

Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

Autoimmune Enzephalitiden am Universitätsklinikum Würzburg von 2006-2016

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sina Buchwald

aus Babenhausen

Würzburg, August 2019



Referent/Referentin: Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges

Koreferent/Koreferentin: Prof. Dr. med. Mirko Pham

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie gewidmet

Inhalt

I. Einleitung.....	1
II. Autoimmun-Enzephalitiden.....	3
2.1 Einteilung	3
2.1.1 Häufigkeiten & Altersverteilung.....	4
2.2 Antikörper-negative Autoimmun-Enzephalitiden	5
2.3. Definierte Auto-Antikörper-Enzephalitiden	6
2.3.1 Antigenziele.....	7
2.3.2 Spezielle Krankheitsbilder: Symptome und Verläufe.....	10
2.4. Diagnostik	23
2.4.1 Liquordiagnostik.....	25
2.4.2 Antikörpernachweis	25
2.4.3 Bildgebung.....	25
2.4.4 EEG	26
2.4.5 Tumorsuche.....	27
2.4.6 Hirnbiospie	28
2.5. Therapie der Autoimmun-Antikörper-Enzephalitis	29
2.5.1 Kortisonstoßtherapie & Gabe von Immunglobulinen (IVIG).....	30
2.5.2 Plasmapherese & Immunadsorption	30
2.5.3 Immuntherapie	31
2.6. Fragestellung der Arbeit	31
III: Material & Methoden.....	32
3.1 Patientenidentifizierung	32
3.2 Datenerhebungen	34
3.3. Statistik.....	35

IV. Ergebnisse.....	36
4.1 Diagnosehäufigkeit über die Zeit.....	36
4.2 Patienteneigenschaften	36
4.3 Liquorbefunde.....	38
4.4 Patienten mit positivem Antikörpernachweis	42
4.4.1 Symptome	44
4.4.2 Patienten mit Anti-NMDA-R-Nachweis	45
4.4.3 Patienten mit GAD-Antikörper-Nachweis	48
4.4.4 Patienten mit Nachweis von Antikörpern der Gruppe PNMA2	51
4.4.5 Patienten mit Nachweis von Anti-Hu-Antikörpern	53
4.4.6 Patienten mit Nachweis von Antikörpern der VGKC-Gruppe	56
4.5 Patienten ohne Antikörpernachweis	58
4.6 Tumornachweise.....	62
4.7 Auffällige Befunde in der Bildgebung	63
4.8 EEG-Befunde	65
V: Diskussion.....	67
5.1 Epidemiologie	67
5.2 Methodenkritik	68
5.3 Antikörperbezogener Vergleich der hiesigen Patienten mit der Literatur.....	70
5.4 Diagnostik und Nachweismethoden der Autoimmunen Enzephalitis.....	75
5.5 Diagnostische Ergebnisse.....	76
5.5.1 Geschlechterverteilung	76
5.5.2 Liquor-Ergebnisse	77
5.6. Therapeutische Vorgaben.....	77
5.7. Fazit	80

5.8. Ausblick	82
VI: Zusammenfassung.....	83
VII: Anhang	84
7.1 Epikrisen der Patienten.....	84
7.1.1 Patient 1: nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis.....	84
7.1.2 Patient 2: „Rasmussen-Enzephalitis“	85
7.1.3 Patient 3: Enzephalitis	87
7.1.4 Patient 4: limbische Enzephalitis.....	88
7.1.5 Patient 5: limbische Enzephalitis.....	89
7.1.6 Patient 6: limbische Enzephalitis.....	90
7.1.7 Patient 7: limbische Enzephalitis.....	91
7.1.8 Patient 8: limbische Enzephalitis.....	92
7.1.9 Patient 9: limbische Enzephalitis.....	93
7.1.10 Patient 10: limbische Enzephalitis.....	94
7.1.11 Patient 11: limbische Enzephalitis.....	95
7.1.12 Patient 12: Enzephalitis.....	96
7.1.13 Patient 13: Enzephalitis.....	97
7.1.14 Patient 14: Enzephalitis.....	98
7.1.15 Patient 15: Enzephalitis.....	98
7.1.16 Patient 16: Enzephalitis.....	99
7.1.17 Patient 17: limbische Enzephalitis.....	100
7.1.18 Patient 18: limbische Enzephalitis.....	101
7.1.19 Patient 19: Enzephalitis.....	102
7.1.20 Patient 20: Cerebellitis	103
7.1.21 Patient 21: Cerebellitis	104

7.1.22 Patient 22: Enzephalitis.....	105
7.1.23 Patient 23: Cerebellitis	106
7.1.24 Patient 24: limbische Enzephalitis.....	107
7.1.25 Patient 25: Hirnstammenzephalitis.....	108
7.1.26 Patient 26: limbische Enzephalitis.....	109
VIII: Literaturverzeichnis.....	110
IX: Tabellenverzeichnis	118
X: Abbildungsverzeichnis	121
XI: Abkürzungsverzeichnis	122

I. Einleitung

Das Krankheitsbild der autoimmunen Enzephalitiden ist für die Neurologie keine neue Erkrankung. Bereits 1888 wurde die Erkrankung wahrscheinlich erstmals durch Hermann Oppenheim in Berlin beschrieben, der an Verstorbenen, mit aus heutiger Sicht gleichartigen Symptomen im Gehirn, keine Veränderungen nachweisen konnte (1).

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden in Sektionspräparaten Entzündungsherde im Gehirn, vor allem im Bereich des limbischen Systems, bei solchen Patienten entdeckt. So entstand der, bis heute verwendete, Begriff der „limbischen Enzephalitis“ (2). Man ging von einer autoimmunen Genese der Erkrankung aus. Außerdem wurden erste Assoziationen mit dem Auftreten von Tumorerkrankungen gefunden (3).

Heute beschreibt das Krankheitsbild der autoimmunen Enzephalitis eine Gruppe von Erkrankungen, die mit inflammatorischen Prozessen in unterschiedlichen Hirnregionen einhergehen. Im Unterschied zu erregerbedingten Meningoenzephalitiden wird diese Entzündung durch antineuronale Antikörper ausgelöst.

Der erste gefundene antineuronale- onkologische Antikörper war Anti-Hu, der bereits Ende des letzten Jahrhunderts nachgewiesen werden konnte. Seit dieser Entdeckung ist, vor allem durch Etablierung neuer Nachweisverfahren und Untersuchungstechniken in den letzten 10 Jahren, die Gruppe der nachweisbaren Antikörper stetig gewachsen (4). Der heute bekannteste Antikörper ist der NMDA-R-Antikörper. Andere Antikörper werden fortlaufend neu gefunden, es verbleiben aber klinische Fälle erfolgreicher Immuntherapie, bei denen der spezifische Antikörper nicht zu identifizieren ist, die sog. „Antikörper-negative-Enzephalitis“. Nach wie vor sind viele Details zu Ätiologie und Pathophysiologie unbekannt.

Die „limbische Enzephalitis“ stellt heute eine Unterform im Feld der autoimmunen Enzephalitiden dar, zu dem auch weitere Diagnosen wie die Cerebellitis und Rasmussen-Enzephalitis gehören.

Auch die schon vor über 50 Jahren vermutete Tumorassoziation konnte inzwischen bestätigt werden. Mittlerweile sind bei bestimmten nachweisbaren Antikörpern in mehr als 95% Fälle Tumorerkrankungen auffindbar und direkt mit dem Erkrankungsverlauf verknüpft.

Autoimmun-Enzephalitiden sind selten. Es erscheinen immer wieder Schätzungen aufgrund von Behandlungszahlen in der Größenordnung von Einzelfallbeschreibungen bis hin zu 600 Fällen mit dem gleichen Antikörper, die Dunkelziffer ist jedoch hoch.

Im „German Network for Research on Autoimmune Encephalitis“-Register, kurz GENERATE Register, das in Deutschland zur Erfassung der Daten erkrankter Patienten eingerichtet wurde und in das die Meldungen von über 50 Kliniken eingehen, konnten in der Zeit von 2004 bis 2016 mehr als 600 Patienten registriert werden. (5)

II. Autoimmun-Enzephalitiden

2.1 Einteilung

Das Krankheitsbild der autoimmunen Enzephalitis beschreibt eine heterogene Gruppe von Gehirn betreffenden, nicht erregerbedingten Entzündungen, die einerseits durch den Nachweis von antineuronalen Antikörpern charakterisiert und andererseits nach lokalem Befall des Gehirns eingeteilt werden (6) (7). Je nach Lokalisation des Entzündungsherdes unterscheidet man limbische Enzephalitis, Cerebellitis, Rhombenzephalitis oder Hirnstammenzephalitis (8).

Ätiologisch unterscheidet man zwei Formen der Entstehung eines solchen Krankheitsbildes:

- Die paraneoplastische Form, deren Auftreten mit einem Tumor assoziiert ist bzw. die als direkte Folge einer Tumorerkrankung entsteht
- Die idiopathische Form, deren Auftreten ätiologisch noch nicht geklärt ist

Es wird nach konkreten Antikörpern unterschieden. Paraneoplastische autoimmune Enzephalitiden werden meist durch Antikörper verursacht, die gegen intrazelluläre Proteine gerichtet sind. Bei der idiopathischen Form finden sich hingegen häufig Antikörper gegen extrazelluläre Proteine (9).

Die Prognose scheint durch die Art des Antikörpers entscheidend beeinflusst: Patienten mit intrazellulärem Antikörper haben oftmals eine schlechtere Prognose, da durch diese Antikörper eher irreversible neuronale Schäden hervorgerufen werden und eine meist zusätzlich vorliegende maligne Grunderkrankung die Prognose weiter verschlechtert. Die Gruppe der Patienten, bei denen extrazelluläre Antigene der Zielort sind, zeigen oft geringere neuronale Schäden, ein besseres Ansprechen auf Therapiemaßnahmen und eine damit verbundene bessere Prognose (9).

Entsprechend der Dissemination antigenen Zielorte im Gehirn muss die Symptomatik sehr heterogen sein: Wesensänderungen, dominierende Kleinhirnsymptome, therapieresistente Krampfanfälle und Hirnstammläsionen mit Bewusstseinsstörungen

(4) (10). Einzelne Symptome oder Symptomkonstellationen können jedoch als Hinweis auf die zugrundeliegenden Antikörper dienen (6). Dies spielt vor allem bei Patienten eine Rolle, bei denen kein Antikörpernachweis gelingt.

Durch die geringe Zahl von Patienten gibt es bis heute keine kontrollierten Studien, die als Grundlage zum Erstellen von Standard Operating Procedures (SOPs) genutzt werden können. Zusätzlich verkomplizieren sowohl die Heterogenität der Symptomatik als auch die Unvorhersehbarkeit des Verlaufs die Diagnosestellung und das Erstellen von Algorithmen und Therapievorgaben (4).

2.1.1 Häufigkeiten & Altersverteilung

Durch die unterschiedliche Ätiologie der paraneoplastischen und der nicht-paraneoplastischen autoimmunen Enzephalitiden, sowie der dazugehörigen Antikörper, ergibt sich ein heterogenes Bild der betroffenen Patientengruppen. Durch differenzierte Nachweise der Antikörper sind heute bestimmte Antikörper mit einigermaßen charakterisierbaren Patientengruppen assoziiert. So konnten 1999 von Voltz et al. Anti-Ma2-Antikörper bei einem Großteil der Patienten mit Keimzelltumoren nachgewiesen werden (11). Außerdem zeigte sich in einer Kohortenstudie zu Anti-NMDA-R-Enzephalitiden von Titulaer et al., dass 95% der betroffenen Patienten unter 45 Jahre alt waren, etwa ein Drittel sogar unter 18 Jahre, und Frauen viermal häufiger betroffen sind als Männer. Mit dem Alter nahm außerdem die Wahrscheinlichkeit für eine ursächliche maligne Erkrankung, meist ein Ovarialteratom, zu (12). Bei den autoimmunen Enzephalitiden handelt es sich aber keinesfalls grundsätzlich um eine Erkrankung junger Menschen: Van Sonderen et al. fanden in ihrer Patientengruppe bei Enzephalitiden mit LGI1-Antikörpern aus der VGKC-Klasse ein mittleres Erkrankungsalter von 64 Jahren (13).

2.2 Antikörper-negative Autoimmun-Enzephalitiden

Ein Fehlen von Antikörpern schließt die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis nicht aus (4). Bei diesen Patienten hängt die Diagnosestellung vom klinischen Bild, der Liquoruntersuchung und der Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie (MRT), sowie dem Ansprechen auf eine Immuntherapie ab. Aktuell ist dies bei etwa 30-60% der Autoimmun-Enzephalitiden der Fall (7).

Hierfür wurden Diagnosekriterien erarbeitet, die eine Unterteilung in mögliche, wahrscheinliche und gesicherte Diagnose erlauben (7). Im nachfolgenden Algorithmus von Graus et al. wird das Krankheitsbild als klinisches Syndrom nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen diagnostiziert.

1.	Subakuter Beginn (rasch progredient in weniger als 3 Monaten) einer Kurzzeitgedächtnisstörung, qualitativer (inkl. Persönlichkeitsveränderungen) oder quantitativer Bewusstseinsminderungen oder psychiatrischer Symptome
2.	Ausschluss anderer definierter autoimmuner Enzephalitissyndrome (z. B. Bickerstaff-Enzephalitis, akute disseminierte Enzephalomyelitis)
3.	Fehlender Nachweis gut charakterisierter Autoantikörper im Serum und Liquor und mindestens zwei der folgenden Kriterien:
	→MRT-Veränderungen hinweisend auf Enzephalitis
	→Liquorpleozytose >5/µl oder isolierte oligoklonale Banden (OKB) im Liquor
	→Hirnbiose mit entzündlichen Infiltraten und
	→Ausschluss anderer Erkrankungen
4.	Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen

Tabelle 1: Diagnosekriterien für wahrscheinliche sero-negative autoimmune limbische Enzephalitis, übernommen aus (7), modifiziert nach (4)

2.3. Definierte Auto-Antikörper-Enzephalitiden

Nach aktuellem Stand der Forschung sind über 30 verschiedene Antikörper bekannt, die eine zu diesem Formenkreis gehörende Erkrankung auslösen können (7). Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die bisher mit dieser Erkrankung assoziierten Antikörper, sowie deren Assoziation mit Tumoren.

	Syndrom	Diagnostik	Malignom-Häufigkeit	Assoziierte Tumor-erkrankungen
Antikörper gegen intrazellulär gelegene Antigene				
Hu (ANNA1)	Limbische Enzephalitis	Western Blot	>95%	Kleinzelliges Bronchial-Karzinom (SCLC)
Ma2	Limbische Enzephalitis	Western Blot	>95%	Keimzelltumore Seminome
GAD	Limbische Enzephalitis	Radioimmunoassay	25%	Thymom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Antikörper gegen Rezeptoren an der Synapse				
NMDA Rezeptor	Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis	Cell-based assay	Variiert je nach Alter und Geschlecht	Ovarialteratom
AMPA Rezeptor	Limbische Enzephalitis	Cell-based assay	65%	Thymom, kleinzelliges Bronchialkarzinom

GABA_B Rezeptor	Limbische Enzephalitis	Cell-based assay	50%	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
GABA_A Rezeptor	Enzephalitis	Cell-based assay	<5%	Thymom
mGluR5	Enzephalitis	Cell-based assay	70%	Hodgkin-Lymphom
Dopamin 2 Rezeptor	Basalganglien- enzephalitis	Cell-based assay	0%	

Antikörper gegen Ionenkanäle oder andere Oberflächenproteine

LGI1	Limbische Enzephalitis	Cell-based assay	5–10%	Thymom
CASPR2	Morvan-Syndrom oder limbische Enzephalitis	Cell-based assay	20–50%	Thymom
DPPX	Enzephalitis	Cell-based assay	<10%	Lymphom
MOG	Akute disseminierte Enzephalomyelitis	Cell-based assay	0%	
Aquaporin 4	Enzephalitis	Cell-based assay	0%	
GQ1b	Bickerstaff Hirnstamm- Enzephalitis	ELISA	0%	

Tabelle 2: Antikörper bei Autoimmuner Enzephalitis; übernommen und modifiziert nach (4)

2.3.1 Antigenziele

Die verschiedenen nachweisbaren Antikörper lassen sich auch nach ihrem Wirkmechanismus und ihrem Angriffspunkt innerhalb der Zelle einteilen. Es werden zwei verschiedene Gruppen von Antikörpern unterschieden:

- Antikörper, die an intrazellulären Proteinen angreifen. Zu dieser Klasse gehören u.a. die Antikörper der Klassen Anti-Hu und Anti-Yo sowie die GAD-Antikörper
- Antikörper, die an extrazelluläre Proteine und Rezeptoren binden. Hier sind u.a. NMDA-R-Antikörper und Antikörper der VGKC-Klasse die Hauptvertreter (7).

Als weitere Unterscheidung kann bei den intrazellulär angreifenden Antikörpern noch zwischen synaptisch lokalisierten Antigenen, z.B. Anti-Hu, oder nicht-synaptischen Antigenen, z.B. die Glutamat-Decarboxylase (GAD), unterschieden werden (7).

Die Unterteilung steht in Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Tumoren: Praktisch immer ist das Auftreten intrazellulärer Antikörper mit einer malignen Grunderkrankung vergesellschaftet (Abbildung 1) (8).

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene, die ausgelösten klinischen Syndrome und die damit auftretende neurologische Symptomatik.

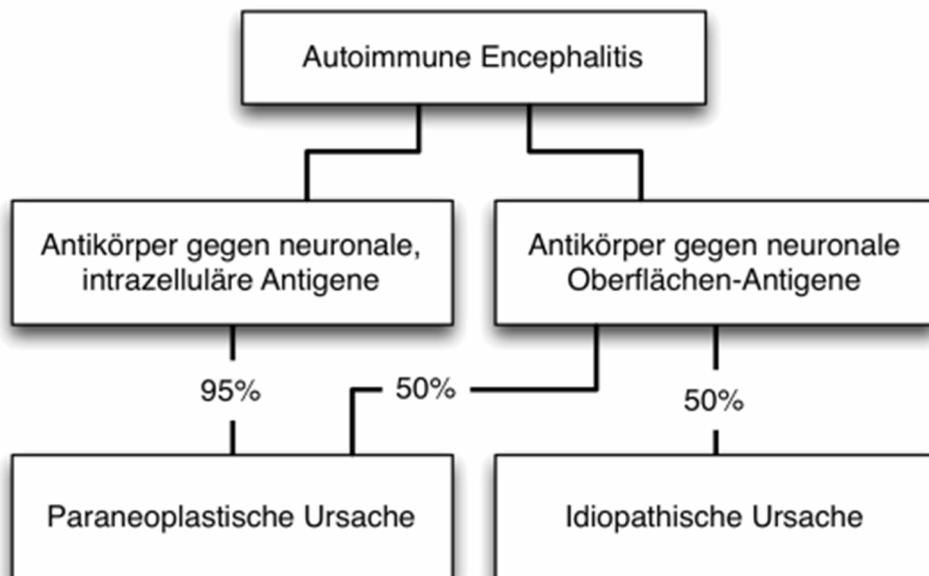


Abbildung 1: Ätiologie Autoimmuner Enzephalitiden nach GENERATE (8)

Anti-körper	Alter Median	Geschlecht	Klinisches Syndrom	Assoziierte neurologische Symptome	Assoziierte Auffälligkeiten	Tumoren
NMDAR	~20	w >> m	Enzephalitis	Dyskinesien, Chorea	Prodrom	Ovarteratom (25–50 %)
AMPAR	~60	w > m	Limbische Enzephalitis	Psychose, Enzephalopathie	Zusätzlich onkoneuronale Antikörper	SCLC, Thymom, Mamma, Ovar (~60 %)
LGI1	~60	m > w	Limbische Enzephalitis	Brachiofaziale dystone Anfälle, Myoklonien	Hyponatriämie, Bradykardie	<10 %
CASPR2	~60	m >> w	Limbische Enzephalitis Neuromyotonie, Morvan-Syndrom	Periphere Hyperexzitabilität, Schmerzs syndrome	–	Thymom (~40 %)

Tabelle 3: Autoantikörper gegen neuronale Oberflächenantigene; modifiziert nach (7)

2.3.2 Spezielle Krankheitsbilder: Symptome und Verläufe

2.3.2.1 NMDA-R-Antikörper-Enzephalitis

Der NMDA-Rezeptor-Antikörper (Anti-NMDA-R) richtet sich gegen extrazelluläre Epitope. 2005 wurden erstmals Fälle von Frauen mit Teratomen und psychiatrischen Symptomen beschrieben. 2007 wurde der auslösende Antikörper entdeckt (14).

Die Pathogenität der Antikörper besteht darin, dass diese an die entsprechende Untereinheit des Rezeptors binden. Durch die Bindung kommt es zu einem potentiell reversiblen Verlust von Rezeptoren an der Synapse und einer Abnahme der Rezeptordichte (14).

Der Nachweis des Antikörpers kann sowohl im Liquor als auch im Serum des Patienten erfolgen, wobei ein isolierter Nachweis im Liquor bei negativen Serum-Antikörpern zur Diagnosestellung ausreicht. Die Antikörper selbst gehören der Klasse der IgG-Antikörper an. IgM- oder IgA-Antikörper konnten bisher sowohl bei Patienten mit einer chronischen neurologischen Erkrankung, aber auch bei 10% der gesunden Allgemeinbevölkerung (davon 1% IgG) nachgewiesen werden; sie scheinen also ein nicht krankheitswertiger Befund zu sein (14) (15) (16).

Der absolut bestimmte Titer korreliert mit der Schwere der Erkrankung. So konnten durch Gresa-Arribas et al. bei Patienten mit schwerem Verlauf oder einer zusätzlich vorhandenen Tumorerkrankung sowohl im Liquor als auch im Serum höhere Titer nachgewiesen werden. In Bezug auf die Prognose besitzt der Titer im Liquor eine höhere Aussagekraft (17). Änderungen des Titers im Liquor lassen sicherere Schlüsse auf den Therapieerfolg zu, als dies aus Serum-Titern möglich ist. Ein promptes Absinken des Titers im Liquor unter Therapie spricht für eine bessere Prognose (17).

Erkrankungen mit NMDA-R-Antikörpern sind sowohl mit als auch ohne Zusammenhang mit Karzinomen beschrieben. Die Assoziation zu einer Tumorerkrankung variiert je nach Lebensalter und liegt in verschiedenen Quellen zwischen 56-59% (18) (19). Bei der paraneoplastischen Form kann der Antikörper häufig bei Frauen mit Ovarialteratom

nachgewiesen werden. Außerdem scheinen Frauen mit afro-amerikanischer Herkunft häufiger in Zusammenhang mit Tumoren betroffen zu sein (14). Bei einer von Titulaer et al. durchgeführten Studie waren mehr als 80% der Patienten mit positivem Anti-NMDA-R Nachweis Frauen, die meisten von ihnen unter 45 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Erkrankungsausbruch lag bei 21 Jahren (12). Bei Männern ist ein Tumornachweis hingegen selten, nur bei etwa 5% der über 18jährigen Patienten wurde eine maligne Grunderkrankung nachgewiesen (14).

Eine exakte Inzidenz dieses Krankheitsbildes ist bislang unbekannt, allerdings geht man insgesamt davon aus, dass es die häufigste Form der autoimmunen Enzephalitiden ist (14). Im Rahmen von Untersuchungen in Großbritannien konnten bei 4% aller Patienten mit Enzephalitiden von Oktober 2005 bis November 2006 NMDA-R-Antikörper nachgewiesen werden (20). Außerdem wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren mehr als 400 Patienten mit dieser Erkrankung beschrieben (14).

Eine statistische Altersverteilung sowie die Verteilung von Tumorerkrankungen in den einzelnen Altersklassen zeigt Abbildung 2.

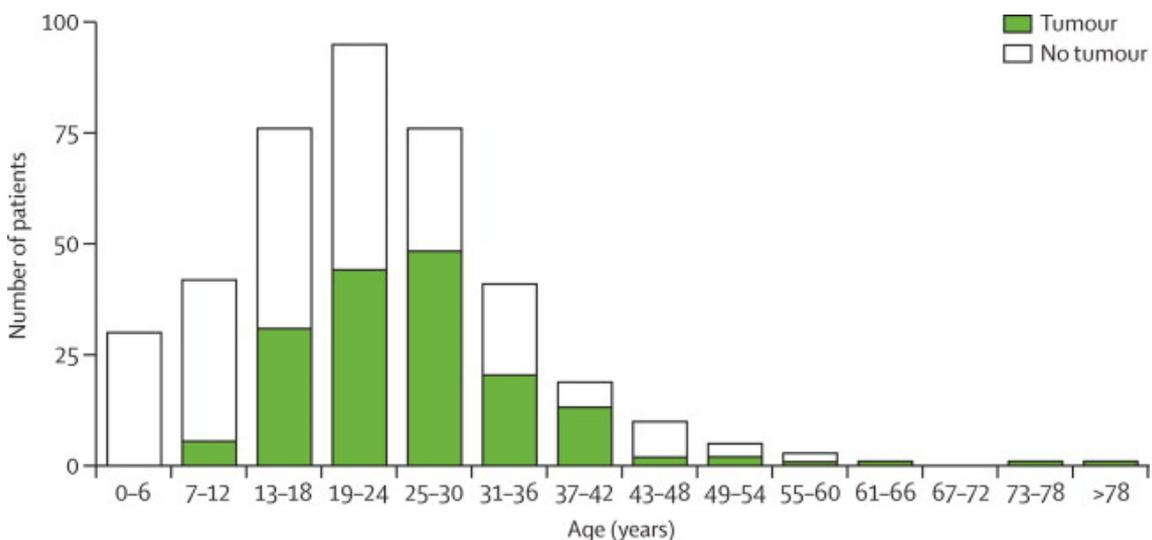


Abbildung 2: Altersverteilung und Tumornachweis bei NMDA-R-Enzephalitiden; übernommen aus (14)

Bei der idiopathischen Form scheinen im Vorfeld abgelaufene infektiöse Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Unter anderem wird über ausgeheilte, durch Herpes-simplex-Viren (HSV) hervorgerufene, Enzephalitiden als Trigger diskutiert, da in einer Studie von Armangue et al. bei knapp 27% der Patienten während oder nach Ausheilung einer solchen Erkrankung NMDA-R-Antikörper nachgewiesen wurden, und eine autoimmune Enzephalitis meist innerhalb von 2 Monaten nach Erkrankung auftrat (21) (22).

Die Symptome bei den betroffenen Patienten sind vielfältig. Hauptsächlich fallen sie jedoch durch psychiatrische Diagnosen wie Psychosen, Verhaltensänderungen, Halluzinationen, Angststörungen, Manien oder Paranoia auf.

Aber auch rein neuropsychiatrische Einzelsymptome kommen bei den Patienten in unterschiedlicher Ausprägung und Häufigkeit vor: Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen oder Sprachstörungen. Außerdem zeigen die Patienten, je nach Krankheitsschwere, Bewusstseinsminderungen oder autonome Begleitsymptome wie beispielsweise Brady-/Tachykardie, Hypo-/Hypertonie oder zentrale Hypoventilation (14). Im Nachhinein finden sich oft Hinweise auf prodromale Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber oder Hinweise auf eine Infektion des oberen Respirationstrakts einige Tage vor Beginn der Kernsymptomatik (14).

Die Erkrankung verläuft in Stadien. Zu Beginn zeigen sich psychiatrische Symptome, darauf folgen Phasen instabiler Zustände zwischen Katatonie und Agitiertheit. Oft kommt es danach zu einem Stadium, in dem Hyperkinesien mit oro-lingual-facialen Bewegungen oder Dystonien möglich sind (14).

Die Differentialdiagnose umfasst psychiatrische Erkrankungen, virale Enzephalitiden oder metabolisch-toxische Enzephalopathien (6).

Im Liquor finden sich bei 80% der Patienten Auffälligkeiten, meist in Form einer diskreten Zellzahl- und Eiweißerhöhung, wie sie auch bei infektiösen Enzephalitiden vorliegen kann, jedoch meist mit niedrigerer Zellzahl und Eiweißwerten als es sonst der Fall wäre. Zusätzlich finden sich bei etwa 60% der Patienten im Liquor oligoklonale Banden als Zeichen einer intrathekalen Antikörpersynthese (14).

Im EEG können sich bei den betroffenen Patienten unspezifische Verlangsamungen und epileptische Potentiale zeigen. Im katatonischen Stadium dominiert langsame, kontinuierliche, rhythmische, nicht-epileptische Delta-Theta-Aktivität (14). Treten „Extrem-Delta-Wellen“ auf, ist dies bei den betroffenen Patienten ein Hinweis auf einen schwereren Verlauf der Erkrankung und einen dementsprechend prolongierten Heilungsverlauf (23).

In der Magnetresonanztomografie (MRT) zeigt sich nur bei der Hälfte der Patienten eine Auffälligkeit, meist als transiente Veränderungen in der T2-Wichtung/FLAIR-Sequenz, speziell im Bereich des medialen Temporallappens im Sinne einer Hyperintensität. Die Veränderungen können jedoch auch im Hirnstamm, im Hippocampus, der Inselregion oder in den Basalganglien sichtbar sein (14).

In der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) kann ein erhöhter frontal-zu-occipital-Quotient im Glucose-Metabolismus nachweisbar sein, der dann in Verbindung mit einem schwereren Krankheitsverlauf gebracht wird (24).

Bei der Therapie dieser Erkrankung steht vor allem der Tumornachweis im Vordergrund. Wird eine maligne Grunderkrankung nachgewiesen, muss in erster Linie der Tumor behandelt werden (14). Durch die Behandlung des Tumors bessert sich meist bereits nach kurzer Zeit die neurologische/psychiatrische Symptomatik und es zeigt sich ein besseres Ansprechen auf eine folgende Immuntherapie als bei Patienten, die bei Tumorausschluss nur mittels Immuntherapie behandelt werden (14).

Bei der nicht-paraneoplastischen Form werden die Antikörper medikamentös zunächst mittels Methylprednisolon-Stoßtherapie (1000mg/d über 5 Tage) und IVIG (0,4mg/kg KG/d über 5 Tage) oder auch Plasmapherese und (bei definiertem Antikörper-Nachweis) Immunadsorption aus dem Blut bzw. Liquor entfernt (14). Stellt sich unter dieser Therapie keine ausreichende Besserung ein, werden im Anschluss Rituximab und Cyclophosphamid als Dauertherapie eingesetzt (14) (18).

Im Allgemeinen zeigt die Symptomatik der betroffenen Patienten ein gutes Ansprechen auf die Immuntherapie, v.a. bei promptem Ansprechen haben etwa 75% - 81% der Patienten in Verlaufsbeobachtungen eine gute Prognose (12) (14) .

Rezidive können auch noch Jahre nach der ersten Manifestation auftreten. Das Risiko ist dabei für primär unbehandelte Patienten am höchsten. Durch den primären Einsatz einer Immuntherapie kann das Risiko für ein Rezidiv minimiert werden. Patienten mit einer zusätzlichen Zweitlinien-Therapie weisen das geringste Risiko auf (9) (25). Trotzdem kam es bei einer Untersuchung von Gabilondo et al. bei 24% der Patienten zu einem Rezidiv (25).

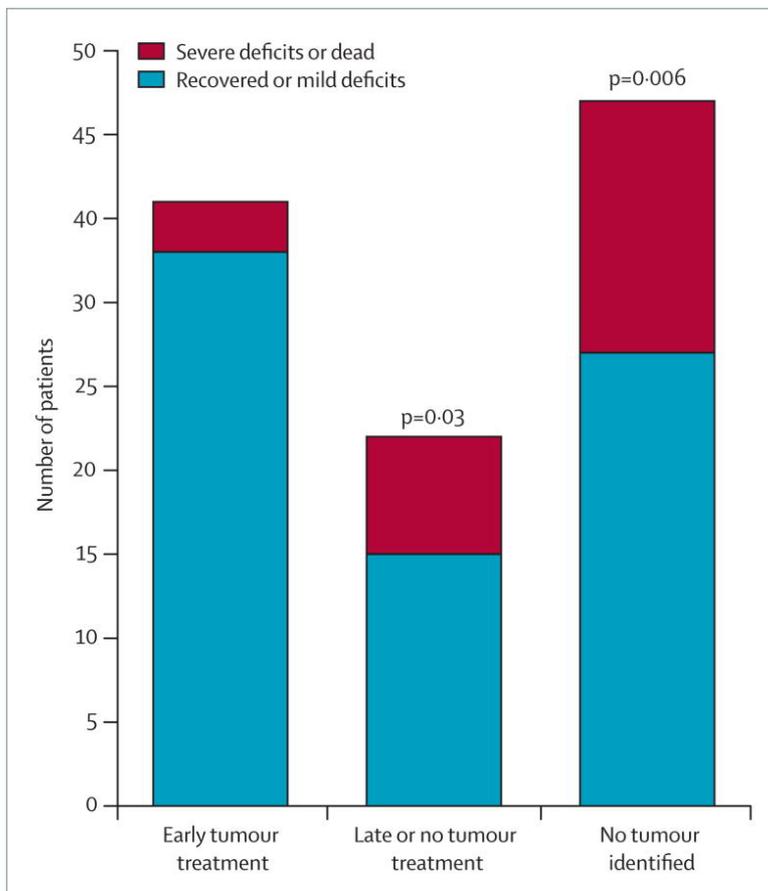


Abbildung 3: Therapieansprechen in Abhängigkeit von Tumornachweis und –behandlung, übernommen aus (18)

2.3.2.2 Anti-LGI1-Enzephalitis

Zu Beginn des neuen Jahrtausends wurden erstmals autoimmune Enzephalitiden mit pathologischen Vorgängen am spannungsabhängigen Kalium-Kanal (VGKC) in Verbindung gebracht (26). 2010 entdeckte man, dass zwei verschiedene Antikörper für das entsprechende Krankheitsbild verantwortlich waren, und, dass nicht der Kanal

selbst, sondern mit ihm assoziierte Proteine die Epitope für die entsprechenden Antikörper darstellen (27). Es konnte nun zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden werden, die je nach spezifischer Unterform auch unterschiedliche Symptome zeigten. Man unterscheidet Patienten mit VGKC-Antikörpern gegen LGI1, gegen Caspr2 bzw. gegen keines der beiden Proteine (27). Bisher hat es bei Patienten jedoch keine klinische Relevanz, wenn die VGKC-Antikörper gegen keines der beiden o.g. Proteine gerichtet sind.

	LGI1 positiv	Caspr2 positiv	LGI1 und Caspr2 negativ
Patienten-Merkmale	60–70% Männer Alter~60 Jahre	80–90% Männer Alter~70 Jahre	50% Männer Jedes Alter
Klinisches Syndrom	Limbische Enzephalitis (~50% FBDS)	Hyperexzitabilität Limbische Enzephalitis Morvan- Syndrom	Sehr variabel, bis hin zu kognitivem Verfall, psychiatrischen Symptomen, Epilepsie, Schmerz-Syndromen, Krampf-Faszikulationssyndrom
Hyponatriämie	60%	selten	selten
VGKC RIA Resultat (Bereich*)	>400pM (200–1500pM)	>200pM (50–1000pM)	<300pM (100–300pM)
Ansprechen auf Immuntherapie	Gut	Gut	Unzureichende Daten

Tabelle 4: Unterscheidung von VGKC-Antikörpern, modifiziert nach (27)

*Cut-off –Wert: 100 pM

Das Antigen der Anti-LGI1-Antikörper ist das „leucine-rich glioma inactivated-1 protein“, das vor allem von Neuronen an Synapsen im Hippocampus und im temporalen Kortex

sezerniert wird. Hier verbindet LGI1 präsynaptische ADAM23 mit postsynaptischen ADAM22 Molekülen, um die Signalübertragung der Kaliumkanäle auf postsynaptischen AMPA-Rezeptoren zu ermöglichen. Die Antikörper verhindern diese Interaktionen und verringern die Anzahl von vorhandenen AMPA-Rezeptoren (27) (28).

Wie auch bei anderen Antikörpern haben niedrige Titer nur wenig Aussagekraft bezüglich der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung.

Das mittlere Erkrankungsalter der betroffenen Patienten liegt bei etwa 60 Jahren, und damit deutlich höher als z.B. bei der Anti-NMDA-Enzephalitis (29) (30). Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (29) (30). Bisher sind etwa 250 Fälle beschrieben und die Inzidenz wird auf etwa 0,83/1.000.000 (bezogen auf in den Niederlanden erhobene Daten) geschätzt. Man geht allerdings davon aus, dass die Erkrankung momentan noch unterdiagnostiziert ist und die Inzidenz weiter ansteigen wird (27) (31).

Die Patienten leiden vorrangig an Myoklonien und Krampfanfällen, sowie den für autoimmune Enzephalitiden „typischen“ unspezifischen Symptomen Gedächtnisstörungen und Verhaltensänderungen (27). Sehr spezifisch für die Erkrankung sind facio-brachiale, dystonische Anfälle, die bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten auftreten. Dies spricht bei mehr als 80% der Fälle für das Vorliegen von LGI1-Antikörpern (27) (32). Außerdem entwickeln etwa 60-80% der Patienten im Krankheitsverlauf eine Hyponatriämie (29) (32). Vor allem die sogenannten facio-brachialen Anfälle können der kognitiven Symptomatik vorausgehen.

In der Bildgebung zeigen sich Hyperintensitäten, vor allem im Bereich des medio-temporalen Lappens (29) (30). Im FDG-PET können charakteristische Veränderungen, in der Mehrzahl der Fälle in Form von Hypermetabolismen im Glucose-Stoffwechsel, sichtbar sein (33).

Der Liquorbefund kann normal sein. Es können jedoch auch oligoklonale Banden als Zeichen einer intrathekalen Antikörperproduktion oder diskrete Erhöhungen der Zellzahl und des Liquoreiweißes auftreten (27).

Im EEG können sich zu den Anfällen passende multifokale epileptische Potentiale zeigen, die aber nicht immer nachweisbar sein müssen (32).

Die Angaben über nachgewiesene Tumorerkrankungen schwankt zwischen 0% (29) über 7% bis 11% (30) (34), dann meist als ein Thymom oder ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (27).

Insgesamt zeigen die Patienten ein gutes Ansprechen auf die eingeleitete Immuntherapie, meist in Form von Kortisonstoßtherapien und IVIG (29) (30). Vor allem die Kombination aus Steroidtherapie und Immuntherapie senkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs gegenüber der alleinigen Steroidtherapie (30). Jedoch zeigte sich bei Malter et al., dass vor allem die Störung des Gedächtnisses nur bei etwa einem Drittel der Patienten rückläufig ist, und Patienten mit LGI1-Antikörpern im Vergleich zu Patienten mit Caspr2-Antikörpern auch nach Ausheilung der Erkrankung eine signifikant deutlichere Schwäche des Gedächtnisses aufwiesen (35). Die spontane Rezidiv-Wahrscheinlichkeit liegt im Mittel bei etwa 18% (34). Bei bis zu 35% der Patienten tritt das Rezidiv erst mehr als 2 Jahre nach der ersten Erkrankung auf. Es werden zukünftig langfristige Immuntherapien in der Behandlung diskutiert, um die Rezidivrate zu senken, wobei der Effekt bisher noch fraglich ist (31).

2.3.2.3 Anti-Caspr2-Enzephalitis

Die Antikörper vom Typ Anti-Caspr2 gehören, wie Anti-LGI1-Antikörper, zur Klasse der Anti-VGKC-Antikörper. In diesem Fall handelt es sich um Antikörper gegen das „Contactin-associated protein-like 2-Protein“. Es ist ein Zelladhäsionsmolekül, das die spannungsabhängigen Kaliumkanäle (VGKC) in der juxtapanodalen Region von myelinisierten Axonen im zentralen und peripheren Nervensystem organisiert (36). Die Anti-Caspr2-Antikörper sind gegen verschiedene Epitope des Proteins gerichtet (37).

Bisher sind erst etwa 100 Fälle dieser Erkrankung beschrieben worden, wobei das mittlere Erkrankungsalter, ebenso wie bei der LGI1-Enzephalitis, bei 60 Jahren liegt (27). Der Anteil männlicher Patienten liegt zwischen 68-90% (27) (29) (38).

Die Patienten weisen kognitive Störungen, psychiatrische Symptome, Gedächtnisstörungen, epileptische Anfälle und öfter Neuromyotonien und neuropathische Schmerzen auf (27) (29). Auch bei diesen Antikörpern werden bei bis zu einem Drittel der Fälle Tumoren, in erster Linie Thymome, gefunden (29) (38). Eine Tumorerkrankung ist bei gleichzeitig vorliegender Enzephalitis mit einer schlechteren Prognose assoziiert (38). Außerdem sind Patienten mit einem Thymom für das Auftreten einer Myasthenia gravis anfällig (9). Weiterhin sind Zusammenhänge mit dem Auftreten eines Morvan-Syndroms beschrieben (29) (38). Das Morvan-Syndrom beschreibt heute eine sensibel-autonome Neuromytonie, die mit dem Auftreten von VGKC-Antikörpern bzw. Thymomen assoziiert ist (39).

Ähnlich wie bei LGI1-Antikörpern muss es auch hier nicht zu Auffälligkeiten im Liquor oder der Bildgebung kommen, es wurden jedoch ebenfalls Hyponatriämien beobachtet. Diese treten jedoch, im Vergleich zu Patienten mit LGI1-Antikörpern, seltener auf (29). Zur Behandlung werden Kortisonstoßtherapien und IVIG verabreicht oder Plasmapheresen durchgeführt. Bei frühzeitig eingeleiteter Therapie zeigt sich ein gutes Ansprechen der Patienten (29) (40), ansonsten steht die Tumorbehandlung im Vordergrund. Spontane Rezidive sind bei bis zu 25% der Patienten beobachtet worden, die sich in gleicher oder unterschiedlicher Symptomatik im Vergleich zur ersten Episode präsentieren können (41).

2.3.2.4 Anti-Ma2/Ta (Anti-PNMA2) -Enzephalitis

Die Antikörper der Klasse Anti-Ma2/Ta gehören zu den Antikörpern mit intrazellulär gelegenen Angriffspunkten (7). Sie unterscheiden sich damit von den extrazellulären Antikörpern und lösen nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine limbische Enzephalitis aus (42). Sie werden ausschließlich in Neuronen selbst oder einem Tumor gebildet (42).

Durch die Vielzahl an Angriffspunkten der Antikörper unterscheidet sich die Symptomatik der Erkrankung bei den von dieser AK-Gruppe betroffenen Patienten. Die Berichte reichen von Epilepsien über Ataxien oder Tremor bis hin zu Neuropathien oder

Augenbewegungsstörungen, Dysphagie und Opsoklonus, sowie epileptischen Anfällen (42).

Entsprechend dem jeweiligen Syndrom können sich individuell an den korrespondierenden Hirnregionen Hyperintensitäten im MRT zeigen.

Bei Dalmau et al. hatten knapp 90% der Patienten mit diesem Antikörper eine Tumorerkrankung; 53% davon einen Keimzelltumor, die Übrigen überwiegend Bronchialkarzinome (42).

Etwa 2/3 der betroffenen Patienten sind Männer. Bei ihnen ist das Auftreten der Antikörper mit dem Vorhandensein eines Keimzelltumors assoziiert (11). Sie sind bei Diagnosestellung deutlich jünger als betroffene Frauen, was vor allem in Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Auftreten der Keimzelltumore gebracht wird (42). Es ist außerdem möglich bei einigen Patienten zusätzlich Antikörper der Klasse Ma1 zu finden. Dies trifft häufiger auf Frauen zu und ist gleichzeitig mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Im Liquor zeigen sich leichten Veränderungen im Sinne eines entzündlichen Prozesses wie eine Pleozytose oder Eiweißerhöhung, wobei die absoluten Werte zwischen den einzelnen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Der Glucose-Stoffwechsel zeigt keine Auffälligkeiten (42).

Therapeutisch steht die Behandlung der zugrundeliegenden Tumorerkrankung im Vordergrund. Zusätzlich werden die Patienten mit einer Immuntherapie behandelt. Grundsätzlich haben Patienten mit Keimzelltumor eine bessere Prognose, da ein besseres Ansprechen auf die eingeleiteten Therapien beobachtet werden kann als bei anderen Tumorarten. Jüngere Patienten sprechen insgesamt besser auf die Therapie an (42).

Etwa ein Drittel der Patienten bessert sich unter der Behandlung, wobei nur wenige komplett symptomfrei werden. Vor allem eine dauerhafte Epilepsie muss oft mit mehr als nur einem Antikonvulsivum eingestellt werden und beeinträchtigt die Patienten auch nach Ausheilung der Erkrankung nachhaltig (42).

Einige Patienten leiden außerdem nachhaltig an kognitiven Beeinträchtigungen.

Lebenszeitlimitierend ist bei dieser Erkrankung häufig die zugrundeliegende Tumorerkrankung.

2.3.2.5 Anti-Hu-Enzephalitis

Anti-Hu (ANNA-1) ist zusammen mit Anti-Ma2 der häufigste Antikörper bei paraneoplastischer Ätiologie (4). Es handelt sich dabei um einen gegen intrazellulär liegende Neuronen-spezifische RNA-Bindungsproteine gerichteten Antikörper. Diese Antikörper sind selbst nicht pathogen, im Gegensatz zu gegen neuronale Oberflächenproteine gerichteten Antikörpern. Es kommt durch die Antikörper zur Beeinflussung der betroffenen Proteine und damit zur Aktivierung von CD8+-Zellen. So entwickelt sich in der betroffenen Hirnstruktur eine inflammatorische Immunreaktion (9).

Über einen Zeitraum von 13 Jahren sind 200 Fälle der Erkrankung von Graus et al. beschrieben worden. Die Mehrheit der erkrankten Patienten bilden Männer, wobei die Angaben zwischen 50-75% schwanken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 63 Jahren (43) (44).

In 80-95% der Fälle liegt bei der Erkrankung eine Tumorerkrankung zugrunde, wovon mehr als die Hälfte kleinzellige Lungenkarzinome sind (4) (44). Bei 16% der betroffenen Patienten konnten in einer Untersuchung von Graus et al. kein Tumor gefunden werden (44). Die neurologischen Symptome können bereits vor Diagnose des Tumors vorhanden sein, so gehen sie z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in mehr als 70% der Fälle der Diagnosestellung voraus (44).

Die Erkrankung äußert sich durch multifokale Beteiligung der Hirnstrukturen in verschiedensten neurologischen Symptomen. Die hauptsächlichen Symptome sind sensible Ausfälle, Kleinhirnsymptome und Beteiligungen des Hirnstamms mit Ptose, Ataxie oder Doppelbildern (43) (44).

In der Bildgebung zeigen sich oftmals keine Auffälligkeiten. Im Liquor dominiert der Eiweißanstieg und in einigen Fällen kann eine Pleozytose nachgewiesen werden (43).

Auch bei dieser Form der Enzephalitis steht die Behandlung der onkologischen Grunderkrankung im Vordergrund, die je nach Patient noch um verschiedene Stufen der Immuntherapie erweitert werden kann. Eine höhere Mortalität weisen Patienten vor allem dann auf, wenn sie bei Diagnose der Erkrankung älter als 60 Jahre alt sind, mehr als ein Hirnareal betroffen ist und der Rankin Score über 3 liegt (44).

Variable	Relatives Risiko	95% CI
Alter > 60 Jahre	1.49	1.05–2.12
Rankin Score bei Diagnose >3	1.60	1.12–2.28
Mehr als ein Hirnareal betroffen	1.61	1.08–2.40
Fehlende Behandlung	2.56	1.76–3.71

Tabelle 5: Faktoren, die die Mortalität in 174 Patienten mit paraneoplastischer Enzephalomyelitis beeinflussen; übernommen aus (44)

2.3.2.6 Anti-Ri-Enzephalitis

Die Anti-Ri (ANNA-2) Antikörper sind gegen intrazellulär liegende Proteine gerichtet. Ihr Antigen wird in den onkoneuronalen Antigenen NOVA1 und NOVA2 vermutet. Diese Antigene werden sowohl von Tumoren als auch von Neuronen gebildet und erklären die neurologischen Symptome, die mit der Tumorerkrankung zusammenhängen. Ihr Auftreten ist vor allem mit dem Auftreten von gynäkologischen Neoplasien assoziiert. Symptomatisch werden die Antikörper vor allem durch paraneoplastisch bedingte Kleinhirndegeneration mit Ataxie, Myoklonien und Opsoklonus in Verbindung gebracht (45). Oft sprechen die betroffenen Patienten nur sehr schlecht auf eingeleitete Therapien an (45).

2.3.2.7 GAD-Antikörper-Enzephalitis

Die Glutamat-Dehydrogenase ist ein in GABAergen Neuronen und den B-Zellen des Pankreas vorkommendes Enzym und zur Produktion von GABA notwendig (46). Die Antikörper greifen eine Isoform des Enzyms an, die notwendig ist, um GABA zu synthetisieren. Solche Antikörper gegen die Glutamat-Dehydrogenase kommen bei 1% der gesunden Bevölkerung im Serum vor (47) und sind in 80% der Fälle mit dem Auftreten von Diabetes mellitus assoziiert (46). Deshalb sind nur sehr hohe Titer im Serum, welche die bei Diabetes mellitus nachgewiesenen Werte um das 100fache (bzw. > 2000U/ml im Radioimmunassay) übersteigen, für die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis relevant (46) (48). Der auch niedrigtitrige Nachweis der Antikörper im Liquor sichert dagegen die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis. Die Koexistenz von GABA-B-R-Antikörpern ist möglich, was wiederum das Risiko für das Vorliegen eines Tumors erhöht (48), vor allem für Bronchialkarzinome oder Thymome. Männer haben ein höheres Risiko an einem Tumor erkrankt zu sein, außerdem steigt das Risiko mit dem Alter weiter an (48). Das mediane Erkrankungsalter lag bei einer von Ariño et al. durchgeführten Untersuchung bei 60 Jahren (48).

Die Patienten leiden vorrangig unter schwer medikamentös einstellbaren epileptischen Anfällen und unter Kleinhirn-Symptomen. Außerdem können bei Betroffenen die Antikörper mit einem Stiff-Person-Syndrom assoziiert sein (48).

2.3.2.8 Sonstige Antikörper

Die autoimmun-vermittelte Enzephalitis kann noch durch weitere, bisher nicht erwähnte Antikörper ausgelöst werden. U.a. gehören zu dieser Gruppe Antikörper der Gruppen Anti-GABA-A, Anti-GABA-B, Anti-AMPA und Glycin-Antikörper (4) (6) (9). Diese werden hier nicht beschrieben, da sich in der folgenden Datenerhebung keine Patienten mit einem entsprechenden Antikörpernachweis zeigten.

2.4. Diagnostik

Die Diagnostik der autoimmunen Enzephalitis setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen, ist entsprechend zeitaufwändig und führt je nach Verfügbarkeit der einzelnen Methoden zeitlich unterschiedlich rasch zu einem Ergebnis (4). Eine zügige Diagnostik und das baldige Einleiten einer Therapie verbessern die Prognose. Graus et al. veröffentlichten dazu 2016 den unten aufgeführten Diagnosealgorithmus (4).

Ausgehend von der klinischen Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis mit fehlendem Antikörpernachweis, aber gesicherten neurologischen Symptomen in Verbindung mit pathologischen Veränderungen u.a. in der Bildgebung und Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen entstand der von Graus et al. publizierte Algorithmus zur Diagnostik Antikörper-negativer Autoimmun-Enzephalitiden (Siehe 2.2, S. 5).

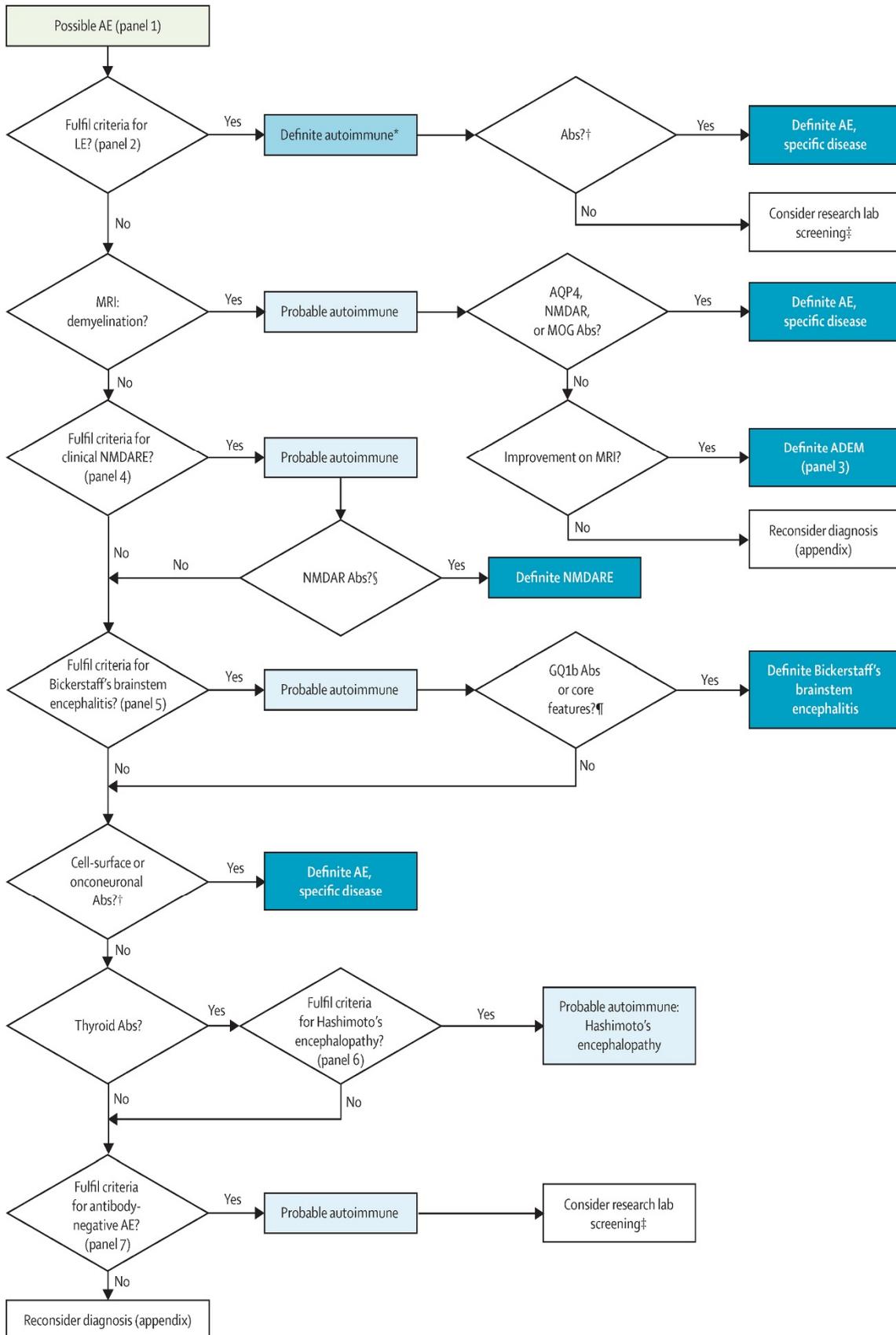


Abbildung 4: Diagnosealgorithmus bei autoimmuner Enzephalitis, übernommen aus (4)

2.4.1 Liquordiagnostik

Grundsätzlich wird der Liquor auf Zellzahl/ μl , Eiweißgehalt, oligoklonale Banden und Zellbild untersucht. In 90% der Fälle findet man hierbei Auffälligkeiten, in der Regel einen milden Anstieg der Zellzahl mit einem vorwiegend lymphozytärem Zellbild (14). Jedoch gibt es bis heute keine pathognomonische Auffälligkeit, die einem Antikörper zuzuordnen ist (49). Außerdem werden die gewonnenen Zellen analysiert, um Zelltypen wie z.B. im Rahmen einer Meningeosis carcinomatosa auszuschließen (6). Das Fehlen einer inflammatorischen Reaktion im Liquor, v.a. zu Beginn der Symptomatik, kann den Verdacht fälschlicherweise auf das Vorliegen einer nicht-entzündlichen Hirnerkrankung lenken, dabei schließt eine normale Zellzahl eine Antikörper-vermittelte Erkrankung keinesfalls aus.

2.4.2 Antikörpernachweis

Der Nachweis der antineuronalen Antikörper erfolgt in erster Linie aus dem Liquor, der durch Lumbalpunktion gewonnen wird (4). Der Liquor wird üblicherweise auf Antikörper gegen NMDA, LGI1, Caspr2, AMPA, GABA B, GAD und Amphiphysin getestet. Eher in spezialisierten Laboren sind die Nachweise für GABA A und DPPX-Antikörper zu bekommen (9).

Unabhängig vom Nachweis im Liquor erfolgt eine gleichzeitige Bestimmung auf Antikörper im Serum. Die Antikörper können hier jedoch fehlen, wie es bei etwa 14% der Patienten mit NMDA-R-Antikörpern der Fall ist (17).

2.4.3 Bildgebung

Mittels MRT lassen sich betroffene Hirnregionen identifizieren. Man findet bei etwa 50% der Patienten Hyperintensitäten in der T2/FLAIR-Wichtung, v.a. temporal und im Hirnstamm, aber auch im Kleinhirn oder in subkortikal liegenden Bereichen (14) (49). Die Signalanhebungen zeigen sich v.a. bei Erkrankungen mit Antikörpern gegen NMDA,

AMPA, LGI1, Caspr2 und GABA B (14) (40) (34) (50). Es kann jedoch auch dazu kommen, dass ein völlig normales Bild ohne Möglichkeit auf weitere Rückschlüsse vorliegt (9). Es ist zu beachten, dass durch die Hyperintensitäten und Signalanhebungen kein Rückschluss auf eine differentialdiagnostisch andere Ursache der Erkrankung gezogen werden kann. So zeigt z.B. die HSV-Enzephalitis in 95% der Fälle eine Gehirnbeteiligung mit sichtbaren Veränderungen und auch weitere infektiöse Erkrankungen des Gehirns können durch ähnliche Signalanhebungen im MRT sichtbar werden (51).

In der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnten bisher noch nicht für jeden Antikörper typische Muster gefunden werden. Allerdings lassen sich bei Patienten mit LGI-1-Antikörpern in 70% der Fälle Veränderungen im Glucose-Stoffwechsel der Basalganglien und der Temporallappen nachweisen, größtenteils Hypermetabolismen (33). Solche konnten ebenso bei Patienten mit Anti-NMDA-R und Anti-Caspr2-Antikörpern nachgewiesen werden (33).

2.4.4 EEG

Das EEG kann lediglich Hinweise auf die Schwere der Erkrankung liefern, so können bei bis zu 90% der Patienten Auffälligkeiten gefunden werden (14). Spezifische Muster, die pathognomonisch für die Erkrankung wären, gibt es nicht. Es gilt die Annahme, je unauffälliger der EEG-Befund, desto besser die Prognose für den betroffenen Patienten (52). Bei Patienten mit Anti-NMDA-Enzephalitis zeigen sich jedoch in einigen Fällen typische „Extreme-Delta-Brush“-Muster, einer von schnellen Beta-Rhythmen überlagerten, generalisierten Delta-Verlangsamung (53). Diese sind mit einer verlängerten Erkrankungsdauer assoziiert (23).

Die bei der Anti-LGI1-Enzephalitis typischen facio-brachialen Anfälle können im EEG einseitige oder beidseitige multifokale Herde zeigen (9).

Die meisten Patienten zeigen Verlangsamungsherde oder epileptische Potentiale, die stärkste Ausprägung ist meist über dem Temporallappen zu finden (49).

2.4.5 Tumorsuche

Sobald die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis gestellt worden ist, schließt sich die Tumorsuche an, um die möglicherweise zugrundeliegende maligne Erkrankung zu finden und durch entsprechende Therapie dieser auch die neurologische Symptomatik wirksam zu behandeln. Vor allem beim Nachweis der am stärksten tumorassoziierten Antikörper wie Anti-Hu und Anti-Ma2, aber auch Anti-NMDA-R ist dieser Schritt sofort einzuleiten. In der Regel werden zur Tumorsuche eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung, FDG-PET, internistische Diagnostik (Broncho-/Koloskopie) oder urologische und gynäkologische Untersuchungen durchgeführt (9).

Die Tumorsuche ist wichtig um eine mögliche maligne Grunderkrankung nicht zu übersehen bzw. bei deren Vorliegen eine Verschlechterung der Symptomatik zu verhindern. Regelmäßig bessert die Tumorbeseitigung durch Resektion oder Chemotherapie die neurologische Symptomatik deutlich.

	Malignom-Häufigkeit	Assoziierte Tumor-erkrankungen
Hu (ANNA1)	>95%	Kleinzelliges Bronchial-Karzinom (SCLC)
Ma2	>95%	Keimzelltumore Seminome
GAD	25%	Thymom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
NMDA Rezeptor	Variiert je nach Alter und Geschlecht	Ovarialteratom
AMPA Rezeptor	65%	Thymom, kleinzelliges Bronchialkarzinom

GABA_B Rezeptor	50%	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
GABA_A Rezeptor	<5%	Thymom
mGluR5	70%	Hodgkin-Lymphom
Dopamin 2 Rezeptor	0%	
LGI1	5–10%	Thymom
CASPR2	20–50%	Thymom
DPPX	<10%	Lymphom
MOG	0%	
Aquaporin 4	0%	
GQ1b	0%	

Tabelle 6: Tumorassoziation zu Antikörpervorkommen, übernommen und modifiziert nach (4)

2.4.6 Hirnbiospie

Es müssen auch heute noch bei einigen Patienten Hirnbiopsien durchgeführt werden, um darin enthaltene Antikörper nachweisen zu können. Diese Diagnostik gilt damit noch immer als Goldstandard bei unklarem Ursprung der Erkrankung und der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu einer Multiplen Sklerose oder ADEM. Diese bringt allerdings nur bei 8% der Patienten einen entscheidenden Therapievorteil. Ansonsten muss man davon ausgehen, dass die standardisierte Antikörpertestung ausreicht (54).

2.5. Therapie der Autoimmun-Antikörper-Enzephalitis

Im Laufe der Jahre entwickelte sich die spezifische Behandlung der autoimmunen Enzephalitis analog zur Behandlung anderer Autoimmun-Erkrankungen. Neben den dafür typischen Medikamenten kommen auch unspezifische Medikamente wie Psychopharmaka und Antiepileptika zum Einsatz. Außerdem sorgen physiotherapeutische und ergotherapeutische Therapien in den meisten Fällen für eine Besserung der Symptomatik (9). Abbildung 5 zeigt den Therapiealgorithmus, der von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird (55).

Regime	Dosis	Häufigste Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen
i. v. Immunglobuline	initial 3–5 × 0,4 g/kg KG danach: monatlich 0,4 g/kg, im Verlauf ggf. nach klinischem Bild Dosis schrittweise reduzieren oder Applikationsintervalle spreizen	Schüttelfrost, Kopfschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen	IgA-Mangel, wenn der Patient Antikörper gegen IgA aufweist
Tacrolimus	2 × tgl. Gabe von Kapseln, Dosis steuern nach Talblutspiegel: Monate 1–6: 12–15 ng/ml Monate 7–12: 8–12 ng/ml danach: 5–8 ng/ml	Hypomagnesiämie mit Wadenkrämpfen, Hypertonie, Diabetes, Tremor, Kopfschmerzen, Enzephalopathie (v. a. bei Spiegeln > 16 ng/ml), Nierenfunktionsver- schlechterung, Verstopfung, Diarrhö, erhöhte Infektneigung, erhöhtes Lymphomrisiko (EBV- assoziiert)	Schwangerschaft
orale Langzeit- steroidoide, z. B. Prednison	Beginn mit 80–100 mg/d, langsame Abdosierung über Monate	Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Hypertonie, Diabetes, Myopathie, Unruhe, Depression, Gereiztheit, Euphorie, Petechien, verzögerte Wundheilung, Akne, Osteoporose (Prophylaxe!)	Magen-Darm-Ulzera, Osteoporose, bestehende Infektionskrankheiten
monatliche Steroidpulse	monatlich 3–5 × an konsekutiven Tagen 500–1000 mg Methylprednisolon i. v.	wie orale Langzeitsteroidoide, aber seltener/milder	wie orale Langzeitsteroidoide
Plasmapherese/ Immunadsorption	3–6 Volumenaustausche an konsekutiven oder alternierenden Tagen, alle 2–8 Wochen wiederholen	Infektionen, Thrombosen	Infektionskrankheiten

Abbildung 5: Therapie Autoantikörper-definierter Erkrankungen, übernommen aus (55)

2.5.1 Kortisonstoßtherapie & Gabe von Immunglobulinen (IVIG)

Wie bei den meisten inflammatorischen Erkrankungen wird auch bei der autoimmunen Enzephalitis versucht, die Entzündung mittels Glucocortikoidtherapie einzudämmen und zu unterdrücken. Dabei wird in den meisten Fällen eine Therapie mit 1000mg Methylprednisolon über 5 Tage durchgeführt (9). Zusätzlich werden bei vielen Patienten intravenös Immunglobuline verabreicht (0,4g/kg KG über 5 Tage) (9).

2.5.2 Plasmapherese & Immunadsorption

Sowohl Plasmapherese als auch Immunadsorption werden therapeutisch dafür verwendet, die vorhandenen Antikörper aus dem Organismus des Patienten zu eliminieren. Dabei wird bei der Plasmapherese das Plasma des Patienten nach Durchlaufen der Apherese durch humanes gepooltes Plasma ersetzt. Bei der Immunadsorption kann dagegen das körpereigene, von Immunzellen bereinigte Plasma zurücktransfundiert werden (56). Beide Verfahren erzielen dabei gute Effekte auf die Erkrankung. In einer von Heine et al. durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass sich unter jeweils einem der beiden Verfahren bei 60-67% der Patienten eine Besserung der Symptomatik um mindestens einen Punkt auf der modifizierten Rankin-Skala zeigt (57). In der von Fassbender et al. durchgeführten Metaanalyse konnte bei 77% der mit Plasmapherese und sogar bei 88% der mittels Immunadsorption behandelten Patienten eine Besserung erzielt werden (58). Dabei spielt die vorher bestehende Erkrankungsdauer keine Rolle. Jedoch zeigte sich, dass vor allem jüngere Patienten von der Behandlung deutlicher profitierten. Weiterhin hängt der Effekt der Behandlung mit der Art der Antikörper zusammen. So zeigen sich die Effekte bei Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine deutlich stärker als bei Antikörpern gegen intrazellulär gelegene Proteine (57) (58). Die Therapie wird von den meisten Patienten gut vertragen, weshalb auch beide Verfahren, je nach Patient, in der Erstlinien-Therapie regelmäßig angewendet werden (57) (59). Außerdem werden bei Patienten mit Antikörpern gegen

neuronale Oberflächenproteine schnellere Heilungsverläufe erwartet, wenn Immunsuppressiva und Immunadsorptionen kombiniert werden (60).

2.5.3 Immuntherapie

Als sogenannte Zweitlinien-Medikamente kommen verschiedene Immuntherapeutika zum Einsatz. Sie dienen bei Versagen einer Glucocortikoid- und Plasmapherese-Therapie als Mittel der 2. Wahl der Bekämpfung der autoinflammatorischen Reaktion. Wohl am häufigsten wird Rituximab, ein CD-20-Antikörper, verabreicht (61). Dieser wird in einer Dosis von $375\text{mg}/\text{m}^2$ KOF gegeben. Die Wirkung wird vor allem im Zusammenhang mit LGI1- und CASPR2-Antikörpern beschrieben. Diese wird auf das Vorhandensein von Immunglobulinen vom Typ IgG4 zurückgeführt (62). Bei diesen beiden Enzephalitis-Formen sollte Rituximab daher auf jeden Fall gegeben werden.

Außerdem kann bei ausbleibender Besserung der Symptomatik Cyclophosphamid ($750\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}$) zusammen mit der ersten Rituximab-Gabe verabreicht werden (9).

Bei Patienten mit therapierefraktären Episoden werden derzeit (v.a bei NMDA-R-Enzephalitis) alternative Therapien mit Bortezomib, einem Proteasom-Inhibitor, oder Tocilizumab, einem IL-6-Antikörper, beschrieben (63) (64) . Bei Kindern mit bestätigter NMDA-Enzephalitis ist außerdem die intrathekale Gabe von Methotrexat als eine therapeutische Option beschrieben (65).

2.6. Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit sollen die Patienten, bei denen eine autoimmune Enzephalitis im Zeitraum von 2006-2016 im Universitätsklinikum in Würzburg diagnostiziert wurde, retrospektiv hinsichtlich ihrer Krankheitsverläufe analysiert werden.

III: Material & Methoden

3.1 Patientenidentifizierung

Für diese Arbeit wurden in den Jahren 2016 und 2017 die Daten von den Patienten erfasst, bei welchen zwischen dem 01.01.2006 bis zum 30.06.2016 am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis gestellt wurde.

Die Neurologische Klinik am Universitätsklinikum in Würzburg verfügt über ein eigenes Labor zur Analyse von Liquorproben und weiteren neurologisch-immunologischen Präparaten, welches die Diagnostik für das gesamte Klinikum übernimmt. In einer Liquordatenbank werden die seit 1992 erhobenen Daten in einem dafür vorgesehenen Speicherprogramm hinterlegt und die dazugehörigen Proben werden bei -19°C eingelagert.

Insgesamt wurden in den Jahren 2006-2015 31.533 Liquorproben aus den einsendenden Kliniken der Neurologie, Neurochirurgie, Psychiatrie und Pädiatrie analysiert. Mithilfe der Software SwissLab 15.7.0 wurde unter Eingabe von Suchkriterien eine Gesamtkohorte von 4627 Patienten erstellt, die sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 30.06.2016 zur Behandlung in den o.g. Kliniken befanden und eine entsprechend auffällige Liquorprobe hatten. Patienten der internistischen Kliniken wurden ausgeschlossen, obwohl diese einen Teil der eingeschickten Proben ausmachten. Die Probenentnahme erfolgte bei diesen Patienten jedoch zum größten Teil mit der Frage nach einer Meningeosis neoplastica bei entsprechender Grunderkrankung. Solche Proben, die unter Einfluss von Immuntherapeutika oder Antiinfektiva abgenommen wurden, sind in Bezug auf Zellzahl, Eiweißgehalt und fraglich vorhandene Antikörper nicht eindeutig aussagekräftig und mit den Liquorkonstellationen der Autoimmun-Enzephalitis verwechselbar.

Die verwendeten Suchkriterien nach Liquorkonstellation zeigt Tabelle 7.

Kriterium	Referenzbereich
Zellzahl	$\geq 5/\mu\text{l}$
Liquor nach Zentrifugation	=klar
Liquoreiweiß (fakultativ)	$>40 \text{ mg/dl}$

Tabelle 7: Suchkriterien für elektronische Aktenrecherche

Patienten, die lediglich eine Erhöhung des Eiweißgehalts ohne zusätzlich erhöhte Zellzahl aufwiesen, wurden als „Sperrliquor“ von der Erhebung ausgenommen.

Nach Durchsicht der elektronischen Akten wurde Patienten, bei denen sich final eine andere Erkrankung als Diagnose herausstellte, die also trotz der Einschlusskriterien nicht zum Zielkollektiv gehörten, sowie die Patienten mit einer diagnostizierten Bickerstaff-Enzephalitis wiederum ausgeschlossen (n=4609).

Um keine auf Autoimmun-Antikörper-Enzephalitis verdächtigen Patienten zu übersehen, erfolgte eine Gegenprobe mit Hilfe der Abrechnungskodierung für entzündliche ZNS-Erkrankungen nach der ICD-Klassifikation G0.00-G04 (Erkrankungen des neurologischen Systems) im gleichen Zeitraum. Dadurch wurden zusätzlich 2 Patienten erfasst (n=2), die den Liquorkriterien entgangen waren.

Weiterhin wurden 6 Patienten aufgenommen, die aufgrund normaler Liquorzellzahlen aus dem oben genannten Suchmuster herausfielen, mithilfe des Abgleichs, der von der neurologischen Klinik an das GENERATE-Register gemeldeten Patienten jedoch ausfindig gemacht worden waren (n=6).

Aus diesem Suchalgorithmus resultiert final eine Kohorte von 26 Patienten für die weitergehende Datenerhebung (Tabelle 8).

Patienten Zellzahl $\geq 5/\mu\text{l}$	4627
Ausschluss: Patienten ohne Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis	4609
Patienten mit Diagnose aus dem Bereich „Autoimmune Enzephalitis“	18
Patienten, die durch Kodierungsziffern erfasst wurden	2
Patienten, die über Meldung an das GENERATE Register erfasst wurden	6
Patienten für endgültige Datenerhebung	26

Tabelle 8: Zusammensetzung Patientenpool

3.2 Datenerhebungen

Für die identifizierten 26 Patienten, die von 2006 bis 2016 am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden, folgte eine Aktendurchsicht im elektronischen Krankenhausinformationssystem.

Folgende Patientendaten wurden pseudoanonymisiert in einer nichtöffentlichen Tabelle im Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel 2016 abgelegt:

Patienten- charakteristika	Aufenthaltszeitraum (Monat/Jahr), Geschlecht, Alter, Postleitzahl, Risikofaktoren, Symptome
Liquorbefunde	Zellzahl (in $n/\mu\text{l}$) bei Aufnahme und maximaler Wert während des Klinikaufenthaltes, maximale Eiweißkonzentration (in mg/dl), Lactatkonzentration (in mmol/l), Glucose-Quotient (Liquor-Glucose/Serum-Glucose), Zellbild, nachgewiesener Antikörper

Therapie	Gabe von Antibiotika/Virusstatika oder Neuroleptika, Glucocorticoidtherapie, Plasmapheresen und/oder Immunadsorption, andere Immuntherapien
Verlauf	Dauer des Aufenthalts, evtl. intensivmedizinische Behandlung, Beatmungsdauer, Komplikationen
Entlassung	In Rehabilitationseinrichtung/nach Hause/andere Klinik/andere Station, Barthel-Index

Tabelle 9: Erhobene Patientendaten

Jedem der 26 eingeschlossenen Patienten wurde für die folgenden Erhebungen eine zufällige Zahl zwischen 1 und 26 zugeordnet und damit pseudoanonymisiert. Für jeden Patienten wurde eine Kasuistik zur differenzierten Verlaufsbeschreibung angefertigt. Diese findet sich im Anhang.

3.3. Statistik

Die im Ergebnisteil folgenden Tabellen wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2016 und des Textverarbeitungsprogramms Microsoft Word 2016 erstellt.

Die Auswertung sowie die graphische Darstellung von statistischen Ergebnissen erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel.

Hiermit wurden außerdem Häufigkeitsverteilungen und Messergebnisse in den folgenden Abbildungen graphisch aufbereitet, um sie im folgenden Ergebnisteil entsprechend darstellen zu können.

Die Tabellen 10,11, sowie 13-16 sowie die darin abgebildeten Chi-Quadrat-Testungen wurden mithilfe der Datenverarbeitungssoftware SPSS durchgeführt.

IV. Ergebnisse

4.1 Diagnosehäufigkeit über die Zeit

Die Diagnose einer „autoimmunen Enzephalitis“ wurde im Verlauf über die Jahre zwischen 2006-2016 vermehrt gestellt. War im Jahr 2006 bis 2010 jeweils nur ein Patient mit einer solchen Erkrankung im UKW behandelt worden, stieg diese Zahl 2011 und 2012 auf jeweils 4 bzw. 5 Fälle an. In den letzten 4 Jahren der Untersuchung wurden je 3 Patienten mit einer solchen Erkrankung behandelt. Abbildung 6 zeigt die Aufteilung der Fälle auf die Jahre verteilt.

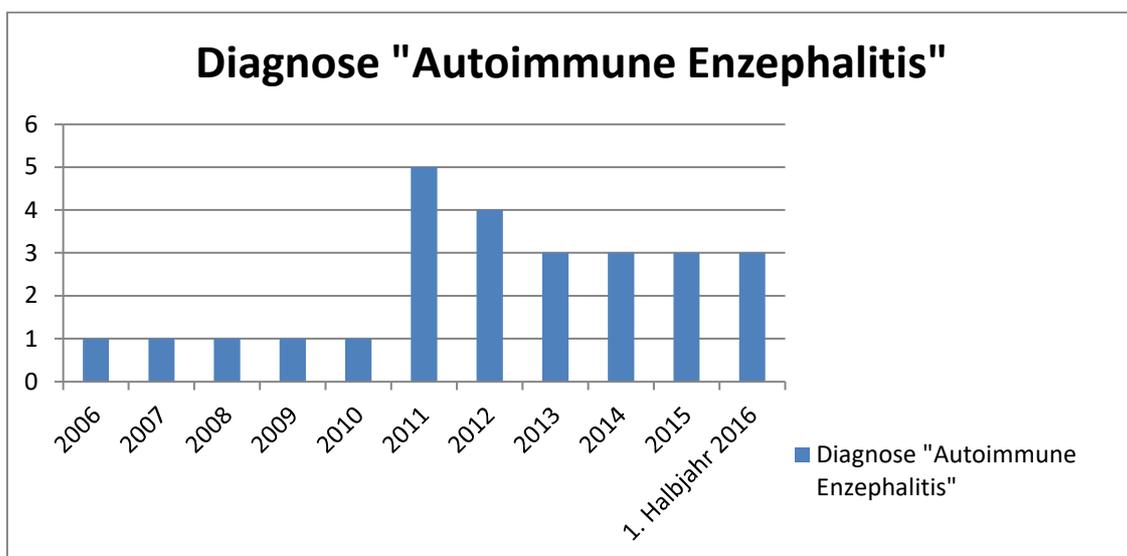


Abbildung 6: Fallverteilung der Diagnose "Autoimmune Enzephalitis" auf die Jahre 2006-2016

4.2 Patienteneigenschaften

Von den 26 Patienten waren 16 (=61,5%) weiblich und 10 (=38,5%) männlich. Die Patienten wurden in Altersgruppen von 10 Jahres-Schritten gruppiert. Eine Ausnahme bildet die erste Altersgruppe von 18-20 Jahren, um eine klare Abtrennung zu Patienten unter 18 Jahren zu ziehen, da im untersuchten Zeitraum keine pädiatrischen Patienten mit einer autoimmunen Enzephalitis behandelt worden sind (Abbildung 7).

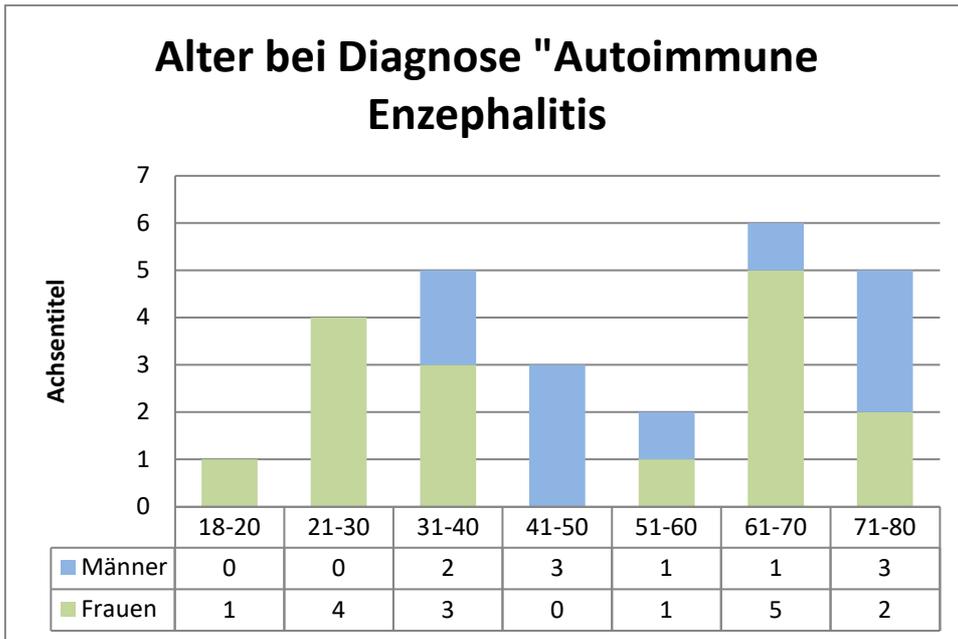


Abbildung 7: Altersverteilung bei Erstdiagnose unabhängig von einem Antikörpernachweis

Trotz der deutlichen Überzahl weiblicher Patienten besteht kein signifikanter Zusammenhang eines positiven Antikörpernachweises mit dem Geschlecht ($p=0,339$) (Tabelle 10 und 11).

Geschlecht * Antikörpernachweis Kreuztabelle

			Antikörpernachweis		Gesamt
			negativ	positiv	
Geschlecht	Mann	Anzahl	5	5	10
		Erwartete Anzahl	3,8	6,2	10,0
	Frau	Anzahl	5	11	16
		Erwartete Anzahl	6,2	9,8	16,0
Gesamt		Anzahl	10	16	26
		Erwartete Anzahl	10,0	16,0	26,0

Tabelle 10: Kreuztabelle Geschlecht/Antikörpernachweis

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,914 ^a	1	,339		
Kontinuitätskorrektur ^b	,294	1	,588		
Likelihood-Quotient	,909	1	,340		
Exakter Test nach Fisher				,425	,293
Zusammenhang linear-mit-linear	,879	1	,349		
Anzahl der gültigen Fälle	26				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,85.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Testung Geschlecht/Antikörpernachweis

4.3 Liquorbefunde

Von 25 der 26 Patienten wurde während ihres Aufenthaltes eine Liquorprobe gewonnen. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer bereits kurz vorher durchgeführten Lumbalpunktion keine Liquorprobe entnommen werden. Die Proben wurden im hausinternen Labor analysiert. Bei 7 von 26 Patienten fand sich keine erhöhte Zellzahl im Liquor. Die höchste nachgewiesene Zellzahl lag bei 94/ μ l.

Tabelle 12 und Abbildung 8 stellen die Zellzahl in Abhängigkeit von einem positiven Antikörpernachweis dar.

Zellzahl	Anzahl Patienten	Positiver Antikörpernachweis	Negativer Antikörpernachweis
$\leq 4/\mu\text{l}$	7	5	2
5-10/ μl	9	7	2
11-20/ μl	2	1	1
$>20/\mu\text{l}$	7	3	4

Tabelle 12: Zellzahlwerte

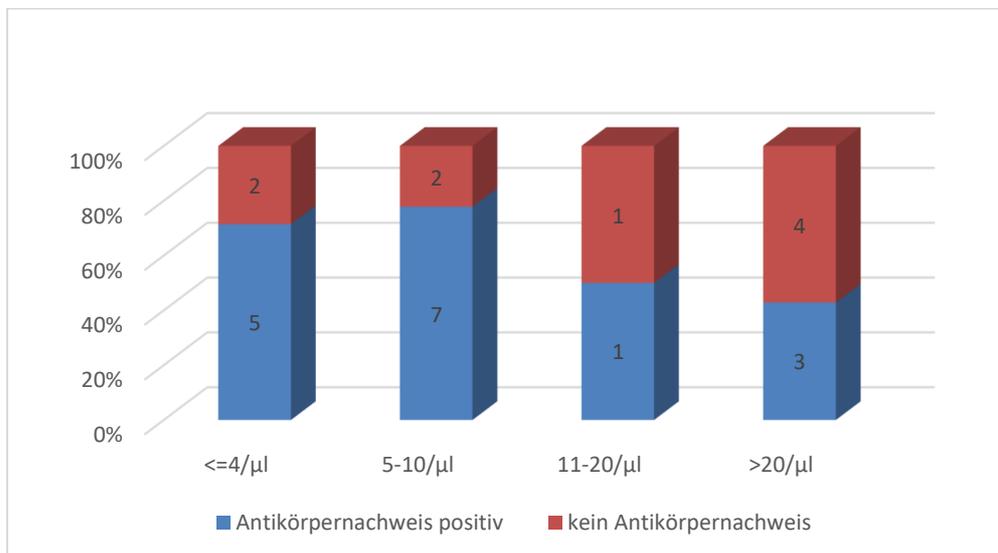


Abbildung 8: Zellzahlwerte

Im Chi-Quadrat-Test konnte keine Korrelation zwischen erhöhter Zellzahl und positivem Antikörpernachweis gefunden werden ($p=0,629$) (Tabelle 13/14).

Antikörpernachweis * Zellzahl Kreuztabelle

		Zellzahl		Gesamt
		normal	erhöht	
Antikörpernachweis negativ	Anzahl	2	7	9
	Erwartete Anzahl	2,5	6,5	9,0
positiv	Anzahl	5	11	16
	Erwartete Anzahl	4,5	11,5	16,0
Gesamt	Anzahl	7	18	25
	Erwartete Anzahl	7,0	18,0	25,0

Tabelle 13: Kreuztabelle positiver Antikörpernachweis/Zellzahl

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,233 ^a	1	,629		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	,985		
Likelihood-Quotient	,238	1	,626		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,501
Zusammenhang linear-mit-linear	,224	1	,636		
Anzahl der gültigen Fälle	25				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,52.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Testung positiver Antikörpernachweis /Zellzahl Erhöhung

Bei 12 von 25 (= 48%) Patienten mit untersuchter Liquorprobe war das Eiweiß normwertig mit < 40mg/dl, entsprechend bei 13 (=52%) erhöht. Abbildung 9 zeigt die positiven Antikörpernachweise in Abhängigkeit des gemessenen Liquoreiweiß-Wertes.

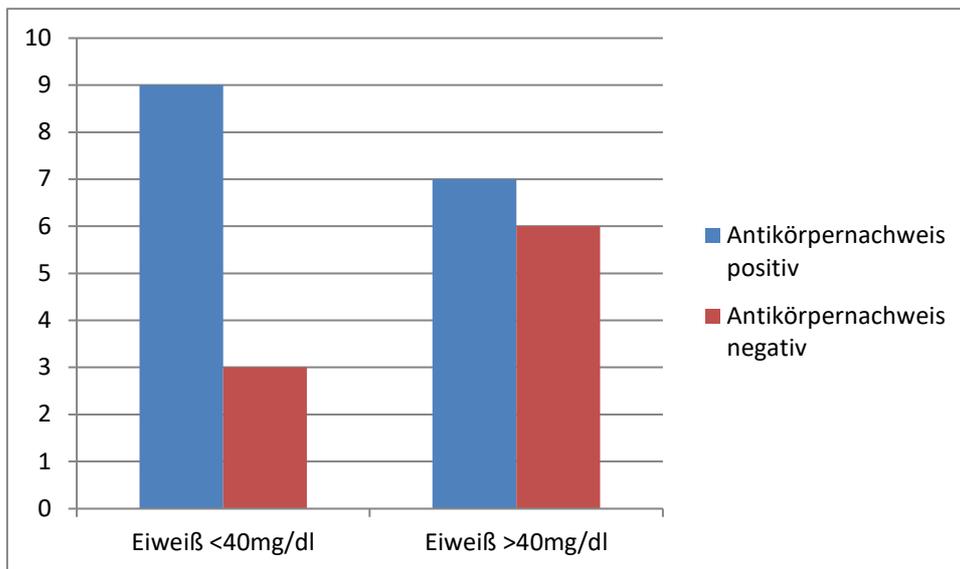


Abbildung 9: Antikörpernachweis in Abhängigkeit des Liquoreiweißes

Die Chi-Quadrat-Testung ergibt anschließend keinen signifikanten Zusammenhang von erhöhtem Liquoreiweiß zu positivem Antikörpernachweis ($p=0,271$) (Tabelle 15 und 16).

Antikörpernachweis * Eiweiß Kreuztabelle

		Eiweiß		Gesamt
		normal	erhöht	
Antikörpernachweis negativ	Anzahl	3	6	9
	Erwartete Anzahl	4,3	4,7	9,0
positiv	Anzahl	9	7	16
	Erwartete Anzahl	7,7	8,3	16,0
Gesamt	Anzahl	12	13	25
	Erwartete Anzahl	12,0	13,0	25,0

Tabelle 15: Kreuztabelle positiver Antikörpernachweis/Liquoreiweiß

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,212 ^a	1	,271		
Kontinuitätskorrektur ^b	,468	1	,494		
Likelihood-Quotient	1,230	1	,267		
Exakter Test nach Fisher				,411	,248
Zusammenhang linear-mit-linear	1,163	1	,281		
Anzahl der gültigen Fälle	25				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 16: Chi-Quadrat-Testung positiver Antikörpernachweis/Eiweißerhöhung

4.4 Patienten mit positivem Antikörpernachweis

Insgesamt wurden bei 16 (=61,5%) der 26 behandelten Patienten antineuronale Antikörper, unabhängig von Antikörperzugehörigkeit, nachgewiesen. Bei immerhin einem Drittel der Patienten wurde die Diagnose einer Antikörper-negativen Autoimmunenzephalitis gestellt.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Antikörpernachweise und das Verhältnis von positiven zu negativen Nachweisergebnissen.

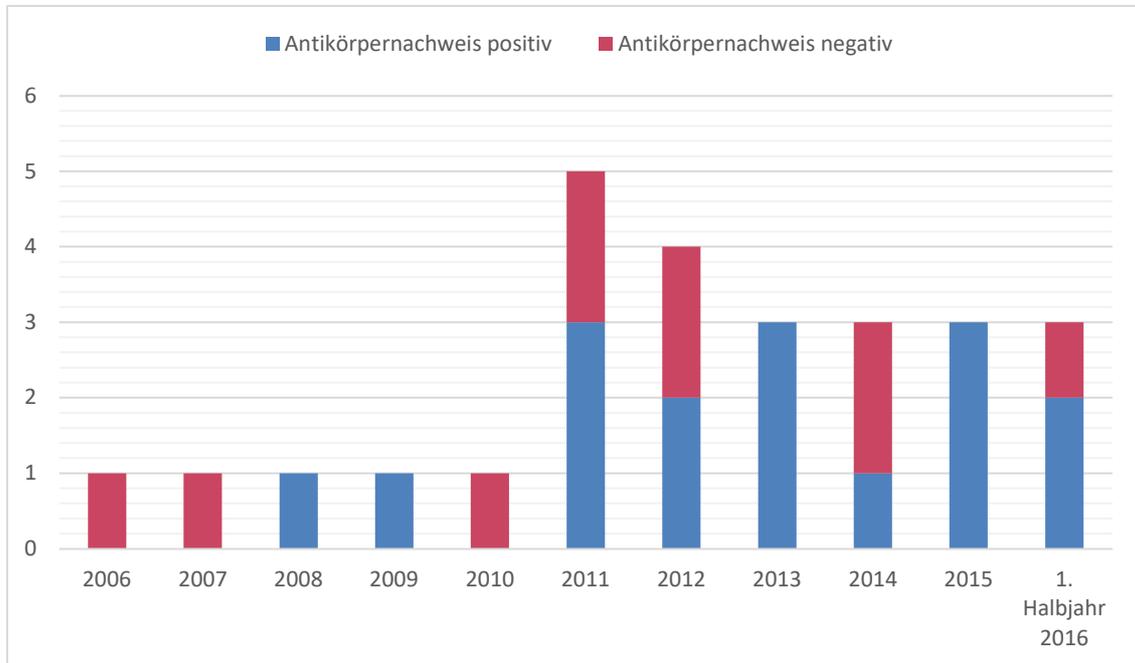


Abbildung 10: Anzahl positiver und negativer Antikörpernachweise von 2006-2016

4 der 16 Patienten hatten einen positiven Nachweis auf NMDA-R-Antikörper. Jeweils dreimal wurden die Antikörper Anti-GAD, Anti-VGKC, Anti-PNMA2 und Anti-Hu nachgewiesen (Tabelle 17).

Antikörperklasse Nachweise
(n=)

NMDA	4
GAD	3
PNMA2	3
HU	3
VGKC	3

Tabelle 17: Antikörperklassenzugehörigkeit und Anzahl der Nachweise

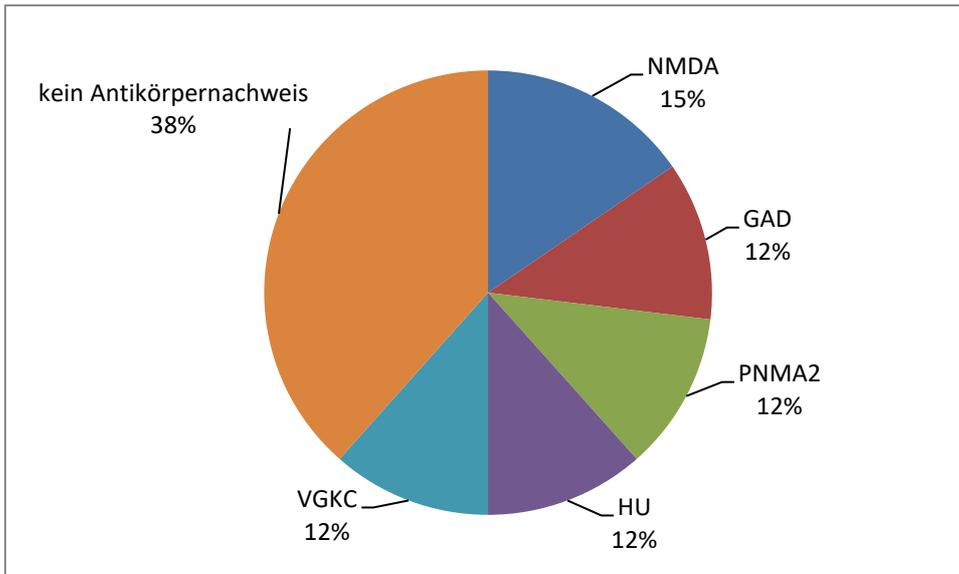


Abbildung 11: Antikörperklassen-Verteilung

4.4.1 Symptome

Die Symptome der einzelnen Patientengruppen waren in den unterschiedlichen Antikörpergruppen sehr variabel und unterschieden sich wiederum auch innerhalb der Patientengruppen mit bestimmten Antikörpern.

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeitsverteilung einzelner Symptome in Abhängigkeit des Antikörpers.

Legende:

+= bei mindestens 1/3 (=33%) der Patienten aufgetreten

++= bei mindestens 2/3 (=66%) der Patienten aufgetreten

+++= bei allen Patienten (=100%) mit diesem Antikörper aufgetreten

	NMDA	GAD	Hu	PNMA2	VGKC
Konzentrationsstörungen	+				
Gedächtnisstörungen/Amnesie			+	+	+
Orientierungsstörungen	+			+	+
Kleinhirnsymptomatik	++	++	+++	+	
Myoklonien/Opsoklonus	+	++		+	
Abgeschlagenheit/Müdigkeit				++	++
Wesensveränderungen	+		++	++	+
Psychose/Halluzinationen	++				
Krampfanfälle	++				
motorische Schwäche					
sensorische Störungen		++			
Sehstörungen/Visusminderung	+	+	++		+
Aphasie				+	

Tabelle 18: Symptomatik in Abhängigkeit der zugehörigen Antikörper

4.4.2 Patienten mit Anti-NMDA-R-Nachweis

Bei 4 Patienten konnten während ihres stationären Aufenthaltes Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor gefunden werden, wobei zwei Frauen und zwei Männer betroffen waren. Tabelle 19 zeigt weitere Eigenschaften der Patienten auf.

	Patient 10	Patient 13	Patient 22	Patient 23
Geschlecht	m	w	w	m
Zeitpunkt der Diagnose	Mai 2010 (auswärts)	März 2016	Januar 2016	November 2011 (auswärts)
Alter bei Diagnose	45	32	36	71

Vorerkrankungen/ Risikofaktoren	keine	Alkohol-/ Amphetamin- abusus	keine	Alkohol- abusus
--	-------	------------------------------------	-------	--------------------

Durchschnittliches Erkrankungsalter: 46 Jahre

Durchschnittliches Erkrankungsalter der Frauen: 34 Jahre

Durchschnittliches Erkrankungsalter der Männer: 58 Jahre

Tabelle 19: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von NDMA-R-Antikörpern

Die Liquorproben zeigten lediglich bei 3 der 4 Patienten Auffälligkeiten. So konnte bei Patient 23 keinerlei Zellzahlerhöhung oder ähnliche Abnormitäten festgestellt werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei Patient 13 im Liquor 94 Zellen/ μ l.

Im EEG konnte bei 2 Patienten Auffälligkeiten im Sinne einer diffusen Theta-Aktivität bzw. von frontal betonten Subdeltafolgen gefunden werden. Bei diesen Patienten zeigte sich jeweils eine deutliche Wesensveränderung und eine damit zu vereinbarende Verwirrtheit. Die Patientin mit Theta-Aktivität litt zudem unter Krampfanfällen. In der Bildgebung konnte bei 3 der 4 Patienten Signalanhebungen über Hippocampus und Temporalregion gefunden werden, die mit der sich klinisch gezeigten Symptomatik vereinbar waren. Einmal konnte eine parietal gelegene Signalanhebung gesehen werden.

Die Symptomatik unterschied sich bei allen Patienten deutlich. Daher stellt Tabelle 20 sie einander gegenüber.

	Patient 10	Patient 13	Patient 22	Patient 23
Psychose		+		
psychiatrische Symptome			akustische Halluzinationen	
Konzentrationsstörung	+			

Orientierungsstörung			+	
Wesensveränderung		+		
Kleinhirnsymptomatik	Tremor, Schwank- Schwindel, Nystagmus beidseits			
Ataxie	+			+
Hirnnervenstörung	Doppelbilder, Hörverlust li			
Krampfanfälle	+	+		
Zentrale Störungen				Dysarthro- phonie, Schlaf- störungen

Tabelle 20: Symptomatik bei Patienten mit positivem Anti-NMDA-R-Nachweis

Die Therapien bei den einzelnen Patienten zeigt Tabelle 21.

	Kortisonstoß- therapie durchgeführt	Immuntherapie mittels...	Plasma- pherese (n Sitzungen)	Weitere durchgeführte Therapien
Patient 10	Nein	IVIG	-	-
2. Aufent.	Nein	-	5	-
Patient 13	Ja	Azathioprin	12	Antikonvulsiv
Patient 22	Ja	IVIG, Azathioprin	-	Olanzapin
Patient 23	Ja	-	5	Antikonvulsiv

Tabelle 21: Therapieverfahren bei Patienten mit Anti-NMDA-R-Nachweis

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten betrug 22,2 Tage, wobei sich Patient 10 zweimal in stationärer Behandlung befand.

Bei Patient 13 hatte sich der Befund bei Entlassung deutlich gebessert. Bei Patient 10 und 23 konnte trotz multimodaler Immuntherapien keine wesentliche Änderung erzielt werden, bei Patient 22 konnte eine leichte Besserung der Beschwerden beobachtet werden.

4.4.3 Patienten mit GAD-Antikörper-Nachweis

Bei drei Patienten konnten im untersuchten Zeitraum Antikörper gegen die Glutamatdehydrogenase gefunden werden.

	Patient 3	Patient 15	Patient 16
Geschlecht	w	w	m
Zeitpunkt der Diagnose	November 2005 (auswärts)	Oktober 2014	August 2015
Alter bei Diagnose	20	62	55
Vorerkrankungen	Z.n. papillärem SD-Karzinom, Hashimoto- Thyreoiditis	Z.n. Kolon- Karzinom	Diabetes mellitus

Tabelle 22: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern

Im Liquorbefund zeigte sich bei zwei Patienten keinerlei bzw. lediglich eine minimale Eiweißkonzentrationserhöhung. Nur bei einem Patienten zeigte sich eine milde Liquorpleozytose (8 Zellen/ μ l).

Im EEG zeigte nur eine Patientin eine rechts-betonte Verlangsamung, eine teilweise generalisierte Verlangsamung der rechten Hemisphäre, die mit in der Bildgebung sichtbaren Signalaufhellungen im Bereich des rechten Parietallappen vereinbar waren. Außerdem konnte bei einem Patienten eine Signalanhebung über dem zentralen

Marklager gesehen werden. Das EEG der beiden anderen Patienten zeigten sich unauffällig.

Die Symptomatik der Patienten ist in Tabelle 23 dargestellt.

	Patient 3	Patient 15	Patient 16
Kleinhirnsymptomatik		Gangstörung, Down-Beat-Nystagmus	+
Hirnnervenstörung	Hemianopsie li	Drehschwindel	
Myoklonien	+	+	
Sensibilitätsstörungen	+	+	
Sonstige	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen		

Tabelle 23: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern

Im Laufe des Aufenthaltes wurden außerdem bei allen drei Patienten die GAD-Titer bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 24.

Patient	GAD-Titer im Serum (mU/ml) *	GAD-Titer im Liquor (mU/ml) *
Patient 3	158.835	Nicht gemessen
Patient 15	221.120	4.451
Patient 16*²	2.890.160	36.720
Nach Therapie	1.283.840	

Tabelle 24: Messungen von GAD-Titern in Serum und Liquor bei Patienten mit positivem Antikörpernachweis

*= Normwert= <70mU/ml

*²=Diabetes mellitus Typ 1 Erkrankung bekannt

Die Therapieschemata zeigt Tabelle 25. Patient 16 war im Zeitraum der Datenerhebung insgesamt siebenmal zu einem stationären Aufenthalt mit Therapie in der Klinik.

	Kortisonstoß- therapie durchgeführt?	Immuntherapie mittels	Plasma- pherese (n Sitzungen)	Weitere durchgeführte Therapien
Patient 3	Nein	-	1	5x Immun- adsorption
Patient 15	Nein	-	-	Antikonvulsiv
2.		-	5	
Patient 16	Ja	IVIG	-	
2.	Nein	-	5	
3.	Nein	Rituximab	5	
4.	Nein	Cyclophosphamid	-	
5.	Nein	Cyclophosphamid	-	
6.	Nein	Cyclophosphamid	-	
7.	Nein	Cyclophosphamid	-	
		Rituximab	-	

Tabelle 25: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern

Durch die oben aufgeführten Therapiemaßnahmen zeigten sich die Symptome bei den Patienten 3 und 15 deutlich gebessert. Bei Patient 16 konnte trotz großen Therapieumfangs nur eine leichte Besserung der Symptomatik erzielt werden.

4.4.4 Patienten mit Nachweis von Antikörpern der Gruppe PNMA2

Bei drei Patienten konnten Antikörper der Klasse PNMA2 (Anti-Ma2) nachgewiesen werden.

	Patient 6	Patient 17	Patient 20
Geschlecht	m	w	w
Zeitpunkt der Diagnose	vermutlich Juli 2005 (auswärts)	August 2015	Mai 2013
Alter bei Diagnose	unklar	67	75
Vorerkrankungen	keine	keine	keine
Zusätzlich nachgewiesene Antikörper	keine	keine	Anti-Ri
Tumornachweis bei Aufnahme	negativ	negativ	negativ
Tumornachweis im Verlauf	positiv	negativ	positiv

Tabelle 26: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern

Im Liquor zeigte sich bei Patient 17 eine milde Liquorpleozytose mit 22 Zellen/ μ l. Bei Patient 6 und 20 zeigten sich mit lediglich 5 bzw. 6 Zellen nur eine sehr milde Erhöhung. Auch das Liquoreiweiß war bei Patient 6 unauffällig, wobei Patient 15 und 16 deutliche Erhöhungen aufwiesen (81,6 mg/dl bzw. 61,1mg/dl).

Im EEG waren bei Patient 6 im Verlauf zunehmende Verlangsamungsherde rechts temporal nachweisbar, die auch in der Bildgebung als Atrophien im Bereich des Hippocampus nachweisbar waren. Patient 17 zeigte rhythmische Theta-Entladungen links temporal ohne entsprechendes Bildäquivalent.

Die Symptomatik ist in Tabelle 27 dargestellt. Die Symptome der Patienten unterschieden sich untereinander deutlich. Lediglich eine Wesensänderung kam in ähnlicher Ausprägung bei Patient 6 und 17 vor. Ansonsten zeigten sich keine weiteren Übereinstimmungen.

	Patient 6	Patient 17	Patient 20
Psychose			
psychische Symptome	Angstzustände		
Gedächtnisstörung	anterograde Amnesie		
Konzentrationsstörung			
Orientierungsstörung	+		
Wesensveränderung	+	+	
Kleinhirnsymptomatik			
Ataxie			+
Hirnnervenstörung	Fazialisparese li		
Krampfanfälle			
Zentrale Störungen		Aphasie, allg. Verlangsamung	
Myoklonien			+
Sensibilitätsstörungen			
Sonstige	Schwindel, Müdigkeit	Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit	Opsoklonus

Tabelle 27: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern

Lediglich Patient 17 war nur einmal zu einem stationären Aufenthalt in der Klinik. Die beiden anderen Patienten wurden 6- bzw. 2-mal in der neurologischen Klinik aufgenommen. Bei Patient 6 wurden jedoch nur während der ersten vier Aufenthalte Therapieeskalationen durchgeführt. Die durchgeführten Therapieschemata zeigt Tabelle 28.

	Kortisonstoß- therapie durchgeführt?	Immuntherapie mittels...	Plasma- pherese (n Sitzungen)	Weitere durchgeführte Therapien
Patient 6	Nein	Cyclophosphamid	5	
2.	Nein	Cyclophosphamid	5	

3.	Nein	Cyclophosphamid	-	
4.	Nein	-	2	
Patient 17	Ja	-	-	Antikonvulsiv
Patient 20	Nein	-	-	Antikonvulsiv
2.	Nein	-		

Tabelle 28: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern

Patient 17 verbrachte 6 Tage in intensivmedizinischer Behandlung. Bei Entlassung der Patienten zeigte sich bei allen eine leichte Besserung ihres Zustandes.

4.4.5 Patienten mit Nachweis von Anti-Hu-Antikörpern

Bei drei Frauen konnten im Zeitraum von 2006-2016 Antikörper der Klasse Anti-Hu nachgewiesen werden. Sie waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 41 Jahre alt. Bei einer Patientin konnte ein Tumornachweis erfolgen, zudem fanden sich bei ihr zusätzlich Anti-Ri Antikörper im Liquor. Bei einer Patientin blieb die Diagnose einer Tumorerkrankung bis zuletzt fraglich, bei der dritten Patientin konnte trotz weitreichender Tumorsuche kein Malignom gefunden werden.

	Patient 5	Patient 8	Patient 19
Geschlecht	w	w	w
Zeitpunkt der Diagnose	Februar 2011	Juni 2011	2006 (auswärts)
Alter bei Diagnose	39	55	29
Vorerkrankungen	keine	keine	keine
zusätzliche Antikörper	Anti-Ri	keine	keine
Tumornachweis	positiv	fraglich	negativ

Tabelle 29: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu

Die Ergebnisse aus den Liquoranalysen der betroffenen Patienten zeigt Tabelle 30.

Patient	Zellzahl (n/ μ l) im Liquor*	Eiweiß im Liquor (mg/dl) * ²
Patient 5	8	36,8
Patient 8	5	50,6
Patient 19	2	45,3

Tabelle 30: Liquorbefund bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu

* Normwert <5/ μ l

*²Normwert <40mg/dl

Im EEG konnten keine Auffälligkeiten gefunden werden. In der durchgeführten Bildgebung konnten jedoch Pathologien nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Patient 5 ein Kavernom im rechten Seitenventrikel, Patient 8 zeigte eine temporale Signalanhebung beidseits, wobei die rechte Seite stärker betroffen zu sein schien als die linke. Bei Patient 19 konnte schließlich eine Hippocampussklerose rechts nachgewiesen werden.

	Patient 5	Patient 8	Patient 19
Gedächtnisstörung		+	
psychische Symptome			
Konzentrationsstörung			
Orientierungsstörung			
Wesensveränderung	+	+	
Kleinhirnsymptomatik			
Ataxie			+
Hirnnervenstörung	Doppelbilder		Doppelbilder, Anakusis
Krampfanfälle			
Zentrale Störungen	Gangstörung, Tremor	Gangstörung	Gangstörung

Myoklonien			
Sensibilitätsstörungen			
Sonstige	Schwindel, Störungen d. Allgemeinbefindens		Schwindel, Übelkeit

Tabelle 31: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu

Die Therapien, die bei den Patientinnen durchgeführt wurden, zeigt Tabelle 32.

	Kortisonstoß- therapie durchgeführt?	Immuntherapie mittels	Plasma- pherese (n Sitzungen)	Weitere durchgeführte Therapien
Patient 5	Ja	-	-	-
2.	Nein	-	5	-
3.	Nein	-	-	Antikonvulsiv
4.	Ja	-	-	-
Patient 8	Nein	-	4	-
Patient 19	Ja	Rituximab	5	-
2.	Nein	Cyclophosphamid	-	-
3.	Nein	-	5	3x Immun- adsorption

Tabelle 32: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu

Bei Patient 5 gelang durch die Behandlung der Tumorerkrankung bereits eine Besserung der Symptomatik. So konnte die Patientin letztendlich mit deutlich gebesserter Symptomatik entlassen werden. Bei Patient 8 konnte keine Änderung der Symptome erzielt werden, und auch bei Patient 19 konnte nur eine leichte Besserung beobachtet werden.

4.4.6 Patienten mit Nachweis von Antikörpern der VGKC-Gruppe

Bei drei Frauen konnte im Zeitraum von 2006-2016 Antikörper aus der Klasse der VGKC-Antikörper nachgewiesen werden.

		Patient 14	Patient 18	Patient 26
Geschlecht		w	w	w
Zeitpunkt	der	Juni 2013	August 2015	April 2016
Diagnose				
Alter bei Diagnose		29	61	67
Vorerkrankungen		Hashimoto- Thyreoiditis	keine	Z.n. Mamma- & Rektum-Karzinom
Unterklasse	der	Anti-Caspr 2	Keine Unterklasse bestimmt	Anti-LGI1
Antikörper				

Tabelle 33: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von Antikörpern der VGKC-Klasse

Bei Patient 26 konnten durch Hyperventilation intermittierende Herdbefunde in der rechten Hemisphäre ausgelöst werden, die jedoch unter Normalatmung rückläufig waren. Bei allen drei Patienten konnten spezifische Signalveränderungen in der Bildgebung nachgewiesen werden, einmal in Form von Signalanhebungen über dem Hippocampus (Patient 26), zweimal als periventrikuläre Signalanhebungen (Patient 14 & 18).

Die Symptomatik bei den Patienten zeigte sich wie in Tabelle 34 dargestellt.

	Patient 14	Patient 18	Patient 26
Orientierungsstörung			+
Gedächtnisstörungen			retrograde Amnesie
Wesensveränderung		+	
Hirnnervenstörung	Skotome, Visusminderung, Retrobulbärneuritis li, Anosmie (seit 5 Jahren)		
Zentrale Störungen			
Sonstige		Abgeschlagenheit, Unwohlsein	Abgeschlagenheit, Unwohlsein

Tabelle 34: Symptomatik bei positivem Nachweis von Antikörpern der VGKC-Klasse

Die durchgeführten Therapien zeigt Tabelle 35.

	Kortisonstoßtherapie durchgeführt?	Immuntherapie mittels...	Plasma- pherese (n Sitzungen)	Weitere durchgeführte Therapien
Patient 14	Ja	Azathioprin	-	-
Patient 18	Ja	Azathioprin	-	-
Patient 26	Ja	IVIG	-	Levetiracetam

Tabelle 35: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von Antikörpern aus der VGKC-Klasse

Bei allen Patienten konnte eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. Der Tumornachweis blieb bei allen negativ.

4.5 Patienten ohne Antikörpernachweis

Bei 10 der insgesamt 26 Patienten konnten im Verlauf des stationären Aufenthaltes keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose dann als Ausschlussdiagnose gestellt. Sie waren in der Symptomatik ebenso variabel wie Patienten mit positivem Antikörpernachweis.

Tabelle 36 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Symptome unter allen Patienten mit negativem Antikörpernachweis.

Legende:

+ = bei mindestens einem Patienten (=10%) vorhanden

++ = bei mindestens zwei Patienten (=20%) vorhanden

+++ = bei mindestens fünf Patienten (=50%) vorhanden

Symptom	Häufigkeit
Konzentrationsstörungen	++
Gedächtnisstörungen/Amnesie	++
Orientierungsstörungen	+
Kleinhirnsymptomatik	+++
Myoklonus/Opsoklonus	++
Wesensveränderungen	++
Psychose/Halluzinationen	++
Krampfanfälle	+++
Motorische Störungen	++
Sensorische Störungen	+
Sehstörungen/Visusminderungen	++
Aphasie	++
Tremor	+
Übelkeit/Schwindel	++

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung von Symptomen bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis

Tabelle 37 stellt nachfolgend die Symptomkonstellationen der einzelnen Patienten dar.

Legende:

+ = vorhanden

++ = in starker Ausprägung vorhanden/führendes Symptom bei diesem Patienten dar.

Psychose/ Halluzinationen	Wesens- veränderungen	Myoklonien/ Opsoklonus	Kleinhirn- symptomatik	Orientierung sstörungen	Gedächtnis- störungen/ Amnesie	Konzentrations- störungen	Patient 1
++	+	+				+	Patient 1
		+	+			+	Patient 2
	+			+	+		Patient 4
+					+		Patient 7
	+		++				Patient 9
							Patient 11
++		+					Patient 12
			++				Patient 21
			+		+		Patient 24
			+				Patient 25

	Übelkeit/ Schwindel	Tremor	Aphasie	Sehstörungen /Visus- minderung	sensorische Störungen	motorische Schwäche	Krampf- anfälle
Patient 1		+					
Patient 2			+	+		+	+
Patient 4	+						
Patient 7							
Patient 9							+
Patient 11			+			+	+
Patient 12							+
Patient 21			+				
Patient 24							+
Patient 26	+			+	+		

Tabelle 37: Symptomatik bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis

Wahrscheinlich wegen bis zuletzt negativ gebliebenem Antikörpernachweis wurden die Therapien der einzelnen Patienten unterschiedlich gestaltet. Tabelle 38 soll eine Übersicht über die verschiedenen durchgeführten Therapieschemata geben.

	Kortisonstoß- therapie	Immuntherapie	Plasmapherese (n Sitzungen)	weitere Therapien
Patient 1	Nein	-	4	Neuroleptika
Patient 2	Nein	-	5	Antikonvulsiv
2.	Nein	Cyclophosphamid	-	-
3.	Ja	-	-	Antikonvulsiv
4.	Ja	Cyclophosphamid	-	-
5.	Ja	Methotrexat	-	-
6.	Nein	Cyclophosphamid Alemtuzumab	-	Stammzell- Transplantation
Patient 4	Ja	-	-	-
Patient 7	Ja	-	5	-
Patient 9	Nein	-	10	Antikonvulsiv
Patient 11	Ja	-	-	Antikonvulsiv
Patient 12	Ja	-	8	Antikonvulsiv
2.	Ja	-	-	-
Patient 21	Ja	-	-	-
2.	Ja	-	-	-
3.	Nein	-	5	-
Patient 24	Nein	-	5	Antikonvulsiv
2.	Nein	-	5	-
Patient 25	Ja	IVIG	5	-

Tabelle 38: Therapieverfahren bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis

4.6 Tumornachweise

Bei insgesamt 5 Patienten wurde im Verlauf des klinischen Aufenthalts die Diagnose einer malignen Grunderkrankung gestellt, wobei bei einer Patientin der Primarius der drei gefundenen Lymphknoten-Metastasen bis zuletzt unklar blieb. Tabelle 39 stellt den Nachweis eines Antikörpers den gefundenen Tumoren gegenüber.

Nachgewiesener Antikörper	Anzahl von Patienten mit positivem Tumornachweis (n=)	Tumor
Anti-NMDA	0	-
Anti-Hu	1	Rhabdomyosarkom & Neuroendokrines Karzinom des Ösophagus
Anti-LGI1	0	-
Anti-PNMA2	2	Oropharynx-Karzinom 3 Lymphknoten-Metastasen bei unklarem Primarius
Anti-GAD	0	-
Kein Nachweis	2	Teratom des Ovars SCLC

Tabelle 39: Tumorerkrankung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers

Bei vier weiteren Patienten fand sich in der Anamnese eine bereits überstandene Tumorerkrankung, bei denen jedoch kein Rezidiv nachgewiesen werden konnte und die Patienten somit als tumorfrei gelten.

Tabelle 40 zeigt die frühere Tumordiagnose im Vergleich mit den später gefundenen Antikörpern.

Nachgewiesener Antikörper	Anzahl der Patienten mit früher diagnostizierter Tumorerkrankung (n=)	Damalige Tumorerkrankung
Anti-NMDA	0	-
Anti-Hu	0	-
Anti-VGKC	1	Mamma-& Rektum-Karzinom
Anti-PNMA2	0	-
Anti-GAD	2	Papilläres Schilddrüsen-Karzinom Kolon-Karzinom
Kein Nachweis	1	Prostata-Karzinom

Tabelle 40: ausgeheilte Tumorerkrankung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers

4.7 Auffällige Befunde in der Bildgebung

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme oder im Verlauf ihres klinischen Aufenthalts eine cMRT durchgeführt. Die unterschiedlichen Auffälligkeiten sind in Bezug zum nachgewiesenen Antikörper in Tabelle 41 dargestellt.

Legende:

+= bei mindestens 1/4 (=25%) der Patienten sichtbar

++= bei mindestens 1/2 (=50%) der Patienten sichtbar

+++= bei mehr als 3/4 (>75%) der Patienten sichtbar

Nachgewiesener Antikörper	Unauffällige Bildgebung	Signalanhebungen	Entmarkungsherde	Atrophie Hippocampus	Sonstiges
Anti-NMDA	+	+++		+	
Anti-Hu		+		+	Ein Patient mit Kavernom im Seitenventrikel
Anti-VGKC		++	+		
Anti-GAD	+	++			
Anti-PNMA2	++			+	
Kein Nachweis		+++			Ein Patient mit zerebellärer Atrophie, ein Patient mit Signalabschwächung

Tabelle 41: Befunde der Bildgebung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers

4.8 EEG-Befunde

Neben der Bildgebung wurde bei allen Patienten ein EEG angefertigt. Die folgende Tabelle 42 stellt die gefundenen Pathologien im Vergleich zum nachgewiesenen Antikörper dar.

Legende:

+ = bei mindestens $\frac{1}{4}$ (=25%) der Patienten sichtbar

++ = bei mindestens $\frac{1}{2}$ (=50%) der Patienten sichtbar

+++ = bei mehr als $\frac{3}{4}$ (>75%) der Patienten sichtbar

Nachgewiesener Antikörper	Unauffälliges EEG	Verlangsamungsherde	Dominierende Theta-Aktivität	Sonstiges
Anti-NMDA	+	+	+	Ein Patient mit hoher spontaner Delta-Aktivität in Form von Subdetlafolgen
Anti-Hu	+++			
Anti-VGKC	++	+		
Anti-GAD	++	+		
Anti-PNMA2	+	+	+	
Kein Nachweis	+++	+		Ein Patient mit dominierender Theta-Aktivität, einer mit Burst-Suppression

Tabelle 42: EEG-Befunde in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers

V: Diskussion

Über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren wurden 26 Patienten mit einer autoimmunen Enzephalitis identifiziert, die am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden. Mithin wurde die Diagnose sehr selten gestellt. Die Fallzahl lässt nicht erwarten, dass für die einzelnen Antikörper besonders spezifische Syndrome darstellbar werden, die zukünftig eine raschere Diagnosestellung erlauben würden. Insofern kann in dieser Arbeit nur überprüft werden, ob sich, verglichen mit der Literatur, Abweichungen oder Besonderheiten darstellen.

5.1 Epidemiologie

Die Universitätsklinik Würzburg versorgt als Maximalversorger in der Region Unterfranken ein Einzugsgebiet von etwa 1,4 Millionen Einwohnern. 26 Patienten mit diagnostizierter autoimmuner Enzephalitis entsprechen damit einer Inzidenz von etwa 1,9/1.000.000.

In der Literatur ließen sich lediglich für die Diagnose der Autoimmunen Enzephalitis mit LGI1- und Anti-Caspr2-Antikörpern bzw. NMDA-Antikörpern konkretere Erkrankungszahlen finden (27). Hier sind jeweils 250 und 100 Fälle bzw. mehr als 600 Fälle bekannt. Bei allen anderen Antikörpern handelt es sich bisher zum größten Teil um Einzelfallbeschreibungen oder sehr kleine Kohortenstudien in Bezug auf Diagnostik, Verlauf und Therapie, in denen keine konkreten Zahlen zu Erkrankungshäufigkeit in Deutschland, Europa oder den weltweiten Industrienationen genannt werden. Daher kann zum jetzigen Zeitpunkt nur aufgrund der an das GENERATE Register gesendeten Zahlen deutscher Kliniken auf die regionale Einordnung dieser Häufigkeit geschlossen werden.

Weiterhin muss bedacht werden, dass nicht alle Patienten mit autoimmuner Enzephalitis dem lokalen Maximalversorger zugewiesen werden, nämlich vor allem dann, wenn es sich, wie auch in den hier beschriebenen Fällen illustriert, um junge

Patienten mit unbehandelt dramatischen Krankheitsbildern handelt. Hier wird in der Regel die Diagnose sehr nachdrücklich gesucht.

Außerdem bleibt unbekannt, wie viele Fälle unentdeckter autoimmuner Enzephalitiden als transiente psychiatrische Erkrankung in entsprechenden Einrichtungen behandelt werden. Meist war genau dies bis zu den ersten konkreten Beschreibungen der Erkrankungen das Schicksal der Betroffenen. Es muss angenommen werden, dass die Dunkelziffer auch heute noch immer hoch ist. Nach Steiner und Prüß et al. zeigen 60% der Patienten im Rahmen der Erstmanifestation psychische Auffälligkeiten, etwa 1/3 der Betroffenen wird daher zuerst in einer psychiatrischen Einrichtung behandelt (66).

5.2 Methodenkritik

Es ist nicht sicher, dass alle im 10-Jahres-Zeitraum am Universitätsklinikum Würzburg mit autoimmuner Enzephalitis behandelten Patienten für diese Arbeit erfasst werden konnten. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die Daten für diese Arbeit wurden retrospektiv über die Recherche in der Liquor-Datenbank der Universitätsklinik Würzburg über einen Suchalgorithmus erhoben, um aus der o.g. Menge der Datensätze die betroffenen Patienten zu ermitteln. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten durch mangelnde Sensitivität des Such-Algorithmus ausgeschlossen wurden, die eigentlich sämtliche Einschlusskriterien erfüllt hätten. Diese Tatsache beruht im Wesentlichen auf drei Gründen:

- Selektion durch Recherchekriterien: u.U. entziehen sich Patienten den im Methodenteil genannten eingegebenen Suchkriterien der Liquordatenbank, z.B. in dem keine Liquorpunktion unternommen wurde, oder der Befund ohne jegliche Auffälligkeiten war. Damit würden diese Patienten nicht erfasst werden.
- Die o.g. Patienten können auch im Nachhinein nicht über eine ICD-Kodierung gesucht werden, da bis zum heutigen Zeitpunkt keine einheitliche Kodierung für den Begriff der „limbischen Enzephalitis“ besteht (67). So werden entsprechende

Patienten womöglich unter anderen Hauptdiagnosen außerhalb von ICD G0-G4 kodiert, und sind so für diese Recherche nicht mehr auffindbar.

- Bewusster Ausschluss von Patienten der internistischen Klinik: da die Patienten der internistischen Kliniken des Universitätsklinikums bewusst nicht in die Suche eingeschlossen wurden (siehe Methodenteil), besteht die Möglichkeit, Patienten ausgeschlossen zu haben, die eigentlich den Einschlusskriterien entsprochen hätten.

Einige Patienten sind nach einem einmaligen Aufenthalt an der Universitätsklinik an einem anderen Haus weiterbehandelt worden, sodass Therapieerfolge nicht bekannt sind und sich dementsprechend auch nicht mehr zurückverfolgen lassen. Diese Angaben fehlen dann in späteren Auswertungen oder können in entsprechende Fragestellungen nicht eingehen.

Zuletzt ergeben sich Limitationen in der Auswertung der erhobenen Daten aufgrund der geringen Patientenzahl. Zwar sind Aussagen für bestimmte Fragestellungen möglich, bei denen alle 26 Patienten berücksichtigt werden. In der Auswertung einzelner kleiner Untergruppen, die u.a. durch die Unterteilung nach Antikörpergruppe entstehen, ist die Berechnung einzelner Werte durch die geringe Patientenzahl jedoch nur eingeschränkt sinnvoll. Eventuell dadurch entstehende Verzerrungen der tatsächlichen statistischen Auswertung sind nicht auszuschließen.

5.3 Antikörperbezogener Vergleich der hiesigen Patienten mit der Literatur

Im folgenden Abschnitt sollen die im Ergebnisteil vorgestellten Patienten untereinander sowie mit den in der Literatur beschriebenen Fällen verglichen werden. Es stellt sich konkret die Frage, inwiefern sich die Fälle ähneln oder eventuelle grundlegende Unterschiede auftreten. Die Patienten werden nachfolgend gemäß spezifischem Antikörper einander gegenübergestellt.

Bei den vier Patienten, die im untersuchten Zeitraum in Würzburg mit positivem Nachweis von **NMDA-R-Antikörpern** behandelt wurden, handelte es sich um zwei Männer und zwei Frauen, was entgegen den Beschreibungen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis anzeigt.

Die beiden Frauen entsprachen mit ihren Erkrankungen den in der Literatur beschriebenen Fällen. Sie waren beide unter 40 Jahre alt (12) und litten, wie die von Dalmau et al. beschriebenen Patienten, an Halluzinationen, Krampfanfällen und psychotischen Episoden (14). Patientin 13 zeigte außerdem ein typisches Prodromalstadium 10 Tage vor Aufnahme (14); ein Tumor wurde, wie auch bei der zweiten Patientin nicht gefunden.

Die beiden männlichen Patienten mit positivem Nachweis der NMDA-R-Antikörper waren deutlich älter. Die Symptomatik zeigte bei Patient 23 Hinweise auf einen Befall des Cerebellums, der mit Ataxie, Dysarthrophonie und Beinschwäche einherging.

Bei keinem der vier Patienten konnten Hinweise auf eine gerade zurückliegende HSV-Enzephalitis gefunden werden, die als mögliche triggernde Erkrankung beschrieben ist (21).

Wie in der Literatur beschrieben fanden sich bei 75% der Patienten Entzündungsherde in der Bildgebung. Die Liquordiagnostik zeigte lediglich erhöhte Werte, die auch bei einer viralen Infektion des Gehirns nachweisbar wären. Die Zellzahl stieg nicht über 100/ μ l. Der Eiweißgehalt war nur bei einem Patienten erhöht.

Eine Besonderheit bot sich bei Patient 10 und 23. Bei Patient 10 konnten Anti-NMDA-Antikörper der Klassen IgM und IgA nachgewiesen werden. Diese werden in der Literatur, im Gegensatz zu IgG jedoch noch nicht zur Diagnosestellung einer klassischen Anti-NMDA Enzephalitis herangezogen (16). Die in der Arbeit von Dahm, Ott et al. erwähnte und damit in Verbindung gebrachte chronische neurologische Grunderkrankung z.B. in Form von Parkinson oder ALS fand sich bei ihnen nicht (15). In unserem Fall zeigte jedoch die Symptomatik den dringenden Verdacht auf eine vorhandene autoimmun ausgelöste Enzephalitis an. Deshalb wurde trotz fehlendem Nachweis von IgG-Antikörpern die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis gestellt. Bei Patient 23 konnten die Anti-NMDA-Antikörper lediglich aus der Gruppe der IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Bei letztlich 2 von 4 Patienten mit jeweils negativem IgG-Titer muss hinterfragt werden, ob auch ein alleiniger Nachweis von Antikörpern aus der Klasse IgA bzw. IgM zukünftig für die Diagnose ausreicht.

Bei einer Patientin konnten im untersuchten Zeitraum Antikörper gegen **LG11** nachgewiesen werden. Diese Patientin lag mit ihren 67 Jahren im Bereich der in van Sonderen et al. beschriebenen Altersgruppe betroffener Patienten (27). Die Symptomatik war für diese spezielle Erkrankung allerdings nicht eindeutig. Lediglich Gedächtnisstörungen und Desorientiertheit sind ebenso bei dieser Arbeit beschrieben. Die typische Symptomatik mit facialen, brachialen oder dystonen Anfällen zeigte sich jedoch nicht. Bei der Patientin bestanden allgemeinere, unspezifische Krankheitssymptome im Sinne einer Abgeschlagenheit in Verbindung mit Müdigkeit, Hitzewallungen und Übelkeit.

Die häufig in der Literatur bei diesen Enzephalitiden erwähnte Hyponatriämie war bei dieser Patientin ebenfalls nachweisbar (29) (32). Bei Aufnahme betrug das Serum-Natrium 129 mmol/l (Normwert 135-145 mmol/l) (68).

Die typischen mit dieser Erkrankung assoziierten Tumore wie Thymome oder ein Bronchialkarzinom waren bei der Patientin nicht nachweisbar. Allerdings war sie bereits in der Vergangenheit an Mamma- und Rektum-Karzinomen erkrankt.

Die 29-jährige Patientin mit positivem Nachweis von **Anti-Caspr2-Antikörpern**, die im untersuchten Zeitraum in der Uniklinik in Würzburg behandelt worden war, passt aufgrund von Alter und Geschlecht nicht in die von Irani, Alexander et al. beschriebenen Altersgruppen. Dort bildeten v.a. Männer über 60 Jahren den hauptsächlichen Patientenstamm (29).

Auch das angeblich mit dieser Erkrankung assoziierte Morvan-Syndrom zeigte sich bei dieser Patientin nicht (29). Bei ihr lag die führende Symptomatik v.a. in Form eines Hirnnervenbefalls i.S. einer Retrobulbärneuritis und einer Anosmie vor. Außerdem bestand eine vorbekannte Hashimoto-Erkrankung. Die Symptomatik korrespondiert deshalb nicht mit den bereits beschriebenen Fällen von Patienten mit positivem Nachweis dieser Antikörper. Eventuell vorliegende Antikörper aus der verwandten Klasse der LGI1-Antikörper konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Insgesamt lag der Anti-CASPR2-Titer bei 1:32. Daher wird die Frage aufgeworfen ob womöglich zum nachgewiesenen Antikörper noch ein zweiter Antikörper vorhanden war oder ob sich die Erkrankung aufgrund des Hirnnervenbefalls so unterschiedlich zu den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen äußerte.

Bei einer Patientin waren in einem auswärtigen Labor **VGKC-Antikörper** nachweisbar, jedoch wurde keine Untergruppe i.S. von LGI1- oder CASPR-2 bestimmt. In der Arbeit von van Sonderen et al. werden ebenfalls Fälle beschrieben, bei denen für beide Untergruppen das Testergebnis negativ ausfiel (27). Dieser Fall könnte bei dieser Patientin eingetreten sein. Jedoch war der Antikörper in einer wiederholten Antikörperdiagnostik nicht mehr nachzuweisen, sodass fraglich ist, ob es sich lediglich um einen transienten Nachweis der Antikörper handelte. Das Erkrankungsalter sowie die Symptomatik passen auch teilweise zu der oben beschriebenen Patientin mit LGI1-Nachweis. Auch bei ihr ging die Erkrankung neben der Wesensveränderung mit allgemeinen Beschwerden wie Abgeschlagenheit und Unwohlsein einher. Jedoch konnte die für diese Erkrankung typische Hyponatriämie bei dieser Patientin nicht nachgewiesen werden.

Bei drei Patienten konnten im Verlauf des Aufenthaltes am Universitätsklinikum Würzburg Antikörper der Klasse **Anti-Ma2/Ta (Anti-PNMA2)** nachgewiesen werden. Dieser v.a. in Verbindung mit Tumorerkrankungen beschriebene Antikörper (11) konnte auch bei 2 der 3 Patienten sicher mit einem zugrundeliegenden Malignom in Verbindung gebracht werden: Bei einem Patienten wurde ein Karzinom des Oropharynx gefunden, bei einer Patientin fanden sich drei Lymphknoten-Metastasen, bis zuletzt jedoch ohne Nachweis eines Primarius. Lediglich bei einer Patientin blieb der Tumornachweis trotz intensiver Suche bis zum Behandlungsende negativ.

Nur bei Patient 20 entsprach die Symptomatik der in der Arbeit von Dalmau, Graus et al. beschriebenen Ausprägung mit Myoklonien und einem Opsoklonus, begleitet von psychotischen Symptomen und Halluzinationen (42).

Bei Patient 20 konnten außerdem zusätzlich zum Nachweis von Anti-Ma2/Ta Antikörper der Klasse Anti-Ri gefunden werden. Diese stehen zusätzlich in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung. So traf auch das von Brieva-Ruiz et al. beschriebene Krankheitsbild genau auf diesen Patienten zu, dessen klinischer Zustand sich nach Behandlung des Tumors besserte (45). In dieser Arbeit wurde Anti-Ri vor allem bei Patienten nachgewiesen, bei denen eine Tumorerkrankung gefunden wurde und deren Symptome sich primär in Ausfällen von Kleinhirnfunktionen und Myoklonien sowie Opsoklonus äußerten.

Die in der Arbeit von Dalmau et al. als Indikator für einen eher negativen Verlauf beschriebene Untergruppe der Ma1-Antikörper konnte hier bei keinem Patienten nachgewiesen werden (42).

Patient 5 zeigte eine als typische beschriebene Kleinhirnsymptomatik mit Schwindel und später zusätzlich auftretenden Doppelbildern (43), die mit einem Nachweis von **Anti-Hu Antikörpern** in Verbindung gebracht wird. Außerdem konnte bei ihm im Verlauf eine Tumorerkrankung in Form eines malignen Befundes im Ösophagus gefunden werden. Zusätzlich konnten bei ihm Antikörper der Klasse Anti-Ri nachgewiesen werden, die mit der Tumorerkrankung sowie der Kleinhirnsymptomatik bereits von Brieva-Ruiz et al. beschrieben wurden (45). Die Art des Tumors entspricht den bisherigen Vorgaben

jedoch nicht direkt, da in Verbindung mit Anti-Hu bisher hauptsächlich kleinzellige Lungentumore diagnostiziert wurden (44).

Bei den beiden weiblichen Patienten mit positivem Anti-Hu-Nachweis konnte jeweils kein Tumor nachgewiesen werden, wobei bei einer Patientin der Verdacht auf ein Lungenkarzinom im Raum stand. Dieser konnte jedoch nicht bestätigt werden, da sich die Patientin im weiteren Verlauf nicht mehr in Behandlung in der Uniklinik befand. Deshalb blieb bei ihr bis zuletzt fraglich, ob womöglich doch eine zugrundeliegende Tumorerkrankung Grund für die Bildung der antineuronalen Antikörper ist. Letztlich bleibt bei beiden Patientinnen offen, ob die Tumorerkrankung sich bis zum Zeitpunkt der Entlassung lediglich der Diagnostik entzog oder aber keine vorlag. Anti-Hu wird heute in mehr als 80-95% der Fälle mit vorliegenden Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht (4) (44). Natürlich könnte es in beiden Fällen deshalb möglich sein, dass sie zu dem kleinen Teil der Betroffenen gehören, bei denen eine solche Grunderkrankung nicht nachweisbar ist.

Die in der Arbeit von Saiz et al. beschriebene, in der Liquordiagnostik führende Erhöhung der Eiweißwerte konnte bei zwei der betroffenen Patientinnen (Patient 8 und 19) bei jeweils normwertiger bzw. minimal erhöhter Zellzahl nachgewiesen werden (43). Die genauen Werte zeigt Tabelle 30 im Ergebnisteil (siehe Seite 54).

Die drei Patienten bei denen **Anti-GAD-Antikörper** gefunden wurden, zeigten eine Symptomatik wie in der Literatur vorbeschrieben. So lagen die von Saiz et al. beschriebenen cerebellären Störungen in Form von Myoklonien, Sakkaden, einem Intentionstremor und Koordinationsstörungen bei Patient 16 zusammen mit einer mit diesem Antikörper assoziierten Diabetes mellitus Typ1-Erkrankung vor (46) (48).

Bei Patientin 15 stand lange der Verdacht auf ein mit diesem Antikörper in Verbindung gebrachtes Stiff-Person-Syndrom im Raum (48), der aber abschließend nicht bestätigt werden konnte. Bei ihr war anamnestisch lediglich eine in der Vergangenheit überstandene Tumorerkrankung mit einem Kolonkarzinom und folgender Chemotherapie bekannt.

Patientin 3 litt ebenfalls lange vor Auftreten der ersten Symptome an einem Schilddrüsen-Malignom. Nach dessen Behandlung wurde sie nun wegen einer bestehenden Hashimoto-Erkrankung therapiert. Die Enzephalitis äußerte sich bei ihr in Form von Myoklonien, einer leichten Hemiparese links und einer Hemianopsie. Diese Symptomatik lässt sich so nicht direkt mit einem der in der Arbeit von Ariño et al. beschriebenen Fälle vergleichen (48). Dort wurde das Auftreten von GAD-Antikörpern v.a. mit Symptomen in Verbindung gebracht, die auf cerebellären Störungen beruhen. In der Arbeit von Saiz et al. werden als mögliches Diagnosekriterium die absolut nachgewiesenen Werte des Anti-GAD-Titers herangezogen. So gilt erst ein etwa 100fach erhöhter Wert im Vergleich zu Diabetes-Patienten als aussagekräftig (46). Dieses Serumkriterium wurde von allen drei Patienten erfüllt (siehe Tabelle 24, Seite 49). Zusätzlich zeigten Patient 15 und 16 erhöhte Werte im Liquor. Bei Patient 3 waren die Titer zum Zeitpunkt der Erkrankung nicht bestimmt worden.

5.4 Diagnostik und Nachweismethoden der Autoimmunen Enzephalitis

Die im Universitätsklinikum Würzburg erhobenen Daten zeigen einen Anstieg der Diagnose einer „autoimmunen Enzephalitis“ über die Jahre. Dies zeigt sich sowohl in den absoluten Zahlen der Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis (Abbildung 6, Seite 36) als auch in der gestiegenen Anzahl an positiven Nachweisen von einzelnen Antikörpern im Verlauf der letzten zehn Jahre (Abbildung 10, Seite 43)

Dies ist mutmaßlich auf eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Möglichkeit einer Autoimmunenzephalitis einerseits, andererseits auf die zunehmende Etablierung der Nachweismethoden in der Laboranalytik zurückzuführen. Möglicherweise lassen genauere Nachweisverfahren exaktere Unterscheidungen der einzelnen Antikörpergruppen zu, um mehr über die Ätiologie dieses heterogenen Krankheitsbildes zu erfahren.

Letzteres wird dadurch gestützt, dass die Anzahl der negativen Antikörpernachweise gleichzeitig abnahm. Lediglich 2015 kam es zu einem zwischenzeitlichen Anstieg.

Trotz der vermehrt positiven Nachweise spezifischer Antikörper zeigte sich unter den untersuchten Patienten teilweise große Diskrepanzen zwischen der als typisch beschriebener und der tatsächlichen Symptomatik. Es ist unter diesen Umständen möglich, dass ein weiterer Antikörper durch die Anwesenheit des Anderen im Nachweis verdeckt wird oder dieser Antikörper nach Stand unserer heutigen Nachweismethoden noch nicht gefunden werden kann.

Auffällig ist, dass in der hiesigen Erhebung kein Fall einer Anti-AMPA-positiven oder Anti-GABA-Enzephalitis gefunden wurde, die weltweit jedoch als relativ häufig beschrieben sind (6) (9). Dabei bleibt fraglich, ob es sich um einen Zufall handelt oder die bisherigen Fallbeschreibungen eine höhere Prävalenz prognostizieren, als dies in einer anders lokalisierten regionalen Betrachtung der Fall ist.

5.5 Diagnostische Ergebnisse

5.5.1 Geschlechterverteilung

Bei den in Würzburg behandelten Patienten handelte es sich in etwa 2/3 der Fälle um Frauen (siehe 4.2, Seite 36ff). Es gibt Hinweise darauf, dass es in bestimmten Patientengruppen mit definiertem Antikörper zu einer höheren Präsenz eines Geschlechts kommt, wie es beispielsweise in der Gruppe von Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu der Fall ist. Eine grundsätzliche Tendenz für alle betroffenen Patienten ist daraus jedoch nicht ablesbar. Auch kann bei Frauen grundsätzlich nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein Antikörper nachgewiesen werden. Für das Patientenkollektiv am UKW konnte in einem Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und damit verbundenen Antikörpernachweis gefunden werden (siehe S.37f).

5.5.2 Liquor-Ergebnisse

In den untersuchten Liquorproben fanden sich sowohl unauffällige Zellzahlen wie auch Erhöhungen der Zellzahl oder des Liquoreiweißes in unterschiedlich starker Ausprägung. Es konnte sowohl bei erhöhter Liquorzellzahl wie auch bei erhöhtem Liquoreiweiß keine Korrelation zu einem positiven Antikörpernachweis gefunden werden (siehe Chi-Quadrat-Test S.40ff).

Dies bestätigt die bisherige Annahme, dass es für die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis keine obligaten Liquorkriterien geben kann. Sie können lediglich als hinweisendes Kriterium oder Verlaufskontrolle der Erkrankung genutzt werden. Ein unauffälliger Liquorbefund kann wiederum nicht als Ausschlusskriterium der Diagnose herangezogen werden.

5.6. Therapeutische Vorgaben

Bislang sind nur von Lancaster Therapievorgaben nach der Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis empfohlen worden (9). Diese Empfehlungen orientieren sich nicht an den einzelnen Unterklassen der Antikörper, sondern gelten pauschal. Außerdem gibt es bislang keine Unterscheidung in der Therapie zwischen intra- und extrazellulären Targets der Antikörper oder Differenzierung anhand des Alters der Patienten. So steht aktuell bei der individuellen Therapiewahl die Schwere der Symptome und einer eventuell bestehenden Tumorerkrankung im Vordergrund. Sollte ein Tumor gefunden werden, wird dieser in jedem Fall vorrangig behandelt (42) (44). Bei allen Patienten, bei denen in Würzburg eine maligne Grunderkrankung gefunden worden war, konnte bereits durch die Therapie des Tumors eine Besserung, der durch die Antikörper hervorgerufenen Symptome, erzielt werden.

Bei den am Universitätsklinikum Würzburg behandelten Patienten wurden zu den Basistherapien mit Kortisonstößen und IVIG häufiger auch Plasmapherese und Immunadsorption angewandt. Heine, Ly et al., sowie Köhler, Ehrlich et al. konnten in

ihren Studien zeigen, dass beide Verfahren eine Verbesserung der Symptomatik bringen (57) (59). Außerdem konnte in der Arbeit von Heine et al. nachgewiesen werden, dass beide Therapieverfahren bei Patienten, deren Antikörper gegen neuronale Oberflächenproteine gerichtet sind, insgesamt besonders wirksam sind (57).

Auch bei den hier untersuchten Patienten lässt sich zeigen, dass Patienten mit Antikörpern gegen extrazelluläre Targets besser auf die durchgeführten Therapien ansprechen als Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Targets. Bei ersterer Patientengruppe konnten 4 Patienten nach dem ersten Aufenthalt in deutlich gebessertem Zustand entlassen werden, während dies bei der zweiten Gruppe lediglich bei einem Patienten der Fall war.

Abbildung 12 stellt die Gegenüberstellung grafisch dar.

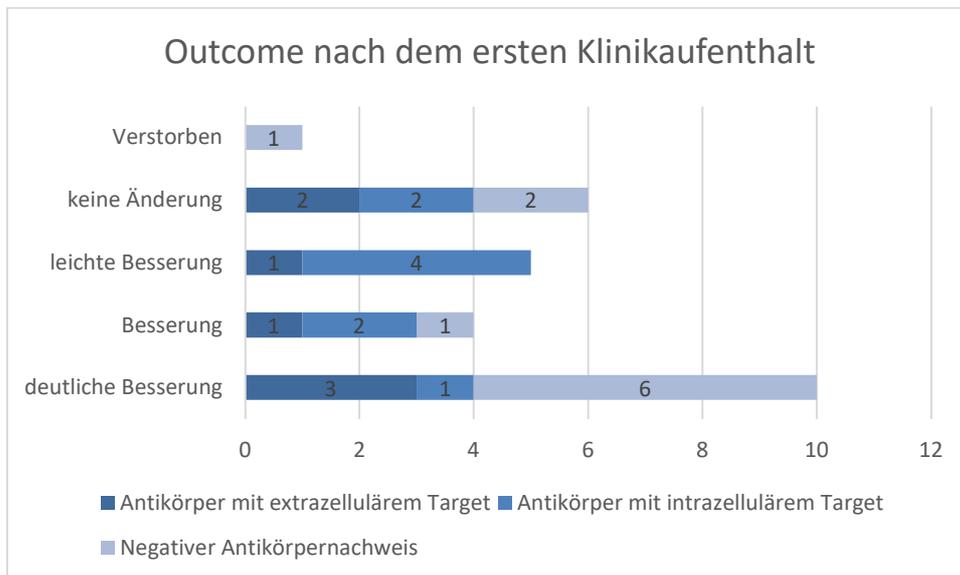


Abbildung 12: Outcome nach dem ersten Klinikaufenthalt in Würzburg abhängig vom Antikörpernachweis

Zu beachten ist bei dieser Auswertung jedoch zusätzlich, dass die meisten Patienten, bei denen nach dem ersten Klinikaufenthalt in Würzburg eine deutliche Besserung erzielt werden konnte, Patienten ohne Antikörpernachweis waren. Es lässt sich nur darüber spekulieren, ob es in dieser Gruppe Patienten mit nicht nachgewiesenem Antikörper gegen ein extrazelluläres Target gibt.

Sowohl Plasmapherese als auch Immunadsorption sollen den Heilungsverlauf der Patienten beschleunigen (60). Am Uniklinikum Würzburg lag die durchschnittliche Verweildauer von Patienten, die mit einem dieser beiden Therapieverfahren behandelt worden waren, bei 14 Tagen. Bei Patienten, bei denen keines der beiden Verfahren zur Anwendung kam, lag die durchschnittliche Verweildauer bei 10 Tagen (Tabelle 43). Bei Patienten, die mehrmals in Behandlung waren, wurde für die folgende Erhebung die durchschnittliche Verweildauer berücksichtigt.

	Anzahl (n=)	Durchschnittliche Verweildauer in Tagen (n=)
Patienten mit Plasmapherese-Behandlung	16	30
Patienten mit alleiniger Immunadsorptionsbehandlung	0	0
Patienten mit Plasmapherese und Immunadsorptionsbehandlung	2	14
Patienten ohne diese Therapieverfahren	8	20

Tabelle 43: Liegedauer in Abhängigkeit vom Therapieregime

Bei dieser Aufstellung muss jedoch beachtet werden, dass Plasmapherese und Immunadsorption hier nur bei Patienten zum Einsatz kamen, bei denen vorherige Therapieversuche mit Prednisolon-Stoßtherapien, IVIG-Gaben oder anderen Therapieansätzen keinen ausreichenden Erfolg zeigten oder Kontraindikationen gegen die o.g. Therapien vorlagen. Dies erklärt die im Durchschnitt längere Verweildauer von Patienten mit Plasmapherese-Behandlung gegenüber Patienten, die bereits nach den Erstlinien-Therapien eine Besserung ihrer Symptomatik zeigten und danach entlassen werden konnten.

5.7. Fazit

Insgesamt lässt sich das in Würzburg behandelte Patientenkollektiv gut mit den bereits beschriebenen Patientenkollektiven vergleichen, insbesondere mit den von Schubert et al. untersuchten Patienten (5). In deren Analyse wurden 120 Patienten betrachtet, die an mehreren anderen Standorten (u.a. an den Universitätskliniken in Jena, Berlin & Erlangen) in Deutschland behandelt worden waren. In diesem Patientenkollektiv waren 58 % weiblich, was auch der in Würzburg beschriebenen Mehrheit von betroffenen Frauen entspricht (63%). Bei diesen Patienten lag zu 71% ein Antikörpernachweis vor. Dies entspricht in etwa den 63% der in Würzburg behandelten AK-positiven Patienten. Somit zeigt sich, dass lokal die Geschlechtsverteilung und Quote der Antikörpernachweise mit anderen Erhebungen vergleichbar ist (5). Zusammenfassend stellt Tabelle 44 das in Würzburg behandelte Patientenkollektiv dar.

Variable	n	%
	26	
Median Alter (min/max) in Jahren	51(18/80)	
Weiblich	16	62
Liquoranalyse	25	
	Pleozytose	19 76
	Erhöhtes Liquoreiweiß	12 48
MRT	26	
	pathologisch	22 85
EEG	26	
	pathologisch	9 35
Tumorsuche	26	
	positiver Tumornachweis	5 19
Antikörpernachweis	16	62
	NMDA	4 25
	GAD	3 19
	PNMA2	3 19
	HU	3 19
	VGKC	3 19

Tabelle 44: Eigenschaften des in Würzburg behandelten Patientenkollektivs

Abschließend zeigt die oben dargestellte Betrachtung des Kollektivs, dass die am Universitätsklinikum in Würzburg diagnostizierten und behandelten Fälle von „Autoimmuner Enzephalitis“ mit den bisher in der Literatur beschriebenen Fallserien in großen Zügen vergleichbar sind, sich aber nur in wenigen Einzelfällen eine vollständige Übereinstimmung bietet. Diese Tatsache wiederum unterstützt die bis heute geläufigen Aussagen über das heterogene Krankheits- und Erscheinungsbild der verschiedenen autoimmunen Enzephalitiden.

5.8. Ausblick

Das Krankheitsbild der autoimmunen Enzephalitis hat in den vergangenen Jahren eine zunehmende Aktualität der Thematik erfahren. Eine weitere Zunahme der diagnostizierten Fälle ist anzunehmen.

Das Krankheitsbild wird häufiger als Differentialdiagnose zu regelmäßig diagnostizierten Krankheitsbildern psychiatrischer Syndrome in Betracht gezogen. Die Zunahme der Diagnosehäufigkeit lässt sich dabei eher durch die zunehmende Aktualität der Thematik erklären als mit der Annahme einer neuen Zeitercheinung.

Fraglich ist, ob bei Symptomen, die als typisch für bestimmte Antikörper beschrieben wurden, ein Rückschluss auf das Vorliegen eines bestimmten Antikörpers gezogen werden darf bzw. gar auf den Antikörpernachweis verzichtet werden kann. Die individuellen Verläufe, wie sie sich bei den hier beschriebenen Patienten darstellen, unterstützen ein solches Vorgehen nicht.

Allerdings ist, abgesehen von einem akademischen Aspekt, offen, ob sich aus einem spezifischen Antikörper eine spezifische therapeutische Konsequenz ergibt. Bisher zielen die Therapieregime nur allgemein auf immunmodulatorische und immunsuppressive Wirkung ab (siehe 2.5). Relevant bleibt der spezifische Antikörpernachweis aber auf jeden Fall insofern, als bestimmte Antikörper eine intensive und wiederholte Tumorsuche veranlassen müssen (Ovarialteratome bei NMDA-Nachweis oder Vergesellschaftung von Karzinomen in über 90% der Fälle mit Anti-Hu).

VI: Zusammenfassung

Noch heute ist die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis eine selten gestellte. Seit Beginn des neuen Jahrtausends, und im Speziellen des letzten Jahrzehnts, rückt die Erkrankung zunehmend in den Fokus der Forschung. Neue Nachweismethoden führten dazu, dass neue Antikörper als Auslöser der Erkrankung ausgemacht werden konnten, und die ersten Versuche gestartet wurden, Diagnose- und Therapiealgorithmen zu etablieren.

Vor allem die Heterogenität der Symptomatik, mit einer entsprechenden Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen, macht die Diagnose bis heute schwierig. Meist fallen die Patienten durch psychiatrische Symptome, Wesensänderung oder Erstmanifestationen eines Krampfleidens auf.

Am Universitätsklinikum Würzburg wurde die Diagnose einer autoimmunen Enzephalitis innerhalb der Jahre 2006-2016 bei 26 Patienten gestellt, darunter bei 10 Patienten ohne positiven Antikörpernachweis.

Ähnlich den in der Literatur beschriebenen Fällen, konnten bei den Patienten keine, für einen bestimmten Antikörper spezifische Syndrome ausgemacht werden. Außerdem ist die Diversität innerhalb der Symptomausprägung groß. Trotzdem lassen sich Parallelen zu bisherigen Beschreibungen ziehen. Diese Tatsache wiederum unterstützt die, bis heute geläufigen Aussagen, über die Heterogenität der verschiedenen autoimmunen Enzephalitiden.

VII: Anhang

7.1 Epikrisen der Patienten

7.1.1 Patient 1: nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis

Der 47jährige Patient wurde erstmalig im Februar 2006 in der neurologischen Klinik des UKW vorstellig. Bereits 2 Wochen zuvor war er in einem auswärtigen Krankenhaus mit Wortfindungsstörungen, Paraphrasien, Kopfschmerzen und einem Tremor im linken Arm aufgenommen worden. In einer bereits dort durchgeführten Liquorpunktion zeigten sich keine Auffälligkeiten. Der zunächst bestehende Verdacht auf eine ischämische Ursache wurde ausgeräumt, sodass der Patient nach einer Woche stationärer Behandlung nach Hause entlassen wurde. Nur einen Tag nach Entlassung kam es zu einer akuten Angstattacke mit Hyperventilation, wegen der sich der Patient erneut in der auswärtigen Klinik vorstellte. Da sich keine Änderungen zu den bereits auswärts erhobenen Vorbefunden zeigten, wurde der Patient umgehend entlassen. Eine Woche nach diesem Ereignis wurde der Patient dann mit einer akuten Psychose zunächst erneut in diesem Haus, anschließend in die psychiatrische Abteilung eines anderen Krankenhauses aufgenommen. Er litt an neu aufgetretenen akustischen Halluzinationen und war durch die Psychose aggressiv und unruhig. Daraufhin erfolgte die Verlegung ins Universitätsklinikum nach Würzburg. Anamnestisch waren keine Vorerkrankungen oder Substanzgebrauch nachweisbar.

Die Symptome fluktuierten in der Ausprägungsstärke. V.a. die Paraphrasien nahmen im Tagesverlauf deutlich regelmäßig massiv zu.

Ein EEG war unauffällig, im cMRT waren Signalanhebungen links temporo-parietal sichtbar, die sich jedoch, im Vergleich zu auswärtig erhobenen Vorbefunden, rückläufig zeigten.

Die Antikörper-Diagnostik in Serum und Liquor blieb bis zuletzt ohne Nachweis spezifischer neuronaler Antikörper. Eine Tumorsuche war ebenso unauffällig. Die Hirnbiopsie blieb ohne pathologischen Befund.

Bis zum Ausschluss einer infektiösen Ursache einer auf 29/ μ l erhöhten Zellzahl wurde eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon/Ampicillin und Aciclovir gestartet. Die Antibiotikagabe wurde schließlich über 14 Tage fortgesetzt, das Virusstatikum nach Erhalt einer negativen Herpes-Serologie abgesetzt. Nach Ausschluss einer infektiösen Ursache, und bestehendem Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis, wurde eine Steriodtherapie begonnen.

Zusätzlich wurden 4 Plasmapheresesitzungen durchgeführt. Außerdem wurde der Patient mit Neuroleptika behandelt.

Der Patient verblieb für insgesamt 77 Tage in stationärer Behandlung, da zwischenzeitlich eine komplizierende Sepsis auftrat. Zu Entlassung hatte sich die Symptomatik deutlich gebessert.

7.1.2 Patient 2: „Rasmussen-Enzephalitis“

Die 18jährige Patientin stellte erstmals im November 2006 in der neurologischen Klinik des UKW vor. Bereits seit April 2006 war sie wegen therapierefraktärer epileptischer Anfälle in neurologischer Behandlung in einem auswärtigen Haus und war mittels Kortisontherapie und Antikonvulsiva eingestellt worden. Die Anfälle bestünden jedoch weiterhin und es konnte bis zu diesem Zeitpunkt noch keine definitive Diagnose gestellt werden. Nun klagte sie über Wortfindungsstörungen, Myoklonien der rechten Körperhälfte, Konzentrationsschwäche und psychomotorischer Verlangsamung. Sie hatte Sehstörung auf dem rechten Auge und eine latente Hemiparese rechts. Insgesamt sei laut Aussage der Patientin und ihrer Eltern eine Progredienz der Symptomatik zu beobachten.

Die Liquoranalyse zeigte eine Zellzahlerhöhung auf 15 Zellen/ μ l. Die übrigen Werte waren allesamt unauffällig. Auch gelang es in der anschließenden Antikörperdiagnostik nicht, einen antineuronalen Antikörper nachzuweisen. Eine Hirnbiopsie blieb ohne pathologischen Befund. Mittels Muskelbiopsie wurde eine mitochondriale Zytopathie ausgeschlossen.

Im EEG zeigten sich eine ausgeprägte Verlangsamung der rechten Hemisphäre und epileptische Aktivität links. Das cMRT zeigte hyperintense Läsionen im limbischen System und der Inselrinde links.

Eine hochdosierte Kortison-Pulsbehandlung brachte keine Besserung.

Im Januar 2007 folgte die erneute Vorstellung der Patientin wegen weiterer Symptomprogredienz. Jetzt wurde mit einem Plasmapheresezyklus (5 Sitzungen) begonnen. Außerdem wurde die Patientin bei anhaltenden Krampfanfällen auf Clonazepam eingestellt. Trotzdem konnte keine Änderung in der Symptomatik erzielt werden. Bei Wiederaufnahme zeigte sich eine, jetzt deutliche, Hemiparese rechts, sowie beidseitige Feinmotorikstörungen und zunehmende Aphasie. Nun wurde eine Cyclophosphamid-Therapie begonnen mit dem Ziel einer Stammzellapherese. Die Patientin war jedoch bereits bei Aufnahme durch eine Pneumonie so geschwächt, dass die Hochdosischemotherapie um einen Monat verschoben werden musste.

Im Verlauf dieses Monats musste die Patientin allerdings vor der erneuten geplanten Aufnahme noch einmal zu einem stationären Aufenthalt in die neurologische Klinik eingeliefert werden, nachdem es zu schweren epileptischen Anfällen gekommen war, die auch in ihrer Häufigkeit deutlich zugenommen hatten.

Nach der dann, im April in der Medizinischen Klinik II der Uniklinik, durchgeführten Induktions-Immuntherapie, wurde die Patientin zurück in die Neurologie verlegt. Die Anfallshäufigkeit war unter Rivotril, Phenobarbital und Levetiraectam stabil.

Im weiteren Verlauf kam es zu zwei erneuten Wiederaufnahmen der Patientin, da es zu einer weiteren Symptomprogredienz kam. Im EEG zeigte sich ein neuer Verlangsamungsherd links, korrelierend zu im cMRT sichtbaren entzündlichen Läsionen über der linken Hemisphäre. Beides war nach Kortisonstoßtherapien und weiteren Chemotherapien mit MTX und Cyclophosphamid rückläufig.

Im März 2008 konnte schließlich mit der Lymphozytenablation begonnen werden. Die Symptomatik hatte sich wiederum verschlechtert. Es wurde eine gesteigerte Anfallshäufigkeit berichtet, außerdem hatte die Patientin eine ausgeprägte Hemiparese der rechten Körperhälfte. Im Liquor konnten wiederum keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen werden.

Im weiteren Verlauf kam es immer wieder zu Aufnahmen in die Neurologie wegen schwerer Infekte, Anfallszunahme oder erneuten Einstellungen antiepileptischer Medikamente. Der letzte Brief stammt aus dem Jahr 2010, darin werden die Symptome als insgesamt stabil und etwas gebessert beschrieben. Der Barthel-Index der sehr jungen Patientin lag zu diesem Zeitpunkt allerdings nur bei 20.

7.1.3 Patient 3: Enzephalitis

Die Patientin litt bereits seit 2005 an fokal-komplexen Anfällen, außerdem sei es v.a. im Jahr 2006 zu schweren Anfällen, teilweise mit Langzeitbeatmungspflichtigkeit, gekommen. Damals war eine Hirnbiopsie unauffällig gewesen und die Patientin dann von Mai bis September 2006 mit IVIG, PE und Cyclophosphamid behandelt worden, nachdem der Nachweis von GAD-Antikörpern erfolgt war. Anamnestisch war eine bereits bestehende Hashimoto-Thyreoiditis vorbekannt. Zudem litt sie 2003 an einem papillären Schilddrüsenkarzinom.

Im Februar 2009 stellte sich die 24-jährige Patientin in einer auswärtigen Klinik mit starkem, rechtsseitigem Kopfschmerz vor, der bereits seit etwa 6-8 Wochen bestand und zusammen mit Übelkeit und Erbrechen auftrat. Zudem kam es zu wiederkehrenden Sehstörungen und in einer ambulanten neurologischen Vorstellung seien Pathologien im EEG sichtbar gewesen. In den letzten 4 Tagen vor Aufnahme waren zusätzlich Myoklonien in der oberen linken Extremität und Hypästhesien in der linken Hand aufgetreten. Zur weiteren Abklärung und Diagnostik erfolgte die Verlegung ins UKW. Bereits in der verlegenden Klinik war eine hochdosierten Kortisonpulstherapie begonnen worden.

In der Liquorprobe konnten erneut GAD-Antikörper gefunden werden, ansonsten war der Befund unauffällig. Im EEG wurde eine rechts betonte Verlangsamung sichtbar und im cMRT zeigte sich eine dazu passende rechts parieto-okzipital gelegene Signalauffälligkeit.

Es wurde eine Plasmapheresesitzung sowie eine fünfmalige Immunadsorption mittels Protein A-Säule durchgeführt. Die Anfallsfrequenz nahm unter Umstellung der antikonvulsiven Therapie auf ein tolerantes Maß ab.

Die Patientin verblieb für insgesamt 16 Tage in stationärer Behandlung, wobei sie davon 7 Tage in intensivmedizinischer Behandlung verbrachte. Bei Entlassung war die Symptomatik der Patientin deutlich gebessert.

7.1.4 Patient 4: limbische Enzephalitis

Die 80-jährige Patientin wurde im August 2010 aus einem auswärtigen Krankenhaus in die neurologische Klinik des UKW verlegt. Zuvor war sie erstmals Anfang August auswärtig stationär behandelt worden, nachdem sie sich mit einem Schwächeanfall mit Übelkeit und Schwindel vorgestellt hatte. Nach eingehender Untersuchung war die Patientin wieder nach Hause entlassen worden, wurde aber nur wenige Tage später mit plötzlich aufgetretenen Zitterattacken, Unruhe und Panikgefühl erneut aufgenommen. Im cMRT zeigten sich Signalanhebungen beidseits temporal, sodass die Patientin schließlich zur weiteren Abklärung nach Würzburg verlegt wurde. Auswärtig war bereits eine Therapie mit Mirtazapin, Pregabalin und Galantamin begonnen worden.

Bei Aufnahme in die neurologische Klinik zeigte die Patientin Panikattacken mit Gedächtnisstörungen und Orientierungsverlust (bzgl. Ort und Situation). Die Liquoruntersuchung zeigte eine geringe Zellzahlerhöhung mit 7 Zellen/ μ l mit lymphozytärem Zellbild bei ansonsten unauffälligen Parametern. Außerdem wurden ANA-Antikörper gefunden. Da diese Vaskulitis-assoziiert sind, stand zunächst der Verdacht einer vaskulitischen Grunderkrankung im Raum, der bildgebend nicht bestätigt werden konnte. Weiterhin wurde ein stark erhöhtes Tau-Protein gemessen. Das EEG war unauffällig, das cMRT stellte eine deutliche Atrophie mit Signalanhebung temporopolar, rechts deutlicher ausgeprägt als links, dar und eine Signalanhebung über der rechten Insula.

Bei Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis folgte eine umfassende Tumordiagnostik, bei der ein Teratom im Ovar gefunden wurde. Die mit dieser

Erkrankung typischerweise vergesellschafteten NMDA-R-Antikörper waren allerdings zweimal nicht nachweisbar.

Es wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen. Von einer Therapie mit Plasmapherese und Immunadsorption wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustands der Patientin abgesehen.

Die Entfernung des Tumors wurde komplikationslos vorgenommen. Danach blieben die Symptome jedoch unverändert stark ausgeprägt. Histologisch konnten im Teratom keine eindeutigen Hinweise auf die Auslösung der limbischen Enzephalitis nachgewiesen werden, sodass bis zuletzt unklar blieb, ob es sich um eine paraneoplastische Ursache der selbigen handelt, da die Nachweise von neuronalen Antikörpern bis zuletzt negativ blieben.

Im Verlauf des Aufenthaltes konnte keine Besserung in der Symptomatik erzielt werden.

7.1.5 Patient 5: limbische Enzephalitis

Der 39-jährige Patient stellte sich erstmals im Februar 2011 in der HNO-Klinik des UKW mit progredientem Schwankschwindel vor. Dieser hielt seit 9 Tagen an und würde teilweise auch in Ruhe auftreten. Außerdem klagte der Patient über allgemeines Unwohlsein, das sich über die letzten Monate hinweg entwickelt hätte. Laut Aussage der Ehefrau habe er zudem immer wieder Gedächtnisprobleme, v.a. für Ereignisse, die etwa 4-6 Wochen zurücklägen.

Die Liquordiagnostik verblieb bis auf eine leicht erhöhte Zellzahl (8/ μ l) unauffällig, jedoch wurden bei der Antikörperdiagnostik Antikörper der Klassen Anti-Hu und Anti-Ri nachgewiesen. Zudem fielen pathologisch-veränderte VEP in der Leitungsdiagnostik auf. Das EEG war unauffällig. Im cMRT zeigte sich ein Kavernom im rechten Seitenventrikel. Es wurde bei V.a. autoimmune Enzephalitis mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen, wonach der Patient 7 Tagen später entlassen wurde.

Eine Woche später wurde in einer breit angelegten Tumorsuche, ein embryonales Rhabdomyosarkom und ein neuroendokriner Tumor unklarer Dignität im Ösophagus gefunden. Gegen die antineuronalen Antikörper wurde fünfmalig Plasmapherese

durchgeführt, wonach es zu einer leichten Besserung der Symptome kam, und der Patient so zur weiteren Therapie und Resektion in die Onkologie verlegt werden konnte. Eine zwischenzeitliche Verwirrtheitspsychose wurde nach erneuter Übernahme in die Neurologie erfolgreich mit Valproat behandelt.

Im Juli 2011 erfolgte die erneute Aufnahme nach der R0-Resektion wegen neuen Doppelbildern (Ocular flutten) und Wesensveränderung (Schreckhaftigkeit). Nach 3tägiger Kortisonstoßtherapie wurde der Patient mit subjektiv gebesserter Symptomatik wieder entlassen.

Die letzte Vorstellung des Patienten in der neurologischen Ambulanz war im November 2012. Er litt zu diesem Zeitpunkt weiterhin unter Gedächtnisstörungen, die sich nach seinem Empfinden nicht wesentlich verändert hätten. Die Doppelbilder beständen teilweise immer noch. Insgesamt war der Befund stabil, und bei einer Tumorkontrolle konnte kein Rezidiv festgestellt werden.

7.1.6 Patient 6: limbische Enzephalitis

Der 62-jähriger Patient, der sich im Mai 2011 in der neurologischen Klinik des UKW befand, hatte bereits 2009 wurde in einem auswärtigen Krankenhaus die Diagnose einer limbischen Enzephalitis erhalten, nachdem er sich dort mit akuten Angstzuständen, Schwindel und Schweißausbrüchen, einer Fazialisparese links und einer anterograden Amnesie vorgestellt hatte. Nach Diagnosestellung wurde der Patient dort bereits mit Kortison, IVIG und zwei Zyklen Cyclophosphamid behandelt. Darunter war es zu keiner Besserung der Symptomatik gekommen. Die Aufnahme erfolgte nun zur Reevaluation. In der Liquordiagnostik zeigte sich eine diskrete Zellzahlerhöhung (5 / μ l bei lymphozytärem Zellbild) bei ansonsten unauffälligen Liquorparametern. Jedoch wurde in der anschließenden Antikörperdiagnostik Anti-Ma2 gefunden.

Die EEG-Untersuchung war unauffällig. Eine Tumorsuche mittels Ganzkörper PET-CT blieb ohne Hinweis auf eine paraneoplastische Ursache. Es wurde mit einer Immuntherapie mittels Cyclophosphamid begonnen und insgesamt 5

Plasmapheresesitzungen durchgeführt. Nach dem 17-tägigen stationären Aufenthalt wurde der Patient mit leichter Symptombesserung nach Hause entlassen.

Im August 2011 wurde er aus einem auswärtigen Haus übernommen. Er war dort mit akuter Desorientiertheit, einem Defizit des Kurzzeitgedächtnisses sowie einer erneuten Fazialisparese aufgenommen worden. Es wurden erneut Cyclophosphamid gegeben und fünfmalige Plasmapheresen durchgeführt. Beim nächsten Aufenthalt im Januar 2012 erhielt der Patient geplant erneut Cyclophosphamid. Die Symptome hatten sich im Verlauf gebessert.

Im Februar 2012 wurde im MRT erstmals eine deutliche Atrophie im Hippocampus beidseits auffällig sowie im EEG ein Verlangsamungsherd im rechten Temporallappen sichtbar. Man führte nur zwei Plasmapheresen durch, da es zu zwischenzeitlich aufgetretenen Episoden (v.a. autonome Anfälle) mit Kaltschweißigkeit, Dyspnoe und Schwindel gekommen war. Außerdem wurde bei wiederholter Tumorsuche ein Zungengrundkarzinom diagnostiziert.

Bei der nächsten geplanten Vorstellung zur Therapie-Reevaluation im September 2012 war eine Befundbesserung im EEG sichtbar, nachdem das Oropharynx-Karzinom reseziert und mit adjuvanter Radiojodtherapie behandelt worden war. Allerdings kam es zu einem erneuten Anstieg der Antikörper-Titer.

Im April 2013 wurde die Liquordiagnostik wiederholt. Die Parameter waren allesamt normwertig, allerdings wurden wiederum Antikörper der Klasse Anti-PNMA 2 gefunden. In einer erneuten Tumordiagnostik wurde kein Zweittumor gefunden. Die MRT-Befunde waren sich insgesamt deutlich rückläufig. Der Patient wurde daraufhin ambulant extern weiterbetreut.

7.1.7 Patient 7: limbische Enzephalitis

Der 76-jährige Patient stellte sich erstmals im Juni 2011 in der neurologischen Klinik des UKW vor. Zuvor war er bereits auswärtig in Behandlung gewesen, nachdem die Aufnahme bei seit etwa einem Monat bestehender anterograder Amnesie, Verfolgungswahn, Manien und fraglichen Halluzinationen, erfolgt sei. Im MRT fielen

Hyperintensitäten im Bereich des Temporallappen auf. Laut Aussage der Angehörigen seien die Symptome zunehmend. Anamnestisch war bei dem Patienten zudem eine überstandenen Prostata-Ca Erkrankung bekannt.

Im Liquor zeigten sich eine Pleozytose von 69 Zellen/ μ l und ein erhöhtes Liquoreiweiß mit einem Anstieg auf 89,7 mg/dl. In der Antikörperdiagnostik ließen sich bei stark erhöhtem Tau-Protein keine Antikörper nachweisen. Das EEG blieb unauffällig. Im MRT war die bereits vorbeschriebene Signalanhebung rechts temporal sichtbar. Eine Tumorsuche zum Ausschluss einer paraneoplastischen Ursache verblieb ohne Befund. Es wurde unter V.a. limbische Enzephalitis mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen und insgesamt fünf Plasmapheresesitzungen durchgeführt.

Nach 22 Tagen in der intensivmedizinischen Betreuung wurde der Patient auf Normalstation verlegt. Im weiteren Verlauf musste eine Spondylodiszitis diagnostiziert werden. Dem im Verlauf mehrmals geäußerten Sterbewunsch des Patienten wurde schließlich stattgegeben.

7.1.8 Patient 8: limbische Enzephalitis

Die 55-jährige Patientin stellte sich im Juli 2011 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Sie hatte sich im Juni bereits auswärts wegen einer seit etwa drei Monaten bestehenden Wesensänderung vorgestellt. Bei Aufnahme dort fanden sich zudem eine Gangstörung sowie eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses. Im MRT wurden temporale Hyperintensitäten festgestellt. Die Patientin hatte daraufhin eine Steroidtherapie erhalten, die jedoch zu keiner Besserung geführt, sondern eine Psychose ausgelöst hatte, was zur Verlegung in eine psychiatrische Klinik führte. Dort sei sie vor einer Woche entlassen worden und stellte sich nun zur weiteren Diagnostik in Würzburg vor.

In der Liquordiagnostik zeigte sich eine nur leicht erhöhte Liquorzellzahl mit 5/ μ l (überwiegend lymphozytär) bei erhöhtem Liquoreiweiß (50,6 mg/dl). Außerdem waren antineuronale Antikörper der Klasse Anti-Hu nachweisbar. Das EEG war unauffällig, jedoch zeigte sich im MRT eine zu den Vorbefunden passende beidseitige temporale Hyperintensität. Da die Steroidtherapie zu keiner Besserung geführt hatte, entschied

man sich zur Durchführung von insgesamt 4 Plasmapheresesitzungen. Jedoch konnte auch unter dieser Therapie keine Besserung erzielt werden. Die Patientin wurde zunächst nach Hause entlassen und zur Tumorsuche wieder einbestellt.

In der folgenden Diagnostik mittels FDG-PET/CT-Untersuchung wurde ein malignomverdächtiger Herd in der Lunge gefunden. Es erfolgte jedoch keine nähere Abklärung in der Uniklinik, sodass der weitere Krankheitsverlauf der Patientin nicht nachvollziehbar ist.

7.1.9 Patient 9: limbische Enzephalitis

Der 35jährige Patient war im August 2011 in die neurologische Klinik des UKW verlegt worden nach einem erstmaligen Krampfanfall und weiteren Anfallsereignissen mit langem postiktalen Phasen und kognitiven Defiziten. Zudem zeigten sich eine zunehmende Wesensänderung, Verlangsamung, Ataxie sowie Koordinationsstörungen. Anamnestisch gab der Patient an, 10 Tage vor der Erstaufnahme an einem fieberhaften Infekt erkrankt gewesen zu sein. Die Liquordiagnostik zeigte eine leichte Liquorpleozytose ($11/\mu\text{l}$) bei unauffälliger Erregerdiagnostik.

In der im UKW veranlassten Liquordiagnostik zeigte sich eine Erhöhung des Liquoreiweißes und des Lactats bei grenzwertig normaler Zellzahl ($4\text{-}5/\mu\text{l}$). Die anschließende Antikörper-Diagnostik war unauffällig.

Im EEG zeigte sich eine schwere Allgemeinveränderung, im MRT eine Hyperintensität der Amygdalae.

Vor Ausschluss einer infektiösen Ursache wurde der Patient mit Ceftriaxon, Ampicillin und Aciclovir behandelt. Bei Verdacht auf autoimmune Genese der Anfälle wurden 10 Plasmapheresissitzungen durchgeführt. Im Verlauf traten bei dem Patienten weiterhin Krampfanfälle auf, die erst unter einer vierfach antiepileptischen Therapie sistierten.

Der Patient verblieb aufgrund einer, durch die Krampfanfälle bedingten, Beatmungspflichtigkeit für zwei Monate in intensivmedizinischer Behandlung. Außerdem entwickelte sich im Verlauf eine Critical-Illness-Neuropathie. Letztendlich

waren aber die neurologischen Beschwerden des Patienten so weit rückläufig, dass er in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen werden konnte.

Im weiteren Verlauf kam es zu zwei erneuten Aufnahmen in die neurologische Klinik nach epileptischen Anfällen. Die Symptomatik war ansonsten stabil. Kognitive Defizite beständen laut Aussage des Patienten nicht mehr.

7.1.10 Patient 10: limbische Enzephalitis

Der 47-jährige Patient stellte erstmals im März 2012 in der neurologischen Klinik des UKW vor, um eine Zweitmeinung zu seiner 2010 erstdiagnostizierten limbischen Enzephalitis einzuholen. Die Beschwerden hätten 2010 mit zwei plötzlich aufgetretenen Krampfanfällen begonnen. Nun sei es zu einer Zunahme der seit 2010 bestehenden Konzentrationsstörung gekommen. Außerdem bestehe seit einem Jahr ein zunehmender Hörverlust auf der linken Seite sowie Schwankschwindel und Doppelbildsehen. Es sei bereits zweimalig eine Kortisonstoßtherapie (03/11 & 06/11) durchgeführt worden.

In der ersten Liquordiagnostik zeigte sich eine Liquorpleozytose (13/ μ l) und eine Erhöhung des Liquoreiweißes. In der anschließenden Antikörperdiagnostik konnten NMDA-R-Antikörper sowohl der Klasse IgM als auch IgA nachgewiesen werden.

Außerdem zeigten sich im MRT eine Hippocampusatrophie links und eine Signalanhebung über dem rechten Hippocampus und dem Mantelkerengebiet.

In der durchgeführten Tumorsuche mittels PET-CT zeigte sich kein malignitätsverdächtiger Herd, sodass in Zusammenschau der Befunde am ehesten von einer Kombination aus limbischer Enzephalitis und Rhombenzephalitis auszugehen war, da die ansonsten typischen Symptomkonstellationen für eine NMDA-Enzephalitis fehlten. Primär wurde eine Therapie mit IVIG über 5 Tage durchgeführt, die jedoch zu keiner Änderung der Symptomatik führte, sodass er nach 8 Tagen nach Hause entlassen wurde.

Nur zwei Monate später stellte sich der Patient erneut vor, da neue Symptome in Form von Ataxie, Tremor des rechten Armes und einem beidseitigen Nystagmus auftraten.

Außerdem sei die Gehstrecke seit dem letzten Aufenthalt deutlich gemindert (lediglich 500m am Stück seien derzeit möglich).

In der erneuten Liquordiagnostik zeigte sich ein Rückgang der Zellzahl und des Eiweißwertes. Nach einer im April durchgeführten Kortisonstoßtherapie und IVIG Therapie, wurden nun 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt.

Im weiteren Verlauf stellt sich der Patient nur noch einmal im Juli 2014 in der neurologischen Klinik wegen neu aufgetretener Dysarthrie vor. Es kam im insgesamt 7-tägigen Aufenthalt zu keiner Therapieerweiterung bzw. -änderung.

7.1.11 Patient 11: limbische Enzephalitis

Der 80-jährige Patient wird im August 2012 primär mit V.a. Apoplex in die neurologische Klinik des UKW aufgenommen, da es bei ihm zum Auftreten einer Hemiparese rechts mit Aphasie und einem Krampfanfall gekommen war. Aufgrund dieser Einweisungsdiagnose erfolgte eine sofortige Lysotherapie. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Besserung der Parese.

Weiterhin bestanden Desorientiertheit und fehlendes Sprachverständnis mit kaum vorhandener Sprachproduktion. Ein Infarkt konnte in der weiteren Diagnostik ausgeschlossen werden.

In der Liquordiagnostik zeigten sich eine diskrete Erhöhung der Zellzahl (6/ μ l) und ein stark erhöhtes Lactat auf 4,4mmol/l bei granulozytärem Zellbild. In der Antikörperdiagnostik konnten keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen werden, sodass letztlich die Diagnose einer apleozytären limbischen Enzephalitis ohne Nachweis antineuronaler Antikörper gestellt wurde.

Im EEG zeigt sich eine Verlangsamung im linken fronto-temporozentralen Bereich. Im MRT zeigten sich lediglich punktförmige Hypodensitäten im Bereich der Insula und Capsula externa.

Es wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen. Im Verlauf kam es zu erneuten Krampfanfällen, woraufhin während dem intensivmedizinischen Aufenthalt eine antikonvulsive Therapie mit Valproat und Lamotrigin begonnen wurde. Hierunter

sistierten die Anfälle, sodass der Patient nach einem insgesamt 26 tägigen Aufenthalt in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden konnte. Insgesamt zeigten sich die Beschwerden rückläufig. Drei Monate nach Entlassung konnte eine Besserung des Barthel-Index von 0 auf 15 Punkte festgestellt werden.

7.1.12 Patient 12: Enzephalitis

Die 30-jährige Patientin wurde im November 2012 in die neurologische Klinik des UKW verlegt. Sie war 3 Tage vor der Übernahme nach einem 5-tägigen stationären Aufenthalt am UKW mit der Diagnose einer Reizpleozytose bei Fieber ohne Hinweis auf eine Enzephalitis entlassen worden. Anamnestisch war bei der Patientin ein Alkoholabusus vorbekannt.

Nun zeigte sich bei der Patientin eine Psychose in Verbindung mit Mutismus, Myoklonien, Krampfanfällen bis hin zum Status epilepticus, Hypersalivation und Halluzinationen.

In der Liquordiagnostik fiel eine Pleozytose mit 25 Zellen/ μ l auf, die jedoch im Vergleich zum Vorbefund rückläufig war. Zudem zeigt sich das Liquoreiweiß stark erhöht mit 1299,8 mg/dl, ein Lactatanstieg auf 3,3 mmol/l bei einem gemischten Zellbild und eine Schrankenstörung. Die Antikörperdiagnostik blieb ohne Nachweis antineuronaler Antikörper. Im MRT zeigten sich subkortikale Signalanhebungen und ätiologisch unklare Marklagerläsionen. Eine Tumorsuche blieb ohne Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung.

Begonnen wurde mit einer Kortisonstoßtherapie, sowie einer antikonvulsiven Therapie mit Valproat und Levetiracetam. Außerdem wurden 8 Plasmapheresesitzungen durchgeführt. Unter der Therapie besserte sich der Zustand der Patienten, sodass diese nach einem insgesamt 41 tägigen Aufenthalt, davon 11 Tage intensivpflichtig, in die Rehabilitation entlassen werden konnte.

Im März 2014 stellt sich die Patientin erneut vor, nachdem zweimal Krampfanfälle mit fazialen Myoklonien aufgetreten seien. Die Liquorpleozytose bestand weiterhin, zeigte sich jedoch mit nun noch 19 Zellen / μ l rückläufig. Auch das Liquoreiweiß war mit 55,3

mg/dl deutlich niedriger als zuvor. Wiederum blieb der Antikörpernachweis negativ. Insgesamt waren die Beschwerden rückläufig, v.a. die psychische Symptomatik bestand nicht mehr. Man begann erneut mit einer Kortisonstoßtherapie, woraufhin sich die Symptomatik deutlich zurückbildete.

7.1.13 Patient 13: Enzephalitis

Die 32-jährige Patientin wurde im März 2013 in die neurologische Klinik des UKW verlegt. Sie war mit einer neu aufgetretenen Psychose zusammen mit Krampfanfällen und Wesensänderung in eine auswärtige Klinik aufgenommen worden, nachdem sie laut Ehemann einen Schreikrampf gehabt habe. 10 Tage vor Aufnahme hätte sie außerdem an einem fieberhaften Infekt, mit Kreislaufbeschwerden, Kopf- und Gliederschmerzen, gelitten. Anamnestisch war ein Alkoholabusus vorbekannt und von ein ehemaliger Amphetaminabusus berichtet.

In der Liquordiagnostik fiel eine deutliche Liquorpleozytose mit einem Zellanzstieg auf 94 Zellen/ μ l, bei normwertigem Liquoreiweiß und Lactat, auf. Anti-NMDA-R Antikörper wurden nachgewiesen.

Das EEG zeigte mittelschwere Allgemeinveränderungen, im MRT wurden kleine Signalanhebungen im kortiko-medullären Übergang nachgewiesen. Vor Ausschluss einer infektiösen Ursache wurde die Patientin mit Ceftriaxon, Ampicillin und Aciclovir anbehandelt, die antibiotische Therapie bei weiterhin erhöhten Infektparametern fortgeführt und um Ciprofloxacin erweitert.

Nach Erhalt der positiven Antikörperdiagnostik wurde eine Kortisonstoßtherapie begonnen und eine antikonvulsive Therapie mit Valproat und Levetiracetam eingeleitet. Bei weiterhin bestehender Symptomatik wurde zudem Azathioprin gegeben sowie 12 Plasmapheresesitzungen durchgeführt.

Im Anschluss an diese Therapie hatten sich die Symptome der Patientin deutlich gebessert, sodass sie nach einem 55 tägigen Aufenthalt mit zwischenzeitlicher intensivmedizinischer Behandlung und Beatmung, in eine Rehabilitation entlassen werden konnte. In der ambulanten Weiterbetreuung der Patientin blieb ihr Zustand

stabil, bis auf leichte Störungen des Kurzgedächtnisses sei sie beschwerde- und anfallsfrei.

7.1.14 Patient 14: Enzephalitis

Die 29-jährige Patientin stellte sich im Juni 2013 erstmals mit Sehstörungen auf dem linken Auge in Form von Skotomen, Visusminderung, Farbsehstörung und Bulbusbewegungsschmerz in der neurologischen Klinik des UKW vor. Bereits ein Jahr zuvor habe sie sich (in Slowenien) mit Augenschmerzen ophthalmologisch vorgestellt. Es sei ein regelrechter Befund erhoben worden. Die Patientin berichtete außerdem von einer seit 5 Jahren bestehenden Anosmie. Anamnestisch war eine Hashimoto-Thyreoditis bekannt.

Im cMRT zeigten sich multiple, kleine periventrikuläre Signalanhebungen. Das EEG war unauffällig.

In der Liquordiagnostik fiel eine leichte Liquorzellzahlerhöhung mit 6 Zellen/ μ l auf, wobei Liquoreiweiß und Lactatwerte normwertig waren. Anti-CASPR-2 Antikörper wurden nachgewiesen. Eine Tumorsuche blieb ohne Befund.

Es wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen und eine Immuntherapie mit Azathioprin durchgeführt. Die Symptome der Patientin bildeten sich so gut zurück, dass sie nach 9 Tagen nach Hause entlassen werden konnte. Auch die bestehende Anosmie bildete sich, der Patientin zufolge, zurück. In der ambulanten Weiterbetreuung der Patientin blieb ihr Zustand langfristig stabil.

7.1.15 Patient 15: Enzephalitis

Die 62-jährige Patientin stellte sich im Oktober 2014 erstmals in der neurologischen Klinik, zur weiteren Abklärung bei bestehendem V.a. stiff-person-syndrom, vor. Sie litt an seit 4 Monaten bestehendem Drehschwindel mit Übelkeit, und einer Gang- und Sensibilitätsstörung. Außerdem fielen bei ihr Muskelverspannungen und ein Down-Beat-Nystagmus auf. Sie sei im Juli deshalb bereits auswärtig in Behandlung gewesen. In

der dortigen Diagnostik wurden diskret erhöhte GAD-Antikörper nachgewiesen, die übrigen Befunde waren unauffällig gewesen. Der Schwindel und die Gangbeschwerden wären nach Kortisonstoßtherapie bei Entlassung rückläufig gewesen. Nach Ausschleichen sei es zu keiner weiteren Verschlechterung der Symptomatik gekommen. Anamnestisch war eine überstandene Colon-Ca-Erkrankung 1995 bekannt.

In der nun durchgeführten Liquordiagnostik zeigten sich bis auf eine diskrete Erhöhung des Liquoreiweißes normwertige Ergebnisse, allerdings konnten in der Antikörperdiagnostik erneut GAD-Antikörper sowohl im Liquor als auch im Serum nachgewiesen werden. Im cMRT zeigte sich ein unauffälliger Befund, insbesondere konnten keine entzündlichen Läsionen nachgewiesen werden.

Auf eine Therapie mit Kortison wurde verzichtet, da die Patientin dieses bereits oral über 3 Monate eingenommen hatte, sodass die Patientin entlassen wurde. Nur drei Monate später stellte sich die Patientin erneut vor. In der erneuten Liquoruntersuchung zeigen sich ansteigende Zellzahlen und Eiweißwerte, weshalb fünf Plasmapheresesitzungen durchgeführt wurden. Darunter zeigte sich ein deutlicher Abfall des GAD-Titers und die Symptomatik zeigte sich rückläufig.

Bei der erneuten Wiedervorstellung im Januar 2016 wurde die Therapie bei bestehender oraler Kortison-Medikation unter weiterhin stabiler Symptomatik beendet. Auf eine erneute Plasmapheresebehandlung wurde aufgrund der stabilen und deutlich gebesserten Situation verzichtet.

7.1.16 Patient 16: Enzephalitis

Der 55-jährige Patient stellte sich im August 2015 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Bereits im Juni des gleichen Jahres hatte er sich mit seit etwa 2 Jahren bestehenden Koordinationsstörungen, Gangunsicherheiten, Sakkaden, Dysdiadochokinese und einem Intensionstremor vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt konnten bereits erhöhte GAD-Werte gefunden werden, die auf den Diabetes mellitus zurückgeführt wurden. Daher konnte vorläufig keine Diagnose gestellt werden, sodass er nur symptomatisch mit Trihexyphenidyl behandelt worden war.

Es sei nun, innerhalb von drei Wochen, zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik gekommen. Es bestünden Gang- und Sprachschwierigkeiten. Das Absetzen der vorher eingenommenen Medikation habe nach seinem Empfinden jedoch nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik geführt.

In der klinischen Untersuchung zeigten sich ein Intentionstremor links und eine Gang- und Rumpfunsticherheit rechts. Das EEG war unauffällig, ebenso das cMRT.

In der Liquordiagnostik konnte eine Zellzahlerhöhung auf 8 Zellen/ μ l nachgewiesen werden, die weiteren Werte blieben unauffällig. In der Antikörperdiagnostik wurden erneut GAD-Antikörper nachgewiesen. Es wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen. Nachdem sich daraufhin keine wesentliche Besserung einstellte, wurden zusätzlich IVIG verabreicht.

Eine Besserung blieb weiterhin aus, sodass der Patient in eine Reha-Einrichtung entlassen wurde. In einer umfangreichen Tumorsuche wurde der V.a. ein Basalzellkarzinom rechts parasternal gestellt, das bis zum letzten stationären Aufenthalt des Patienten noch nicht entfernt wurde.

Ein Monat nach der Entlassung stellte sich der Patient mit Symptomprogredienz erneut vor. Diesmal wurden 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt, die den Zustand des Patienten leicht besserten. Jedoch kam es nur 4 Wochen später zur erneuten Vorstellung. Es wurde nun eine Immuntherapie mit Rituximab begonnen und erneut 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt.

Bei weiterhin bestehender Symptomatik in progredienter Intensität wurde im Januar 2016 eine Cyclophosphamid-Therapie begonnen, die sich im Juli 2016 im 4. Zyklus befand (mit einem parallellaufenden 2. Zyklus Rituximab). Darunter besserte sich der Zustand des Patienten deutlich.

7.1.17 Patient 17: limbische Enzephalitis

Die 67-jährige Patientin stellte sich im August 2015 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Die Tochter berichtete, ihre Mutter leide seit 4 Tagen unter starken Kopfschmerzen, die mit Abgeschlagenheit, Aphasie, Wesensveränderung und

Verlangsamung einhergehen. Eine normale Unterhaltung sei momentan mit ihr nicht möglich. Der zuvor kontaktierte Hausarzt habe sie bei V.a. „Wundrose“ (Rötung beider Wangen) mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt.

In der Liquordiagnostik wurde eine Zellzahlerhöhung auf 22 Zellen/ μ l festgestellt, gleichzeitig erhöhtes Liquoreiweiß und Lactat und erniedrigte Liquorglucose.

In der Antikörperdiagnostik wurden Antikörper der Klasse Anti-PNMA2/Anti-Ta nachgewiesen. Eine ausführliche Tumorsuche blieb ohne Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung.

Im EEG zeigten sich linkstemporale rhythmische Entladungen zusammen mit Theta-Wellen. Das cMRT blieb ohne unauffällig. Unter V.a. autoimmune Enzephalitis begann man mit einer Kortisonstoßtherapie. Darunter zeigte sich initial keine Besserung der Beschwerden. Um die weiter auftretenden Krampfanfälle, teilweise trotz Narkose, zu unterbinden, wurde parallel mit einer antikonvulsiven Therapie mit Valproat und Levetiracetam begonnen.

Nach der Therapie zeigte sich der Zustand der Patientin gebessert. Eine erneute Lumbalpunktion zeigte eine rückläufige Liquorzellzahl, sodass die Patientin nach einem insgesamt 11tägigen Aufenthalt entlassen werden konnte. Es wurde aufgrund des Antikörpernachweises eine erneute Tumorsuche nach sechs Monaten empfohlen, um eine paraneoplastische Ursache der Beschwerden sicher ausschließen zu können.

7.1.18 Patient 18: limbische Enzephalitis

Die 61-jährige Patientin wurde im August 2015 in die neurologische Klinik des UKW verlegt. In einem auswärtigen Haus war sie drei Tage zuvor wegen Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Wesensveränderung aufgenommen worden. Laut ihres Ehemannes habe sie sich sehr schlapp gefühlt und sei kurz darauf wach, jedoch nicht mehr ansprechbar vorgefunden worden, und sei tachykard gewesen. Es wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt. Jedoch war diese nicht wegweisend, sodass die Verlegung zur weiteren Abklärung erfolgte, da sich der Zustand der Patientin zuletzt unter Methylprednisolonpulsgabe verschlechtert hatte.

In der Liquordiagnostik zeigte sich nur eine leichte Zellzahlerhöhung (7 Zellen/ μ l) bei deutlich erhöhtem Liquoreiweiß (80,6mg/dl). Außerdem wurden Antikörper der VGKC-Klasse nachgewiesen, die sich jedoch bei einer kurzfristig wiederholten Untersuchung nicht mehr fanden.

Im cMRT zeigten sich peri- und paraventrikulär gelegene Entmarkungsherde. Die Tumorsuche blieb ohne Hinweis auf ein malignes Geschehen.

Die bereits auswärtig begonnene Kortisonstoßtherapie wurde bei V.a. autoimmune Enzephalitis fortgeführt. Nach Erhalt der positiven Antikörperbefunde wurde zusätzlich Azathioprin gegeben.

Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine arm-betonte Hemiparese, zudem ein akutes Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Nach Stabilisierung des Zustandes zeigten sich die Symptome der Patientin gebessert, sodass sie nach einem insgesamt 36tägigen Aufenthalt in eine Rehabilitations-Einrichtung entlassen werden konnte.

Bei einer ambulanten Weiterbetreuung waren die klinischen Befunde rückläufig, v.a. die kognitiven Störungen seien auch laut Aussage des Ehemannes nicht mehr auffällig. Die Azathioprintherapie wird fortgesetzt, die Prednisolontherapie langsam ausgeschlichen.

7.1.19 Patient 19: Enzephalitis

Die 31-jährige Patientin stellte sich im Juni 2008 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Die Erstdiagnose der autoimmunen Enzephalitis war bereits 2006 gestellt worden, nachdem es seit dem Jahr 2000 zu Manifestationen mit Anosmie, Tinnitus, beidseitigen Hörminderungen und Vestibularisausfällen, Doppelbildern und Oszillopsien gekommen war. Sie sei bereits mit Steroiden, IVIGs, 5 Plasmapheresesitzungen und 3 Rituximabzyklen vorbehandelt worden. Trotz all dieser Therapien sei es nie zu einer wesentlichen Besserung der Symptomatik gekommen. Aktuell beklagte sie eine Zunahme des vorbestehenden Schwindels mit Übelkeit und Doppelbildern.

In der Liquordiagnostik wurden, wie auch bereits in auswärtigen Kliniken, Antikörper der Klasse Anti-Hu nachgewiesen. Die Tumorsuche und Untersuchungen auf eine

mitochondriale Erkrankung blieben ohne Befund. Im cMRT zeigte sich eine Hippocampussklerose rechts.

Man begann mit einer erneuten Kortisonstoßtherapie. Als sich keine Besserung einstellte, wurde eine Immuntherapie mit Rituximab begonnen, sowie insgesamt 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt. Am Ende des Aufenthalts zeigte sich eine leichte Besserung.

Nur 3 Monate später stellt sich die Patientin mit einer Symptomprogredienz vor. Man begann nun eine Immuntherapie mit Cyclophosphamid, die jedoch, bei fehlendem Therapieerfolg, nach 4 Monaten ausgesetzt wurde.

Im Mai 2009 kam es zu einer deutlichen Progredienz der Hirnstammsymptomatik, sodass sie mittlerweile fast vollständig ertaubt war. Erneut wurden 5 Plasmapheresesitzungen sowie eine dreimalige Immunadsorption durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurde bei der Patientin mehrfach mit Plasmapheresezyklen, Immunadsorptionen und Rituximabgaben therapiert. Inzwischen ist sie vollständig ertaubt. Zudem ist bis heute auch in der mehrmalig durchgeführten Tumorsuche keine Neoplasie als Ursache der Erkrankung gefunden worden.

7.1.20 Patient 20: Cerebellitis

Die 75-jährige Patientin stellte sich erstmals im Oktober 2013 in der neurologischen Klinik des UKW vor. Sie hatte sich bereits im Mai in einer auswärtigen Klinik mit einer Gangstörung vorgestellt. Damals war eine Anti-MA/-Ta positive Cerebellitis diagnostiziert worden und die Patientin im Anschluss an eine, ohne Effekt gebliebene, Kortisonstoßtherapie, zur Rehabilitation verlegt worden.

Bei Aufnahme bestanden weiterhin Ataxie und Myoklonien sowie ein Opsoklonus. Insgesamt hätte sich die Symptomatik trotz Reha-Aufenthalt verschlechtert.

In der Liquordiagnostik zeigten sich Erhöhungen der Zellzahl ($5/\mu\text{l}$), der Eiweißkonzentration ($61,1\text{mg/dl}$) und der Lactatkonzentration. Des Weiteren wurden Antikörper der Klassen Anti-Ta, -Ma2 und -Ri nachgewiesen.

Bei der ausgedehnten Tumorsuche fand man drei Lymphknotenmetastasen rechts-inguinal, jedoch ohne Primarius.

Trotz Kortisonstoßtherapie und fünfmaliger Plasmapheresebehandlung kam es zu keiner Besserung der Symptomatik.

Die Patientin entwickelte eine Psychose mit Halluzinationen. Daher wurde eine antikonvulsive Therapie begonnen. Diese limbische Symptomatik wurde allerdings in Zusammenschau der Befunde als Reaktion auf die erste, zu diesem Zeitpunkt aufgrund vorheriger Therapiemisserfolge laufende, immunsuppressive Chemotherapie mit Taxol und Carboplatin gewertet. Im weiteren Verlauf kam es bei der Patientin zu einer leichten Besserung der Symptomatik, sodass die Patientin zur weiteren Chemotherapie vorerst in die Gynäkologie verlegt werden konnte.

Bei einer erneuten Vorstellung der Patientin im April 2014 zur weiteren Therapieplanung nach 6 Chemotherapiezyklen zeigte sich die cerebelläre Symptomatik deutlich gebessert, jedoch litt die Patientin nun unter einer ausgeprägten posturalen Störung, die sie insbesondere in ihrer Mobilität stark einschränkte. Nach Eindosierung von Betahistin zeigten sich diese Symptome gebessert und die Patientin unter Polychemotherapie gut eingestellt.

7.1.21 Patient 21: Cerebellitis

Die 75-jährige Patientin stellte sich erstmals im Februar 2016 in der neurologischen Klinik des UKW vor. Sie kam zur Therapieevaluation bei bekannter Cerebellitis. Die Erstdiagnose der Erkrankung sei 2014 auswärtig gestellt worden. Eine bereits nach Diagnose durchgeführte Kortisonstoßtherapie sei ohne Effekt geblieben. Anamnestisch war bei der Patientin, neben einer SCLC-Erkrankung ein Lupus erythematodes bekannt. Die Patientin hatte zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits 4 Zyklen Chemotherapie hinter sich.

Nun sei es zu einer deutlichen Zunahme ihrer bereits bestehenden Tetraataxie der Extremitäten und Dysarthrie gekommen. Außerdem fielen eine skandierende Sprache sowie Nystagmus und eine Anisokorie auf. In der Liquordiagnostik zeigt sich lediglich das Liquoreiweiß auf 61,9 mg/dl erhöht. Die Antikörperdiagnostik blieb unauffällig. Eine

Streuung der malignen Grunderkrankung i.S. einer Meningeosis carcinomatosa konnte ausgeschlossen werden.

In cMRT fanden sich kleine hyperintense Areale para- und periventrikulär. Aufgrund der progredienten Zunahme der Symptomatik wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen, wodurch sich der Zustand der Patientin drastisch besserte.

Im Mai 2016 stellte sich die Patientin erneut vor, da es zur Symptomprogredienz gekommen sei. Ein geplanter Plasmapheresezyklus konnte aufgrund der Einnahme von oralen Antikoagulantien nicht durchgeführt werden, sodass stattdessen eine erneute Kortisonstoßtherapie durchgeführt wurde.

Zwei Wochen später konnte dann der geplante Plasmapheresezyklus mit insgesamt fünf Sitzungen stattfinden. Dieser führte zu keiner wesentlichen Veränderung. Die geplante Wiedervorstellung fand nicht statt.

7.1.22 Patient 22: Enzephalitis

Die 36-jährige Patientin stellte sich im Januar 2016 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Sie litt unter akuter Verwirrtheit, Schlafstörungen und akustischen Halluzinationen. Die Symptomatik sei plötzlich aufgetreten. Vorerkrankungen seien nicht bekannt. Sie lebe seit etwa einem Jahr in Deutschland. Vor 2 Monaten wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert.

In der Liquordiagnostik zeigte sich eine Liquorpleozytose (49 Zellen/ μ l), wobei die Zellzahl im Verlauf sogar noch auf 70/ μ l anstieg. Die übrigen Werte waren unauffällig. Antikörper der Klasse Anti-NMDA wurden nachgewiesen.

Im MRT zeigte sich eine Signalanhebung über dem Hippocampus und Teilen des Temporallappens. Das EEG zeigte frontal betonte Subdeltafolgen. Eine Tumorsuche blieb ohne Nachweis einer malignen Grunderkrankung.

Unter V.a. autoimmune Enzephalitis wurde mit einer Kortisonstoßtherapie begonnen. Desweiteren wurde die Patientin mit IVIG und Azathioprin behandelt. Bereits nach diesen Maßnahmen zeigte sich die Delta-Aktivität im EEG nicht mehr. Aufgrund der weiterhin auftretenden psychotischen Phasen wurde die Patientin mit Olanzapin

medikamentös eingestellt und nach leichter Besserung ihrer neurologischen Symptomatik in die psychiatrische Abteilung der Uniklinik, anschließend in eine Rehabilitationseinrichtung weiterverlegt.

Bei einer Verlaufskontrolle im Mai 2015 war der klinische Befund normal und die Patientin beschwerdefrei. Im MRT wurde ein deutlichen Rückgang der pathologischen Befunde gesehen, das EEG war unauffällig. Auch die Antikörper ließen sich im Liquor nicht mehr nachweisen.

7.1.23 Patient 23: Cerebellitis

Der 71-jährige Patient stellte sich im Januar 2012 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Es zeigte sich eine beidseitige Beinschwäche, die mit Ataxie einherging. Außerdem bestanden eine Dysarthrophonie, Myoklonien und ein Nystagmus. Bereits im November 2011 wurde bei gleicher cerebellärer Symptomatik in einer auswärtigen Klinik die Verdachtsdiagnose einer Cerebellitis gestellt. Damals konnten keine Antikörper nachgewiesen werden, auch im MRT ließ sich kein dazu passender Befund nachweisen. Eine Kortisonstoßtherapie erzielte nur eine geringe Besserung der Beschwerden, eine zusätzliche Gabe von IVIG blieb ohne Wirkung. Auch ein Reha-Aufenthalt vor der Aufnahme in Würzburg konnte keine Besserung der Symptomatik erzielen. Anamnestisch war bei dem Patienten ein ehemals exzessiver Alkoholabusus bekannt.

Die Liquordiagnostik ergab einen Normalbefund. Allerdings konnte in der Antikörperdiagnostik, im Gegensatz zu den auswärtigen Untersuchungen 2 Monaten zuvor, Anti-NMDA-R der IgM-Klasse nachgewiesen werden.

Die Tumorsuche verlief ergebnislos. Eine Kortisonstoßtherapie wurde begonnen und der Patient aufgrund seiner ausgeprägten Myoklonien medikamentös auf Valproat eingestellt. Außerdem wurde ein Plasmapheresezyklus mit insgesamt 5 Sitzungen durchgeführt. Erst während der anschließenden Rehabilitation kam es ohne weitere Maßnahmen zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden. Eine nochmals wiederholte Tumorsuche blieb ohne Nachweis eines Malignoms.

7.1.24 Patient 24: limbische Enzephalitis

Die 25-jährige Patientin stellte sich im Januar 2014 erstmals in der neurologischen Klinik des UKW vor. Sie litt an steigender Anfallshäufigkeit einer bereits bestehenden Epilepsie. Es komme momentan etwa jede 2. Nacht zu Anfällen, wobei der letzte große Anfall etwa 1 Jahr her sei. Zusätzlich leide sie an Gedächtnisstörungen und einem Nystagmus.

Es bestand nun der Verdacht auf Reaktivierung einer im Mai 2012 diagnostizierten antikörper-negativen limbischen Enzephalitis. Bereits im September 2013 sei deshalb zuletzt eine Kortisonstoßtherapie durchgeführt worden, die jedoch zu keiner Besserung geführt habe.

Es wurde, aufgrund gerade erst auswärtig durchgeführter Liquordiagnostik, keine Lumbalpunktion durchgeführt. Im cMRT ließen sich vorher beschriebene Signalanhebungen im Temporallappen rechts kaum mehr nachweisen, jedoch zeigte sich eine fragliche kortikale Signalanhebung.

Es wurden bei der Patientin aufgrund der doch stark zunehmenden Anfallshäufigkeit schließlich 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt, außerdem die Epilepsie neu eingestellt.

Unter dieser Therapie besserte sich die gesamte Symptomatik deutlich. Nur zwei Monate später stellte sich die Patientin wegen zunehmender Anfallshäufigkeit vor. Nach dem letzten Plasmapheresezyklus sei sie etwa 6 Wochen komplett anfallsfrei gewesen. Nun würden sich die Anfälle wieder deutlich häufen und in ihrer Schwere zunehmen. Das EEG zeigte einen Verlangsamungsherd rechts temporal.

Nach einem erneuten Plasmapheresezyklus mit insgesamt fünf Sitzungen zeigte sich keine so deutliche Besserung wie beim letzten Aufenthalt. Sie blieb nur etwa eine Woche komplett anfallsfrei. Man ging davon aus, dass es sich mittlerweile nicht mehr um eine Reaktivierung, sondern um einen Defektzustand nach Ausheilung der limbischen Enzephalitis handelte.

7.1.25 Patient 25: Hirnstammenzephalitis

Der 42-jährige Patient stellte sich erstmals im August 2014 in der neurologischen Klinik des UKW vor. Drei Wochen vor Aufnahme war er in einer anderen Klinik entlassen worden, nachdem er sich dort mit einer Enterokokken-Meningitis für 5 Tage in stationärer Behandlung befunden hatte. Bei der damals durchgeführten Liquordiagnostik sei eine Liquorpleozytose mit 135 Zellen/ μ l aufgefallen, eine Erregerdiagnostik jedoch ohne Ergebnis geblieben. Lediglich in einer Stuhlprobe seien Enteroviren nachgewiesen worden. Eine Bildgebung sei nicht durchgeführt worden.

Nun stellte er sich mit Kopfschmerzen, Schwankschwindel, eine seit zwei Tagen bestehende Gangunsicherheit, sowie einer perioralen Parästhesie und einer INO beidseits vor.

In der Liquordiagnostik zeigte sich eine Liquorpleozytose, die jedoch im Vergleich zu den auswärtigen Vorbefunden rückläufig war (52 Zellen/ μ l) und ein erhöhtes Liquoreiweiß (80,3mg/dl). Bei der Antikörperdiagnostik konnten keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen werden.

Im cMRT zeigte sich eine Signalanhebung im gesamten Hirnstamm und dem Mesencephalon. Unter V.a autoimmune Enzephalitis folgte eine Tumorsuche, die keinen Hinweis auf ein malignes Geschehen ergab.

Bis zum Erhalt der negativen Befunde aus der Mikrobiologie wurde der Patient zum Ausschluss einer Reaktivierung der zuletzt ausgeheilten Meningoenzephalitis mit Ceftriaxon, Ampicillin und Aciclovir behandelt. Danach begann man mit einer Kortisonstoßtherapie. Bei Beschwerdepersistenz und Entwicklung einer Hochtonschwerhörigkeit wurde zudem ein Plasmapheresiszyklus mit insgesamt 5 Plasmapheresesitzungen durchgeführt und eine IVIG Therapie begonnen.

Unter dieser Therapie besserten sich die Symptome deutlich. Bei einer klinischen Verlaufskontrolle zeigten sich die Beschwerden des Patienten weiterhin rückläufig. Es bestand lediglich noch ein Intentionstremor. Die orale Kortisontherapie wurde niedrigdosiert weitergeführt. Der Patient ist langfristig beschwerdefrei.

7.1.26 Patient 26: limbische Enzephalitis

Die 67jährige Patientin stellte sich im April 2016 erstmals in der neurologischen Klinik vor. Sie klagte über Vergesslichkeit mit starker Abgeschlagenheit, sei desorientiert und berichtete über Hitzewallungen und Übelkeit. Sie nehme alles nur „wie im Nebel“ wahr. Laut ihrer Familie bestünde seit etwa 5-6 Wochen eine retrograde Amnesie. Anamnestisch war eine überstandene Mamma- und Rektum-Karzinom-Erkrankung bekannt. Mit der gleichen Symptomatik war sie bereits im Vorfeld zweimal in einer auswärtigen Klinik stationär aufgenommen worden. Allerdings konnte beides Mal keine Diagnose gestellt werden.

In der Liquordiagnostik war lediglich der Lactat-Wert mit 3,0 mmol/l etwas erhöht. Bei der Antikörper-Diagnostik fanden sich LGI-1-Antikörper aus der VGKC-Klasse.

Im MRT zeigte sich eine Signalanhebung über dem rechten Hippocampus. Dieser Herd ließ sich auch in mehreren EEG-Untersuchungen nachweisen. Es wurde unter V.a. autoimmune Enzephalitis mit einer Kortisonstoßtherapie und IVIG begonnen. Zudem wurde die Patientin, bei weiterhin nachweisbarem Herdbefund im EEG, antikonvulsiv auf Levetiracetam eingestellt. Die Tumorsuche blieb ohne Befund.

Unter diesen Maßnahmen besserten sich die Symptome deutlich.

Bei einer ambulanten Wiedervorstellung hatten sich die Beschwerden der Patientin weiter so deutlich gebessert, dass das Kortison abgesetzt werden konnte.

VIII: Literaturverzeichnis

1. **Oppenheim, H.** *Über Hirnsymptome bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn.* Berlin : Charité Annalen, 1888. S. 335-344.
2. **J.B. Brierley, J.A.N. Corsellis, R. Hierons, S. Nevin.** Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain.* 83, 1960, S. 357-368.
3. **J.A.N. Corsellis, G.J. Goldberg, A.R. Norton.** "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain.* 91, 1968, S. 481-496.
4. **Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al.** A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016. April 2016, 15(4), S. 391-404.
5. **Schubert, J., et al.** Management and prognostic markers in autoimmune encephalitis patients requiring ICU treatment. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation.* Okt. 2018.
6. **Josep Dalmau, MD, PhD, Myrna R Rosenfeld, MD, PhD.** Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. *UpToDate.* Oktober 2016.
7. **Lewerenz, J., Jarius, S., Wildemann, B. et al.** Autoantikörperassoziierte autoimmune Enzephalitiden und Zerebellitiden. *Nervenarzt.* 2016, Bd. 12, S. 1293-1299.
8. **Encephalitis, German Network for Research on Autoimmune.** GENERATE. [Online] [Zitat vom: 22. 11 2016.]
9. **E, Lancaster.** The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol.* Januar 2016, 10(1), S. 1-13.
10. **S. Humayun Gultekin, Myrna R. Rosenfeld, Raymond Voltz, Joseph Eichen, Jerome B. Posner, Josep Dalmau.** Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000, 123(7), S. 1481–1494.
11. **Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J.** A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *New England Journal of Medicine.* 1999, 340(23), S. 1788-1795.

12. **MJ Titulaer, L McCracken, I Gabilondo, et al.** Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology*. 2013, 12(2), S. 157-165.
13. **Agnes van Sonderen, Roland D. Thijs, Elias C. Coenders, Lize C. Jiskoot, Esther Sanchez, Marienke A.A.M. de Bruijn, Marleen H. van Coevorden-Hameete, Paul W. Wirtz, Marco W.J. Schreurs, Peter A.E. Sill.** Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. Oktober 2016, 87(14), S. 1449-1456.
14. **Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurology*. 2011, 10(1), S. 63-74.
15. **Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, Hammer C, Borowski K, Begemann M, Lemke S, Rentzsch K, Probst C, Martens H, Wienands J, Spalletta G, Weissenborn K, Stöcker W, Ehrenreich H.** Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Annals of Neurology*. 2014, 76(1), S. 82-94.
16. **Lancaster E, Leypoldt F, Titulaer MJ, Honnorat J, Waters PJ, Reindl M, Höftberger R.** Immunoglobulin G antibodies to the N-Methyl-D-aspartate receptor are distinct from immunoglobulin A and immunoglobulin M responses. *Annals of Neurology*. 2015, 77(1), S. 183.
17. **Nuria Gresa-Arribas, PhD, Maarten J Titulaer, MD, Abigueli Torrents, BS, Esther Aguilera, Lindsey McCracken, MPH, Frank Leypoldt, MD, Amy J Gleichman, PhD, Prof Rita Balice-Gordon, PhD, Prof Myrna R Rosenfeld, MD, Prof David Lynch, M.** Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurology*. Februar 2014, 13(2), S. 167-177.
18. **Josep Dalmau, MD, Amy J Gleichman, BS, Ethan G Hughes, BS, Jeffrey E Rossi, BA, Xiaoyu Peng, BS, Meizan Lai, MD, Scott K Dessain, MD, Myrna R Rosenfeld, MD, Rita Balice-Gordon, PhD, David R Lynch, MD.** Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology*. 2008, 7(12), S. 1091-1098.
19. **Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J.** Anti-N-methyl-

D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology*. Juli 2009, 66(1), S. 11-18.

20. **Granerod, HE Ambrose, NW Davies, et al.** Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. Dezember 2010, 10(12), S. 835-844.

21. **Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J.** Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Annals of Neurology*. Februar 2014, 75(2), S. 317-323.

22. **Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, Llufríu S, Muchart J, Erro M, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez.** Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurology*. September 2018, 17(9), S. 760-772.

23. **Sarah E. Schmitt, MD, Kimberly Pargeon, MD, Eric S. Frechette, MD, PhD, Lawrence J. Hirsch, MD, Josep Dalmau, MD, PhD and Daniel Friedman, MD.** Extreme delta brush-A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. September 2012, 79(11), S. 1094-1100.

24. **Frank Leypoldt, Ralph Buchert, Ingo Kleiter, Jörg Marienhagen, Mathias Gelderblom, Tim Magnus, Josep Dalmau, Christian Gerloff, Jan Lewerenz.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juli 2012, 83(7), S. 681-686.

25. **Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Viñals M, Villoslada P, Graus F.** Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. September 2011, 77(10), S. 996-999.

26. **Bastiaansen AE, van Sonderen A, Titulaer MJ.** Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies

(formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Current opinion in neurology*. Juni 2017, 30(3), S. 303-309.

27. **A. van Sonderen, M.W.J. Schreurs, P.W. Wirtz, P.A.E. Sillevius Smitt, M.J. Titulaer**,. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity Reviews*. Oktober 2016, 15(10), S. 970-974.

28. **Toshika Ohkawa, Yuko Fukata, Miwako Yamasaki, Taisuke Miyazaki, Norihiko Yokoi, Hiroshi Takashima, Masahiko Watanabe, Osamu Watanabe and Masaki Fukata**. Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *Journal of Neuroscience*. November 2013, 33(46), S. 18161-18174.

29. **Sarosh R. Irani, Sian Alexander, Patrick Waters, Kleopas A. Kleopa, Philippa Pettingill, Luigi Zuliani, Elior Peles, Camilla Buckley, Bethan Lang, Angela Vincent**. 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*. September 2010, 133(9), S. 2734-2748.

30. **Yong-Won Shin, Soon-Tae Lee, Jung-Won Shin, Jangsup Moon, Jung-Ah Lim, Jung-Ick Byun, Tae-Joon Kim, Keon-Joo Lee, Young-Su Kim, Kyung-Il Park, Keun-Hwa Jung, Sang Kun Lee, Kon Chu**. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: Clinical manifestations and response to immunotherapy. *Journal of Neuroimmunology*. Dezemebr 2013, 265(1-2), S. 75-81.

31. **Agnes van Sonderen, Mar Petit-Pedrol, Josep Dalmau & Maarten J. Titulaer**. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nature Reviews Neurology*. Mai 2017, 13(5), S. 290-301.

32. **S.R. Irani, A.W. Michell, B. Lang, P. Pettingill, P. Waters, M.R. Johnson, et al.** Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of Neurology*. Mai 2011, 69(5), S. 892-900.

33. **J. Heine, H. Prüss, T. Bartsch, C.J. Ploner, F. Paul, C. Finke**. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. November 2015, 309(19), S. 68-83.

34. **Meizan Lai, MD, Maartje GM Huijbers, BS, Eric Lancaster, MD, Prof Francesc Graus, MD, Luis Bataller, MD, Prof Rita Balice-Gordon, PhD, Prof John K Cowell, PhD, Prof Josep Dalmau, MD.** Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurology*. August 2010, 9(8), S. 776-785.
35. **Bien, M. P. Malter C. Frisch J. C. Schoene-Bake C. Helmstaedter K. P. Wandinger W. Stoecker H. Urbach R. Surges C. E. Elger A. V. Vincent C. G.** Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *Journal of Neurology*. September 2014, 261(9), S. 1695-1705.
36. **Ido Horresh, Sebastian Poliak, Seth Grant, David Brecht, Matthew N. Rasband and Elior Peles.** Multiple Molecular Interactions Determine the Clustering of Caspr2 and Kv1 Channels in Myelinated Axons. *Journal of Neuroscience*. Dezember 2008, 28(52), S. 14213-14222.
37. **Abby L. Olsen, MD, PhD, Yongjie Lai, MD, Josep Dalmau, MD, PhD, Steven S. Scherer, MD, PhD and Eric Lancaster, MD, PhD.** Caspr2 autoantibodies target multiple epitopes. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. Juli 2015, 2(4), S. 127.
38. **S.R. Irani, P. Pettingill, K.A. Kleopa, N. Schiza, P. Waters, C. Mazia, et al.** Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of Neurology*. August 2012, 72(2), S. 241-255.
39. **Abou-Zeid, Elias MD, et al.** Morvan Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. Juni 2012, 13(4), S. 214-227.
40. **E. Lancaster, M.G. Huijbers, V. Bar, A. Boronat, A. Wong, E. Martinez-Hernandez, et al.** Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. Februar 2011, 69(2), S. 303-311.
41. **Agnes van Sonderen, Helena Ariño, Mar Petit-Pedrol, Frank Leypoldt, Peter Körtvélyessy, Klaus-Peter Wandinger, Eric Lancaster, Paul W. Wirtz, Marco W.J. Schreurs, Peter A.E. Sillevius Smitt,.** The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. August 2016, 87(5), S. 521-528.
42. **Josep Dalmau, Francesc Graus, Alberto Villarejo, Jerome B. Posner, Deborah Blumenthal, Brian Thiessen, Albert Saiz, Patricio Meneses, Myrna R. Rosenfeld.**

Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. August 2004, 127(8), S. 1831-1844.

43. **Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vigliani MC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Psimaras D, Voltz R, Graus F.** Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. April 2009, 80(4), S. 404-407.

44. **Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY.** Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. Juni 2001, 124(6), S. 1138-1148.

45. **L. Brieva-Ruíz, M. Díaz-Hurtado, X. Matias-Guiu, D. Márquez-Medina, J. Tarragona, F. Graus.** Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration and breast cancer: An autopsy case study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Dezember 2008, 110(10), S. 1044-1046.

46. **Albert Saiz, Yolanda Blanco, Lidia Sabater, Félix González, Luis Bataller, Roser Casamitjana, Lluís Ramió-Torrentà, Francesc Graus.** Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. Oktober 2008, 131(10), S. 2553-2563.

47. **Meinck HM, Faber L, Morgenthaler N, Seissler J, Maile S, Butler M, Solimena M, DeCamilli P, Scherbaum WA.** Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. Juli 2001, 71(1), S. 100-103.

48. **Helena Ariño, MD, et al.** Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurology*. August 2015, 72(8), S. 874-881.

49. **Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S.** Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Electroencephalographic Findings in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Mayo Clinic Proceedings*. November 2003, 78(11), S. 1363-1368.

50. **Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J.** Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurology*. Januar 2010, 9(1), S. 67-76.

51. **Sili U, Kaya A, Mert A et al.** Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *Journal of clinical virology*. Juni 2014, 60(2), S. 112-118.
52. **Sutter R, Kaplan PW, Cervenka MC, Thakur KT, Asemota AO, Venkatesan A, Geocadin RG.** Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clinical Neurophysiology*. August 2015, 126(8), S. 1524-1531.
53. **S. Kovac, J. Alferink, D. Ahmetspahic, V. Arolt, N. Melzer.** Update Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Enzephalitis. *Der Nervenarzt*. Januar 2018, 89(1), S. 99-112.
54. **Bai HX, Zou Y, Lee AM, Lancaster E, Yang L.** Diagnostic Value and Safety of Brain Biopsy in Patients With Cryptogenic Neurological Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of 831 Cases. *Neurosurgery*. August 2015, 77(2), S. 283-295.
55. **Bien, Prof. Dr. Christian.** *Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose*. [Leitlinien] s.l. : Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017.
56. **S. Ehrlich, C.M. Fassbender, C. Blaes, C. Finke. A. Günther, L. Harms, F. Hoffmann, K. Jahner, R. Klingel, A. Kraft, T. Lempert, M. Tesch, J. Thomsen, H. Topka, J. Jochim, C. Veauthier, W. Köhler.** Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis. *Der Nervenarzt*. 2013, Bd. 84, 4, S. 498-507.
57. **Josephine Heine, Lam-Thanh Ly, Ina Lieker, Torsten Slowinski, Carsten Finke, Harald Prüss, Lutz Harms.** Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *Journal of Neurology*. Dezember 2016, 263(12), S. 2395-2402.
58. **Cordula Fassbender, Reinhard Klingel, Wolfgang Köhler.** Immunoabsorption for autoimmune encephalitis. *Atherosclerosis Supplements*. November 2017, 30, S. 257-263.
59. **Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C, Haubitz M, Hoffmann F, Schmidt S, Klingel R, Kraft A, Neumann-Haefelin T, Topka H, Stich O, Baumgartner A, Fassbender C.** Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *European Journal of Neurology*. Januar 2015, 22(1), S. 203-206.
60. **Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, Lohmann H, Münstermann D, Pavenstädt H, Thölking G, Valentin R, Wiendl H,**

- Melzer N, Bien CG.** Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation*. Februar 2016, 26(3), S. 207.
61. **Graefe, Karl Heinz, Lutz, Werner und Bönisch, Heinz.** *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Stuttgart : Thieme Verlagsgruppe, 2016. S. 677-678.
62. **M. G. Huijbers, L. A. Querol, E.H. Niks, J.J. Plomp, S.M. van der Maarel, F. Graus, J. Dalmau, I. Illa, J.J. Verschuuren.** The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *European Journal of Neurology*. August 2015, 22(8), S. 1151-1161.
63. **Volker Behrendt, MD, et al.** Bortezomib Treatment for Patients With Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurology*. Oktober 2016, 73(10), S. 1251-1253.
64. **Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, Kim TJ, Shin YW, Lee KJ, Jun JS, Lee HS, Kim S, Park KI, Jung KH, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K.** Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. Oktober 2016, 13(4), S. 824-832.
65. **Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K.** Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. Januar 2015, 57(1), S. 95-99.
66. **Steiner J., Prüß H., Hasan A., Falkai P.** Autoimmunenzephalitis mit psychotischer Symptomatik. Diagnostik, Warnhinweise und praktisches Vorgehen. *Der Nervenarzt*. Mai 2018, 89(5), S. 530-538.
67. **Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, ICD-10.** [Online] [Zitat vom: 26. 4 2017.]
68. **Arastéh, Baenkler, Bieber et al.** *Duale Reihe Innere Medizin*. 3. Auflage. s.l. : Thieme-Verlag, 2013. S. 967.

IX: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für wahrscheinliche sero-negative autoimmune limbische Enzephalitis, übernommen aus (7), modifiziert nach (4)	5
Tabelle 2: Antikörper bei Autoimmuner Enzephalitis; übernommen und modifiziert nach (4)	7
Tabelle 3: Autoantikörper gegen neuronale Oberflächenantigene; modifiziert nach (7)	9
Tabelle 4: Unterscheidung von VGKC-Antikörpern, modifiziert nach (27)	15
Tabelle 5: Faktoren, die die Mortalität in 174 Patienten mit paraneoplastischer Enzephalomyelitis beeinflussen; übernommen aus (44)	21
Tabelle 6: Tumorassoziation zu Antikörpervorkommen, übernommen und modifiziert nach (4)	28
Tabelle 7: Suchkriterien für elektronische Aktenrecherche.....	33
Tabelle 8: Zusammensetzung Patientenpool	34
Tabelle 9: Erhobene Patientendaten.....	35
Tabelle 10: Kreuztabelle Geschlecht/Antikörpernachweis	37
Tabelle 11: Chi-Quadrat-Testung Geschlecht/Antikörpernachweis	38
Tabelle 12: Zellzahlwerte.....	39
Tabelle 13: Kreuztabelle positiver Antikörpernachweis/Zellzahl.....	40
Tabelle 14: Chi-Quadrat-Testung positiver Antikörpernachweis /Zellzahl Erhöhung....	40
Tabelle 15: Kreuztabelle positiver Antikörpernachweis/Liquoreiweiß.....	41
Tabelle 16: Chi-Quadrat-Testung positiver Antikörpernachweis/Eiweißerhöhung.....	42
Tabelle 17: Antikörperklassenzugehörigkeit und Anzahl der Nachweise	43
Tabelle 18: Symptomatik in Abhängigkeit der zugehörigen Antikörper	45
Tabelle 19: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von NDMA-R-Antikörpern.....	46
Tabelle 20: Symptomatik bei Patienten mit positivem Anti-NMDA-R-Nachweis	47
Tabelle 21: Therapieverfahren bei Patienten mit Anti-NMDA-R-Nachweis	47

Tabelle 22: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern	48
Tabelle 23: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern	49
Tabelle 24: Messungen von GAD-Titern in Serum und Liquor bei Patienten mit positivem Antikörpernachweis	49
Tabelle 25: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von GAD-Antikörpern.....	50
Tabelle 26: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern.....	51
Tabelle 27: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern.....	52
Tabelle 28: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von PNMA2-Antikörpern.....	53
Tabelle 29: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu	53
Tabelle 30: Liquorbefund bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu	54
Tabelle 31: Symptomatik bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu	55
Tabelle 32: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von Anti-Hu.....	55
Tabelle 33: Eigenschaften von Patienten mit positivem Nachweis von Antikörpern der VGKC-Klasse	56
Tabelle 34: Symptomatik bei positivem Nachweis von Antikörpern der VGKC-Klasse..	57
Tabelle 35: Therapieverfahren bei Patienten mit positivem Nachweis von Antikörpern aus der VGKC-Klasse	57
Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung von Symptomen bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis.....	58
Tabelle 37: Symptomatik bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis	60
Tabelle 38: Therapieverfahren bei Patienten mit negativem Antikörpernachweis.....	61
Tabelle 39: Tumorerkrankung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers	62
Tabelle 40: ausgeheilte Tumorerkrankung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers	63

Tabelle 41: Befunde der Bildgebung in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers	64
Tabelle 42: EEG-Befunde in Abhängigkeit des nachgewiesenen Antikörpers	66
Tabelle 43: Liegedauer in Abhängigkeit vom Therapieregime.....	79
Tabelle 44: Eigenschaften des in Würzburg behandelten Patientenkollektivs.....	81

X: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie Autoimmuner Enzephalitiden nach GENERATE (8)	8
Abbildung 2: Altersverteilung und Tumornachweis bei NMDA-R-Enzephalitiden; übernommen aus (14)	11
Abbildung 3: Therapieansprechen in Abhängigkeit von Tumornachweis und – behandlung, übernommen aus (18).....	14
Abbildung 4: Diagnosealgorithmus bei autoimmuner Enzephalitis, übernommen aus (4)	24
Abbildung 5: Therapie Autoantikörper-definierter Erkrankungen, übernommen aus (55).....	29
Abbildung 6: Fallverteilung der Diagnose "Autoimmune Enzephalitis" auf die Jahre 2006-2016.....	36
Abbildung 7: Altersverteilung bei Erstdiagnose unabhängig von einem Antikörnernachweis.....	37
Abbildung 8: Zellzahlwerte	39
Abbildung 9: Antikörnernachweis in Abhängigkeit des Liquoreiweißes.....	41
Abbildung 10: Anzahl positiver und negativer Antikörnernachweise von 2006-2016 ..	43
Abbildung 11: Antikörperklassen-Verteilung	44
Abbildung 12: Outcome nach dem ersten Klinikaufenthalt in Würzburg abhängig vom Antikörnernachweis.....	78

XI: Abkürzungsverzeichnis

ADEM	<i>Akute disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis</i>
ALS	<i>amyotrophe Lateralsklerose</i>
AMPAR	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor</i>
ANA	<i>antinukleärer Antikörper</i>
ANNA-1	<i>anti-neuronale nukleäre Antikörper Typ 1</i>
Ca	<i>Karzinom</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
cMRT	<i>craniale MRT</i>
Contactin-associated protein-like 2-Protein	<i>Contactin-associated protein-like 2-Protein</i>
DPPX	<i>Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6</i>
EEG	<i>Elektroenzephalografie</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FDG	<i>Fluor-18-Desoxyglucose</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
GABA	<i>gamma-Aminobutyric acid</i>
GAD	<i>Glutamat-Decarboxylase</i>
i.S.	<i>im Sinne</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IVIG	<i>Intravenöse Immunglobuline</i>
KOF	<i>Körperoberfläche</i>
LGI1	<i>Leucine-rich glioma inactivated 1</i>
MTX	<i>Methotrexat</i>
NMDA-R-Antikörper	<i>N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antikörper</i>
PNMA2	<i>Paraneoplastic Antigen MA2</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
Sz-Transplantation	<i>Stammzell-Transplantation</i>
UKW	<i>Universitätsklinikum Würzburg</i>
VEP	<i>Visuell evozierte Potentiale</i>
VGKC	<i>voltage gated potassium channel</i>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuallererst Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Müllges danken, der mir diese Arbeit überlassen hat und mir ein zuverlässiger, hilfsbereiter und geduldiger Doktorvater war. Er stand mir während der gesamten Promotionszeit zur Seite, nahm sich Zeit und hatte immer ein offenes Ohr für Fragen. Dank seiner Anmerkungen und seines mehrmaligen Korrekturlesens konnte ich die Arbeit mit dem richtigen Feinschliff fertigstellen. Vielen Dank!

Ich danke Herrn Professor Mirko Pham für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Des Weiteren möchte ich Anna-Lena Rost danken. Gemeinsam haben wir viele Stunden über der Liquordatenbank der Klinik verbracht, um unsere Datensätze für unsere Doktorarbeiten erstellen zu können. Ich hätte mir keine bessere Partnerin dabei wünschen können.

Im Zuge dessen möchte ich auch den Mitarbeitern des Liqourlabors danken, die uns Zugang zur Liquordatenbank verschafften und uns dabei halfen, unsere jeweiligen Patienten im Datenpool überhaupt finden zu können.

Außerdem möchte ich meiner Familie herzlich danken, die mir nicht nur in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit, sondern darüber hinaus während meines gesamten Studiums und auf meinem gesamten bisherigen Weg, für mich da war und mir immer eine große Stütze war. Ihnen widme ich diese Arbeit!

Lebenslauf

Persönliche Daten:

- Name: Sina Buchwald
- Geburtstag: 28.12.1991

Schulische Ausbildung

- **1998-2011** | abgeschlossen mit Abitur im Juni 2011

Berufliche Ausbildung

- **10/2011- 10/2012** | **Ausbildung zur MTLA** | Schule für technische Assistenten in der Medizin am Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M.; Erfolgreiche Absolvierung des ersten Ausbildungsjahres
- **10/2012- 12/2018** | **Studium der Humanmedizin** | Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
 - 08/2014 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 10/2017 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 11/2018 | Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

- 11/2017-03/2018 | Anästhesiologie am Universitätsklinikum Würzburg
- 03/2018-07/2018 | Innere Medizin am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau
- 07/2018-10/2018 | Chirurgie am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau

Famulaturen

- 02-03/2015 | Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. K. Hieke, Rodgau-Jügesheim
- 08-09/2015 | Anästhesiologie am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau
- 02-03/2016 | Kardiologie am Universitätsklinikum Würzburg
- 08-09/2016 | Zentrale Notaufnahme am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau

Pflegepraktika

- 08-09/2011 | Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt a.M.
- 08-09/2012 | Intensiv-/Weaning-Station St. Rochus Krankenhaus, Dieburg
- **Seit 02/2019 | Facharztausbildung** | Klinikum Aschaffenburg-Alzenau in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Y. Zausig

Babenhausen, den 20.08.2019

Sina Buchwald