und Hyperekplexie auf. Bisher sind wenige Daten zu dieser Erkrankung vorhanden (Boronat et al., 2013).

AK gegen mGluR5 werden häufig bei Patienten mit Hodgkin Lymphom nachgewiesen. Das gemeinsame Auftreten von Enzephalitis und Lymphom wird als Ophelia-Syndrom bezeichnet (Lancaster et al., 2011b). Die AK können aber auch ohne Hodgkin Lymphom auftreten und mit einer limbischen Enzephalitis einhergehen.

AK gegen GlyR können Ursache einer Hyperekplexie, eines Stiff-Person-Syndroms, einer progressiven Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM) sowie von Hirnstammsymptomen sein (Turner et al., 2011). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt meistens zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf. Sie ist nur selten mit einem Tumor assoziiert (Thymom).

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Entstehung von Autoantikörpern

Basierend auf dem Wissen über die klassischen paraneoplastischen ZNS-Erkrankungen mit Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine sind Tumoren wahrscheinlich wichtige Trigger epitopspezifischer Autoimmunität. Regelmäßig finden sich in den Tumoren ZNS-Proteine exprimiert, gegen die auch die Enzephalitis-definierenden Antikörper gerichtet sind (Darnell and Posner, 2003). Auch in der Gruppe der „neueren“ ZNS-Erkrankungen mit Antikörpern gegen extrazelluläre Proteine können, wenn auch seltener, Tumoren ursächlich vorkommen. So enthalten Ovarialteratome regelmäßig neuronales Gewebe mit exprimierten NMDAR-Untereinheiten und können mit einer anti-NMDAR Enzephalitis assoziiert sein. Eine interessante Frage dabei ist, warum es beim Auftreten eines Ovarialteratoms in manchen Fällen zu einer Enzephalitis kommt und in anderen nicht. Hier konnte gezeigt werden, dass Ovarialteratome, bei denen gleichzeitig eine Enzephalitis vorlag, eine starke Infiltration mit B-Lymphozyten aufwiesen (Tabata et al., 2014). Die Infiltration mit B-Lymphozyten kann dabei als Ausdruck einer Immunantwort gegen die Tumorzellen gewertet werden. Tumoren, die eine solche Eigenschaft besitzen, scheinen eine bessere Prognose zu haben. Ob sich eine immunsuppressive Therapie negativ auf die Tumorerkrankung auswirkt, konnte bislang nicht gezeigt werden (Darnell and Posner, 2003).

Weiterhin kann die Bildung von Autoantikörpern auf eine vorangegangene Infektion mit Herpes-Viren zurückgeführt werden. Prüss et al. konnten in einer retrospektiven Studie bei 13 von 44 Patienten (30%) mit einer Herpes-Enzephalitis NMDAR-AK nachweisen. Einerseits wird in Erwägung gezogen, dass der Virus-induzierte Untergang von Neuronen eine Immunantwort gegen NMDAR in Gang setzt, da Antigene freigesetzt werden, die normalerweise dem Immunprivileg des ZNS unterliegen;

andererseits wäre es auch denkbar, dass die Entzündungsreaktion im Rahmen der Herpes-Enzephalitis zu einer Aktivierung des Immunsystems führt mit einer Aktivierung polyspezifischer B-Zellen (Prüss et al., 2012). Die Tatsache, dass bei immunkompetenten Patienten schwerwiegendere Verläufe einer Herpes-Enzephalitis als bei immungeschwächten Patienten beobachtet wurden (Sellner et al., 2005), und der positive Effekt einer Kombination von Aciclovir mit Kortikosteroiden (Kamei et al., 2005) sprechen für die Beteiligung sekundärer autoimmuner Mechanismen. Diese könnten ursächlich sein für prolongierte Verläufe, Rückfälle, ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Aciclovir oder für eine ungewöhnliche klinische Präsentation mit z.B. choreathetotischen Bewegungsstörungen (Armangue et al., 2014).

Eine Triggerung von NMDAR-AK wurde auch im Rahmen einer ZNS-Infektion mit Varizella zoster-Viren beschrieben (Schabitz et al., 2014), sodass es vorstellbar ist, dass weitere Viren die Bildung von NMDAR-AK stimulieren können.

Adang et al. beschrieben in einer retrospektiven Fallsammlung von 29 Kindern mit einer anti-NMDAR Enzephalitis eine saisonale Häufung der Erkrankung. So traten bei 18 von 23 Kindern (78%), deren Erkrankung nicht mit einem Tumor assoziiert war, die ersten Symptome in den Monaten von April bis September auf. Dieser epidemiologische Faktor, der in größeren Studien weiter untersucht werden muss, macht einen Zusammenhang mit der saisonalen Verbreitung von Infektionserregern denkbar, wobei noch nicht ausreichend geklärt ist, ob molekulares Mimikry oder die Freisetzung von Antigenen aus dem entzündeten Hirngewebe die AK-Bildung initiieren könnten (Adang et al., 2014).

Die Hypothese, dass der Untergang neuronalen Gewebes eine Autoimmunenzephalitis nach sich ziehen kann, wird durch Fallbeispiele gestützt, die das klinische Bild einer anti-NMDAR Enzephalitis im Verlauf einer Multiplen Sklerose und anderer

demyelinisierender Erkrankungen beschreiben (Titulaer et al., 2014; Fleischmann et al., 2015). Ursächlich könnte die Freisetzung von NMDAR, die auf Oligodendrozyten exprimiert werden, sein. Bei Patienten mit einer fulminanten Neurodegeneration im Rahmen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung wurde das Auftreten von VGKC-Komplex- und NMDAR-AK beobachtet (Mackay et al., 2012; Rossi et al., 2015).

In einem Fall konnte gezeigt werden, dass auch die Zerstörung peripheren Nervengewebes einer anti-NMDAR Enzephalitis vorausgehen kann. So entwickelte ein Patient in Folge einer subakuten schweren peripheren Neuritis die klassische serologische und klinische Konstellation einer anti-NMDAR Enzephalitis. Periphere Nerven sind dicht mit NMDAR besetzt; bei einem Verlust der nervalen Integrität werden diese phagozytiert, worauf mutmaßlich eine Triggerung der Immunantwort gegenüber NMDAR folgen kann (Prüss et al., 2014).

1.2.2 Wirkmechanismen von Autoantikörpern

Bezüglich der Wirkmechanismen von Autoantikörpern muss man unterscheiden zwischen onkoneuronalen Antikörpern, die sich gegen intrazelluläre Proteine richten und solchen Antikörpern, die sich gegen neuronale Oberflächenstrukturen richten. Während die Anwesenheit onkoneuronaler Antikörper insgesamt für die pathophysiologische Kaskade der jeweiligen Erkrankung nachrangig zu sein scheint, da wahrscheinlich zytotoxische T-Zellen hauptverantwortlich für den neuronalen Schaden sind (Bien et al., 2012), wirken Antikörper gegen extrazelluläre Proteine direkt pathogen (Darnell and Posner, 2003). Welche Rolle onkoneuronalen Antikörpern an pathophysiologischen Mechanismen zukommt, ist bisher unklar; ihr Titer korreliert

nicht mit der Schwere der Erkrankung und die Prognose ist schlecht trotz Immuntherapie und Entfernung eines zugrunde liegenden Tumors (Varley et al., 2015).

Antikörper gegen neuronale Oberflächenstrukturen scheinen überwiegend direkt funktionell relevant zu sein, nachdem sie an ihr Zielprotein gebunden haben. Im Wesentlichen lassen sich drei Gruppen von Zielstrukturen unterscheiden: exzitatorische Transmitterrezeptoren, inhibitorische Transmitterrezeptoren und Ionenkanal-Untereinheiten oder Zelladhäsionsmoleküle (Varley et al., 2015).

Für NMDAR-AK konnte gezeigt werden, dass sie an die GluN1-Untereinheit des Rezeptors binden und zu einer Quervernetzung (capping) der Rezeptoren führen. Nachfolgend kommt es zur Internalisierung des Komplexes und zum Transport in die Endosomen und Lysosomen. Dabei ist das Capping ein wichtiger Bestandteil des Prozesses: das Fab-Fragment der NMDAR-AK alleine ist nicht in der Lage die Internalisierung zu induzieren; erst eine anschließende Quervernetzung der Fab-Fragmente mit anti-Fab-AK kann den Prozess reproduzieren. Der Vorgang ist selektiv, reversibel und titerabhängig und resultiert in einer verringerten Dichte der NMDAR-Cluster sowie in einer veränderten synaptischen Lokalisation der Rezeptoren. Die Funktion anderer synaptischer Proteine wird dabei nicht beeinflusst. Im Rattenhippocampus, dem Patienten-AK zugesetzt wurden, und im Hippocampus autopsierter Patienten konnte eine stark verminderte Dichte an NMDAR beobachtet werden (Hughes et al., 2010).

Zudem konnte man nachweisen, dass NMDAR in vitro zwar Komplementfaktoren binden und dass in Teratomen enthaltenes Nervengewebe Komplementfaktoren aufweist, sich jedoch keine Komplementablagerungen in Hirnbiospien betroffener Patienten detektieren lassen. In verfügbarem Autopsie- und Biopsiematerial sind ebenso kaum Entzündungsprozesse im Sinne infiltrierender T-Zellen, neuronaler Schäden und

Zelluntergang nachweisbar, stattdessen dominieren Plasmazellinfiltrate, die gut mit der charakteristischen intrathekalen Immunglobulinsynthese korrelieren (Martinez-Hernandez et al., 2011; Bien et al., 2012).

Mikasova et al. fanden heraus, dass NMDAR-AK die Interaktion zwischen NMDAR und Ephrin-B2-R beeinträchtigen und damit zu einer Störung des gezielten Transports (receptor trafficking: umfasst Bewegungen eines Rezeptors innerhalb eines Neurons: Transport in die Axone, Dendriten, zu post- oder präsynaptischen Membranen, Endozytose, Exozytose) der NMDAR führen (Mikasova et al., 2012). Daraus ergibt sich ein interessanter neuer Therapieansatz: die Verabreichung von ephrin-B2, einem Liganden des Ephrin-B2-R, konnte bei Mäusen, denen zuvor Liquor von Patienten mit NMDAR-AK infundiert wurde, die pathogenen Effekte der NMDAR-AK antagonisieren (Planaguma et al., 2016).

Planaguma et al. injizierten mittels einer Mikropumpe über 14 Tage Patientenliquor in das Ventrikelsystem von Mäusen. Anhand standardisierter Testsysteme konnten sie bei den Mäusen Verhaltensauffälligkeiten und Gedächtnisdefizite detektieren, die an die Symptome betroffener Patienten erinnern. Die Symptome nahmen bis Tag 18 an Intensität zu und waren dann innerhalb einer Woche vollständig rückläufig. Untersuchungen am Hirngewebe der Mäuse zeigten eine starke Anreicherung der NMDAR-AK v. a. im Hippocampus, in viel geringerem Ausmaß auch in Kortex und Cerebellum, sowie eine verminderte Dichte der NMDAR. Analog zu den Verhaltensauffälligkeiten und Gedächtnisdefiziten waren auch die Veränderungen im Hirngewebe ab Tag 18 rückläufig. Die Korrelation zwischen der Konzentration gebundener AK im Hirngewebe und der verminderten Dichte und Anzahl an NMDAR entsprach den Erkenntnissen, die man bereits in vitro an Neuronen des Rattenhippocampus gewinnen konnte (Planaguma et al., 2015).

Eine *in vitro* Studie von Moscato et al. zeigte, dass man die Reduktion NMDAR-vermittelter Ionenströme nicht auf eine direkte Rezeptorblockade zurückführen kann, sondern auf die oben beschriebene IgG-vermittelte Internalisierung der Rezeptoren. Der Prozess der Internalisierung erreicht nach einem Zeitintervall von 12 Stunden ein Plateau, was einerseits Folge unbeeinflusster Populationen von NMDAR sein könnte, andererseits ein Gleichgewicht zwischen Internalisierung und Einbau von Rezeptoren in die Plasmamembran darstellen könnte. Außerdem wurde gezeigt, dass NMDAR-AK eine Reduktion inhibitorischer Synapsen auf exzitatorische Neuronen im Hippocampus verursachen, was vermutlich zu einer Disinhibition mit dem klinischen Korrelat epileptischer Anfälle führt (Moscato et al., 2014).

In Ratten fand sich nach Injektion von Patientenliquor eine deutlich gesteigerte extrazelluläre Konzentration an Glutamat, wahrscheinlich eine Folge der gestörten Homöostase zwischen NMDAR und AMPAR (Manto et al., 2010).

Genetische und pharmakologische Modelle helfen die komplexe Symptomatik spezifischer Rezeptorstörungen zu verstehen. So weisen Mäuse, bei denen durch genetische Manipulation bei 40-50% der Neurone von Cortex und Hippocampus das GluN1-Protein eliminiert wurde, komplexe Verhaltensstörungen auf, die denen von Patienten mit einer anti-NMDAR Enzephalitis ähneln (Belforte et al., 2010). Die Verabreichung von NMDAR-Antagonisten wie Phencyclidin, MK-801 oder Ketamin löst schizophreniforme Syndrome, Gedächtnis- und Bewusstseinsstörungen aus (Manahan-Vaughan et al., 2008). Dagegen wurde in einem Fall mit anti-NMDAR Enzephalitis beschrieben, dass die Verabreichung von Ketamin zu einer Besserung der klinischen Symptomatik führte. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass Ketamin in niedriger Dosierung agonistische Effekte an einer Subgruppe von NMDAR erzielt (MacMahon et al., 2013).

In Zellkulturen konnte beobachtet werden, dass auch Antikörper gegen AMPAR (Lai et al., 2009), GABAAR (Ohkawa et al., 2014) und GlyR (Carvajal-González et al., 2014) eine Internalisierung der Rezeptoren bewirken.

Die Injektion von GAD-AK in Ratten führt zu Symptomen, die beim Stiff-Person-Syndrom und der zerebellären Ataxie beobachtet werden können (Manto et al., 2007). Da es sich bei GAD um ein intrazelluläres Enzym handelt, wird vermutet, dass GAD-AK ihre Wirkung in dem Moment entfalten, wenn GAD im Rahmen von Vesikelfusion und Exozytose an der neuronalen Oberfläche exponiert wird (Christgau et al., 1992). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Effekte der GAD-AK eine Art Zwischenstellung einnehmen in den beobachteten Pathomechanismen von AK gegen intrazelluläre und denen von AK gegen extrazelluläre Zielstrukturen. So findet sich eine geringere Anzahl an T-Zellen, eine seltenere Assoziation mit einer Tumorerkrankung, ein besseres Ansprechen auf eine Immuntherapie und ein häufigeres Auftreten Oligoklonaler Banden als in der restlichen Gruppe der AK gegen intrazelluläre Proteine. Möglicherweise sind diese Beobachtungen auch auf ein zusätzliches Vorliegen von AK gegen neuronale Oberflächenstrukturen zurückzuführen; in einigen Fällen wurde z. B. die Koexistenz von GAD- und GABABR-AK beschrieben (Bien et al., 2012).

Antikörper vom Subtyp IgG1 und IgG3 sind in der Lage das Komplementsystem zu aktivieren. Die Aktivierung von Komplement als Schadensmechanismus konnte für LGI1-AK belegt werden (Misu et al., 2007; Bien et al., 2012). Darin könnte die Ursache für das häufige Auftreten einer Hippocampusatrophie bei Patienten mit LGI1-AK liegen. In vitro führen LGI1-AK zu einer herabgesetzten Funktion der VGKC und zu einer erhöhten neuronalen Exzitabilität (Lalic et al., 2011). Zudem konnte für LGI1-AK gezeigt werden, dass sie die Interaktion zwischen LGI1 und ADAM22/23 stören und zu einer verminderten Dichte von AMPAR führen. LGI1-Knockout-Mäuse, die wenige

Tage nach der Geburt aufgrund verstärkter synaptischer Erregbarkeit und myoklonischer epileptischer Anfälle versterben, weisen im Hippocampus eine stark reduzierte Anzahl an AMPAR auf, mutmaßlich in Folge des genetischen Verlusts der LGI1-ADAM22-Interaktion (Ohkawa et al., 2013). Verschiedene Mutationen im LGI1-Gen können beim Menschen zur autosomal-dominanten lateralen Temporallappenepilepsie und zur autosomal-dominanten fokalen Epilepsie mit akustischen Merkmalen führen (Nobile et al., 2009). In einer retrospektiven Fallstudie an 32 Patienten mit einer Epilepsie, für die eine autoimmune Ätiologie angenommen wurde, konnten bei über der Hälfte der Patienten VGKC-Komplex-AK nachgewiesen werden (Quek et al., 2012).

1.3 Diagnose

Graus et al. veröffentlichten kürzlich eine Arbeit über das diagnostische Vorgehen bei Autoimmunenzephalitiden (Graus et al., 2016). Sie bewerteten die bereits vorhandene Literatur und sammelten die Erfahrungen eines Expertenteams. Bislang beruhen diagnostische Kriterien zu stark auf der AK-Testung und dem Ansprechen auf eine Immuntherapie, sodass die Diagnose oft verzögert wird. Um dem entgegenzuwirken, konzipierte man ein diagnostisches Vorgehen, das auf dem klinischen Bild sowie auf konventionellen Untersuchungen (MRT, Liquor, EEG) basiert und somit den meisten Klinikern zugänglich ist. In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine frühe Immuntherapie das Outcome verbessert (Vincent et al., 2004; Ances et al., 2005; Byrne et al., 2014; Byrne et al., 2015).

Die Diagnose alleine auf die AK-Testung und das Ansprechen auf eine Immuntherapie zu stützen, ist aus mehreren Gründen nicht sinnvoll: eine AK-Testung ist nicht immer ohne weiteres verfügbar, Ergebnisse können mehrere Wochen dauern, das Fehlen von AK schließt eine immunvermittelte Erkrankung nicht aus und umgekehrt bedeutet ein positives Testresultat nicht immer eine korrekte Diagnose. Ebenso ist das Ansprechen auf eine Immuntherapie als Diagnosekriterium nicht praktikabel, da diese Information beim Einsetzen der Symptomatik nicht vorliegt und manche Patienten auf eine Immuntherapie nicht ansprechen. Umgekehrt kann sich die Symptomatik anderer Erkrankungen unter einer Immuntherapie bessern (z. B. primäres ZNS Lymphom).

Aus zwei Gründen bleibt die AK-Testung dennoch wichtig: die Art des AK lässt auf Komorbiditäten, eine assoziierte Tumorerkrankung und die Prognose schließen (Alamowitch et al., 1997; Malter et al., 2010; Hoftberger et al., 2013; Malter et al., 2014; Hoftberger et al., 2015); die Diagnose einer limbischen Enzephalitis kann bei Patienten gestellt werden, die die Diagnosekriterien nicht erfüllen.

In Anbetracht der Tatsache, dass Kinder viele Symptome nicht entwickeln, die erwachsene Patienten typischerweise präsentieren, bzw. Symptome klinisch weniger auffällig sein können, sind die folgenden Diagnosekriterien v. a. bei Kindern unter 5 Jahren nur unter Vorbehalt anwendbar (Armangue et al., 2012; Pillai et al., 2015).

Diagnosekriterien für eine mögliche Autoimmunenzephalitis (Graus et al., 2016) (alle 3

Kriterien müssen erfüllt sein):

- I. subakutes Auftreten (< 3 Monate):
 - Defizite des Arbeitsgedächtnisses (Verlust des Kurzzeitgedächtnisses), veränderte Bewusstseinslage/Lethargie/Persönlichkeitsveränderung oder psychiatrische Symptome
- II. neues fokales neurologisches Defizit oder epileptischer Anfall ohne bekannte Epilepsie oder Pleozytose im Liquor (> 5 Leukozyten/ μ l) oder Zeichen einer Enzephalitis im MRT
- III. kein Anhalt für eine andere Ursache

Diagnosekriterien für eine sichere Autoimmunenzephalitis (Graus et al., 2016) (alle 4

Kriterien müssen erfüllt sein):

- I. subakutes Auftreten (< 3 Monate):
 - Defizite des Arbeitsgedächtnisses, epileptische Anfälle oder psychiatrische Symptome, die auf eine Beteiligung des limbischen Systems hindeuten
- II. bilaterale Veränderungen in den T2-gewichteten FLAIR Aufnahmen, die auf die medialen Temporallappen beschränkt sind
- III. Pleozytose im Liquor (> 5 Leukozyten/ μ l) oder EEG mit epileptischer oder slow-wave Aktivität, die die Temporallappen betrifft
- IV. kein Anhalt für eine andere Ursache

Diagnosekriterien für eine wahrscheinliche anti-NMDAR Enzephalitis (Graus et al., 2016) (alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein):

I. subakutes Auftreten (< 3 Monate) von mindestens 4 der 6 folgenden Symptomgruppen:

- abnormales Verhalten, psychiatrische Auffälligkeiten, kognitive Defizite
- Sprachstörungen (gepresstes Sprechen, reduzierte Sprachproduktion, Mutismus)
- epileptische Anfälle
- Bewegungsstörungen, Dyskinesien, Rigidität/abnormale Körperhaltung
- reduzierte Bewusstseinslage
- autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation

II. mindestens 1 der folgenden Kriterien:

- auffälliges EEG (fokale oder diffuse langsame oder unorganisierte Aktivität, epileptische Aktivität, extreme delta brush)
- Liquor mit Pleozytose oder Oligoklonalen Banden

III. kein Anhalt für eine andere Ursache

Die Diagnose kann auch gestellt werden, wenn 3 der 6 Symptomgruppen zutreffen und gleichzeitig ein Teratom vorliegt.

Diagnosekriterien für eine sichere anti-NMDAR Enzephalitis (Graus et al., 2016):

Die Diagnose kann gestellt werden, wenn 1 oder mehr der 6 Symptomgruppen zutreffen, wenn IgG anti-GluN1-AK positiv sind, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden können.

NMDAR-AK sollten immer auch im Liquor getestet werden; ein Risiko für falsch-negative und falsch-positive Diagnosen besteht, wenn nur Serum getestet wird. NMDAR-AK, v. a. IgA und IgM, konnten mit einer Seroprävalenz von 10% bei Patienten gefunden werden, bei denen keine anti-NMDAR Enzephalitis und keine andere autoimmunvermittelte Erkrankung vorlag (Dahm et al., 2014; Gresa-Arribas et al., 2014; Viaccoz et al., 2014; Wang et al., 2015b; Zandi et al., 2015). Dagegen sind IgG-AK, die an die GluN1-Untereinheit des NMDAR binden, spezifisch für eine anti-NMDAR Enzephalitis.

Bei Patienten mit einer Herpes-Enzephalitis, die einen Rückfall erleiden, muss der Liquor auf NMDAR-AK getestet werden (Prüss et al., 2012; Armangue et al., 2014), da es sich dabei um eine sekundäre, autoimmunvermittelte Funktionsstörung handeln kann, die 20% aller Patienten mit einer Herpes-Enzephalitis betrifft. Diese kann sich in neu aufgetretenen choreathetotischen Bewegungsstörungen äußern (v. a. bei Kindern) (Armangue et al., 2014; Hacoheh et al., 2014) oder in psychiatrischen Symptomen (v. a. bei Erwachsenen und Jugendlichen), die sich innerhalb von Wochen bis Monaten nach der Virusinfektion manifestieren (Armangue et al., 2015). Zusätzlich zu NMDAR-AK fand man bei manchen Patienten GABAAR- oder D2R-AK (Mohammad et al., 2014; Armangue et al., 2015).

Ca. 4% der Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis entwickeln zwei verschiedene Syndrome, die getrennt oder gleichzeitig auftreten können. Behandelnde Ärzte sollten daran denken, dass sich demyelinisierende und autoimmunvermittelte Erkrankungen überlappen können und ihnen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. So sollte man bei Krankheitsverläufen, die atypische Merkmale aufweisen, in Betracht ziehen, dass es sich dabei nicht um die Ausweitung des Spektrums einer einzigen Erkrankung handeln muss, sondern dass zwei verschiedene Pathomechanismen am

Krankheitsgeschehen beteiligt sein können. Bei Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis wurden z. B. Syndrome beobachtet, die auf MOG- oder AQP4-AK zurückgeführt werden konnten (Brilot et al., 2009; Jarius et al., 2011; Titulaer et al., 2014, 2014; Zandi et al., 2015).

1.4 Therapie

Bisher ist die Evidenz der Therapieempfehlungen bei Autoimmunenzephalitiden begrenzt. Therapieansätze ergeben sich aus den beobachteten Pathomechanismen. Während bei Patienten mit AK gegen intrazelluläre Proteine eine T-Zell-gerichtete Therapie aussichtsreich scheint, ist bei Patienten mit AK gegen extrazelluläre Proteine eine AK-depletierende und B-Zell-gerichtete Therapie Erfolg versprechend. Zudem wird beim Vorliegen eines Tumors dieser operativ entfernt.

Initial erhalten Patienten Glukokortikoide in hoher Dosierung, Immunglobuline und/oder eine Plasmapherese (first line therapy). Bei fehlendem Ansprechen erfolgt eine Therapieeskalation mittels Gabe von Rituximab oder Cyclophosphamid (second line therapy), wobei v. a. für Rituximab positive Ergebnisse gezeigt werden konnten (Ikeguchi et al., 2012; Brown et al., 2014; Lee et al., 2016a).

Nicht alle Autoimmunenzephalitiden erfordern dasselbe Vorgehen. So scheinen Patienten mit anti-LGI1 Enzephalitis schneller und besser auf Glukokortikoide anzusprechen als Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis. Das Outcome wiederum scheint bei Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis besser zu sein (Titulaer et al., 2013a; Malter et al., 2014).

1.5 Prognose

Wesentliches Kriterium für die Prognose ist die Art des AK. Patienten mit AK gegen intrazelluläre Zielepitope haben in der Regel eine deutlich schlechtere Prognose, da neben den AK v. a. zytotoxische T-Zellen zu einem raschen Untergang von neuronalem Gewebe führen. So beträgt das durchschnittliche Überleben von Patienten mit Anti-Hu-Syndrom beispielsweise nur 6–16 Monate nach Diagnosestellung, selbst bei vollständiger Entfernung des assoziierten Tumors (Orange et al., 2012). Patienten mit AK gegen extrazelluläre Zielepitope haben im Allgemeinen eine deutlich bessere Prognose und profitieren von einer Immuntherapie, wobei man auch hier zwischen den Autoantikörpern unterscheiden muss: während 75% der Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis in Schule oder Beruf zurückkehren können (Titulaer et al., 2013a), werden bei Patienten mit anti-AMPA Enzephalitis nicht selten relevante Defektzustände und Todesfälle beobachtet (Hoftberger et al., 2015). Außerdem wurde bei Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis gezeigt, dass der AK-Titer eine wichtige Rolle spielen kann. Eine klinische Remission ist hier mit einem deutlichen Rückgang der Liquortiter assoziiert (Gresa-Arribas et al., 2014).

Ein weiteres Kriterium mit prognostischer Aussagekraft ist die Assoziation mit einem Tumor. AK gegen intrazelluläre Proteine sind in fast allen Fällen Ausdruck eines Malignoms, während bei AK gegen neuronale Oberflächenstrukturen Tumoren deutlich seltener vorkommen. In allen Fällen ist eine Tumorsuche indiziert. Die Entfernung eines Tumors wirkt sich günstig für die Gesamtprognose hinsichtlich Rückbildung der neurologischen Symptomatik und Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls aus. In einigen Fällen führte man nach frustraner Tumorsuche aber begründetem Verdacht eine „blinde“ Gewebeentfernung durch und konnte so den histopathologischen Nachweis von Tumorzellen erbringen (Pruss et al., 2007). Bei Patienten mit anti-NMDAR

Enzephalitis liegt im Fall eines Tumors fast immer ein Ovarialteratom vor, wobei diese Patienten generell die beste Prognose mit weniger Rückfällen haben (Dalmau et al., 2008; Titulaer et al., 2013a). Bei Patienten mit anti-LGI1 Enzephalitis sind Neoplasien mit <10% deutlich seltener (Irani et al., 2010a; Lai et al., 2010).

In verschiedenen Studien konnte mittlerweile gezeigt werden, dass ein gutes Outcome mit einem frühen Therapiebeginn korreliert (Dalmau et al., 2008; Finke et al., 2012; Shin et al., 2013; Gresa-Arribas et al., 2014). Neben dem Beginn der Immuntherapie spielt auch die Aggressivität der Behandlung eine Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nicht ausreichend auf die first line-Therapie ansprachen und infolgedessen eine second line-Therapie erhielten, eine bessere klinische Prognose und deutlich weniger Rückfälle hatten als Patienten, die nur eine first line-Therapie erhielten (Titulaer et al., 2013a).

Leyboldt et al. fanden auf der Suche nach einem geeigneten Biomarker, der die Krankheitsaktivität einer anti-NMDAR Enzephalitis widerspiegeln sollte, heraus, dass 70% der Patienten mit akuter anti-NMDAR Enzephalitis erhöhte CXCL13-Werte im Liquor aufwiesen. CXCL13 ist ein für die B-Zell-Homöostase wichtiges Chemokin und korreliert mit der intrathekalen NMDAR-AK-Synthese. Eine prolongierte oder sekundäre Erhöhung von CXCL13 war mit einem schlechten Therapieansprechen und Rückfällen assoziiert (Leyboldt et al., 2015b).

Bei persistierenden LGI1-AK kann in der MRT häufig eine bilaterale Hippocampusatrophie detektiert werden, die auf eine schlechte Prognose bezüglich kognitiver Defizite hindeutet (Malter et al., 2014). Im Gegensatz dazu zeigen Routine-MRT-Sequenzen bei Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis nur in ca. 50% der Fälle bildmorphologische Auffälligkeiten, die meistens wenig ausgeprägt sind und sich zurückbilden können. (Dalmau et al., 2011; Finke et al., 2013). Neue diagnostische

Verfahren der MRT-Bildgebung zeigen subtile Hinweise auf Entmarkungsprozesse und strukturelle Schäden im Hippocampus. Diese Schäden gehen mit Gedächtnisdefiziten einher und entscheiden über Langzeitfolgen der Enzephalitis (Finke et al., 2016). Zukünftig wird es vermutlich neue MRT Parameter geben, die prognostische Abschätzungen möglich machen (Heine et al., 2015).

2 Zielsetzung und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll beschreiben, welche Formen der Enzephalitis in den Jahren 2007 – 2014 in der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg in Behandlung waren. Dabei beschränkte man sich auf die „neuere“ Gruppe der Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenstrukturen, da diese bislang weniger gut erforscht ist.

Ziel der Arbeit ist es herauszuarbeiten, wie sich die Enzephalitiden bezüglich neurologischer, neuropsychologischer und psychiatrischer Auffälligkeiten präsentierten. Neben dem klinischen Bild sollen die Befunde der wesentlichen diagnostischen Untersuchungsverfahren der Enzephalitis – Liquordiagnostik, EEG und zerebrale Bildgebung – analysiert werden. Zusätzliches Interesse gilt Therapiemaßnahmen und Outcome der Patienten.

Die Erkenntnisse, die man hierbei gewinnen konnte, sollen unter verschiedenen Fragestellungen bewertet werden:

- Wie unterscheiden sich die Enzephalitisformen bzw. die einzelnen Patienten in ihrer Symptomatik? Gibt es Gemeinsamkeiten?
- Welche Auffälligkeiten zeigen Liquor, EEG und zerebrale Bildgebung?
- Macht es einen Unterschied hinsichtlich des Outcomes, ob die Therapie früh oder spät begonnen wird?
- Gibt es andere Faktoren, die das Outcome beeinflussen?
- Welche Relevanz kommt den AK-Isotypen IgA und IgM zu? Welche Relevanz hat ein alleiniger AK-Nachweis im Serum?
- Welche Kriterien können eine Diagnosefindung erleichtern?
- Decken sich die Ergebnisse mit denen bereits vorhandener Literatur?

Besondere Beachtung soll der neuropsychologischen Evaluation der Patienten geschenkt werden, da hierzu bisher wenige Daten vorliegen. Unter diesem Gesichtspunkt sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche funktionellen Schäden des Gehirns lassen sich detektieren?
- Sind bestimmte kognitive Funktionsbereiche besonders betroffen?
- Zeigen die kognitiven Profile der einzelnen Patienten Gemeinsamkeiten oder Unterschiede?

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten ausgewählt, die in den Jahren 2007 bis 2014 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Bezirksklinikum der Universität Regensburg aufgrund einer Enzephalitis bei positiven Antikörpern gegen extrazellulär auf Nervenzellen exprimierte Proteine in Behandlung waren. Zu Beginn der Arbeit im Oktober 2013 wurden alle in der elektronischen Datenbank der Neurologischen Klinik und Poliklinik erfassten Arztbriefe per Suchfunktion auf die Wörter „Enzephalitis“ bzw. die auch gebräuchliche Schreibweise „Encephalitis“ durchsucht. Aus den Suchergebnissen wählte man wiederum diejenigen Patienten aus, bei denen Antikörper gegen extrazellulär auf Nervenzellen exprimierte Proteine nachgewiesen wurden. Die Information über den Klinikaufenthalt derjenigen Patienten, die von diesem Zeitpunkt an - von Oktober 2013 bis Dezember 2014 - diagnostiziert wurden, lieferte Herr Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert, Oberarzt an der Neurologischen Klinik und Poliklinik. Insgesamt konnte man durch dieses Vorgehen 18 Patienten ermitteln.

3.2 Erhebung der Befunde

Bei den Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2014 neu diagnostiziert wurden oder sich zu dieser Zeit im Rahmen einer Verlaufskontrolle oder Behandlung in der Neurologischen Klinik und Poliklinik befanden, wurde vor Ort eine Anamnese erhoben sowie eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt.

Als Informationsquelle dienten bei allen Patienten die elektronisch erfassten Arztbriefe, EEG Befunde, Liquorbefunde, Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen sowie die Durchsicht der Akten, welche u.a. Ergebnisse der Antikörpertestungen und zerebralen MRT-Untersuchungen enthielten.

Diagnostische Verfahren, die bei einer Autoimmunenzephalitis angewendet werden und deren Befunde ausgewertet wurden:
Anamnese
Klinisch-neurologische Untersuchung
AK-Testung in Liquor und Serum
Tumorsuche (s. Tabelle 3)
Zerebrale Bildgebung (MRT, FDG-PET)
Liquorpunktion
EEG
Neuropsychologische Testung

Tabelle 2: Diagnostik der Autoimmunenzephalitis

Untersuchungen, die zur Tumordiagnostik durchgeführt werden. Die Tumorsuche ist abhängig von der Wahrscheinlichkeit eines zugrunde liegenden Tumors und der vermuteten Tumorlokalisation.

Tumor	Diagnostik		
	Primäre	Sekundäre	Tertiäre
Bronchial-Karzinom	CT-Thorax (80-85%) MRT Thorax	FDG-PET oder FDP-PET/CT	Bronchoskopie/EB-US und ggfs. Feinnadelpunktion Ggfs. Mediastinoskopie
Thymom	CT-Thorax (75-90%), MRT Thorax	FDG-PET oder FDP-PET/CT	
Mamma-Karzinom	Mammographie (80%), Ultraschall	Mamma-MRT	
Ovarial-Karzinom	Transvag. Ultraschall (69-90%) + CA-125	CT-Becken/Abdomen	FDG-PET oder FDG-PET/CT
Ovarial-Teratom	Transvag. Ultraschall (69-90%)	MRT (93-98%)	CT-Thorax (extrapelvische Teratome)
Testis-Tumore	Ultraschall (72%) + β -HCG, AFP	CT-Becken/Abdomen (76%), MRT-Abdomen	ggf. FDG-PET oder FDG-PET/CT (maligne Teratome)

Lymphome	CT- Thorax/Abdomen Ultraschall	FDG-PET oder FDG-PET/CT	
Hauttumore (Merkel-Zell- Karzinom)	Dermatologische Untersuchung Ggfs. Biopsie		

Tabelle 3: Abgestufte Tumordiagnostik in Abhängigkeit von der vermuteten Lokalisation für ausgewählte Tumoren. Sensitivität in Klammern soweit bekannt. Nach der aktuellen Leitlinie „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ der DGN.

3.3 Erstellung einer Kasuistik für jeden Patienten

Um sich einen Überblick über die einzelnen, teilweise sehr unterschiedlichen Krankengeschichten zu verschaffen und um deren Verläufe gut nachvollziehen zu können, erstellte man tabellarisch eine Kasuistik für jeden Patienten. Pro Patient wurden zwei Tabellen angelegt. In der ersten Tabelle wurden die anfänglichen Symptome, der Zeitpunkt ihres Einsetzens, der Diagnosezeitpunkt der Enzephalitis, das Ergebnis der Tumordiagnostik und, bei paraneoplastischer Genese, Art und Diagnosezeitpunkt der Neoplasie festgehalten. Die zweite Tabelle beinhaltet klinisch-neurologische Symptome, erfolgte Therapiemaßnahmen sowie Befunde von zerebraler Bildgebung, EEG, Antikörper-Testung, Liquoruntersuchung und neuropsychologischer Testung. Dabei wurden alle Untersuchungsergebnisse, die für den jeweiligen Patienten in den Jahren 2007 bis 2014 in der Neurologischen Abteilung der Universität Regensburg erhoben wurden, in chronologischer Reihenfolge aufgeführt. Aus Gründen der Anonymisierung wurde jedem Patienten eine Zahl von 1 bis 18 zugeordnet, wobei in der gesamten Arbeit dieselbe Zahl immer demselben Patienten entspricht.

Schematischer Aufbau der Tabellen, in denen die Kasuistik jedes Patienten erfasst wurde:

<u>Erste Symptome</u>	<u>ED</u>	<u>Tumor</u>
-----------------------	-----------	--------------

Tabelle 4: Beschreibung der ersten Symptome und Zeitpunkt ihres Einsetzens, Zeitpunkt der ED, Angabe von Art und Diagnosezeitpunkt der Neoplasie bei paraneoplastischer Genese

<u>Symptome</u>	<u>Therapie</u>	<u>zerebrale Bildgebung</u>	<u>EEG</u>	<u>AK</u>	<u>LP</u>	<u>Neuropsychologie</u>
-----------------	-----------------	---------------------------------	------------	-----------	-----------	-------------------------

Tabelle 5: Klinisch-neurologische Symptome, Therapiemaßnahmen, Befunde von zerebraler Bildgebung, EEG, AK-Testung, Liquoruntersuchung und neuropsychologischer Testung

3.4 Neuropsychologische Untersuchung

Die von den Neuropsychologen Dr. phil. Susanne Schwab-Malek und Dipl.-Psych. Ralf Lürding an der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg angewandte Testbatterie zur neuropsychologischen Evaluation der Patienten setzt sich aus verschiedenen Tests zusammen, von denen einige wiederum in Subtests untergliedert werden. Ziel dieser Testung ist die Erstellung eines kognitiven Profils des Patienten, wobei die Kategorien Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration, Lernen und Gedächtnis, Visuokonstruktion und Visuoperzeption, Problemlösen und Sprache sowie Exekutive Funktionen unterschieden werden. Anhand detektierter kognitiver Teilleistungsstörungen lässt sich auf die entsprechenden Hirnregionen schließen, deren Funktion im Rahmen des Krankheitsgeschehens beeinträchtigt ist.

Auf die Ergebnisse der Neuropsychologischen Testbatterie wurde bereits in mehreren Studien erfolgreich zurückgegriffen (Jokeit et al., 1997; Janszky et al., 2005; Ziemus et al., 2007; Luerding et al., 2008; Luerding et al., 2016).

3.4.1 Neuropsychologische Funktionsgebiete und die angewandten

Tests

Allgemeine kognitive Funktionen

- Allgemeines Wissen
- Allgemeines Verständnis
- Gemeinsamkeiten Finden
- Zahlen Symbol Test
- Bilder Ergänzen
- Mosaik Test

Lernen und Gedächtnis

- Wechsler Logical Memory; sofortiger Abruf, Abruf nach 30 min
- Rey Complex Figure Retention
- California Verbal Learning Test; Gesamtleistung, Wiedererkennung
- Rey Visual Design Learning Test; Gesamtleistung, Wiedererkennung
- Zahlenspanne vorwärts und rückwärts
- Corsi Blockspanne

Aufmerksamkeit und Konzentration

- Ruff 2&7; Zahlen, Buchstaben, Gesamtleistung
- Trail Making Test B
- Zahlen Symbol Test
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; ohne Vorwarnung, mit Vorwarnung, phasische Alertness

Visuoperzeption und Visuokonstruktion

- Rey Complex Figure Copy
- Mosaik Test
- Bilder Ergänzen
- Trail Making Test A

Problemlösen und Sprache

- Gemeinsamkeiten Finden
- Controlled Oral Word Association Test
- Semantic Fluency

Exekutive Funktionen

- Gemeinsamkeiten Finden
- Zahlen Symbol Test
- Bilder Ergänzen
- Mosaik Test

3.4.2 Ablauf und Interpretation der einzelnen Tests

Ruff 2&7

Der Ruff 2&7-Selective-Attention-Test dient der Überprüfung der dauerhaften sowie der selektiven Aufmerksamkeit. Geeignet sind Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren.

Der Patient erhält einen Bleistift und ein Blatt Papier mit der Instruktion, bestimmte Variablen auf diesem Blatt - die Nummern 2 und 7 - durchzustreichen und alle anderen Variablen – die sogenannten Störvariablen - zu ignorieren. Insgesamt werden dem Patienten 20 solcher Blätter vorgelegt, die nacheinander in 15-Sekunden-Intervallen bearbeitet werden sollen. Hierbei lassen sich zwei Versuchsreihen aus je zehn Versuchen unterscheiden: eine erste Versuchsreihe, bei der die gesuchten Zahlen

zusammen mit Buchstaben präsentiert werden sowie eine zweite Versuchsreihe, bei der neben den Zielnummern weitere Zahlen als Störvariablen präsentiert werden. In ersterem Fall werden vor allem automatische Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit abgerufen, da sich die abzustreichenden Ziele, die Zahlen 2 und 7, kategorisch von den Störvariablen, den Buchstaben, unterscheiden (automatische bzw. parallele Informationsverarbeitung). In zweitem Fall gehören Ziel- und Störvariablen zur selben Stimuluskategorie und es werden sowohl Verarbeitungsprozesse, die mit Anstrengung verbunden sind, als auch das Arbeitsgedächtnis in Anspruch genommen (kontrollierte bzw. serielle Informationsverarbeitung).

Beeinträchtigungen bei der Genauigkeit und der Geschwindigkeit in der Testdurchführung konnten vor allem mit einer Dysfunktion der rechten Hemisphäre assoziiert werden. Prozesse der automatischen Informationsverarbeitung werden posterioren Funktionssystemen zugeschrieben, solche der kontrollierten Informationsverarbeitung frontalen Hirnregionen (Ruff et al., 1992).

Rey Complex Figure Test (RCFT)

Der RCFT erfasst die Fähigkeit der räumlich visuellen Konstruktion, die visuelle Gedächtnisleistung, exekutive Funktionen und Planungsfähigkeit. Er kann bei Patienten im Alter von 6 bis 93 Jahren angewandt werden.

Benötigt werden leere Blätter Papier und die Rey-Osterrieth-Figur, eine komplexe geometrische Figur aus 18 Elementen, die der Patient zunächst kopieren soll (copy). 30 Minuten später soll er diese nochmals ohne Vorlage und ohne dass man ihn zu Beginn des Tests darauf hingewiesen hätte, auf ein leeres Blatt Papier zeichnen (delayed recall).

Um die Strategie des Probanden beim Abzeichnen später bei der Auswertung des Tests

nachvollziehen zu können, werden ihm in bestimmten Zeitabständen Buntstifte unterschiedlicher Farbe gereicht, wobei die Reihenfolge der Farben vom Untersucher notiert wird. Anschließend werden dem Patienten vier Seiten mit 24 Figuren vorgelegt, von denen er die zwölf einkreisen soll, die Teil der ursprünglichen Rey-Figur waren (recognition).

Mit seinen Anforderungen an Abstraktionsvermögen und Visuokonstruktion liefert der copy-Teil des Tests Hinweise auf die Funktionalität des Frontal- und Parietallappens (Pillon, 1981). Leistungen im recognition- und delayed recall- Teil sind assoziiert mit rechts-temporalen Prozessen (Loring et al., 1988).

California Verbal Learning Test (CVLT)

Der CVLT ermöglicht eine Beurteilung von verbalen Lernstrategien und -prozessen. Adäquate Altersgrenzen reichen von 16 bis 89 Jahren.

Der Test besteht aus zwei Wortlisten mit jeweils 16 Wörtern, wobei je 4 Wörter aus gleichen semantischen Kategorien stammen. Wortliste A ist die Lernliste, Wortliste B dient als Störliste. Die Wortliste A wird dem Patienten insgesamt fünfmal vorgelesen, soll von ihm im Gedächtnis behalten und nach jedem Vorlesen wiedergegeben werden. Anschließend erfolgt das gleiche Vorgehen mit der Störliste B. Daran schließt sich der kurzfristige freie Abruf der Wortliste A an, dem der Abruf unter Hilfestellung durch die Vorgabe der semantischen Oberbegriffe folgt. Nach einem Intervall von 20 Minuten, in dem nonverbale Tests durchgeführt werden, wird erneut der freie Abruf gefordert mit anschließendem assistierten Abruf. Zuletzt wird eine einfache Ja/Nein-Wiedererkennungsaufgabe von Liste A mit dem Probanden durchgeführt.

Hirnregionen, die bei der Ausführung dieses Tests gefordert werden, finden sich überwiegend links-temporal (Saykin et al., 1999) und frontal (Johnson S.C., Saykin A.J., Flashman L.A., McAllister T.W., Sparling M.B., 2001).

Wechsler Logical Memory

Der Wechsler Logical Memory-Test dient der Evaluation des auditiven Gedächtnisses. Die geeignete Altersspanne reicht von 16 – 90 Jahren.

Bei diesem Test handelt es sich um einen Subtest der Wechsler Memory Scale. Dem Patienten werden zwei kurze Geschichten vorgelesen, die jeweils sofort (Wechsler Logical Memory I) sowie nochmals nach einer Verzögerung von 30 Minuten wiedergegeben werden sollen und schließlich anhand von Ja/Nein-Fragen abgefragt werden (Wechsler Logical Memory II).

Während der direkte Abruf im ersten Versuchsteil, der gleichzeitig Auskunft über die Enkodierung und das Arbeitsgedächtnis liefert, auf die Intaktheit links-frontaler Hirnregionen angewiesen ist, beansprucht das verzögerte Nacherzählen und Wiedererkennen vor allem links-temporale Regionen (Markowitsch, 2000; Schacter D.L., Wagner A.D., Buckner R.L., 2000).

Trail Making Test (TMT)

Anhand des TMT lassen sich Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität und Arbeitsgedächtnis beurteilen. Anwendung findet er bei Patienten im Alter von 15 bis 89 Jahren.

Der Test lässt sich in zwei Subtests untergliedern: In Teil A (TMT A) sind die Zahlen 1 – 25 zufällig auf einem Blatt Papier angeordnet und müssen in der richtigen Reihenfolge mit einem Bleistift verbunden werden. In Teil B (TMT B) wird der Schwierigkeitsgrad erhöht; so muss der Proband abwechseln Zahlen und Buchstaben - diese alphabetisch - in der richtigen Reihenfolge verbinden. Für Teil B wird ein Zeitlimit von 5 Minuten gesetzt, um zu lange Testzeiten und Frustration seitens der Probanden zu vermeiden. Zu Beginn kann sich der Patient in einem Übungsgang ohne Zeitlimit mit Testvariante A und B vertraut machen.

Während der TMT A einen Beitrag zur allgemeinen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsbeurteilung leistet, dient der TMT B der Beurteilung visuokonstruktiver und visuoperzeptiver Leistungen. Der TMT A ist angewiesen auf die Funktionalität frontaler und parietaler Hirnregionen sowie auf eine gute Hand-Auge-Koordination. Das Gelingen des TMT B ist abhängig von frontalen Hirnregionen, von Arbeitsgedächtnis und Flexibilität (Schreiber D.J. et al., 1976; Hom and Reitan, 1990; Heilbronner et al., 1991; Reitan and Wolfson, 1994, 1995; Demakis, 2004).

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene III

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) - die deutschsprachige Version der amerikanischen Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) – ermöglicht eine umfassende Beurteilung kognitiver Funktionen Erwachsener und die Erstellung eines basalen kognitiven Leistungsprofils. Geeignet ist er für Probanden im Alter von 16 bis 89 Jahren.

Für die vorliegende Arbeit fand die 2006 erschienene deutsche Version der englischsprachigen dritten Auflage (WAIS III) Anwendung, die nur noch Wechsler-

Intelligenztest für Erwachsene (WIE: von Aster, M.; Neubauer, A.; Horn, R.) betitelt wurde (Molz et al., 2010). Sie besteht aus insgesamt 13 Subtests, wobei für die neuropsychologische Evaluation der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten lediglich sieben dieser Subtests verwendet wurden, die einen Überblick über die Funktionalität der jeweils übergeordneten zentralnervösen Funktionssysteme verschaffen.

Gemeinsamkeiten Finden: Dem Patienten werden zwei Begriffe genannt, für die er einen Oberbegriff bzw. ein gemeinsames Merkmal finden soll. Getestet werden hierbei das verbale Verständnis und die Intaktheit links-frontaler Hirnregionen.

Allgemeines Wissen: Anhand von Fragen aus unterschiedlichen Wissensbereichen mit ansteigender Schwierigkeit wird allgemeines Faktenwissen abgefragt, wobei die Beurteilung unter Berücksichtigung des Bildungsstandes erfolgt. Ausfälle finden sich bei großräumigen Gewebsläsionen links-temporal oder bei starken Atrophien.

Allgemeines Verständnis: Der Proband soll Fragen beantworten, die das Verständnis von allgemeinen Regeln, Prinzipien und sozialen Regeln erfordern. Auf diese Weise lassen sich Konzeptbildung, verbales Verständnis und Ausdrucksvermögen erfassen. Entsprechende Hirnregionen sind links-frontal lokalisiert.

Zahlenreihe vorwärts und rückwärts: Man liest dem Probanden eine Zahlenreihe vor, die er vorwärts und rückwärts in der richtigen Reihenfolge nachsprechen soll. Mit zunehmender Länge der Zahlenreihen wird der Schwierigkeitsgrad schrittweise erhöht. Der Test zielt auf die Beurteilung von Arbeitsgedächtnis und Allgemeinem Verständnis ab. Beeinträchtigungen finden sich bei links-frontalen und subkortikalen Störungen sowie bei einer Störung thalamo-kortikaler Verarbeitungsprozesse.

Bilder Ergänzen und Mosaik Test: Beim Bilder Ergänzen werden dem Probanden Bilder vorgelegt, in denen ein Teil fehlt; diesen soll er finden und benennen. Beim Mosaik Test wird er dazu aufgefordert, vorgegebene Muster mithilfe von Würfeln nachzubilden. Fähigkeiten, die hier erfasst werden, sind Organisation und wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, wobei rechts-frontale und parietale Hirnbereiche eine wichtige Rolle spielen (Kolb and Whishaw, 1990).

Zahlen-Symbol-Test: Dem Probanden werden Symbole präsentiert, die mit einer bestimmten Zahl gepaart sind. Innerhalb von 120 Sekunden soll er eine Serie von Zahlen in die entsprechenden Symbole umsetzen. Ziel des Tests ist die Überprüfung der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Das Gelingen des Tests ist auf die Intaktheit frontaler und parietaler Hirnregionen angewiesen.

Controlled Oral Word Association Test (COWA)

Ziel des COWA ist die Beurteilung der lexikalischen Wortflüssigkeit und die Einordnung des Patienten bezüglich seiner sprachlichen Fähigkeiten.

Dem Probanden werden die Buchstaben B, K und S vorgegeben, zu denen er innerhalb einer Minute jeweils so viele Wörter wie möglich nennen soll, die denselben Anfangsbuchstaben tragen. Zu Beginn des Tests wird ein Probedurchgang mit dem Buchstaben M vorgenommen, um sicherzustellen, dass der Patient die Aufgabenstellung verstanden hat.

Die verbale Wortflüssigkeit ist vor allem auf die Funktion frontaler Hirnstrukturen angewiesen, wobei eine Schädigung im Bereich des linken Frontallappens mit stärkeren Beeinträchtigungen assoziiert ist als eine rechtsseitige Schädigung (Ramier and Hécaen, 1970; Perret, 1974; Miceli et al., 1981).

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die TAP ist eine Sammlung aus Verfahren, die eine differenzierte Diagnostik von Aufmerksamkeitsfunktionen ermöglichen soll. Von den zur Verfügung stehenden Subtests wurde ein Test ausgewählt, der Test zur Beurteilung der Alertness, des allgemeinen Wachzustands, der es einer Person erlaubt, schnell und adäquat auf konkrete Anforderungen zu reagieren.

Bei dem Subtest Alertness wird die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz gemessen, der mit und ohne vorausgehendem Warnton dargeboten wird. Bestimmt wird die tonische Alertness (ohne Warnton), d.h. die einfache Reaktionszeit als Indikator für den allgemeinen Aufmerksamkeits- und Wachheitszustand, und die phasische Alertness (mit Warnton), d.h. die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten. Der Test umfasst vier Durchgänge mit jeweils 20 Reizen. Durchgang 1 und 3 finden ohne Warnton statt, Durchgang 2 und 4 mit Warnton.

Ziel des Tests ist die Beurteilung rechts-frontaler, subkortikaler und thalamo-kortikaler Strukturen (Sturm and Willmes, 2001).

Rey Visual Design Learning Test (RVDLT)

Der RVDLT beurteilt den sofortigen Abruf, das Lernen, den verzögerter Abruf und das Wiedererkennen nonverbaler Inhalte.

Dem Probanden werden in fünf Durchgängen 15 verschiedene Muster präsentiert, die sich jeweils aus zwei visuellen Elementen zusammensetzen, z. B. aus einem Kreis mit einem Punkt in der Mitte. Diese Muster soll er möglichst im Gedächtnis behalten und anschließend so viele wie möglich frei auf ein leeres Blatt Papier zeichnen (RVDLT I).

Nach einem Intervall von 45 bis 60 Minuten wird der Proband nochmals dazu aufgefordert, möglichst viele Muster frei auf ein Blatt Papier zu zeichnen. Daran schließt sich eine Wiedererkennungsaufgabe an (RVDLT II).

Der erste Teil des Tests stellt vor allem Anforderung an eine korrekte Enkodierung und die Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses. Gefordert werden hierbei rechts-frontale und rechts-temporale Hirnregionen. Der zweite Teil mit seiner delay- und recognition- Komponente dient der Evaluation rechts-temporalen Bereiche (Lezak et al., 2012).

Corsi Blockspanne

Die Corsi Blockspanne wird zur Einschätzung der allgemeinen Funktionsfähigkeit des nonverbalen Gedächtnisses sowie der nonverbalen Gedächtnisspanne des Patienten eingesetzt.

Auf einem Brett mit neun Corsi-Würfeln wird dem Probanden in 24 Durchgängen eine bestimmte Reihenfolge dieser Würfel vorgezeigt, die er gleich darauf nachtippen soll. Nach jeder dritten richtigen Wiedergabe wird die Sequenz um ein Element verlängert.

Für die Bewältigung dieser Aufgabe spielen rechts-frontale, subkortikale und thalamo-kortikale Funktionssysteme eine Rolle (Lezak et al., 2012).

Semantic Fluency Test

Der Semantic Fluency Test dient der Untersuchung der semantischen, der auf Wortbedeutung beruhenden, Wortflüssigkeit. Er erlaubt eine generelle Einschätzung des Patienten hinsichtlich Sprache und Exekutiver Funktionen.

Der Proband wird dazu aufgefordert innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen. In einem zweiten Durchgang wird ihm derselbe Arbeitsauftrag für die Kategorie Lebensmittel erteilt.

Hirnregionen, die bei diesem Test abgefragt werden, finden sich links-frontolateral und links-temporal (Ramier and Hécaen, 1970; Perret, 1974; Stuss et al., 1998; Baldo et al., 2001; Levin et al., 2001; Henry and Crawford, 2004).

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv – Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv weist ein Durchschnittsalter von 49,5 Jahren auf mit einem Minimum bei 20 Jahren und einem Maximum bei 76 Jahren. Gewählt wurde dabei jeweils das Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter bei ED	18	20	76	49,50

Tabelle 6: Alter bei ED

38,9% (7) der Patienten waren männlich; 61,1% (11) weiblich.

	Anzahl der Patienten	Prozent
männlich	7	38,9
weiblich	11	61,1
Gesamt	18	100,0

Tabelle 7: Geschlechterverteilung

4.2 Antikörpertyp

In 77,8% (14) der Fälle konnten NMDAR-AK nachgewiesen werden, in 11,1% (2) LGI1-AK, in 5,6% (1) Kalium-Kanal-AK und in 5,6% (1) GABABR-AK. In dem Fall mit anti-Kalium-Kanal-AK konnte dieser nicht näher klassifiziert werden.

	Anzahl der Patienten	Prozent
anti- NMDAR	14	77,8
LGI1	2	11,1
Kalium-Kanal	1	5,6
GABABR	1	5,6
Gesamt	18	100,0

Tabelle 8: Antikörpertypen, die bei den Patienten nachgewiesen wurden

Unter den Patienten mit NMDAR-AK waren 5 Männer und 9 Frauen; unter den Patienten mit LGI1-AK ein Mann und eine Frau; Kalium-Kanal-AK wurden bei einer Frau nachgewiesen; GABABR-AK bei einem Mann.

anti-	männlich	weiblich
NMDAR (100%)	5 (36%)	9 (64%)
LGI1 (100%)	1 (50%)	1 (50%)
Kalium-Kanal (100%)	0 (0%)	1 (100%)
GABABR (100%)	1 (100%)	0 (0%)

Tabelle 9: Geschlechterverteilung bezogen auf den AK-Typ

4.3 Neoplasie

In 55,6% (10) der Fälle konnte keine Neoplasie nachgewiesen werden, bei 44,4% (8) der Patienten lag eine Tumorerkrankung vor (5 Frauen, 3 Männer). Diese 44,4% setzen sich zusammen aus 4 Fällen mit einem Ovarialteratom (22,2%), einem Fall mit Seminom (5,6%), einem Fall mit Mamma-Ca (5,6%) und 2 Fällen mit Kleinzelligem Bronchial-Ca (11,1%).

	Anzahl der Patienten	Prozent
nein	10	55,6
ja	8	44,4
Gesamt	18	100,0

Tabelle 10: Nachweis einer Neoplasie

	Anzahl der Patienten	Prozent
keine Neoplasie	10	55,6
ovarielles Teratom	4	22,2
Seminom	1	5,6
Mamma-Ca	1	5,6
Kleinzelliges Bronchial-Ca	2	11,1
Gesamt	18	100,0

Tabelle 11: Art der Neoplasie, die mit der Enzephalitis assoziiert war

Ein Fall mit Kleinzelligem Bronchial-Ca war mit GABABR-AK assoziiert, bei den restlichen Tumorerkrankungen lagen NMDAR-AK vor.

50% (7) der 14 Fälle mit NMDAR-AK waren mit einem Tumor assoziiert. Dabei lag in 28,6% (4) der Fälle mit NMDAR-AK ein Ovarialteratom vor und bei jeweils 7,1% (1) ein Seminom, ein Mamma-Ca und ein Bronchial-Ca.

Antikörper anti-	Anzahl der Patienten	Häufigkeit und Art der Neoplasie bezogen auf den AK-Typ
NMDAR	14 (100%)	28,6% (4) Teratom 7,1% (1) Seminom 7,1% (1) Mamma-Ca 7,1% (1) Bronchial-Ca
LGI1	2 (100%)	keine Neoplasie
Kalium-Kanal	1 (100%)	keine Neoplasie
GABABR	1 (100%)	100% (1) Kleinzelliges Bronchial-Ca

Tabelle 12: Häufigkeit und Art der Neoplasie bezogen auf den AK-Typ

In sechs der acht Fälle mit einer Tumorerkrankung wurde diese im Rahmen der Tumorsuche infolge des AK-Nachweises entdeckt. Ein Kleinzelliges Bronchial-Ca wurde 13 Monate, ein Ovarialteratom 12 Monate vor der Enzephalitis diagnostiziert.

4.4 Diagnoseort

83,3% (15) der Erkrankungen wurden in der Neurologischen Abteilung des BKH Regensburg diagnostiziert. Jeweils eine Diagnose wurde in der Psychiatrischen Abteilung des BKH Regensburg, im Klinikum Weiden und im BKH Mainkofen gestellt.

	Anzahl der Patienten	Prozent
BKH Regensburg, Neurologie	15	83,3
BKH Regensburg, Psychiatrie	1	5,6
Klinikum Weiden	1	5,6
BKH Mainkofen	1	5,6
Gesamt	18	100,0

Tabelle 13: Diagnoseort

4.5 Beginn der Symptome

In 13,3% (2) der Fälle setzten Symptome im Januar ein, in 13,3% (2) im März, in 6,7% (1) im April, in 6,7% (1) im Mai, in 6,7% (1) im Juli, in 13,3% (2) im Oktober, in 20,0% (3) im November und in 20,0% (3) im Dezember.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
Januar	2	11,1	13,3
Februar	0	0,0	0,0
März	2	11,1	13,3
April	1	5,6	6,7
Mai	1	5,6	6,7
Juni	0	0,0	0,0
Juli	1	5,6	6,7
August	0	0,0	0,0
September	0	0,0	0,0
Oktober	2	11,1	13,3
November	3	16,7	20,0
Dezember	3	16,7	20,0
Gesamt	15	83,3	100,0
Fehlende Angabe	3	16,7	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 14: Monat, in dem die ersten Symptome auftraten

4.6 Zeitpunkt der Diagnose

Diagnostiziert wurden 11,1% (2) der Erkrankungen im Januar, 16,7% (3) im Februar, 5,6% (1) im März, 11,1% (2) im April, 11,1% (2) im Mai, 11,1% (2) im Juni, 5,6% (1) im Juli, 11,1% (2) im August, 11,1% (2) im November und 5,6% (1) im Dezember.

	Anzahl der Patienten	Prozent
Januar	2	11,1
Februar	3	16,7
März	1	5,6
April	2	11,1
Mai	2	11,1
Juni	2	11,1
Juli	1	5,6
August	2	11,1
September	0	0,0
Oktober	0	0,0
November	2	11,1
Dezember	1	5,6
Gesamt	18	100,0

Tabelle 15: Monat der Diagnose

11,1% (2) der Fälle wurden im Jahr 2007 diagnostiziert, 5,6% (1) 2009, 16,7% (3) 2010, 33,3% (6) 2012, 27,8% (5) 2013 und 5,6% (1) 2014.

	Anzahl der Patienten	Prozent
2007	2	11,1
2009	1	5,6
2010	3	16,7
2012	6	33,3
2013	5	27,8
2014	1	5,6
Gesamt	18	100,0

Tabelle 16: Jahr der Diagnose

4.7 Dauer von Symptombeginn bis Diagnose

Von den ersten Symptomen bis zur Diagnose vergingen im Mittel 21,9 Wochen mit einem Minimum von 1 Woche und einem Maximum von 104 Wochen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Symptombeginn - Diagnose in Wochen	15	1	104	21,87	36,265

Tabelle 17: Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose in Wochen

Patient Nummer	Dauer Symptombeginn – Diagnose in Wochen
1	104
2	4
3	2
4	4
5	unbekannt
6	4
7	8
8	unbekannt
9	8
10	96
11	4
12	3
13	1
14	3
15	unbekannt
16	3
17	72
18	12

Tabelle 18: Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnose in Wochen, für jeden Patienten einzeln aufgelistet

4.8 Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn

Die Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und dem Beginn einer Therapie betrug im Mittel 20 Wochen mit einem Minimum von 1 Woche und einem Maximum von 112 Wochen.

In 3 Fällen erfolgte die Therapie nicht unmittelbar nach der Diagnosestellung. In einem Fall vergingen 16 Wochen von der Diagnose bis zur Einleitung einer Therapie, in einem Fall 4 Wochen und in einem weiteren Fall ebenfalls 4 Wochen, wobei letzterer nicht in die Berechnung mit einging, da das genaue Einsetzen der Symptome nicht ermittelt werden konnte und somit keine Zeitspanne, die den Symptombeginn als Startpunkt nimmt.

Bei einer Patientin mit NMDAR-AK wurde ein Jahr vor der Enzephalitis ein Ovarialteratom diagnostiziert. Hier wurde der Zeitpunkt der Adnektomie als Therapiebeginn gewertet. Die Diagnose der Enzephalitis und die damit verbundene Immuntherapie erfolgten erst 12 Monate (48 Wochen) später.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Symptombeginn - Therapiebeginn in Wochen	15	1	112	20,00	36,206

Tabelle 19: Dauer von ersten Symptomen bis zum Therapiebeginn in Wochen

4.9 Intensivaufenthalt

33,3% (6) der Patienten benötigten während ihres Krankheitsverlaufs intensivmedizinische Betreuung; 66,7% (12) mussten nicht auf der Intensivstation behandelt werden.

	Anzahl der Patienten	Prozent
nein	12	66,7
ja	6	33,3
Gesamt	18	100,0

Tabelle 20: Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts

4.10 Therapiemaßnahmen

66,7% (12) der Patienten erhielten Methylprednisolon; bei 27,8% (5) der Patienten wurde eine Plasmapherese durchgeführt, bei 50% (9) eine Immunadsorption; Immunglobuline wurden in 77,8% (14) der Fälle verabreicht, Cyclophosphamid in 5,6% (1) und Rituximab in 27,8% (5).

	Anzahl der Patienten	Prozent (18 Patienten $\hat{=}$ 100%)
Methylprednisolon	12	66,7
Plasmapherese	5	27,8
Immunadsorption	9	50,0
Immunglobuline	14	77,8
Cyclophosphamid	1	5,6
Rituximab	5	27,8

Tabelle 21: Therapiemaßnahmen

27,8% (5) der Patienten erhielten eine Therapiemaßnahme, 16,7% (3) zwei Maßnahmen, 27,8% (5) drei Maßnahmen und 27,8% (5) 4 Maßnahmen.

	Anzahl der Patienten	Prozent
1 Maßnahme	5	27,8
2 Maßnahmen	3	16,7
3 Maßnahmen	5	27,8
4 Maßnahmen	5	27,8
Gesamt	18	100,0

Tabelle 22: Anzahl der Therapiemaßnahmen, die bei einem Patienten angewendet wurden

66,7% (12) der Patienten erhielten Therapiemaßnahmen im Rahmen der first line-Therapie; bei 33,3% (6) fanden zusätzlich Maßnahmen der second line-Therapie Anwendung.

	Anzahl der Patienten	Prozent
first line-Therapie	12	66,7
second line-Therapie	6	33,3
Gesamt	18	100,0

Tabelle 23: first/second line-Therapie

Bei allen Enzephalitiden paraneoplastischer Genese erfolgte eine Therapie der zugrunde liegenden Tumorerkrankung. Dies wurde nicht in die Anzahl der Therapiemaßnahmen mit einberechnet.

4.11 Liquor

In 50% (9) der Fälle lag eine Pleozytose (>5 Leukozyten/ μ l) im Liquor vor.

	Anzahl der Patienten	Prozent
nein	9	50,0
ja	9	50,0
Gesamt	18	100,0

Tabelle 24: Nachweis einer Pleozytose

Bei 18,8% (3) der Patienten waren OKB negativ (Typ 1), bei 37,5% (6) waren OKB vom Typ 2 nachweisbar, bei 12,5% (2) OKB vom Typ 3 und bei 31,3% (5) OKB vom Typ 4.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
Typ 1	3	16,7	18,8
Typ 2	6	33,3	37,5
Typ 3	2	11,1	12,5
Typ 4	5	27,8	31,3
Gesamt	16	88,9	100,0
kein Befund	2	11,1	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 25: Oligoklonale Banden

In 47,1% (8) der Fälle lag eine Schrankenstörung vor.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
nein	9	50,0	52,9
ja	8	44,4	47,1
Gesamt	17	94,4	100,0
kein Befund	1	5,6	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 26: Nachweis einer Schrankenstörung

In 66,7% (12) der Fälle konnte eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachgewiesen werden.

	Anzahl der Patienten	Prozent
nein	6	33,3
ja	12	66,7
Gesamt	18	100,0

Tabelle 27: Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese

Die Beurteilung von Schrankenfunktion und intrathekaler Immunglobulinsynthese erfolgte unter der Berücksichtigung von Albuminquotient, IgG-Index sowie der Resultate aus isoelektrischer Fokussierung (OKB) und Reiber-Diagramm.

Bei einer Patientin mit NMDAR-AK wurden im akuten Krankheitsstadium erhöhte Liquoreröffnungsdrücke von bis zu 50 cmH₂O (Normwerte für Erwachsene 6 – 20 cmH₂O) gemessen. Im Verlauf (ca. 4 Wochen nach Krankheitsbeginn) waren diese wieder rückläufig.

Bei zwei der 18 Patienten (11,1%) lieferte die Liquoruntersuchung unauffällige Befunde (1 Fall mit LGI1-AK, 1 Fall mit Kalium-Kanal-AK).

4.12 EEG

75,0% (12) der Patienten zeigten Auffälligkeiten im EEG; bei 25,0% (4) war dies nicht der Fall (4 Patienten mit NMDAR-AK).

Dabei wurden folgende Auffälligkeiten beschrieben:

- Desynchronisation

- diffus verteilte langsame Aktivität aus dem Delta-/Theta-Band/
Verlangsamung im Sinne einer schweren diffusen Hirnfunktionsstörung
- Hinweise auf Herdstörung, Entladungsmuster
- bilaterale Delta-Aktivität/Verlangsamung als Hinweis auf eine schwere
Störung basaler, medianer projizierender Funktionssysteme
- langsame Delta-Aktivität mit hohem Anteil überlagerter Beta-Aktivität
(extreme delta brush)
- Störung der tonischen Vigilanzregulation mit ständigem Übergang in
Einschlafaktivität
- spike, sharp wave

Zwei der Patienten (12,5%), beide mit anti-NMDAR Enzephalitis, wiesen eine langsame Delta-Aktivität mit hohem Anteil überlagerter Beta-Aktivität auf (extreme delta brush).

Bei den beiden Patienten mit LGII-AK und dem einen Patienten mit GABABR-AK konnten keine spezifischen EEG-Muster oder Besonderheiten gegenüber den Patienten mit NMDAR-AK beobachtet werden. Für die Patientin mit Kalium-Kanal-AK war kein EEG-Befund verfügbar.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
nein	4	22,2	25,0
ja	12	66,7	75,0
Gesamt	16	88,9	100,0
kein Befund	2	11,1	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 28: Auffälligkeiten im EEG

4.13 Zerebrale Bildgebung

In 13 Fällen (72,2%) zeigten sich Auffälligkeiten in der cMRT-Untersuchung: 50% (9) mit NMDAR-AK; 11,1% (2) mit LGI1-AK; 5,6% (1) mit Kalium-Kanal-AK; 5,6% (1) mit GABABR-AK.

	Anzahl der Patienten	Prozent
nein	5	27,8
ja	13	72,2
Gesamt	18	100,0

Tabelle 29: Auffälligkeiten in der cMRT

Antikörper anti-	Anzahl der Patienten	Auffälligkeiten in der cMRT bezogen auf den AK-Typ
NMDAR	14 (100%)	9 (64,3%)
LGI1	2 (100%)	2 (100%)
Kalium-Kanal	1 (100%)	1 (100%)
GABABR	1 (100%)	1 (100%)

Tabelle 30: Auffälligkeiten in der cMRT bezogen auf den AK-Typ

Folgende Auffälligkeiten wurden beschrieben:

- weitgestellte Liquorräume im Sinne einer Atrophie, atrophische Veränderungen am Kleinhirn (NMDAR-AK)
- kleine Läsion rechts frontal mit geringer KM-Aufnahme (NMDAR-AK)
- kleine frische Ischämie links im Hippocampus; multiple kleine alte Blutreste links im Thalamus, im Mittelhirn, im Kleinhirnwurm und in der linken Kleinhirnhemisphäre unklarer Ätiologie (NMDAR-AK)
- temporal betont, supra- und infratentorielle diffuse, geringe Substanzminderung (LGI1-AK)

- Ödem im linken Temporallappen, FLAIR-Veränderungen links temporomesial ohne KM-Aufnahme (anti-Kalium-Kanal-AK)
- rechts frontolateral im Marklager und lateral angrenzend an das rechte Temporallhorn jeweils kleine unspezifische Läsion (NMDAR-AK)
- Hippocampusatrophie beidseits, deutlich erweiterte Liquorräume (NMDAR-AK)
- flächige T2-Signalanhebungen links temporomesial mit Atrophie des Hippocampus und der parahippocampalen Strukturen (LGI1-AK)
- Defektareal in der Corona radiata rechts (NMDAR-AK)
- corticale Signalveränderung auf den FLAIR- und T2 gewichteten Aufnahmen im Sinne einer umschriebenen corticalen Läsion rechts parietal dorsal (NMDAR-AK)
- multiple MS-typische Herde; wiederholte MR-Kontrollen mit Progredienz des Befundes (NMDAR-AK)
- hochfrontoparietal kortikale Hirnvolumenminderung (NMDAR-AK)
- diffuse Hirnsubstanzminderung supratentoriell mit betonter Atrophie des rechten Hippocampus und kompensatorisch deutlich verplumptem Ventrikelsystem, vor allem frontal (GABABR-AK)

In drei Fällen lagen Befunde einer zerebralen FDG-PET-CT-Untersuchung vor:

- deutlich verminderte Nuklidspeicherung temporal, occipital sowie frontal (NMDAR-AK)
- leichte Reduktion der Glukoseutilisation rechts frontal (NMDAR-AK)
- fokale Nuklidmehrbelegung links temporal (LGI1-AK)

4.14 Antikörper – Isotyp, Nachweis in Liquor/Serum, Titer

Bei 16,7% (3) der Patienten waren AK im Liquor nachweisbar, bei 33,3% (6) im Serum und bei 50% (9) in Liquor und Serum.

	Anzahl der Patienten	Prozent
Liquor	3	16,7
Serum	6	33,3
Liquor und Serum	9	50,0
Gesamt	18	100,0

Tabelle 31: Nachweis der AK in Liquor oder Serum oder Liquor und Serum

In 6,3% (1) der Fälle handelte es sich um AK vom Typ IgA, in 6,3% (1) um AK vom Typ IgAM, in 50% (8) um AK vom Typ IgG, in 12,5% (2) um AK vom Typ IgGA, in 12,5% (2) um AK vom Typ IgGAM und in 12,5% (2) um AK vom Typ IgM.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
IgA	1	5,6	6,3
IgAM	1	5,6	6,3
IgG	8	44,4	50,0
IgGA	2	11,1	12,5
IgGAM	2	11,1	12,5
IgM	2	11,1	12,5
Gesamt	16	88,9	100,0
fehlende Angabe	2	11,1	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 32: AK-Isotypen - Konstellationen, die bei den Patienten nachgewiesen wurden

Bei sechs Patienten lag nur der Befund einer AK-Testung vor, sodass keine Aussage über den Verlauf der AK-Titer getroffen werden kann. In anderen Fällen gestaltete sich die abschließende Beurteilung des Titer-Verlaufs ebenfalls schwierig, da nur im akuten Krankheitsstadium getestet wurde, nicht aber im langfristigen Krankheitsverlauf. In

91,7% (11) der Fälle mit mehr als einer Testung zeigten sich die Titer rückläufig, in 8,3% (1) war der Befund der letzten Testung negativ.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
negativ	1	5,6	8,3
rückläufig	11	61,1	91,7
Gesamt	12	66,7	100,0
fehlende Angabe	6	33,3	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 33: Verlauf der AK-Titer (negativ: letzter Befund negativ; rückläufig: rückläufige Titer)

4.15 Symptome

Zur genaueren Betrachtung der Symptome ordnete man diese zehn verschiedenen Symptomgruppen zu:

- 1) Verhaltensänderungen, psychiatrische Auffälligkeiten
- 2) kognitive Defizite
- 3) reduzierte Bewusstseinslage
- 4) epileptische Anfälle ohne vorbekannte Epilepsie
- 5) Sprachstörungen
- 6) Bewegungsstörungen (orofacial, Extremitäten- oder Rumpf- Dyskinesien)
- 7) Koordinationsstörungen, zerebelläre Ataxie
- 8) Motorikstörungen (Tonus, Trophik, Kraft)
- 9) autonome Dysfunktion, zentrale Hypoventilation
- 10) Sensibilitätsstörungen

Im Mittel ließen sich die Symptome der Patienten 5,61 der zehn Symptomgruppen zuordnen mit einem Minimum bei zwei Symptomgruppen und einem Maximum bei zehn Symptomgruppen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl der zugeordneten Symptomgruppen	18	2	10	5,61	2,173

Tabelle 34: Anzahl der Symptomgruppen, die einem Patienten zugeordnet wurden

11,1% (2) der Patienten wiesen Symptome aus zwei Symptomgruppen auf, 5,6% (1) aus drei Symptomgruppen, 11,1% (2) aus vier Symptomgruppen, 22,2% (4) aus fünf Symptomgruppen, 11,1% (2) aus sechs Symptomgruppen, 27,8% (5) aus sieben Symptomgruppen, 5,6% (1) aus neun Symptomgruppen und 5,6% (1) aus zehn Symptomgruppen.

In drei Fällen konnte das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie nicht abschließend geklärt werden; in diesen Fällen wurden die fraglich epileptischen Anfälle in der Anzahl zugeordneter Symptomgruppen mit berücksichtigt.

		Anzahl der Patienten	Prozent
Anzahl der zugeordneten Symptomgruppen	2	2	11,1
	3	1	5,6
	4	2	11,1
	5	4	22,2
	6	2	11,1
	7	5	27,8
	9	1	5,6
	10	1	5,6
	Gesamt	18	100,0

Tabelle 35: Anzahl der zugeordneten Symptomgruppen mit der Häufigkeit, in der diese Anzahl beobachtet wurde

83,3% (15) der Patienten zeigten Verhaltensänderungen oder psychiatrische Auffälligkeiten.

94,4% (17) der Patienten wiesen kognitive Defizite auf.

Bei 27,8% (5) der Patienten lag eine reduzierte Bewusstseinslage vor.

In 38,9% (7) der Fälle trat eine symptomatische Epilepsie auf. In 16,7% (3) konnte nicht abschließend geklärt werden, ob bestimmte Symptome epileptischen Anfällen zugeordnet werden können.

33,3% (6) der Patienten zeigten eine Sprachstörung.

11,1% (2) der Patienten zeigten Dyskinesien.

77,8% (14) der Patienten zeigten eine gestörte Koordination oder zerebelläre Ataxie.

In 55,6% (10) der Fälle lag eine Beeinträchtigung des motorischen Systems vor im Sinne von Auffälligkeiten von Tonus, Trophik oder Kraft.

In 50% (9) der Fälle lag eine autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation vor.

In 72,2% (13) der Fälle wurden Sensibilitätsstörungen beschrieben.

	Anzahl der Patienten	Prozent (18 Patienten \triangleq 100%)
Verhaltensänderungen, psychiatrische Auffälligkeiten	15	83,3
kognitive Defizite	17	94,4
reduzierte Bewusstseinslage	5	27,8
epileptische Anfälle	7	38,9
fraglich epileptische Anfälle	3	16,7
Sprachstörungen	6	33,3
Dyskinesien (orofacial, Extremitäten, Rumpf)	2	11,1
Koordinationsstörungen, zerebelläre Ataxie	14	77,8
Motorikstörungen (Tonus, Trophik, Kraft)	10	55,6
autonome Dysfunktion, zentrale Hypoventilation	9	50,0
Sensibilitätsstörungen	13	72,2

Tabelle 36: Symptome

Bei 4 (22,2%) der Patienten wurde ein verändertes Geschmackempfinden beschrieben (2 Patienten mit NMDAR-AK und 2 Patienten mit LGI1-AK).

Bei der Patientin mit Kalium-Kanal-AK lag eine Elektrolytentgleisung mit Hyponatriämie (114 mmol/l) und Hypokaliämie (3,0 mmol/l) vor.

In zwei Fällen mit NMDAR-AK wurde das Auftreten von Infektzeichen beschrieben, welche sich jeweils einige Tage vor denjenigen Symptomen manifestierten, die schließlich zur Einweisung in das Krankenhaus führten (Infekt mit Pusteln am ganzen Körper, einwöchiger grippaler Infekt mit Schwindel und Fieber).

Wesentliche Sehstörungen wie eine Störung des Visus oder der Okulomotorik wurden nicht beschrieben.

4.16 Outcome

Eine präzise Bewertung des Outcomes gestaltete sich schwierig. In manchen Fällen wurde die Behandlung aus Wunsch nach heimatnaher Betreuung oder aus anderen Gründen nicht über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg in der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg durchgeführt; in anderen Fällen lagen Begleiterkrankungen vor, die ein genaues Zuordnen von Symptomen nicht möglich machten.

Bei 6 (37,5%) Patienten trat eine vollständige Genesung ein.

Eine (6,3%) Patientin, die anfänglich sehr schwer betroffen war, wies letztendlich nur noch ein leichtes neurologisches Defizit auf (Fußheber- und Fußsenker-Parese, leichte Hypästhesie am Unterschenkel).

Bei 4 (25,0%) Patienten zeigte sich tendenziell eine Besserung der Symptomatik, mittelschwere Defizite blieben allerdings bestehen. Hierzu gehört ein Patient mit Bronchial-Ca.

Bei 5 (31,3%) Patienten blieb die Symptomatik weitgehend gleich. Teilweise wurde eine vorübergehende Besserung der Beschwerden beschrieben, welche jedoch nicht dauerhaft anhielt. Hierunter fallen 2 Patienten mit Begleiterkrankungen, einmal in Form eines Bronchial-Ca, einmal in Form anderer zusätzlich vorliegender neurologischer Erkrankungen.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozen-te
vollständige Genesung	6	33,3	37,5
leichtes Defizit	1	5,6	6,3
mittelschweres Defizit	4	22,2	25,0
keine Besserung	5	27,8	31,3
Gesamt	16	88,9	100,0
Fehlende Angabe	2	11,1	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 37: Outcome

4.17 Neuropsychologie

Insgesamt liegen für 16 Patienten Befunde einer neuropsychologischen Testung vor. Einmal war diese nicht möglich aufgrund des schlechten klinischen Zustands eines Patienten mit Bronchial-Ca, einmal aufgrund der heimatnahen Verlegung einer Patientin nach Diagnosestellung.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse der jeweils ersten neuropsychologischen Untersuchung jedes Patienten ausgewertet. Die Untersuchungen wurden von Juli 2008 bis Oktober 2014 durchgeführt. Der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur ersten Testung betrug 0 – 11 Monate (im Mittel 2,4 Monate). Somit ist eine Vergleichbarkeit der Befunde nur eingeschränkt möglich, da in

unterschiedlichen Krankheitsstadien getestet wurde. Dennoch lassen sich aus den gesammelten Daten einige wertvolle Erkenntnisse gewinnen.

Um Alterseffekte zu korrigieren und um die neuropsychologischen Testergebnisse vergleichbar zu machen, wurden diese in z-Werte transformiert, sodass sie den Erwartungswert 0, die Varianz 1 und die Standardabweichung 1 besitzen.

Die Einstufung der kognitiven Leistung anhand der z-Werte erfolgt folgendermaßen:

- < -2,5 defizitär
- -2,5 - -1,5 grenzwertig
- -1,4 - -0,7 schwach-normal
- -0,6 - +0,6 durchschnittlich
- 0,7 – 1,4 gut-durchschnittlich
- 1,5 – 2,4 überdurchschnittlich
- > 2,4 weit überdurchschnittlich

Die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit lag bei einem (7,1%) Patienten im gut durchschnittlichen Bereich, bei 4 (28,6%) Patienten im schwach-normalen Bereich, bei 6 (42,9%) Patienten im grenzwertigen Bereich und bei 3 (21,4%) Patienten im defizitären Bereich. Zwei Patienten wurden – wie oben erwähnt – nicht getestet; bei zwei weiteren Patienten wurden zu wenige Tests durchgeführt um diesbezüglich eine Aussage zu treffen.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
gut durchschnittlich	1	5,6	7,1
schwach-normal	4	22,2	28,6
grenzwertig	6	33,3	42,9
defizitär	3	16,7	21,4
Gesamt	14	77,8	100,0
kein Befund	4	22,2	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 38: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit	Anzahl der Patienten	Antikörper anti-
gut durchschnittlich	1	1x NMDAR
schwach-normal	4	3x NMDAR 1x LGI1
grenzwertig	6	4x NMDAR 1x Kalium-Kanal 1x LGI1
defizitär	3	3x NMDAR

Tabelle 39: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit mit den AK-Typen, bei denen diese detektiert wurde

In 87,5% (14) der Fälle deuteten die Testergebnisse auf eine Störung rechts-frontaler Hirnareale hin.

Bei 75,0% (12) der Patienten zeigte sich die Funktion links-frontaler Funktionen beeinträchtigt.

12,5% (2) der Patienten wiesen ein Defizit rechts-temporaler Funktionen auf.

In 31,3% (5) waren links-temporale Funktionen betroffen.

	Anzahl der Patienten	Prozent (16 Patienten $\hat{=}$ 100%)
rechts-frontal	14	87,5
links-frontal	12	75,0
rechts-temporal	2	12,5
links-temporal	5	31,3

Tabelle 40: Betroffene Hirnareale

Im Mittel waren je Patient 2,06 (Minimum 1; Maximum 4) der vier getesteten Hirnregionen betroffen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
betroffene Hirnregionen	16	1	4	2,06	,854

Tabelle 41: Anzahl der Hirnregionen, die bei einem Patienten betroffen waren

In 25,0% (4) der Fälle (2 Fälle mit NMDAR-AK, 2 Fälle mit LGI1-AK) konnten Beeinträchtigungen entsprechend einer fronto-temporalen Diskonnektion nachgewiesen werden.

	Anzahl der Patienten	Prozent	Gültige Prozente
nein	12	66,7	75,0
ja	4	22,2	25,0
Gesamt	16	88,9	100,0
kein Befund	2	11,1	
Gesamt	18	100,0	

Tabelle 42: Nachweis einer fronto-temporalen Diskonnektion

Zum Zwecke der besseren Übersichtlichkeit wurde eine Analyse der kognitiven Leistungsprofile nicht über die einzelnen Subtests der Testbatterie vorgenommen, sondern über sechs kognitive Funktionsbereiche, sogenannte kognitive Domänen: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, Visuoperzeption und Visuokonstruktion, Problemlösen und Sprache, Exekutive Funktionen. Mehrere Subtests bilden dabei eine kognitive Domäne ab. Aus allen in eine Domäne eingehenden Subtests wurde der mittlere z-Score gebildet.

Die Auswertung der Daten zeigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv große interindividuelle Unterschiede in den kognitiven Leistungen vorliegen. Unterschiede zwischen den kognitiven Funktionsbereichen können dagegen nicht ausgemacht werden. Ebenso lassen sich keine Auffälligkeiten feststellen, wenn man die Leistungsprofile hinsichtlich des AK-Typs der Patienten vergleicht.

AK-Typ Patient Nummer	Allgemeine kognitive Leistungs- fähigkeit	Lernen und Gedächtnis	Aufmerksamkeit und Konzentration	Visuoperzeption und Visuokonstruktion	Problemlösen und Sprache	Exekutive Funktionen
NMDAR 2	-3,0	-1,55	-3,0	-3,0	-1,7	-3,0
NMDAR 3	0,25	-0,19	-0,04	-0,325	0,13	0,13
NMDAR 4	---	-1,67	---	-3,0	-2,55	---
NMDAR 7	-1,67	-1,12	0,45	-0,95	-1,97	-1,75
NMDAR 8	-2,1	-1,82	-3,0	-2,65	-3,0	-2,65
NMDAR 10	-0,73	-0,68	-0,28	-0,25	-0,93	-0,75
NMDAR 11	-0,45	-0,95	-1,16	-1,98	-0,3	-0,75
NMDAR 12	-2,1	-2,47	-2,27	-3,0	-2,07	-2,4
NMDAR 13	-1,38	-1,63	-2,48	-1,4	-1,53	-1,43
NMDAR 14	-1,13	-1,77	-2,35	-1,13	-1,97	-1,05
NMDAR 15	-0,8	-1,13	-0,71	-0,4	-0,65	-1,03

AK-Typ Patient Nummer	Allgemeine kognitive Leistungs- fähigkeit	Lernen und Gedächtnis	Aufmerksamkeit und Konzentration	Visuoperzeption und Visuokonstruktion	Problemlösen und Sprache	Exekutive Funktionen
NMDAR 16	-2,18	-1,58	-1,48	-2,05	-1,4	-2,0
NMDAR 17	-1,93	-0,58	-1,01	-1,65	-1,3	-1,85
LGI1 5	-1,65	-0,93	-1,58	-2,5	-2,5	-2,05
LGI1 9	-0,82	-0,23	-1,55	-0,68	-1,0	-0,57
Kalium- Kanal 6	-1,13	-1,18	-1,3	-0,45	-2,1	-1,05

Tabelle 43: Mittlere z-Werte, die für die kognitiven Funktionsbereiche jedes Patienten ermittelt wurden, unter Angabe des AK-Typs des Patienten

4.18 Korrelation verschiedener Variablen mit dem Outcome

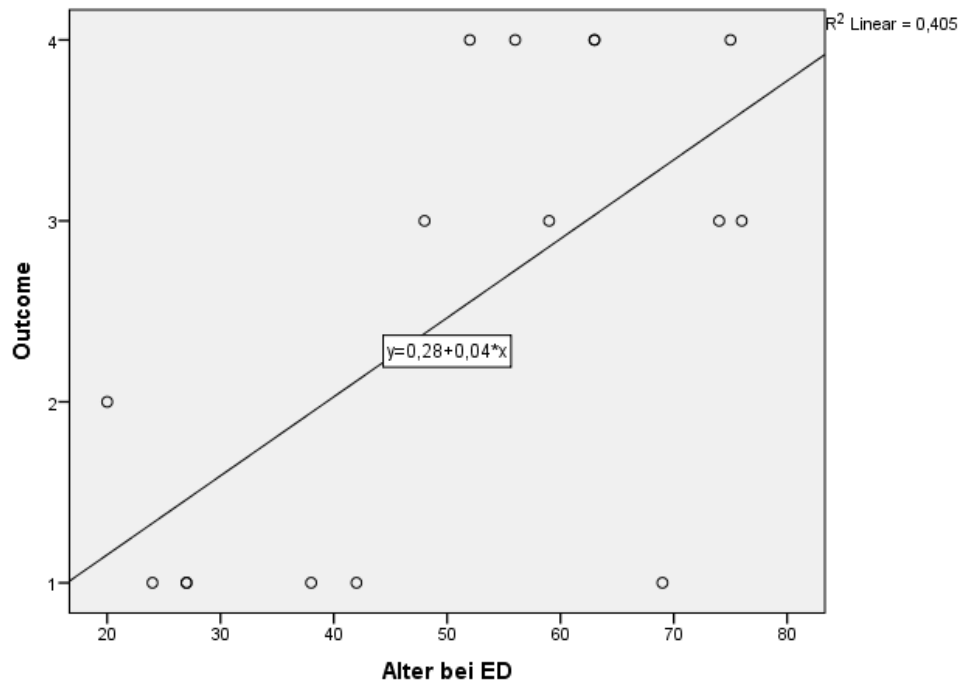
Verschiedenen Variablen wurden als Einflussfaktoren auf das Outcome in Betracht gezogen und anhand der Rangkorrelation nach Spearman (ordinalskalierte/intervallskalierte Variablen ↔ ordinalskalierte Variable = Outcome) und des Pearson Chi-Quadrat-Tests (nominalskalierte Variablen ↔ ordinalskalierte Variable = Outcome) auf einen Zusammenhang hin überprüft. Bei 16 Patienten war eine Einschätzung des Outcomes möglich, für 2 Patienten lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Variable * Outcome	p-Wert
Alter bei ED	0,011*
AK-Typ (NMDAR, LGI1, Kalium-Kanal, GABABR)	0,764
Neoplasie (ja/nein)	0,734
Anzahl der Symptome	0,134
Beurteilung der Allgemeinen Leistungsfähigkeit in der Neuropsychologischen Testung	0,208
Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn	0,006*
Anzahl der Therapiemaßnahmen	0,484
first line/second line Therapie	0,574
Intensivaufenthalt (ja/nein)	0,452

Tabelle 44: Korrelation verschiedener Variablen mit dem Outcome – Rangkorrelation nach Spearman und Chi-Quadrat-Test

Da die Wahrscheinlichkeit, dass von 9 Variablen mindestens eine zufällig zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikant ist, bei $1-(1-0,05)^9 = 0,37$ liegt, wird bei der Durchführung mehrerer Tests an derselben Stichprobe die Bonferroni-Korrektur angewendet. Das adjustierte Signifikanzniveau zur Neutralisierung der Alphafehlerkumulation beträgt in diesem Fall $0,05/9 = 0,0056$. Diesem Signifikanzniveau kann keiner der ermittelten p-Werte standhalten, wobei dies der sehr konservativen und strengen Vorgehensweise der Bonferroni-Methode geschuldet ist. Daher sollen die p-Werte hier dennoch erwähnt und Zusammenhänge wahrgenommen werden.

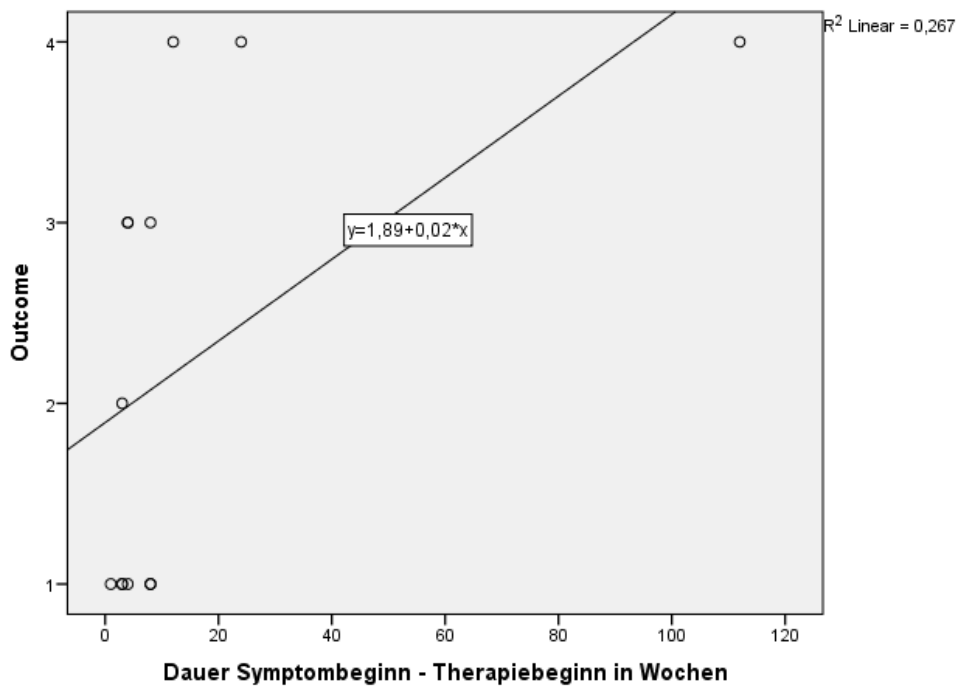
Die Auswertung der Daten zeigt eine Korrelation von höherem Alter mit schlechterem Outcome ($p = 0,011$) sowie eine Korrelation von späterer Therapieeinleitung mit schlechterem Outcome ($p = 0,006$). Für die anderen Variablen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.



x-Achse: Alter bei ED in Jahren

y-Achse: 1 - vollständige Genesung, 2 - leichtes Defizit, 3 - mittelschweres Defizit, 4 - keine Besserung

Abbildung 1: Alter * Outcome



x-Achse: Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn in Wochen

y-Achse: 1 - vollständige Genesung, 2 - leichtes Defizit, 3 - mittelschweres Defizit, 4 - keine Besserung

Abbildung 2: Dauer von Symptombeginn bis Therapiebeginn * Outcome

Die folgenden Tabellen können zwar keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufzeigen - unter anderem aufgrund der kleinen Fallzahl -, jedoch liefern sie einen guten Überblick über das Patientenkollektiv und die erhobenen Daten.

Für Patienten mit LGI1-, Kalium-Kanal- und GABABR-AK ist die Fallzahl zu gering, um sie sinnvoll mit der Gruppe der Patienten mit NMDAR-AK vergleichen zu können.

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
NMDAR	5	1	3	3	12
LGI1	0	0	1	1	2
Kalium-Kanal	1	0	0	0	1
GABABR	0	0	0	1	1
Gesamt	6	1	4	5	16

Tabelle 45: AK-Typ * Outcome

Auch für die Einschätzung einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung als Prognosefaktor ist die Fallzahl zu gering. Die Daten deuten darauf hin, dass ein Ovarialteratom eher einen günstigen, ein Kleinzelliges Bronchial-Ca eher einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt, wobei hier wohl primär die Prognose der Tumorerkrankung entscheidend ist, nicht das paraneoplastische Syndrom.

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
nein	3	1	3	3	10
ja	3	0	1	2	6
Gesamt	6	1	4	5	16

Tabelle 46: Nachweis einer Neoplasie * Outcome

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
keine Neoplasie	3	1	3	3	10
ovarielles Teratom	3	0	0	1	4
kleinzelliges Bronchial-Ca	0	0	1	1	2
Gesamt	6	1	4	5	16

Tabelle 47: Art der Neoplasie * Outcome

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
nein	3	1	4	4	12
ja	3	0	0	1	4
Gesamt	6	1	4	5	16

Tabelle 48: Ovarialteratom * Outcome

Die Anzahl der Symptome scheint im beobachteten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das Outcome zu nehmen.

		Outcome				Gesamt	
		vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung		
Anzahl der Symptome	2	2	0	0	0	2	
	3	1	0	0	0	1	
	4	1	0	1	0	2	
	5	0	0	2	1	3	
	6	0	0	0	2	2	
	7	1	0	1	2	4	
	9	0	1	0	0	1	
	10	1	0	0	0	1	
	Gesamt		6	1	4	5	16

Tabelle 49: Anzahl der Symptome * Outcome

Man kann im untersuchten Patientenkollektiv keinen Zusammenhang zwischen dem Outcome und der Beurteilung der Allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit in der Neuropsychologischen Testung feststellen.

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
schwach-normal	0	0	3	1	4
grenzwertig	4	0	0	2	6
defizitär	1	1	0	1	3
Gesamt	5	1	3	4	13

Tabelle 50: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit * Outcome

Für eine Aussage über die Anzahl an Therapiemaßnahmen bzw. über first line-/second line-Therapiemaßnahmen hinsichtlich des Outcomes ist die Fallzahl zu gering.

		Outcome				Gesamt
		vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
Anzahl	1	0	0	1	2	3
Th.-	2	3	0	0	0	3
maßnah-	3	2	0	2	1	5
men	4	1	1	1	2	5
Gesamt		6	1	4	5	16

Tabelle 51: Anzahl der Therapiemaßnahmen * Outcome

		Outcome				Gesamt
		vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
first line Therapie		4	0	3	3	10
second line Therapie		2	1	1	2	6
Gesamt		6	1	4	5	16

Tabelle 52: first/second line Therapie * Outcome

Die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung scheint im untersuchten Patientenkollektiv keinen Prognosefaktor für das Outcome darzustellen.

	Outcome				Gesamt
	vollständige Genesung	leichtes Defizit	mittelschweres Defizit	keine Besserung	
nein	4	0	2	4	10
ja	2	1	2	1	6
Gesamt	6	1	4	5	16

Tabelle 53: Intensivaufenthalt * Outcome

5 Diskussion

5.1 Die Ergebnisse im Überblick

Anhand der Analyse von 18 Fällen einer Autoimmunenzephalitis mit AK gegen neuronale Oberflächenstrukturen konnte die vorliegende Arbeit diese noch relativ neu entdeckte Gruppe von Enzephalitiden unter verschiedenen Aspekten beleuchten.

Die Studie wurde an Patienten der Neurologischen Abteilung der Universität Regensburg vorgenommen; dabei handelte es sich um 14 Patienten mit NMDAR-AK, zwei Patienten mit LGI1-AK, eine Patientin mit Kalium-Kanal-AK und einen Patienten mit GABABR-AK.

Anfangen von der klinischen Symptompräsentation, über diagnostische Befunde und therapeutische Maßnahmen bis hin zum Outcome wurde eine umfassende Charakteristik des Krankheitsbildes erstellt.

Gleichzeitig macht die Arbeit deutlich, warum es so wichtig ist, das Verständnis für diese Enzephalitisformen zu fördern. So konnte gezeigt werden, dass ein frühes

Erkennen der Krankheit, verbunden mit einer frühen Therapieeinleitung, mit einem besseren Outcome in Zusammenhang steht.

Zudem konnte darauf aufmerksam gemacht werden, dass auch eher unspezifische und weniger stark ausgeprägte Symptome an eine Beteiligung von Autoantikörpern denken lassen sollen, da vor allem hier lange Krankheitsverläufe mit später Diagnosestellung und unbefriedigendem Outcome beobachtet wurden. Eine eher unspezifische Symptomatik zeigten Patienten, bei denen die AK-Isotypen IgA und IgM oder AK nur im Serum nachgewiesen wurden. Die Relevanz dieser Befundkonstellation konnte noch nicht abschließend geklärt werden.

Während in den letzten Jahren die Zahl an neu entdeckten Autoantikörpern ständig größer wurde und es zu einer Häufung von Publikationen auf diesem Gebiet kam, liegen im Bereich der Neuropsychologie diesbezüglich noch wenige Erkenntnisse vor. Hier konnten bei einem Großteil der untersuchten Patienten kognitive Defizite detektiert werden, wobei die kognitiven Leistungsprofile große interindividuelle Unterschiede aufwiesen.

5.2 Einordnung der Ergebnisse in die bisher publizierte Literatur

5.2.1 Das Patientenkollektiv – Epidemiologie, Antikörper, Neoplasie

Derzeit liegen noch keine belastbaren Daten zur Inzidenz autoimmuner Enzephalitiden vor. In Anbetracht der bislang geringen Patientenzahlen pro Therapiezentrum stellt die Fallzahl von 18 Patienten eine beachtenswerte Menge dar.

Dennoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Beobachtung von 18 Patienten nur begrenzt repräsentativ ist. Dementsprechend lassen sich auch abweichende epidemiologische Daten von denen groß angelegter Studien erklären, die oft Patienten mehrerer Zentren umfassen.

In Übereinstimmung mit bisher publizierten Daten weist das Patientenkollektiv einen höheren Anteil an Frauen als an Männern auf: 11 (61,1%) der Patienten waren weiblich, 7 (38,9%) männlich. Ebenso deckt sich die Tatsache, dass in der Mehrheit der Fälle (14 Patienten; 77,8%) NMDAR-AK nachgewiesen wurden, mit den bisher publizierten Fällen von Autoimmunenzephalitiden mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene, deren größten Anteil anti-NMDAR Enzephalitiden ausmachen. Bei den 14 Patienten mit NMDAR-AK (64,3% Frauen, 35,7% Männer) lag das Durchschnittsalter bei 46,3 Jahren; in 50% der Fälle lag ein Tumorerkrankung vor (4 Ovarialteratome, ein Seminom, ein Mamma-Ca, ein Bronchial-Ca). Trotz der eher geringen Patientenzahl zeigt sich also eine tendenzielle Übereinstimmung mit den Daten anderer Studien hinsichtlich des Geschlechts, der Assoziation mit einem Tumor und des AK-Typs, auch wenn die genauen Zahlen von denen größerer Studien abweichen. Am stärksten differiert das mittlere Erkrankungsalter, das im Patientenkollektiv deutlich über dem anderer Studien liegt.

Eine multizentrische Studie an 577 Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis zeigte ein medianes Erkrankungsalter von 21 Jahren, einen Frauenanteil von 81% und eine assoziierte Tumorerkrankung bei 38% der Patienten (davon 95% Frauen; hauptsächlich im Alter von 12-45 Jahren). 94% der Tumoren waren Ovarialteratome (Titulaer et al., 2013a).

Für die anti-LGI1 Enzephalitis wurde herausgefunden, dass sie vorwiegend Männer über 40 Jahre (Geschlechterverhältnis M:F 2:1) betrifft und in der Mehrzahl der Fälle

nicht mit einem Tumor assoziiert ist. Wenn Tumoren nachgewiesen wurden, handelte es sich dabei um verschiedene Malignomtypen (Bronchial-Ca, Thyroid-Ca, Nierenzell-Ca, ovariell-teratom, Thymom) (Irani et al., 2010a; Lai et al., 2010).

Zum Patientenkollektiv zählen zwei Patienten mit LGI1-AK, ein 52-jähriger Mann und eine 59-jährige Frau, beide ohne Tumornachweis. Die Charakteristika dieser Patienten stimmen also – soweit man eine solche Aussage für nur zwei Personen treffen kann – im Wesentlichen mit denen bisher publizierter Arbeiten überein.

Die anti-GABABR Enzephalitis ist in 60% der Fälle mit einem Kleinzelligen Bronchial-Ca assoziiert und tritt durchschnittlich im Alter von 62 Jahren auf (Lancaster et al., 2010; Lancaster et al., 2011a).

Somit entspricht der Patient mit GABABR-AK den typischen Merkmalen einer anti-GABABR Enzephalitis: er ist 63 Jahre alt, männlich und hat ein Kleinzelliges Bronchial-Ca.

5.2.2 Beginn der Symptome

In 13,3% (2) der Fälle setzten Symptome im Januar ein, in 13,3% (2) im März, in 6,7% (1) im April, in 6,7% (1) im Mai, in 6,7% (1) im Juli, in 13,3% (2) im Oktober, in 20,0% (3) im November und in 20,0% (3) im Dezember.

Adang et al. beschrieben in einer retrospektiven Fallsammlung von 29 Kindern mit einer anti-NMDAR Enzephalitis eine saisonale Häufung der Erkrankung. So traten bei 18 von 23 Kindern (78%), deren Erkrankung nicht mit einem Tumor assoziiert war, die ersten Symptome in den Monaten von April bis September auf (Adang et al., 2014).

Dieser epidemiologische Faktor macht einen Zusammenhang mit der saisonalen Verbreitung von Infektionserregern denkbar, die möglicherweise eine Immunantwort triggern.

Solch eine saisonale Häufung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden; in größer angelegten Studien sollte dieser epidemiologische Faktor jedoch weiter untersucht werden.

5.2.3 Therapiemaßnahmen

Standardisierte Protokolle zur Immuntherapie bei Autoimmunenenzephalitiden gibt es derzeit noch nicht; das untersuchte Patientenkollektiv wurde entsprechend der bislang etablierten Therapieansätze behandelt. Diese umfassen Methylprednisolon, Plasmapherese und Immunglobuline als first line-Therapie sowie Cyclophosphamid und Rituximab als second line-Therapie. 66,7% (12) der Patienten erhielten Therapiemaßnahmen im Rahmen der first line-Therapie; bei 33,3% (6) fanden zusätzlich Maßnahmen der second line-Therapie Anwendung. Bei allen Enzephalitiden paraneoplastischer Genese erfolgte eine Therapie der zugrunde liegenden Tumorerkrankung. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann man keine Aussage darüber treffen, ob Patienten von einer second line-Therapie profitierten oder ob Patienten mit einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung besser auf die Therapiemaßnahmen ansprachen.

Titulaer et al. zeigten in einer großen Studie, dass Patienten, die nicht ausreichend auf die first line-Therapie ansprachen und infolgedessen eine second line-Therapie

erhielten, eine bessere klinische Prognose und deutlich weniger Rückfälle hatten als Patienten, die nur eine first line-Therapie erhielten (Titulaer et al., 2013a).

In verschiedenen Studien wurden positive Ergebnisse für Rituximab nachgewiesen (Ikeguchi et al., 2012; Brown et al., 2014; Lee et al., 2016a) und einige Autoren diskutierten die Verabreichung von Rituximab als first line-Therapiemaßnahme.

Auch andere monoklonale Antikörper fanden mittlerweile in der Therapie der Autoimmunen Zephalitiden Anwendung. So konnten Liba et al. einen positiven Effekt von Alemtuzumab bei einem 8-jährigen Kind feststellen (Liba et al., 2013). Lee et al. erzielten ein besseres Outcome bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Rituximab nach der Verabreichung von Tocilizumab (Lee et al., 2016b).

Einen Denkanstoß zu einem neuen Therapieansatz lieferten Mikasova et al.: sie fanden heraus, dass NMDAR-AK die Interaktion zwischen NMDAR und Ephrin-B2-R beeinträchtigen (Mikasova et al., 2012). Die Verabreichung von ephrin-B2, einem Liganden des Ephrin-B2-R, konnte bei Mäusen, denen zuvor Liquor von Patienten mit NMDAR-AK infundiert wurde, die pathogenen Effekte der NMDAR-AK antagonisieren (Planaguma et al., 2016).

Letztendlich fehlen hier noch kontrollierte Medikamentenstudien, die eine Beurteilung über die Wirksamkeit verschiedener Therapiemaßnahmen zulassen und somit die Ausarbeitung standardisierter Therapieprotokolle ermöglichen. Außerdem sollten die Pathomechanismen von Autoantikörpern weiter erforscht werden, um für die Zukunft neue Therapieansätze zu schaffen.

5.2.4 Diagnostische Marker – Liquor, EEG und zerebrale Bildgebung

Liquor:

88,9% (16) der Patienten zeigten Auffälligkeiten im Liquor. Unauffällige Befunde lagen in einem Fall mit LGI1-AK und einem Fall mit Kalium-Kanal-AK vor. In 50% (9) der Fälle lag eine Pleozytose (>5 Leukozyten/ μl) vor. Bei 18,8% (3) der Patienten waren OKB negativ (Typ 1), bei 37,5% (6) waren OKB vom Typ 2 nachweisbar, bei 12,5% (2) OKB vom Typ 3 und bei 31,3% (5) OKB vom Typ 4. In 47,1% (8) der Fälle lag eine Schrankenstörung vor. In 66,7% (12) der Fälle konnte eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachgewiesen werden.

Die Liquorbefunde des untersuchten Patientenkollektivs decken sich weitgehend mit den Befunden anderer Studien.

Auffälligkeiten im Liquor von Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis werden in ca. 80% der Fälle beschrieben und beinhalten vornehmlich eine leichte lymphozytäre Pleozytose (<100 Leukozyten/ μl) und liquorspezifische oligoklonale Banden (Dalmau et al., 2008; Barry et al., 2011). Gelegentlich finden sich bei Patienten mit NMDAR-AK erhöhte Liquordrücke (Weissert, 2014). Im untersuchten Patientenkollektiv wurden bei einer Patientin mit NMDAR-AK im akuten Krankheitsstadium erhöhte Liquoreröffnungsdrücke von bis zu 50 cmH_2O gemessen. Während bei den meisten anderen Autoimmunenzenzephalitiden in ähnlicher Häufigkeit Auffälligkeiten im Liquor beobachtet werden, finden sich im Liquor von Patienten mit LGI1-AK nur selten Veränderungen (Jarius et al., 2008).

Warum manche Formen der Autoimmunenzenzephalitiden in ihrer Mehrheit mit einer intrathekalen Immunglobulinsynthese einhergehen und andere nicht, ist bislang noch unklar und stellt Gegenstand weiterer Forschung dar.

EEG:

75,0% (12) der Patienten zeigten Auffälligkeiten im EEG; bei 25,0% (4) war dies nicht der Fall (4 Patienten mit NMDAR-AK).

Zwei der Patienten (12,5%), beide mit anti-NMDAR Enzephalitis, wiesen eine langsame Delta-Aktivität mit hohem Anteil überlagerter Beta-Aktivität auf (extreme delta brush).

Die Auffälligkeiten im EEG des untersuchten Patientenkollektivs stimmen mit den Beschreibungen bisher publizierter Arbeiten überein.

Auffälligkeiten im EEG im Sinne einer fokal oder diffus verlangsamten Aktivität oder einer epileptischen Aktivität werden bei fast allen Patienten mit einer Autoimmunenzephalitis beschrieben.

Bei 30% der Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis wurde ein spezifisches EEG-Muster (extreme delta brush) beobachtet. Dabei besteht meist eine synchrone bilaterale Theta-Delta-Aktivität mit überlagertem Beta-Rhythmus. Das Muster ist holocephal nachweisbar mit einer oft frontalen Betonung. Das Auftreten eines extreme delta brush konnte mit dem Auftreten von epileptischen Anfällen und einem Status epilepticus assoziiert werden (Veciana et al., 2015). Außerdem bestand eine Korrelation zu einer längeren Krankheitsdauer und das Verschwinden des EEG-Musters ging mit einer Besserung der Symptomatik einher.

Die Spezifität des Auftretens eines extreme delta brush ist noch nicht abschließend geklärt, es sollte aber auf jeden Fall an eine anti-NMDAR Enzephalitis denken lassen und kann somit diagnostisch wegweisend sein (Schmitt et al., 2012; VanHaerents et al., 2014; Veciana et al., 2015; Wang et al., 2015a).

Zerebrale Bildgebung:

In 13 Fällen (72,2%) zeigten sich Auffälligkeiten in der cMRT-Untersuchung. Bei 9 der 14 Patienten (64,3%) mit NMDAR-AK lagen auffällige Befunde vor sowie bei beiden Patienten mit LGI1-AK, der Patientin mit Kalium-Kanal-AK und dem Patienten mit GABABR-AK.

Bei den beiden Patienten mit LGI1-AK konnte eine Atrophie von Temporallappen und Hippocampus detektiert werden; bei der Patientin mit Kalium-Kanal-AK ein Ödem im linken Temporallappen. Der Patient mit GABABR-AK wies eine diffuse Hirnsubstanzminderung mit betonter Atrophie des rechten Hippocampus auf. Bei den Patienten mit NMDAR-AK wurde in einem Fall eine Atrophie des Hippocampus beschrieben; in einem Fall eine Kleinhirnatrophie; in einem Fall MS-typische Herde. In den restlichen 6 Fällen mit NMDAR-AK handelte es sich bei den Auffälligkeiten um unspezifische Läsionen und atrophische Veränderungen.

In letzteren 6 Fällen liegt womöglich der Grund für den etwas hohen Anteil an MRT-Befunden, die als auffällig gewertet wurden; letztendlich können die unspezifischen Läsionen und atrophischen Veränderungen nicht mit Sicherheit einer bestimmten Ätiologie zugeordnet werden. In der Literatur werden in ca. 50% der Fälle mit anti-NMDAR Enzephalitis Veränderungen in der cMRT beschrieben.

Auffälligkeiten in der kranialen Kernspintomografie bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis zeigen sich vornehmlich in den FLAIR/T2-Sequenzen; dabei handelt es sich typischerweise um eine ein- oder beidseitige Signalanhebung im Temporallappen (Leypoldt et al., 2015a). Diese Veränderungen finden sich bei ca. 50-80% der Patienten mit LGI1-AK und ca. 66% der Patienten mit GABABR-AK (Weissert, 2014).

Einen interessanten Befund stellen die MS-typischen Herde dar. Titulaer et al. veröffentlichten eine Arbeit über die Überlappung von demyelinisierenden Syndromen und anti-NMDAR Enzephalitiden. Sie zeigten, dass einerseits Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis gleichzeitig oder getrennt eine demyelinisierende Erkrankung entwickeln können und andererseits Patienten mit einer demyelinisierenden Erkrankung zusätzlich von einer anti-NMDAR Enzephalitis betroffen sein können (Titulaer et al., 2014). In beiden Fällen können Symptome, die für das jeweilige Krankheitsbild untypisch sind, auf das Zusammenwirken von zwei verschiedenen Pathomechanismen hindeuten.

Auffälligkeiten in der cMRT werden zunehmend als Prognosefaktoren genutzt. So zeigten Malter et al., dass bei persistierenden LGI1-AK häufig eine bilaterale Hippocampusatrophie detektiert werden kann, die auf eine schlechte Prognose bezüglich kognitiver Defizite hindeutet (Malter et al., 2014).

Routine-MRT-Sequenzen, die bisher im klinischen Alltag genutzt werden, weisen nur bei ca. 50% der Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis bildmorphologische Auffälligkeiten auf, die meistens wenig ausgeprägt sind und sich zurückbilden können. (Dalmau et al., 2011; Finke et al., 2013). Dagegen zeigen neue diagnostische Verfahren der MRT-Bildgebung subtile Hinweise auf Entmarkungsprozesse und strukturelle Schäden im Hippocampus. Diese Schäden gehen mit Gedächtnisdefiziten einher und entscheiden über Langzeitfolgen der Enzephalitis (Finke et al., 2016). Zukünftig wird es vermutlich neue MRT Parameter geben, die prognostische Abschätzungen möglich machen (Heine et al., 2015).

In drei Fällen lagen Befunde einer zerebralen FDG-PET-CT-Untersuchung vor: dort zeigte sich in 2 Fällen mit NMDAR-AK ein Hypometabolismus – einmal temporal,

occipital sowie frontal; einmal rechts frontal – und in einem Fall mit LGI1-AK ein Hypermetabolismus links temporal.

Auch in der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Beobachtungen: während einige Wissenschaftler in PET-Untersuchungen an Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis einen kortikalen Hypometabolismus nachweisen konnten (Pillai et al., 2010), beschrieben andere einen subkortikalen Hypermetabolismus (Maeder-Ingvar et al., 2011).

5.2.5 Symptome

5.2.5.1 Art, Ausprägung und Konstellation der Symptome

Das Patientenkollektiv, das für die vorliegende Arbeit betrachtet wurde, lässt sich hinsichtlich seiner klinischen Präsentation in zwei Gruppen einteilen: eine Gruppe, die den typischen Merkmalen einer limbischen Enzephalitis entsprach – einem subakuten Beginn von progredienten mnestischen Störungen, neuropsychiatrischen Veränderungen und epileptischen Anfällen (Prüß, 2013) – und eine Gruppe, die eher unspezifische, nicht richtungsweisende Symptome präsentierte. Dabei handelte es sich zwar um die gleiche Art von Symptomen wie sie auch bei den Patienten mit einer typischen limbischen Enzephalitis vorkamen - kognitive Defizite, Beeinträchtigungen der Motorik, epileptische Anfälle oder psychiatrische Auffälligkeiten -; jedoch traten diese oft nur weniger ausgeprägt oder isoliert auf. Die Einteilung wurde in Zusammenschau von Anamnese und gesammelten Befunden getroffen und unterliegt einer subjektiven Komponente, da es keine klar definierten Kriterien für die Zuordnung der Patienten gibt

und die Auswertung der Anamnesen, die in Schriftform vorliegen, nicht standardisiert vorgenommen werden kann.

Zehn Patienten (55,6%) fallen in die erste Gruppe (8x NMDAR-AK, 2x LGI1-AK), acht Patienten (44,4%) in die zweite Gruppe (6x NMDAR-AK, 1x Kalium-Kanal-AK, 1x GABABR-AK).

Für die Gruppe mit typischen Charakteristika einer limbischen Enzephalitis (10 Patienten) lässt sich Folgendes beobachten:

- in allen Fällen AK-Nachweis vom Typ IgG im Liquor (in manchen Fällen auch zusätzlich andere AK-Subtypen und/oder AK im Serum; in einem Fall Ig-Typ unbekannt)
- geringeres Durchschnittsalter von 39,7 Jahren (Minimum 20; Maximum 74)
- geringere Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zum Therapiebeginn von durchschnittlich 4,4 Wochen (Minimum 1; Maximum 8)
- höhere Anzahl an Symptomen von durchschnittlich 6,1 (Minimum 2; Maximum 10)
- mehr Fälle mit Intensivaufenthalt (40%)
- besseres Outcome: 5 Fälle (55,5%) mit vollständiger Genesung, 1 Fall (11,1%) mit leichtem Defizit, 2 Fälle (22,2%) mit mittelschwerem Defizit, 1 Fall (11,1%) ohne Besserung (1 Fall mit unbekanntem Outcome)

Die Gruppe mit eher unspezifischen Symptomen (8 Patienten) weist dagegen folgende Merkmale auf:

- ein Fall mit IgG im Liquor; ein Fall mit IgM im Liquor; 6 Fälle mit AK nur im Serum (dabei alle Ig-Typen vertreten)
- höheres Durchschnittsalter von 61,8 Jahren (Minimum 44; Maximum 76)

- längere Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zum Therapiebeginn von durchschnittlich 43,3 Wochen (Minimum 4; Maximum 112)
- geringere Anzahl an Symptomen von durchschnittlich 5 (Minimum 2; Maximum 7)
- weniger Fälle mit Intensivaufenthalt (25%)
- schlechteres Outcome: 1 Fall (14,3%) mit vollständiger Genesung, 2 Fälle (28,6%) mit mittelschwerem Defizit, 4 Fälle (57,1%) ohne Besserung (1 Fall mit unbekanntem Outcome)

Gruppe 1 (10 Patienten; Patient Nummer 2, 3, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 16): <u>typische Präsentation einer limbischen Enzephalitis</u>	Gruppe 2 (8 Patienten; Patient Nummer 1, 4, 6, 8, 10, 15, 17,18): <u>unspezifische Symptome</u>
100% IgG im Liquor	12,5% IgG im Liquor
Durchschnittsalter 39,7 Jahre	Durchschnittsalter 61,8 Jahre
durchschnittliche Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zum Therapiebeginn 4,4 Wochen	durchschnittliche Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zum Therapiebeginn 43,3 Wochen
durchschnittlich 6,1 Symptome	durchschnittlich 5 Symptome
40% Intensivaufenthalt	25% Intensivaufenthalt
55,5% vollständige Genesung	14,3% vollständige Genesung
11,1% leichtes Defizit	0,0% leichtes Defizit
22,2% mittelschweres Defizit	28,6% mittelschweres Defizit
11,1% ohne Besserung	57,1% ohne Besserung

Tabelle 54: Gruppe 1: typische Präsentation einer limbischen Enzephalitis – Gruppe 2: unspezifische Symptome

Während NMDAR-AK vom Typ IgG im Liquor spezifisch für die anti-NMDAR Enzephalitis sind, wurden AK vom Typ IgA und IgM auch in Zusammenhang mit verschiedenen Demenzformen, leichten kognitiven Störungen oder dem Bild einer Schizophrenie beschrieben (Steiner et al., 2013; Doss et al., 2014). Für AK vom Typ IgA wurde in einer retrospektiven Studie ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Ovarialteratoms gefunden (Desestret et al., 2015).

Für das Krankheitsbild der anti-NMDAR Enzephalitis, erstmals 2007 beschrieben, wurden anfangs vorwiegend Fälle von jungen Frauen mit Ovarialteratom berichtet (Dalmau et al., 2007). In diesen Fällen zeichnete sich ein fast stereotyper klinischer Verlauf ab. So folgte einer Prodromalphase mit Abgeschlagenheit und Fieber ein schizophreniformes Syndrom mit Wahn, Halluzinationen, formalen Denkstörungen und schweren Verhaltensänderungen (Prüss et al., 2010; Dalmau et al., 2011). Anschließend setzte meist eine Phase reduzierter Aktivität mit mutistischen Zügen, fehlender Reaktion auf Ansprache und Stupor ein (Schimmel et al., 2009). In drei Viertel der Fälle kamen weitere neurologische Symptome hinzu wie epileptische Anfälle, orofaziale Dyskinesien oder Dystonien und für manche Patienten wurde aufgrund autonomer Dysregulation (Blutdruckkrisen, Asystolie, Schwitzen) und Hypoventilation eine neurologische Intensivtherapie erforderlich (Irani et al., 2010b; Dalmau et al., 2011). Zunehmend werden allerdings auch Fälle von Kindern und älteren Patienten beiderlei Geschlechts berichtet, die in ihrer klinischen Präsentation abweichen und seltener mit einem Teratom assoziiert sind (Florance et al., 2009; Irani et al., 2010b; Titulaer et al., 2013b).

Fünf der Patienten des untersuchten Kollektivs fallen in das klassische Schema „junge Frau mit anti-NMDAR Enzephalitis“. Dabei wiesen drei Patientinnen den beschriebenen stereotypen klinischen Verlauf auf und mussten zwischenzeitlich

intensivmedizinisch betreut werden; bei den beiden anderen dominierten psychiatrische Auffälligkeiten und kognitive Defizite. In drei der fünf Fälle wurde ein Ovarialteratom nachgewiesen. Alle fünf Patientinnen wurden schnell diagnostiziert und therapiert (durchschnittlicher Therapiebeginn innerhalb von 3,6 Wochen; Minimum 1; Maximum 8). Bei vier der Patientinnen trat eine vollständige Genesung ein, in einem Fall blieb nur ein leichtes neurologisches Defizit zurück.

Zusammenfassend deuten die Beobachtungen darauf hin, dass diejenigen Patienten, die typische Merkmale einer limbischen Enzephalitis erfüllten, - logischerweise – früher diagnostiziert wurden. Ein weiterer entscheidender Faktor für eine schnelle Diagnosefindung schien in der Ausprägung der Symptomatik zu liegen. So führte eine schwerere und akutere Symptomatik zu einer schnelleren Diagnose. Letztendlich wurden diejenigen Patienten, die anfangs schwer betroffen waren, schnell diagnostiziert und therapiert und zeigten infolgedessen meist ein gutes Outcome. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit unspezifischen Symptomen und oft schleichendem Verlauf erst spät die richtige Diagnose gestellt. Sie zeigten dann zwar den gesamten Krankheitsverlauf über weniger schwere Symptome, oft trat nach verzögertem Beginn der Therapiemaßnahmen allerdings auch keine Besserung der Symptomatik ein.

5.2.5.2 Hyponatriämie bei LGI1-AK und Prodromalphase bei NMDAR-AK

Bei einer Patientin mit anti-Kalium-Kanal-AK lag eine Elektrolytentgleisung mit Hyponatriämie (114 mmol/l) und Hypokaliämie (3,0 mmol/l) vor.

Eine Hyponatriämie wurde bei 30-100% der Patienten mit AK gegen den VGKC-Komplex im Serum nachgewiesen (Vincent et al., 2004; Geschwind et al., 2008; Graus et al., 2010) und kann somit in einigen Fällen als diagnostischer Wegweiser dienen.

In zwei Fällen mit NMDAR-AK wurde das Auftreten von Infektzeichen beschrieben, welche sich jeweils einige Tage vor denjenigen Symptomen manifestierten, die schließlich zur Einweisung in das Krankenhaus führten (Infekt mit Pusteln am ganzen Körper, einwöchiger grippaler Infekt mit Schwindel und Fieber).

Dalmau et al. beschrieben in 70% der Fälle mit anti-NMDAR Enzephalitis ein Prodromalstadium mit Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Infekten des oberen Respirationstraktes (Dalmau et al., 2008). Diese Beobachtung stützt die Theorie einer vorausgehenden viralen Infektion, die zu einer Triggerung des Immunsystems führt, wie es schon für Herpes- (Prüss et al., 2012) und Varizella zoster-Viren (Schabitz et al., 2014) beschrieben wurde.

5.2.6 Relevanz der AK-Isotypen IgA und IgM sowie des alleinigen AK-Nachweises im Serum

11 der Patienten wiesen AK vom Typ IgG im Liquor auf. Bei 7 Patienten wurden IgG-AK nur im Serum nachgewiesen oder es lagen AK vom Typ IgA und/oder IgM vor.

10 Patienten aus der Gruppe der 11 Patienten mit IgG-AK im Liquor präsentierten das typische Krankheitsbild einer limbischen Enzephalitis; die anderen 8 Patienten zeigten eher unspezifische Symptome.

Die Relevanz der AK-Isotypen IgA und IgM sowie des alleinigen AK-Nachweises im Serum ist noch nicht vollständig geklärt.

Leyboldt et al. postulieren, dass AK immer im Liquor und im Serum getestet werden sollen, da bei der alleinigen Testung im Serum falsch positive und falsch negative Ergebnisse beobachtet wurden. In einer Studie konnten bei 14% der Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis keine AK im Serum detektiert werden, während in allen Fällen AK im Liquor nachweisbar waren (Leyboldt et al., 2015a).

Hammer et al. führten eine Studie an 2817 Personen durch, darunter 1325 gesunde Kontrollpersonen und 1492 Patienten mit Schizophrenie, Parkinson oder affektiven Störungen. Bei 10,5% aller Untersuchten (Patienten und Gesunde) wurden im Serum NMDAR-AK vom Typ IgA oder IgM nachgewiesen, bei nur 0,6% AK vom Typ IgG (Hammer et al., 2013). Das Ergebnis dieser Studie spricht also eher gegen eine klinische Relevanz von IgA- und IgM-AK im Serum, da sie in gleicher Häufigkeit bei Gesunden und neuropsychiatrischen Patienten gefunden wurden.

Die meisten atypischen klinischen Assoziationen von AK gegen neuronale Oberflächenstrukturen – z. B. NMDAR-AK bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder Schizophrenie (Zandi et al., 2011; Mackay et al., 2012; Steiner et al., 2013) – wurden bei Patienten beschrieben, bei denen AK entweder nur im Serum getestet wurden oder der AK-Nachweis im Liquor negativ war.

Für eine mögliche Beteiligung von NMDAR-AK am Krankheitsbild der Schizophrenie spricht die Tatsache, dass NMDAR-Antagonisten ein klinisches Syndrom hervorrufen, das dem der Schizophrenie stark ähnelt. Während die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie lange Zeit führend war, stellt die Hypofunktion des NMDA-Rezeptorsystems eine Alternative dar, die Pathomechanismen der Schizophrenie zu

erklären (Baldrige and Bessen, 1990). Es wäre denkbar, dass bei einem Teil der Schizophrenie-Patienten die Unterfunktion des NMDA-Rezeptorsystems auf das Vorhandensein von AK zurückzuführen ist, während bei dem anderen Teil nicht-immunologisch-vermittelte Mechanismen ursächlich sind. Hier liegt die Herausforderung darin, diejenigen Patienten herauszufinden, die von einer Immuntherapie profitieren.

Im Gegensatz zu Hammer et al. fanden Doss et al. einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von IgM- und IgA-AK im Serum von Gesunden und Demenzpatienten. Doss et al. fanden bei 16,1% von 286 Demenzpatienten NMDAR-AK im Serum (9,5% IgM, 4,9% IgA, 1,7% IgG) und nur bei 2,8% von 217 gesunden Kontrollpersonen (1,9% IgM, 0,9% IgA). Im Liquor waren sowohl bei Demenzpatienten als auch bei Gesunden selten AK nachweisbar.

Außerdem scheint die Integrität der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle zu spielen. Levin et al. testeten Alzheimer-Patienten, Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen und gesunde Kontrollpersonen auf das Vorliegen autoreaktiver AK gegen neuronales Gewebe im Serum. Diese waren in 92% aller getesteten Seren nachweisbar. Während die Blut-Hirn-Schranke bei den gesunden Kontrollpersonen intakt war, lag bei den meisten Alzheimer-Patienten eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vor (Levin et al., 2010). Hammer et al. fanden heraus, dass seropositive Schizophrenie-Patienten, deren Anamnese auf eine zumindest vorübergehende Störung der Blut-Hirn-Schranke schließen ließ, stärkere neurologische Auffälligkeiten zeigten als seronegative Patienten mit einer vergleichbaren Anamnese. Folglich scheint die klinische Signifikanz der AK von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke abzuhängen (Hammer et al., 2013).

Weiterhin scheint das Epitop, gegen das sich NMDAR-AK richten, relevant zu sein. Steiner et al. wies AK gegen NR1a/NR2b bei Patienten mit Schizophrenie und Major

Depression nach, während AK alleine gegen NR1a nur bei Patienten mit einer anti-NMDAR Enzephalitis nachgewiesen wurden (Steiner et al., 2013).

Levite beschrieb in einer Arbeit die verschiedenen Typen von Glutamatrezeptor-AK, die bisher bei Patienten mit neurologischen, psychiatrischen und autoimmunen Erkrankungen nachgewiesen wurden. NMDA-NR2-AK waren bei Epilepsien, SLE, Gedächtnisdefiziten und Depression bei Sjörgen Syndrom, Schlaganfallpatienten, paraneoplastischen Enzephalitiden und Manien nachweisbar; NMDA-NR1-AK bei anti-NMDAR-Enzephalitis; NMDA-NR1/NR2-AK bei Herpes simplex-Enzephalitis, langsam progredienten kognitiven Störungen und Schizophrenien (Levite, 2014).

In zukünftigen Studien sollten die Effekte der AK-Subtypen IgG, IgA und IgM sowie deren Epitopspezifität weiter erforscht werden. Darüber hinaus sollte die AK-Testung immer sowohl im Liquor als auch im Serum vorgenommen werden und die Rolle der Blut-Hirn-Schranke weiter untersucht werden.

5.2.7 Neuropsychologie

Die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit lag bei einem (7,1%) Patienten im gut durchschnittlichen Bereich, bei 4 (28,6%) Patienten im schwach-normalen Bereich, bei 6 (42,9%) Patienten im grenzwertigen Bereich und bei 3 (21,4%) Patienten im defizitären Bereich.

Die Auswertung der neuropsychologischen Testergebnisse macht deutlich, dass kognitive Defizite bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis weit verbreitet sind. 17 der 18 Patienten wiesen kognitive Defizite auf, wobei auch bei dem Patienten mit gut-

durchschnittlichen Leistungen anhand anamnestischer Angaben davon auszugehen ist, dass sein prämorbidestes Leistungsniveau über dem des getesteten lag.

Die Defizite des untersuchten Patientenkollektivs betrafen alle kognitiven Funktionsbereiche: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, Visuoperzeption und Visuokonstruktion, Problemlösen und Sprache, Exekutive Funktionen. Dabei variierten die kognitiven Leistungsprofile zwischen den einzelnen Patienten stark.

Trotz der großen Relevanz kognitiver Defizite für den Alltag von Patienten wurde dieses Gebiet bislang noch wenig erforscht. Die Literatur bietet nur wenige Fallbeschreibungen mit einer detaillierten Analyse neuropsychologischer Funktionen bei Patienten mit Autoimmunenenzephalitis.

Gross et al. schilderten 2 Fälle von Patienten mit AK gegen den VGKC-Komplex, die noch Monate nach ihrer scheinbaren Genesung kognitive Defizite aufwiesen, die vornehmlich das Gedächtnis und Exekutive Funktionen betrafen (Gross et al., 2016).

Hinkle et al. konnten bei drei Jugendlichen mit anti-NMDAR Enzephalitis 12 Monate nach der akuten Krankheitsphase Defizite in Sprache und Gedächtnis sowie in Exekutiven Funktionen nachweisen, wobei sich alle drei Patientinnen subjektiv nicht beeinträchtigt fühlten (Hinkle et al., 2016).

Loughan et al. beschrieben den Fall eines Mannes mit NMDAR-AK, der 6 Monate nach Diagnosestellung über kognitive Beeinträchtigungen klagte. Eine anschließende neuropsychologische Testung detektierte leichte Defizite in Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Wortflüssigkeit und Exekutiven Funktionen, vereinbar mit einer frontalen Dysfunktion (Loughan et al., 2016).

Butler et al. führten eine Studie an 19 Patienten mit AK gegen den VGKC-Komplex durch (Butler et al., 2014). Vor Beginn der Immuntherapie wies die Gruppe signifikante Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutiven Funktionen auf, während Sprache und Visuoperzeption intakt waren. Nach der Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung im kognitiven Leistungsprofil der Patienten; kognitive Defizite waren nur noch auf das Gedächtnis beschränkt.

Vahter et al. beschrieben den Fall einer Frau mit anti-NMDAR Enzephalitis, die im akuten Krankheitsstadium erhebliche kognitive Defizite aufwies, vor allem von verbalem Gedächtnis und Exekutiven Funktionen. Während sich die neurologischen Symptome zurückbildeten, hielten signifikante kognitive Defizite bis zu einer Testung an Tag 246 an und leichte Defizite waren selbst an Tag 608 nach Symptombeginn noch nachweisbar. Am meisten beeinträchtigt zeigte sich in den Folgeuntersuchungen das verbale Gedächtnis (Vahter et al., 2014).

Martin-Monzon et al. zeigten bei einer Patientin mit anti-NMDAR Enzephalitis und starken atrophischen Veränderungen des Gehirns positive Effekte einer Neurorehabilitation. Sie wiesen nach, dass kognitives Training, vermutlich durch Induktion struktureller und funktioneller Plastizität, zu einer Rückbildung kognitiver Defizite führt (Martín-Monzón et al., 2012).

Bislang wurde der kognitiven Beeinträchtigung von Patienten mit Autoimmunenenzephalitis wenig Beachtung geschenkt. Einerseits liegt es wohl an der noch relativ neuen Entdeckung dieser Gruppe der Autoimmunenenzephalitiden, andererseits ist es wohl der Tatsache geschuldet, dass kognitive Defizite weniger greifbar sind als offensichtliche physische Beeinträchtigungen. Die Beobachtungen publizierter Fälle deuten darauf hin, dass kognitive Defizite noch lange nach dem Verschwinden neurologischer Störungen bestehen können, dass die Rückbildung

kognitiver Beeinträchtigungen über viele Monate hinweg anhalten kann und dass dieser Vorgang durch gezielte Rehabilitationsmaßnahmen gefördert werden kann.

5.2.8 Outcome und Prognosefaktoren

Bei 6 (37,5%) Patienten trat eine vollständige Genesung ein. Bei einer (6,3%) Patientin blieb ein leichtes neurologisches Defizit zurück. Bei 4 (25,0%) Patienten zeigte sich tendenziell eine Besserung der Symptomatik, mittelschwere Defizite blieben allerdings bestehen. Bei 5 (31,3%) Patienten blieb die Symptomatik weitgehend gleich. Teilweise wurde eine vorübergehende Besserung der Beschwerden beschrieben, welche jedoch nicht dauerhaft anhielt.

Hier muss berücksichtigt werden, dass in manchen Fällen nicht klar unterschieden werden konnte, ob für persistierende Beschwerden die Autoimmunenzephalitis oder aber Komorbiditäten - wie ein Bronchial-Ca oder andere neurologische Nebenerkrankungen - ursächlich waren.

Die Prognose der Autoimmunenzephalitiden ist abhängig vom AK-Typ und, bei paraneoplastischer Genese, von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung. In einigen Fällen ist primär die Prognose der Tumorerkrankung entscheidend und nicht die des paraneoplastischen Syndroms. Angesichts der oft schweren Symptomatik im akuten Krankheitsstadium geht die anti-NMDAR Enzephalitis mit einer guten Prognose einher: 75% der Patienten erholen sich fast vollständig von der Erkrankung, 25% behalten ein schweres Defizit oder sterben. Basierend auf einer Studie an 360 Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis liegt die Mortalität bei etwa 4% (Dalmau et al., 2011).

Die Auswertung der Daten zeigt eine Korrelation von höherem Alter mit schlechterem Outcome ($p = 0,011$) sowie eine Korrelation von späterer Therapieeinleitung mit schlechterem Outcome ($p = 0,006$).

Dem nach der Bonferroni-Methode adjustierten Signifikanzniveau von 0,0056 kann keiner der ermittelten p -Werte standhalten. Die Bonferroni-Korrektur wurde angewendet, da bei der Durchführung mehrerer Signifikanztests mit denselben Daten die Wahrscheinlichkeit, einen zufälligen Zusammenhang zu entdecken (Fehler 1. Art), steigt. Aufgrund ihrer konservativen und strengen Vorgehensweise gerät die Bonferroni-Methode häufig in Kritik. Mit der Adjustierung des Signifikanzniveaus steigt - bei kleiner werdendem Fehler 1. Art - gleichzeitig der Fehler 2. Art, nämlich die Wahrscheinlichkeit, dass ein tatsächlich vorhandener Effekt nicht entdeckt wird. In vorliegender Arbeit wurde die Korrelation von neun Variablen mit dem Outcome getestet. Hätte man sich auf weniger Variablen beschränkt, beispielsweise indem man Variablen ausgeschlossen hätte, die aufgrund der geringen Fallzahl weniger aussagekräftig sind, hätte man statistisch signifikante Ergebnisse erhalten, die eine Korrelation von geringerem Alter mit besserem Outcome sowie von früherem Therapiebeginn mit besserem Outcome zeigen. In Anbetracht dessen sollten die entdeckten Zusammenhänge also durchaus Beachtung finden. Zudem decken sie sich mit den Beobachtungen anderer Wissenschaftler und bestärken die Hypothese, dass ein gutes Outcome mit einem frühen Therapiebeginn korreliert (Dalmau et al., 2008; Finke et al., 2012; Shin et al., 2013; Gresa-Arribas et al., 2014).

Für Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis, die über 45 Jahre alt sind, konnte gezeigt werden, dass ihre Symptome zwar weniger stark ausgeprägt sind, ihr Outcome allerdings schlechter ist als das jüngerer Patienten. Häufig wurden Patienten dieser Altersgruppe später diagnostiziert und therapiert als jüngere Patienten. Hier könnte also

wieder der positive Effekt einer frühen Therapie eine Rolle spielen (Titulaer et al., 2013b).

33,3% (6) der Patienten benötigten während ihres Krankheitsverlaufs intensivmedizinische Betreuung; 66,7% (12) mussten nicht auf der Intensivstation behandelt werden.

Titulaer et al. konnten die Notwendigkeit einer intensivtherapeutischen Behandlung als unabhängigen Risikofaktor bei Patienten mit anti-NMDAR Enzephalitis herausarbeiten (Titulaer et al., 2013a). Die Argumentation stützt sich auf die schwerere Symptomatik von Patienten, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, und die Komplikationen, die unvermeidbar mit einem Intensivaufenthalt einhergehen (Infektionen, Gefäßverletzungen, Pneumothorax, Immobilisation).

Am untersuchten Patientenkollektiv konnte ein Intensivaufenthalt nicht mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht werden. Hier könnte möglicherweise wieder der positive Effekt eines frühen Therapiebeginns überwiegen, da Patienten mit schwerer Symptomatik, die eine intensivmedizinische Betreuung nötig machte, früher diagnostiziert wurden.

5.3 Methodische Stärken und Schwächen

Eine Schwäche der Studie liegt darin, dass die Anzahl von 18 Patienten nur begrenzt repräsentative Aussagen zulässt. Hier kommt hinzu, dass es sich bei den 18 Patienten um ein heterogenes Patientenkollektiv handelt. Es setzt sich zusammen aus 14 Patienten mit NMDAR-AK, 2 Patienten mit LGI1-AK, einer Patientin mit Kalium-Kanal-AK und

einem Patienten mit GABABR-AK. Unabhängig vom AK-Typ wird das Patientenkollektiv nochmals unterteilt in 11 Patienten, die die für eine Autoimmunenzephalitis spezifischen AK vom Typ IgG im Liquor aufweisen, und 7 Patienten mit einem alleinigen IgG-AK-Nachweis im Serum oder dem Nachweis von IgA- und/oder IgM-AK. Allerdings gewährt die Heterogenität des Patientenkollektivs einen breiten Einblick in das Krankheitsbild der Autoimmunenzephalitiden und fördert die Aufmerksamkeit, bei verschiedenen Symptomkonstellationen an ein Zusammenspiel von Immunsystem und Nervensystem zu denken.

Ein Großteil der Daten – alle, die vor Oktober 2013 erhoben wurden - wurde retrospektiv analysiert. Damit sind sie mit den erkenntnistheoretischen Nachteilen des retrospektiven Studiendesigns behaftet. So können die gewonnenen Erkenntnisse nur zur Erstellung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern, jedoch können sie keine anerkannten Beweise liefern. Die Richtung eines Kausalzusammenhangs kann nicht endgültig geklärt werden. Zudem muss man bei der Interpretation von Kausalzusammenhängen berücksichtigen, dass mögliche Confounder die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. So könnte das Outcome nicht vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängen, sondern von einer dritten, nicht erfassten Variable beeinflusst worden sein. Eine weitere potentielle Fehlerquelle liegt darin, dass auf alte Unterlagen zurückgegriffen wurde, in denen bestimmte Daten nicht oder nur unzuverlässig festgehalten wurden. Außerdem geht mit dem retrospektiven Studiendesign einher, dass kein Bezugspunkt, wie z. B. das Einsetzen von Symptomen, festgelegt wurde, von dem aus in vorgegebenen Intervallen die Erhebung von Befunden oder die Beurteilung des Outcomes erfolgt wäre. Demzufolge stammen Befunde von Liquor-, EEG- und MRT-Untersuchungen sowie der neuropsychologischen Testung aus verschiedenen Krankheitsstadien und sind nur eingeschränkt vergleichbar.

Die Durchführung und Auswertung der Neuropsychologischen Testbatterie stellt hingegen ein standardisiertes Verfahren dar. Die Verwendung der z-Werte setzt das untersuchte Patientenkollektiv mit einer Normstichprobe Gleichaltriger in Bezug und schaltet damit einen wichtigen Confounder, nämlich das Alter, aus.

Für die Klassifizierung des Outcomes wurden Angaben aus Arztbriefen herangezogen, die in Schriftform und nicht immer ganz vollständig vorlagen. Es gab also keine klar definierten Kriterien anhand derer die Einteilung des Outcomes vorgenommen wurde.

Die anamnestischen Angaben der Patienten oder Angehörigen über den Zeitpunkt des Symptombeginns waren oft nur vage formuliert; folglich liegt hier eine potentielle Fehlerquelle für die erhobene Zeitspanne von ersten Symptomen bis zum Therapiebeginn.

Drei der Patienten wurden nicht in der Neurologischen Abteilung der Universität Regensburg diagnostiziert, sodass nur wenige Informationen über den Krankheitsbeginn vorlagen. Zudem waren manche Patienten im Krankheitsverlauf in anderen Kliniken vorstellig; auch in diesen Fällen standen auswärtige Befunde nur begrenzt zur Verfügung.

Letztendlich konnte trotz methodischer Schwachpunkte eine Vielzahl an Merkmalen herausgearbeitet und ein umfassendes Bild des Patientenkollektivs geschaffen werden, wohingegen randomisierte kontrollierte Studien, die als Goldstandard des Studiendesigns gelten, zwar eindeutige Aussagen liefern und Kausalitäten belegen können, jedoch aus Gründen der Durchführbarkeit oft nur ein Merkmal untersuchen.

5.4 Ausblick und Anregung für weitere Forschung

Die Entdeckung der Autoimmunenzephalitiden hat in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel in der Diagnose und Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen geführt. Trotz zahlreicher neuer Erkenntnisse über die Interaktion von Immunsystem und Nervensystem bleiben jedoch viele Fragen immer noch ungeklärt.

Wie es auch in vorliegender Arbeit der Fall ist, können wissenschaftliche Arbeiten häufig nur auf die Beobachtungen weniger Patienten zurückgreifen, da die Fallzahlen pro Therapiezentrum relativ gering sind. Zukünftig müssen die Fallzahlen größer werden, beispielsweise indem sich mehrere Zentren für gemeinsame Projekte zusammenschließen.

Bislang am besten erforscht ist die anti-NMDAR Enzephalitis. Inwieweit sich diese Erkenntnisse auf andere Autoimmunenzephalitiden übertragen lassen, ist allerdings fraglich, da sich die verschiedenen Enzephalitisformen sowohl in Struktur und Funktion der Zielantigene als auch in ihrer klinischen Präsentation unterscheiden.

Um grundlegende Pathomechanismen zu eruieren und um die Wirksamkeit von Medikamenten zu erproben, ist die Etablierung neuer Tiermodelle notwendig. Zudem sollten die T- und B-Zell-Antworten gegenüber neuronalen Antigenen analysiert werden. Bisher ist unbekannt, wie und wo die immunologische Antwort initiiert wird und welche Reaktionskaskaden nachfolgend ablaufen. Es wäre denkbar, dass sich durch deren Entschlüsselung Möglichkeiten zur zielgerichteten Immunmodulation ergeben.

Zur Optimierung der Therapiemaßnahmen von Autoimmunenzephalitiden sollten in Zukunft prospektive randomisierte Medikamentenstudien durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten Pathomechanismen weiter erforscht werden, um neue Therapieansätze zu

schaffen. Möglicherweise können synaptische Mechanismen, die von Autoantikörpern induziert werden, medikamentös kompensiert werden.

Außerdem sollten die Relevanz der AK-Subtypen und des alleinigen AK-Nachweises im Serum, die Epitopspezifität sowie die Rolle der Blut-Hirn-Schranke weiter erforscht werden. Hier gilt es, immunologisch-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems als solche zu erkennen und diejenigen Patienten herauszufinden, die von einer Immuntherapie profitieren.

Neuropsychologische Veränderungen von Patienten mit Enzephalitis werden in Zukunft vermutlich zunehmend Beachtung finden. Durch die neuropsychologische Testung können funktionelle Schäden des Gehirns detektiert werden. Kognitive Defizite beeinflussen maßgeblich das Leben von Patienten – privat und beruflich –, sodass Konzepte entwickelt werden sollten, diesen durch kognitives Training entgegenzuwirken.

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde eine neue Untergruppe der limbischen Enzephalitis, die Autoimmunenzephalitis mit AK gegen neuronale Oberflächenstrukturen, entdeckt. Diese weist, abhängig vom zugrunde liegenden AK, eine gute Prognose und eine heterogene Tumorwahrscheinlichkeit (10-80%) auf. Die limbische Enzephalitis ist klinisch durch ein heterogenes Krankheitsbild mit subakutem Beginn von neuropsychiatrischen Veränderungen, epileptischen Anfällen und Gedächtnisstörungen charakterisiert. Schon länger bekannt sind die Autoimmunenzephalitiden mit AK gegen

intrazelluläre Antigene, die in über 95% paraneoplastisch auftreten und mit einer schlechten Prognose einhergehen. Während bei Autoimmunenzephalitiden mit AK gegen intrazelluläre Antigene zytotoxische T-Zellen pathophysiologisch relevant sind und nicht die AK selbst, wirken AK gegen extrazelluläre Antigene direkt pathogen.

Diagnostisch wegweisend sind eine erhöhte Zellzahl und oligoklonale Banden im Liquor, temporomesiale FLAIR/T2-Signalanhebungen in der cMRT sowie Veränderungen im EEG im Sinne einer fokal oder diffus verlangsamten oder epileptischen Aktivität. Zudem können bestimmte klinische Konstellationen auf einen spezifischen AK hinweisen. So deuten beispielsweise FBDS und eine Hyponatriämie auf LGI1-AK hin, während ein EEG-Muster mit Beta-Delta-Komplexen (extreme delta brush) eine anti-NMDAR Enzephalitis vermuten lässt.

Hinsichtlich zu bevorzugender Therapien liegt bislang noch wenig belastbare Evidenz vor. Initial erhalten Patienten Glukokortikoide, Immunglobuline oder Plasmapherese als first line-Therapie; Rituximab oder Cyclophosphamid gelten als Maßnahmen der second line-Therapie. Bei Nachweis einer Neoplasie wird diese behandelt.

Ziel der Arbeit war es, Symptome, diagnostische Befunde und Therapiemaßnahmen der Autoimmunenzephalitis mit AK gegen extrazelluläre Proteine anhand von 18 Patienten zu analysieren, die in den Jahren von 2007 bis 2014 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg in Behandlung waren. Dabei handelte es sich um 14 Patienten mit NMDAR-AK, 2 Patienten mit LGI1-AK, eine Patientin mit Kalium-Kanal-AK und einen Patienten mit GABABR-AK. Zusätzlich wurden mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome untersucht, die Relevanz der AK-Isotypen IgA und IgM sowie eines alleinigen AK-Nachweises im Serum in Augenschein genommen und die kognitiven Leistungs- bzw. Defizitprofile der Patienten analysiert.

Die Auswertung der Daten zeigt einen Zusammenhang zwischen früherem Therapiebeginn und geringerem Alter mit einem besseren Outcome. Ältere Patienten präsentierten oft untypische Symptome und wurden infolgedessen später diagnostiziert und therapiert, sodass möglicherweise auch hier der Therapiebeginn der entscheidende Faktor ist. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob das Outcome neben dem Therapiebeginn auch vom Alter abhängig ist. Dass eine frühe und ausreichend aggressive Immuntherapie entscheidend für die Prognose ist, konnte auch von anderen Wissenschaftlern nachgewiesen werden und durch die Resultate der vorliegenden Arbeit nochmals bestärkt werden. Neuropsychiatrische Auffälligkeiten, kognitive Defizite und epileptische Anfälle sollten deshalb unbedingt an eine Autoimmunenzephalitis denken lassen, auch wenn die Symptomatik eher mild ausgeprägt ist oder Symptome isoliert auftreten, um bei Vorliegen einer Enzephalitis eine frühzeitige Diagnose herbeizuführen. Viele Betroffene werden noch immer nicht oder erst spät richtig diagnostiziert und erleiden chronische Verläufe mit bleibenden neurologischen Schäden, obwohl selbst nach schweren Verläufen bei früher und adäquater Therapie die Chancen für eine Erholung gut sind.

Patienten mit Nachweis der AK-Isotypen IgM und IgA oder alleinigem AK-Nachweis im Serum zeigten eher unspezifische Symptome. Man konnte bereits bei einer Vielzahl neuropsychiatrischer Erkrankungen – u.a. bei Epilepsien, neurodegenerativen Erkrankungen oder Psychosen -, aber auch bei gesunden Kontrollpersonen eine solche Befundkonstellation nachweisen. Es ist denkbar, dass AK bei einem Teil der Patienten pathophysiologisch relevant sind und dass eine Störung der Blut-Hirn-Schranke eine Rolle spielt. Hier liegt die Herausforderung darin, diejenigen Patienten zu erkennen, deren Erkrankung eine immunologisch-vermittelte und damit behandelbare Ätiologie zugrunde liegt.

In der neuropsychologischen Testung wurden bei 17 der 18 Patienten kognitive Defizite nachgewiesen, wobei alle kognitiven Funktionssysteme betroffen waren und die kognitiven Leistungsprofile der einzelnen Patienten stark variierten. In Zukunft sollten kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis mehr Beachtung finden, da sie weit verbreitet sind und das Leben der Patienten nach der akuten Krankheitsphase auf individueller wie auf gesellschaftlicher Ebene negativ beeinflussen. Es sollte angestrebt werden, weitere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Neuropsychologie zu gewinnen und die Anwendung neuropsychologischer Rehabilitationsmaßnahmen zu etablieren, um kognitiven Defiziten entgegenwirken zu können.

7 Literaturverzeichnis

Adang, L.A., Lynch, D.R., and Panzer, J.A. (2014). Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis is seasonal. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 921-925.

Alamowitch, S., Graus, F., Uchuya, M., Reñé, R., Bescansa, E., and Delattre, J.Y. (1997). Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 120, 923-928.

Ances, B.M., Vitaliani, R., Taylor, R.A., Liebeskind, D.S., Voloschin, A., Houghton, D.J., Galetta, S.L., Dichter, M., Alavi, A., and Rosenfeld, M.R., et al. (2005). Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 128, 1764-1777.

Armangue, T., Leypoldt, F., Malaga, I., Raspall-Chaure, M., Marti, I., Nichter, C., Pugh, J., Vicente-Rasoamalala, M., Lafuente-Hidalgo, M., and Macaya, A., et al. (2014). Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75, 317-323.

Armangue, T., Moris, G., Cantarin-Extremera, V., Conde, C.E., Rostasy, K., Erro, M.E., Portilla-Cuenca, J.C., Turon-Vinas, E., Malaga, I., and Munoz-Cabello, B., et al. (2015). Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 85, 1736-1743.

Armangue, T., Petit-Pedrol, M., and Dalmau, J. (2012). Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 27, 1460-1469.

Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J., and Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsych Soc* 7, 586-596.

Baldrige, E.B., and Bessen, H.A. (1990). Phencyclidine. *Emerg Med Clin North Am* 8, 541-550.

Barry, H., Hardiman, O., Healy, D.G., Keogan, M., Moroney, J., Molnar, P.P., Cotter, D.R., and Murphy, K.C. (2011). Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Brit J Psychiat* 199, 508-509.

Belforte, J.E., Zsiros, V., Sklar, E.R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., Quinlan, E.M., and Nakazawa, K. (2010). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci* 13, 76-83.

Bien, C.G., Vincent, A., Barnett, M.H., Becker, A.J., Blumcke, I., Graus, F., Jellinger, K.A., Reuss, D.E., Ribalta, T., and Schlegel, J., et al. (2012). Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 135, 1622-1638.

Boronat, A., Gelfand, J.M., Gresa-Arribas, N., Jeong, H.-Y., Walsh, M., Roberts, K., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., and Graus, F., et al. (2013). Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 73, 120-128.

Brilot, F., Dale, R.C., Selter, R.C., Grummel, V., Kalluri, S.R., Aslam, M., Busch, V., Zhou, D., Cepok, S., and Hemmer, B. (2009). Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 66, 833-842.

Brown, J.W.L., Martin, P.J., Thorpe, J.W., Michell, A.W., Coles, A.J., Cox, A.L., Vincent, A., and Zandi, M.S. (2014). Long-term remission with rituximab in refractory leucine-rich glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *J Neuroimmunol* 271, 66-68.

Butler, C.R., Miller, T.D., Kaur, M.S., Baker, I.W., Boothroyd, G.D., Illman, N.A., Rosenthal, C.R., Vincent, A., and Buckley, C.J. (2014). Persistent anterograde amnesia

following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex. *J Neurol Neurosurg Ps* 85, 387-391.

Byrne, S., McCoy, B., Lynch, B., Webb, D., and King, M.D. (2014). Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis? *Dev Med Child Neurol* 56, 794-796.

Byrne, S., Walsh, C., Hacoheh, Y., Muscal, E., Jankovic, J., Stocco, A., Dale, R.C., Vincent, A., Lim, M., and King, M. (2015). Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2, e130.

Carvajal-González, A., Leite, M.I., Waters, P., Woodhall, M., Coutinho, E., Balint, B., Lang, B., Pettingill, P., Carr, A., and Sheerin, U.-M., et al. (2014). Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 137, 2178-2192.

Christgau, S., Aanstoot, H.J., Schierbeck, H., Begley, K., Tullin, S., Hejnaes, K., and Baekkeskov, S. (1992). Membrane anchoring of the autoantigen GAD65 to microvesicles in pancreatic beta-cells by palmitoylation in the NH₂-terminal domain. *J Cell Biol* 118, 309-320.

Dahm, L., Ott, C., Steiner, J., Stepniak, B., Teegen, B., Saschenbrecker, S., Hammer, C., Borowski, K., Begemann, M., and Lemke, S., et al. (2014). Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 76, 82-94.

Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S.K., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., and Lynch, D.R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7, 1091-1098.

- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R., and Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10, 63-74.
- Dalmau, J., Tuzun, E., Wu, H.-y., Masjuan, J., Rossi, J.E., Voloschin, A., Baehring, J.M., Shimazaki, H., Koide, R., and King, D., et al. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61, 25-36.
- Darnell, R.B., and Posner, J.B. (2003). Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *New Engl J Med* 349, 1543-1554.
- Demakis, G.J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *J Clin Exp Neuropsychol* 26, 441-450.
- Desestret, V., Chefdeville, A., Viaccoz, A., Bost, C., Ducray, F., Picard, G., Rogemond, V., Chaffois, M.-O., Blanc, C., and Bardel, C., et al. (2015). CSF IgA NMDAR antibodies are potential biomarkers for teratomas in anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2, e166.
- Doss, S., Wandinger, K.-P., Hyman, B.T., Panzer, J.A., Synofzik, M., Dickerson, B., Mollenhauer, B., Scherzer, C.R., Iverson, A.J., and Finke, C., et al. (2014). High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 822-832.
- Finke, C., Kopp, U.A., Pajkert, A., Behrens, J.R., Leypoldt, F., Wuerfel, J.T., Ploner, C.J., Pruss, H., and Paul, F. (2016). Structural Hippocampal Damage Following Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Biol Psychiat* 79, 727-734.

Finke, C., Kopp, U.A., Prüss, H., Dalmau, J., Wandinger, K.-P., and Ploner, C.J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 195-198.

Finke, C., Kopp, U.A., Scheel, M., Pech, L.-M., Soemmer, C., Schlichting, J., Leyboldt, F., Brandt, A.U., Wuerfel, J., and Probst, C., et al. (2013). Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 74, 284-296.

Fleischmann, R., Pruss, H., Rosche, B., Bahnemann, M., Gelderblom, H., Deuschle, K., Harms, L., Kopp, U., and Ruprecht, K. (2015). Severe cognitive impairment associated with intrathecal antibodies to the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor in a patient with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 72, 96-99.

Florance, N.R., Davis, R.L., Lam, C., Szperka, C., Zhou, L., Ahmad, S., Campen, C.J., Moss, H., Peter, N., and Gleichman, A.J., et al. (2009). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66, 11-18.

Gabilondo, I., Saiz, A., Galan, L., Gonzalez, V., Jadraque, R., Sabater, L., Sans, A., Sempere, A., Vela, A., and Villalobos, F., et al. (2011). Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77, 996-999.

Gable, M.S., Sheriff, H., Dalmau, J., Tilley, D.H., and Glaser, C.A. (2012). The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 54, 899-904.

Geschwind, M.D., Tan, K.M., Lennon, V.A., Barajas, R.F., JR, Haman, A., Klein, C.J., Josephson, S.A., and Pittock, S.J. (2008). Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol* 65, 1341-1346.

Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W.S., Clewley, J.P., Walsh, A.L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K.J., and Solomon, T., et al. (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England. A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* *10*, 835-844.

Granerod, J., Cousens, S., Davies, N.W.S., Crowcroft, N.S., and Thomas, S.L. (2013). New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis* *19*.

Graus, F., Saiz, A., and Dalmau, J. (2010). Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* *257*, 509-517.

Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., and Geschwind, M., et al. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* *15*, 391-404.

Gresa-Arribas, N., Titulaer, M.J., Torrents, A., Aguilar, E., McCracken, L., Leypoldt, F., Gleichman, A.J., Balice-Gordon, R., Rosenfeld, M.R., and Lynch, D., et al. (2014). Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis. A retrospective study. *Lancet Neurol* *13*, 167-177.

Gross, R., Davis, J., Roth, J., and Querfurth, H. (2016). Cognitive Impairments Preceding and Outlasting Autoimmune Limbic Encephalitis. *Case Rep Neurol Med* *2016*.

Hacohen, Y., Deiva, K., Pettingill, P., Waters, P., Siddiqui, A., Chretien, P., Menson, E., Lin, J.-P., Tardieu, M., and Vincent, A., et al. (2014). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Movement Disord* *29*, 90-96.

Hammer, C., Stepniak, B., Schneider, A., Papiol, S., Tantra, M., Begemann, M., Siren, A.-L., Pardo, L.A., Sperling, S., and Mohd Jofrry, S., et al. (2013). Neuropsychiatric

disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatr* 19, 1143-1149.

Heilbronner, R.L., Henry, G.K., Buck, P., Adams, R.L., and Fogle, T. (1991).

Lateralized brain damage and performance on trail making A and B, digit span forward and backward, and TPT memory and location. *Arch Clin Neuropsych* 6, 251-258.

Heine, J., Pruss, H., Bartsch, T., Ploner, C.J., Paul, F., and Finke, C. (2015). Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function.

Neuroscience 309, 68-83.

Henry, J.D., and Crawford, J.R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 18, 284-295.

Hinkle, C.D., Porter, J.N., Waldron, E.J., Klein, H., Tranel, D., and Heffelfinger, A.

(2016). Neuropsychological characterization of three adolescent females with anti-NMDA receptor encephalitis in the acute, post-acute, and chronic phases: an inter-institutional case series. *Clin Neuropsychol* 13, 1-21.

Hoftberger, R., Titulaer, M.J., Sabater, L., Dome, B., Rozsas, A., Hegedus, B., Hoda,

M.A., Laszlo, V., Ankersmit, H.J., and Harms, L., et al. (2013). Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients.

Neurology 81, 1500-1506.

Hoftberger, R., van Sonderen, A., Leypoldt, F., Houghton, D., Geschwind, M., Gelfand,

J., Paredes, M., Sabater, L., Saiz, A., and Titulaer, M.J., et al. (2015). Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*

84, 2403-2412.

Hom, J., and Reitan, R.M. (1990). Generalized cognitive function after stroke. *J Clin*

Exp Neuropsych 12, 644-654.

Hughes, E.G., Peng, X., Gleichman, A.J., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., Parsons, T.D., Lynch, D.R., Dalmau, J., and Balice-Gordon, R.J. (2010). Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30, 5866-5875.

Ikeguchi, R., Shibuya, K., Akiyama, S., Hino, S., Kubo, H., Takeda, T., Shibata, N., and Yamamoto, K. (2012). Rituximab Used Successfully in the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Internal Med* 51, 1585-1589.

Irani, S.R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K.A., Pettingill, P., Zuliani, L., Peles, E., Buckley, C., Lang, B., and Vincent, A. (2010a). Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133, 2734-2748.

Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., Friese, M.A., Galea, I., Kullmann, D.M., and Beeson, D., et al. (2010b). N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133, 1655-1667.

Irani, S.R., Michell, A.W., Lang, B., Pettingill, P., Waters, P., Johnson, M.R., Schott, J.M., Armstrong, R.J.E., S Zagami, A., and Bleasel, A., et al. (2011). Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 69, 892-900.

Janszky, J., Jokeit, H., Kontopoulou, K., Mertens, M., Ebner, A., Pohlmann-Eden, B., and Woermann, F.G. (2005). Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 46, 244-250.

Jarius, S., Hoffmann, L., Clover, L., Vincent, A., and Voltz, R. (2008). CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 268, 74-77.

Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., Ruprecht, K., Ringelstein, M., Bergamaschi, R., Rommer, P., Kleiter, I., Stich, O., and Reuss, R., et al. (2011). Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 306, 82-90.

Johnson S.C., Saykin A.J., Flashman L.A., McAllister T.W., Sparling M.B. (2001). Brain activation on fMRI and verbal memory ability: functional neuroanatomic correlates of CVLT performance. *J Int Neuropsych Soc*, 55-62.

Jokeit, H., Seitz, R.J., Markowitsch, H.J., Neumann, N., Witte, O.W., and Ebner, A. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 120, 2283-2294.

Kamei, S., Sekizawa, T., Shiota, H., Mizutani, T., Itoyama, Y., Takasu, T., Morishima, T., and Hirayanagi, K. (2005). Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosur Ps* 76, 1544-1549.

Kolb, B., and Whishaw, I.Q. (1990). *Fundamentals of human neuropsychology* (New York, NY: W.H. Freeman and Company).

Lai, M., Hughes, E.G., Peng, X., Zhou, L., Gleichman, A.J., Shu, H., Mata, S., Kremens, D., Vitaliani, R., and Geschwind, M.D., et al. (2009). AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65, 424-434.

Lai, M., Huijbers, M.G.M., Lancaster, E., Graus, F., Bataller, L., Balice-Gordon, R., Cowell, J.K., and Dalmau, J. (2010). Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels. A case series. *Lancet Neurol* 9, 776-785.

- Lalic, T., Pettingill, P., Vincent, A., and Capogna, M. (2011). Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia* 52, 121-131.
- Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., Hughes, E., Constantinescu, R., Raizer, J., Friedman, D., Skeen, M.B., Grisold, W., and Kimura, A., et al. (2010). Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures. Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9, 67-76.
- Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., and Dalmau, J. (2011a). Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 77, 179-189.
- Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Titulaer, M.J., Boulos, M., Weaver, S., Antoine, J.-C., Liebers, E., Kornblum, C., Bien, C.G., and Honnorat, J., et al. (2011b). Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 77, 1698-1701.
- Lee, W.-J., Lee, S.-T., Byun, J.-I., Sunwoo, J.-S., Kim, T.-J., Lim, J.-A., Moon, J., Lee, H.S., Shin, Y.-W., and Lee, K.-J., et al. (2016a). Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 86, 1683-1691.
- Lee, W.-J., Lee, S.-T., Moon, J., Sunwoo, J.-S., Byun, J.-I., Lim, J.-A., Kim, T.-J., Shin, Y.-W., Lee, K.-J., and Jun, J.-S., et al. (2016b). Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*.
- Levin, E.C., Acharya, N.K., Han, M., Zavareh, S.B., Sedeyn, J.C., Venkataraman, V., and Nagele, R.G. (2010). Brain-reactive autoantibodies are nearly ubiquitous in human sera and may be linked to pathology in the context of blood-brain barrier breakdown. *Brain Res* 1345, 221-232.

- Levin, H.S., Song, J., Ewing-Cobbs, L., Chapman, S.B., and Mendelsohn, D. (2001). Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia* 39, 122-131.
- Levite, M. (2014). Glutamate receptor antibodies in neurological diseases. *J Neural Transm* 121, 1029-1075.
- Leyboldt, F., Armangue, T., and Dalmau, J. (2015a). Autoimmune encephalopathies. *Ann NY Acad Sci* 1338, 94-114.
- Leyboldt, F., Hoftberger, R., Titulaer, M.J., Armangue, T., Gresa-Arribas, N., Jahn, H., Rostasy, K., Schlumberger, W., Meyer, T., and Wandinger, K.-P., et al. (2015b). Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol* 72, 180-186.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler E.D., and Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment* (Oxford: Oxford Univ. Press).
- Liba, Z., Sebronova, V., Komarek, V., Sediva, A., and Sedlacek, P. (2013). Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 12, 424-425.
- Loring, D., Lee, G., and Meador, K. (1988). Revising the Rey-Osterrieth: rating right hemisphere recall. *Arch Clin Neuropsych*, 239-247.
- Loughan, A.R., Allen, A., Perna, R., and Malkin, M.G. (2016). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review and Neuropsychological Case Study. *Clin Neuropsychol* 30, 150-163.
- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E.-M., Schwab-Malek, S., and Weissert, R. (2016). Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 7.

Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., and Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 131, 3222-3231.

Mackay, G., Ahmad, K., Stone, J., Sudlow, C., Summers, D., Knight, R., Will, R., Irani, S.R., Vincent, A., and Maddison, P. (2012). NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 259, 1979-1981.

MacMahon, M., Naysmith, M.R., McCallion, S., and Rhodes, J. (2013). Ketamine Infusion Associated with Improved Neurology in a Patient with NMDA Receptor Encephalitis. *Case Rep Crit Care* 2013, 383125.

Maeder-Ingvar, M., Prior, J.O., Irani, S.R., Rey, V., Vincent, A., and Rossetti, A.O. (2011). FDG-PET hyperactivity in basal ganglia correlating with clinical course in anti-NMDA-R antibodies encephalitis. *J Neurol Neurosurg Ps* 82, 235-236.

Malter, M.P., Frisch, C., Schoene-Bake, J.C., Helmstaedter, C., Wandinger, K.P., Stoecker, W., Urbach, H., Surges, R., Elger, C.E., and Vincent, A.V., et al. (2014). Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 261, 1695-1705.

Malter, M.P., Helmstaedter, C., Urbach, H., Vincent, A., and Bien, C.G. (2010). Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 67, 470-478.

Manahan-Vaughan, D., Haebler, D. von, Winter, C., Juckel, G., and Heinemann, U. (2008). A single application of MK801 causes symptoms of acute psychosis, deficits in spatial memory, and impairment of synaptic plasticity in rats. *Hippocampus* 18, 125-134.

Manto, M., Dalmau, J., Didelot, A., Rogemond, V., and Honnorat, J. (2010). In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 5, 31.

Manto, M.-U., Laute, M.-A., Aguera, M., Rogemond, V., Pandolfo, M., and Honnorat, J. (2007). Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 61, 544-551.

Markowitsch, H.J. (2000). Neuroanatomy of Memory. In *The Handbook of Memory*, E. Tulving and F.I. Craik, eds. (Oxford: Oxford University Press), pp. 465–484.

Martinez-Hernandez, E., Horvath, J., Shiloh-Malawsky, Y., Sangha, N., Martinez-Lage, M., and Dalmau, J. (2011). Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77, 589-593.

Martín-Monzón, I., Trujillo-Pozo, I., and Rodríguez Romero, R. (2012). Functional recovery after neuropsychological rehabilitation in a case of Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: successful results suggest neural plasticity. *Advanced Research in Scientific Areas 1*, 2153-2157.

Miceli, G., Caltagirone, C., Gainotti, G., Masullo, C., and Silveri, M.C. (1981). Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in non-aphasic brain-damaged patients. *J Clin Neuropsych* 3, 53-63.

Mikasova, L., Rossi, P. de, Bouchet, D., Georges, F., Rogemond, V., Didelot, A., Meissirel, C., Honnorat, J., and Groc, L. (2012). Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 135, 1606-1621.

Mohammad, S.S., Sinclair, K., Pillai, S., Merheb, V., Aumann, T.D., Gill, D., Dale, R.C., and Brilot, F. (2014). Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Movement Disord* 29, 117-122.

- Molz, G., Schulze, R., Schroeders, U., and Wilhelm, O. (2010). TBS-TK Rezension: Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. *Report Psychologie* 36, 369-371.
- Moscato, E.H., Peng, X., Jain, A., Parsons, T.D., Dalmau, J., and Balice-Gordon, R.J. (2014). Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 76, 108-119.
- Nobile, C., Michelucci, R., Andrezza, S., Pasini, E., Tosatto, S.C.E., and Striano, P. (2009). LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat* 30, 530-536.
- Ohkawa, T., Fukata, Y., Yamasaki, M., Miyazaki, T., Yokoi, N., Takashima, H., Watanabe, M., Watanabe, O., and Fukata, M. (2013). Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 33, 18161-18174.
- Ohkawa, T., Satake, S., Yokoi, N., Miyazaki, Y., Ohshita, T., Sobue, G., Takashima, H., Watanabe, O., Fukata, Y., and Fukata, M. (2014). Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 34, 8151-8163.
- Orange, D., Frank, M., Tian, S., Dousmanis, A., Marmur, R., Buckley, N., Parveen, S., Graber, J.J., Blachere, N., and Darnell, R.B. (2012). Cellular immune suppression in paraneoplastic neurologic syndromes targeting intracellular antigens. *Arch Neurol* 69, 1132-1140.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 12, 323-330.
- Petit-Pedrol, M., Armangue, T., Peng, X., Bataller, L., Cellucci, T., Davis, R., McCracken, L., Martinez-Hernandez, E., Mason, W.P., and Kruer, M.C., et al. (2014).

Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor. A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 13, 276-286.

Pillai, S.C., Gill, D., Webster, R., Howman-Giles, R., and Dale, R.C. (2010). Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatr Neurol* 43, 217-220.

Pillai, S.C., Hacoheh, Y., Tantsis, E., Prelog, K., Merheb, V., Kesson, A., Barnes, E., Gill, D., Webster, R., and Menezes, M., et al. (2015). Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatrics* 135, e974-84.

Pillon, B. (1981). Troubles visuo-constructifs et méthodes de compensation: résultats de 85 patients atteints de lésions cérébrales. *Neuropsychologia*, 375-383.

Planaguma, J., Haselmann, H., Mannara, F., Petit-Pedrol, M., Grunewald, B., Aguilar, E., Ropke, L., Martin-Garcia, E., Titulaer, M.J., and Jercog, P., et al. (2016). Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity. *Ann Neurol*.

Planaguma, J., Leypoldt, F., Mannara, F., Gutierrez-Cuesta, J., Martin-Garcia, E., Aguilar, E., Titulaer, M.J., Petit-Pedrol, M., Jain, A., and Balice-Gordon, R., et al. (2015). Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 138, 94-109.

Pruss, H., Voltz, R., Flath, B., Rudolph, B., Klingebiel, R., Zschenderlein, R., and Prass, K. (2007). Anti-Ta-associated paraneoplastic encephalitis with occult testicular intratubular germ-cell neoplasia. *J Neurol Neurosurg Ps* 78, 651-652.

Prüß, H. (2013). Neuroimmunologie. Neues zur limbischen Enzephalitis. *Aktuel Neurol* 40, 127-136.

Prüss, H., Dalmau, J., Arolt, V., and Wandinger, K.-P. (2010). Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt* 81, 396, 398, 400, passim.

Prüss, H., Finke, C., Hölzje, M., Hofmann, J., Klingbeil, C., Probst, C., Borowski, K., Ahnert-Hilger, G., Harms, L., and Schwab, J.M., et al. (2012). N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 72, 902-911.

Prüss, H., Hoffmann, C., Stenzel, W., Saschenbrecker, S., and Ebinger, M. (2014). A case of inflammatory peripheral nerve destruction antedating anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 1.

Quek, A.M.L., Britton, J.W., McKeon, A., So, E., Lennon, V.A., Shin, C., Klein, C., Watson, R.E., JR, Kotsenas, A.L., and Lagerlund, T.D., et al. (2012). Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 69, 582-593.

Ramier, A.M., and Hécaen, H. (1970). Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la "fluence verbale". *Rev Neurol* 123, 17-22.

Reitan, R.M., and Wolfson, D. (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* 4, 161-198.

Reitan, R.M., and Wolfson, D. (1995). Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *Clin Neuropsychol* 9, 50-56.

Rossi, M., Mead, S., Collinge, J., Rudge, P., and Vincent, A. (2015). Neuronal antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosur Ps* 86, 692-694.

Ruff, R.M., Nieman, H., Allen, C.C., Farrow, C.E., and Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 selective attention test: a neuropsychological application. *Percept Motor Skill* 75, 1311-1319.

Saykin, A.J., Johnson, S.C., Flashman, L.A., McAllister, T.W., Sparling, M., Darcey, T.M., Moritz, C.H., Guerin, S.J., Weaver, J., and Mamourian, A. (1999). Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words. an fMRI study. *Brain* 122, 1963-1971.

Schabitz, W.-R., Rogalewski, A., Hagemeister, C., and Bien, C.G. (2014). VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction. *Neurology* 83, 2309-2311.

Schacter D.L., Wagner A.D., Buckner R.L. (2000). Memory Systems of 1999. In *The Handbook of Memory*, E. Tulving and F.I. Craik, eds. (Oxford: Oxford University Press), pp. 627–643.

Schimmel, M., Bien, C.G., Vincent, A., Schenk, W., and Penzien, J. (2009). Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 94, 314-316.

Schmitt, S.E., Pargeon, K., Frechette, E.S., Hirsch, L.J., Dalmau, J., and Friedman, D. (2012). Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79, 1094-1100.

Schreiber D.J., Goldman H., Kleinman K.M., Goldfader P.R., and Snow M.Y. (1976). The relationship between independent neuropsychological and neurological detection and localization of cerebral impairment. *J Nerv Ment Dis*, 360-365.

Sellner, J., Dvorak, F., Zhou, Y., Haas, J., Kehm, R., Wildemann, B., and Meyding-Lamade, U. (2005). Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression

after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis.

Neurosci Lett 374, 197-202.

Shin, Y.-W., Lee, S.-T., Shin, J.-W., Moon, J., Lim, J.-A., Byun, J.-I., Kim, T.-J., Lee, K.-J., Kim, Y.-S., and Park, K.-I., et al. (2013). VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 265, 75-81.

Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., Sarnyai, Z., Bernstein, H.-G., Vielhaber, S., Kastner, A., Skalej, M., Jordan, W., and Schiltz, K., et al. (2013). Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiat* 70, 271-278.

Sturm, W., and Willmes, K. (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *NeuroImage* 14, S76-84.

Stuss, D.T., Alexander, M.P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., and Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J Int Neuropsych Soc* 4, 265-278.

Tabata, E., Masuda, M., Eriguchi, M., Yokoyama, M., Takahashi, Y., Tanaka, K., Yukitake, M., Horikawa, E., and Hara, H. (2014). Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Eur Neurol* 71, 42-48.

Tham, S.-L., and Kong, K.-H. (2012). A case of anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encephalitis: a rehabilitation perspective. *NeuroRehabilitation* 30, 109-112.

Titulaer, M.J., Hoftberger, R., Iizuka, T., Leypoldt, F., McCracken, L., Cellucci, T., Benson, L.A., Shu, H., Irioka, T., and Hirano, M., et al. (2014). Overlapping

demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 75, 411-428.

Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L.S., Benseler, S.M., Kawachi, I., and Martinez-Hernandez, E., et al. (2013a). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12, 157-165.

Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Iizuka, T., Kawachi, I., Bataller, L., Torrents, A., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., and Graus, F., et al. (2013b). Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 81, 1058-1063.

Turner, M.R., Irani, S.R., Leite, M.I., Nithi, K., Vincent, A., and Ansorge, O. (2011). Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology* 77, 439-443.

Vahter, L., Kannel, K., Sorro, U., Jaakmees, H., Talvik, T., and Gross-Paju, K. (2014). Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. *Oxf Med Case Rep* 2014, 74-76.

VanHaerents, S., Stillman, A., Inoa, V., Searls, D.E., and Herman, S.T. (2014). Early and persistent 'extreme delta brush' in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav Case Rep* 2, 67-70.

Varley, J., Vincent, A., and Irani, S.R. (2015). Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies: current knowledge and future directions. *J Neurol* 262, 1081-1095.

Veciana, M., Becerra, J.L., Fossas, P., Muriana, D., Sansa, G., Santamarina, E., Gaig, C., Carreno, M., Molins, A., and Escofet, C., et al. (2015). EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav* 49, 280-285.

Viaccoz, A., Desestret, V., Ducray, F., Picard, G., Cavillon, G., Rogemond, V., Antoine, J.-C., Delattre, J.-Y., and Honnorat, J. (2014). Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 82, 556-563.

Vincent, A., Bien, C.G., Irani, S.R., and Waters, P. (2011). Autoantibodies associated with diseases of the CNS. New developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10, 759-772.

Vincent, A., Buckley, C., Schott, J.M., Baker, I., Dewar, B.-K., Detert, N., Clover, L., Parkinson, A., Bien, C.G., and Omer, S., et al. (2004). Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127, 701-712.

Vincent, A., and Irani, S.R. (2010). Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* 5, 277-280.

Wang, J., Wang, K., Wu, D., Liang, H., Zheng, X., and Luo, B. (2015a). Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Sci* 353, 81-83.

Wang, R., Guan, H.-Z., Ren, H.-T., Wang, W., Hong, Z., and Zhou, D. (2015b). CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure* 29, 137-142.

Weissert, R. (2014). Autoimmune Enzephalitiden. *Klin Neurophysiol* 45, 214-221.

Zandi, M.S., Irani, S.R., Lang, B., Waters, P., Jones, P.B., McKenna, P., Coles, A.J., Vincent, A., and Lennox, B.R. (2011). Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 258, 686-688.

Zandi, M.S., Paterson, R.W., Ellul, M.A., Jacobson, L., Al-Diwani, A., Jones, J.L., Cox, A.L., Lennox, B., Stamelou, M., and Bhatia, K.P., et al. (2015). Clinical relevance of

serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes. *J Neurol Neurosurg Ps* 86, 708-713.

Ziemus, B., Baumann, O., Luerding, R., Schlosser, R., Schuierer, G., Bogdahn, U., and Greenlee, M.W. (2007). Impaired working-memory after cerebellar infarcts paralleled by changes in BOLD signal of a cortico-cerebellar circuit. *Neuropsychologia* 45, 2016-2024.

Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weißert für seine ausgezeichnete und unermüdliche Betreuung sowie seine fachliche Unterstützung.

Herrn Dipl.-Psych. Ralf Lürding und Frau Dr. Susanne Schwab-Malek danke ich für die Bereitstellung ihrer Daten, die Einführung in die Neuropsychologie und ihre Hilfe.

Großer Dank gilt meinen Eltern, die mich während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit immer unterstützt haben.