

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Retrospektive Analyse der klinischen Präsentation und Antikörperdiagnostik der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Anna-Lisa Scherzer

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Frank Weber
	Prof. Dr. med. Martin Kerschensteiner
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Annika Plate
	Dr. med. Anna Mira Loesch-Biffar
	PD Dr. med. Louisa von Baumgarten
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	25.03.2021

Inhalt

1.	Einleitung	5
2.	Methoden und Material	12
2.1.	Patientenkohorte.....	12
2.2.	Antikörper-Testung	12
2.2.1.	Klassifikation nach Immunglobulin-Subklasse	13
2.3.	Diagnostische und klinische Erhebungen	13
2.3.1.	Laborchemische Diagnostik	13
2.3.2.	Bildgebende Diagnostik	14
2.3.3.	Elektroenzephalographie (EEG).....	15
2.3.4.	Klinische Präsentation	15
2.3.5.	Tumordiagnostik.....	16
2.4.	Therapie	17
2.5.	Beurteilung der diagnostischen Kriterien einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis	17
2.6.	Statistische Analysen	18
3.	Ergebnisse	19
3.1.	Kohortendetails	19
3.2.	Diagnostische und klinische Ergebnisse	21
3.2.1.	Labordiagnostische Ergebnisse	21
3.2.2.	Liquordiagnostik.....	21
3.2.3.	Bildgebende Diagnostik: MRT.....	22
3.2.4.	EEG-Befunde	23
3.2.5.	Anfallssemiologie.....	24
3.2.6.	Bewegungsstörungen.....	24
3.2.7.	Neuropsychologische Diagnostik.....	25
3.2.8.	Psychiatrisch produktive Symptomatik	25
3.2.9.	Weitere Charakteristika – Prodromi, Autonome Instabilität, Tumorleiden.....	26
3.2.10.	Therapie.....	27
3.3.	Auswertung der Diagnosekriterien nach Graus et al. [49]	28
3.3.1.	Definitive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis	29
3.3.2.	Wahrscheinliche, seropositive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis.....	33
3.3.3.	Wahrscheinliche, seronegative NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis	36
3.4.	Differentialdiagnosen seronegativer Patienten.....	36
4.	Diskussion.....	39
4.1.	Spezifität von IgG-Antikörpern	39

4.2.	IgM-positive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis und weitere Bedeutung von IgA- und IgM-Antikörpern	42
4.3.	Einordnung weiterer klinischer Befunde in Bezug auf Ig-Subklassen.....	44
4.4.	Stellenwert der Liquordiagnostik.....	46
4.5.	Weitere Studienergebnisse	48
5.	Zusammenfassung.....	50
Anhang		52
Literaturverzeichnis		57
Abbildungsverzeichnis		62
Abkürzungsverzeichnis		62
Eidesstattliche Erklärung.....		63

1. Einleitung

„I’ve made it my mission to share my story with as many people as possible. [...] I believe this book has lent many people legitimacy to their suffering. I’ve given them a name for what ails them, and for others, who still don’t have a name, I’ve given them hope. [...] I wouldn’t take that terrible experience back for anything in the world. Too much light has come out of my darkness.”

- Susannah Cahalan, Brain on Fire [2]

Mit ihrer 2012 veröffentlichten autobiographischen Erzählung verlieh die Journalistin der New York Post Susannah Cahalan einem bis dahin kaum bekannten Krankheitsbild weltweit Bekanntheit: Sie litt an einer anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper Enzephalitis, einer bestimmten Form von autoimmun vermittelter Enzephalitis, die mit psychiatrischen Störungen und neurologischen Defiziten einhergeht.

Entdeckt wurde die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis im Rahmen der Erforschung limbischer Enzephalitiden: Die limbische Enzephalitis beschreibt ein Krankheitsbild, das sich initial durch ein akutes Auftreten von beispielsweise Reizbarkeit, Depression oder Schlafstörungen zeigt. Weitere Symptome umfassen epileptische Anfälle, Halluzinationen und/oder Störungen des Kurzzeitgedächtnisses [3]. Entsprechend des Namens „*limbische* Enzephalitis“ findet sich in etwa 70-80% der Patienten eine teils asymmetrische Hyperintensität des medialen Temporallappens, also der limbischen Region, im MRT [3].

Das Syndrom wurde bereits in den 1960er Jahren beschrieben: Brierley und Kollegen berichteten damals von Patienten mit subakuter Enzephalitis, die hauptsächlich das limbische System betraf [4]. 1968 folgten Corsellis et al. [5] mit der Beschreibung dreier Patienten, die durch Gedächtnisstörungen und Demenz auffällig wurden. Da bei einem überwiegenden Teil dieser Patienten und folgender, ähnlicher Fallbeschreibungen ein Tumor (oft ein Lungenkarzinom, sporadisch auch andere Entitäten) diagnostiziert wurde, galt die Erkrankung als hauptsächlich paraneoplastisch [6].

Im Verlauf konnten dem Krankheitsbild der limbischen Enzephalitis mehrere Antikörper zugeordnet werden und die klinischen Unterschiede besser charakterisiert werden: 1997 veröffentlichten Alamowitch et al. [7] Ergebnisse, die den Zusammenhang paraneoplastischer Enzephalomyelitiden bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und anti-Hu Antikörpern zeigten. Die Antikörper, die sich gegen das intrazelluläre neuronale Protein Hu richten, waren bereits zuvor im Rahmen anderer paraneoplastischer Phänomene wie beispielsweise der subakuten sensiblen Neuropathie oder cerebellärer Degeneration bei kleinzelligem Lungenkarzinom gefunden worden [8]. Für verschiedene onkoneurale Antikörper gegen intrazelluläre Proteine wie Yo, Ri, Tr, Ma2 und CV2/CRMP5 konnte eine Verbindung zu neurologischen Erkrankungen wie etwa der subakuten cerebellären Ataxie gezeigt werden [9]. Pathophysiologisch wurde eine antikörpervermittelte zytotoxische T-Zell-Reaktion beschrieben, die einen neuronalen Zelluntergang verursachte [10]. Therapeutisch zeigte die

Behandlung der zugrundeliegenden onkologischen Erkrankung bei diesen paraneoplastischen Enzephalitiden einen größeren Effekt als eine immunsuppressive Therapie [11], interessanterweise scheint auch die primäre Tumorprogression bei solchen Patienten geringer auszufallen [12].

Mit zunehmendem Fokus auf das Krankheitsbild wurden jedoch vermehrt Patienten mit limbischer Enzephalitis identifiziert, bei denen sich kein zugrundeliegender Tumor feststellen ließ. Vincent et al. [13] beschrieben 2004 Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) als eine mögliche Ursache solcher nicht-paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden. Graus et al. [14] prägten folgend den Begriff der idiopathischen (und damit nicht-paraneoplastischen) limbischen Enzephalitis, die im Gegensatz zu solcher mit onkologischem Hintergrund sehr gut auf immunsuppressive Therapie ansprach. In der darauf folgenden Zeit wurden limbische Enzephalitiden als paraneoplastisch oder non-paraneoplastisch beschrieben, in zweiter Gruppe wurde unterschieden zwischen VGKC positiv oder negativ [15].

Durch die Optimierung immunhistochemischer Verfahren, die mittels Kulturen von Neuronen aus Rattenhippokampi Autoantikörper gegen Oberflächenantigene darstellen konnten [16], fand sich im Verlauf der nächsten Jahre eine neue Gruppe von Antikörpern im Rahmen limbischer Enzephalitiden, vor allem bei non-paraneoplastischen, VGKC-negativen Patienten [15]: Diese Antikörper zeichneten sich dadurch aus, dass sie im Gegensatz zu Antikörpern wie anti-Hu, anti-Yo und weiteren nicht gegen intrazelluläre Proteindomänen gerichtet waren, sondern gegen neuronale Oberflächenantigene, deren Struktur und Funktion sie teils reversibel zu verändern vermochten [17, 18]. Hierzu zählen Antikörper gegen etwa NMDA-Rezeptoren, AMPA-Rezeptoren und GABA_B-Rezeptoren [19]. Zudem zeigten diese Untersuchungsmethoden, dass die Antikörper, die man bis dato als anti-VGKC Antikörper eingeordnet hatte, eigentlich andere Proteine, wie etwa LGI1 oder Caspr2+ binden. Vor allem jedoch waren einige Syndrome, die mit diesen neu entdeckten Klassen von Antikörpern assoziiert waren, nicht mehr auf das limbische System beschränkt, auch wenn sie als phänotypisch der limbischen Enzephalitis sehr ähnlich beschrieben wurden [9]. Letztlich zeigte sich, dass die limbische Enzephalitis nur ein Teilaspekt eines viel weiter zu fassenden klinischen Symptomkomplexes ist, der bei einer autoimmunen Enzephalitis beobachtet werden kann. Das stete Entdecken neuer Oberflächenantikörper ließ vermuten, dass ein großer Teil dieser Gruppe von Krankheitsbildern noch unerkannt war [9].

Zu dieser Art von autoimmuner Enzephalitis zählt nun auch die anti-NMDA-Enzephalitis, zuerst beschrieben 2007 von Dalmau et al. [18]. Diese erlangte schnell weit verbreitete Aufmerksamkeit, da sie als mindestens 5 mal häufiger als die klassisch limbischen paraneoplastischen Enzephalitiden gesehen wurde [15].

	Intrazelluläres Antigen			Oberflächen-Antigen „Neuropil-Antikörper“						
	onkoneural	GAD	?	mGluR1	VGKC	NMDAR	AMPA	GABA _B R	mGluR5	?
	Hu Ma ...				LG11 CASPR2 ?					
Beschreibung	1980er/1990er	1990		2000	2001/2010	2007	2009	2010		2011
Syndrome	LE Hirnstamm CB Ataxie	PERM CB Ataxie LE		CB Ataxie	LE Morvan	Enzephalo- pathie LE	LE Psychose	LE		LE („Ophelia“)
Tumor	>90 %	<10 %		100 %	<10 %	30 % – 60 %	50 %	50 %		100 %

LE=Limbische Enzephalitis; CB Ataxie=cerebelläre Ataxie; PERM=Progrediente Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myklonien sowie zum Spektrum gehörende Syndrome (wie Stiff-Man-Syndrom); Morvan=Morvan-Syndrom; 'Ophelia'="Ophelia-Syndrom"

Tab. 32.1 Details zu den einzelnen Antikörpern.

Antikörper gegen ...	Lage des Antigens	Typischerweise assoziierte Syndrome	Nachweismethoden für diagnostische Zwecke	Tumoren	Prognose	Pathogenität der Antikörper	Sonstiges
onkoneurale Antikörper	intrazellulär	s. Kap. PNS	IHC + Blot	> 90 %	s. Kap. PNS	unwahrscheinlich	Tumorsuche besonders wichtig
GAD	intrazellulär	Stiff-Man-Syndrom zerebelläre Ataxie limbische Enzephalitis schwer behandelbare Temporallappenepilepsien	IHC, RIA, ELISA, CBA	<10 %	unterschiedlich	unwahrscheinlich	GAD-Ak-Konzentrationen neurologisch erkrankter Patienten liegen um 2–3 Log-Stufen höher als diejenigen von Patienten mit Typ-I-Diabetes
VGKC-Komplex	Oberfläche	limbische Enzephalitis faziobrachiale dystone Anfälle Morvan-Syndrom Isaacs-Neuromyotonie	RIA mit jodiertem alpha-Dendrotoxin (¹²⁵ I-α-DTX)	< 10 %	gut	wahrscheinlich	Dieser Antikörper-Test ersetzt nicht die spezifischeren auf LGI1- und CASPR2-Ak
LGI1	Oberfläche	limbische Enzephalitis faziobrachiale dystone Anfälle	CBA	< 10 %	gut	wahrscheinlich	Bei negativen LGI1-/CASPR2-Ak können VGKC-Komplex-Ak trotzdem positiv sein
CASPR2	Oberfläche	Morvan-Syndrom Neuromyotonie	CBA	30 %	gut (außer paraneoplastische Formen)	wahrscheinlich	
NMDAR	Oberfläche	Enzephalopathie	CBA	30–60 %	gut	wahrscheinlich	
AMPA	Oberfläche	limbische Enzephalitis Psychose	CBA	50 %	gut	wahrscheinlich	
GABA _B R	Oberfläche	limbische Enzephalitis	CBA	50 %	gut	wahrscheinlich	
GlyR	Oberfläche	PERM	CBA	selten?	gut	wahrscheinlich	
mGluR1	Oberfläche	Zerebelläre Ataxie	ICH, CBA	66 %	unterschiedlich	möglich	
mGluR5	Oberfläche	„Ophelia-Syndrom“ (wie Limbische Enzephalitis)	CBA	100 %	gut	möglich	M. Hodgkin

Ak = Antikörper, CBA = Cell Based Assay, ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ICH = Immunhistochemie/-fluoreszenz, PERM = progrediente Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myklonien, PNS = paraneoplastische neurologische Syndrome, RIA = Radioimmunpräzipitationsassay. Abkürzungen der Antigene siehe Text.

Abbildung 1: Antikörper-vermittelte ZNS-Erkrankungen (aus: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1-Leitlinie „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“ (Stand: September 2012)[1])

NMDA-Rezeptoren gehören zusammen mit AMPA- und Kainat-Rezeptoren zu den ionotropen Glutamaterezeptoren, die durch glutamaterge synaptische Transmission insbesondere für synaptische Plastizität, Lernen und Verhalten relevant sind [20]. Die ersten Veröffentlichungen zu Patienten mit „limbischer“ Enzephalitis, die Antikörper gegen Glutamaterezeptoren zeigten, finden sich 2005 in Japan, hier nicht als NMDA, sondern GluR/Gluepsilon 2 bezeichnet. Vitaliani et al. [21] präsentierten 2005 4 Patienten, die retrospektiv vermutlich an anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis litten,

sie konnten damals jedoch keine Antikörper zuordnen. Als Grundstein des Krankheitsbildes wird jedoch heute zumeist die Veröffentlichung von Dalmau et al. von 2007 gesehen [18], die 12 Frauen mit Teratomen (11 Ovarial- und ein Mediastinales Teratom) und dem klinischen Bild psychiatrischer Störungen, Amnesie, epileptischen Anfällen, Dyskinesien, autonomer Dysfunktion und Bewusstseinsstörung beschrieb. Bei all diesen Patientinnen fanden sich IgG-Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor in Serum oder Liquor. Diese banden in immunhistochemischer Darstellung vor allem an Zelloberflächen im Hippokampus. Eine kombinierte Therapie aus Tumorresektion und Immunsuppression zeigte gute Ergebnisse, wohingegen 2 der 3 Patienten ohne Tumorresektion infolge neurologischer Verschlechterung starben.

2008 folgte die Veröffentlichung einer großen Fallserie von 100 Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis, die das Bild einer Erkrankung zeichnete, das vor allem junge Frauen mit Ovarialteratomen betraf. Diagnostisch fanden sich meist eine Liquorpleozytose und diffuse EEG-Verlangsamungen, weniger verlässlich waren MRT-Auffälligkeiten, wenn dann zumeist temporal. Die Autoantikörper aus Serum oder Liquor wurden durch 3 verschiedene immunhistochemische Methoden bestätigt [22]. Außerdem konnte in dieser Analyse der pathogenetische Effekt der Autoantikörper nachgewiesen werden: Es konnte eine Rezeptorinternalisierung und damit reduzierte Anzahl verfügbarer NMDA-Rezeptoren an der Zelloberfläche gezeigt werden.

Generell lassen sich NMDA-Rezeptoren sowohl strukturell als auch funktionell in Subklassen aus unterschiedlichen Untereinheiten (NR1, NR2A, NR2B) einteilen, die ubiquitär im Gehirn (Kortex, Thalamus, Bulbus olfactorius, Kleinhirn etc.) exprimiert werden [23]. Eine besonders hohe Dichte bestimmter Subklassen findet sich unter anderem im Hippokampus, wo ihre Funktion essentiell zur Entwicklung synaptischer Plastizität für Gedächtnis, Lernen und Kognition ist [24]. Eine Überaktivierung der Rezeptoren führte an Rattenhirnkulturen durch Glutamat-Akkumulation mit folgend oxidativem Stress zu akutem neuronalen Zelltod sowie chronischer Neurodegeneration [25], eine Unteraktivierung durch Antagonisten wie Ketamin führte im Tiermodell mit Ratten u.a. zu Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Störungen [26]. Als pathognomonisch für die „typische“ anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gelten isoliert Antikörper gegen die NR1-Untereinheit [27]. Wie genau die Antikörperbildung initiiert wird, wird von Lazar-Molnar et al. [28] in einem Review zur anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis in verschiedenen Theorien diskutiert: Durch die Assoziation des Syndroms zu Tumoren wäre als Trigger die Expression neuronaler Antigene durch diese Tumore vorstellbar. Finke et al. [29] stützen diese Theorie, da sie bei einem Viertel von Patienten mit diversen zugrundeliegenden onkologischen Erkrankungen NMDA-Rezeptor Antikörper nachweisen konnten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit stützt sich auf die Beobachtung von Autoimmunität als Folge viraler Infektionen [30-32]. Durch den neuronalen Schaden könnte eine Aktivierung des Immunsystems initiiert werden, das hierauf mit immunologischer Intoleranz und Antikörperbildung reagiert [33].

Mit wachsender Aufmerksamkeit und zunehmender Zahl veröffentlichter Fälle von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis wandelte sich das Bild des Syndroms hin zu einer Erkrankung, die Menschen allen Alters und beider Geschlechter betraf, und sowohl mit als auch ohne Tumorassoziation auftrat [34-36]. Diese Heterogenität klinischer Präsentation machte eine verlässliche Diagnostik umso schwieriger, aber auch essentieller, sodass die Frage der Spezifität der Antikörperdetektion gegen NMDA-Rezeptoren an Bedeutung gewann.

2012 beschrieben Prüss et al. [37], dass sich anti-NMDA-Rezeptor Antikörper der Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM bei einem Teil von Patienten, die an einer Herpes-Simplex-Enzephalitis litten, finden ließen. Des Weiteren fanden Prüss et al. [38] bei Patienten mit langsam progredienten kognitiven Defiziten vermehrt Antikörper der Klasse IgA gegen NMDA-Rezeptoren: In Serum- und Liquorproben von 24 Patienten mit kognitiven Defiziten unklarer Ätiologie hatten sich in 7 Fällen anti-NMDA-Rezeptor IgA-Antikörper, nicht jedoch IgG nachweisen lassen; in Kulturen mit hippokampalen Neuronen von Mäusen hatte sich in diesen Fällen ein deutlicher Untergang von NMDA-Rezeptoren gezeigt. Bei der Untersuchung von Serumproben von über 400 Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen und Kontrollen stellten Steiner et al. [39] NMDA-Rezeptor Antikörper bei etwa 3% der Individuen fest, vornehmlich bei Schizophrenie-Patienten (hier fast 10%). Die für die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis typischen IgG-Antikörper gegen die NR1 Untereinheit wurden jedoch nur bei 2 Patienten gefunden, die im Nachhinein auch als anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis identifiziert wurden. Die restlichen Patienten zeigten Antikörper anderer Klassen oder gegen andere Untereinheiten. Ähnliches stellten Busse et al. [40] 2014 bei über 300 Patienten mit Alzheimer Demenz, Morbus Binswanger und Kontrollen fest: IgG-Antikörper konnten nur bei 2% der Alzheimer- und 4% der Binswanger-Patienten festgestellt werden, keine der Kontrollen zeigten diese Antikörper. Für die Antikörper der Klassen IgA und IgM stellte sich jedoch eine Korrelation mit höherem Alter in gesunden Kontrollen dar, eine Beobachtung, die auch Hammer et al. [41] veröffentlichten. In ihrer Analyse von Serumproben von über 2800 Patienten mit Parkinson, Schizophrenie, affektiven Störungen und Kontrollen zeigte sich allerdings neben der Altersabhängigkeit der Antikörper-Serumprävalenz auch insgesamt eine deutlich höhere Prävalenz von Antikörpern, etwa 10% aller untersuchten Proben. Jedoch war insgesamt unter 1% aller Individuen IgG-positiv. Die Altersabhängigkeit der Prävalenz der Antikörperklassen IgA und IgM vermuteten Hammer et al. [41] in einer Störung der Blut-Hirn-Schranke begründet, die bei älteren und damit komorbiden Patienten häufiger zu finden sei.

Diese Studien suggerierten eine geringe Spezifität von anti-NMDA-Antikörpern abseits der NR1-spezifischen IgG-Antikörper, da sie in einer großen Zahl an Individuen, gesund oder an diversen neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen zu finden waren. Kayser et al. [42] stellten in einer Arbeit zur Pathogenese der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis die klinische Signifikanz

von IgA- und IgM-Antikörpern daher in Frage, Lancaster et al. [43] sahen keinerlei Nutzen dieser Antikörper für die Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis.

Konträr hierzu steht jedoch, dass für alle Antikörper-Subklassen ein pathogenetischer Effekt nachgewiesen werden konnte [44]. Choe et al. [45] wiesen auch für IgM-Antikörper bei Inkubation mit Maus-Neuronen eine signifikante Reduktion der NMDA-Rezeptordichte und ein reduziertes Zellüberleben nach. Prüss et al. [37] zeigten darüber hinaus auch eine IgM-bedingte verminderte Expression von Synapsin; durch IgA-Antikörper zudem eine verminderte Expression von Synaptophysin und synaptischen Transportproteinen [46]. Konträr hierzu beschrieben Hara et al. [47] in einem geringen Anteil (2-3%) eine Reaktion von IgA und IgM Antikörpern mit Gewebeschnitten fanden, jedoch in keinem von 4 Essays mit IgA oder IgM Serum und Neuronenkulturen eine Reduktion (prä-) synaptischer NMDA-Rezeptoren. Eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse blieb offen.

Darüber hinaus beschrieben beispielsweise Choe et al. [45] einen Fall von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis mit lediglich positiven IgM-Antikörpern: Ein 28-jähriger Mann mit manisch-depressiven Symptomen über den Verlauf von 14 Monaten war zunächst als bipolare Störung diagnostiziert worden; bei fehlendem medikamentösen Ansprechen sowie Entwicklung extrapyramidaler Symptomatik war die weitere Diagnostik erfolgt, die unter anderem intrathekale oligoklonale Banden und bei darüber hinaus blandem Liquorbefund, hyperintense Läsionen im Frontallappen in der MRT und schließlich NMDA-Rezeptor IgM-Antikörper im Serum erbracht hatte. Unter Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden hatten sich sowohl die Symptome als auch die Antikörpertiter rückläufig gezeigt. Dies weckte erneut Zweifel daran, die Relevanz von IgA- und IgM-Antikörperklassen völlig zu negieren.

Neben der unklaren Signifikanz von IgA- und IgM-Antikörpern wurde auch Stellenwert eines Antikörpernachweises an sich diskutiert, da insbesondere falsch-positive Antikörpernachweise gefürchtet wurden. Vor allem seit der Verwendung eines kommerziell vertriebenen Test-Kits (Cell-based Essay CBA) zur Antikörper-Diagnostik wurde vor Fehlern in der Interpretation dieser Tests gewarnt [48]. Vornehmlich bei IgA und IgM ließen sich positive CBAs nur in der Hälfte der Fälle an Gewebe verifizieren [47]. Gefordert wurden daher Bestätigungsuntersuchungen bspw. mittels Immunhistochemie von Neuronenkulturen zum definitiven Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern [47, 49]. Da die fehlende Reliabilität jedoch primär für IgA und IgM beschrieben war, wird in einigen Laboren auch bis heute der CBA als Standardmethode verwandt [48, 50] und ein positives Ergebnis auch bei fehlender Gewebereaktivität berichtet, sodass diese Unsicherheit in der Testung weiter als gegeben scheint. Des Weiteren war der Cut-Off des Antikörpertiters Fokus der Kritik in der Verlässlichkeit von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern: Kritisiert wurde etwa, dass in Studien mit hoher Prävalenz seropositiver neuropsychiatrischer Patienten und gesunder Kontrollen wie etwa von Dahm et al. [51] ein Titer von 1:10 als positiver Nachweis gewertet wurde, während

Vergleichsstudien einen Cut-Off von 1:40 forderten [43, 52]; bzw. zwischen Liquor (Cut-Off 1:10) und Serum (Cut-Off 1:100) unterschieden [37]. Während einerseits bei niedrigtitrigen Ergebnissen vor unspezifischen Reaktionen gewarnt wurde, konnte andererseits auch bei diesen niedrigen Antikörpertitern ein molekularer Effekt nachgewiesen werden [37]. Somit ergab sich auch abseits der Fragestellung, welche Antikörperklasse von Relevanz ist, eine Unsicherheit in der Verwertbarkeit der detektierten Titer von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern.

Um dieser diagnostischen Unsicherheit entgegen zu können, entwickelten Graus et al. einen Leitfaden diagnostischer Kriterien einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis [49], die weitgehend unabhängig sind von Antikörperstatus oder Ansprechen auf Immuntherapie – was bis dato ebenfalls oft als diagnostisches Kriterium genutzt worden war, jedoch als retrospektives Kriterium in der Diagnosestellung wenig hilfreich war und sicherlich nicht als spezifisch gelten konnte. Unter Berücksichtigung diverser Reviews und Einschätzung von Experten mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Autoimmunenzephalitiden entwickelten sie zunächst die Definition einer möglichen Autoimmunenzephalitis, die unter Hinzunahme bestimmter Kriterien als spezifischeres klinisches Syndrom (z.B. Hashimoto-Enzephalitis, Bickerstaff-Enzephalitis oder eben anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis) einzuordnen ist.

Die hier vorgestellte retrospektive Studie untersuchte alle Patienten, die im Zeitraum von März 2010 bis November 2014 unter dem klinischen V.a. eine limbische Enzephalitis positiv auf NMDA-Rezeptor Antikörper aller Subklassen getestet wurden, hinsichtlich ihrer klinischen, radiologischen und laborchemischen Präsentation. Ziel dieser Analyse war zum einen, die klinische Bedeutung und den diagnostischen Wert der verschiedenen Immunglobulin-Subklassen der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper besser einschätzen zu können. Darüber hinaus sollten das von Graus et al. [49] 2016 veröffentlichte diagnostische Panel zur Identifikation möglicher sowie definitiver anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden an unserem Patientenkollektiv evaluiert werden.

2. Methoden und Material

2.1. Patientenkohorte

Die Daten der vorgelegten Studie wurden aus dem Kollektiv aller Patienten akquiriert, die im Zeitraum von März 2010 bis November 2014 in der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper in Serum und/oder Liquor getestet wurden. Die Patienteninformationen umfassen Daten aus schriftlichen Akten und dem digitalen Patientensystem der Universitätsklinik.

Die Patientendaten wurden zum Zwecke der retrospektiven Analyse anonymisiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (UE Nr. 101-14).

2.2. Antikörper-Testung

Die Untersuchung der Serum- und Liquorproben auf anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper wurden vom immunologischen Labor (Oxford Neuroimmunology Service) der Oxford University Hospitals (OUH) in Großbritannien und/oder dem klinisch-immunologischen Labor Stöcker / EUROIMMUN Labormedizinische Diagnostika AG in Deutschland vorgenommen.

Im Labor der OUH wurde zur Antikörperdetektion ein immunfluoreszenter zellbasierter Assay (CBA) mit transfizierten HEK-Zellen verwendet. Die Spezifität dieser Untersuchungsmethode bezüglich der NR1 und NR2B Antigene wurde bestätigt durch Testung mit HEK-transfizierter Zellen anderer Oberflächenantigene [53].

Das Labor Stöcker / EUROIMMUN führte die Antikörperdiagnostik per Immunhistochemie mit Gewebeschnitten des Rattenhippocampus und parallel indirektem Immunfluoreszenztest mit transfizierten HEK293-Zellen [54]. Ausschlaggebend für einen durch das Labor berichteten positiven Befund war der CBA, auch bei fehlender Gewebereaktivität. Die von Graus et al. [49] 2016 geforderte Validierung des Antikörpernachweises beinhaltet mindestens 2 Methoden (CBA *plus* Immunhistochemie an Rattenhippocampus oder Immunzytochemie an lebenden Neuronenkulturen) für die Diagnosekriterien einer NMDA Enzephalitis (siehe auch 2.5.). Dies ist in unseren Daten entsprechend nicht gegeben, da ein positiver Test als ausreichend und somit als positives Ergebnis bewertet wurde.

2.2.1. Klassifikation nach Immunglobulin-Subklasse

Die Patienten, deren Serum oder Liquor positiv auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper getestet wurde, wurden im weiteren Vorgehen entsprechend der Immunglobulin-Subklasse eingeteilt, die bei ihnen nachgewiesen wurde. Die Bestätigung von IgG-Antikörpern in Serum oder Liquor führten automatisch zur Zuteilung in die IgG-positive Gruppe, unabhängig vom gefundenen Titer und auch, wenn darüber hinaus zudem IgA- oder IgM-Antikörper nachzuweisen waren. Bei Fehlen von IgG-Antikörpern wurden die Patienten der Immunglobulin-Gruppe mit dem höchsten Titer zugeteilt (IgA/IgM). Ob die Antikörper in Liquor oder Serum gefunden wurden, spielte für die Gruppenzuteilung in dieser Studie keine Rolle. Diskrepante Befunde (bspw. IgA in Serum +, IgM in Liquor +) wurden nicht gefunden.

2.3. Diagnostische und klinische Erhebungen

Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper-positive Patienten aller Subklassen wurden zur weiteren Differenzierung des klinischen Bildes in der retrospektiven Analyse hinsichtlich bestimmter diagnostischer Kriterien untersucht und nach klinischer Symptomatik kategorisiert.

2.3.1. Laborchemische Diagnostik

Die diagnostischen Untersuchungskriterien, nach denen die Patienten beurteilt wurden, umfassten zum einen laborchemische Ergebnisse im Blut: Betrachtet wurden hierbei unter anderem die Entzündungszeichen: Die Leukozytenzahl im Serum bei Aufnahme, die ab einem Wert von $\geq 10 \text{ G/l}$ als pathologisch gewertet wurde. Des Weiteren wurde das C-reaktive Protein (CRP) bei Aufnahme untersucht, welches ab einer Grenze von $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ als erhöht beurteilt wurde.

Weiterhin wurden die liquordiagnostischen Untersuchungen evaluiert: Als auffällig galten Liquoreiweiß-Werte $\geq 45 \text{ mg/dl}$, eine Zellzahlerhöhung von $\geq 5/\mu\text{l}$ und der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden. Bei allen Patienten wurde der Liquor auf virologische und bakteriologische Antigene und Antikörper untersucht, um hier mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen.

Die jeweiligen laborchemischen Grenzwerte bezogen sich auf die angegebenen Referenzwerte des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, das die laborchemischen Untersuchungen vornahm [55].

2.3.2. Bildgebende Diagnostik

Zudem wurden die vorliegenden bildgebenden Untersuchungen erfasst und erneut befundet: Sofern vorhanden, wurden T1-, T2-, FLAIR- und diffusionsgewichtete kraniale magnetresonanztomographische Bilder (cMRTs) beurteilt, nach Verfügbarkeit auch kontrastmittelgestützte Bilder. Spezifisch anmutende Pathologien wurden je nach ihrem Auftreten als Hyper-/Hypointensitäten oder Diffusionsstörungen in Kortex, Cerebellum, Hirnstamm, den Basalganglien oder dem Temporallappen kategorisiert. Am ehesten als unspezifisch zu wertende Auffälligkeiten wie Marklagerläsionen, subkortikale Mikroblutungen oder eine generelle cerebrale Atrophie wurden als „weitere Pathologien“ zusammengefasst. Sofern Kontraindikationen gegen eine magnetresonanztomographische Bildgebung, wie etwa ein Herzschrittmacher vorlagen, wurde ersatzweise die kraniale Computertomographie (cCT) zur Diagnostik herangezogen. Die Kategorisierung erfolgte hier analog zur MRT-Bildgebung. Beim Vorliegen mehrerer Bildgebungen eines Patienten wurden alle im zeitlichen Rahmen der Erkrankung aufgetretenen Pathologien gewertet. Die MRT Kriterien für die Diagnostik wurden ausgewählt in Anlehnung an Heine et al. [56], die bildgebende Charakteristika diverser Autoimmun-Enzephalitiden systematisiert untersuchten.

Bildgebende Auffälligkeiten
<ul style="list-style-type: none">• MRT (/CT) – Pathologien nach Lokalisation<ul style="list-style-type: none">○ Temporal○ Kortikal○ Cerebellär○ Hirnstamm○ Basalganglien○ weitere (umfasst unspezifische Läsionen im Marklager, des Myelons, subkortikale Mikroblutungen und generalisierte Hirnatrophie)
<ul style="list-style-type: none">• Kontrastmittelaufnahme (im MRT) ja/nein

Tabelle 1: Klassifikation der bildgebenden Auffälligkeiten in Anlehnung an Heine et al. [56]

2.3.3. Elektroenzephalographie (EEG)

Ebenfalls Gegenstand der Beurteilung waren Elektroenzephalogramme (EEGs) der betroffenen Patienten im Zeitraum ihrer Erkrankung: Die Befunde wurden von einer erfahrenen Epileptologin speziell im Hinblick auf Verlangsamungen, fokal wie generalisiert, und auf epilepsietypische Potentiale untersucht. Auch das Auftreten eines Status epilepticus war ein weiteres diagnostisches Kriterium. Zudem wurden die EEGs auf sogenannte „extreme delta brushes“ untersucht, ein speziell im Rahmen der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis beschriebenes EEG-Muster [57].

EEG Auffälligkeiten
<ul style="list-style-type: none">• Enzephalopathie• Verlangsamungen• Epilepsietypische Potentiale• Status epilepticus• „extreme delta brushes“

Tabelle 2: Klassifikation von EEG Auffälligkeiten in Anlehnung an Schmitt et al. [57]

2.3.4. Klinische Präsentation

Ein weiterer Ansatz zur Erfassung der Krankheitsverläufe der Patienten war die Kategorisierung nach der klinischen Präsentation, die in den medizinischen Berichten dokumentiert war.

Prodromalphase: Zu Beginn wurde die Krankheitsgeschichte des Patienten auf mögliche Prodromalphasen in den Wochen vor Krankheitsbeginn untersucht: Hinweise auf derartige Vorläufersymptome waren etwa Fieber, Kopfschmerz, generelles Unwohlsein oder sonstige körperliche und psychische Beeinträchtigung.

Epileptische Anfälle: Darüber hinaus wurde die epileptische Anfallssemiologie beurteilt: Trat ein Anfallsereignis auf, wurde sowohl zwischen generalisierten und fokalen, als auch zwischen konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen unterschieden. Alle weiteren epileptisch anmutenden Episoden wie beispielsweise von Dritten beschriebene, aber nicht weiter zu klassifizierende Anfälle, wurden als „weitere Anfälle“ gelistet.

Bewegungsstörungen: Des Weiteren wurden neu aufgetretene motorische Symptome der Patienten betrachtet. Bewegungsstörungen wurden eingeteilt als Hyper- oder Hypokinesien, Paresen oder Ausprägung eines cerebellären Syndroms mit beispielsweise cerebellärer Ataxie, Intentionstremor

oder Dysmetrie. Die Kategorie „weitere motorische Pathologien“ umfasste Auffälligkeiten wie Feinmotorikstörungen, unspezifische Ataxie, einen nicht näher einzuordnenden Tremor oder unspezifische Gangstörungen.

Neuropsychologie: Die neuropsychologische Einschätzung der Patienten erfolgte entweder durch ein psychiatrisches Konsil oder durch neuropsychologische Testungen wie den Mini-Mental-State Test (MMST) [58] oder den Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) [59]. Kategorien neuropsychologischer Beeinträchtigung waren hierbei Vigilanzminderung, Verwirrtheit, Verminderung oder Verlust von Orientierung und/oder Erinnerung, Apraxie und progrediente kognitive Defizite. Pathologische neuropsychologische Tests (MMST/MoCA), aus denen sich kein näher einzugrenzendes Defizit ableiten ließ, wurden unter „weitere neuropsychologische Auffälligkeiten“ aufgeführt.

Psychiatrische Symptome: Ferner waren psychiatrische Auffälligkeiten wesentlicher Bestandteil klinischer Symptomatik. Hierbei wurde unterschieden zwischen einerseits affektiven Störungen wie Manie oder Depression und andererseits psychiatrischer Plus-Symptomatik. Diese wurde beschrieben als Wahn, Halluzination, Suizidalität, Angststörung und Aggression. Die Kategorie „weitere psychiatrische Symptome“ umfasste beispielsweise Persönlichkeitsstörungen oder psychomotorische Verlangsamung.

Sowohl die neuropsychologischen als auch psychiatrischen Auffälligkeiten wurden retrospektiv von einer erfahrenen Psychiaterin mit Zugrundelegung der Krankenblätter erneut evaluiert.

Autonome Instabilität: Schließlich wurde auch berücksichtigt, ob bei den Patienten im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte Zeichen autonomer Instabilität auftraten. Gewertet wurden hierbei kardiale Arrhythmien, respiratorische Insuffizienz, Entgleisungen der Körpertemperatur (Hyper- & Hypothermie) und pathologische Hyperhidrosis.

2.3.5. Tumordiagnostik

Untersuchungen hinsichtlich eines potentiell zugrundeliegenden Tumors wurden ebenso miteingeschlossen. Hierfür wurden Ergebnisse aus Screening-Untersuchungen wie der Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder computertomographische Bilder von Thorax und Abdomen verwendet, sofern vorhanden. Bei weiblichen Patienten wurde eine gynäkologische Untersuchung ergänzt.

2.4. Therapie

In die retrospektive Analyse floss des Weiteren die Therapie ein, die bei den Patienten erfolgt war. Entscheidend war hierbei insbesondere, ob im Verlauf eine immunsuppressive Therapie initiiert worden war.

Die Möglichkeiten der in unserer Kohorte verwendeten immunsuppressiven/-modulatorischen Therapie umfassten die Behandlung mit Kortikosteroiden, die Durchführung einer Plasmapherese, die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Azathioprin und/oder Rituximab.

Die Behandlung ohne Immunsuppressiva bestand im Einzelfall jeweils beispielsweise aus antibiotischer/antiviraler, anti-inflammatorischer, antipyretischer, antiepileptischer, oder sedierender Therapie.

Bei zugrundeliegender Tumorerkrankung wurde zudem die Durchführung einer Tumorresektion erfasst.

2.5. Beurteilung der diagnostischen Kriterien einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

Folgend wurde bei allen Patienten des o.g. Kollektivs das 2016 veröffentlichte diagnostische Panel zur Detektion von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden nach Graus et al. [49] angewandt. Ziel war es, eine Einschätzung zur Reliabilität dieser diagnostischen Kriterien zu gewinnen.

Eine wahrscheinliche anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis kann nach Graus et al. [49] angenommen werden, wenn folgende drei Punkte erfüllt sind:

I. Mindestens 4 von 6 Hauptkriterien müssen bei dem Patienten vorliegen: Hierzu gehören

- kognitive und/oder psychiatrische Auffälligkeiten
- eine Sprachstörung
- epileptische Anfälle
- motorische Störungen
- Bewusstseinsstörungen
- autonome Instabilität.

Störungen in diesen Bereichen müssen relativ akut in den letzten drei Monaten neu aufgetreten sein.

- II. Zum zweiten werden entweder Pathologien im EEG oder Liquor gefordert. In der Liquordiagnostik wird hierfür eine Pleozytose oder das Auftreten von oligoklonalen Banden als entscheidend betrachtet. Im EEG müssen fokale oder diffuse Verlangsamungen, ungeordnete Aktivitäten, epileptische Aktivität oder ein „extreme delta brush“ [49, 57] zu sehen sein.
- III. Als dritte Voraussetzung wird der Ausschluss anderer Differentialdiagnosen gefordert.

Die definitive Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis darf nach Graus et al. [49] beim Vorliegen eines der 6 Hauptkriterien und dem Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern der Klasse IgG gegen das Epitop NR1 im Liquor gestellt werden. Ist lediglich Serum verfügbar, fordern die Autoren hier bestätigende Testungen wie etwa eine Gewebs-Immunhistochemie zusätzlich zum zellbasierten Essay.

Graus et al. beschrieben zudem Kategorien von Differentialdiagnosen zur anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis (Webappendix zu [49]). Die Patienten unseres Kollektivs, die negativ auf anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper getestet wurden und eine alternative definitive Diagnose erhalten hatten, wurden anhand dieser (angepassten) differentialdiagnostischen Klassen eingeteilt: Hierbei wurde unterschieden zwischen ZNS Infektionen, entzündlichen ZNS-Erkrankungen, Folgen von medikamentös- oder drogeninduzierter Toxizität, zerebrovaskuläre Krankheiten, Erkrankungen aus dem Spektrum der Epilepsien, neurodegenerativen Krankheiten, Creutzfeld-Jakob Krankheit (CJD), mitochondrialen Erkrankungen, septischen Enzephalopathien, rheumatischen Erkrankungen, weiteren Autoimmunerkrankungen und „anderen Differentialdiagnosen“, die sich in keine der erwähnten Kategorien einordnen ließen.

2.6. Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 23 (Version 23, IBM SPSS Statistics) durchgeführt. Die Normalverteilung der vorliegenden Daten wurde mittels Kolmogorov-Test geprüft. Untersuchungen zu statistischen Unterschieden in der Gruppenanalyse wurden per Exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Die Verteilung von Alter, Zellzahl und CRP-Erhöhung in den einzelnen Gruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht, die geschlechterspezifische Altersverteilung per Mann-Whitney-U-Test. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert von $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Kohortendetails

Insgesamt wurden 413 Patienten im Zeitraum von März 2010 bis November 2014 auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper getestet (Mittleres Alter $54,0 \pm 17,5$ Jahre; 49,6% Frauen). Hierunter fanden sich 39 (9,4%) mit positiven Ergebnissen im Serum und/oder Liquor (siehe Abbildung 2; Mittleres Alter $53,9 \pm 19,5$ Jahre; 41,1% Frauen). Nicht zu allen Patienten lag eine Liquordiagnostik bezüglich Antikörpern vor: Bei 26 der 39 positiven Patienten wurden Liquorproben untersucht, in 16 Fällen waren die Antikörper nur im Serum, in 3 Fällen nur im Liquor nachzuweisen. Der konkomitante Nachweis mehrerer Subklassen war insgesamt eher selten zu beobachten (6 Serumproben, 4 Liquorproben).

Die Titerhöhe der Antikörper reichte von minimal 1:10 bis maximal 1:3200.

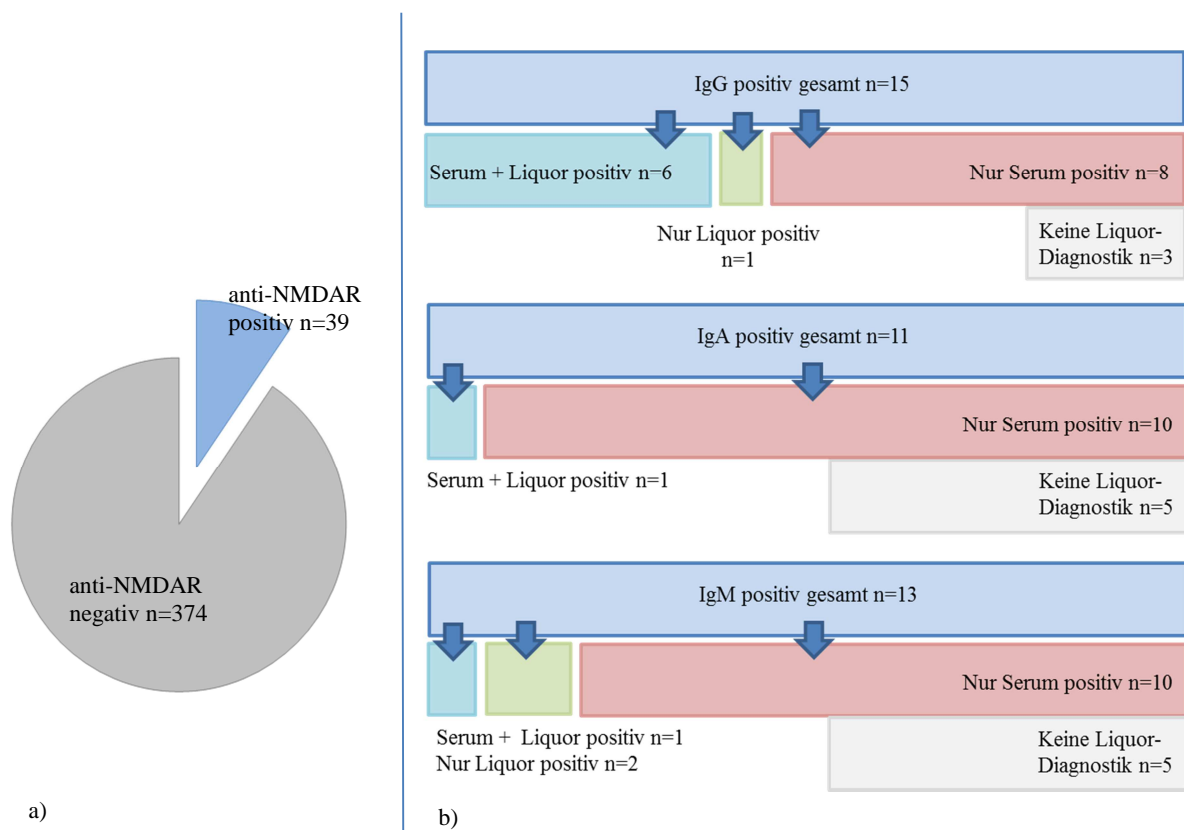


Abbildung 2: a) Testkohorte von 413 Patienten, hiervon blau: anti-NMDAR positiv. b) Antikörpernachweise in Serum und Liquor (blau: Antikörperklasse gesamt, türkis: Serum + Liquor positiv, grün: nur Liquor positiv, rot: Serumnachweis, davon grau: hier keine Liquordiagnostik erfolgt).

Bei 15 Patienten (38,5%) konnten Antikörper der Klasse IgG nachgewiesen werden. Bei 12/15 Patienten wurde neben Serum auch Liquor getestet. 8 Patienten zeigten die Antikörper nur im Serum, einer nur im Liquor. Bei 6 Patienten gelang der Nachweis von IgG sowohl in Liquor als auch Serum. Bei 10 Patienten waren neben IgG auch noch IgA-/IgM-Antikörper nachweisbar.

Als IgA-positiv (kein Nachweis von IgG-Antikörpern, höherer IgA- als IgM-Titer bei gleichzeitigem Auftreten) gewertet wurden 11 Patienten (28,2%). Bei 6/11 Patienten lag eine Liquorprobe vor, eine hiervon war positiv (bei ebenso Nachweis von IgA im Serum). Die restlichen 5 Liquorproben waren negativ.

13 Patienten (33,4%) wurden der Gruppe der IgM-positiven Patienten zugeordnet. Bei 7 Patienten lag eine Liquordiagnostik vor. Hierunter fand sich ein Patient mit positivem Serum- und Liquorstatus, zwei Patienten zeigten die Antikörper ausschließlich im Liquor.

Alter und Geschlecht

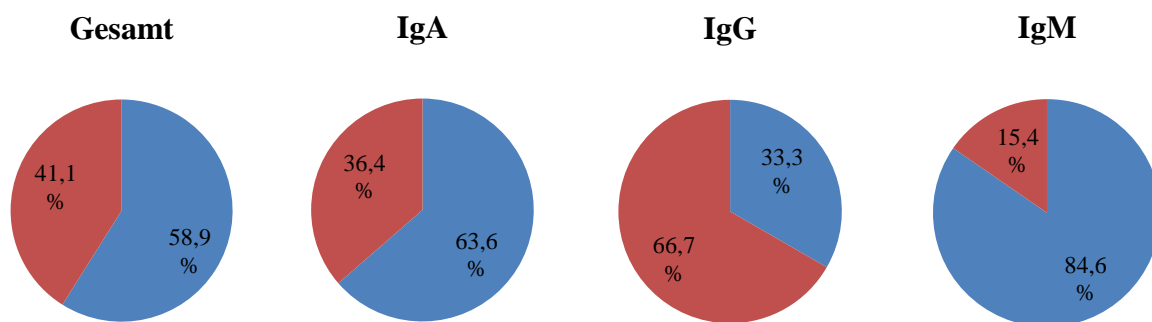


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Immunglobulinsubklassen in Prozent (Blau: männlich; Rot: weiblich, Subklassenzuteilung bei Mehrfachnachweis nach o.g. Kriterien)

Bei der Analyse der Geschlechterverteilung fiel auf, dass Männer vor allem in der IgM-positiven Gruppe signifikant häufiger vertreten waren: 84,6% der IgM-positiven Patienten waren männlich, dagegen im Vergleich nur 33,3% in der IgG-Gruppe ($p < 0,005$). Im Gruppenvergleich aller drei Subklassen (also auch gegen IgA mit einem Männeranteil von 63,6%) zeigte sich ebenso die Dominanz von Männern in der IgM-Gruppe, jedoch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,020. Frauen waren in der IgG Gruppe mit 66,7% am häufigsten vertreten, eine signifikante Häufung ließ sich nicht nachweisen.

Die Patienten waren bei Krankheitsbeginn 14 bis 81 Jahre alt mit einem Mittelwert von $53,9 \pm 19,5$ Jahren. Das Durchschnittsalter in der IgG-Subklasse mit $43,9 \pm 22,7$ Jahren war im Vergleich zu $60,1 \pm 14,7$ Jahren in der IgA-Gruppe und $60,2 \pm 14,9$ Jahren in der IgM-Gruppe niedriger, es zeigte sich

kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung ($p=0,079$). Auch das Durchschnittsalter im Geschlechtervergleich erbrachte keine signifikanten Differenzen, Frauen waren im Schnitt $51,0 \pm 20,4$ Jahre alt, bei Männern lag der Mittelwert bei $55,9 \pm 19,1$ Jahren ($p=0,454$).

3.2. Diagnostische und klinische Ergebnisse

Die im Folgenden präsentierten Ergebnisse sind in Tabelle 6 im Anhang zusammengefasst.

3.2.1. Labordiagnostische Ergebnisse

Bei 33 der 39 Patienten lagen die initialen CRP-Werte bei Aufnahme vor. 54,5% ($n=18$) zeigten hierbei erhöhte Werte von $>0,5\text{mg/dl}$. In der IgA-positiven Gruppe waren mit 62,5% ($n=5$) am häufigsten pathologische CRP-Werte (im Vergleich: IgG 53,8%, $n=7$; IgM 50%, $n=6$) nachweisbar, statistische Signifikanz konnte hierfür nicht gezeigt werden. Die Höhe der CRP-Werte reichte von $<0,1\text{mg/dl}$ bis zu einem Maximum von $53,6\text{mg/dl}$. Unter den pathologischen Werten zeigte die IgG-Gruppe die höchsten mit einem Schnitt von $15,8 \pm 19,4 \text{ mg/dl}$, gefolgt von der IgA Gruppe mit $5,8 \pm 5,8 \text{ mg/dl}$ und den IgM-Positiven mit $2,9 \pm 3,7 \text{ mg/dl}$. Die Werte waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Bei 34 Patienten war retrospektiv die absolute Leukozytenzahl im Blutbild bei Aufnahme zu eruieren (fehlend z.B. bei zuverlegten Patienten ohne Laborausdruck im Verlegungsbrief). Eine Leukozytose war insgesamt bei 17,4% ($n=5$) festzustellen (ohne vorherige Cortisoneinnahme). IgG positive Patienten hatten hierunter den größten Anteil mit 23,1% ($n=3$), daneben fanden sich erhöhte Leukozytenwerte bei zwei Patienten der IgM-Gruppe (16,7%). In der IgA-Gruppe war keine Leukozytose aufgetreten. Die Höhe der Leukozyten insgesamt lag zwischen 4,5 und 16,4 G/l, Mittelwerte bei pathologischer Erhöhung waren in der IgM-Gruppe $16,1 \pm 0,5 \text{ G/l}$ im Vergleich zu $12,7 \pm 2,8 \text{ G/l}$ bei IgG-positiven Patienten. In der gesamten Auswertung der Leukozytenzahlen wurden keine signifikanten Verteilungen unter den Immunglobulin-Subklassen festgestellt.

3.2.2. Liquordiagnostik

Bei 38 von 39 anti-NMDA-Rezeptor-positiven Patienten (97,4%) konnte retrospektiv eine Liquoranalyse eingesehen werden. In knapp 90% aller Fälle ($n=33$) wurden Auffälligkeiten festgestellt, diese verteilten sich jedoch relativ gleichmäßig auf alle drei Subklassen (IgA 90,9%; IgG 85,7%, IgM 84,6%, $p=1,000$).

16 Patienten (42,1%) zeigten eine Pleozytose im Liquor. Führend war hier die IgA-Gruppe mit 45,5% ($n=5$) bei insgesamt in etwa gleicher Verteilung in den Subklassen (IgG 42,9%; IgM 41,7%). Die Zellzahlerhöhungen reichten von 5 bis 725 Zellen/ μl und waren am höchsten bei IgG-positiven

Patienten ($280,7 \pm 272,6$ Zellen/ μ l; IgM $69,5 \pm 125,4$ Zellen/ μ l, IgA $41,6 \pm 22,5$ Zellen/ μ l). Ein signifikanter Unterschied war jedoch nicht festzustellen ($p=0,297$).

Die Liquoreiweißdiagnostik erbrachte pathologische Werte in 70,2% der Fälle ($n=26$). Besonders häufig zeigten sich Eiweißerhöhungen bei IgA-positiven Patienten (81,8%; $n=9$), doch auch in den restlichen Gruppen war das Liquor-Gesamteiweiß bei über 60% der Patienten auffällig ($p=0,665$). Die Eiweißerhöhungen reichten von 46mg/dl bis 601mg/dl (Mittel $122 \pm 126,8$ mg/dl) und zeigten in der Höhe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (IgA $150 \pm 188,2$ mg/dl; IgG $112,1 \pm 107,7$ mg/dl; IgM $100 \pm 53,1$ mg/dl; $p=0,880$)

Eine Untersuchung hinsichtlich des Auftretens von liquorspezifischen oligoklonalen Banden wurde bei 31 Patienten (79,5%) durchgeführt. Positive Ergebnisse zeigten sich bei 26 Patienten (83,9%), erneut war die Wahrscheinlichkeit hierfür in der IgA-Gruppe am höchsten mit 90,9% ($n=10$). Da oligoklonalen Banden jedoch auch vergleichbar häufig in der IgG- (87,5%; $n=7$) und IgM-positiven Gruppe (75%; $n=9$) nachweisbar waren, zeigte sich auch hier kein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,709$).

3.2.3. Bildgebende Diagnostik: MRT

Insgesamt war eine kraniale MRT-Bildgebung von 37 Patienten (94,9%) verfügbar. Bei 30 dieser Patienten (81,8%) fanden sich während des Krankheitsverlaufs Anomalien in der radiologischen Diagnostik. Auffällig war vor allem die IgG-positive Patientengruppe, in der jeder Patient früher oder später eine pathologische cMRT zeigte. Dies war mit statistischer Signifikanz ($p=0,031$) deutlich häufiger als bei cMRT-Aufnahmen der weiteren Subklassen, die in rund zwei Drittel der Fälle Pathologien aufwiesen (IgG $n=15$, 100%; IgA $n=7$, 70%; IgM $n=8$, 66,7%).

Diese Signifikanz konnte in der weiteren Klassifizierung der Auffälligkeiten nicht aufrechterhalten werden: Einzig Pathologien im Hirnstamm waren bei IgG positiven Patienten mit 20% deutlich häufiger vertreten ($n=3$, IgM $n=1$, 8,3%; IgA 0%; $p=0,432$). Pathologien in der Temporalregion wurden häufiger in der IgM- und IgA-Gruppe registriert (IgM $n=6$, 50%; IgA $n=5$, 50%; IgG $n=4$, 26,7%; $p=0,443$), kortikale und cerebelläre Anomalien waren führend in der IgM-positiven Gruppe (kortikal: IgM $n=3$, 25%, IgA $n=2$, 20%; IgG $n=2$, 13,3%; $p=0,869$; cerebellär: IgM $n=2$, 16,7%; IgG $n=2$, 13,3%; IgA $n=1$, 10%, $p=1,000$). Auffälligkeiten in den Basalganglien wurden hingegen vermehrt bei IgA-positiven Patienten gesehen (IgA $n=2$, 20%; IgM $n=1$, 8,3%; IgG $n=1$, 6,7%; $p=0,659$). Zusammenfassend ließ sich jedoch in keiner der genaueren MRT-Klassifikationen eine signifikante Assoziation zu einer der Subklassen nachweisen.

19 Patienten erhielten Kontrastmittel-gestützte cMRT-Untersuchungen (IgA $n=3/11$, IgG $n=9/15$, IgM $n=7/12$). Lediglich in der IgG-positiven Gruppe zeigten sich Fälle auffälliger Kontrastmittelaufnahme. In diesen vier Fällen (44,4% von IgG) fanden sich Pathologien temporal, meningeal und im

Hirnstamm. Dennoch konnte hier keine statistische Signifikanz im Vergleich zu IgA- und IgM-positiven Patienten nachgewiesen werden ($p=0,117$). Alle MRTs mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme stellten auch in den übrigen Sequenzen Pathologien dar.

MRT-Auffälligkeiten, die nicht den bis dato genannten Klassifikationen zugerechnet werden konnten, und daher als „weitere Pathologien“ gelistet waren, fanden sich ebenfalls nur in der Gruppe der IgG-positiven Patienten. Hierzu gehörten unspezifische Marklagerläsionen, unklare Myelonläsionen, subkortikale Blutungen und/oder generalisierte Hirnatrophie. Diese Auffälligkeiten fanden sich bei 5 Patienten (33,3%) der IgG-Klasse und stellten eine signifikante Häufung im Vergleich zu den verbleibenden Subklassen dar ($p=0,015$).

Bei zwei Patienten konnte aufgrund eines Herzschrittmachers keine cMRT durchgeführt werden. Die ersatzweise angefertigte cCT zeigte im Fall eines IgA-positiven Patienten einen Normalbefund, der zweite Patient gehörte zur IgM-positiven Gruppe und präsentierte in der cCT mikroangiopathische Marklagerläsionen, eine verminderte Mark-Rinden-Grenze und eine Basalganglienverkalkung.

3.2.4. EEG-Befunde

EEG-Aufzeichnungen waren von 27 Patienten verfügbar. Im Vergleich zu IgG-positiven Patienten wurde bei IgA-positiven Patienten deutlich seltener ein EEG durchgeführt (IgA $n=4/11$, IgG $n=13/15$, IgM $n=10/13$). In 74% aller Fälle ($n=20$) fanden sich Auffälligkeiten im EEG, insbesondere bei IgG-positiven Patienten wurden hier Pathologien detektiert ($n=11$; 84,4%). Eine signifikante Häufung im Gruppenvergleich konnte jedoch nicht gezeigt werden (IgM $n=6$, 60%; IgA $n=3$, 75%; $p=0,517$).

Jedes pathologische EEG enthielt Verlangsamungen, bei 7 Patienten (35% derer mit EEG-Auffälligkeiten) zeigten sich diese Muster nur fokal. Elektroenzephalographische Korrelate einer manifesten Enzephalopathie wurde in 67% der Fälle beschrieben ($n=18$), überwiegend waren diese bei IgG- und IgA-positiven Patienten zu finden (IgG $n=10$, 76,9%; IgA $n=3$, 75%; IgM $n=5$, 50%; $p=0,413$).

Alle Patienten, die epilepsietypische Potentiale im EEG aufwiesen ($n=10$, IgG $n=7$, 53,8%; IgA $n=1$, 25%; IgM $n=2$, 20%; $p=0,244$), entwickelten irgendwann im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes einen Status epilepticus, konvulsiv oder non-konvulsiv. IgG-positiv Patienten waren davon mehr als doppelt so häufig betroffen wie Patienten der restlichen Gruppen (s.o.).

Keine der beschriebenen Beobachtungen bezüglich der EEG-Diagnostik zeigte eine statistische Signifikanz.

3.2.5. Anfallssemiologie

14 der 39 Patienten (35,9%) hatten im Krankheitsverlauf epileptische Anfälle. Insbesondere betraf dies IgG-positive Patienten, bei denen in knapp 50% der Fälle ein epileptischer Anfall auftrat (IgG n=7, 46,7%; IgM n=4, 30,8%; IgA n=3, 27,3%; p=0,540). 8 Patienten erlitten generalisierte epileptische Anfälle, bei 4 Patienten wurden fokale Anfälle beobachtet. Die restlichen 4 epileptischen Ereignisse konnten nicht sicher in ihrer Semiologie eingeordnet werden (s.u.).

Generalisiert konvulsive Anfälle traten gehäuft in der IgA- und IgG-Gruppe auf (IgA n=3, 27,3%; IgG n=4, 26,7%; IgM n=1, 7,7%; p=0,418). Fokale Anfälle wurden hingegen häufiger bei IgM-positiven Patienten beobachtet (IgM n= 2, 15,4%; IgA n=1, 8,1%; IgG n=1, 6,7%; p=0,817). Anfallsereignisse, die aufgrund ihrer alleinigen Beobachtung durch Laien oder unzureichender Beschreibung unspezifisch als „andere Anfälle“ klassifiziert wurden, ereigneten sich bei 3 IgG-positiven (25%) und einem IgM-positiven (7,7%) Patienten.

9 von 10 Patienten, die epilepsietypische Potentiale im EEG zeigten (Subgruppen-Zuteilung s.o.), präsentierten auch klinisch konvulsive Anfälle, bei einem Patienten fand sich kein klinisches Korrelat der epileptischen EEG-Aktivität. Insgesamt konnte in der genaueren Betrachtung der klinischen Anfallssymptomatik kein statistischer Unterschied in den Gruppen nachgewiesen werden.

3.2.6. Bewegungsstörungen

Insgesamt 25 Patienten (64,1%) fielen klinisch mit Bewegungsstörungen auf. Im Gruppenvergleich betraf dies vor allem IgA-positive Patienten mit einer Häufigkeit von 81,8% (n=9; IgG n=10, 66,7%; IgM n=6, 46,2%; p=0,218).

Rund ein Drittel aller Patienten (n=13) entwickelte Paresen, die von diskretem Kraftverlust einer Extremität bis hin zur fortschreitenden Tetraplegie reichten. Mit je rund 30% waren Paresen in den einzelnen Gruppen etwa gleich häufig vertreten (IgA n=4, 36,4%; IgG n=5, 33,3%, IgM n=4, 30,8%, p=1,000). Im Vergleich seltener zu verzeichnen waren hyperkinetische Bewegungsstörungen, von denen gut 10% der Patienten betroffen waren (IgG n=2, 13,3%; IgA n=1, 9,1%; IgM n=1, 7,7%; p=1,000). Orofaziale Dyskinesien kamen selten, jedoch in allen Subgruppen vor (IgG n=2; IgM n=1; IgA n=1). Hypokinesien wurden insgesamt nur bei 2 Patienten beschrieben, die beide zur Gruppe der IgG-Positiven gehörten (13,3%; p=0,321). Cerebelläre Ausfallserscheinungen (cerebelläre Ataxie, Intentionstremor, Nystagmus, Dysmetrie) fielen vor allem bei IgM-positiven Patienten auf (n=5, 38,5%; IgG n=3, 20%; IgA n=2, 18,2%, p=0,472). Weitere Bewegungsstörungen, die sich keiner der genannten Kategorien zuteilen ließen, umfassten sensible Ataxien und unspezifische Beschreibungen von Tremor, Gangstörung und/oder Feinmotorikstörung. Diese waren zumeist bei IgA-positiven Patienten zu finden (IgA n=4, 36,4%; IgM n=1, 7,7%; IgG n=1, 6,7%, p=0,103). Ein signifikant

häufigeres Auftreten bestimmter Bewegungsstörungen konnte für keine der Antikörper-Gruppen gezeigt werden.

3.2.7. Neuropsychologische Diagnostik

Bei 71,8% aller Patienten (n=28) wurden im Verlauf neuropsychologische Defizite registriert. Die Defizite traten in allen Subgruppen in großem Anteil auf (IgM n=10, 76,9%; IgG n=11, 73,3%; IgA n=7, 63,6%; p=0,819).

Etwa 20% der Patienten in allen Gruppen entwickelten passager eine Vigilanzminderung (IgG n=3, 20%; IgA n=2, 18,2%; IgM n=2, 15,4%, p=1,000). Ein Drittel aller IgG-positiven Patienten (n=5, 33,3%) wurden als verwirrt beschrieben, deutlich mehr als in den verbleibenden Gruppen (IgA n=1, 9,1%; IgM n=1, 7,7%; p=0,214). Mnestiche Defizite traten bei 38,5% der Patienten auf, in etwa gleich verteilt auf alle Subgruppen (IgG n=6, 40%; IgM n=5, 38,5%; IgA n=4, 36,4%; p=1,000). IgM-positive Patienten zeigten vermehrt einen Orientierungsverlust (IgM n=4, 30,8%; IgA n=2, 18,2%; IgG n=2, 13,3%; p=0,543) und einen langsam progredienten kognitiven Abbau (IgM n=3, 23,1%; IgG n=2, 13,3%; IgA n=1, 9,1%; p=0,742). 3 der 5 Patienten, die klinisch eine Apraxie präsentierten, waren IgA positiv (IgA 27,3%, IgM n=1, 7,7%, IgG n=1, 6,7%, p=0,345).

Ein statistischer Unterschied bezüglich der neuropsychologischen Defizite in den Subklassen konnte nicht gezeigt werden.

3.2.8. Psychiatrisch produktive Symptomatik

Psychiatrische Symptome, die sich der psychotisch Positiv-/Produktivsymptomatik zuordnen lassen, wurden bei 15 Patienten (38,5%) dokumentiert. Insbesondere IgG-positive Patienten präsentierten eine derartige Verhaltensweise häufig (n=9, 60%; IgM n=4, 30,8%; IgA n=2, 18,2%; p=0,084). 4 der 5 Patienten, die unter Halluzinationen litten, hatten IgG-Antikörper (IgG 26,7%; IgM n=1, 7,7%); signifikant war diese Beobachtung jedoch nicht (p=0,193). Gleiches galt für das Auftreten von Psychosen: 3 der 4 Patienten mit Psychosen waren IgG positiv (IgG 20%; IgM n=1, 7,7%; p=0,431). Auch aggressives Verhalten und Angst fand sich vor allem in der IgG-Gruppe (beides IgG n=4, 26,7%; IgA n=1, 9,1%; IgM n=1, 7,7%; p=0,400). Keine dieser Häufungen zeigte jedoch statistische Signifikanz.

Bei 11 Patienten (28,2%) wurden affektive Störungen dokumentiert. Diese traten statistisch deutlich gehäuft in der IgG-Gruppe auf (IgG n=9, 60%; IgM n=2, 15,4%; IgA 0%, p<0,001). 40% der IgG-positiven Patienten litten unter Depressionen, auch diese waren signifikant eher in der IgG-Gruppe (IgG n=6, 40%; IgM n=1, 7,7%; IgA 0%, p=0,018). 3 Patienten entwickelten im Verlauf suizidale Tendenzen, je ein Patient aus jeder Subgruppe (IgA 9,1%; IgM 7,7%; IgG 6,7%; p=1,000).

Manische Störungen wurden zwar nur bei Patienten mit IgG-Antikörpern beschrieben, diese Beobachtung zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (IgG n=2, 1,3%; p=0,321). Persönlichkeitsstörungen und psychomotorische Verlangsamung, die als „weitere affektive Störungen“ geführt wurden, wurden bei 2 IgG- und einem IgM-Patienten vermerkt (IgG 13,3%; IgM 7,7%; p=0,765).

3.2.9. Weitere Charakteristika – Prodromi, Autonome Instabilität, Tumorleiden

6 der 39 Patienten (15,4%) beschrieben Prodromalsymptome in den Wochen vor Erkrankungsbeginn. Diese umfassten Fieber, Gewichtsverlust, Kopfschmerz, progrediente kognitive Defizite, Wesensänderung oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. IgM-positive Patienten berichteten mit knapp 25% am häufigsten von derartigen Symptomen, ein signifikanter Verteilungsunterschied in den Subklassen fand sich jedoch nicht (IgM n=3, 23,1%; IgG n=2, 13,3%; IgA n=1, 9,1%; p=0,742).

In 6 Fällen (15,4%) kam es im Krankheitsverlauf zu Phasen autonomer Instabilität. Diese betrafen vor allem Patienten mit IgG-Antikörpern (IgG n=3, 20%; IgM n=2, 15,4%; IgA n=1, 9,1%; p=0,862). 3 der betroffenen Patienten litten unter respiratorischer Insuffizienz, ein Patient bedurfte aufgrund hyperthermer Entgleisung intensivmedizinischer Behandlung. Des Weiteren trat bei einem Patienten eine extreme Hyperhidrose ohne begleitende Hyperthermie auf, ein Patient wurde aufgrund kardialer Arrhythmien mit folgendem Herzstillstand reanimationspflichtig.

Ein Screening hinsichtlich möglicher zugrundeliegender Tumorerkrankungen erfolgte bei 25 Patienten. Mittel hierfür waren ein PET-CT (n=21) oder in vier Fällen ein CT Thorax/Abdomen. Der Überwachungszeitraum umfasste 0-68 Monate nach initialem Antikörpernachweis, im Mittel 13,8 Monate. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum bei 6 Patienten (24%) Neoplasien entdeckt. Eine Häufung von Tumorerkrankungen in einer bestimmten Untergruppe konnte nicht gefunden werden (IgG n=3, 20%; IgM n=2, 15,4%; IgA n=1, 9,1%; p=0,862). Die Fälle umfassten eine Patientin mit intermaxillärem Synovialsarkom, das kurz vor Einweisung diagnostiziert worden war, einen Patienten mit Erstdiagnose eines Prostata-Karzinoms und einen Fall eines rezidierten, metastasierten Salpinx-Karzinoms. Bei einem Patienten wurde ein anaplastisches Astrozytom diagnostiziert, welches die klinische Präsentation des Patienten mit epileptischen Anfällen und mnestischen Störungen differentialdiagnostisch gut erklären konnte. Des Weiteren wurde bei einem Patienten zwei Jahre nach Aufnahme im Rahmen der Enzephalitis ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms diagnostiziert, bei einem jungen Mädchen zeigte sich ein Jahr nach Aufnahme ein mediastinales Teratom.

3.2.10. Therapie

Bei 27 Patienten (69,2%) fiel die Wahl auf eine immunsuppressive oder -modulatorische Therapie. Dies betraf im Besonderen alle IgG-positiven Patienten, sodass sich hier eine signifikante Häufung im Vergleich zur Therapie IgA- und IgM-positiver Patienten zeigte (IgG n=15, 100%; IgA n=6, 54,5%; IgM n=6, 46,2%, p=0,001). Im Weiteren wurden die einzelnen immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten untersucht: Bei Patienten mit IgG-Antikörpern wurden signifikant häufiger Kortikosteroide (IgG n=14, 93,3%; IgA n=6, 54,5%; IgM n=5, 38,5%; p=0,005), intravenöse Immunglobuline (IgG n=5, 33,3%; IgA n=1, 9,1%; IgM 0%; p=0,034) und/oder Rituximab (IgG n=8, 53,3%; IgA n=2, 18,2%; IgM 0%; p=0,003) verwandt. Auch Plasmapheresen wurden vorrangig bei IgG-Patienten angewandt (n=6, 40%; IgA n=3, 27,3%; IgM n=1, 7,7%; p=0,153), eine statistische Signifikanz konnte hierfür jedoch nicht gezeigt werden. Azathioprin wurde generell nur sehr selten eingesetzt (n=2; 5,1%), in dieser Patientengruppe je bei einem IgG- und einem IgA-positiven Patienten. Bei 3 Patienten kamen andere immunsuppressive/-modulatorische Therapieverfahren zum Einsatz, so beispielsweise β -Interferon und Dimethylfumarat (IgM n=2, 15,4%; IgG n=1, 6,7%; IgA 0%; p=0,616). Bortezomib fand in unserer Kohorte keine Anwendung. 12 der 27 immunsuppressiv behandelten Patienten (44,4%) erhielten eine Monotherapie mit Kortikosteroiden. Die restlichen 15 Patienten (55,6%) wurden mit einer Kombination aus mehreren immunsuppressiven Ansätzen und ergänzender Medikation (Muskelrelaxantien, Antikonvulsiva, Antibiotika/Antiviraler Medikation) therapiert.

Bei keinem einzigen IgG-positiven Patienten wurde auf eine immunsuppressive/-modulatorische Therapie verzichtet. Bei IgM- und IgA-positiven Patienten hingegen wurde bei etwa der Hälfte der Patienten von einer immunsuppressiven Therapie abgesehen (IgM n=7, 53,8%; IgA n=7, 45,5%; IgG 0%, p=0,001), sodass sich auch hier eine signifikante Assoziation der IgG-positiven Patienten zur immunsuppressiven Therapie zeigt.

Die je 7 Patienten der IgA- und IgM-positiven Gruppe, die nicht immunsuppressiv behandelt wurden (s.o.), erhielten in 5 Fällen Antibiotika und in weiteren 5 Fällen antivirale Medikamente. Bei drei Patienten kamen Antikonvulsiva zum Einsatz, 2 wurden mit Haloperidol, Lorazepam und/oder Midazolam sediert. Einem Patienten konnte mittels L-Dopa-Gabe zu einer Symptomlinderung verholfen werden.

3.3. Auswertung der Diagnosekriterien nach Graus et al. [49]

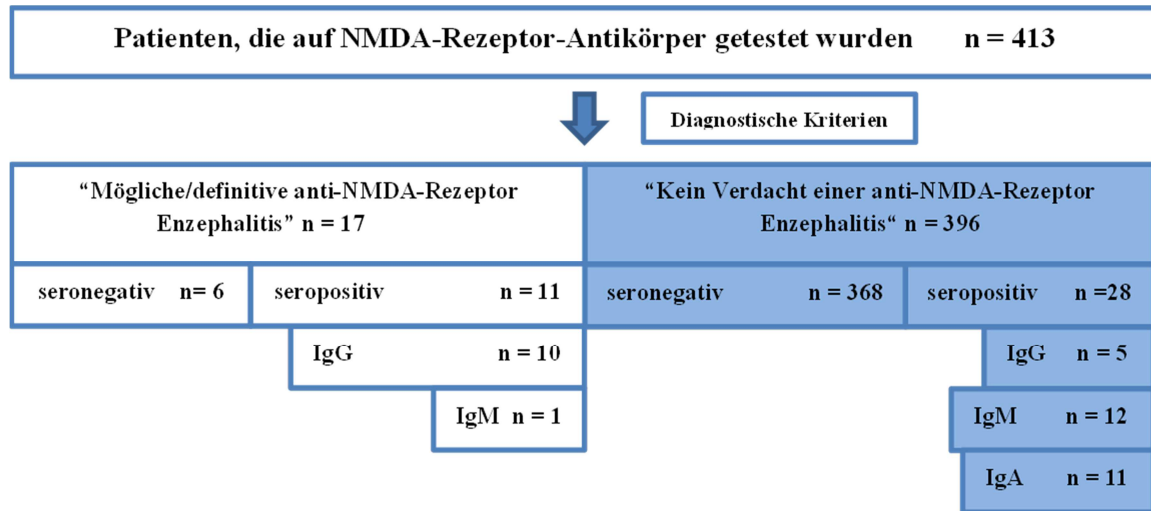


Abbildung 4: Anwendung diagnostischer Kriterien nach Graus et al. [49] am Kollektiv aller auf NMDA-Rezeptor-Antikörper getesteten Patienten (entsprechend Verdacht/sichere Diagnosestellung einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis bei 17/413 Patienten, bei 11/17 Patienten Nachweis von NMDA-Rezeptor-Antikörpern

Insgesamt erfüllten 17/413 Patienten die Diagnosekriterien nach Graus et al. [48] für entweder eine wahrscheinliche oder definitive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis (s. „Methoden und Material“). 6 Patienten hierunter wiesen keine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper auf (folgend „seronegativ“).

Unter den anti-NMDA-Rezeptor Antikörper positiven Patienten (folgend „seropositiv“) erfüllten 11/39 Patienten (28,2%) o.g. Kriterien, mit 66,7% waren diese statistisch deutlich häufiger IgG-positiv (IgG n=10, 66,7%; IgM n=1, 7,7%; IgA n=0, p<0,001).

Bei 7 dieser 11 seropositiven Patienten ließ sich durch Anwendung des Panels bei Nachweis von IgG-Antikörpern im Liquor sowie Erfüllung von mindestens 1/6 Hauptkriterien (bei 4/7 Patienten sogar ≥ 4 von 6 Hauptkriterien) eine *definitive* anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis diagnostizieren. Die verbleibenden 4/11 seropositiven Patienten (IgG n=3, IgM n=1) wurden als *wahrscheinliche* anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis klassifiziert, da zwar $\geq 4/6$ Hauptkriterien erfüllt waren, die Antikörper-Testungen jedoch nicht in der Form validiert worden waren wie von Graus et al. [49] gefordert.

Kriterien-Status	nach Kriterien positiv		nach Kriterien negative		p-Wert
	n	%	n	%	
Insgesamt	11	28,2	28	71,8	
IgA	0	0	11	100	<0,001
IgG	10	66,7	5	33,3	
IgM	1	7,3	12	92,7	
Männlich	6	54,5	17	60,7	
Alter (MW±SA)	34,4 ±18,6J		61,6±13,9J		<0,001

Tabelle 3: Verteilung der Antikörperklassen nach diagnostischen Kriterien (MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung)

Im Folgenden finden sich die Fallbeschreibungen der *seropositiven* Patienten (IgG n=10, IgM n=1), die nach o.g. Kriterien als *definitive oder wahrscheinliche* anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis eingeordnet werden konnten:

3.3.1. Definitive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

- **Ein 22-jähriger Patient** mit Polytoxikomanie präsentierte nach THC-Konsum einen erstmaligen tonisch-klonischen Anfall mit Bewusstseinsstörung, postiktaler Verwirrung und Agitation. Nach stationärer Aufnahme entwickelte er zunehmende psychotische Symptome und eine generalisierte Tonuserhöhung. Bei Aspiration kam es zur Intubationspflichtigkeit, bei präseptischem Zustand bestand passager erhöhter Katecholaminbedarf. Es folgten schwere Bradykardien mit intermittierend kardialem Arrest, weitere Serien tonisch-klonischer Anfälle, schwere Hyper- und Dyskinesien und ein Ophistotonus bei Sedierungsreduktion. Im Liquor zeigte sich eine Pleozytose, erhöhte Eiweißwerte, positive OKBs und IgG-Antikörper gegen NMDA Rezeptoren. Das EEG spiegelte eine schwere Enzephalopathie wider. Eine initiale Steroid-Stoß-Therapie erbrachte keinen klinischen Erfolg. Unter mehrfacher Plasmapherese, Gabe von Immunglobulinen, Rituximab und begleitender antikonvulsiver Medikation besserte der Patient sich klinisch und war schließlich zeitweise kontaktfähig mit fortbestehenden Dyskinesien und psychiatrischen Symptomen. Ein Tumor konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt erhielt der Patient 5 Zyklen Rituximab. Bei klinischer Remission und erhöhter Infektneigung wurde die Therapie mit Rituximab nach 3 Jahren beendet. Neben dem Liquor-IgG-Befund ist hier ein typisches Bild einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zu sehen, das sich durch epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Vigilanzminderung und autonome Instabilität präsentiert, sodass eine sichere Diagnose gestellt werden kann.
- **Ein 29-jähriger Patient** wurde wegen fluktuierender Sprachstörung, orofazialen Dyskinesien und psychotischen Symptomen in die Psychiatrie aufgenommen. Das EEG zeigte generalisierte Verlangsamungen, die Liquordiagnostik zeigte positive oligoklonale

Banden. Bei IgG-Antikörpernachweis in Serum und Liquor wurde die Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gestellt und eine Therapie mit Methylprednisolon eingeleitet. Bei mäßigem Ansprechen wurde der Patient mit i.v.-Immunglobulinen und Azathioprin zur Langzeit-Immunsuppression bei schwerer klinischer Symptomatik behandelt, worunter sich die Symptome rückläufig zeigten. Residuell verblieben neuropsychologische Defizite. 9 Monate nach initialem Symptombeginn kam es akut zu einer Paraparese und ataktischer Gangstörung. Eine erneut durchgeführte cMRT zeigte nun Diffusionsstörungen und Signalalterationen im limbischen System. Sowohl im Liquor als auch im Serum waren persistierend anti-NMDA-Rezeptor Antikörper (IgG) nachweisbar. Es erfolgte die Gabe von 7 Zyklen Rituximab und weiterhin niedrigdosierter Kortikosteroide. Ein Tumor konnte bei dem Patienten nicht gefunden werden. Diese Kasuistik präsentiert neben Liquor-IgG-Antikörpern ebenso die geforderten Generalsymptome wie psychiatrische Auffälligkeiten und Bewegungsstörungen sowie einen pathologischen Liquor, sodass die Diagnose einer sicheren anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gestellt wurde.

- **Eine 18-jährige Patientin** wurde initial durch einen tonisch-klonischen Anfall symptomatisch. Eine cMRT stellte Diffusionsstörungen rechts frontal und links cerebellär dar. Neben einer antikonvulsiven Therapie erfolgte die Gabe von Aciclovir und folgend einer hochdosierten Kortisonstoßtherapie. Die Patientin präsentierte im Verlauf psychotische Symptome und akute Suizidalität sowie weitere tonisch-klonischer Anfälle. Ein Autoimmun-Screening erbrachte den Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern (IgG) in Serum und Liquor. Das EEG zeigte einen Status epilepticus rechts frontal, im Liquor fand sich eine erhöhte Zellzahl und positive oligoklonale Banden. Nach Unterbrechung des Status epilepticus präsentierte die Patientin eine katatonieähnliche Symptomatik mit Stupor und Flexibilitas cerea. Therapeutisch folgten weitere hochdosierte Kortisonstöße und 7 Plasmapheresezyklen, worunter sich eine Besserung ergab. Residuell verblieben eine psychomotorische Verlangsamung, Affektlabilität und mnestic Defizite. Bei Persistenz der Antikörper erhielt die Patientin noch 2 folgende Jahre eine Immunsuppression mit Rituximab. Dieser Fall zeichnet sich neben dem Nachweis von IgG im Liquor auch durch die klassische klinische Präsentation mit epileptischen Anfällen und psychiatrischer Symptomatik sowie Bewegungs- und Vigilanzstörung als typische anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis aus.
- **Eine 14-jährige Patientin** präsentierte zunächst Kopf-/ Nackenschmerzen und Fieber sowie im Verlauf einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall, periorale Myoklonien, Agitiertheit sowie akustische und visuelle Halluzinationen. Die Liquorpunktion zeigte eine Pleozytose und erhöhte Eiweißwerte. Daraufhin wurde die Patientin antibakteriell, antiviral, antimykotisch sowie mit Kortison behandelt. Es folgten weitere tonisch-

klonische Anfälle sowie eine Vigilanzminderung, die Patientin wurde mit Midazolam und Thiopental sediert und intubiert. Nach einer Asystolie mit Reanimationspflichtigkeit bei Extubationsversuch kam es folgend zu katecholaminbedürftigen Episoden mit Bradykardien und Sinusarrest sowie kritischen Blutzuckerentgleisungen. Ein EEG wies ein Delta-Koma nach, MRT-Untersuchungen waren blande. Die Autoimmundiagnostik erbrachte allerdings den Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern der Klasse IgG in Serum und Liquor, sodass eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen, 7 Zyklen Plasmapherese und zweifacher Rituximabgabe erfolgte. Wiederholte Kontroll-MRT-Aufnahmen zeigten nun diffuse subkortikale Mikroblutungen supra- und infratentoriell, die als mögliche Residuen einer abgelaufenen Enzephalitis gewertet wurden. Nach initialer Besserung mit residueller Affektlabilität und Kurzzeitgedächtnisstörung kam es zu einer sekundären Verschlechterung mit erneutem Antikörperanstieg und aggressivem Verhalten der Patientin. Es folgten im Verlauf 3 weitere Rituximab-Gaben sowie 5 Zyklen i.v.-Immunglobuline, worunter sich klinisch ein stabiler Zustand zeigte. Circa anderthalb Jahre nach Erkrankungsbeginn wurde infrathyreodal ein reifes Teratom diagnostiziert und exstirpiert. Auch diese Patientin präsentierte durch entsprechenden Liquor-Antikörperbefund, epileptische Anfällige, psychiatrische und autonome Störungen ein klassisches Bild einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis, die sicher diagnostiziert werden konnte.

- **Eine 27-jährige Patientin** aus Saudi-Arabien war bereits zwei Jahre zuvor aufgrund einer progredienten Hemiparese links konsiliarisch in Deutschland gesehen worden. Unter Verdachtsdiagnose einer Multiplen Sklerose bei multiplen spinalen Entmarkungsherden (OKB neg., Aquaporin4 neg.) zeigte sich ein Ansprechen auf eine Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden. Ein Jahr später wurde bei der Patientin ein intermaxilläres Synovialsarkom mit einer Neck Dissection und adjuvanter Strahlentherapie behandelt. 6 Monate später kam es zu einer zunehmenden Tetraparese bis zur Tetraplegie mit linksseitiger Spastik sowie einer Okulomotorikstörung, Dysphagie und motorischen Aphasie. Liquordiagnostisch fand sich eine Eiweißhöhung und anti-NMDA-Rezeptor IgG-Antikörper. Die cMRT zeigte periventrikuläre und balkenassoziierte Entmarkungsherde sowie Signalanhebungen und Kontrastmittelaufnahme im Hirnstamm. Die Patientin sprach auf mehrfache Kortisonstoßtherapie, Plasmapherese, Gabe von Immunglobulinen und Rituximab nicht an, litt unter diversen infektiologischen Komplikationen während des Intensivaufenthaltes und wurde mehrfach respiratorisch insuffizient. Unter Stabilisierung der Vitalparameter wurde sie schließlich mit schwerer sensomotorischer Tetraparese mit Hirnnervenbeteiligung (N. facialis, N.abducens) in die neurologische Rehabilitation verlegt. Bei der letzten dokumentierten Verlaufskontrolle sowie 3. Gabe von Rituximab etwa 9 Monate nach Beginn der Tetraparese zeigte sich die

klinische Symptomatik im Wesentlichen idem i.S. einer sensomotorischen Tetraplegie sowie zentraler Okulomotorikstörung. Ein weiteres Follow-Up war leider nicht zu eruieren. Durch einen passenden Liquor-Antikörperbefund, eine Bewegungsstörung und autonome Instabilität wären auch in diesem Fall die Diagnosekriterien einer sicheren anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllt.

- **Ein 19-jähriger Patient** hatte zwei Jahre vor dem ersten Antikörpernachweis im Rahmen einer viralen Meningoenzephalitis einen tonisch-klonischen Anfall präsentiert. Eine initiale antikonvulsive Therapie mit Valproat wurde bei Enzephalopathie auf Lamotrigin umgestellt, worunter es zu einem erneuten epileptischen Anfall kam. 2 Jahre nach Meningoenzephalitis beschrieb der Patient bei Kontroll-Wiedervorstellung Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie passagere Angstsymptome. Die daraufhin durchgeführte Autoimmundiagnostik zeigte anti-NMDA-Rezeptor Antikörper in Serum und Liquor. Im EEG zeigten sich Verlangsamungen temporal und eine milde diffuse Enzephalopathie, die Liquordiagnostik wies ein erhöhtes Gesamteiweiß und oligoklonale Banden nach. Der Patient erhielt eine hochdosierte Kortisonstoßtherapie, bei Wiedervorstellung zur Kontrolle ein Jahr später zeigte sich jedoch eine Verschlechterung der neuropsychologischen Defizite. In den folgenden Monaten kam es zu einem erneuten epileptischen Anfall sowie depressiver Verstimmung und aggressiven Tendenzen, sodass bei Persistenz der Antikörper 5 Zyklen Plasmapherese und weiterhin 5 Zyklen Rituximab, insgesamt über weitere zwei Jahre, erfolgten. Insgesamt 8 Jahre nach der initialen Meningoenzephalitis fanden sich bei dem anfallsfreien Patienten keine neuropsychologischen Defizite mehr. Durch akutes Auftreten epileptischer Anfälle, neuropsychologischer Defizite und den Nachweis von IgG-Antikörpern im Liquor erlaubt es sich auch in diesem Kasus, die definitive Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zu stellen.
- **Eine 47 Jahre alte Patientin** präsentierte initial einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall mit postiktaler psychomotorischer Verlangsamung und anhaltender Wesensänderung. Eine MRT-Untersuchung zeigte lediglich eine globale cerebrale Atrophie, im EEG wurden generalisierte Spikes und Spike-Wave-Komplexe nachgewiesen, die Patientin befand sich im zunächst nicht durchbrechbaren Absence-Status. Im Liquor fand sich eine leicht erhöhte Zellzahl und erhöhte Eiweißwerte. Unter kombinierter antikonvulsiver Therapie sowie Gabe von Cortison ließ sich der Status durchbrechen, setzte jedoch nach Absetzen des Cortisons erneut ein. Bei klinisch affektiv gelockert und parathym gehobener Patientin fanden sich auch unter Wiederaufnahme des Cortisons weiter generalisierte Spike-Wave Komplexe im EEG. Es gelang der einmalige Nachweis von IgG-Antikörpern gegen NMDA Rezeptoren im Liquor. Unter insgesamt 7 Zyklen Plasmapherese sowie zweimaliger Gabe von Rituximab besserte sich die

Symptomatik deutlich. Ein zur Tumordiagnostik durchgeführtes Ganzkörper-PET-CT zeigte cerebral eine ausgeprägte Seitenasymmetrie zugunsten des rechten temporoparietalen Kortex, was als vereinbar mit der Diagnose einer limbischen Enzephalitis gewertet wurde. Diese Patienten kann laut vorliegenden Kriterien und den bestehenden IgG-Antikörpernachweis im Liquor sowie klinisch und elektroenzephalographisch epileptischer Aktivität und psychiatrischen Symptomen mit einer definitiven anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis diagnostiziert werden.

3.3.2. Wahrscheinliche, seropositive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

- **Ein 40 Jahre alter Patient** wurde wegen eines Harnverhaltes und hochfieberhaften Infektes mit Vigilanzminderung aufgenommen. Unter Behandlung mit diversen Antibiotika und Aciclovir entwickelte der Patient eine schlaffe Tetraparese, eine Abduzensparese, ein Sensibilitätsdefizit aller Extremitäten und eine respiratorische Insuffizienz, die eine Intubation nötig machte. Des Weiteren erlitt der Patient eine Hypophyseneinblutung, die einen Diabetes insipidus nach sich zog. Liquordiagnostisch war eine Pleozytose und Eiweißerhöhung nachweisbar. Im EEG zeigten sich intermittierend generalisierte Verlangsamungen mit Theta- und Deltaaktivität. Die Bildgebung präsentierte nach initial blandem Befund wenige Tage später eine deutliche leptomenigeale und spinale Kontrastmittelaufnahme mit Affektion des Hirnstamms und Myelons. Zu diesem Zeitpunkt konnten einmalig anti-NMDA-Rezeptor IgG-Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Unter hochdosierter Kortisonstoßtherapie über 5 Tage mit anschließendem Ausschleichen der Steroide über 3 Wochen zeigte sich die sensomotorische Parese regredient. Residuell verblieben dem Patienten eine proximale Paraparese, die Abduzensparese und eine Blasenfunktionsstörung. Da die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper nicht reproduzierbar waren, wurde die Symptomatik a.e. als klinisch isoliertes Syndrom mit Critical Illness assoziierter Polyneuropathie gewertet. Weitere Follow-Up Daten lagen leider nicht vor. Bei Vorliegen einer akuten Vigilanzminderung mit Sprachproduktionsstörung, Bewegungsstörung, autonomer Dysfunktion sowie pathologischem EEG und Liquorbefund sind die Kriterien einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllt.
- **Ein 66-jähriger Patient** wurde aufgrund einer akuten Exazerbation seiner vorbekannten bipolaren Störung in der Psychiatrie aufgenommen. Er entwickelte im stationären Verlauf einen katatonen/depressiven Stupor, Rigor und eine Schluckstörung, zudem eine massive CK-Erhöhung. Eine Episode mit Kopf- und Blickwendung wurde als fraglich konvulsiv eingeordnet. Elektroenzephalographisch eine schwere diffuse Enzephalopathie. Die cMRT stellte links temporale Signalalterationen dar, die a.e. als artefaktbedingt eingeordnet wurden. In der Liquordiagnostik fanden sich lediglich leicht erhöhte Eiweißwerte. Der im

Verlauf nicht mehr kontaktfähige, jedoch wache Patient wurde in die neurologische Abteilung überwiesen, die dort durchgeführte Autoimmundiagnostik erbrachte den Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern (IgG) im Serum. Es erfolgte eine hochdosierte Kortisonstoßtherapie mit folgender Gabe von Immunglobulinen über 5 Tage. Hierunter kam es zu einer verbesserten Kontaktfähigkeit mit kurzen „Ja“/„Nein“-Antworten seitens des Patienten. Anti-NMDA Rezeptor Antikörper war im Verlauf nicht mehr nachzuweisen. Bei akuter psychiatrischer Exazerbation mit Bewegungsstörung, Sprachstörung und Vigilanzminderung sowie pathologischem EEG sind auch hier die Kriterien einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllt.

- **Eine 67-jährige Patientin** stellte sich aufgrund einer Verschlechterung ihrer residuellen Aphasie eines 2 Jahre zuvor erlittenen Mediainfarkts vor. Vorbekannt war u.a. ein 10 Jahre zuvor diagnostiziertes und reseziertes Bronchialkarzinom. Es konnte eine Pneumonie nachgewiesen werden, unter antibiotischer Therapie besserte sich die Sprachstörung. Die Patientin entwickelte jedoch Myoklonien sowie einer Plegie des linken Armes. Darüber hinaus fielen eine zeitliche Desorientierung, Wortfindungsstörungen und eine Apraxie auf. Eine Liquoruntersuchung zeigte deutlich erhöhte Proteinlevel, positive oligoklonale Banden und ein positives 14-3-3 Protein. Im EEG zeigt sich im Verlauf ein parietookzipitaler Status, sodass die Myoklonien als brachiofazial betonter fokaler Status epilepticus gewertet wurden. Die Patientin erhielt im Folgenden Valproat. Eine cMRT stellte rechts parietookzipital eine Diffusionsstörung als bildgebendes Korrelat der epileptischen Aktivität dar. Bei Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern im Serum (IgG) erfolgte eine dreitägige Hochdosis-Kortisontherapie, worunter sowohl die EEG-Pathologien als auch die klinische Symptomatik rückläufig waren. Bei fortbestehenden neuropsychologischen Defiziten wurde die Diagnose der Alzheimer-Demenz postuliert. Bei akutem Auftreten einer kognitiven Dysfunktion, epileptischer Aktivität, eine Sprach- und Bewegungsstörung sowie entsprechenden Liquor- und EEG-Auffälligkeiten kann auch hier eine mögliche anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis postuliert werden.
- **Der eine IgM-positive (!) Patient**, der die Kriterien einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllte, war 29 Jahre alt und hatte zwei Jahre vor Symptombeginn die Diagnose einer Multiplen Sklerose erhalten. Diese zeigte sich klinisch durch ein ataktisches Gangbild und eine neurogene Blasenentleerungsstörung. Er litt zudem unter Spielsucht und zunehmenden kognitiven Defiziten. Die aktuelle Aufnahme erfolgte nach einem epileptischen Anfall, der sich in tonischen Bewegungen der Arme, Blickwendung nach oben und Bewusstseinsstörung äußerte. Nach stationärer Aufnahme zeigten sich zudem Myoklonien und ein Tremor aller Extremitäten. Bei zunehmender Eintrübung des Patienten spiegelte ein EEG eine schwere Enzephalopathie

wider. Schließlich zeigte sich zudem eine ventrikuläre Tachykardie als Ausdruck autonomer Instabilität. Bei wiederholten Apnoe-Phasen war eine maschinelle Beatmung notwendig. In der cMRT zeigten sich keine frischen Läsionen. Die Liquoruntersuchung erbrachte eine normale Zellzahl und ein dezent erhöhtes Liquorprotein. Bei deutlich erhöhten Valproat-Spiegeln erfolgte unter Annahme einer Valproat-Enzephalopathie die Umstellung der Therapie auf Levetiracetam. Eine zudem vorliegende Pneumonie wurde antibiotisch und antifungal behandelt. Hierunter verbesserte sich der Zustand des Patienten stetig, sodass nach Extubation keine fokalneurologischen Defizite verblieben. Der Patient erhielt im Verlaufe dieses Krankenhausaufenthaltes keinerlei immunsuppressive Therapie, da bei unklaren fokalneurologischen Defiziten und dem synchronen Vorliegen der Pneumonie auf hochdosierte Steroide verzichtet wurde. In diesem Fall ist durch akute Präsentation von einem epileptischen Anfall, einer Bewegungsstörung, kognitiver Dysfunktion und autonomer Dysregulation sowie entsprechender EEG-Pathologie von einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis auszugehen.

Unter den IgG-positiven Patienten zeigten sich 5, die nicht als mögliche anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis diagnostiziert werden konnten. Sie erfüllten weniger als 4 der 6 diagnostischen Hauptkriterien und die IgG-Antikörper im Serum waren nicht wie von Graus et al. [49] gefordert durch multiple Testung validiert. Einer dieser Patienten litt ausschließlich unter rasch progredienten kognitiven Defiziten, die sich jedoch unter Methylprednisolon-Therapie besserten, ein anderer wurde wegen eines akuten MS-Schubes vorgestellt, der ebenso steroidresponsiv war. Ein Patient mit einer Vorgeschichte von Depressionen und Angststörungen präsentierte eine akut aufgetretene Dysarthrie, die unter Kortisontherapie stabil blieb. Eine weitere Patientin erlitt a.e. dissoziative Episoden, die von Parästhesien, Aphasie und Vigilanzminderung geprägt waren, jedoch keinerlei EEG-Korrelat zeigten und kein Ansprechen auf Kortison zeigten. Ein letzter Patient mit vorbekannten Depressionen und Angststörungen litt unter epileptischen Anfällen und Halluzinationen. Im EEG zeigten Verlangsamungen und epileptische Aktivität, was die Differentialdiagnose einer Autoimmunenzephalitis stärkte. Nach Symptombesserung unter wiederholter Methylprednisolon-Gabe wurde eine Therapie mit Rituximab etabliert.

3 Patienten, die an sich die Hauptkriterien zur Diagnose einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllten, mussten aufgrund anderer zugrunde liegender Diagnosen ausgeschlossen werden. Hierunter fand sich ein Patient (IgM+) mit einem diffusen Astrozytom und epileptischen Anfällen sowie einer Vigilanzminderung im Verlauf, ein Patient (IgM+) mit FSME und ein Patient (IgA+), der aufgrund eines Suizidversuches mit Polymedikation (Quetiapin, Pipamperon, Chlorprothixen) in stationärer Therapie war.

Es fiel auf, dass seropositive Patienten, die die Diagnosekriterien erfüllten, mit einem Durchschnittsalter von 34.4 ± 18.6 Jahren signifikant jünger waren als die Kriterien-negativen

(Durchschnittsalter 61,6±13,9 Jahre, p<0,001). Ein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen Patienten, die die Kriterien erfüllten („Kriterien-Positiv“) und die es nicht taten („Kriterien-Negativ“), konnte nicht festgestellt werden: 60,7% der Kriterien-Negativen waren männlich im Vergleich zu 54,5% der Kriterien-Positiven.

3.3.3. Wahrscheinliche, seronegative NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

Aus dem Kollektiv der seronegativen Patienten (374/413) verblieben 183 ohne definitive alternative Diagnose. Interessanterweise erfüllten 6/183 Patienten ebenso die diagnostischen Kriterien einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis nach Graus et al. [49]. Die detaillierten Fallbeschreibungen finden sich in Tabelle 7 im Anhang. 3 dieser Patienten sprachen auf eine Immunsuppressive Therapie an, ein Patient erfüllte zusätzlich das Panel zur Diagnose einer Hashimoto-Enzephalitis. Bei einem Patienten war ein erhöhtes Protein 14-3-3 zu messen, ein weiterer präsentierte GAD-& Hu-Antikörper im Serum.

3.4. Differentialdiagnosen seronegativer Patienten

191 (51,2%) der Patienten, deren Test auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negativ ausfiel, erhielten im Verlauf eine andere definitive Diagnose (siehe Tabelle 4).

anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negative Patienten mit anderer, definitiver Diagnose	n (=191)	%
Entzündliche ZNS-Erkrankung	46	12,3
Epilepsien	25	6,7
Nicht-NMDA autoimmune Enzephalitis	25	6,7
Neurodegenerative Erkrankung	23	6,2
ZNS-Neoplasie	16	4,3
ZNS-Infektion	15	4
Zerebrovaskuläre Erkrankung	11	3
Drogentoxizität	6	1,6
Creutzfeld-Jakob Krankheit	4	1,1
Rheumatische Erkrankung	2	0,5
Mitochondriale Erkrankung	2	0,5
Weitere¹	16	4,3

Tabelle 4: Diagnosen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negativer Patienten

¹siehe Kapitel “Auswertung der Diagnosekriterien”.

Ein Großteil hiervon ließ sich in die von Graus et al. [49] vorgeschlagenen differentialdiagnostischen Kriterien einteilen. Hierunter fanden sich 46 Fälle einer entzündlichen ZNS Erkrankung (12,3% der Antikörper-negativen Patienten), hauptsächlich aus dem Spektrum der Multiplen Sklerose und Neuromyelitis optica. Erkrankungen aus dem Feld der Epilepsien wurden bei 25 Patienten (6,7%) diagnostiziert, häufig vertreten war hier die Temporallappenepilepsie verschiedenster Genese (Dysplasien, Verkalkung, AV-Malformationen etc.). Bei 25 Patienten (6,7%) bestätigte sich der Verdacht einer Autoimmunenzephalitis, jedoch wurden anderweitige Antikörper nachgewiesen (LG1, anti-Yo, anti-HU, VGKC etc, siehe nächster Absatz). Neurodegenerative Erkrankungen betrafen 23 Patienten (6,2%) und umfassten neben Demenzformen (Alzheimer, Frontotemporale Demenz) die Erkrankungen des Parkinson-Spektrums (Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Parese, Kortikobasale Degeneration, Lewy-Body-Demenz). Zerebrale Neoplasien waren bei 16 Patienten (4,3%) für die Symptome ursächlich, neben hirneigenen Tumoren wurden hier auch primäre B-Zell-Lymphome und Metastasierungen anderer Primarien wie maligne Melanome diagnostiziert. Bei 15 Patienten (4%) konnte eine infektiöse Genese ihres Leidens ausgemacht werden, so etwa eine Neuroborreliose, eine Infektion mit Coxackie-B Viren, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie durch JC-Viren oder bakterielle Meningoenzephalitiden und Herpes-Enzephalitiden. Eine zerebrovaskuläre Ursache ihrer Symptomatik fand sich bei 11 Patienten (3%), wobei hier neben intrazerebralen Blutungen und deren Residualzuständen auch Folgen mikroangiopathischer Läsionen, Infarktfolgen und Gefäßdysplasien eine Rolle spielten. In 6 Fällen (1,6%) konnten die Symptome durch Drogentoxizität erklärt werden. Zum einen ergab sich dies iatrogen durch die Folge einer Therapie mit Kortikosteroiden oder Methotrexat oder eine Spiegelentgleisung von Venlafloxin. Durch Patienten selbst verursachte Drogentoxizität umfasste in den meisten Fällen einen Alkoholabusus. Bei 4 Patienten (1,1%) manifestierte sich der Eindruck einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, die als definitive Diagnose nur posthum gestellt werden hätte können. Bei erhöhten 14-3-3 und Tau/p-Tau Werten, triphasischen Wellen im EEG und einer passenden Klinik erschien in diesen Fällen die Diagnose allerdings durchaus plausibel. Durch eine Erkrankung aus dem rheumatischen Umfeld konnten bei 2 Patienten (0,5%) die Symptome erklärt werden (z.B. systemischer Lupus erythematoses). Bei weiteren 2 Patienten wurde schließlich ein mitochondrialer Defekt als Ursache ihrer Erkrankung diagnostiziert.

16 anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negative Patienten (4,3%) wurden unter Diagnosen entlassen, die sich nicht in die von Graus et al. [49] gelisteten differentialdiagnostischen Kriterien zur anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis einordnen ließen. Hierunter zählten beispielsweise internistische Grunderkrankungen und ihre Folgen wie die der diabetischen Polyneuropathie, primär psychiatrische Erkrankungen, ein Normaldruckhydrozephalus, hämatologische Erkrankungen wie das Evans-Syndrom, Cluster-Kopfschmerzen, ein benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, eine Meningeosis carcinomatosa, genetische Erkrankungen wie Histiozytosis X und Hereditäre Diffuse

Leukenzephalopathie mit Sphäroiden (HDLS) oder paraneoplastische Erkrankungen wie das Stiff-
Person-Syndrom oder ein Recoverin-Antikörper assoziiertes Syndrom.

Andere Antikörper als anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper wurden in 46 Fällen nachgewiesen:

Antikörper		Fallzahl
GAD	Glutamat-Decarboxylase	15
VGKC	Voltage-Gated Potassium Channel	9
LGI-1	Leucine-rich Glioma inactivated	4
Hu	Neuronales nukleäres Antigen	4
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	3
Ca²⁺	Kalzium-Kanal	3
Glycin	Glycin-Rezeptor	2
Ma2	Paraneoplastisches Antigen	2
„Neuropil“	Umfasst NMDA, AMPA, LGI1, CASPR2, GABA – in diesem Fall nicht näher bezeichnet	1
GABA	γ-Aminobutyric Acid-B Rezeptor	1
Yo (PCA1)	Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody Type 1	1
SOX	Sry-like High Mobility Box	1
CASPR2	Contactin-associated Protein-like 2	1
CV2/CRMP5	Collapsin Response Mediator-Protein	1
ANA/ANCA/AGNA/Ro52/SSA	Rheumatische Antikörper	12

Tabelle 5: Detektierte Antikörper abseits von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern

Schlussendlich erhielten 29 der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negativen Patienten (7,8%) die
Diagnose einer sonstig gearteten Enzephalitis, darunter 4 HSV-Enzephalitiden. Bei 35 Patienten
(9,4%) verblieb eine Enzephalitis ohne Erregernachweis bzw. möglich autoimmuner Genese bis zum
Schluss als mögliche Differentialdiagnose. Einige Patienten erhielten hierbei eine antiinfektive
Therapie bis zum Negativnachweis der getesteten Pathogene, vereinzelt erfolgte im Anschluss eine
probatorische Kortisontherapie. Bei 11 Patienten (3%) fand sich ein erhöhtes Protein 14-3-3 im
Liquor.

4. Diskussion

Die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis ist mit etwa 4% aller Enzephalitiden die häufigste nichtinfektiöse Enzephalitis im Erwachsenenalter [31, 60]. Diese Erkrankung mit einem komplexen Symptombild aus psychiatrischen Symptomen, kognitiven Defiziten, epileptischen Anfällen, Bewegungsstörungen und Vigilanzstörung kann durch Nachweis von den entsprechend namensgebenden Autoantikörpern identifiziert und mit Immuntherapie gut behandelt werden [61]. Bis heute gilt als Standard zur Diagnostik einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis der Nachweis von IgG-Antikörpern [47]. In großen Studien wurden bei Demenzpatienten, neuropsychiatrisch Erkrankten und auch gesunden Kontrollen Antikörper insbesondere der Klassen IgA und IgM in bis zu 10% nachgewiesen [40, 51]. Andererseits wurde von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden mit IgM-Antikörpern berichtet [45]. Die klinische Relevanz von IgA- und IgM-Antikörpern wurde folglich wiederholt diskutiert, blieb jedoch bis heute letztendlich umstritten [38, 41-43, 47, 51, 62].

Ziel dieser retrospektiven Analyse war, die klinische Bedeutung der verschiedenen Immunglobulin-Subklassen der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper besser evaluieren zu können und ihre diagnostische Verlässlichkeit einzuschätzen. Zudem wurden die Diagnosekriterien von Graus et al. [49] zur Identifikation möglicher sowie definitiver anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden an unserem Patientenkollektiv angewendet und evaluiert.

4.1. Spezifität von IgG-Antikörpern

Unsere Studie konnte die signifikante Assoziation von IgG-Antikörpern zur Diagnosestellung einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis nach den Kriterien von Graus et al. [49] zeigen. 2/3 aller IgG-positiven Patienten erfüllten die Kriterien entweder einer möglichen oder einer definitiven anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis. 5 IgG-positive Patienten hingegen erfüllten die Kriterien nicht, da weniger als 4/6 Hauptsymptomen auftraten und der Antikörpernachweis nicht wie gefordert durch mehrere Testverfahren validiert war. Dass die Diagnose hier nicht gestellt werden konnte, ist also letztlich nicht (nur) durch klinische Zweifel, sondern auch durch eine technische Unzulänglichkeit bedingt. Diese Patienten könnten milderer Formen der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis entsprechen und haben zumindest zum Teil von immunsuppressiver Therapie profitiert. 3 dieser 5 Patienten waren über 70 Jahre alt. Unsere Daten stützen hier die Beobachtung von Kaneko et al. [63], die die Kriterien des Panels retrospektiv an Patienten mit Verdacht einer autoimmunologischen neurologischen Erkrankung evaluierten: Insbesondere bei älteren Patienten über 50 Jahren oder bei isolierten Symptomen sind die Kriterien mit Vorsicht anzuwenden, da ältere Patientenkollektive gehäuft atypische, oligosymptomatische Ausprägungen einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis bieten und die Erkrankung selten auch isoliert durch eine Psychose oder epileptische Anfälle manifest werden kann. Darüber hinaus verdeutlicht sich die Bedeutung einer

validen Antikörpertestung mittels zellbasiertem Assay *und* Gewebs-Immunhistochemie. Hätte diese in unserer Studie vorgelegen, wäre mutmaßlich eine 100%-ige Assoziation von IgG-Antikörpern zur Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis bewiesen.

IgG-positive Patienten unseres Kollektivs präsentierten statistisch signifikant häufiger affektive Störungen als IgA- und IgM-positive Patienten. Wenn auch in der einzelnen Analyse nicht signifikant, traten Halluzinationen, Psychosen, Aggression, Angststörungen stets häufiger bei IgG-positiven Patienten auf. Depressionen waren ebenfalls signifikant häufiger bei IgG-positiven Patienten. Mit Ausnahme eines IgM-positiven Patienten war eine Depression auch nur in der IgG Kohorte zu beobachten. Manische Störungen wurden ausschließlich bei IgG-positiven Patienten registriert (nicht signifikant). Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von IgG-Antikörpern gerade bei einem der typischsten Symptome einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis, einer psychiatrischen Störung, welche diese Patienten signifikant häufiger zeigten.

Darüber hinaus ist die Spezifität von IgG-Antikörpern bei psychiatrischer Erstmanifestation von immenser diagnostischer Bedeutung: Insbesondere bei isolierten psychiatrischen Symptomen besteht die Gefahr, die Symptome im Rahmen einer etwaigen schizoaffektiven Störung oder einer Psychose fehl zu diagnostizieren [27, 64, 65]. Dies zeigte auch eine retrospektiven Studie von Steiner et al. [39], die Sera schizophrener, depressiver und bipolarer Patienten auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper untersuchte und bei Patienten mit spezifischen IgG-Antikörpern rückblickend die Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis stellen musste. Da vermutet wird, dass auch in solchen vorrangig psychiatrischen Fällen einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis eine dezente neurologische Klinik vorliegt [66], ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurologie und Psychiatrie von immenser Bedeutung. Auch in unserer Kohorte waren einige Patienten zunächst in psychiatrischer Behandlung und wurden erst bei Auftreten manifester neurologischer Komplikationen wie epileptischer Anfälle konsiliarisch vorgestellt. Gelingt in diesen Fällen der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren, ist dies klar im Zusammenhang mit einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zu sehen. Es zeigt, wie wichtig gerade bei diesen interdisziplinären Fällen eine gute Zusammenarbeit und auch rechtzeitige Antikörperdiagnostik ist, um adäquat behandeln zu können.

Eine Dominanz von IgG-Antikörpern fand sich zudem auch in der Auswertung der vorliegenden Bildgebung. Alle IgG-positiven Patienten zeigten eine pathologische MRT, was eine statistische Signifikanz aufwies. Pathologische Kontrastmittelaufnahmen traten solitär in IgG-positiven Patienten auf und fanden sich hier etwa doppelt so häufig wie bei Dalmau et al. [22], die eine auffällige Kontrastmittelaufnahme bei etwa einem Viertel ihrer Patienten zu verzeichnen hatten. Darüber hinaus waren die Veränderungen jedoch unspezifisch, ebenso wie die MRT-Auffälligkeiten der anderen Subklassen, die immerhin in bis zu 70% ebenfalls pathologische MRTs aufwiesen. Dass die Auffälligkeiten der Bildgebung kein spezifisches Charakteristikum aufwiesen, deckt sich mit der

Darstellung von Heine et al. [56], die die Bildgebung bei anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden als weitgehend unspezifisch, diskret und ohne typische Lokalisation beschreiben. In unserer Kohorte waren MRT-Auffälligkeiten deutlich häufiger als in den beschriebenen Vergleichsstudien (23-50% in [22, 53]). Das höhere Durchschnittsalter unseres IgG-positiven Kollektivs kann als Erklärung hierfür kaum dienen, da auch in Kohorten vergleichbaren Alters deutlich weniger MRT-Auffälligkeiten registriert wurden [36]. Ein weiterer Ansatz mag der Fortschritt in der Qualität der Bildgebung und auch die Erfahrung der Neuroradiologie sein, da Vergleichsstudien etwa 3 bis 5 Jahre vor unserer Analyse veröffentlicht wurden. Dezentere Veränderungen könnten mit besserer Technologie und wachsendem Bekanntheitsgrad des Syndroms besser darzustellen und einzuordnen sein. Dass in unserer Kohorte vorrangig IgG-Patienten bildgebende Pathologien aufwiesen, stützt erneut deren Spezifität; auch wenn sich weiter keine für die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis pathognomonischen MRT-Befunde finden ließen.

Wenn auch nicht signifikant, boten IgG-positive Patienten mit ca. 50% am häufigsten epileptische EEG-Aktivität und epileptische Anfälle, was ebenso als typische Manifestation des Krankheitsbildes gilt [53, 57] und somit erneut deren Spezifität bestärkt. Jeder IgG-positive Patient unserer Kohorte mit epileptischen Anfällen wies auch epileptiforme Aktivität im EEG auf, was eine deutlich höhere Sensitivität der EEG-Diagnostik bei IgG-positiven Patienten indiziert als in einem Review von Gillinder et al. berichtet: Wenn auch EEG-Pathologien allgemein bei anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden häufig seien, wurde hier nur in 13% der Fälle mit klinisch epileptischen Anfällen auch epileptische Aktivität im EEG registriert [67].

Zudem zeigten sich in der IgG-positiven Gruppe vergleichsweise deutlich höhere CRP-Werte (nicht signifikant). Eine Leukozytose im Serum trat generell selten auf, auch hier jedoch vor allem in der IgG-Gruppe. Nach unserem Kenntnisstand waren CRP- oder Leukozytenwerte bisher nicht Gegenstand der Betrachtung in der Erforschung der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis. Auch wenn sich hier keine signifikanten Häufungen zeigten, könnte eine CRP-Erhöhung durchaus für differentialdiagnostische Überlegungen interessant sein und beispielsweise bei o.g. psychiatrisch dominierten Krankheitsverläufen einen Hinweis auf eine neurologisch-somatische Erkrankung geben.

Dass insbesondere IgG-positive Patienten ein Symptombild passend zu einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis boten, kann auch daraus abgeleitet werden, dass jeder IgG-positive Patient unserer Kohorte im Erkrankungsverlauf eine immunsuppressive Therapie erhielt. Auch dies wies statistische Signifikanz auf im Vergleich zu anderen Subklassen, bei denen diese Therapie nur in etwa der Hälfte der Fälle gewählt wurde. Dies kann sicherlich nicht als diagnostisches Kriterium einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gewertet werden, wie von Zuliani et al. [9] postuliert, da zum einen ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen der Autoimmunerkrankungen wie etwa ein ZNS-Lymphom von einer immunsuppressiven Therapie profitiert, und zum anderen ein Nichtansprechen auf eine immunsuppressive Erstlinientherapie bei anti-NMDA-Rezeptor Antikörper

Enzephalitiden häufig beobachtet wird [68]. Dass IgG-positive Patienten signifikant häufiger einer immunsuppressiven Therapie zugeführt wurden, kann aber als Ausdruck einer passenderen klinischen Manifestation dieser Patienten gewertet werden, die Behandler zur Wahl dieser Therapieform leiteten. Kritisch könnte jedoch auch hier hinterfragt werden, ob IgA-/IgM-Antikörper in unserer Kohorte als nachrangig relevant eingeschätzt wurden, sich die immunsuppressive Therapie daher weniger aufdrängte und therapeutische Optionen nicht eingeleitet bzw. verpasst wurden.

4.2. IgM-positive anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis und weitere Bedeutung von IgA- und IgM-Antikörpern

IgA- und IgM-Antikörper als nachrangig relevant einzuschätzen muss jedoch nach unserer Datenlage kritisch gesehen werden: Einige unserer Analysen implizieren eine hohe pathogenetische Relevanz von IgA- und IgM-Antikörpern. In der Evaluation der diagnostischen Kriterien von Graus et al. [49] konnten wir einen Fall eines IgM-positiven Patienten identifizieren, der durch entsprechende Symptompräsentation als mögliche anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis diagnostiziert werden konnte. Anhand dieser Beobachtung müssen wir der zuletzt wiederholt ausgesprochenen Empfehlung, solitär IgG-Antikörper zur Diagnostik von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden zu verwenden [19, 47], widersprechen. Dass auch Subklassen abseits von IgG ursächlich für eine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis sein können, wurde bereits 2013 von Choe et al. [45] im Fall eines IgM-positiven Patienten mit bipolarer Störung gezeigt, der von einer immunsuppressiven Therapie profitierte. Im Falle unseres IgM-positiven Patienten mit möglicher anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis wurde aufgrund einer konkomitanten schweren Infektion auf eine immunsuppressive Therapie verzichtet, sodass nicht evaluiert werden kann, ob er hiervon profitiert hätte. Die Spezifität von IgA- und IgM-Antikörpern in der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis unterliegt unbestritten derer von IgG, wie die oben diskutierten Ergebnisse zur Prädominanz von IgG und der Nachweis von IgA und IgM bei neuropsychologischen /-psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollen darlegen [39, 40]. Unsere Daten zeigen dennoch das Vorkommen von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden ohne IgG-Nachweis, was bislang wiederholt bestritten wurde [43, 50]. Folglich muss auch den Antikörperklassen IgA und IgM entsprechende Aufmerksamkeit gewidmet werden, um solche Einzelfälle atypischer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden nicht zu übersehen und therapeutische Optionen nicht zu verpassen.

Unabhängig vom Vorliegen einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zeigen unsere Daten darüber hinaus, dass Patienten mit IgA- und IgM-Antikörpern schwere klinische Syndrome bieten können, was die Relevanz dieser Antikörperklassen weiter verdeutlicht:

So präsentierten mehr als die Hälfte der IgA- und IgM-positiven Patienten Verlangsamungsmuster im EEG, wie sie auch häufig bei der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis beschrieben sind [53,

57, 68]. Jeder vierte bis fünfte dieser Patienten zeigte darüber hinaus epilepsietypische Potenziale im EEG oder gar einen elektroenzephalographisch nachgewiesenen Status epilepticus; ein Drittel der Patienten bot klinisch epileptische Anfälle. Das häufige Auftreten EEG-diagnostischer und klinischer epileptischer Aktivität bei IgA- und IgM-positiven Patienten bestärkt die klinische Relevanz dieser Antikörperklassen und muss Anlass für weitere Studien zur Einordnung dieser Antikörper bieten. Deutlicher wird dies noch in der Analyse, dass jeder Patient unabhängig der Ig-Subklasse, der epilepsietypische Potenziale im EEG zeigte (IgA n=1; IgG n=7; IgM n=2), irgendwann im Verlauf einen Status epilepticus präsentierte (einer davon non-convulsiv). Dies ist in Hinblick auf die Therapie von großer Relevanz: Es ist bekannt, dass epileptische Anfälle bei anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden häufig therapierefraktär auf gängige Antiepileptika sind, ein non-convulsiver Status in diesem Rahmen vereinzelt Monate anhalten kann und daher oft ein intensivmedizinisches Monitoring vonnöten ist [27, 28, 69, 70]. Wichtig in der Therapie scheint die Kombination aus antikonvulsiver Medikation und Immuntherapie zu sein, um schneller und häufiger eine Anfallsfreiheit zu erreichen und das Risiko einer persistierenden Epilepsie zu minimieren [71]. Unsere Arbeit legt die Möglichkeit von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden mit IgA- oder IgM-Antikörpern dar, sodass epilepsietypische Potentiale auch bei diesen Patienten frühzeitig ernst genommen werden sollten. Die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie zusätzlich zur antiepileptischen Therapie kann gegebenenfalls auch in diesen Fällen einen komplikationsträchtigen Verlauf wie einen Status epilepticus vermeiden.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die klinische Relevanz von IgA- und IgM-Antikörpern fand sich in unserer Analyse hinsichtlich des Auftretens von autonomer Dysfunktion oder Atemdepression, was als zentrales diagnostisches Kriterium einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gilt und daher auch im diagnostischen Panel nach Graus et al. [49] als eines von 6 Hauptkriterien aufgeführt wurde. Auch in unserem Patientenkollektiv wurden Störungen verschiedenster Organsysteme mit z.T. akut lebensbedrohlichen kardialen Entgleisungen und Reanimationsbedürftigkeit beobachtet. Auch wenn die Hälfte dieser Fälle unserer Patientenkohorte IgG-positiv war, boten immerhin zwei Patienten mit IgM- und ein IgA-positiver Patient derartige vegetative Entgleisungen in zum Teil lebensbedrohlichem Ausmaß. Dies mahnt erneut zur Beachtung auch dieser Antikörperentitäten und zur Erwägung der Differentialdiagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis auch bei Vorliegen von IgA- und IgM-Antikörpern.

Dass keiner unserer Patienten mit IgA- und IgM-Antikörpern, die psychiatrische Symptome präsentierten, die klinischen Kriterien einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis von Graus et al. [49] erfüllte, bestärkt die Annahme, diese Antikörper in Zusammenhang mit psychiatrischen Symptomen als unspezifisch zu werten; wie bereits aus o.g. Studien mit vergleichsweise hoher Prävalenz dieser Antikörper bei primär psychiatrischen Patienten abgeleitet [39].

4.3. Einordnung weiterer klinischer Befunde in Bezug auf Ig-Subklassen

Abseits der o.g. Charakteristika der verschiedenen Ig-Subklassen konnte diese Studie keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Präsentation zwischen den Antikörpersubklassen IgA, IgG und IgM nachweisen. Diese Erkenntnis zeigt, dass anhand einzelner klinischer Symptome keine sichere Vorhersage zum Antikörperstatus des Patienten möglich ist. Es verdeutlicht sich dadurch erneut, dass zur Diagnose einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis das Gesamtbild aus klinischer Manifestation und diagnostischen Befunden abseits der Antikörperdiagnostik von Bedeutung ist.

Als klassisch für die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis beschrieben sind in der Literatur beispielsweise Bewegungsstörungen, die durch ihre teils bizarre und komplexe Erscheinung schwer zu kategorisieren sind [72]. Beschrieben sind jedoch bspw. insbesondere orofaziale Dyskinesien in bis zu 90% [22, 53]. Dieses oft als spezifisch beschriebene Symptom trat in unserer Kohorte selten, jedoch bei Patienten aller Ig-Subklassen auf. Auch Hyper- und Hypokinesien, in der Literatur meist beschrieben als choreoathetotische Bewegungsmuster, Rigidität und Myoklonien [22, 27, 53], traten bei unseren Patienten seltener und ohne Tendenz zu einer spezifischen Ig-Subklasse auf. Paresen hingegen waren bislang allenfalls bekannt als Phänomen jüngerer betroffener Kinder unter 12 Jahren [68], traten in unserer Kohorte jedoch in etwa einem Drittel aller Fälle, unabhängig der Ig-Subklasse auf. Es bleibt also letztlich zu konstatieren, als dass nahezu jede Form einer Bewegungsstörung grundsätzlich bei einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zu beobachten sein kann; eine spezifische Zuordnung bestimmter Bewegungsstörungen erlauben unsere Daten jedoch nicht. Eine Korrelation der präsentierten Bewegungsstörungen mit MRT-Pathologika fällt in unserer Kohorte schwer: Es imponierte zwar in unseren Daten eine Prädominanz motorischer Auffälligkeiten in der IgA-Subgruppe, die auch mit 20% am häufigsten MRT-Alterationen im Bereich der Basalganglien boten. Die entsprechend beobachteten Bewegungsstörungen der IgA-positiven Patienten sind mit vornehmlich Paresen und unspezifischen Ataxien jedoch schwer im Rahmen der retrospektiv erhobenen Daten nur diesem Hirnareal zuzuschreiben. Bei cerebellären Pathologien gelingt dies hingegen besser: Diese wurden vornehmlich in MRTs von IgM-positiven Patienten beobachtet, die auch klinisch am häufigsten cerebelläre Bewegungsstörungen boten. In einer Studie zur Prävalenz von Autoantikörpern bei Malignom-Patienten war bei Patienten mit IgA- und/oder IgM-Antikörpern ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von cerebellärer Symptomatik beobachtet worden, jedoch war in dieser Studie keine weitere Differenzierung zwischen den beiden Antikörperklassen und auch keine bildgebende Korrelation erfolgt [29]. Somit sind weitere Studien mit großen Kohorten indiziert, um derartige Zusammenhänge zu verifizieren. Zusammenfassend ist jedoch derzeit keine bestimmte Art von Bewegungsstörungen einer spezifischen Ig-Subklasse zuzuordnen.

In der Literatur ist eine Assoziation von IgA-Antikörpern zu progredienten kognitiven Defiziten beschrieben [38]. In unserer Kohorte manifestierte sich am häufigsten bei IgA-positiven Patienten eine

Apraxie, die auch eine klinische Ausprägungsform kognitiver Defizite darstellt. Somit können unsere Daten diese Assoziation stützen. Weitere neuropsychologische Auffälligkeiten traten bei unseren IgA-positiven Patienten interessanterweise weniger häufig auf als in den Vergleichsgruppen (nicht signifikant). Diskutiert werden muss hier jedoch ein Selektionsbias, da in die Studie, die die Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und IgA-Antikörpern zuerst beschrieb [38], selektiv Patienten mit kognitiven Defiziten aufgenommen wurden. In unserer Studie liegen keine Follow-up Ergebnisse vor, so dass sich potentiell entwickelnde Symptome nicht evaluieren lassen. Eine longitudinale Studie mit einer Verlaufsbeurteilung diesbezüglich wäre sicherlich interessant. Neuropsychologische Defizite wie eine Vigilanzminderung oder mnestiche Störungen bis hin zur Amnesie werden immer wieder als typische und sehr häufig auftretende Symptome beschrieben [22, 28, 36, 53], wurden jedoch in unserer Kohorte vergleichsweise seltener und ohne signifikante Assoziation zu einer Ig-Subklasse beobachtet. Insbesondere mnestiche Defizite wurden womöglich nicht dezidiert untersucht oder sie wurden nicht explizit dokumentiert. Hinsichtlich der Diagnostik einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis lässt sich auch aus diesen Daten ableiten, dass die singuläre Präsentation neuropsychologischer Defizite keine Spezifität aufweist und nur im Zusammenhang des gesamten klinischen und diagnostischen Bildes ein Baustein zur Diagnosestellung sein kann.

Eine Prodromalphase vor Krankheitsbeginn, was bislang als häufiges Frühsymptom einer anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis beschrieben wurde (48-86% in [27, 28, 73]), war bei unseren Patienten deutlich seltener zu beobachten. Zu diskutieren ist hier sicherlich, welche Symptome als Prodromi einer Enzephalitis gewertet werden können: Niedriges Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, gastrointestinale Infekte und ein generelles Krankheitsgefühl, das an eine Grippe erinnert, wurden vielfach beschrieben [22, 28, 46]. Darüber hinaus wurden in Studien jedoch auch unspezifische Symptome wie Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen und Schwindel oder atypische Manifestationen wie Anorexie und Skotome als Prodromi gewertet [74, 75]. Das deutlich seltenere Vorkommen von Prodromi in unserem Kollektiv könnte somit an der fehlenden Dokumentation oder Beachtung unspezifischer Symptome in den Wochen vor Aufnahme liegen. Auch das höhere Alter unserer Kohorte mag eine Rolle spielen: Titulaer et al. evaluierten die klinische Präsentation von Patienten über 45 Jahren (charakterisiert als „late-onset anti-NMDA receptor encephalitis“) und konnten hier ebenso seltener Krankheitsvorläufer objektivieren (26% [36]). Wenn auch selten, waren Prodromi unserer Kohorte jedoch erneut in allen Ig-Subgruppen ohne signifikanten Unterschied zu beobachten. Die spezifische Aussagekraft dieser Krankheitsvorläufer ist somit zu diskutieren und eine nähere Definition solcher Prodromi scheint sinnvoll.

Hinsichtlich diagnostizierter Tumorleiden ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ig-Subklassen oder Assoziationen zu bestimmten Tumorentitäten darstellen: In unserer Kohorte wurden verschiedenste Neoplasien bei Patienten aller Antikörperklassen nachgewiesen. Die zuvor

beschriebene Häufigkeit paraneoplastischer Fälle von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden konnte in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden (15% vs. knapp 60% in [22]). Ein Review von Gastaldi et al. zu antikörpervermittelten Enzephalitiden [60] beschrieb insbesondere bei Kindern und Männern mit anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden eine geringere Assoziation zu Tumoren. Auch in unserer Kohorte wurden bei Männern seltener Tumore nachgewiesen, sodass wir diese Analyse stützen können. Der Fall einer IgG-positiven 14-jährigen Patientin unserer Kohorte, bei der ein Jahr nach Krankheitsausbruch ein Teratom entdeckt wurde, entsprach der klassischen Vorstellung der Enzephalitis, wie sie von Dalmau et al. [18] im Jahr 2007 zuerst beschrieben wurde. Dass eine Tumordiagnose jedoch nicht zwingend in Zusammenhang mit dem Verdacht einer Enzephalitis zu bringen ist, verdeutlicht der Fall des Patienten mit anaplastischem Astrozytom: Die klinische Präsentation des Patienten mit epileptischen Anfällen und mnestischen Störungen ist zwar grundsätzlich mit einer Enzephalitis in Einklang zu bringen, kann aber ebenso schlicht primär durch das Tumorleiden bedingt sein. Fallberichte hirneigener Tumore als Trigger einer anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis gibt es auch in großen Kohorten zur Analyse malignomassoziierter Fälle nicht [76]. Ein Drittel der Patienten unserer Kohorte erhielten kein Tumorscreening, hierunter auch IgG-positive Patienten. Es scheint, dass die detektierten Antikörper bei diesen Patienten in der Differentialdiagnostik als nachrangig eingeschätzt wurden: Nur bei einem der Patienten ohne Tumorscreening war die abschließende (Verdachts-) Diagnose der V.a. eine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis. Die tatsächliche Rate paraneoplastischer Fälle bleibt aufgrund des inkompletten Tumorscreenings letztendlich ungeklärt. Auch die prognostische Relevanz der tumorspezifischen Therapie für den Verlauf der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis kann aus unseren Analysen nicht abgeleitet werden, da in den entsprechenden Fällen keine neurologischen Follow-Up Daten nach Tumorresektion vorlagen. Vergleichsstudien zeigen jedoch, dass in paraneoplastischen Fällen einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis eine Tumorresektion ebenso wichtig und zielführend ist wie eine immunsuppressive Therapie [18, 28, 68]. Auch wenn unsere Analysen nicht die zuvor berichtete Häufigkeit paraneoplastischer Fälle stützen, so verdeutlichen sie jedoch durch den Nachweis von Malignomen bei Patienten aller Ig-Subklassen die Notwendigkeit eines Tumorscreenings, das bei V.a. eine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis unabdingbar ist und nach unserer Datenlage unabhängig von der vorliegenden Antikörperklasse durchgeführt werden sollte.

4.4. Stellenwert der Liquordiagnostik

Ein weiterer Aspekt unserer Studie war u.a. die Evaluation der Liquordiagnostik in der Differentialdiagnostik der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis. Eine Pleozytose war in allen Subgruppen gleichermaßen zu objektivieren, trat jedoch insgesamt seltener auf als in Vergleichsstudien (40% vs. 70-90% in [22, 53, 77, 78]). Auch in der Höhe der Pleozytose war kein signifikanter Unterschied zwischen den Ig-Subklassen auszumachen. Bei den Patienten mit möglicher oder definitiver anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis nach den diagnostischen Kriterien von

Graus et al. [49] konnten wir eine mäßige Sensitivität einer Pleozytose nachweisen (45%), wie sie auch bereits in einer retrospektiven Analyse von Espinola-Nadurille et al. berichtet wurde [79]: 16/29 anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis Patienten präsentierten hier einen unauffälligen Liquorbefund, was eine Verzögerung der Therapieeinleitung bedingte. Diese Beobachtung bietet Anlass zur Vorsicht bei unauffälligen Liquorbefunden, die nicht zum Verwurf des Verdachts einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis führen sollten. Dass eine Pleozytose in vergleichbarer Häufigkeit bei IgM- und IgA-positiven Patienten zu finden war, zeigt andererseits die niedrige Spezifität dieses Befundes in der Differentialdiagnostik.

Eiweißerhöhungen waren in unserer Kohorte deutlich häufiger nachzuweisen als bei anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden bislang berichtet (65-81% vs. ca. 30% in [22, 78]). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte das höhere Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs sein (IgG Mittel 43.9 Jahre; Gesamt 53.9 Jahre vs. ≤ 25 Jahre bei [22, 78]). Eine ältere und somit womöglich multimorbidere Klientel kann durch diverse Vorerkrankungen wie etwa eine Spinalkanalstenose mehrere ätiologische Differentialdiagnosen einer Liquoreiweißerhöhung mit sich bringen. Somit mag auch erklärt sein, warum ein erhöhtes Liquorprotein in allen Ig-Subklassen ohne signifikanten Unterschied zu objektivieren war. Nach den uns vorliegenden Daten kann eine Liquoreiweißerhöhung zwar gehäuft nachgewiesen werden, hat aber keine spezifische Aussagekraft zur Diagnostik einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis.

Oligoklonale Banden (OKBs) im Liquor wurden in unserer Patientengruppe deutlich häufiger nachgewiesen als in Vorberichten ($>85\%$ vs. 43-70% in [22, 53, 78]). Interessanterweise wiesen IgA- positive Patienten in unserer Studie deutlich häufiger OKBs auf als in der IgA-Vergleichskohorte von Prüss et al. (91% vs. 14% in [38]). Dies mag durch den Selektionsbias der lediglich kognitiv beeinträchtigten Patienten bei Prüss et al. erklärt sein [38]. Dass der Nachweis von OKBs ein spezifisches Diagnostikum bei der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis sei, wie in der Literatur wiederholt postuliert wurde [49, 78], kann durch unsere Daten nicht gestützt werden, da u.a. OKBs in allen Subgruppen gleichermaßen nachzuweisen waren. Andererseits verdeutlichen die vorliegenden Analysen auch hier die pathogenetische Relevanz von IgA- und IgM-Antikörpern, sodass solche Liquorbefunde ernst genommen werden und zu weiterer Diagnostik führen sollten.

Unsere Daten weisen nach Anwendung der Kriterien von Graus et al. [49] eine höhere Sensitivität der Antikörperdiagnostik im Serum auf als im Liquor, was sich zumindest mit einzelnen Berichten in der Literatur deckt [80]. In Studien, die konträr hierzu eine höhere Sensitivität der Liquordiagnostik berichteten, wurden isoliert seropositive Befunde als höchstwahrscheinlich falsch positiv oder nicht assoziiert mit einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis gewertet [19, 47, 52, 81]. Dem müssen wir entschieden entgegenreten: 3 rein seropositive IgG-Patienten unserer Klientel erfüllten die Kriterien einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis nach Graus et al. [49]. Insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung kann die Liquordiagnostik aufgrund gewebegebundener Antikörper

negativ ausfallen [82], sodass nach unserer Erfahrung bei fortbestehendem Verdacht ein wiederholtes Testen durchgeführt werden sollte.

In unserer Studie wurde unabhängig von der Titerhöhe das Auftreten von Antikörpern als positiv gewertet. Unsere Beobachtung, dass fulminante Krankheitsverläufe mit sehr hohen Antikörpertitern in initialen Testungen oft nur geringe Titer von 1:10 zeigten, bestätigt aus unserer Sicht die Relevanz auch solcher Titerhöhen und unterstreicht die Bedeutung von wiederholten Antikörpertestungen im Krankheitsverlauf.

Zusammenfassend lässt sich hier also konstatieren, dass pathologische Liquorbefunde häufig, aber unspezifisch sind und daher in der Differentialdiagnostik nur eingeschränkten Nutzen aufweisen. Negative Liquortestungen sollten hingegen nicht zum Verwurf der Verdachtsdiagnose führen. Nach unseren Daten sollten auch rein seropositive Befunde in niedrigen Titern als relevant eingeschätzt werden und durch Verlaufstestung validiert werden.

4.5. Weitere Studienergebnisse

Hinsichtlich der Demographie lässt sich in unserer Kohorte die zuvor beschriebene Prädominanz junger Frauen bei Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitiden nicht in vorbeschriebenem Ausmaß [22, 68] bestätigen. Die Patienten, die nach Graus et al. [49] mit einer möglichen bzw. definitiven anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis in unserer Studie diagnostiziert werden konnten, waren mehrheitlich männlich (55%). Dies ist insbesondere interessant in Hinblick auf die Tatsache, dass vornehmlich Männer auch atypische Krankheitsverläufe präsentieren [36, 83]. Auch das Durchschnittsalter dieser Patienten war deutlich höher (34.4 ± 18.6 J) als in bisher berichteten Kohorten [27, 53]. Diese Ergebnisse entsprechen eher Veröffentlichungen von Miya et al. [35] und Irani et al. [53], die die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis anhand retrospektiver Patientenanalysen als Erkrankung beider Geschlechter und aller Altersgruppen beschreiben. Auch Titulaer et al. beobachteten in der „late-onset anti-NMDA receptor encephalitis“ der >45-Jährigen einen höheren Männeranteil [36], was durch unsere Daten gestützt wird.

Dass die Mehrheit unserer Patienten, die klinisch epileptische Anfälle präsentierten, männlich waren, deckt sich mit der bisher veröffentlichten Datenlage, die epileptische Anfälle insbesondere als Initialsymptom von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden bei Männern beschreibt [74]. Dies sollte in der Differentialdiagnostik unklarer epileptischer Anfälle, insbesondere männlicher Patienten unbedingt bedacht werden. Die für die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis als typisch beschriebene Delta-Brush-Aktivität [57] fand sich in unseren vorliegenden EEG-Aufzeichnungen nicht. Daher können wir diesbezüglich keine spezifische pathologische Bedeutung für eine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis belegen.

Die Tatsache, dass unser IgM-positiver Patient mit möglicher anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis zudem an einer Multiplen Sklerose litt, stützt das Konzept des Overlaps

demyelinisierender Erkrankungen mit anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden, bis dato insbesondere beschrieben bei NMO, ADEM und MOG-assoziiertes Myelitis [84, 85]. Entsprechende Grunderkrankungen sollten daher nicht zum Verwurf der Verdachtsdiagnose einer konkurrierenden autoimmunen Enzephalitis führen, insbesondere beim Auftreten atypischer Symptome demyelinisierender Erkrankungen wie etwa epileptische Anfälle in unserem Kasus.

Einen Ausblick für zukünftige Forschung sollte abschließend die Tatsache sein, dass 3% der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negativen Patienten unserer Kohorte, bei denen auch kein alternativer Antikörper nachgewiesen und keine andere abschließende Diagnose gestellt wurde ($n = 6/183$), nach Graus et al. [49] die Diagnose einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erfüllen würden. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Cyril et al. [86], die intensivmedizinisch behandelte Patienten unter der Verdachtsdiagnose einer Autoimmunenzephalitis auf Antikörper untersuchten und bei 2% (25/1227 Patienten) der Patienten mit passender Symptomatik keine Antikörper nachweisen konnten. Dies lässt vermuten, dass noch weitere, derzeit schlicht noch ungekannte Antikörper Enzephalitiden auslösen können, die sich ähnlich einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis darstellen können.

Eine Limitierung unserer Studie ist sicherlich die retrospektive Analyse unserer Daten, die nicht immer vollständig waren sowie die Tatsache, dass unterschiedliche Untersucher die Befunde dokumentierten und diese somit einer nicht standardisierten Wertung unterlagen. Zudem war durch die vergleichsweise geringe Fallzahl mit $n=39$ teilweise keine Signifikanz der dargestellten Ergebnisse zu erreichen. Auch, dass nicht zu allen Patienten Follow-Up-Daten vorhanden waren, beschränkt die Aussagekraft der Analysen dieser Studie. Wie oben genannt, waren unsere Antikörpernachweise zudem nicht wie gefordert validiert, sodass der Nachweis letztlich kritisch zu bewerten ist. Für eine detailliertere, validere Subgruppenanalyse bedarf es weitere (prospektive) Studien mit größeren Fallzahlen und gesichertem Antikörperstatus.

5. Zusammenfassung

Die anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis ist eine antikörpervermittelte Enzephalitis, im Rahmen derer es v.a. bei jungen Frauen zu einem Symptomkomplex aus psychiatrischen Auffälligkeiten, epileptischen Anfällen und Bewegungsstörungen sowie Autonomiestörungen kommt. Insbesondere bei Männern und älteren Patienten kann die Erkrankung hingegen auch atypisch verlaufen.

Zur Diagnosestellung gilt bislang der Nachweis von Antikörpern der Klasse IgG gegen die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors als pathognomonisch, nachdem andere Antikörpersubklassen vermehrt bei anderweitig neurologisch Erkrankten und Gesunden nachgewiesen wurden. Es wurde aber auch über anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden mit Antikörpern abseits des IgG berichtet. Die Studienlage zur Reliabilität des Nachweises anderer Antikörper (IgA, IgM) ist inkongruent. Durch ein diagnostisches Panel von Graus et al. [49] sollte die allgemeine Diagnosestellung für eine anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis erleichtert werden. Mit diesem Panel war es auch ohne validierten Antikörpernachweis möglich, zumindest die Diagnose einer „wahrscheinlichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis“ zu stellen.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Relevanz und klinischen Unterschiede der verschiedenen anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpersubklassen weiter einzuordnen und die Validität der o.g. Kriterien von Graus et al. [49] zu prüfen.

Es wurden retrospektive Daten von 413 Patienten erhoben, die zwischen März 2010 bis November 2014 in der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität auf anti-NMDA-Rezeptor Antikörper getestet wurden. Es fanden sich hierunter 39 Patienten mit Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern in Serum und/oder Liquor (15 IgG-, 11 IgA- und 13 IgM-positiv), die anhand klinischer und diagnostischer Befunde verglichen wurden.

Die Analyse ergab, dass IgG-positive Patienten signifikant häufiger die klinischen Kriterien einer (wahrscheinlichen) anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis nach Graus et al. [49] erfüllten. Insbesondere Auffälligkeiten in der Bildgebung und die Entwicklung psychiatrischer Symptome zeigten eine signifikante Assoziation zu IgG-positiven Patienten. Wir identifizierten jedoch auch einen IgM-positiven Patienten mit einer möglichen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis (entsprechend den Kriterien von Graus), sodass dem wissenschaftlichen Konsens, ausschließlich IgG-Antikörper zur Diagnostik von anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitiden zu werten, widersprochen werden muss.

Die pathogenetische Relevanz von IgA- und IgM-Antikörpern ergibt sich auch aus der Beobachtung, dass in keiner der weiteren untersuchten Kriterien, wie etwa der Entwicklung epileptischer Anfälle,

Bewegungsstörungen oder autonomer Entgleisungen, signifikante Unterschiede zwischen den Subklassen zu verzeichnen waren. Einige Patienten mit IgA-/IgM-Antikörpern würden atypischen Formen einer anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis [27] entsprechen und zeigten in Einzelfällen ein Ansprechen auf Steroide. Der Nachweis von IgA- und IgM-Antikörpern sollte somit nicht als irrelevant erachtet werden und ihre Bedeutung muss in künftigen Studien weiter evaluiert werden.

Eine weitere wichtige Beobachtung unserer Studie ist die Tatsache, dass jeder Patient unserer Kohorte mit epileptiformer Aktivität im EEG, unabhängig der Ig-Subklasse, im Verlauf einen (z.T. nonkonvulsiven) Status epilepticus entwickelte. Dies verdeutlicht die Dringlichkeit, bei derartigen EEG-Befunden frühzeitig eine antikonvulsive und immunsuppressive Therapie einzuleiten. Wir identifizierten Patienten mit (wahrscheinlicher) anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis, die unauffällige Befunde in Liquor oder Bildgebung aufwiesen, sodass dies nicht zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose führen sollte.

Die von Graus et al. [49] postulierten Kriterien helfen bei der Diagnostik der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis, auch bei unklarem Antikörperstatus. Die Diagnosestellung bleibt jedoch weiterhin eine Einzelfallentscheidung, die in Zusammenschau von klinischer Präsentation und diagnostischer Befunde individuell evaluiert werden sollte. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Psychiatrie und Neurologie ist gefragt, um die Gefahr einer Fehldiagnose, insbesondere bei Patienten mit initial psychiatrischer Klinik, zu verhindern und durch frühzeitige Erkennung eine neurologische Dekompensation zu vermeiden.

Anhang

In allen folgenden Tabellen bezieht sich „x (= von y)“ jeweils auf den Anteil der *vorliegenden* Befunde (bspw. nur von 8 IgA-positiven Patienten CRP-Werte vorliegend). „% der Kategorie“ bezieht sich auf das dargestellte Kriterium (bspw. sind 27,8% aller Patienten mit CRP-Erhöhung IgA-positiv).

Tabelle 6a: Laborchemische Befunde (CRP = C-reaktives Protein, OKB = oligoklonale Banden)

BLUTWERTE	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
CRP ≥ 0,5 mg/dl	5 (von 8)	62,5	27,8	7 (von 13)	53,8	38,9	6 (von 12)	50	33,3	0,908
Leukozyten ≥ 10 G/l	0 (von 9)	0	0	3 (von 13)	23,1	60	2 (von 12)	16,7	40	0,398

LIQUORDIAGNOSTIK	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Pathologische Liquorwerte	10 (von 11)	90,9	30,3	12 (von 14)	85,7	36,4	11 (von 13)	84,6	33,3	1,000
Pleozytose	5	45,5	31,3	6	42,9	37,5	5 (von 12)	41,7	31,3	1,000
Eiweißerhöhung	9	81,8	34,6	9	64,3	34,6	8 (von 12)	66,7	30,8	0,665
OKBs	10	90,9	38,5	7 (von 8)	87,5	26,9	9 (von 12)	75	34,6	0,709

Tabelle 6b: Bildgebung

BILDGEBUNG	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
MRT Pathologien	7 (von 10)	70	23,3	15 (von 15)	100	50	8 (von 12)	66,7	26,7	0,031
Temporal	5	50	33,3	4	26,7	26,7	6	50	40	0,443
Kortikal	2	20	28,6	2	13,3	28,6	3	25	42,9	0,869
Cerebellum	1	10	20	2	13,3	40	2	16,7	40	1,000
Hirnstamm	0	0	0	3	20	75	1	8,3	25	0,432
Basalganglien	2	20	50	1	6,7	25	1	8,3	25	0,659
Kontrastmittel- Aufnahme	0 (von 3)	0	0	4 (von 9)	44,4	100	0 (von 7)	0	0	0,117
Weitere ¹	0	0	0	5	33,3	100	0	0	0	0,015

¹umfasst unspezifische Läsionen im Marklager, dem Rückenmark, subkortikale Mikroblutungen und generalisierte Hirnatrophie.

Tabelle 6c: EEG-Diagnostik

EEG-DIAGNOSTIK	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
EEG Auffälligkeiten	3 (von 4)	75	15	11 (von 13)	84,6	55	6 (von 10)	60	30	0,517
Enzephalopathie	3	75	16,7	10	76,9	55,6	5	50	27,8	0,413
Verlangsamungen	3	75	15	11	84,6	55	6	60	30	0,517
Epilepsietypische Potentiale	1	25	10	7	53,8	70	2	20	20	0,244
Status epilepticus	1	25	10	7	53,8	70	2	20	20	0,244

Tabelle 6d: Klinische Symptome

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Epileptische Anfälle	3 (von 11)	27,3	21,4	7 (von 15)	46,7	50	4 (von 13)	30,8	28,6	0,540
Generalisiert	3	27,3	37,5	4	26,7	50	1	7,7	12,5	0,418
Fokal	1	8,1	25	1	6,7	25	2	15,4	50	0,817
Weitere²	0	0	0	3	25	75	1	7,7	25	0,431

²umfasst berichtete, nur von Dritten beobachtete Anfälle, die nicht weiter zugeordnet werden konnten.

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Bewegungsstörungen	9 (von 11)	81,8	36	10 (von 15)	66,7	40	6 (von 13)	46,2	24	0,218
Hyperkinetisch	1	9,1	25	2	13,3	50	1	7,7	25	1,000
Hypokinätisch	0	0	0	2	13,3	100	0	0	0	0,321
Paresen	4	36,4	30,8	5	33,3	38,5	4	30,8	30,8	1,000
Cerebellär	2	18,2	20	3	20	30	5	38,5	50	0,472
Weitere³	4	36,4	66,7	1	6,7	16,7	1	7,7	16,7	0,103

³umfasst Feinmotorikstörungen, sensible Ataxie, Tremor und unspezifische Gangstörungen.

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Neuropsychologische Symptome	7 (von 11)	63,6	25	11 (von 15)	73,3	39,3	10 (von 13)	76,9	35,7	0,819
Vigilanzminderung	2	18,2	28,6	3	20	42,9	2	15,4	28,6	1,000
Verwirrtheit	1	9,1	14,3	5	33,3	71,4	1	7,7	14,3	0,214
Gedächtnisstörung	4	36,4	26,7	6	40	40	5	38,5	33,3	1,000
Orientierungsverlust	2	18,2	25	2	13,3	25	4	30,8	50	0,543
Apraxie	3	27,3	60	1	6,7	20	1	7,7	20	0,345
Fortschreitende kognitive Defizite	1	9,1	16,7	2	13,3	33,3	3	23,1	50	0,742
Weitere ⁴	3	27,3	21,4	7	46,7	50	4	30,8	28,6	0,540

⁴Pathologische MoCA-Tests ohne weitere Spezifizierung

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Psychiatrische Plus-Symptome	2 (von 11)	18,2	13,3	9 (von 15)	60	60	4 (von 13)	30,8	26,7	0,084
Halluzinationen	0	0	0	4	26,7	80	1	7,7	20	0,193
Psychose	0	0	0	3	20	75	1	7,7	25	0,431
Aggression	1	9,1	16,7	4	26,7	66,7	1	7,7	16,7	0,400
Suizidalität	1	9,1	33,3	1	6,7	33,3	1	7,7	33,3	1,000
Angststörung	1	9,1	16,7	4	26,7	66,7	1	7,7	16,7	0,400

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Affektstörungen	0 (von 11)	0	0	9 (von 15)	60	81,8	2 (von 13)	15,4	18,2	0,001
Depression	0	0	0	6	40	85,7	1	7,7	14,3	0,018
Manie	0	0	0	2	13,3	100	0	0	0	0,321
Andere ⁵	0	0	0	2	13,3	66,7	1	7,7	33,3	0,765

⁵umfasst Persönlichkeitsstörungen und psychomotorische Verlangsamung

SYMPTOME	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Prodromi	1 (von 11)	9,1	16,7	2 (von 15)	13,3	33,3	3 (von 13)	23,1	50	0,742
Tumor	1	9,1	16,7	3	20	50	2	15,4	33,3	0,862
Autonome Instabilität	1	9,1	16,7	3	20	50	2	15,4	33,3	0,862

Tabelle 6c: Therapie

THERAPIE	IgA (n=)	% von IgA	% der Kategorie	IgG (n=)	% von IgG	% der Kategorie	IgM (n=)	% von IgM	% der Kategorie	p-Wert
Immunsuppressive Therapie	6 (von 11)	54.5	22,2	15 (von 15)	100	55,6	6 (von 13)	46,2	22,2	0,001
Kortikosteroide	6	54.5	24	14	93.3	56	5	38.5	20	0,005
Immunglobuline	1	9.1	16.7	5	33.3	83.3	0	0	0	0,034
Plasmapherese	3	27.3	30	6	40	60	1	7.7	10	0,153
Rituximab	2	18.2	20	8	53.3	80	0	0	0	0,003
Azathioprin	1	9.1	50	1	6.7	50	0	0	0	0,737
Weitere*	0	0	0	1	6.7	33	2	15.4	66.7	0,616
Keine immunsuressive Therapie**	5	45.5	41.7	0	0	0	7	53.8	58.3	0,001

*Interferone, Dimethylfumarat ** Antibiotika, antivirale und antiepileptische Therapie.

Tabelle 7: Antikörper-negative Patienten mit wahrscheinlicher, seronegativer Enzephalitis nach Kriterien von Graus et al. [49]

(m = männlich, w = weiblich, OKB = Oligoklonale Banden)

Geschlecht, Alter	Symptome	EEG Pathologien	Liquor Pathologien	Verlauf
W, 66J	Kognitive Defizite, Ataxie, Hemiparese, fragliche Krampfanfälle, Vigilanzminderung	Enzephalopathie	Pleozytose	Kein Ansprechen auf antivirale, antibiotische oder immunsuppressive Therapie. Palliative Behandlung.
M, 48J	Kognitive Defizite, Parese, Aphasie, Vigilanzminderung (Krankheitsverlauf seit 2 Jahren)	-	Pleozytose, OKBs	Ansprechen auf Therapie mit Kortikosteroiden, residuelle kognitive Defizite + entzündlicher Liquor.
W, 65J	Paroxysmale Anfälle geprägt von Verwirrung, Bewusstlosigkeit, Aphasie, Psychosen	-	Pleozytose	Kein Ansprechen auf antivirale, antibiotische oder immunsuppressive Therapie.
M, 55J	Halluzinationen, Psychosen, Tremor, Myoklonien, fragliche Krampfanfälle, autonome Instabilität	Enzephalopathie	Pleozytose	Rasches Ansprechen auf Therapie mit Kortikosteroiden.
W, 62J	Verwirrtheit, Aphasie, initiale Parese, später gesteigerter Muskeltonus, Grand-Mal-Anfall, autonome Instabilität	Enzephalopathie	-	Ansprechen auf Immunsuppressive Therapie. MAK-Antikörper detektiert: Mögliche Hashimoto-Enzephalopathie.
M, 26J	Psychose, fraglicher Krampfanfall, gesteigerter Muskeltonus, Vigilanzminderung	Enzephalopathie	-	Kein Ansprechen auf antivirale und immunsuppressive Therapie. Ausgedehnte Defekte der Basalganglien als möglicher Hinweis auf hypoxischen metabolischen Schaden bei mitochondrialer Erkrankung.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *S1-Leitlinie „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“* (Stand: September 2012). 28.05.2020]; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-120.html>.
2. Calahan, S., *Brain on Fire*. Free Press, 2012.
3. Tuzun, E. and J. Dalmau, *Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment*. *Neurologist*, 2007. **13**(5): p. 261-71.
4. Brierley JB, C.J., Hierons R, et al, *Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas*. *Brain*, 1960. **83**: p. 357–368.
5. Corsellis, J.A., G.J. Goldberg, and A.R. Norton, "*Limbic encephalitis*" and its association with carcinoma. *Brain*, 1968. **91**(3): p. 481-96.
6. Bakheit, A.M., P.G. Kennedy, and P.O. Behan, *Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990. **53**(12): p. 1084-8.
7. Alamowitch, S., et al., *Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features*. *Brain*, 1997. **120** (Pt 6): p. 923-8.
8. Lovblad, K.O., et al., *Autoantibodies in neurological paraneoplastic diseases*. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985), 1994. **145**(3): p. 3-7.
9. Zuliani, L., et al., *Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. **83**(6): p. 638-45.
10. Darnell, R.B. and J.B. Posner, *Paraneoplastic syndromes involving the nervous system*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(16): p. 1543-54.
11. Gultekin, S.H., et al., *Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients*. *Brain*, 2000. **123** (Pt 7): p. 1481-94.
12. Graus, F., et al., *Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(8): p. 2866-72.
13. Vincent, A., et al., *Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 3): p. 701-12.
14. Graus, F. and A. Saiz, [*Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome*]. *Neurologia*, 2005. **20**(1): p. 24-30.
15. Lancaster, E., E. Martinez-Hernandez, and J. Dalmau, *Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins*. *Neurology*, 2011. **77**(2): p. 179-89.
16. Ances, B.M., et al., *Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates*. *Brain*, 2005. **128**(Pt 8): p. 1764-77.
17. Lai, M., et al., *AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location*. *Ann Neurol*, 2009. **65**(4): p. 424-34.

18. Dalmau, J., et al., *Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma*. Ann Neurol, 2007. **61**(1): p. 25-36.
19. Leypoldt, F., T. Armangue, and J. Dalmau, *Autoimmune encephalopathies*. Ann N Y Acad Sci, 2015. **1338**: p. 94-114.
20. Moscato, E.H., et al., *Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. Ann Neurol, 2014. **76**(1): p. 108-19.
21. Vitaliani, R., et al., *Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma*. Ann Neurol, 2005. **58**(4): p. 594-604.
22. Dalmau, J., et al., *Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies*. Lancet Neurol, 2008. **7**(12): p. 1091-8.
23. Mori, H. and M. Mishina, *Structure and function of the NMDA receptor channel*. Neuropharmacology, 1995. **34**(10): p. 1219-37.
24. Hughes, E.G., et al., *Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis*. J Neurosci, 2010. **30**(17): p. 5866-75.
25. Bondy, S.C. and D.K. Lee, *Oxidative stress induced by glutamate receptor agonists*. Brain Res, 1993. **610**(2): p. 229-33.
26. Gunduz-Bruce, H., *The acute effects of NMDA antagonism: from the rodent to the human brain*. Brain Res Rev, 2009. **60**(2): p. 279-86.
27. Dalmau, J., et al., *Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(1): p. 63-74.
28. Lazar-Molnar, E. and A.E. Tebo, *Autoimmune NMDA receptor encephalitis*. Clin Chim Acta, 2015. **438**: p. 90-7.
29. Finke, C., et al., *High prevalence of neuronal surface autoantibodies associated with cognitive deficits in cancer patients*. J Neurol, 2017. **264**(9): p. 1968-1977.
30. Gianani, R. and N. Sarvetnick, *Viruses, cytokines, antigens, and autoimmunity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(6): p. 2257-9.
31. Ramanathan, S., et al., *Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(5): p. 722-30.
32. Leypoldt, F., et al., *Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report*. Neurology, 2013. **81**(18): p. 1637-9.
33. Lipton, S.A., *NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine*. Neuron, 2006. **50**(1): p. 9-11.
34. Suhs, K.W., et al., *Heterogeneity of clinical features and corresponding antibodies in seven patients with anti-NMDA receptor encephalitis*. Exp Ther Med, 2015. **10**(4): p. 1283-1292.
35. Miya, K., Y. Takahashi, and H. Mori, *Anti-NMDAR autoimmune encephalitis*. Brain Dev, 2014. **36**(8): p. 645-52.
36. Titulaer, M.J., et al., *Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis*. Neurology, 2013. **81**(12): p. 1058-63.
37. Pruss, H., et al., *N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis*. Ann Neurol, 2012. **72**(6): p. 902-11.
38. Pruss, H., et al., *IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment*. Neurology, 2012. **78**(22): p. 1743-53.
39. Steiner, J., et al., *Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from*

- N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(3): p. 271-8.
40. Busse, S., et al., *Seroprevalence of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014. **264**(6): p. 545-50.
 41. Hammer, C., et al., *Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity*. Mol Psychiatry, 2014. **19**(10): p. 1143-9.
 42. Kayser, M.S. and J. Dalmau, *Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis*. Schizophr Res, 2014.
 43. Lancaster, E., et al., *Immunoglobulin G antibodies to the N-Methyl-D-aspartate receptor are distinct from immunoglobulin A and immunoglobulin M responses*. Ann Neurol, 2015. **77**(1): p. 183.
 44. Pollak, T.A., et al., *Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis*. Psychol Med, 2014. **44**(12): p. 2475-87.
 45. Choe, C.U., et al., *A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder*. Psychiatry Res, 2013. **208**(2): p. 194-6.
 46. Peery, H.E., et al., *Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(12): p. 863-72.
 47. Hara, M., et al., *Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor*. Neurology, 2018. **90**(16): p. e1386-e1394.
 48. Gastaldi, M., et al., *Pitfalls in the detection of N-methyl-d-aspartate-receptor (NMDA-R) antibodies*. Clin Biochem, 2016.
 49. Graus, F., et al., *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis*. Lancet Neurol, 2016. **15**(4): p. 391-404.
 50. Komorowski, L., et al., *Letter to the editor re: "Pitfalls in the detection of N-methyl-d-aspartate-receptor (NMDA-R) antibodies" accurate evaluation of anti-NMDA-R cell-based assay avoids reporting of false positive results*. Clin Biochem, 2016.
 51. Dahm, L., et al., *Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease*. Ann Neurol, 2014. **76**(1): p. 82-94.
 52. Gresa-Arribas, N., et al., *Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study*. Lancet Neurol, 2014. **13**(2): p. 167-77.
 53. Irani, S.R., et al., *N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes*. Brain, 2010. **133**(Pt 6): p. 1655-67.
 54. AG, E.M.D. *Autoantikörper gegen NMDAR, AMPAR, GABAR, LGII, CASPR2*. 01.06.2020]; Available from: <https://www.euroimmun.de/produkte/indikationen/autoantikrper-diagnostik/neurology/autoimmune-enzephalitis/aak-gegen-nmdar.html>.
 55. Institut für Laboratoriumsmedizin, K.U.M. *Verfahrensliste*. 01.06.2020]; Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer->

Laboratoriumsmedizin/download/de/untersuchungsverfahren/Verfahrensliste.pdf

56. Heine, J., et al., *Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function*. Neuroscience, 2015. **309**: p. 68-83.
57. Schmitt, S.E., et al., *Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis*. Neurology, 2012. **79**(11): p. 1094-100.
58. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
59. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(4): p. 695-9.
60. Gastaldi, M., A. Thouin, and A. Vincent, *Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies*. Neurotherapeutics, 2016. **13**(1): p. 147-62.
61. Dalmau, J., et al., *An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models*. Lancet Neurol, 2019. **18**(11): p. 1045-1057.
62. Pearlman, D.M. and S. Najjar, *Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder*. Schizophr Res, 2014. **157**(1-3): p. 249-58.
63. Kaneko, A., et al., *Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis*. J Neurol, 2018.
64. Heekin, R.D., et al., *Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Patient with Previous Psychosis and Neurological Abnormalities: A Diagnostic Challenge*. Case Rep Psychiatry, 2015. **2015**: p. 253891.
65. Suzuki, Y., et al., *[Case report of anti-NMDA receptor encephalitis suspected of schizophrenia]*. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2009. **111**(12): p. 1479-84.
66. Kayser, M.S., et al., *Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis*. JAMA Neurol, 2013. **70**(9): p. 1133-9.
67. Gillinder, L., et al., *EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review*. Seizure, 2019. **65**: p. 20-24.
68. Titulaer, M.J., et al., *Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study*. Lancet Neurol, 2013. **12**(2): p. 157-65.
69. Freund, B. and E.K. Ritzl, *A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis*. J Neuroimmunol, 2019. **332**: p. 64-68.
70. Johnson, N., et al., *Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus*. Neurology, 2010. **75**(16): p. 1480-2.
71. de Bruijn, M., et al., *Evaluation of seizure treatment in anti-LGII, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis*. Neurology, 2019.
72. Varley, J.A., et al., *The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(6): p. 724-726.

73. Joubert, B. and J. Honnorat, *Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. **1848**(10 Pt B): p. 2665-76.
74. Viacoz, A., et al., *Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis*. *Neurology*, 2014. **82**(7): p. 556-63.
75. Barry, H., et al., *Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment*. *BJPsych Bull*, 2015. **39**(1): p. 19-23.
76. Bost, C., et al., *Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies*. *J Neurol*, 2018. **265**(10): p. 2190-2200.
77. Pruss, H., et al., *Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin*. *Neurology*, 2010. **75**(19): p. 1735-9.
78. Malter, M.P., C.E. Elger, and R. Surges, *Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis*. *Seizure*, 2013. **22**(2): p. 136-40.
79. Espinola-Nadurille, M., et al., *Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018. **76**(1): p. 2-5.
80. Irani, S.R., et al., *Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms*. *Ann Neurol*, 2014. **76**(2): p. 168-84.
81. Guasp, M., et al., *Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. **7**(2).
82. Castillo-Gomez, E., et al., *The brain as immunoprecipitator of serum autoantibodies against N-Methyl-D-aspartate receptor subunit NR1*. *Ann Neurol*, 2016. **79**(1): p. 144-51.
83. Titulaer, M.J. and J. Dalmau, *Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men*. *Neurology*, 2014. **82**(7): p. 550-1.
84. Taraschenko, O. and R. Zabad, *Overlapping demyelinating syndrome and anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with seizures*. *Epilepsy Behav Rep*, 2019. **12**: p. 100338.
85. Titulaer, M.J., et al., *Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. *Ann Neurol*, 2014. **75**(3): p. 411-28.
86. Cyril, A.C., et al., *Autoimmune encephalitis: Clinical diagnosis versus antibody confirmation*. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015. **18**(4): p. 408-11.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antikörper-vermittelte ZNS-Erkrankungen (aus: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1-Leitlinie „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“ (Stand: September 2012)[1])	7
Abbildung 2: a) Testkohorte von 413 Patienten.....	19
Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Immunglobulinsubklassen in Prozent	20
Abbildung 4: Anwendung diagnostischer Kriterien nach Graus et al. [49]	28
Tabelle 1: Klassifikation der bildgebenden Auffälligkeiten in Anlehnung an Heine et al. [56].....	14
Tabelle 2: Klassifikation von EEG Auffälligkeiten in Anlehnung an Schmitt et al. [57].....	15
Tabelle 3: Verteilung der Antikörperklassen nach diagnostischen Kriterien.....	29
Tabelle 4: Diagnosen anti-NMDA-Rezeptor Antikörper negativer Patienten	36
Tabelle 5: Detektierte Antikörper abseits von anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern	38
Tabelle 6a-e: Subgruppenanalyse.....	52
Tabelle 7: Antikörper-negative Patienten mit wahrscheinlicher, seronegativer Enzephalitis nach Kriterien von Graus et al. [49].....	56

Abkürzungsverzeichnis

CBA	-	Cell-based Assay
CRP	-	C-reaktives Protein
(c)CT	-	(cerebrale) Computertomographie
EEG	-	Elektroenzephalogramm
MMST	-	Mini Mental State Test
MoCA	-	Montreal Cognitive Assessment
(c)MRT	-	(cerebrale) Magnetresonanztomographie
NMDA	-	N-Methyl-D-Aspartat
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
VGKC	-	voltage gated potassium channel-complex (Spannungsabhängiger Kalium-Kanal)

Eidesstattliche Erklärung

Scherzer, Anna-Lisa

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Retrospektive Analyse der klinischen Präsentation und Antikörperdiagnostik der anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.03.2021

Ort, Datum

Anna-Lisa Scherzer

Unterschrift Doktorandin/Doktorand