Universität Ulm
Klinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Albert C. Ludolph

Untersuchung zur Immunpathologie und Diagnosestellung von LGI1- und NMDAR-AK-positiven Autoimmunencephalitiden anhand der detaillierten Analyse der Liquorbefunde

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Marc Dürr
Geboren in Laupheim
2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. J. Lewerenz
2. Berichterstatter: Prof. S. Stenger
Tag der Promotion: 13.01.2023

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Dürr M, Nissen G, Sühs K-W, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, Hartung H-P, Friese M A, Kaufmann M, Malter M P, Madlener M, Thaler F S, Kümpfel T, Senel M, Häusler M G, Schneider H, Bergh F T, Kellinghaus C, Zettl U K, Wandinger K-P, Melzer N, Gross C C, Lange P, Dreyhaupt J, Tumani H, Leypoldt F, Lewerenz J: CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody–Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflam* 8: S. e1086 (2021).

DOI: 10.1212/NXI.0000000000001086.

Rechtevermerk zum Urheberecht:

Veröffentlicht unter CC BY-NC-ND 4.0 (Creative Commons — Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International — CC BY-NC-ND 4.0). Copyright © 2021 The Author(s). Nachnutzung im Rahmen der Autorenrechte.

Inhaltsverzeichnis:

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS: III

1. Einleitung 1

1.1. Grundlagen der Liquoranalytik zur Diagnose entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems 3

1.1.1. Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion 4

1.1.2. Quantifizierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion 5

1.1.3. Evaluation einer Immunglobulinsynthese 5

1.2. Autoimmunenzephalitiden - Ein Überblick 10

1.3. Autoimmunenzephalitiden - Pathophysiologische Grundlagen 11

1.4. Autoimmunenzephalitiden - Antikörpernachweis 13

1.5. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis 14

1.6. Anti-LGI1-Enzephalitis 21

1.7. Zielsetzung und Fragestellung 25

2. MATERIAL UND METHODEN 27

2.1. Prozess der Studiendatenerhebung 27

2.1.1. Das GENERATE-Register 27

2.1.2. Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien: 28

2.1.3. Erhebung der Studiendaten, sowie Festlegung der Normwerte 29

2.2. Nachuntersuchung der Liquorproben - Quantifizierung von erregerspezifischen Liquor/Serum-AK-Indizes. 37

2.3. Statistische Verfahren 39

2.4. Ethikantrag 40

3. ERGEBNISSE 41

3.1. Auswahlprozess des Studienkollektivs 41

3.2. Können Assoziationen zwischen den Nicht-Liquordaten gefunden werden? 51

3.3. Wie sehen die typischen Liquorbefundmuster bei Patienten mit einer akuten unbehandelten NMDAR-AE oder LGI1-AE aus? 60

3.4. Können Assoziationen zwischen den Liquordaten gefunden werden? 66

3.5. Können Assoziationen zwischen den Liquordaten und den Nicht-Liquordaten gefunden werden? 71

4. DISKUSSION 84

5. ZUSAMMENFASSUNG: 93

6. LITERATURVERZEICHNIS: 95

ANHANG: 110

DANKSAGUNG: 124

LEBENSLAUF: 125

Abkürzungsverzeichnis:

-	negativ
+	positiv
ADAM	*A disintegrin and metalloproteinase*
AE/AEs	Autoimmunenzephalitis/Autoimmunenzephalitiden
AK	Antikörper
Alb	Albumin
AMPAR	α-*amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid receptor* = Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsäure-Rezeptor
ANNA 1	Anti-neuronale nukleäre AK Typ 1
AQP4	Aquaporin-4
AT	Anderer Tumor
CASPR2	Contactin assoziiertes Protein 2
CXCL-13	CXC-Motif-Chemokin 13
DD	Differentialdiagnose
DGLN	Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik
DPPX	Dipeptidyl-peptidase-like protein-6.
EEG	Elektroenzephalogramm
ETPs	epilepsietypische Potentiale
FBDS	*Faciobrachial dystonic seizures* =faciobrachiale dystone Anfälle
FLAIR	*Fluid attenuated inversion recovery* = flüssigkeitsabgeschwächte Inversionswiederherstellung
GABA	*γ-amino-butyric acid* = Gamma(γ)-Aminobuttersäure
GENERATE	**Ge**rman **Ne**twork for **R**esearch on **A**u**t**oimmune **E**ncephalitis
GlyR	Glycin-Rezeptor
HSE	Herpes simplex-Enzephalitis
HSV	Herpes simplex-Virus
Ig	Immunglobulin
Ig_{IF}	relative intrathekal synthetisierte Fraktion $= \left[1 - \frac{Q_{Lim(Ig)}}{Q_{Ig}}\right] \times 100\ [\%]$

IgLON5 IgLON family member 5.

IQA Interquartilsabstand

IS Intrathekale Immunglobulinsynthese

LE Limbische Enzephalitis

LGI1 Leucine-rich glioma inactivated Protein 1

Ln natürlicher Logarithmus

LP Liquorpunktion

m männlich

mGluR metabotroper Glutamatrezeptor

ml/min Milliliter pro Minute

MOG Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

mRS modifiziete Rankin-Skala

MRT Magnetresonanztomographie

MRZ Masern (M), Röteln (R) und Varizellen-Zoster

MS Multiple Sklerose

NMDAR N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

o.g. oben genannt

OKB Oligoklonale Banden

ØT/OT kein Tumor/Ovarialteratom

PCR polymerase chain reaction
= Polymerase-Kettenreaktion

PERM *Progressive encephalomyelitis with rigidity and* myoclonus
= Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus

PET Positronen-Emissions-Tomographie

PS Paroxysmale Schwindelanfälle

Q Quotient

Q_{Alb} Liquor/Serum-Albuminquotient
$=\frac{\mathrm{Albumin(Liquor)}}{\mathrm{Albumin(Serum)}}$

Q_{Alb} (Alter) altersspezifischer Referenzwert des Liquor/Serum-Albuminquotienten
$= 4 + \left(\frac{\mathrm{Alter}}{15}\right) \times 10^{-3}$

Q_{Alb_korr} alterskorrigierte Albuminquotient
$= \frac{Q_{Alb}}{Q_{Alb_Alter}} = \frac{Q_{Alb}}{4+\left(\frac{\mathrm{Alter}}{15}\right)}$

REM *Rapid eye movement*

	= schnelle Augenbewegung
SA	Standardabweichung
SCLC	*Small cell lung cancer*
	= kleinzelliges Bronchialkarzinom
UKSH	Universitätsklinik Schleswig-Holstein
VGKC	*voltage-gated potassium channels*
	= spannungsabhängige Kaliumkanäle
vs.	versus
VZV	Varizella zoster-Virus
w	weiblich.
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZZ	Zellzahl

1. **Einleitung**

Eine Enzephalitis ist ein entzündlicher Zustand des Gehirns, der verschiedenste Ursachen haben und sich mit mannigfaltigen Symptomen präsentieren kann [185]. Die häufigste und wahrscheinlich bisher am besten erforschte Ätiologie ist die erregerbedingte Enzephalitis [4, 59, 185]. Die häufigsten Erreger sind dabei mit absteigender Häufigkeit das Herpes simplex-Virus (HSV), das Variella zoster-Virus (VZV) und das Mycobacterium tuberculosis [59].

Gegenstand aktueller Forschung ist jedoch vor allem der Formenkreis der Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern (AK) gegen neuronale Oberflächenproteine, die durch eine Vielzahl an Neubeschreibungen im letzten Jahrzehnt stark an Bedeutung gewonnen haben [95, 97]. Viele dieser Erkrankungen wurden in der Vergangenheit als idiopathisch oder von unbestimmter viraler Herkunft betrachtet und erhielten beschreibende Namen wie z.B. hyperkinetische Enzephalitis lethargica [32, 54, 97] oder Post-Herpes simplex-Enzephalitis [5, 178]. Als neue Krankheitsentität unterscheiden sich die „neuen“ Autoimmunenzephalitiden in mehreren Punkten von den „klassischen“ paraneoplastischen Enzephalitiden. Die „klassischen“ paraneoplastischen Enzephalitiden gehen typsicherweise mit einer Neoplasie einher und sind mit onkoneuronalen AK assoziiert, die sich gegen intrazelluläre Antigene richten [95, 191]. Der Nachweis von onkoneuronale AK ist aufgrund der häufigen Assoziation mit aggressiven Tumoren, zytotoxischen T-Zell-Mechanismen [19, 95, 97] und irreversibler neuronaler Degeneration [19, 95, 97] mit einer schlechten Prognose verbunden [95, 97, 191]. Als gut charakterisiertes „klassisches“ paraneoplastisches Syndrom ist an dieser Stelle beispielsweise die Anti-Hu assoziierte Enzephalitis (= anti-neuronale nukleäre Antikörper Typ 1, ANNA 1) zu nennen, die in 95% der Fälle mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC, *small cell lung cancer*) assoziiert ist [1, 62]. Die „neuen“ Autoimmunenzephalitiden dagegen können mit oder ohne Neoplasie auftreten und sind typischerweise mit AK assoziiert, die sich gegen diverse neuronale Oberflächenantigene, meist Kanal- oder Rezeptorproteine, richten [95, 191]. Autoimmunenzephalitiden mit AK gegen neuronalen Oberflächenproteine sollen in der folgenden Arbeit zur Vereinfachung als ***Autoimmunenzephalitiden* (AEs)** bezeichnet werden. Erfreulicherweise lassen sich die Erkrankungen aus diesem noch recht jungen Formenkreis - im Gegensatz zu den „klassischen“ paraneoplastischen Enzephalitiden - bei richtiger und schneller Diagnose sehr gut mit Immunsuppressiva kausal behandeln [95, 97, 105, 179, 191].

Enzephalitiden betreffen Patienten jeden Alters und stellen eine erhebliche Belastung für Patienten, deren Familien und die Gesellschaft dar [189]. Schätzungen zu Folge liegt die jährliche Inzidenz aller Arten von Enzephalitiden bei ungefähr 5 bis 8 pro 100.000 Menschen [60, 86], wobei nur in ca. 40% der Fälle eine Identifizierung eines auslösendes Erregers gelingt [59]. Differentialdiagnostisch in den Vordergrund getreten sind hier in den letzten Jahren vor allem die AEs. Diese sind in ca. 10-20% der Fälle für bislang ungeklärten Enzephalitiden verantwortlich [59, 63]. Eine aktuelle epidemiologische Studie [44] zeigt, dass die Inzidenz und Prävalenz von AEs ungefähr vergleichbar ist mit der infektiöser Enzephalitiden. Diese Studie [44] zeigte eine jährliche Inzidenz von 0,8 pro 100.000 für AEs und 1,0 pro 100.000 für erregerbedingte Enzephalitiden. Wenn man bedenkt, dass AEs vor einem Jahrzehnt noch quasi unbekannt waren, kann davon ausgegangen werden, dass eine relevante Dunkelziffer besteht und die exakte Zahl an AEs tatsächlich deutlich höher liegt als bislang angenommen. AEs sollten daher immer als wichtige Differentialdiagnose (DD) bei jeder Form von Enzephalitis, auch den infektiösen Enzephalitiden, gelten (Tab. A1, Anhang) [4, 54, 135].

AEs müssen jedoch nicht nur bei Verdacht auf das Vorliegen einer Enzephalitis differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, sondern auch bei Krankheitsbildern aus dem neuropsychiatrischen Formenkreis. AEs haben ein breites klinisches Spektrum und können mit ihrer vielgestaltigen Präsentation insbesondere eine unklare akute Psychose im jungen Alter (drogeninduziert oder auch im Sinne einer Schizophrenie) und eine unklare Demenz im höheren Alter imitieren [23, 100] und betreffen damit sowohl das Arbeitsfeld von Neurologen als auch Psychiatern (Tab. A1, Anhang). Damit stellen AEs eine komplexe DD dar und die Anforderungen an eine korrekte Diagnosestellung sind hoch. Eine Sicherung der Diagnose erfolgte bisher über den Nachweis spezifischer AK, die diese Krankheit charakterisieren. Die Antikörpertestung selbst muss in Speziallaboren durchgeführt werden und dauert in der Regel mehrere Tage, wenn nicht sogar Wochen, und kann damit die Diagnosestellung erheblich verzögern [20]. Dabei gilt zu bedenken, dass vielen Patienten trotz guter Behandelbarkeit und guter Prognose milde Defizite verbleiben. Diese scheinen umso geringer zu sein, je frühzeitiger mit einer passenden Therapie begonnen wird [179]. Eine frühzeitige Diagnose und ein frühzeitiger Therapiebeginn sind daher entscheidend. Um eine Diagnose frühzeitig stellen zu können, wurden erstmals 2016 von Graus et al. [63] Konsensus-Kriterien (Tab. 1) vorgeschlagen, die bereits ohne

Kenntnis der Ergebnisse der Antikörpertestung, sondern allein auf Grundlage der klinischen Präsentation, der Ergebnissen der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Elektroenzephalographie (EEG) eine Einschätzung erlauben, ob eine AE vermutet werden muss. Parameter, die in diesen Diagnosekriterien bisher nur eine untergeordnete Rolle spielen, sind die Liquorbefundparameter. So hat bisher nur das Vorliegen einer Pleozytose zur Diagnose einer möglichen AE (Tab. 1) bzw. das Vorhandensein einer Pleozytose und/oder oligoklonaler Banden (OKB) im Liquor zur Diagnose einer wahrscheinlichen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR)-AE (Tab. 4) Eingang in die von Graus et al. [63] vorgeschlagenen Kriterien gefunden.

Tabelle 1: Darstellung der Diagnosekriterien einer möglichen AE (nach Graus et al. [63]). AE: Autoimmunenzephalitis. MRT: Magnetresonanztomographie FLAIR: fluid attenuated inversion recovery. (*) Ein veränderter Geisteszustand ist definiert als Bewusstseinsveränderung, Lethargie oder Persönlichkeitsveränderung.

Mögliche Autoimmunenzephalitis
Bei Erfüllung aller drei folgender Diagnosekriterien ist eine AE anzunehmen
1. Subakuter Beginn (rasch progredient in weniger als 3 Monaten) mit Gedächtnisstörungen, psychiatrischen Symptomen oder veränderter Geisteszustand (*).
2. Mindestens einer der folgenden Kriterien: ○ Neue fokale ZNS-Symptome ○ ***Liquorpleozytose*** ○ Nicht erklärbare Krampfanfälle ○ MRT-Befund, der auf eine Enzephalitis schließen lässt (Hyperintensitäten in T2-FLAIR-Sequenzen die uni- oder bilateral auf die mesialen Temporallappen begrenzt sind [limbische Enzephalitis] oder multifokale Hyperintensitäten, die die graue und/oder weiße Substanz betreffen und zu einer Demyelinisierung oder Entzündung passen.
3. Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen.

Insgesamt stellt die Erforschung und zunehmende Beschreibung der AEs eine der herausragenden Erfolgsgeschichten der Neurologie im letzten Jahrzehnt dar [105]. Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über die AEs haben zu einem Paradigmenwechsel in der Diagnose und Therapie potenziell tödlicher, zuvor unbekannter oder falsch charakterisierter Erkrankungen geführt [105].

1.1. Grundlagen der Liquoranalytik zur Diagnose entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Die Analyse des Liquor cerebrospinalis ist ein essenzieller Bestandteil in der Diagnostik vieler neurologischer Erkrankungen, insbesondere in der DD entzündlicher Prozesse des zentralen Nervensystems (ZNS) [130]. Allgemein zeigen entzündliche Prozesse des ZNS oft eine Pleozytose, definiert als Zellzahlerhöhung >4 Zellen/µl, eine Schrankenfunktionsstörung, definiert als Erhöhung des alterskorrigierten Albuminquotienten (Kap. 1.1.2.), und/oder eine humorale Immunreaktion in Form einer intrathe-

kalen Immunglobulinsynthese (IS) (Kap. 1.1.3.) [140]. Die Zellzahlerhöhung ist dabei der sensitivste Akuitätsparameter [172]. Einzeln sind diese Parameter zwar unspezifisch, in ihrer Konstellation hingegen führen sie bei vielen entzündlichen ZNS-Prozessen zu einem typischen Befundmuster und liefern damit wichtige Hinweise für die Diagnosestellung bzw. erleichtern die DD [142, 147, 155, 184, 199] (Tab. A2, Anhang). Insgesamt liegt es daher nahe, dass auch bei den AEs und deren Subtypen eine spezifische Befundkonstellation gefunden werden kann.

Zum Verständnis der Liquoranalytik, wie auch zur korrekten Interpretation der in einem Liquorbefund enthaltenen Liquorparameter ist die Kenntnis einiger grundlegender Konzepte der Liquorphysiologie wie dem Konzept der „Blut-Liquor-Schrankenfunktion“ (Kap. 1.1.1. & 1.1.2.) und der IS (Kap. 1.1.3.), die zum größten Teil auf den Arbeiten von Hansotto Reiber [141, 142, 144, 147–149, 151–153, 155] basieren, Voraussetzung.

1.1.1. Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Bei der „Blut-Liquor-Schranke“ handelt es sich im Gegensatz zur Blut-Hirn-Schranke nicht um eine Schranke im morphologischen Sinn, sondern um eine dynamische Funktion, die die Summe von multiplen Einflüssen auf die Proteinpassage aus dem Blut in den Liquor beschreibt [149]. Es sollte daher genau genommen von einer Blut-Liquor-Schrankenfunktion gesprochen werden [149], wobei zwischen dem proteinarmen Liquor und dem proteinreichen Plasma ein nicht-lineares Fließgleichgewicht, mathematisch als hyperbolische Funktion beschreibbar [152], besteht [142, 149]. Als Haupteinflussgröße auf dieses Fließgleichgewicht, sowohl im physiologischen als auch im pathologischen Liquor, gilt der Liquorfluss bzw. die Liquorflussgeschwindigkeit [148, 149, 151]. Die Liquorflussgeschwindigkeit selbst ist altersabhängig und erreicht im Alter von 4 Monaten, nach Ausreifung der Arachnoidalzotten, ihr Maximum mit 0,4 ml/min [119, 149]. Mit zunehmendem Alter nimmt der Fluss dann wieder ab und erreicht im jungen Erwachsenenalter eine Flussgeschwindigkeit von 0,3 ml/min [119, 149].

Bei intakter Schrankenfunktion finden sich kaum hochmolekularen Proteinmoleküle im Liquor und Albumin tritt nur in geringem Maß durch die Blut-Liquor-Schranke [141, 151]. Zellen, wie auch Leukozyten, können praktisch nicht übertreten, weshalb der physiologische Liquor zellarm ist [141].

1.1.2. Quantifizierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Als generell akzeptiertes Beurteilungsmaß zur Quantifizierung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion hat sich der Liquor/Serum-Albuminquotient (Q_{Alb}) etabliert [2, 149]. Dabei stellt Albumin, ein Protein das ausschließlich in der Leber - und damit nicht intrathekal - synthetisiert wird, einen idealen Marker dar, um die Passage bzw. eine Passagestörung zwischen dem Serum und dem lumbalen Liquor, also die Blut-Liquor-Schrankenfunktion, zu charakterisieren [2, 149]. Die Bestimmung des Gesamtproteins als Maß für die Schrankenfunktion dagegen ist von geringer Sensitivität und Spezifität und spielt deswegen in der modernen Liquordiagnostik nur noch eine untergeordnete Rolle [92, 157, 173]. Empirisch lässt sich die Blut-Liquor-Schrankenfunktion durch das Verhältnis der Proteinkonzentrationen zwischen dem lumbalem Liquor und dem Serum (venösem Blut) in Form des Q_{Alb} beschreiben [2]:

$$\mathbf{Q_{Alb}} = \frac{\mathbf{Albumin(Liquor)}}{\mathbf{Albumin(Serum)}}$$

Entsprechend den bereits dargestellten Zusammenhängen zwischen der Liquorflussgeschwindigkeit und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion ist das Verhältnis von Liquor- zu Serum-Albumin deutlich altersabhängig. Der altersabhängige obere Grenzwert für den Q_{Alb} lassen sich ab einem Alter von 5 Jahren durch folgende mathematische Funktion berechnen [46, 155]:

$$\mathbf{Q_{Alb}\,(Alter)} = 4 + \left(\frac{\mathbf{Alter}}{15}\right) \times 10^{-3}$$

Vergleicht man nun den individuell berechneten Q_{Alb} mit dem altersspezifischen oberen Grenzwert (Q_{Alb} (Alter)), lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob eine Schrankenfunktionsstörung vorliegt oder nicht. Für $Q_{Alb} > Q_{Alb}$ (Alter) liegt eine Schrankenfunktionsstörung vor, für $Q_{Alb} \leq Q_{Alb}$ (Alter) dagegen nicht [144].

1.1.3. Evaluation einer Immunglobulinsynthese

Das Konzept der Blut-Liquor-Schrankenfunktion erlaubt eine Aussage darüber, woher eine erhöhte Proteinkonzentration im Speziellen von Immunglobulinen (Ig) im Liquor stammt. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die Erhöhung allein durch eine Schrankenfunktionsstörung mit erhöhtem Übertritt von hochmolekularen Proteinen (primär bedingt durch längere Diffusionszeiten bei vermindertem Liquorfluss) verursacht wird [142, 147–149, 151]. Zum anderen ist es möglich, dass die Erhöhung durch eine intrathekale humorale Immunreaktion mit lokaler IS der Ig-Klassen IgG, IgA und/oder IgM, nach intrathekaler Einwanderung von B-Zellen, bedingt ist [142, 147]. Daneben ist auch eine Mischform denkbar.

Die Identifizierung der pathologischen, rein aus dem Intrathekalraum bzw. ZNS stammenden Ig-Fraktion, die einen Immunprozess im ZNS beweist [199], gelingt quantitativ mittels der Reiber-Formeln (Kap. 1.1.3.1.) und/oder qualitativ mittels Bestimmung der OKB (Kap. 1.1.3.2.).

1.1.3.1. Quantitativer Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese: Reiber-Formeln und Reiber-Diagramme

Das heute im deutschsprachigen Raum übliche Berechnungsverfahren zur quantitativen Bestimmung der IS von IgG, IgA und IgM beruht auf empirisch bestimmten Formeln, die 1987 erstmals durch Hansotto Reiber [153] veröffentlicht wurden. Die Formeln, die auf gut belegten Theorien von Liquorfluss und Liquorproduktion beruhen [149, 152], beschreiben einen nicht-linearen hyperbolischen Zusammenhang zwischen den Liquor/Serum-Immunglobulinquotienten (Q_{IgG}/ Q_{IgA}/ Q_{IgM}) und dem Q_{Alb}. Weitere Auswertungsverfahren, die dagegen auf einem linearen Zusammenhang beruhen, wie die Tourtelotte-Formel [182], der Delpech-Lichtblau-Quotient [42] oder der IgG-Index nach Link und Tibbling [109] sind aufgrund höherer falsch-positiver Ergebnisse [142] heute im deutschsprachigen Raum nicht mehr üblich, finden jedoch in angloamerikanischen Ländern durchaus noch Verwendung.

Die allgemeine hyperbolische Funktion, die die Beziehung zwischen den Ig-Quotienten (Q_{IgG},/Q_{IgA}/Q_{IgM}) und dem Q_{Alb} beschreibt, lautet wie folgt [149, 152, 153, 155]:

$$\mathbf{Q_{Ig} = \frac{a}{b}\sqrt{(Q_{Alb})^2 + b^2 - c}}$$

Die hyperbolischen Funktionen mit den zugehörigen Funktionsparameter a/b, b² und c, die einen Referenzbereich charakterisieren, wurden durch Reiber mittels großer Datensätze empirisch bestimmt, wobei mehr als 4000 Referenzpatienten ohne Hinweise auf eine IS (keine oligoklonalen Banden, QIgA<QIgG, QIgM≤QIgA) untersucht wurden (Abb. A1, Anhang) [149, 153]. Zur Detektion einer definitiven intrathekalen Synthese wird in dieser Arbeit Q_{Lim} als oberer Grenzwert des Normbereichs verwendet. Q_{Lim} (=Q_{mean} +3-fache Standardabweichung, SA) ist die obere Diskriminierungskurve des Referenzbereichs und der für die Diagnostik von Einzelpatienten übliche Grenzkurve [144, 145, 157]. Für Q_{Lim} der jeweiligen Ig-Klassen gelten die nachfolgenden mathematische Formeln und Funktionsparameter (=„Reiber-Formeln“) [149, 152, 153, 155]:

$$\mathbf{Q_{Lim}(IgG)} = \mathbf{0,93}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{6} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{1,7} \times \mathbf{10^{-3}}$$
$$\mathbf{Q_{Lim}(IgA)} = \mathbf{0,77}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{23} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{3,1} \times \mathbf{10^{-3}}$$
$$\mathbf{Q_{Lim}(IgM)} = \mathbf{0,67}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{120} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{7,1} \times \mathbf{10^{-3}}$$

Liegen die Werte für die Ig-Quotienten ($Q_{IgG}/Q_{IgA}/Q_{IgM}$) oberhalb der Diskriminierungslinien (Q_{Lim} (Ig)) und damit außerhalb des Referenzbereichs (Q_{mean} ±3SA) spricht dies mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit für eine IS [150, 187]. Die obere Diskriminierungslinie (Q_{Lim}) ist dabei so gestaltet, dass die Wahrscheinlichkeit für eine falsch-positive intrathekale Synthese unter 0,5% liegt [150, 199] (Abb. A1, Anhang). Das Ausmaß der minimal als gegeben anzunehmenden IS ist als relative intrathekal synthetisierte Fraktion Ig_{IF} (in %) nach nachfolgender Formel berechenbar [155]:

$$\mathbf{Ig_{IF}} = \left[\mathbf{1} - \frac{\mathbf{Q_{Lim}(Ig)}}{\mathbf{Q_{Ig}}}\right] \times \mathbf{100}\ [\%]$$

Eine lokale IS wird angenommen für eine relative intrathekale synthetisierte Fraktion (Ig_{IF}) >0% [142]. Aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaft von Q_{Lim} gilt zu beachten, dass die relative intrathekal synthetisierte Fraktion Ig_{IF} nur die sicher anzunehmende Fraktion darstellt und die reale Ig_{IF} höher ausfallen kann.

Die graphische Darstellung der Reiber-Formeln erfolgt mit Hilfe den sogenannten Liquor/Serum-Quotientendiagrammen, die nach ihrem Erstbeschreiber auch „Reiber-Diagramme“ oder „Reiber-Schemata“ genannt werden. In diesen ist es nun auf einen Blick möglich zu differenzieren, ob eine Schrankenfunktionsstörung, eine lokale IS oder eine Mischform vorliegt (Abb. 1).

Abschließend ist die Tatsache hervorzuheben, dass bei einem entzündlichen Prozess im Liquor der im Serum für systemische Infektionen typische Antikörperklassen-Switch von IgM zu IgG nicht beobachtet werden kann [142, 147]. Eine Unterscheidung zwischen einer akuten und chronischen Infektion ist anhand der Ig-Klassen im Liquor daher nicht möglich [142, 147]. Stattdessen ergeben sich durch die IS der drei Ig-Klassen krankheitstypische Befundmuster, die in Zusammenschau mit den anderen Liquorparametern eine hohe differentialdiagnostische Relevanz haben [142]. Anhand des Vorherrschens und der unterschiedlichen Höhen der relativen Ig_{IF} der einzelnen Ig-Klassen ergeben sich eine Ein-, Zwei- bzw. Drei-Klassen-Reaktion mit IgG- bzw. IgA- oder IgM-Dominanz als typisches Befundmuster (Tab. A2, Anhang) [142, 147, 155, 199].

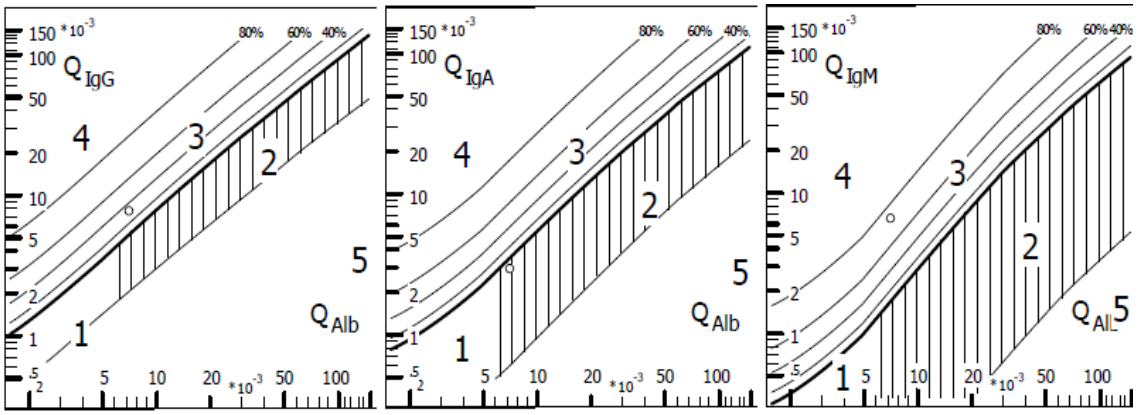

Abbildung 1: Exemplarische Darstellung der Reiberdiagramme / Quotientendiagramme für IgG, IgA und IgM (Konstruktion in CSF Statistics Tool auf Grundlage von [141, 142, 147–149]). Zur Konstruktion der doppelt logarithmischen Reiber-Diagramme werden die Liquor-/Serum-Immunglobulinquotienten (Q_{IgG} / Q_{IgA} / Q_{IgM}) in einem Diagramm auf der y-Achse gegen den zugehörigen Albuminquotienten (Q_{Alb}) (x-Achse) aufgetragen. Die oberen fettgedruckten, diagonal verlaufenden Linien repräsentieren die hyperbolischen oberen Diskriminierungskurven = Q_{Lim} (Q_{Mean} + 3-fache Standardabweichung). Ein Datenpunkt auf Q_{Lim} entspricht dabei einer relativen Synthese (Ig_{IF}) von 0%. Bei Datenpunkten oberhalb von Q_{Lim} kann von einer intrathekalen Immunglobulinsynthese ausgegangen werden. Die dünnen 20%- bis 80%-Linien oberhalb von Q_{Lim} spiegeln die relativen Syntheseraten (Ig_{IF} in%) wider und lassen sich hier direkt ablesen. Die unterhalb von Q_{Lim} liegende horizontale Kurve entspricht der unteren Diskriminierungskurve Q_{Low} (Q_{Mean} – 3-fache Standardabweichung). Die Grenze des Referenzbereichs für den Albuminquotienten (Q_{Alb} (Alter)), als Maßzahl für die But-Liquor-Schrankenfunktion, ist altersabhängig und hier für einen 35-jährigen Patienten mit Q_{Alb} (35) =7,2 x 10^{-3} als vertikale Linie dargestellt. Punkte die rechts davon zu liegen kommen, zeigen eine Schrankenstörung an. Insgesamt können fünf Bereiche im Diagramm unterschieden werden:

1	Normalbefund
2	reine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (= reduzierter Liquorfluss), keine intrathekale Immunglobulinsynthese.
3	Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion + intrathekale Immunglobulinsynthese.
4	reine intrathekale Immunglobulinsynthese, bei intakter Blut-Liquor-Schrankenfunktion
5	Methodikfehler

Ig: Immunglobulin; Q_{Ig}: Quotient der Immunglobulinklassen. Q_{Lim}: obere Referenzgrenze. Q_{Alb}: Albuminquotient. Ig_{IF}: intrathekale Fraktion. Q_{Alb} (Alter): altesadjustierter Referenzwert für den Albuminquotient.

1.1.3.2. Qualitativer Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese: oligoklonale Banden

OKB treten unspezifisch sowohl bei (sub)akuten-, wie auch chronisch-entzündlichen Prozessen des ZNS als Korrelat einer oligoklonalen Expansion AK produzierender B-Zellen im Liquorkompartiment auf [199]. Im Vergleich zur quantitativen Bestimmung der IS mittels der Quotientendiagramme, die sich auf rein statistisch definierte Referenzbereiche beziehen, ist der qualitative Nachweis liquorspezifischer OKBs sehr viel empfindlicher. So reichen schon eine Ig_{IF} von 0,5-3% an IgG aus, um OKBs zu detektieren [130, 173]. Ein gut erforschtes Beispiel für die Unterschiede in der Sensitivität beider Methoden ist die Bestimmung der IS bei Multipler Sklerose (MS) [130, 173]. Bei MS werden nur in 75% der Fälle eine IgG_{IF} >0% berechnet, jedoch können gleichzeitig in bis zu 98% der Fälle OKBs nachgewiesen werden [130, 173]. Die Bestimmung der OKBs erfolgt mit Hilfe isoelektrischer Fokussierung, wobei sich liquorspezifische OKBs als gegenüber dem Serum zusätzliche Banden darstellen [51, 142].

Nach internationalem Konsens [51] lassen sich so fünf Bandenmuster bzw. Reaktionstypen unterscheiden. Als oligoklonal und damit pathologisch gilt, wenn mindestens zwei Banden im Liquor aber nicht im Serum darstellbar sind (Bandenmuster Typ 2 und Typ 3) [2, 51]. Ein großer Nachteil der oligoklonalen Bandenbestimmung ist jedoch, dass die Bestimmung in der Routinediagnostik ausschließlich für IgG, nicht jedoch für IgA oder IgM angewendet wird bzw. angewendet werden kann (ist zwar technisch möglich, aber von geringer Sensitivität) [155–157, 168]. Aufgrund dessen und der Tatsache, dass die Bandenbestimmung rein qualitativer Natur ist und damit keine Aussage über die Synthesemenge möglich ist, lassen sich im Gegensatz zur quantitativen Berechnung der IS keine krankheitsspezifischen Reaktionstypen und Dominanzmuster abgrenzen. Das alleinige Auftreten von oligoklonalem IgG ist daher diagnostisch eher unspezifisch und sollte immer in Zusammenschau mit den anderen Liquorparametern bewertet werden [156].

1.1.3.3. Die MRZ-Reaktion:

Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS, wie exemplarisch der MS [41, 111, 143], kann mit hoher Häufigkeit eine polyspezifische IS von IgG-AK für Masern (M), Röteln (R) und/oder Varizellen-Zoster (Z) nachgewiesen werden [156]. Die genaue Ursache für diese, auch als klassische MRZ-Reaktion bezeichnete, polyspezifische IS ist nicht bekannt [156]. Es gilt jedoch als gesichert, dass trotz nachweisbarer AK bei keinem der betreffenden Patienten eine intrathekale Virusproduktion (Antigennachweis mittels PCR) oder eine entsprechende Enzephalitis vorangegangenen war [21]. Der Nachweis der Antikörperproduktion selbst erfolgt in Form der sogenannten Antikörperindices (AIs, vgl. zur Berechnung Kap. 2.2.), wobei ein AI>1,4 als pathologisch gilt [147, 154]. Eine MRZ-Reaktion wiederum gilt als positiv, wenn eine erregerspezifische IgG-Synthese mit zwei der drei viralen Erregern durch erhöhte AIs nachgewiesen werden kann [83, 184]. Interessanterweise konnte in einer Untersuchung von Jarius et al. [83] eine positive MRZ-Reaktion bei 78% der MS-Patienten nachgewiesen werden, wohingegen diese bei anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen, darunter der Neurosyphilis und der Neuroborreliose, in weniger als 5% der Fälle gezeigt werden konnte. Damit stellt die MRZ-Reaktion, die schätzungsweise weniger als 2% der Gesamtmenge an Liquor-IgG ausmacht [143, 147], zum jetzigen Forschungszeitpunkt den spezifischsten Laborbefund bei der MS dar und ist damit dem Nachweis einer IS für IgG (in Form von OKBs oder berechnet als quantitative IS) dahingehend

überlegen, als dass eine IS für IgG unspezifisch sowohl bei autoimmunologischen und erregerbedingten entzündlichen ZNS-Erkrankungen auftreten kann [75, 83, 157, 184].

1.2. Autoimmunenzephalitiden - Ein Überblick

Beginnend mit dem Jahr 2007, als der NMDAR als Antikörperzielstruktur bei der Anti-NMDAR-AE (zur Vereinfachung nachfolgend nur noch NMDAR-AE genannt) identifiziert werden konnte [39], wurden bis heute jährlich ungefähr ein bis zwei weitere neue Oberflächenantigene mit assoziiertem neurologischen Syndrom beschrieben [105]. Bisher wurden mehr als 10 dieser AE-Subtypen definierenden Autoantikörper von zwei unabhängigen Laboren bestätigt und gelten als gesichert (Tab. A3, Anhang) [15, 34, 37, 104, 105].

Die dabei mit Abstand am häufigsten Auftretenden AEs sind die NMDAR-AE mit mehr als 1500 und die AE mit AK gegen Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1-AE) mit mehr als 400 beschriebenen Fällen weltweit. Andere AEs sind dagegen eher selten, wobei hier pro Unterform meist weniger als 100 Fälle weltweit beschrieben worden sind (Tab. A3, Anhang).

Insgesamt typisch für die meisten AEs ist die rasche Entwicklung und das Fortschreiten der Symptome innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen [105]. Typische Symptome sind Veränderungen der Stimmung und des Verhaltens, Schlaf- und Gedächtnisstörungen, sowie psychotische Störungen, Vigilanzminderungen und epileptische Anfälle [37, 105]. Die Differentialdiagnostik gestaltet sich häufig schwierig, jedoch kann das Vorherrschen von bestimmten Symptomen, das Auftreten spezifischer Syndrome zusammen mit den demographischen Informationen, dem Tumorstatus, den MRT-Befunden, den EEG-Befunden und den Liquor-/Laborbefunden auf eine spezifische Erkrankung mit assoziiertem AK pathognomonisch hindeuten (Tab. A3, Anhang).

Ein bei vielen AE-Subtypen häufig vorkommendes klinisches Bild ist die sogenannte limbische Enzephalitis (LE). Die LE ist primär als klinisch-neuroradiologisches Syndrom definiert, dass rein formal mit inflammatorischen Prozessen einhergeht, die hauptsächlich Strukturen des limbischen Systems (mesiale Temporallappen, Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, Gyrus cinguli und limbischen Cortex) betreffen [24, 112, 134]. Diese inflammatorischen Veränderungen lassen sich in einer MRT-

Untersuchung im Sinne einer mesiotemporalen Signalanhebung nachweisen (T2- oder *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) - Hyperintensitäten) [61, 63, 67, 125]. In der Realität sind die entzündlichen Veränderungen jedoch nur selten auf die limbischen Areale begrenzt [134]. Klinisch charakteristisch ist ein subakuter Beginn mit einer fortschreitenden Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, neuropsychiatrischen Veränderungen und häufig epileptischen Anfällen temporaler Semiologie [112, 134]. Als Ausdruck der Affektion der Temporallappen, lassen sich im EEG typischerweise regionale Verlangsamungen und/oder epilepsietypische Potentiale im Bereich der Temporallappen nachweisen [101]. Die häufigsten neuronalen Oberflächenantikörper, die mit einer LE assoziiert sind, sind AK die gegen den LGI1-, gegen den γ-Aminobuttersäure B (*γ-aminobutyric acid B receptor*, $GABA_B$-Rezeptor) oder gegen den α-amino-3-hydroxy-5-met-hyl-4-isoxazolpropion-säure (α *-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid recetor*, AMPA-Rezeptor)-Rezeptor gerichtet sind (Tab. A3, Anhang) [63, 105, 186]. Die Konsensus-Kriterien [63] für eine gesicherte LE autoimmunologischer Ätiologie können der Tab. 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Darstellung der Diagnosekriterien für eine gesicherte limbische Enzephaltis (nach Graus et al. [63]). EEG: Elektroenzephalogramm. MRT: Magnetresonanztomographie. FLAIR: fluid attenuated inversion recovery. FDG-PET:18-flueorodeoxyglucose Positronenemissionstomographie.

Gesicherte autoimmune limbische Enzephalitis
Alle vier (*) der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Subakuter Beginn (rasch progredient in weniger als 3 Monaten) mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses (Verlust des Kurzzeitgedächtnisses), epileptische Anfällen oder psychiatrische Symptome, die eine Beteiligung des limbischen Systems vermuten lassen. 2. Bilaterale vornehmlich auf den mesialen Temporallappen begrenzte Hyperitensitäten im T2-FLAIR-MRT o Alternativ: FDG-PET, das eventuell sensitiver für die Detektion von Auffälligkeiten im mesialen Temporallappen ist. 3. Mindestens einen der folgenden Befunde: o Liquorpleozytose o EEG mit epilepsietypischen Potentialen oder verlangsamter Aktivität temporal. 4. Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen. (*) Ist eines der ersten drei Kriterien nicht erfüllt, kann die Diagnose einer gesicherten limbischen Enzephalitis nur durch den Nachweis von Antikörpern gegen Zelloberflächen-, synaptische oder onkoneurale Proteine gestellt werden.

1.3. Autoimmunenzephalitiden - Pathophysiologische Grundlagen

Der genaue Pathomechanismus, der bei AEs zu einer Synthese von Autoantikörper führt, ist derzeit noch weitestgehend unklar und der ursächliche Auslöser bleibt meist im Dunkeln [15]. Aktuell werden jedoch hauptsächlich zwei auslösende Faktoren vermutet. Zum einem die häufig mit den AEs assoziierten Tumore, die teilweise ektop neuronale Proteine exprimieren und gegen die die AEs definierenden Autoantikörper gerichtet sind [38, 116]. Zum anderen vorausgehende Virusenzephalitiden [4], wobei

hier bisher nur ein direkter Zusammenhang mit HSV gefunden werden konnte [5, 107, 136, 163]. Im Speziellen konnte durch Armangue et al. [5, 7] gezeigt werden, dass ungefähr 20-30% der Patienten zwei bis 16 Wochen nach durchgemachter Herpes simplex-Enzephalitis (HSE) AK gegen neuronale Oberflächenproteine (mit 64% hauptsächlich gegen den NMDAR) bilden. Einige dieser Patienten wiederum entwickeln ein altersabhängiges Krankheitsbild, wobei sich Kinder (jünger als vier Jahre) primär mit Choreoathetose und Jugendliche und Erwachsene hauptsächlich mit psychiatrischen Symptomen wie Verhaltensänderungen präsentieren [6]. Dieses Krankheitsbild wurde in der Vergangenheit nicht als neue durch AK ausgelöste Krankheitsentität erkannt, sondern fälschlicherweise als Komplikation der Virusenzephalitis gedeutet und als „Choreoathetosen Post-HSE“ [196] beschrieben und war charakterisiert durch ein fehlendes Ansprechen auf Aciclovir und durch einen fehlenden erneuten HSV-Nachweis [178].

Nach Auslösen der humoralen Immunreaktion kommt es in einem zweiten Schritt zu einem Einwandern der antikörperproduzierenden Plasmazellen über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn [35, 37]. Die dort produzierten AK interagieren direkt mit ihren jeweiligen Zielantigenen auf den Nervenzellen im Gehirn und führen zu einer dosisabhängigen (Abhängig von der Titerhöhe), jedoch reversiblen Reduktion (ohne Zerstörung der Zellen, Neuronen) der Rezeptorexpression [65]. In vorangegangenen Untersuchungen konnte dabei gezeigt werden, dass der genaue immunologische Prozess von der prädominanten IgG-Subklasse der gegen die neuronalen Oberflächenantigene gerichtete AK abhängig ist [35, 37]. Im Gegensatz zu den meisten AEs wie auch der NMDAR-AE [76, 122], bei denen die prädominante Anti-NMDAR-AK-Subklasse überwiegend IgG1 ist, kann bei der LGI1-AE [3] und der Contactin assoziiertes Protein 2 (CASPR2)-AE [170] überwiegend IgG4 nachgewiesen werden [35, 37]. Dabei kommt es bei prädominanten IgG1-AK zu einer Quervernetzung und Internalisierung der Rezeptoren, während IgG4-AK weniger effektiv bei der Vernetzung des Ziels sind und stattdessen zu einer Störung der Protein-Protein-Interaktion führen [19, 35, 37]. Unabhängig von der prädominanten IgG-Subklasse lässt sich mittels Immuntherapie die Antikörperkonzentration vermindern, in deren Folge sich die Symptomatik der AEs wieder zurückbildet [15, 37, 76, 195]. Auch wenn sich hierdurch die reversible Immunpathophysiologie bei den meisten AEs gut erklären lässt, passen die häufig bei der LGI1-AE beobachteten hippokampalen Atrophien mit residuell fortbestehenden Gedächtnisstörungen nicht in dieses Erklärungsschema [3, 15, 17, 19,

113, 171]. Als mögliche pathophysiologische Ursache konnte bei den betroffenen Patienten jedoch eine hohe Konzentration der ansonsten bei der LGI1-AE nicht dominanten IgG1-AK gefunden werden [176]. Während diese, trotz prinzipieller Befähigung, bei der NMDAR-AE zu keiner Komplementaktivierung („Komplementtoxizität") führen, scheinen sie bei der LGI1-AE über einen noch nicht ganz geklärten Mechanismus eben diese Komplementkaskade mit irreversiblen Neuronensterben als Folge auszulösen [167].
Neben der von der Subklasse abhängigen Interaktion mit den Antigenen konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass die AE-Subtypen mit vorherrschenden antineuronalen IgG1-AK signifikant häufiger als paraneoplastische Erkrankung auftreten, als die AE-Subtypen mit vorherrschenden antineuronalen IgG4-AK [20, 37].

Zusammengenommen scheint sich die Art der Immunpathophysiologie bei einer NMDAR-AE mit dominanten IgG1-AK (häufig paraneoplastisch, keine Komplementaktivierung, selten Residuen) grundlegend von der bei einer LGI1-AE mit dominanten IgG4-AK (selten paraneoplastisch; bei Fällen mit hoher Konzentration an IgG1: Komplementaktivierung mit hippokampalen Atrophien und Residuen) zu unterscheiden [20, 37, 167]. Wahrscheinlich als Folge hiervon, sind die Liquorbefunde bei einer NMDAR-AE in der Mehrzahl der Fälle entzündlich verändert, während sich bei einer LGI1-AE meist ein Normalbefund zeigt [20].

1.4. Autoimmunenzephalitiden - Antikörpernachweis

Die antineuronalen AK sind spezifische Biomarker, mit denen sich die jeweiligen Subtypen von AEs eindeutig identifizieren lassen, weshalb dem Nachweis dieser AK eine Schlüsselrolle bei der Diagnosesicherung zukommt [63, 195]. Für den Nachweis der häufigsten AK stehen mittlerweile verschiedene standardisierte, kommerzielle Testsysteme zur Verfügung, wodurch die Untersuchungen in den meisten Laboren durchgeführt werden können (Tab. 3) [63, 104, 184, 195].
Folgende allgemeine Grundsätze sollten bei der Durchführung, sowie Beurteilung von Antikörpertestverfahren beachtet werden:

- Die Spezifität der jeweiligen Testverfahren liegen jeweils etwas unter 100% [104], weshalb das Ergebnis eines Testverfahrens daher immer mittels einer zweiten methodisch unabhängigen Testung gesichert/bestätigt werden sollte [104].

- Es gilt zu bedenken, dass noch nicht für alle AK Testsysteme zur Verfügung stehen und höchstwahrscheinlich auch noch nicht alle existente Antigene charakterisiert wurden [184, 195]. Daher schließen negative Ergebnisse eine AE nicht vollständig aus [68].
- Aufgrund der Überlappung der Symptome zwischen den verschiedenen Krankheitsentitäten lässt sich der zugrunde liegende AK schlecht voraussagen, weshalb die Testung im Sinne eines Autoantikörper-Profils einer Einzelantikörpertestung überlegen ist [195]. So konnte in einer retrospektiven Studie mit 2716 durchgeführten Untersuchungen [193] bei ungefähr einem Drittel der positiven Antikörperergebnisse andere AK identifiziert werden als ursprünglich in der Untersuchungsanforderung angenommen wurden.
- Grundsätzlich wird die parallele Antikörpertestung in Liquor- und Serumproben (Testung von Liquor-Serum-Paaren) empfohlen [63, 195]. Auf eine isolierte Antikörpertestung im Serum sollte verzichtet werden, da es hier sowohl zu falsch-positiven als auch zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann (Details siehe Kap. 1.5.4.) [134, 195].

Tabelle 3: Darstellung der üblichen Testverfahren zur Identifizierung von neuronalen AK bei AEs (nach [184, 195]).
AK: Antikörper. AE: Autoimmunencephalitiden. Ig: Immunglobulin.

Testsysteme
1. Gewebe-basierte Testsysteme ○ Zur Testung wird Hirngewebe von Nagern oder Primaten fixiert und hauchdünn geschnitten und dann mit Liquor oder Serum eines Patienten (mit v.a. AE) in Verdünnung inkubiert. ○ Nach Inkubation kann durch eine enzymatische und fluoreszierende Reaktion die Bindung von humanen AK (IgG) an ein unbekanntes Zielantigen visualisiert werden. ○ Das Verfahren kann jedoch keine direkten Zielantigene nachweisen und dient deshalb primär als Suchtest. Ggf. kann der Test auch als Bestätigungstest für die u.g. Verfahren dienen.
2. Zell-basierte Testsysteme ○ Häufigste Testverfahren in klinischen Laboren. ○ Höchste Sensitivität und Spezifität aktueller Verfahren [134]. ○ Dieses Verfahren dient zur Antigen-spezifischen Testung. Hierfür werden Zellkulturen, die nach Transfektion das nachzuweisende Antigen (Rezeptor, Oberflächenprotein) exprimieren mit dem Liquor oder Serum eines Patienten (mit v.a. AE) in Verdünnung inkubiert. ○ Die Bindung von humanem AK an das Zielantigen führt zu einer fluoreszierenden Anfärbung, die sich fluoreszenzmikroskopisch auswerten lässt.
3. Oberflächenfärbung auf neuronalen (hippocampalen) Primärkulturen (Immunhistochemie) ○ Dieses Testverfahren steht in der Regel nur einzelnen wissenschaftlichen Laboren zur Verfügung. ○ Dieses Verfahren dient zur Lokalisation/Identifizierung des Zielantigens unbekannter AK mit Hilfe von hippocampalen Primärkulturen. Die unbekannten AK wurden dabei entweder in einem Suchsystem (1) gefunden oder das Zielantigen konnte in einem spezifischen Testsystem (2) nicht identifiziert werden.

1.5. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Die NMDAR-AE ist die häufigste und am besten charakterisierte AE und wurde 2007 von Dalmau et al. [39] zunächst als paraneoplastisches Syndrom mit im Vordergrund

stehenden Psychosen, Gedächtnisstörungen und unklaren Vigilanzminderungen bei jungen Frauen mit Ovarialteratomen beschrieben. Seitdem sind eine Reihe weiterer Original- [36, 38, 39, 49, 78, 179] und Übersichtsarbeiten [37, 81, 105, 158] erschienen. Belastbare Kennzahlen bezüglich der Prävalenz und Inzidenz existieren aktuell jedoch noch nicht. In einer retrospektiven Studie, in der 761 Enzephalitispatienten im Alter unter 30 Jahren untersucht wurden, zeigte sich jedoch die NMDAR-AE als häufigste Ursache einer Enzephalitis und war sogar viermal häufiger als virale Encephalitiden durch HSV oder VZV [55].

1.5.1. Klinik:

Das Syndrom einer NMDAR-AE entwickelt sich in mehreren Stufen und beginnt in bis zu 70% der Fälle [38] mit einer zunächst grippehaften Prodromalphase. Diese umfasst häufig Kopfschmerzen und Fieber, sowie Symptome, die einen Infekt des Gastrointestinal- oder oberen Respirationstraktes vermuten lassen [4, 54].
Nach mehreren Tagen bis maximal zwei Wochen folgen auf die Prodromalphase in der Regel psychiatrische Auffälligkeiten in Form von Ängstlichkeit, innerer Unruhe, bizarrem Verhalten, Halluzinationen (optisch, akustisch), Wahnvorstellungen (Paranoia, Größenwahn) und unorganisiertem Denken [90, 100, 129, 133]. Retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass 80-100% der Patienten initial oder im Verlauf psychiatrische Symptome zeigten und dementsprechend 60-80% der Patienten bei Verdacht auf eine akute Psychose, drogeninduziert oder im Rahmen einer Schizophrenie, zunächst in stationäre psychiatrische Behandlung aufgenommen wurden [23, 30, 194]. Eine klinische Unterscheidung zu primär psychiatrischen Erkrankungen gestaltet sich häufig schwierig [89].
Zu den psychiatrischen Symptomen können zeitgleich, aber häufig erst im weiteren Verlauf, neurologische Symptome wie epileptische Anfälle, Schlaf-, Gedächtnis-, Bewegungs-, Sprach- sowie autonome Störungen hinzukommen [36, 38, 179], wobei nach einem Monat ein Großteil der Patienten vier oder mehr dieser Symptome aufweist [179]. Gegenüber Erwachsenen kann bei Kindern ein gehäuftes Auftreten von Bewegungsstörungen, sowie von epileptischen Anfällen beobachtet werden [8, 49, 179]. In einer retrospektiven Studie von Titulaer et al. [179] entwickelten so 95% der Kinder, jedoch nur 75% der Erwachsenen eine Bewegungsstörung. Epileptische Anfälle wiederum traten je nach Studie bei 57-82% aller Patienten [25, 36, 78, 110], jedoch gehäuft bei jungen Männern [179, 190], auf. Epileptische Anfälle stellen damit,

nach den psychiatrischen Symptomen, das zweithäufigste Symptome dar und können während jedem Stadium der Erkrankung auftreten und werden in Form regionaler, sekundär bilateral tonisch-klonischer Anfälle oder in der Maximalform eines Status epilepticus beobachtet.
Das Vollbild der Erkrankung wird häufig durch eine Störung des Bewusstseins in Form eines katatonen Stupors bis hin zum Koma geprägt. Ab einer gewissen Ausprägung der Erkrankung ist diese potenziell lebensbedrohlich und machte nicht selten eine länger dauernde intensivmedizinische Überwachung oder gar Analgosedierung erforderlich [40].

1.5.2. Demographie:

In den demographischen Betrachtungen mehrerer Veröffentlichungen zeigte sich, dass von einer NMDAR-AE primär Kinder und junge Erwachsene betroffen sind. Weniger als 5% der Patienten sind älter als 45 Jahre [180]. Kennzeichnend für diese kleinere Patientengruppe ist, dass die Patienten weniger schwer betroffen sind, jedoch insgesamt ein schlechteres Therapieergebnis verzeichnen [180]. Möglicherweise liegt das an einer verzögerten Diagnose und Behandlung [180]. Dagegen waren fast 40% der Patienten jünger als 18 Jahre [179]. Insgesamt ergab sich ein medianes Erkrankungsalter von ungefähr 20 Jahren, wobei mit 80% überwiegend Frauen betroffen sind [38, 179, 180]. Die NMDAR-AE kann von frühester Kindheit bis ins hohe Alter auftreten. Es sind Fälle von Kindern mit einem Alter von weniger als einem Jahr beschrieben worden [179, 180].

1.5.3. Tumorassoziation

Wie viele der „neuen“ AE-Subtypen zeigt auch die NMDAR-AE eine Assoziation mit dem Auftreten von Malignomen. Die Häufigkeit und die Entität sind dabei sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängig. Kennzeichnend für eine NMDAR-AE sind, wie schon in der Erstbeschreibung von Dalmau et al. [39] erkannt, uni- oder bilaterale Ovarialteratome bei jungen Frauen. Ging man in den ersten Jahren nach Entdeckung noch von einer Teratomhäufigkeit von 40 bis zu 90% aus [39, 49], hat sich in neueren Arbeiten gezeigt, dass die Teratomhäufigkeit sehr viel niedriger ist und bei ungefähr 20% rangiert [180]. Der Häufigkeitsgipfel liegt dabei im Alter zwischen 12 und 45 Jahren [38, 179, 180]. Für Mädchen im Alter unter 12 Jahren und Frauen im Alter über 45 Jahren sind Teratome bzw. andere Tumorentitäten selten [38, 179, 180]. Bei Männern

ist das Auftreten von Tumoren, insbesondere von Teratomen, eine Rarität [38, 78]. Auch bei Kindern und älteren Patienten sind Tumore selten [38, 78, 180]. Es gibt Berichte über testikuläre Keimzelltumore [179], Thymome [179, 180], SCLC [179, 180], Mamma- [179, 180] und Ovarialkarzinome [179, 180], sowie Einzelfallberichte über ein Hodgkin-Lymphom [202] und ein Neuroblastom [102].

1.5.4. Diagnosestellung einer NMDAR-AE

Diagnostisch gesichert wird eine NMDAR-AE durch den Nachweis von IgG-AK, die sich gegen die GluN1 (=NR1)-Untereinheit des NMDAR richten (Tab. 4) [39, 58]. Die prädominante IgG-Subklasse ist IgG1 [37]. Der Nachweis von Ani-NMDAR-IgG-AK im Liquor ist für diese Erkrankung hochsensitiv und hochspezifisch [65, 70, 191]. So konnte Gresa-Arribas et al. [65] in einer retrospektiven Studie mit 250 NMDAR-AE-Patienten eine Sensitivität von 100% für die Antikörpertestung im Liquor zeigen. Bei reiner Serumdiagnostik dagegen zeigten 15% der Patienten in zwei unterschiedlichen Testverfahren (zell-basiert und gewebe-basiert) negative Befunde. Andere Beobachtungen wiederum konnten zeigen, dass in 1-2% der Fälle zell-basierter Testsysteme bei der Testung des Serums auf NMDAR-AK falsch-positive Ergebnisse liefern [31]. Der reine Nachweis von niedrigtitrigen (<1:40) NMDAR-AK im Serum ohne korrespondierenden Befund im Liquor stellt daher einen zunächst unspezifischen Befund dar und sollte kritisch gewertet werden [63]. Schlussfolgernd besteht bei reiner Serumdiagnostik sowohl das Risiko für falsch-negative als auch falsch-positive Ergebnisse (2-15% der Fälle), was die alleinige Antikörpertestung im Serum für eine sichere Diagnosestellung einer NMDAR-AE unzulänglich macht [65]. Um eine Fehldiagnose auszuschließen, wird grundsätzlich empfohlen, die Antikörpertestung parallel in Liquor und Serum durchzuführen [195].

Da die Bestimmung der AK in der Regel mehrere Tage bis Wochen dauert [20], ist in der Akutdiagnostik der AEs ebenfalls die diagnostische Abklärung mittels konventioneller Untersuchungsmethoden (MRT, EEG und Liquoranalyse) empfohlen [63]. Zum einen können dadurch relevanten DD (Tab. A1, Anhang) ausgeschlossen werden. Zum anderen können sich schon in diesen Untersuchungen, die den meisten Kliniken unmittelbar zur Verfügung stehen, Befunde zeigen, die auf eine NMDAR-AE hindeuten. Im Idealfall kann so anhand der durch Graus et al. [63] publizierten Konsensus-Kriterien bereits ohne Kenntnis des Antikörperstatus die Diagnose einer wahrscheinlichen NMDAR-AE gestellt werden. Diese darf gestellt werden, wenn vier der sechs für

eine NMDAR-AE als typisch beschriebene Hauptsymptome (psychiatrische Auffälligkeiten, Sprechstörungen, epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Bewusstseinsstörungen oder eine autonome Dysfunktion) und zusätzlich ein pathologisch verändertes EEG, positive OKBs oder eine Pleozytose vorliegen. Wird in der Tumorsuche ein Teratom nachgewiesen, vermindert sich die Anzahl der notwendigen Hauptsymptome auf drei (Tab. 4).

Tabelle 4: Darstellung der Diagnosekriterien einer gesicherten bzw. einer wahrscheinlichen NMDAR-AE (nach Graus et al. [63]). NMDA: N-methyl-D-aspartate. AE: Autoimmunencephalitis. EEG: Elektroenzephalogramm. CSF: cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis. IgG: Immunoglobulin G. OKB: oligoklonale Banden. HSE: Herpes simplex-Enzephalitis.

Gesicherte Anti-NMDAR-AE
Bei Nachweis von Anti-NMDAR-IgG (anti-GluN1) reicht schon das Vorhandensein von einem der sechs Hauptsymptome und einem Ausschluss von anderen Erkrankungen, die die Symptome erklären würden, um die Diagnose zu stellen. Für den Antikörpernachweis gilt: o Das Testverfahren zur Detektion von Anti-NMDAR-AK sollte die Testung des Liquors enthalten. o Wird ausschließlich Serum auf Anti-NMDAR-AK getestet, sollte ein Bestätigungstest (Immunhistochemie) zusätzlich zu einem zellbasierten Assay durchgeführt werden.

Wahrscheinliche Anti-NMDAR-AE
Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle drei Kriterien erfüllt werden: 1. Rascher Beginn (<3 Monate) mit mindestens vier (*) der folgenden sechs Hauptsymptome o Abnormes (psychiatrisch auffälliges) Verhalten oder kognitive Dysfunktion o Sprechstörungen o Epileptische Anfälle o Bewegungsstörungen, Dyskinesien, oder Steifigkeit/abnormale Körperhaltungen o Verändertes Bewusstsein/Bewusstseinsstörungen o Autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation 2. Mindestens einer der folgenden Befunde: o Abnormales EEG (fokale oder diffuse Verlangsamung oder desorganisierte Aktivität, epilepsietypische Potentiale, oder extreme „delta brush"-Aktivität) o CSF mit ***Pleozytose*** oder ***isolierten OKB*** 3. Auschluss relevanter Differentialdiagnosen (*) Wird ein Teratom gefunden kann die Diagnose bei der Anwesenheit von schon drei der sechs Hauptsymptome gestellt werden. (Bei Patienten mit zurückliegender HSE sollte an eine post-HSE-NMDAR-AE gedacht werden.)

Da in der Diagnosestellung von AEs dem AK-Nachweis insgesamt eine zentrale Stellung eingeräumt wird (AK sind pathognomonisch), verlangt die Diagnose einer gesicherten NMDAR-AE bei bereits nachgewiesenen NMDAR-AK relativ wenige klinische Charakteristika und kann - im Gegensatz zur Diagnose einer wahrscheinlichen NMDAR-AE - bereits gestellt werden, wenn nur eines der Hauptsymptome auftritt. Daneben müssen andere Erkrankungen, die die Symptome erklären könnten, ausgeschlossen werden (Tab. 4).

Die MRT-Bildgebung ist häufig unauffällig und zeigt je nach Studie lediglich bei bis zu 50% der NMDAR-AE-Patienten eine pathologische MRT-Veränderung [36, 38]. In anderen und teilweise größeren Studien waren es jedoch eher um die 30% [49, 179]. Die Veränderungen waren dabei recht heterogen und umfassten am häufigsten unspezifische kortikale (Großhirnrinde, Cerebellum, Hippocampus), subkortikale (Marklager, Basalganglien, Inselregion oder Hirnstamm) oder zerebelläre FLAIR- bzw. T2-Auffälligkeiten [36, 38, 39]. Subkortikale bzw. infratentorielle Läsionen waren dabei

häufig demyelinisierend anmutend in der weißen Substanz gelegen [38, 78, 197]. Damit ist die MRT-Bildgebung hinsichtlich der Diagnosestellung wenig informativ [18] und dient daher insbesondere zum Ausschluss relevanter DD (Tab. A1, Anhang).

Das EEG ist wie bei den vielen anderen Formen der AE meist pathologisch, wobei sich das EEG bei einer NMDAR-AE in bis zu 95% der Fälle pathologisch verändert zeigt [162]. Insgesamt ist damit die Sensitivität bei abnormen EEG hoch, wobei ein normales EEG eine NMDAR-AE nicht ausschließt. Typische Befunde sind regionale oder generalisierte Verlangsamungen [36, 38, 105, 169]. Als pathognomonisches Muster kann bei einer NMDAR-AE selten ein „*extreme delta brush*“ beobachtet werden [8, 162].

Je nach untersuchter Kohorte [20, 36, 49, 78, 114, 137, 194] zeigte sich in der Untersuchung des Liquors zum Zeitpunkt der Erstvorstellung oder im Verlauf der Erkrankung eine pathologische Veränderung in bis zu 95% der Fälle. 70-90% der Patienten zeigten eine milde bis moderate lymphozytäre Pleozytose mit Zellzahlen, die meist unter 100 Zellen/µl lagen. Bei ca. 30% der Patienten zeigt sich eine Erhöhung des Gesamtproteins. Bei 25-70% zeigten sich OKBs. Genaue Zahlen bezüglich einer quantitativen IS existieren noch nicht, kommen jedoch vor [198]. Bei 7/41 (17%) chinesischen Patienten mit NMDAR-AE konnte eine quantitative IS für IgG mit Hilfe der Reiber-Formeln berechnet werden [198].
Interessanterweise zeigen die Daten von Irani et al [78] eine zeitabhängige Änderung des Liquorbefundes. So konnte bei Patienten, die innerhalb der ersten 10 bis 20 Tage nach Krankheitsbeginn lumbalpunktiert wurden, in 68% der Fälle eine Pleozytose festgestellt werden, wohingegen nur 9% der Patienten liquorspezifische OKBs zeigten. Patienten dagegen, die nach 20 Tagen lumbalpunktiert wurden, zeigten in 43% der Fälle OKBs und nur noch in knapp 30% der Fälle eine Pleozytose.

1.5.5. Therapie und Prognose:

Aufgrund der Aktualität existieren aktuell noch keine evidenzbasierten Studien hinsichtlich der Therapie. Leitlinien, wie zum Beispiel die der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) [18], und die darin empfohlenen Therapieansätze, beruhen daher hauptsächlich auf klinischen Erfahrungen [38] und Expertenmeinungen, die wiederum auf Einzelfallberichten beruhen.

Vordringliches Ziel der Therapie ist es, die Konzentration der pathogenen AK zu senken [15]. Bei paraneoplastischer Genese steht die frühzeitige Resektion des Teratoms im Vordergrund [78, 179]. An die Tumorresektion anschließend oder für den Fall, dass kein Tumor vorhanden ist, sollte eine frühzeitige Immuntherapie begonnen werden [26, 78, 112, 179]. Es hat sich gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren Therapieergebnis assoziiert ist [26, 78].
Durchschnittlich sprechen 50% der Patienten auf die Erstlinientherapie an, die anderen 50% brauchen für ein Therapieansprechen erst eine Eskalation auf die Zweitlinientherapie [179]. Als Erstlinientherapie kommen aktuell eine intravenöse Stoßtherapie mit Methylprednisolon (1g täglich für 5 Tage), die Gabe von intravenösem IgG (IVIG, 2g/kg/KG Gesamtdosis über 5 Tage) oder Plasmapherese/Immunadsorption (5-10 Zyklen) in Betracht [38, 158]. Sollte die Therapie jedoch innerhalb von zehn Tagen zu keiner Besserung führen, muss sie intensiviert werden [38]. Als Zweitlinientherapie findet Rituximab (375 mg/m² wöchentlich für einen Monat), Cyclophosphamid (750 mg/m² einmal monatlich für vier bis sechs Monate) jeweils als Monotherapie oder beide zusammen Verwendung [38, 158]. Eine Eskalation war oft bei paraneoplastischer Genese oder spätem Erstlinientherapiebeginn nötig [38].
Nach erfolgreicher Therapie wird von manchen Arbeitsgemeinschaften eine Rezidivprophylaxe über die Dauer von einem Jahr mit Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil in vorgeschlagen [38]. Noch ist unklar, inwieweit diese Behandlung wirklich vor Rezidiven schützt [18]. Auch ist dieses Vorgehen aufgrund der geringen Rückfallraten bei vergleichsweiser hoher Gefahr an Nebenwirkungen fragwürdig. Sinnvoller erscheint eine erneute Erst- bzw. Zweitlinientherapie, sollte es tatsächlich zu einem Rückfall kommen [53]. Neuere Beobachtungen konnten einen positiven Effekt von Bortezomib [160], einem Proteasom-Inhibitors (Depletion reifer Plasmazellen), sowie Tocilizumab [103, 138] bei therapierefraktären Fällen als Drittlinientherapie zeigen.
Unter Therapie hat die NMDAR-AE eine sehr günstige Prognose [36, 158, 179]. In der bisher größten Kohortenstudie mit 577 Patienten von Titulaer et al. [179] (Evidenzgrad III) hat sich gezeigt, dass nach 24 Monaten der Großteil der Patienten (78%) ein gutes Therapieergebnis mit wenigen funktionellen Einschränkungen gemäß der modifizierten Rankin-Skala (mRS) mit Werten von nur 0 bis 2 erreichten. Andere Arbeiten mit kleineren Kohorten zeigten ein gutes Therapieergebnis für ungefähr 75% der Patienten [36, 38, 49]. In der Regel bessert sich die Symptomatik langsam über Monate hinweg, wobei viele Patienten (bis zu 70%) eine intensivmedizinische Be-

handlung benötigten [38, 121, 179]. Eine Besserung konnte bis 18 Monate nach Symptombeginn beobachtet werden [179]. Nur 6% der Patienten starben innerhalb der ersten zwei Jahre [179]. Insgesamt sind die Rückfallraten sehr gering. In dieser Studie [179] erlitten gerade einmal 12% der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre einen Rückfall. Dabei waren Patienten ohne Tumor und Patienten, die keine Zweitlinientherapie erhielten, häufiger betroffen [179]. In anderen Arbeiten lag die Rückfallrate dagegen bei 25% [49, 53, 78]. Die Arbeit von Gresa-Arribas et al. [65] konnte zeigen, dass es bei einem Rückfall bei vielen Patienten erneut zu einem Anstieg der Anti-NMDAR-Liquor-Titer kam.

1.6. Anti-LGI1-Enzephalitis

Die LGI1-AE ist die weltweit am zweithäufigsten diagnostizierte AE [15, 37]. Eine retrospektive niederländische Studie aus dem Jahr 2016 zeigte ein jährliche Inzidenz von 0,83 Fällen pro einer Millionen Menschen [171].

Die sich häufig als LE präsentierende LGI1-AE wurde bei der Erstbeschreibung 2004 zunächst auf AK gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (*voltage-gated potassium channels*, VGKC) zurückgeführt [84, 192]. Im Verlauf der Erforschung konnte jedoch gezeigt werden, dass das wahre Zielantigen nicht die Kanalproteine selbst, sondern ein kanalassoziiertes Protein ist, nämlich LGI1 [52, 77, 94]. LGI1 wird hauptsächlich im Hippocampus und im temporalen Kortex exprimiert, wo es in den synaptischen Raum sezerniert wird [171]. Dort bindet LGI1 an zwei mit Epilepsie assoziierte Proteine, die postsynaptische ADAM22 und die präsynaptische ADAM23 (*a disintegrin and metalloproteinase*), wobei diese stabilisiert werden [52, 94]. LGI1-AK wiederum stören die Verbindung zwischen ihrem Antigen und dem ADAM22/23-Komplex, was über eine nicht gänzlich erklärte Weise über Reduktion in der Konzentration der AMPA-Rezeptoren zu einer neuronalen Übererregbarkeit und damit zu einem epileptischen Phänoytp führt [15, 93, 127, 132].

1.6.1. Klinik:

Bisherige Untersuchungen [3, 56, 77, 94, 125, 171] haben gezeigt, dass Patienten, die an einer LGI1-AE erkrankt sind, in 70-80% der Fälle im Laufe ihrer Erkrankung typischerweise ein subakut auftretendes limbisches Syndrom mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses, Verhaltensauffälligkeiten und fokalen epileptischen Anfällen tem-

poraler Semiologie (häufigste Manifestation) entwickeln (zu LE vgl. Kap.1.2.) [3, 171]. Darüber hinaus gelten die einer LGI1-AE als prodromale Symptomatik oft vorangehenden faciobrachialen dystonen Anfälle (FBDS) nahezu als pathognomonisch [56, 80]. FBDS treten mehrere Wochen vor dem eigentlichen enzephalitischen Erkrankungsbild auf und können bei 30 bis zu 50% der Patienten beobachtet werden [56, 165, 171]. FBDS sind fokale epileptische Anfälle ohne Einschränkung der Wahrnehmung, die i.d.R. ein bis zwei Sekunden andauern und die mit unwillkürlichen Kontraktionen einer Gesichtshälfte und der ipsilateralen Extremität (meist des Armes) einhergehen. Sie haben eine Frequenz von bis zu 100 pro Tag [171] und sind i.d.R. therapieresistent gegenüber Antikonvulsiva [79], können jedoch gut mit Immunsuppressiva behandelt werden [79, 176]. Seltener als FBDS sind paroxysmale Schwindelanfälle (PS), die nur bei rund 15% der Patienten beobachtet werden können [56]. PS werden ebenfalls als prodromale fokale epileptische Anfälle gewertet, treten zwei bis 12 Monate vor der eigentlichen Erkrankung auf und führten mehrfach täglich zu Schwindelattacken ohne Bewusstseinsstörungen [56].

Neben epileptischen Anfällen sind auch Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen (auch Wesensveränderung oder Verwirrung) üblich und treten bei bis zu 90% der Patienten auf [3, 171]. Als Verhaltensänderungen wurden unter anderem Apathie, Enthemmung (übermäßiges Essen, Ignorieren sozialer Normen, Egoismus) oder Zwangsverhalten (Putzen, Horten) beschrieben [171]. Seltener sind zusätzlich zu den zentralvenösen Symptomen auftretende Manifestationen im peripheren Nervensystem einschließlich Neuropathien oder peripherere Schmerzsyndrome [56]. Ebenfalls selten (<30%) können Schlafstörungen (Hypersomnien, Insomnien, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen oder eine Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus), Hyperhidrosen oder andere autonome Funktionsstörungen beobachtet werden [171].

Ein laborchemischer Zusatzbefund, der interessanterweise bei bis zu 70% der Patienten bei Krankenhauserstvorstellung zu beobachten ist, ist eine zum Teil ausgeprägte Hyponatriämie bis 115 mmol/l [3, 77, 94, 171]. Eine Erklärung hierfür könnte eine LGI1-Expression im Hypothalamus oder der Niere sein [94].

1.6.2. Demographie und Tumorassoziation:

Betroffen sind meist Männer im mittleren und höheren Alter. Das mediane Alter liegt bei ungefähr 60 Jahren und reicht von ungefähr 30 bis 80 Jahren [3, 77, 94, 171]. Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen beträgt ungefähr 2:1 [3, 77, 94, 171].

Eine paraneoplastische Genese ist eher die Ausnahme. Je nach Arbeit wird nur in 5-10% der Fälle von einer Neoplasie berichtet [77, 94, 171]. Die häufigste Tumorentität ist das Thymom [77, 94]. In Einzelfallberichten wird aber auch von Assoziationen mit Bronchialkarzinomen, Schilddrüsenkarzinom oder Nierenzellkarzinomen berichtet [77, 94]. Es kann darüber diskutiert werden, ob diese Tumorassoziationen im Fall der LGI1-AE eine zufällige Koinzidenz darstellt.

1.6.3. Diagnosestellung einer LGI1-AE

Diagnostisch gesichert wird eine LGI1-AE durch den Nachweis von IgG gegen das Zielantigen LGI1, wobei IgG4 prädominiert [3]. Häufig sind die AK sowohl im Serum als auch im Liquor nachweisbar [3, 56], wobei generell, bis auf bei wenigen berichteten Ausnahmen, der Nachweis im Serum als sensitiver gilt [3, 56, 171]. Nichts destotrotz gilt, wie auch für die NMDAR-AE-Patienten, dass sich für eine sichere Diagnosestellung empfiehlt, sowohl eine Serum-, als auch eine Liquorprobe zu asservieren und zu untersuchen [15].

Der Algorithmus von Graus et al. [63] gibt vor, dass es zwei mögliche Diagnosen bei Patienten mit LGI1-AK geben kann. Zum einem die Diagnose einer LE mit LGI1-AK und zum anderen die einer AE mit LGI1-AK (Tab. 5). Als dritte weitere mögliche Diagnose wird in dieser Arbeit die durch Ariño et al. [3] beschriebene LGI1-Enzephalopathie eingeführt, die jedoch noch keine offizielle Beachtung in denen durch Graus et al. [63] veröffentlichten Konsensuskriterien findet. Ariño et al. [3] konnte zeigen, dass bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten mit nachgewiesenen LGI1-AK (~10%) zwar kog-

Tabelle 5: Die Tabelle zeigt den Entscheidungsfluss zur Diagnosesicherung einer gesicherten (limbischen) LGI1-AE (nach Graus et al. [63] und in Ergänzung mit Ariño et al. [3]). CSF: cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis. EEG: Elektroenzephalogramm. MRT: magnetic resonance imaging. w: Wichtung. flair: fluid attenuated inversion recovery. FDG-PET:18-flueorodeoxyglucose Positronenemissionstomographie. LGI1: leucine rich glioma inactivated 1. LE: limbische Enzephalitis.

Grundvoraussetzungen: • **Nachweis von LGI1-AK** • **Sind die Kriterien einer möglichen AE erfüllt (Tab. 1)?**
Sind die Grundvoraussetzungen erfüllt, kann zunächst geprüft werden, ob die Diagnosekriterien einer gesicherten autoimmunen limbischen LGI1-AE erfüllt sind. Sind diese nicht erfüllt, kann als nächstes noch geprüft werden, ob die Kriterien einer gesicherten LGI1-AE erfüllt wird. Sind die Diagnosekriterien einer gesicherten LGI1-AE prinzipiell erfüllt, sollte zuletzt noch geprüft werden, ob hier nicht eher die Diagnose einer LGI1-Enzephalopathie gestellt werden sollte.
1. Gesicherte LGI1-LE
Bei Nachweis von entsprechenden AK (hier Anti-LGI1-AK) kann die Diagnose einer **gesicherten LGI-LE** gestellt werden, wenn schon zwei der ersten drei Kriterien einer LE (Tab. 2) erfüllt werden.
2. Gesicherte LGI1-AE

Bei Nachweis von entsprechenden AK (hier Anti-LGI1-AK) und Erfüllen der Kriterien einer möglichen AE (vgl. hierzu Tab. 1), kann die Diagnose einer **gesicherten LGI1-AE** gestellt werden, wenn zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllt sind:
• MRT-bildbebend keine Zeichen einer Demyelinisierung
• Kriterien einer NMDAR-AE (Tab. 4) sind nicht erfüllt
• Kriterien einer LE (Tab. 2) sind nicht erfüllt
• Kriterien einer Bickerstaff-Enzephalitis sind nicht erfüllt
  ○ Vigilanzminderung
  ○ Beidseitige externe Ophthalmolplegie
  ○ Ataxie
  ○ Oder: positiver Nachweis von IgG anti-GQ1b

3. LGI1-Enzephalopathie
Bei Nachweis von entsprechenden AK (hier Anti-LGI1-AK) und Erfüllen der Kriterien einer möglichen AE (Tab. 1), sollte die Diagnose einer **LGI1-Enzephalopathie** gestellt werden, wenn darüber hinaus jedoch weder MR-tomographisch noch im Liquor ein entzündlicher Prozess nachgewiesen werden kann.

nitive Beeinträchtigungen beobachtet werden, sich gleichzeitig jedoch weder in Bildgebung (MRT-Normalbefund) noch in Liquor (keine Pleozytose oder OKBs) Entzündungszeichen suggestiv für eine Enzephalitis finden. Als Grundvoraussetzung der drei beschriebenen Hauptdiagnosen gilt der Nachweis von AK gegen LGI1 und das Erfüllen der Diagnosekriterien einer möglichen AE (Tab. 1). Zu dieser wiederum zählen ein neues fokales Defizit, neu aufgetretene Krampfanfälle, eine Pleozytose oder uni- oder bitemporale T2-Hyperintensitäten im MRT. Sind diese Kriterien als Grundvoraussetzung erfüllt, kann anschließend zunächst geprüft werden, ob die Diagnosekriterien einer LE erfüllt sind, wobei hier der LGI1-AK-Nachweis ein Kriterium ersetzt. Somit darf die Diagnose einer gesicherten LGI1-LE gestellt werden, wenn zwei der drei Kriterien einer LE erfüllt werden (Tab. 2). Die Diagnose einer gesicherten LGI1-AE hingegen darf gemäß den Konsensuskriterien [63] gestellt werden, wenn eine mögliche AE mit LGI1-AK vorliegt, aber keine LE, keine NDMAR-AE, keine Bickerstaff-Enzephalitis vorliegen, sowie keine MR-tomographisch nachweisbaren Demyelinisierungen. Finden sich dagegen ausschließlich LGI1-AK zusammen mit dem klinischen Bild einer AE, jedoch weder im Liquor noch bildgebend im MRT Hinweise auf eine Entzündung, sollte gemäß Ariño et al. [3] die Diagnose einer LGI1-Enzephalopathie gestellt werden. Da eine LGI1-LE, sowie die LGI1-Enzephalopathie ein Sonderformen der LGI1-AE darstellen, werden alle drei Formen im Folgenden als LGI1-AE zusammengefasst.

MR-tomographisch zeigen LGI1-AE-Patienten häufig (60-80%) den typischen Befund einer LE mit einer FLAIR-, bzw. einer T2-Hyperintensität beider Temporallappen (insbesondere der Hippocampi) [3, 56, 63, 77, 94, 125, 171]. Die Arbeit von Navarro et al. [125] lässt dabei vermuten, dass sich bei Beginn der Erkrankung häufig nur unilaterale Auffälligkeiten zeigen, die jedoch im Verlauf bei fehlender Therapie mit steigender Häufigkeit (bis zu 60%) in bilaterale Hyperintensitäten übergehen. Bei 40% der Patienten dagegen verbleiben unilaterale Auffälligkeiten bzw. zeigen sich zu keinem Zeitpunkt MRT-Auffälligkeiten [125].

Im EEG zeigten sich bei rund der Hälfte der Patienten eine regionale (temporale und/oder seltener frontale) Verlangsamung (~25%) oder epilepsietypische Potenziale (~30%) [56, 94, 171].

Im Gegensatz zur NMDAR-AE zeigt die LGI1-AE trotz eines häufig bildgebend nachvollziehbaren inflammatorischen Prozesses selten einen entzündlichen Liquor [84]. Bisher wurden nur wenige Arbeiten mit ausführlichen Liquorbefunden publiziert, in denen sich der Liquor jedoch meist unauffällig oder nur mit minimalen Veränderungen zeigte [20, 80, 84]. Bei weniger als einem Drittel der Patienten zeigt sich eine gering ausgeprägte Pleozytose (<20%) oder gering erhöhtes Gesamtprotein [20, 94, 171]. In seltenen Fällen ist eine intrathekale IgG-Synthese in Form von OKBs nachweisbar (<5%), nicht jedoch in Form einer quantitativen IS [20, 82].

1.6.4. Therapie und Prognose:

Das Therapieregime entspricht im Großen und Ganzen dem bereits in Kap. 1.5.5. für die NMDAR-AE beschriebenen [200].

Es hat sich gezeigt, dass LGI1-AE-Patienten zwar schnell auf eine Immuntherapie ansprechen, jedoch selten eine vollständige Genesung erreichen [3, 105]. Lediglich 35% der Patienten erreichen ein kognitive Funktion, die dem Niveau vor der Erkrankung entspricht [3]. Insbesondere eine permanente Beeinträchtigung des Gedächtnisses ist üblich, wobei sich Hinweise auf eine irreversible Funktionsstörung durch Neuronenverlust im Sinne einer hippocampalen Atrophie im MRT finden (siehe auch Kap. 1.3.) [3, 47, 113]. Insgesamt ist die Prognose gut und 70-80% der Patienten bessern sich signifikant unter Immuntherapie [3, 171]. Dennoch waren Rezidive mit einem Auftreten in ungefähr 30% der Fälle relativ häufig [3, 171] und damit häufiger als bei NMDAR-AE-Patienten (vgl. hierzu auch Kap. 1.5.5.). Rezidive konnten noch bis zu acht Jahre nach der initialen Erkrankung auftreten [171].

Interessanterweise konnten die Arbeitsgruppen von Thompson et al. [176] und Irani et al. [79] für Patienten mit FBDS als Prodrome zeigen, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn die vollständige Entwicklung einer LE verhindern und damit die Prognose verbessern kann [176].

1.7. Zielsetzung und Fragestellung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt in der Untersuchung zur Immunpathologie und Diagnosestellung von LGI1- und NMDAR-AK-positiven AEs anhand der detaillierten Analyse der Liquorbefunde.

Erste Untersuchungen [3, 20, 137, 171, 198, 36, 49, 78, 94, 113, 114, 125, 135] in

diese Richtung sind zwar bereits erfolgt, jedoch mit der Einschränkung, dass in vorangegangenen Arbeiten meist nur die Liquorzellzahl, das Gesamtprotein und/oder das Auftreten einer qualitativen IgG-Synthese in Form der OKBs Beachtung fanden. Eine Untersuchung inklusive der quantitativen IgG-, IgA- und IgM-Synthese (berechnet nach den Reiber-Formeln) sowie inklusive der MRZ-Reaktion ist dagegen bisher nicht oder nur in Einzelfällen (ausschließlich IgG [198]) erfolgt. Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es daher die detaillierten Liquorbefunde inklusive der quantitativen IS und der MRZ-Reaktion der zwei häufigsten AEs, der NMDAR-AE und der LGI1-AE zu charakterisieren und damit die Liquorbefundmuster für die zwei erst kürzlich beschriebenen AE-Subtyp-Cluster (IgG 1, NMDAR-AE vs. IgG 4, LGI1-AE [20]) zu definieren. Weitere Unsicherheiten vorangegangener Studien waren der Behandlungsstatus sowie der Zeitpunkt der Liquorpunktion (LP), die häufig nicht berücksichtigt wurden. Um diese konzeptionellen Nachteile zu vermeiden, sollte in dieser Arbeit ausschließlich der Liquor unbehandelter Patienten, die innerhalb der akuten Erkrankungsphase lumbalpunktiert wurden, untersucht werden.

Anhand der Liquorbefundmuster wiederum sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1) Können die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten hinsichtlich der Liquorbefunde bestätigt werden oder gibt es Abweichungen zu diesen?
2) Können anhand der ausführlichen Liquorbefunde inklusive der klassischen MRZ-Reaktion neue Erkenntnisse hinsichtlich der Immunpathologie gefunden werden?
3) Gibt es Assoziationen zwischen den einzelnen Liquorparametern? Wenn ja, wie sehen diese aus und was haben diese zu bedeuten?
4) Sind die Liquorveränderungen mit dem Alter (jung vs. alt) oder Geschlecht (Männer vs. Frauen) bzw. Tumorstatus (paraneoplastische vs. nicht paraneoplastische AE) und Zeitpunkt der LP (frühe vs. späte Punktion) assoziiert?
5) Sind die Liquorveränderungen mit der funktionellen Beeinträchtigung bei LP assoziiert? Gibt es Liquorbefundparameter, die einen schweren Erkrankungsverlauf vorhersagen?
6) Ist die Wertigkeit der Liquorbefunde in den aktuellen Diagnosekriterien (nach Graus et al. [63]) ausreichend oder sind diese unterrepräsentiert? Lässt sich mit Hilfe der detaillierten Liquorbefunde eine erhöhte Diagnosesicherheit erreichen?

2. Material und Methoden

2.1. Prozess der Studiendatenerhebung

2.1.1. Das GENERATE-Register

Grundlage für diese Arbeit waren Patienten mit einer NMDAR- bzw. einer LG1-Enzephalitis, deren Diagnose über den Nachweis von spezifischen AK gestellt wurde und die im deutschlandweiten **GENERATE** (**Ge**rman **Ne**twork for **R**esearch on **A**u**t**o-immune **E**ncephalitis) - Register eingeschlossen waren.

GENERATE (https://generate-net.de) selbst ist ein 2014 gegründetes Netzwerk, bestehend aus gegenwärtig mehr 100 als Studienzentren/Arbeitsgruppen (Stand 08/2020) in ganz Deutschland, das sich die Erforschung der eher seltenen AEs zur Aufgabe gemacht hat. Das übergeordnete Ziel des Netzwerkes ist dabei die Verbesserung von Diagnostik (Verbesserung der Früherkennung), Therapie (Entwicklung spezifischer Therapieansätze) und Versorgung von Patienten mit AEs. Dieses Ziel soll durch weitreichende klinische, wie auch grundlagenorientierter Forschungsprojekte innerhalb des Netzwerkes erreicht werden.

Als Basis der klinischen Forschung wird eine nationale Patientendatenbank, das bereits erwähnte GENERATE-Register, geführt. Im GENERATE-Register werden durch die teilnehmenden Zentren Patienten eingeschlossen und dokumentiert, bei denen die Diagnose einer AE bzw. eines assoziierten Syndroms gestellt wurde. Zu diesen Syndromen zählen unter anderem die NMDAR-AE, die Progediente Enzephalomyelitis mit Rigor und Myoklonien (PERM), die LE (hierunter fällt auch meist die LGI1-AE), das Stiff-Person- und das Morvan-Syndrom. Bei den meisten dieser Syndrome können spezifische Autoantikörper nachgewiesen werden. Gleichzeitig ist jedoch davon auszugehen, dass noch eine Reihe weiterer, bisher unbekannter, Zielantigene existieren, weshalb sich das GENERATE-Netzwerk auch mit sogenannten seronegativen Syndromen und mit der Suche nach diesen noch unbekannten Antikörperzielen beschäftigt.

Die Dokumentation der Patientendaten innerhalb des GENERATE-Registers erfolgt unter einem Pseudonym, wobei sich das Pseudonym aus der Kennung des dokumentierenden Zentrums und einer fortlaufenden Nummerierung zusammensetzt. Die dort zu erfassenden Daten selbst sind grob in die Kategorien „Behandelnder Arzt“ (A), „Demographie“ (B), „Symptome“ (C), „Befunde“ (D), „Autoantikörper“ (E), „Therapie“ (F), „Krankenhausentlassung“ (G) und „Biomaterial“ (H) eingeteilt (im Detail siehe Tab. A4, Anhang). Neben den Daten des akuten Krankheitsgeschehens, die meist

den ersten stationären Aufenthalt widerspiegeln, können auch Daten aus ambulanten Nachsorgeterminen erfasst werden. Nach Abschluss der Dokumentation sind die eingetragenen Patientendaten zunächst nur für die dokumentierenden Zentren und das koordinierende Zentrum an der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (UKSH) einsehbar.

Wissenschaftliche Projekte innerhalb des GENERATE-Netzwerkes können durch jedes teilnehmende Studienzentrum vorgeschlagen werden. Nach einer initialen Prüfung durch den GENERATE-Vorstand wird eine Projektskizze über den GENERATE-Mailverteiler an alle Zentren kommuniziert. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, das vorgeschlagene Projekt bei einem der halbjährlichen Arbeitsgruppentreffen des Netzwerkes vorzustellen. Jedes Zentrum entscheidet dann für sich, nach dem Opt-In - Prinzip über seine Beteiligung am vorgestellten Projekt. Entscheidet sich ein Zentrum für eine Teilnahme, werden die Patientendaten des einschließenden Zentrums für das projektdurchführende Zentrum einsehbar gemacht.

2.1.2. Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien:

Am 01.10.2015 wurde eine entsprechende Projektskizze an alle 63 zu diesem Zeitpunkt im GENERATE-Netzwerk teilnehmenden Studienzentren per E-Mail versandt. Als Endpunkt der Datenerhebung wurde der 31. Dezember 2016 festgesetzt. Nachdem ein Zentrum die Zustimmung für die Teilnahme und dem damit verbundenen Zugriff auf sein Patientengut erteilt hatte, wurden zunächst diejenigen Patienten ermittelt, die aufgrund des Nachweises von spezifischen AK als an einer NMDAR- oder an einer LGI1-Enzephalitis erkrankt dokumentiert waren. Von den hier identifizierten Patienten wiederum wurden die Patienten für die detaillierte Liquoranalyse ausgewählt, von denen ein vollständiger primärer (=erster dokumentierter) Liquorbefund inklusive der Zellzahl, des Q_{Alb}, aller Ig-Quotienten (Q_{IgG}, Q_{IgA}, Q_{IgM}), sowie der isoelektrisch bestimmten OKBs vorlag.

Tabelle 6: Darstellung der für dieses Projekt definierten Einschlusskriterien mit deren Hilfe das Studienkollektiv ausgewählt werden konnte. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma inactivated protein-1“. Ig: Immunoglobulin. OKB: oligoklonale Banden. Q: Quotient. Alb: Albumin. LP: Lumbalpunktion/Liquorpunktion.

Einschlusskriterien	
1.	Mit der Diagnose LGI1- oder NMDAR-AE in der GENERATE-Datenbank (bis spätestens bis zum 31.12.2016) dokumentiert. Nachweis von spezifischen AK.
2.	Vollständiger Liquorbefund vorhanden (bis auf Q_{IgM}, fallls im Liquor zu niedrig). • Zellzahl • Albuminquotient (Q_{Alb}) • IgG-, IgA- und IgM-Quotient • OKB
3.	LP innerhalb von 90 Tagen nach dokumentiertem Symptombeginn (akute Krankheitsphase).
4.	Keine Immunsuppression vor LP.
5.	Ausschluss erregerbedingte Encephalitis

Neben dem Vorliegen eines vollständigen Liquorbefundes wurde als Einschlusskriterien vorausgesetzt, dass die primäre LP innerhalb von 90 Tagen nach Symptombeginn, also mutmaßlich innerhalb der akuten Krankheitsphase, stattgefunden hatte und dass vor Punktion keine immunsuppressive Behandlung erfolgt war. Wurden bei den Patienten in zeitlichem Zusammenhang mit der Encephalitis infektiöse Auslöser, wie beispielweise HSV nachgewiesen, führte dies ebenfalls zum Ausschluss der betroffenen Patienten (Tab.6).
Es ist anzumerken, dass ein aus Gründen der Messmethodik (Liquor-IgM unterhalb des Messbereiches der Nephelometrie) nicht berechenbarer IgM-Quotient hingenommen wurde und nicht zu einem Ausschluss der betroffenen Patienten führte. Für diese Patienten wurden die höchsten anzunehmenden IgM-Quotienten (entsprechend der unteren Liquor-IgM Nachweisgrenze der jeweiligen Labore) berechnet. Hier gilt jedoch anzumerken, dass die unteren Quantifizierungsgrenzen für Liquor-IgM für drei Patienten nicht verfügbar waren, weshalb bei diesen drei Patienten die zugehörigen Datenpunkte entfielen.

2.1.3. Erhebung der Studiendaten, sowie Festlegung der Normwerte

Nach der Identifizierung sämtlicher für dieses Projekt aller Wahrscheinlichkeit nach geeigneten Patienten wurde Anfang 2017 mit der Erhebung der Projektrohdaten begonnen. Die akquirierten Daten wurden tabellarisch in Microsoft Excel® (Microsoft Corporation. Redmond, USA) erfasst, wobei das GENERATE-Register und die dort dokumentierten Patientendaten (Tab. A4, Anhang) die Grundlage der Datenerhebung bildeten. Die Daten wurden jedoch nicht einfach eins zu eins übernommen, sondern gleichzeitig in ein geeignetes Datenformat überführt, um eine spätere statistische Auswertung zu ermöglichen. Konnten Zahlenwerte direkt übernommen werden, mussten alle Daten, die nicht als Zahlenformat vorlagen, wie beispielsweise Freitextangaben, kategorisiert und in Zahlenwerte umgewandelt werden. Sofern nicht anders beschrieben wurde der positiven Feststellung einer Eigenschaft der Zahlenwert „1“ und der negativen Feststellung der Wert „2“ zugewiesen. War dagegen der genaue Befund unbekannt oder unvollständig wurde diese Tatsache, um Leerstellen in der Datentabelle zu vermeiden, mit dem Zahlenwert „-1“ bedacht. Die Verarbeitung der Primärdaten zur Generierung von Sekundärdaten erfolgte anschließend mit Hilfe der in Excel® integrierten, logischen Funktionen und Formeln. Am häufigsten war dies die „WENNS“- und „ZÄHLENWENNS“-Funktion. Für die Daten, der als NMDAR- bzw.

LGI1-Enzephalitis dokumentierten Patienten, wurden getrennte Excel®-Tabellen geführt, wobei das Layout und die gesammelten Patientendaten identisch waren. In der ersten Spalte war das Pseudonym erfasst und in den weiteren Spalten folgten die Primärdaten bzw. die hieraus berechneten/bestimmten Sekundärdaten (Tab. A5, Anhang). Die Analyse der Patientendaten erfolgte pseudonymisiert und verschlüsselt. Datenlücken im GENERATE-Register wurden soweit möglich durch einen regen Austausch mit den beteiligten Studienzentren vervollständigt und in das GENERATE-Register übertragen, sodass diese nun auch weiteren Projekten zur Verfügung stehen. Die Studiendaten der acht Patienten, die in der neurologischen Abteilung der Rehabilitationskliniken Ulm behandelt wurden, konnten vor Ort erhoben und durch den Autor in die GENERATE-Datenbank eingetragen werden.
Neben den Liquordaten, auf denen das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt, wurden auch demographische Daten, Details zur klinischen Präsentation, Ergebnisse der apparativen Diagnostik (MRT- und EEG-Befunde) und Details zum klinischen Verlauf aus dem GENERATE-Register (Tab. A5, Anhang) extrahiert. Grundsätzlich sollten alle vorhanden Daten gesammelt werden, die notwendig sind, um die Diagnosen anhand der jüngst vorgeschlagenen Konsensuskriterien [63] zu prüfen und die in Kap. 1.7. formulierten Fragestellungen zu beantworten. Ergänzend ist zu sagen, dass in der ursprünglichen Datensammlung zunächst weit mehr Informationen, hierunter auch Daten zur Therapie, erfasst wurden. Da diese jedoch in der endgültigen Auswertung und für die Beantwortung der Fragestellungen unerheblich waren, soll auf diese im Nachfolgenden nicht näher eingegangen werden (Tab. A5, Anhang).

2.1.3.1. Demographische Daten:

Zur Erfassung des Geschlechts wurden männliche Patienten mit dem Zahlenwert „1“ und weibliche Patienten mit dem Wert „2“ kategorisiert.
Das in der GENERATE-Datenbank in Jahren und Monaten dokumentierte Alter bei Erstkontakt (Zeitpunkt der Hospitalisierung) wurde zur Aufnahme in die Excel®-Tabelle in eine Dezimalzahl umgewandelt. Hierzu wurden die Monate durch Zwölf geteilt und mit den Jahresangaben addiert. So ergibt sich exemplarisch aus der Angabe 15 Jahre und 11 Monate, die Dezimalzahl 15,916.
Es gilt anzumerken, dass die demographischen Daten nicht nur für das Studienkollektiv (N=82, NMDAR-AE; N=36, LGI1-AE), sondern für alle NMDAR- oder LGI1-positiven Patienten des GENERATE-Registers (Gesamtkollektiv: N=184, NMDAR-

positiv; N=92, LGI1-positiv) erfasst wurden. Der Hintergrund für diese breite Sammlung der Demographie war, dass in Kap. 3.1.4. des Ergebnisteils geprüft werden sollte, ob die Patienten des Studienkollektivs, für die die kompletten Liquordaten gesammelt werden konnten, repräsentativ für alle im GENERATE-Register eingeschlossenen Patienten mit NMDAR- bzw. LGI1-AK sind.

2.1.3.2. Klinische Daten:

In der GENERATE-Datenbank waren die einzelnen Symptome, die die Patienten zu Beginn oder während ihrer Hospitalisierung zeigten, mittels einer einfachen Auswahl im Sinne von „ja“, „nein“ bzw. „unbekannt“ dokumentiert, sodass das klinische Bild beinahe unverändert in die vorbereitete Excel®-Tabelle übernommen werden konnte. Für die Erfassung mussten lediglich die drei Auswahloptionen in Zahlenwerte transformiert werden („ja“ zu „1“, „nein“ zu „2“ und „unbekannt“ zu „-1“). In Generate selbst besteht die Möglichkeit zur Erfassung folgender Symptome: Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisstörungen, Störung höherer kognitiver Funktionen, psychiatrische Symptome, Bewegungsstörungen, autonome Störungen, epileptische Anfälle, Status epilepticus, Paresen, zerebelläres Syndrom (Ataxie), Hirnstammsymptome, sensible Defizite oder Schlafstörungen. Um im Rahmen der späteren Auswertung überprüfen zu können, ob die Patienten mit dokumentierten NMDAR-AK die Diagnosekriterien einer gesicherten NMDAR-AE erfüllen (Tab. 4), wurde in einem separaten Datensatz festgehalten, wie viele der sechs für die NMDAR-AE als typisch beschriebenen Hauptsymptome auftraten. Zur Berechnung wurde die Excel®-Funktion „ZÄHLENWENNS (Psychiatrische Auffälligkeiten;1; Epileptische Anfälle;1; Bewegungsstörungen;1; Bewusstseinsstörungen;1; autonome Dysfunktion;1)“ genutzt. Da Sprachstörungen im GENERATE-Register nicht dokumentiert waren, wurden diese in der erfolgten Auswertung auch nicht miterfasst. Als Ergebnis ergab sich daher eine Dezimalzahl zwischen eins und fünf.

Ebenfalls erfasst wurde der Tumorstatus („1“=Tumor; „2“=kein Tumor; „-1“ =unbekannt). Wurde in der Tumorsuche im Speziellen ein Ovarialteratom gefunden, wurde dies als eigenständiger Datensatz registriert („1“=Teratom; „2“=anderer Tumor; „-2“=kein Tumor; „-1“ =unbekannt). Andere Malignome als Ovarialteratome wurden zusätzlich als Freitext näher spezifiziert. In GENERATE war die Tumorsuche bei 79 der 82 NMDAR- und 35 der 36 LGI1-AE-Patienten des Studienkollektivs, sowie bei 160 der 184 NMDAR-positiven und 76 der 92 LGI1-positiven Patienten des Gesamtkollek-

tivs dokumentiert. Die hier erfassten Daten fanden ebenfalls in der in Kap. 3.1.4. durchgeführten Analyse Verwendung.

2.1.3.3. Paraklinische Daten (apparative und laborchemische Befunde exklusive der Liquorbefunde):

Die Erfassung der MRT- und EEG-Befunde gestaltete sich etwas schwieriger, denn diese waren im GENERATE-Register fast ausschließlich in Freitextform erfasst worden. Eine nähere Spezifizierung/Einteilung war bis auf die Angabe, ob der erfasste Befund als pathologischer Befund („2“) oder als Normalbefund („1“) einzustufen ist, nicht erfolgt. Ergänzend muss hier gesagt werden, dass Normalbefunde hier so definiert waren, dass sich im MRT keine Hinweise auf eine enzephalitistypische Läsion zeigten. Läsionen ohne Zusammenhang mit einer Enzephalitis wurden daher ebenfalls als Normalbefund gewertet. War der MRT- oder EEG-Befund nicht dokumentiert worden („-1“), wurde versucht, durch Kontaktaufnahme mit dem einschließenden Zentrum diese Datenlücken zu schließen. Schlussendlich konnten jedoch acht MRT-Befunde sowie neun EEG-Befunde auch nicht nachträglich akquiriert werden. Bei sechs NMDAR-AK-positiven Patienten wurden zwar im Rahmen der Krankenhauserstbehandlung MRT-Untersuchungen durchgeführt, die zugehörige Befunddokumentationen konnten jedoch auch auf Anfrage bei den jeweiligen Studienzentren nicht so optimiert werden, dass die Befunde für die Analyse in die Auswertung einbezogen werden konnten. Zwei LGI1-AK-positive Patienten zeigten sich dagegen in der akuten Krankheitsphase so kritisch instabil, dass hier zunächst von einem MRT abgesehen worden war. Bei neun NMDAR-AK-positiven Patienten wiederum war während Erstvorstellung schlicht und einfach auf die Durchführung eines EEGs verzichtet worden.

Um eine spätere statistische Auswertung zu ermöglichen bzw. die Diagnosekriterien anwenden zu können, wurden die vorliegenden Freitextbefunde zusammen mit einem Facharzt für Neurologie (Prof. Dr. Jan Lewerenz) gesichtet, systematisch ausgewertet und anschließend einer spezifischen Kategorisierung unterworfen und als separate Datensätze erfasst („1“= Befund ist mit Kategorisierung vereinbar; „2“= Befund ist nicht mit Kategorisierung vereinbar; „-2“= kein MRT bzw. kein EEG durchgeführt).

Die im GENERATE-Register als pathologisch dokumentierten MRT-Befunde wurden so in Anlehnung an die Konsensuskriterien von Graus et al. [63] in die Kategorien „unspezifische enzephalitische Veränderungen“ und „spezifische enzephalitische

Veränderungen“ eingeteilt. Als „unspezifische enzephalitische“ Veränderungen wurden kortikale oder subkortikale T2- bzw. FLAIR-Hyperintensitäten in multifokalen Bereichen der grauen oder weißen Substanz gewertet, die mit einer Demyelinisierung oder Inflammation vereinbar sind und als typische Veränderungen bei Enzephalitiden gelten. Als „spezifisch enzephalitische Veränderungen“ dagegen wurden T2- bzw. FLAIR-Hyperintensitäten in einem oder beiden mesialen Temporallappen gewertet. Lag im Speziellen eine bitemporale T2- bzw. FLAIR-Hyperintensität vor, die durch Graus et al. [63] als quasi beweisend für eine LE gewertet werden, wurde dieser Umstand zusätzlich in einer weiteren Excel®-Spalte erfasst.

Die pathologischen EEG-Befunde dagegen wurden - ebenfalls in Anlehnung an die Konsensuskriterien [63] - in die Kategorien „unspezifisch extratemporal“, „unspezifisch temporal“, „spezifisch extratemporal“ und „spezifisch temporal“ eingeteilt. Als „unspezifisch extratemporal“ wurden generalisierte Verlangsamungen und Verlangsamungen, die an einer anderen Lokalisation als der Temporalregion beschrieben worden waren, kategorisiert. Als „unspezifisch temporal“ wurden EEGs mit Verlangsamungen über der Temporalregion bezeichnet. Als „spezifisch extratemporal“ dagegen wurden epilepsietypische Potentiale (ETPs) gewertet, die mit einer Lokalisation außerhalb der Temporalregion oder generalisiert beschrieben worden waren, und als „spezifisch temporal“ ETPs in der Temporalregion.

2.1.3.4. Liquordaten

Die Liquorleukozytenzahl in der Einheit Zellen pro Mikroliter konnte direkt und unverändert aus dem GENERATE-Register übernommen werden. Die Zellzahl (ZZ) war dabei nach der üblichen Methode des jeweiligen Labors des einschließenden Zentrums bestimmt worden. Das übliche Routineverfahren zur exakten Zellzahlbestimmung, so auch am Universitätsklinikum Ulm, ist die Zählung in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer [174]. Die Zellzählung (Leukozyten und Erythrozyten) erfolgt hierbei manuell mikroskopisch [173, 174]. Alternativ wird in manchen Laboren eine maschinelle Zellzählung vorgenommen, die jedoch aufgrund ihrer Ungenauigkeit aktuell von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik (DGLN) nicht empfohlen wird [146, 174]. Als Pleozytose wurde - entsprechend der Standardliteratur - das Vorliegen einer Liquorzellzahl von mehr als 4 Zellen/µl definiert (Tab. 7). Um das Vorliegen einer Pleozytose unabhängig von der konkreten Zellzahl darzustellen, wurde in einer separaten Excel®-Spalte ein neuer Datensatz erfasst, wobei durch die Funktion „*WENNS*

(ZZ>4;1;ZZ≤4;2)“ das Vorliegen einer Pleozytose mit dem Zahlenwert „1“ und das Nichtvorliegen mit dem Wert „2“ kategorisiert wurde. Eine zusätzliche Einteilung anhand der Ausprägung der Pleozytose konnte durch die Funktion „*WENNS(UND(ZZ≥5;ZZ≤30;1;UND(ZZ>30;ZZ≤300);2;ZZ>300;3;ZZ<5;0)*“ erreicht werden. Als Ergebnis wurde das Nichtvorliegen einer Pleozytose durch den Zahlenwert „0“, eine leichte Pleozytose (Reizpleozytose), definiert als ZZ zwischen 5 und 30 Zellen/µl, mit der Zahl „1“, eine mittelgradige Pleozytose, definiert als ZZ zwischen 31 und 299 Zellen/µl, mit der Zahl „2“ und eine ausgeprägte Pleozytose, definiert als ZZ mit mehr als 300 Zellen/µl, mit der Zahl „3“ kodiert (Tab. 7).

Tabelle 7: Überblick über die für dieses Projekt verwendeten und für die Auswertung der Studiendaten verwendeten Liquor-Referenzbereiche (entnommen aus [140, 142, 147]). Q_{Ig}: Quotient der Immunglobulinklassen. Q_{Alb}: Albuminquotient. Ig_{IF}: intrathekale Fraktion. Q_{Alb} (Alter): altersspezifischer Referenzwert für den Albuminquotient. OKB: oligoklonale Banden.

	Referenzbereich	Einheit
Zellzahl	≤4, lymphomonozytär	/ µl
• Leichtgradige Pleozytose (Reizpleozytose)	5-30	/ µl
• Mittelgradige Pleozytose	>30	/ µl
• Ausgeprägte Pleozytose	>300	/ µl
Schrankenstörung anhand des Albuminquotienten.	Q_{Alb}<Q_{Alb} (Alter) Q_{Alb} < 4 + (Alter/15)	
Intrathekale Synthese berechnet mittels Reiber-Formeln [quantitativer Synthesenachweis Immunglobuline]	keine lokale IgG-, IgM- oder IgA-Synthese nachweisbar. Pathologisch ist eine lokale intrathekale Synthese. Als Synthese zählt eine relative Syntheserate Ig_{IF} > 0% für IgG, IgA und IgM.	
OKBs bestimmt mittels isoelektrischer Fokussierung [qualitativer Synthesenachweiß Immunglobuline]	keine OKB (= IgG) im Liquor nachweisbar, die nicht auch im Serum nachweisbar sind. Dies entspricht dem Bandenmuster 1 (keine Banden in Liquor oder Serum) oder 4 (identische Banden in Liquor und Serum)	

Neben der Zellzahl konnte auch der Q_{Alb} als 1000-fache des eigentlichen Quotienten ($x10^{-3}$) direkt aus dem GENERATE-Register in die geführte Excel®-Tabelle übernommen werden. Auf Grundlage des Q_{Alb} sollte wiederum bestimmt werden, ob eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung vorliegt. Hierzu wurde auf Basis der in Kap. 1.1.2. dargestellten Theorien der alterskorrigierte Albuminquotient (Q_{Alb_korr}) als Sekundärdatensatz berechnet. Der Q_{Alb_korr} berechnet sich dabei als Verhältnis aus dem patientenspezifischen Q_{Alb} und dem altersspezifischen Referenzwert (Q_{Alb} (Alter) =4+(Alter/15); berechnet als 1000-fache des eigentlichen Quotienten), wodurch sich endgültig nachfolgende Formel ergibt:

$$Q_{Alb_korr} = \frac{Q_{Alb}}{Q_{Alb}\,(\mathbf{Alter})} = \frac{Q_{Alb}}{4+\left(\frac{\mathbf{Alter}}{15}\right)}$$

Als Ergebnis ergaben sich dimensionslose Zahlen größer 0, wobei Ergebnisse für die den Wert „**1**“ überschritten von einer Schrankenfunktionsstörung ausgegangen wurde (Tab. 7). Durch die Funktion „*WENNS(Q_{Alb_korr}≥1;1;Q_{Alb_korr}<1;2)*“ konnte das Vorlie-

gen einer Schrankendysfunktion separat erfasst werden („1“= Schrankenfunktionsstörung; „2“= normale Schrankenfunktion).

Die OKBs wiederum wurden entsprechend ihres Reaktionstyps mit den Zahlenwerten „1“ bis „5“ beschrieben und in die bestehende Excel®-Tabelle übernommen. Gemäß der Standardliteratur (siehe hierzu auch Kap. 1.1.3.2.) wurde für die Reaktionstypen 2 und 3 von einer IS für IgG ausgegangen („1“), während die Bandenmuster 1, 4 und 5 als fehlender Nachweis einer IS gewertet wurden („2“, Tab. 7). Eine entsprechende Kategorisierung und Generierung eines Sekundärdatensatzes erfolgte mit der Excel®-Funktion „*WENNS(Bandenmuster=2,3;1;Bandenmuster=1,4,5;2)*“. Die Bandenmuster selbst sind dabei nach der üblichen Methode des jeweiligen Labors des einschließenden Zentrums bestimmt worden. Das Labor für Liquordiagnostik der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm nutzt beispielsweise für die Bestimmung selbstgegossenes Acrylamidgel mit nachfolgendem Immunoblot.

Zuletzt konnten auch die Ig-Quotienten (Q_{IgG}, Q_{IgA} und Q_{IgM}) als 1000-fache des eigentlichen Quotienten (x 10^{-3}) in die bestehende Excel®-Tabelle übernommen werden. Aus diesen wiederum wurden die quantitative IS in Form der relativen Ig_{IF} mit Prozentwerten als Ergebnisse berechnet. Die Berechnungen selbst erfolgten mit Hilfe der in Kap. 1.1.3.1. dargestellten und auf Hansotto Reiber zurückgehenden mathematischen Formeln und den durch ihn empirisch bestimmten Funktionsparametern für Q_{Lim}. Als endgültige Formeln ergaben sich so:

$$\mathbf{IgG_{IF}} = \left[1 - \frac{\mathbf{0,93}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{6} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{1,7} \times \mathbf{10^{-3}}}{\mathbf{Q_{IgG}}}\right] \times \mathbf{100}\ [\%]$$

$$\mathbf{IgA_{IF}} = \left[1 - \frac{\mathbf{0,77}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{23} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{3,1} \times \mathbf{10^{-3}}}{\mathbf{Q_{IgA}}}\right] \times \mathbf{100}\ [\%]$$

$$\mathbf{IgM_{IF}} = \left[1 - \frac{\mathbf{0,67}\sqrt{(\mathbf{Q_{Alb}})^2 + \mathbf{120} \times \mathbf{10^{-6}}} - \mathbf{7,1} \times \mathbf{10^{-3}}}{\mathbf{Q_{IgM}}}\right] \times \mathbf{100}\ [\%]$$

Ab Werten, die **0%** überstiegen, wurde von einer gesicherten quantitativen IS ausgegangen (Tab. 7), was als weiterer Datensatz in einer weiteren Excel®-Spalte mit der Funktion „*WENNS(Ig_{IF}>=0;1;Ig_{IF}<0;2)*“ erfasst wurde („1“=IS; „2“=keine IS).

Daneben war es anhand der Ig_{IF} möglich, die quantitativen IS in Klassenreaktionen sowie in Dominanzmuster einzuteilen. Die Einteilung in eine Ein-, Zwei- bzw. Drei-Klassenreaktion erfolgte mit der Formel „*ZÄHLENWENN(IgG=1)+ZÄHLENWENN (IgA=1)+ZÄHLENWENN(IgM=1)*“, wobei beispielsweise die Summe von „2“ einer Zwei-Klassenreaktion entspricht. Die Einteilung in die Dominanzmuster hingegen erfolgte

händisch und willkürlich. Eine IgG-Dominanz wurde mit der Zahl „1“, eine IgA-Dominanz mit der Zahl „2“, eine IgM-Dominanz mit der Zahl „3“ und eine fehlende IS mit dem Wert „0“ kategorisiert.
Neben den reinen Liquordaten wurde auch das Datum der primären LP erfasst. Zusammen mit dem Datum des mutmaßlichen Krankheitsbeginnes (Symptombeginn) konnte hieraus die vermutliche Erkrankungsdauer in Tagen berechnet werden. Zur Berechnung wurde die „*DAYS(Punktionsdatum;Erkrankungsdatum)*“ Funktion genutzt.

2.1.3.5. Überprüfung der Diagnosekriterien:

Für die Überprüfung der Konsensuskriterien [63] wurden logische „WENN“/„WENNS“-Funktionen entworfen, die die jeweiligen Diagnosekriterien abbilden sollten. Als Rückgabewert wurde für ein Erfüllen der Zahlenwert „1“ und für ein Nichterfüllen der Wert „2“ festgelegt. Überprüft wurden die Kriterien einer möglichen AE (Tab. 1) für beide Erkrankungsformen, die Kriterien einer wahrscheinlichen bzw. gesicherten NMDAR-AE (Tab. 4) für Patienten mit NMDAR-AK und die Kriterien einer gesicherten LGI1-LE bzw. einer gesicherten LGI1-AE (Tab. 5) für Patienten mit LGI1-AK. Erfüllte einer der LGI1-posititven Patienten keinen der geprüften Diagnosekriterien, wurde dieser als Patient mit einer LGI1-Enzephalopathie gekennzeichnet. Es gilt zu beachten, dass sich der AK-Status nicht in den Formeln widerspiegelt, da der spezifische Nachweis von AK bereits als Einschlusskriterium vorausgesetzt war (Tab. 6). Im Detail lauteten die Formeln wie folgt:

- mögliche AE: „*WENN(ODER(Anzahl_Symptome≥1;Pleozytose=1;unspezifisch_enzephalitisches_MRT=1);1;2)*“
- wahrscheinliche NMDAR-AE: „*WENN(UND(Anzahl_Hauptsymptome≥1;ODER(Pleozytose=1;OKBS=1;EEG_unspezifisch_extratemporal=1;EEG_spezifisch_ extratemporal=1);1;2)*“
- gesicherte NMDAR-AE: „*WENNS(Anzahl_Hauptsymtome≥1;1;Anzahl_Hauptsymptome<1;2)*“
- gesicherte LGI1-LE: „*WENN(UND(mögliche_AE=1;Anzahl_Hauptsymptome≥2);1;2)*“
- gesicherte LGI1-AE: „*WENN(UND(mögliche_AE=1;gesicherte_LGI1-LE=2);1;2)*“
- LGI1-Enzephalopathie: „*WENN(UND(mögliche_AE=2;gesicherte_LGI1-LE;gesicherte_LGI-1AE=2);1;2)*“

2.1.3.6. Erkrankungsverlauf anhand der Modifizierten Rankin-Skala

Zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufs wurde im GENERATE-Register zu diversen Zeitpunkten die neurologische Einschränkung bzw. genauer gesagt die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten mittels der mRS [139, 175] erfasst. Zu diesen Punkten zählen der Liquorpunktionszeitpunkt, der Entlassungszeitpunkt und die verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkte. Ebenfalls erfasst wurde die funktionelle Beeinträchtigung bei Auftreten eines Rezidivs. Da die mRS durch ganze Zahlen beschrieben wird, konnten diese eins zu eins in die geführte Excel®-Tabelle übernommen werden. Da jedoch nicht alle Patienten gleich häufig und im gleichen Zeitabstand nachuntersucht wurden, wurden die Nachuntersuchungspunkte für eine einfachere Auswertung in die Zeitintervalle 91-180, 181-270, 271-360, 361-720 und >720 Tage nach LP zusammengefasst. Waren in der GENERATE-Datenbank für einen Zeitintervall mehrere mRS erfasst worden, wurde hier der Mittelwert gebildet. Die Rankin-Skala selbst, benannt nach Ihrem Erstbeschreiber, beschreibt die funktionelle Beeinträchtigung von vollständiger Gesundheit bis zum Tod und umfasst die Werte 0 bis 6. Die mRS wurde ursprünglich entwickelt, um das Ausmaß der Behinderung oder Beeinträchtigung in alltäglicher Aktivität nach einem Schlaganfall zu beschreiben [139, 175]. Für diese Studie wurde ein mRS-Wert von 2 oder weniger als keine bis leichte funktionelle Beeinträchtigung gewertet und ein mRS-Wert von 3-5 als mittelschwere bis schwere funktionelle Beeinträchtigung. Eine mRS von 6 entspricht definitionsgemäß einem verstorbenen Patienten (Tab. 8).

Tabelle 8: **Darstellung der modifizierten Rankin-Skala (mRS) als Maß für die funktionelle Beeinträchtigung und die für die Skaleneinteilung definierten Kriterien (nach [139, 175]).**

Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome. Völlige Gesundheit.
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Patient kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge der Erkrankung.

2.2. Nachuntersuchung der Liquorproben - Quantifizierung von erregerspezifischen Liquor/Serum-AK-Indizes.

Da bei einigen Erkrankungen, wie exemplarisch der MS (Tab. A2, Anhang), eine hohe quantitative IS von IgG mit einer polyspezifischen Immunaktivierung assoziiert ist

[154] (siehe im Detail auch Kap. 1.1.3.3.), sollte in einem kleineren Teil dieser Arbeit, eine zentrale Nachbestimmung der Liquor/Serum-AK-Indizes (AI) für die klassische MRZ-Reaktion, Masern (M), Röteln (R) und Varizellen-Zoster (Z) vorgenommen werden. Hierzu erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme mit allen beteiligten Studienzentren, um anzufragen, ob diese sich auch an dieser Subgruppenanalyse beteiligen möchten. Für die Teilnahme wurde vorausgesetzt, dass Proben der ursprünglichen primären LP zur Verfügung standen und dass hier mindestens 200µl Liquor und 70µl Serum, optimalerweise jedoch 500µl Liquor und 100µl Serum, vorhanden waren. Bis zum Endpunkt der Datensammlung konnten so 20 der raren Probenpaare gesammelt werden, davon waren 14 als NMDAR-AK-positiv und sechs als LGI1-AK-positiv im GENERATE-Register dokumentiert. Die zentrale Nachbestimmung erfolgte dann dankenswerterweise an der Universitätsklinik Göttingen durch Herrn Peter Lange, Leitender MTA des Neurochemischen Labors der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Göttingen.

Die erregerspezifischen AK für Masern, Röteln, VZV und HSV wurden in Serum und Liquor mit kommerziell erhältlichen ELISA-Platten (Virion\Serion, Würzburg, Deutschland) nach Angaben des Herstellers mit folgenden Modifikationen zur Anpassung an die kleinen verfügbaren Volumina gemessen: die Seren wurden 1:5.000 und 1:20.000 verdünnt, die Liquores wurden 1:25 und 1:100 verdünnt, die Inkubation für die Bindung an die Platten betrug 3h bei 37°C unter ständigem Schütteln (250 U/min) und der Detektionsantikörper wurde durch ein polyklonales Kaninchen-Anti-Human-IgG, gekoppelt an Meerrettichperoxidase, ersetzt (Dako Agilent, Waldbrunn, Deutschland, #P0214). Die pathogen-spezifischen AIs wurden wie durch Reiber und Lange [154] beschrieben berechnet und als pathologisch erhöht eingestuft, wenn sie den klinisch evaluierten Grenzwert von 1,4 überschritten. Es gelten folgende Formeln[154]:

$$\mathbf{AI} = \frac{\mathbf{Q_{IgG[spez]}}}{\mathbf{Q_{IgG[Total]}}} \textbf{ wenn } \mathbf{Q_{IgG[Total]} < Q_{Lim}} \textbf{ und } \mathbf{AI} = \frac{\mathbf{Q_{IgG[spez]}}}{\mathbf{Q_{Lim}}} \textbf{ wenn } \mathbf{Q_{IgG[Total]} > Q_{Lim}}$$

$$\mathbf{Q_{Lim(IgG)} = 0,93\sqrt{(Q_{Alb})^2 + 6\,x\,10^{-6} - 1,7\,x\,10^{-3}}}$$

Nach erfolgter Nachuntersuchung wurden die gewonnenen Ergebnisse in die für diese Arbeit geführte Excel®-Datentabelle eingearbeitet. Hierfür wurde in einem neuen Datensatz zunächst erfasst, ob die Patienten an der Subgruppenanalyse beteiligt waren („1“) oder nicht („2“). In einem zweiten Schritt wurden dann die Ergebnisse der AIs, jeweils für Masern, Röteln und Varizellen-Zoster getrennt, in einer weiteren Excel®-Spalten erfasst („1“=AI positiv; „2“=AI negativ). Waren zwei oder mehr AIs positiv sollte das Vorliegen einer klassischen MRZ-Reaktion als weiterer Sekundärda-

tensatz mit der Funktion „*WENN(Summe_AIs≥2;1;2)*“ bestimmt werden („1“=MRZ positiv; „2“=MRZ negativ). Hierfür musste jedoch erst die Summe an AIs berechnet werden, wofür wiederum die Excel®-Funktion „*ZÄHLENWENN(AI_{Masern}=1)+ZÄHLENWENN($AI_{Röt\text{-}eln}$=1)+ZÄHLENWENN (AI_{VZV}=1)*“ genutzt wurde. Um Leerstellen in der Tabelle zu vermeiden, wurde in den Zellen der Sekundärdatensätze der nicht nachuntersuchten Patienten der Zahlenwert „-2“ eingetragen.

2.3. Statistische Verfahren

Während die Datensammlung bzw. deren Aufbereitung, wie in Kap. 2.1. ausführlich dargestellt, mit dem Programm Microsoft Excel® erfolgte, wurde die eigentliche statistische Analyse und die Erstellung der Grafiken dagegen mit dem Programm GraphPad Prism® (Graph Pad Inc. La Jolla, USA) durchgeführt. Hierfür wurden die für jeweiligen Einzelanalysen notwendigen Datensätze aus Excel® in Prism® übertragen. Zur Erstellung der Grafiken gilt es zu ergänzen, dass einige Parameter mit einer sehr gestreuten Verteilung (vornehmlich die Liquorleukozytenzahl) für eine bessere und kompaktere Darstellung nach vorheriger Addition eines Korrekturfaktors logarithmiert wurden. So ist beispielsweise in Abb. 11 auf der Y-Achse die logarithmierte Zellzahl dargestellt. Durch vorherige Addition mit eins, kann eine Zellzahl von Null korrekterweise als Null auf der X-Achse dargestellt werden, da der natürliche Logarithmus von Eins, Null ergibt (ln (1) = 0). Eine Zellzahl von 4 Zellen/µl wiederum entspricht nach Transformation einem Y-Punkt von 1,6 (ln(5)). Eine Zellzahl von 30 entspricht 3,43 (ln(31)) und eine Zellzahl von 300 entspricht 5,7 (ln(301)).

Die graphische Repräsentation der IgG-, IgA- und IgM-Liquor/Serum-Quotienten in Beziehung zu den Liquor/Serum-Albuminquotienten als „Reiber-Diagramme“ (Abb. 14) erfolgte durch das Programm CSF Statistics Tool (COMED GmbH, Soest, Deutschland).

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch die üblichen deskriptiven Maßzahlen für nicht normalverteilte Parameter (Median, Interquartilsabstand 25-75%=IQA) bzw. durch die Angabe von prozentualen und absoluten Häufigkeiten.

Für die statistische Testung für zwei Gruppen (unabhängige Stichproben, nicht normalverteilt) kamen der U-Test nach Mann-Whitney für ordinal bzw. intervallskalierte Variablen und der exakte Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen zum Einsatz. Für die statistische Testung dreier Gruppen (unabhängige Stichproben, nicht

normalverteilt) wurde der Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinal- bzw. intervallskalierte Variablen und dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte Variablen genutzt, sofern dieser anwendbar war. Für $p<0,05$ wurden die Testungsergebnisse als signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%) eingeschätzt. Für $p\leq0,01$ gingen wurde von einem **sehr signifikanten** (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%) und für ein $p\leq0,001$ von einem **höchst signifikanten** (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1‰) Ergebnis ausgegangen. Ein p-Wert von <0,1 wurde als ein Ergebnis, das gerade noch nicht statistisch wurde, gewertet [166]. Korrelationen wiederum wurden bei normalverteilten Stichproben mithilfe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson untersucht. Bei Daten, die keine hinreichende Normalverteilung aufwiesen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient r nach Spearman verwendet. Dabei gilt je dichter r bei 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang, je näher r bei -1 oder +1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang. Für $0\leq r\leq0,2$ wurde von keinem bis geringen Zusammenhang, für $0,2\leq r\leq0,5$ von einem schwachen bis mäßigen Zusammenhang, für $0,5\leq r\leq0,8$ von einem deutlichen Zusammenhang und für $0,8\leq r\leq1,0$ von einem hohen bis perfekten Zusammenhang ausgegangen [166].
Um etwaige Ausreißer zu identifizieren, wurde die ROUT-Methode (mit der Grundeinstellung Q=1%), eine Methode, die auf einer robusten nicht-linearen Regression beruht und mit deren Hilfe bis zu 30% an Ausreißer solide identifiziert werden können [123], verwendet.

Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie müssen alle Ergebnisse aus den statistischen Tests als hypothesengenerierend interpretiert werden.

2.4. Ethikantrag

Für die Auswertung der Liquor- und Serumparameter im Rahmen der GENERATE-Studie lag ein positives Votum der Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren, einschließlich der Universität Ulm, vor (Nr. 23/14).
Alle Patienten bzw. deren gesetzlichen Vertreter gaben nach Aufklärung ihre Einwilligung zur Erfassung ihrer Daten, insbesondere ihrer Liquordaten im GENERATE-Register und zu deren Verwendung im Rahmen von GENERATE-Projekten.

3. Ergebnisse

3.1. Auswahlprozess des Studienkollektivs

3.1.1. Bildung eines vorläufigen Studienkollektivs aus allen im GENERATE-Register dokumentierten Patienten

Im deutschlandweiten GENERATE-Register waren zum Endpunkt der Datensammlung (31. Dezember 2016) insgesamt 570 (100%) Patienten mit nachgewiesenen Autoantikörper gegen Oberflächenantigene aus 63 beteiligten Studienzentren eingeschlossen. Aus dieser Grundgesamtheit heraus konnte ein Gesamtkollektiv aus 276 (276 /570, 48%) Patienten identifiziert werden, die als antikörperpositiv für eine NMDAR-AE (N=184) oder eine LGI1-AE (N=92) dokumentiert waren. Bei drei der als NMDAR-AE dokumentierten Patienten lag eine vorangegangene HSE vor, weshalb diese aufgrund eines nicht auszuschließenden Einflusses der Virusenzephalitis auf die Liquorergebnisse vorsorglich ausgeschlossen wurden. Bei der eigentlichen Prüfung der im Vorfeld definierten Einschlusskriterien (Tab. 6) mussten von den ursprünglich 276 identifizierten Patienten 158, davon 102 (102/276, 37%) der als NMDAR- und 56 (56/276, 20%) der als LG1-AK-positiv beschriebenen Patienten, ausgeschlossen werden. Im Einzelnen wurden 71 der Patienten ausgeschlossen, da hier die erste dokumentierte LP nicht innerhalb von 90 Tagen nach Krankheitsbeginn (Symptombeginn) stattgefunden hatte und damit außerhalb des Zeitraumes lag, der in den Einschlusskriterien als akute Erkrankungsphase festgelegt worden war. Für diese Patienten betrug die mediane Erkran-

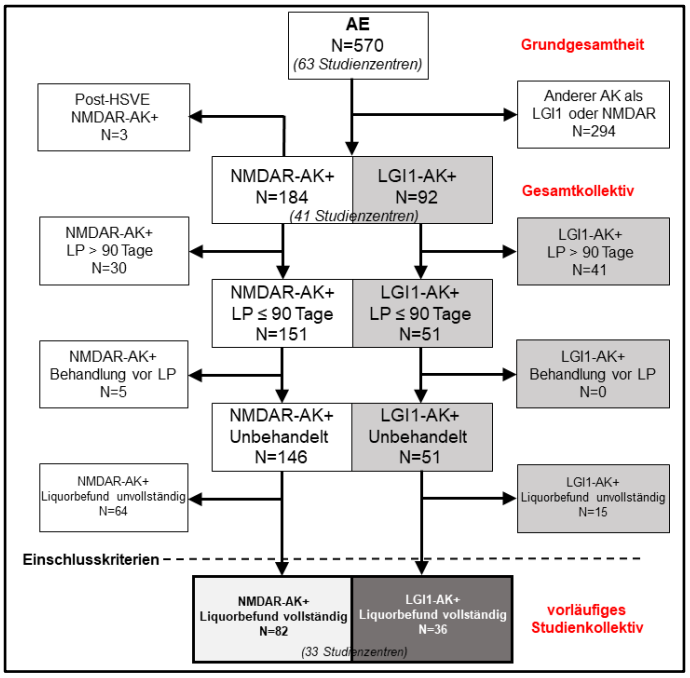

Abbildung 2: Bildung des vorläufigen Studienkollektivs aus allen im GENERATE-Register dokumentierten Patienten mit nachgewiesen Autoimmunantikörper. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Das vorläufige Studienkollektiv entspricht denjenigen Patienten, die im GENERATE-Register als akute unbehandelte NMDAR- bzw. LGI1-AE dokumentiert sind, bei denen AK nachgewiesen wurden und bei denen ein vollständiger Liquorbefund vorlag, mit der Einschränkung das die Diagnosen letztendlich jedoch noch nicht durch die Konsensuskriterien von Graus et al. [63] überprüft wurden. AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma-inactivated protein-1". HSE: Herpes simplex-Enzephalitis. AK+: AK positiv. LP: Lumbalpunktion / Liquorpunktion. LE: Limbische Enzephalitis.

kungsdauer bis zur LP 269 Tage (Minimum, Min 92, Maximum, Max 2920) für die als NMDAR-AK-positiv (N=30) bzw. bei 272 Tage (Min 93, Max 1841) für die als LGI1-AK-positiv dokumentierten Patienten (N=41). Fünf NMDAR-AK-positive Patienten wiederum wurden ausgeschlossen, da bei diesen bereits vor der primären LP mit einer Behandlung begonnen worden war. Aufgrund eines unvollständigen primären Liquorbefunds hingegen konnten 79 der insgesamt 158 Patienten nicht in diese Studie aufgenommen werden. Davon waren 64 Patienten positiv für NMDAR- und 15 für LGI1-AK.

Damit konnten letztlich lediglich 118 Patienten von 33 teilnehmenden Zentren als „vorläufiges Studienkollektiv“ ausgewählt werden, wovon 82 (82/118, 69,5%) als NMDAR-AK-positiv und 36 (36/118, 30,5 %) als LGI1-AK-positiv im GENERATE-Register dokumentiert waren (Abb. 2/Tab. 9).

Tabelle 9: Überblick über das vorläufige Studienkollektiv, wobei die Anzahl der eingeschlossenen Patienten nach den einzelnen einschließenden GENERATE-Zentren aufgeschlüsselt wurde. AK+: AK positiv. NMDAR: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor. LGI1: Leucine-rich-glioma inactivated 1. RWTH: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule; LV: Landschaftsverband Rheinland; MHH: medizinische Hochschule Hannover; LMU: Ludwig-Maximilians-Universität. Σ: Summe.

Zentrum	Anzahl LGI1-AK+	Anzahl NMDAR-AK+	Gesamt
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Münster	6	9	15
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie und Institut für Klinische Chemie	2	7	9
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Ulm	3	5	8
Klinik für Neurologie, MHH Hannover	1	5	6
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Jena	1	5	6
Klinik für Neurologie, Universitätskliniken Düsseldorf	1	4	5
Neurologische Klinik, LMU München	3	2	5
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Rostock	1	4	5
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus	2	2	4
Neurologie, Uniklinik Dresden	1	3	4
Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle	0	4	4
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln	2	2	4
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Leipzig	1	3	4
Klinik für Neurologie, Fachkrankenhaus Hubertusburg	2	2	4
Klinik für Neurologie, Charité Berlin	0	3	3
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie und Institut für Neuroimmunologie	0	3	3
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck Klinik für Neurologie	1	2	3
Neurologie, Klinikum Osnabrück	2	1	3
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Regensburg	0	3	3
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg	1	2	3
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum RWTH Aachen	2	0	2
Sektion Neuropädiatrie, Universitätsklinikum RWTH Aachen	0	2	2
Klinikum Dortmund	2	0	2
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für klinische Chemie	0	2	2
Klinik für Neurologie, Schlosspark Klinik Berlin	0	1	1
Neuropädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln	0	1	1
LVR - Klinikum Düsseldorf	0	1	1
Neurologie, Uniklinik Freiburg	0	1	1
Asklepios-Klinik Nord	0	1	1
Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Heidelberg	0	1	1
Neurologie, Klinikum Lüneburg	0	1	1
Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg	1	0	1
Klinik für Neurologie, Asklepios Fachklinikum Teupitz	1	0	1
Σ 33 Studienzentren	Σ 36	Σ 82	Σ 118

3.1.2. Bildung des endgültigen Studienkollektivs - Überprüfung der Konsensuskriterien für gesicherte AEs

Zwar wurden bei allen Patienten, die als „vorläufiges Studienkollektiv“ ausgewählt wurden, AE-AK nachgewiesen, ob jedoch auch die 2016 durch Graus et al. veröffentlichten Konsensuskriterien für die Diagnosestellung gesicherter AEs erfüllt werden, war bisher nicht geprüft worden. Hierbei gilt es zu erwähnen, dass die Sammlung der Patientendaten im GENERATE-Register schon mehrere Jahre vor der Publikation der o.g. Diagnosekriterien begonnen wurde. Um eine solide statistische Auswertung in dieser Arbeit gewährleisten zu können, sollten jedoch nur die Patienten als „endgültiges Studienkollektiv“ ausgewählt werden, die nicht nur AK aufwiesen, sondern gleichzeitig auch die postulierten Diagnosekriterien erfüllten. Patienten, die die Kriterien dagegen nicht erfüllten, sollten ausgeschlossen werden. Um zu überprüfen, ob die vorausgewählten Patienten die Diagnosekriterien erfüllen, war es vor der eigentlichen Datenauswertung zunächst notwendig geworden, die im GENERATE-Register dokumentierte klinische Präsentation, die dokumentierten paraklinischen Daten von MRT und EEG, sowie die Häufigkeit an Pleozytosen und OKBs, zu extrahieren und zu kategorisieren.

Um Redundanz zu vermeiden, erfolgt die ausführliche Darstellung der Liquordaten ausschließlich in Kap. 3.2.2. im Rahmen der deskriptiven statistischen Analyse der Liquorbefunde. Die Häufigkeit an Pleozytosen und OKBs sollen daher, sofern benötigt, nachfolgend nur in kurzer und ausreichender Form vorweggenommen werden. Ebenfalls um Redundanz zu vermeiden, wird folgend auch auf eine erneute Darstellung und Diskussion der Konsensuskriterien verzichtet. Für die ausführlichen Kriterien wird auf Kap. 1. im Detail auf Tab. 1/2/4 & 5 verwiesen. Auch die Art und Weise, wie die Daten aus dem GENERATE-Register verarbeitet und anschließend analysiert wurden, ist im vorangegangenen Abschnitt dieser Arbeit (Kap. 2. Methodik) in den Kapp. 2.1.3.1. bis 2.1.3.5. bereits detailliert dargestellt worden, weshalb weder in diesem noch in den weiteren Kapiteln des Ergebnisteils nochmals näher darauf eingegangen wird.

Nach Graus et al. darf die Diagnose einer gesicherten NMDAR-AE gestellt werden, wenn neben den nachgewiesenen NMDAR-AK zusätzlich im Rahmen der klinischen Symptomatik eines der sechs für die NMDAR-AE als typisch beschriebenen Haupt-

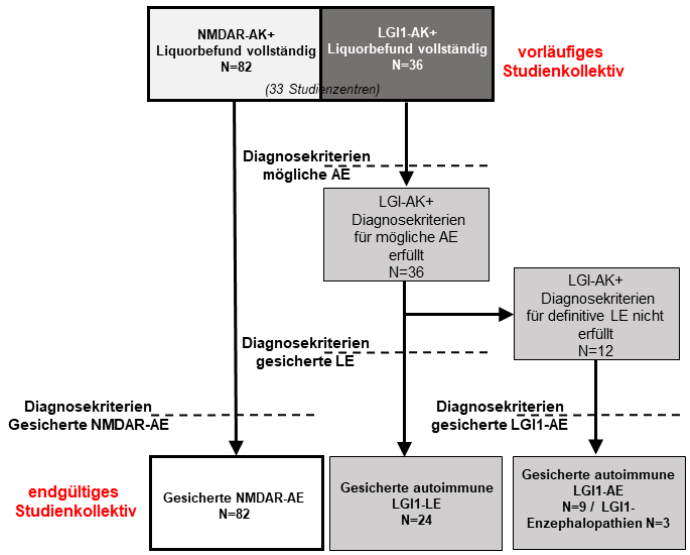

Abbildung 3: Überprüfung des vorläufig identifizierte Studienkollektiv anhand der 2016 durch Graus et al. publizierten Konsensuskriterien [63] zur Diagnose von gesicherten AEs. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Eine gesicherte NDMAR-AE darf diagnostiziert werden, wenn neben dem Auftreten eines der Hauptsymptome (Psychiatrische Auffälligkeiten, Sprechstörungen, Epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Bewusstseinsstörungen oder eine autonome Dysfunktion) zusätzlich NMDAR-AK nachgewiesen wurden und andere Erkrankungen, die die Symptome erklären könnten, ausgeschlossen wurden (Tab. 4). Der Algorithmus von Graus et. al. gibt vor, dass es zwei mögliche Diagnosen bei Patienten mit LGI1-AK geben kann, eine LE mit LGI1-AK oder eine AE mit LGI1-AK (Tab. 5). Letztere lässt sich diagnostizieren, wenn die Kriterien für eine möglichen AE erfüllt sind, LGI1-AK nachgewiesen wurden und keine NMDAR-AE, keine Bickerstaff-Encephalitis und keine LE vorliegt. Ariño et al. [3] beschreibt noch eine dritte mögliche Diagnose, eine LGI1-Enzephalopathie bei fehlendem Nachweis entzündlicher Befunde in MRT oder Liquor. AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma-inactivated protein-1". HSE: Herpes simplex-Enzephalitis. AK+: AK positiv. LE: Limbische Enzephalitis.

symptome auftritt. So zeigten zum Zeitpunkt der Präsentation oder im Verlauf des Krankenhausaufenthalts 73 Patienten (89%) psychiatrische Symptome, 44 Patienten (54 %) epileptische Anfälle, 37 Patienten (45%) Bewegungsstörungen, 29 (35%) Patienten autonome Dysfunktionen und 39 (48%) Patienten Bewusstseinsstörungen (Tab. A8, Anhang). Sprechstörungen wurden im GENERATE-Register nicht erfasst und konnten daher nicht mit in die Auswertung einbezogen werden. Trotz dieser Einschränkung war bei allen 82 Patienten (100%) eines oder mehrere der Hauptsymptome beschrieben worden, weshalb bei allen 82 als NMDAR-AK-positiv dokumentierten Patienten die Diagnose einer gesicherten NMDAR-AE gestellt werden durfte (Abb. 3).

Nicht so einfach stellt sich dagegen die Diagnosesicherung für Patienten mit LGI1-AK dar. Hier gibt der Algorithmus von Graus et al. (2016) vor, dass es zwei mögliche Diagnosen geben kann und unter Berücksichtigung von Arino et al. (2016) sind es sogar drei. Nämlich eine LE mit LGI1-AK, eine AE mit LGI1-AK und eine LGI1-Enzephalopathie (siehe im Detail auch Kap. 1.6.3., Tab. 5).

Als Grundvoraussetzung der drei denkbaren Diagnosen gilt das Erfüllen der Diagnosekriterien einer möglichen AE und eines der dort aufgeführten klinischen und paraklinischen Kriterien. So zeigten alle der 36 (100%) LGI1-AK-positiven Patienten ein neues fokales Defizit, 26 (72%) neue bisher unbekannte Krampfanfälle (Tab. A8, Anhang), vier (11%) eine Liquorpleozytose und 25 (74%) uni- oder bitemporale T2-

Hyperintensitäten in der MRT-Bildgebung (Tab. A6, Anhang).
Nachdem alle LGI1-AK-positiv dokumentierten Patienten eines oder mehrere Kriterien einer möglichen AE erfüllten, konnte im nächsten Schritt geprüft werden, ob diese auch die Diagnosekriterien einer LE erfüllen. Vierundzwanzig (67%) dieser Patienten erfüllten zumindest zwei der drei Diagnosekriterien einer LE, sodass für diese Patienten die Diagnose einer gesicherten autoimmunen LGI1-LE gestellt werden konnte. Im Detail zeigten 34 (94%) der Patienten zum Zeitpunkt der Präsentation oder im Verlauf des Krankenhausaufenthalts das typische klinische Bild einer LE mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses (27/36, 75%), epileptischen Anfällen (26/36, 72%) oder psychiatrischen Symptomen (16/36, 44%; Tab. A8, Anhang). Die anderen beiden Diagnosekriterien wurden dagegen weniger häufig erfüllt. So zeigte nur ein Viertel (9/36, 25%) bitemporale Auffälligkeiten im MRT (Tab. A6, Anhang) und etwas weniger als die Hälfte (20/36, 55%) spezifische Auffälligkeiten im EEG (Tab. A7, Anhang) und/oder eine Pleozytose.
Für die verbleibenden 12 Patienten, bei denen nicht die Diagnose einer LE gestellt werden durfte, wurde geprüft, ob diese zumindest die Voraussetzungen für eine gesicherte LGI1-AE erfüllen. Nach Graus et al. (2016) darf diese Diagnose gestellt werden, wenn die Kriterien für eine mögliche AE erfüllt sind, LGI1-AK nachgewiesen wurden und keine NMDAR-AE, Bickerstaff-Encephalitis oder LE vorliegt. Dies traf auf alle der 12 (12/36, 33%) geprüften Patienten zu. Unter Beachtung von Arino et al. (2016) sollten jedoch drei dieser 12 Patienten (3/36, 8%) bei fehlendem Nachweis von entzündlichen Befunden in MRT oder Liquor als LGI1-Enzephalopathie bzw. als Anti-LGI1-assoziierte kognitive Beeinträchtigung klassifiziert werden.

Letztlich konnten alle 82 als NMDAR-AK-positiv und alle 36 als LGI1-AK-positiv dokumentierten Patienten des „vorläufigen Studienkollektivs“ als **endgültiges Studienkollektiv** übernommen werden (Abb. 3). Zu einem Ausschluss kam es nicht, wobei hier nochmal darauf hingewiesen wird, dass auch die Patienten Teil des endgültigen Studienkollektivs wurden, die lediglich als an einer LGI1-Enzephalopathie erkrankt klassifiziert werden konnten.
Die gebildeten Kohorten unbehandelter NMDAR- und LGI1-AE-Patienten mit vollständigen Liquorbefunden, die innerhalb von 90 Tagen lumbalpunktiert wurden, deren gesicherte Diagnose anhand der Konsensuskriterien gestellt werden konnte oder die zumindest als LGI1-Enzephalopathie klassifiziert wurden, stellen als **endgültiges**

Studienkollektiv die Grundlage für die nachfolgende Datenauswertung dar und werden im Folgenden nur noch als NMDAR- und LGI1-AE bezeichnet.

3.1.3. Überprüfung der Konsensuskriterien - Diagnose von möglichen/wahrscheinlichen AEs: Welchen Stellenwert hat der Liquorbefund?

Wie soeben dargestellt konnte, wenig überraschend für beinahe jeden der vorausgewählten Patienten - mit nachgewiesenen AK - die Diagnose einer gesicherten AE gestellt werden (bei drei, 8% der LGI1-AE-Patienten musste rein formal die Diagnose einer LGI1-Enzephalopathie vergeben werden). Eine sehr viele interessantere Frage wäre jedoch, ob bei all diesen Patienten auch bereits im Vorfeld ohne den Nachweis der spezifischen AK die Verdachtsdiagnose einer AE gestellt werden könnte und welchen Stellenwert die Liquorbefunde bei einer möglichen Diagnosestellung hätten. Nach der Arbeit von Graus et al. kommen folgende Verdachtsdiagnosen in Frage: mögliche AE (bei NMDAR-AE und LGI1-AE), wahrscheinliche NMDAR-AE (bei NMDAR-AE) oder LE (bei LGI1-AE). Für die ausführlichen Diagnosekriterien wird erneut auf Kap. 1. und Tab. 1/2/4 & 5 verwiesen.

Zunächst einmal erfüllen alle 82 NMDAR- und alle 36 LGI1-AE-Patienten die Kriterien einer möglichen AE (Abb. 4A), wobei für diese Diagnose nach den Vorgaben von Graus et al. die geringsten Anforderungen bestehen. Ergänzend ist hier jedoch zu sagen, dass die Liquorbefunde in Form einer Pleozytose nicht ausschlaggebend dafür waren, ob die Kriterien letztlich erfüllt werden oder nicht. Zwar konnte bei 66 (80%) der NMDAR- und bei vier (11%) der LGI1-AK-positiven Patienten eine Pleozytose nachgewiesen werden, jedoch zeigten gleichzeitig alle NMDAR- und alle LGI1-AE-Patienten entweder ein neues fokales neurologisches Defizit, neuaufgetretene Krampfanfälle (Tab. A8, Anhang) oder spezifische MRT-Auffälligkeiten (Tab. A6, Anhang).

Als nächstes erfüllen zwar alle 82 NMDAR-AE-Patienten die Diagnosekriterien einer gesicherten NMDAR-AE im Sinne von nachgewiesenen AK und dem Vorliegen von einem der sechs Hauptsymptome, gleichzeitig würden jedoch nur noch 24 (29%) dieser Patienten die strengeren Kriterien einer wahrscheinlichen NMDAR-AE erfüllen (Abb. 4B). Eine wahrscheinliche NMDAR-AE darf als Arbeitsdiagnose noch vor dem Vorliegen der spezifischen Antikörpertestung gestellt werden, wenn vier der sechs Hauptsymptome vorliegen (klinisches Kriterium) und entweder ein pathologisch ver-

ändertes EEG, positive OKBs und/oder eine Pleozytose vorliegen (apparatives und laborchemisches Diagnosekriterium). Bei zwei der 24 Patienten (8%) kann die Diagnose gestellt werden, da hier im Vorfeld ein Teratom nachgewiesen worden war und aufgrund dessen für die Diagnosestellung drei Hauptsymptome ausreichend waren. Insgesamt limitierend für eine mögliche Diagnosestellung zeigte sich hier vor allem das Vorliegen der vier Hauptsymptome. Teilweise könnte dies darauf zurückzuführen zu sein, dass im GENERATE-Register lediglich fünf der sechs Hauptsymptome erfasst waren. Sprachstörungen - wurden wie bereits im vorangegangen Kapitel dargelegt - nicht erfasst und konnten damit nicht für die Analyse herangezogen werden. Aber selbst wenn man aufgrund des Nicht-Erfassens von Sprachstörungen die Diagnosekriterien dahingehend modifiziert, dass man das klinische Kriterium auch beim Vorliegen von drei von fünf Hauptsymptomen als erfüllt sieht, kann dennoch nur bei etwas mehr als der Hälfte (43/82, 51%) der Patienten die Diagnose einer wahrscheinlichen NMDAR-AE gestellt werden (Abb. 4B). Deutlich wird dieser limitierende klinische Faktor auch bei Betrachtung der apparativen und laborchemischen Diagnosekriterien, die von ganzen 95% der Patienten (78/82) erfüllt wurden, wobei 26% der Patienten (19/73, 9 unbe-

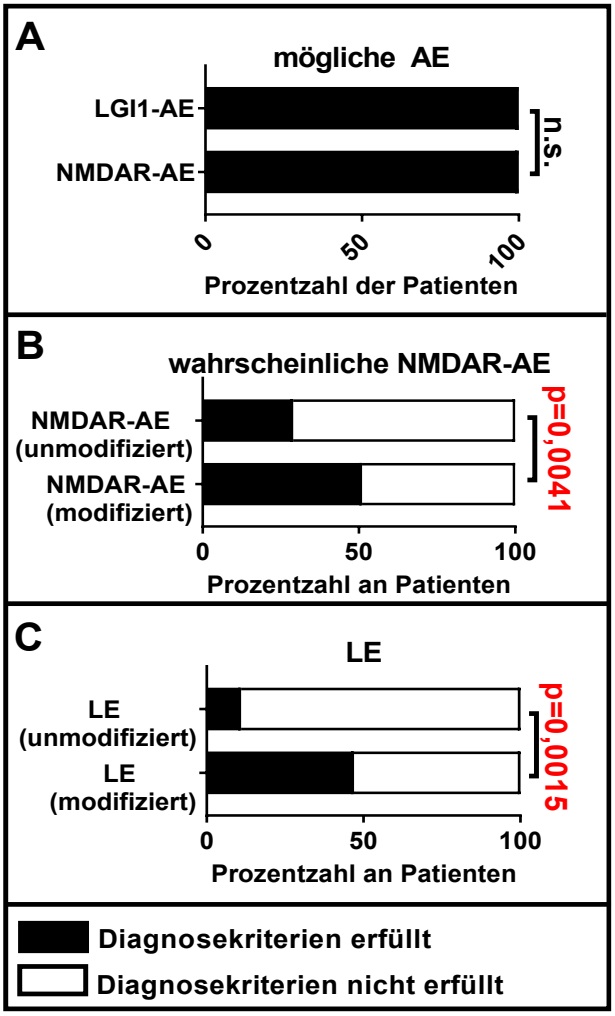

Abbildung 4: Hypothetische Überprüfung des Studienkollektivs hinsichtlich des Erfüllens der durch Graus et al. [63] postulierten Verdachtsdiagnosen einer möglichen AE, einer wahrscheinlichen NMDAR-AE, sowie der einer LE. Es stellt sich die Frage, ob bei den Patienten des Studienkollektivs ohne vorherige Kenntnis der AK bereits die Verdachtsdiagnose einer AE gestellt werden könnte/dürfte und welche Rolle die Liquorbefunde hier spielen (A-C). Vergleiche für die ausführlichen Diagnosekriterien Kap. 1: Tab. 1, 2 ,4 und 5. Für die Diagnose einer möglichen AE bestehen niedrige Voraussetzungen, weshalb alle Studienpatienten diese erfüllen würden (A). Bei der Diagnose einer wahrscheinlichen NMDAR-AE stellt das Erfüllen der klinischen Kriterien den limitierenden Faktor dar und die Liquorparameter sind von hoher Bedeutung. Durch eine Modifikation der Kriterien könnte bei deutlich mehr Patienten die Verdachtsdiagnose einer wahrscheinlichen NMDAR-AE gestellt werden (B). Eine frühzeitige Diagnose einer LE ist ohne vorherige Kenntnis der Antiköper rein formal in den wenigsten Fällen möglich (C). Statistisch getestet wurde mit dem - mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte. Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma-inactivated protein-1“. LE: Limbische Enzephalitis.

kannte EEG-Befunde; Tab. A7, Anhang) ein spezifisch verändertes EEG aufwiesen und bei 90% der Patienten (74/82) entweder OKBs (59/82, 72%) oder eine Pleozytose (66/82, 80%) nachgewiesen werden konnte. Eine darüberhinausgehende höhere Sensitivität (78/82, 95%) mit höherer Gewichtung der Liquorbefunde kann lediglich dann erreicht werden, wenn die Diagnosekriterien dahingehend modifiziert werden, dass für die Diagnosestellung weniger Hauptsymptome (≥1) benötigt werden. Hierunter würde jedoch höchstwahrscheinlich die Spezifität leiden, sodass dies keine sinnvolle Option darstellt.

Wie für die NMDAR-AE-Patienten gilt Ähnliches auch für die LGI1-AE-Patienten. Bei mutmaßlich unbekanntem Antikörperstatus darf nur noch bei vier (11%) der LGI1-AE-Patienten die Diagnose einer LE gestellt werden (Abb. 4C). Bei noch ausstehendem Antikörpernachweis fordert Graus et al. (2016) nämlich, dass statt nur zwei nun alle drei Diagnosekriterien erfüllt sein müssen. Als limitierendes Kriterium wäre hier der Nachweis der bitemporalen MRT-Auffälligkeiten zu nennen (4/36, 11%). Modifiziert man die Kriterien dahingehend, dass neben bitemporalen, auch unitemporale MRT-Auffälligkeiten und neben einer Pleozytose auch OKBs als spezifische Kriterien zählen, könnte die Diagnose immerhin bei 17 und damit fast der Hälfte (47%) der LGI1-AE-Patienten gestellt werden (exakter Test nach Fisher, p=0,0015). Durch diese nur geringfügige Modifikation lässt sich also eine deutliche höhere Sensitivität erreichen, wobei gleichzeitig die Spezifität der Diagnosekriterien ausreichend erhalten bleiben sollte (Abb. 4C). Im Detail können bei 25 Patienten (69%) uni- oder bitemporale MRT-Auffälligkeiten (Tab. A6, Anhang) und bei 10 Patienten (27%) eine Pleozytose und/oder OKBs gefunden werden.

3.1.4. Ist das Studienkollektiv repräsentativ für das GENERATE-Gesamtkollektiv?

Nach dem Auswahlprozess und der Überprüfung der Diagnosekriterien stellten letztlich nur 118 Patienten das endgültige Studienkollektiv dar, was weniger als der Hälfte des Gesamtkollektivs von 276 Patienten entspricht. Um diesen Nachteil eines kleineren Studienkollektivs mit potenziell geringerer statistischer Aussagekraft auszugleichen, sollte vor der eigentlichen Analyse der Liquordaten, dem Kernpunkt dieser Arbeit, herausgearbeitet werden, ob das kleinere Studienkollektiv repräsentativ für das Gesamtkollektiv ist. Hierfür wurden die demographischen Daten (Alter, Geschlechter-

verteilung), sowie die Tumordaten, die im Gegensatz zu den Liquordaten, sowohl für das Studien- als auch das Gesamtkollektiv akquiriert werden konnten, miteinander verglichen.

Während die NMDAR-AK-positiven Patienten im Studien- bzw. Gesamtkollektiv ein medianes Alter von 31 bzw. 28 Jahren aufwiesen, lag dieses bei den LGI1-AK-positiven Patienten bei 62 bzw. 65 Jahren, sodass die Altersverteilung, beim Vergleich zwischen Studien- und Gesamtkollektiv, weder für die NMDAR- noch für die LGI1-AK-positiven Patienten wesentliche Unterschiede zeigte (Mann-Whitney-U-Test, p=0,34 für NMDAR, p=0,63 für LGI1). Im Detail waren die NMDAR-AK-positiven Patienten im Schnitt jedoch halb so alt wie die LGI1-AK-positiven Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p<0,0001; Tab. 10).

Mit einem Frauenanteil von 73% (60/82) im Studien- gegenüber 75% (138/184) im Gesamtkollektiv bei Patienten mit NMDAR-AK und 56% (20/36) gegenüber 47% (43/92) bei Patienten mit LGI1-AK, zeigte sich neben der Altersverteilung auch die Geschlechterverteilung im Großen und Ganzen identisch (exakter Test nach Fisher, p=0,76 für NMDAR], p=0,43 für LGI1). Ergänzend fällt auf, dass bei der NMDAR-AE die Frauen dominierten, während die Geschlechterverteilung für die LGI1-AK-positiven Patienten eher ausgeglichen war. Beim Vergleich von NMDAR zu LGI1-AK-positiven Patienten war der Frauenanteil ungefähr 1,5-mal höher. War dieser Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv noch deutlich statistisch signifikant (exakter Test nach Fisher, p<0,0001), konnte das Signifikanzniveau im Studienkollektiv nicht mehr ganz erreicht werden (exakter Test nach Fisher, p=0,0861; Tab. 10).

Ebenfalls beinahe übereinstimmend zeigte sich beim Vergleich zwischen Studien- und Gesamtkohorte die Tumorhäufigkeit. So konnte bei den NMDAR-AK-positiven Patienten eine paraneoplastische Genese mit einer Häufigkeit von 27% (22/82) bzw. 19% (35/184) nachgewiesen werden (exakter Test nach Fisher, p=0,2), wohingegen diese bei den LGI1-AK-positiven Patienten bei 3% (1/36) bzw. 5% (5/92) lag (exakter Test nach Fisher, p=0,69). Damit traten Neoplasien bei NMDAR-AK-positiven Patienten häufiger auf als bei LGI1-AK-positiven Patienten, bei denen diese eher die Ausnahme darstellten (exakter Test nach Fisher, p=0,0019). Im Detail konnte bei den eingeschlossenen NMDAR-AE-Patienten in 14 Fällen (14/82, 17%) ein ursächliches Ovarialteratom festgestellt werden. Acht Patienten (13%) hatten andere mit einer NMDAR-AE assoziierte Tumore; davon drei kleinzellige Lungenkarzinome, ein Non-

Hodgkin-Lymphom, ein B-Zell-Lymphom, ein Mammakarzinom, ein Urothelkarzinom, sowie ein Seminom. Dagegen konnte nur bei einem eingeschlossenen LGI1-AE-Patienten ein Tumor (Lymphom) gefunden werden. Im Gesamtkollektiv wiederum konnte bei 22 (22/184, 12%) der NMDAR-AE-Patientinnen ein Ovarialteratom nachgewiesen werden (Tab. 10). Als zusätzliche Tumorentität war im Vergleich zum Studienkollektiv ein Hodenkarzinom beschrieben worden, während für die LGI1-AE-Patienten des Gesamtkollektivs zusätzlich ein Thymom, ein Mammakarzinom, ein Hodenkarzinom (Seminom), sowie ein Karzinoid des Darms erfasst war.
Zusammenfassend zeigten sich in Bezug auf das Alter, die Geschlechterverteilung oder die Häufigkeit an Neoplasien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten des ausgewählten Studienkollektivs und die des GENERATE-Gesamtkollektivs. Somit ist davon auszugehen, dass das ausgewählte Studienkollektiv repräsentativ für das Gesamtkollektiv ist (Tab. 10). Zudem zeigten sich die Patienten mit NMDAR-AK im Vergleich zu den Patienten mit LGI1-AK signifikant jünger, signifikant häufiger weiblich und deren Erkrankung signifikant häufiger paraneoplastischen Ursprung (Tab. 10).

Tabelle 10: Vergleich von Demographie (Alter, Geschlecht), Tumorhäufigkeit, sowie der Dauer bis zur LP zwischen den NMDAR- und LGI1-AE-Patienten des Studien- und des Gesamtkollektivs, sowie zwischen den Patienten innerhalb der Kohorten selbst. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Das Studienkollektiv entspricht Patienten mit einer akuten unbehandelten NMDAR-AE (82 Patienten) und LGI1-AE (36 Patienten), die innerhalb von 90 Tagen nach Symptombeginn lumbalpunktiert wurden und deren vollständiger Liquorbefund vorlag. Das Gesamtkollektiv entspricht Patienten, die bis zum 31.12.2016 als NMDAR-AK-positiv oder als LGI1-AK-positiv im GENRATE-Register eingeschlossen wurden. Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen und mittels dem Mann-Whitney-U-Test für ordinal- oder intervallskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (fettgedruckt hervorgehoben). * Die kompletten demographischen Daten inklusive einer durchgeführten Tumorsuche waren verfügbar für 79 der 82 NMDAR-AE-Patienten und 35 von 36 LGI1-AE-Patienten des Studienkollektivs, sowie für 160 der 184 NMDAR-positiven Patienten und 76 der 92 LGI1-positiven Patienten des Gesamtkollektivs. AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine rich glioma inactivated 1. N: Anzahl. %: prozentualer Anteil. IQA Interquartilsabstand. LP: Lumbalpunktion. mRS: modifizierte Rankin-Skala.

	NMDAR-AE			**LGI1-AE**			**NMDAR-AE vs. LGI1-AE**	
Anzahl	Eingeschlossen (N =82)	Alle (N =184)	% 44,6	Eingeschlossen (N =36)	Alle (N =92)	% 39,1	Eingeschlossen p-Wert	Alle p-Wert
Alter (in Jahren), Median (IQA)	31 (22-41)	28 (21-41)	p=0,3381	62 (51-71)	65 (55-71)	p=0,6339	**p<0,0001**	**p<0,0001**
Männer : Frauen, N (%)	22 (27) : 60 (73)	46 (25) : 138 (75)	p=0,7624	16 (44) : 20 (56)	49 (53) : 43 (47)	p=0,4335	p=0,0861	**p<0,0001**
Tumor, N (%) *	22 (27)	35 (19)	p=0,1950	1 (3)	5 (5)	p=0,6858	**p=0,0019**	**p=0,0019**
Ovarialteratom, N (%) *	14 (17)	22 (12)	p=0,3314	0 (0)	0 (0)	p>0,9999	**p=0,0052**	**p=0,0002**
Dauer bis LP (in Tagen), Median (IQA)	10 (4-23)	-	-	11 (3-35)	-	-	p=0,4630	-
mRS bei LP), Median (IQA)	4 (1-5)	-	-	3 (2-5)	-	-	**p=0,0005**	-

3.1.5. Sind die Liquordaten der NMDAR- und LGI1-AE-Patienten miteinander vergleichbar?

Um wiederum zu prüfen, ob die gesammelten Liquordaten der beiden Erkrankungsformen überhaupt miteinander vergleichbar sind, wurde ebenfalls vor der eigentlichen Datenanalyse geprüft, ob die Liquorproben der NMDAR-AE-Patienten aus einem ähnlichen Erkrankungsstadium stammen als die der LGI1-AE-Patienten. Hierfür wurden die Zeitpunkte der LPs deskriptiv miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die NMDAR-AE-Patienten nach einer medianen Krankheitsdauer von 10 (IQA 4-23) Tagen und die LGI1-AE-Patienten nach einer medianen Dauer von 11 (IQA 3-35) Tagen lumbalpunktiert worden waren. Statistisch unterschieden sich damit die Zeitpunkte der LPs kaum voneinander (Mann-Whitney-U-Test, p=0,46), was einen unmittelbaren Vergleich der Liquordaten erlauben sollte (Tab. 10).

3.2. Können Assoziationen zwischen den Nicht-Liquordaten gefunden werden?

3.2.1. Gruppenbildung nach der Erkrankungsdauer

Um zu untersuchen, ob die Erkrankungsdauer bis LP mit Änderungen der demographischen Daten oder der funktionellen Beeinträchtigung assoziiert war, wurden die Studienpatienten hinsichtlich der Zeit, die zwischen Symptombeginn und LP vergangen war, in drei Subgruppen eingeteilt. Nämlich in Patienten, die innerhalb der ersten Woche (Tag 0-6), Patienten, die innerhalb der zweiten und dritten Woche (Tag 7-20) sowie Patienten, die zwischen der vierten und der 12. Woche (Tag 21 bis Tag 90) lumbalpunktiert wurden. Dabei wurden 31 (38%) der 82 NMDAR-AE-Patienten innerhalb der ersten Woche, 26 (32%) in der zweiten und dritten Woche und 25 (30%) in den Wochen vier bis zwölf punktiert. Im Vergleich dazu wurden in der Kohorte der 36 LGI1-AE-Patienten 14 (39%) in Woche 1, neun (25%) in Woche 2/3 und 13 (36%) in Woche 4-12 lumbalpunktiert. Damit waren die Patienten beider AEs annährend gleichmäßig auf die gebildeten Subgruppen verteilt (Chi-Quadrat-Test, p=0,83).

In der eigentlichen Analyse wiederum zeigte sich eine homogene Geschlechterverteilung sowie einen recht ähnlichen Grad an funktioneller Beeinträchtigung, sodass sich die Subgruppen mit unterschiedlichen LP-Zeitpunkten hinsichtlich der betrachteten

Charakteristika kaum unterschieden (Abb. 5. B,C). Eine bemerkenswerte Ausnahme hierzu war, dass später lumbalpunktierte Patienten tendenziell häufiger männlich als weiblich waren. Für die LGI1-AE-Patienten, nicht jedoch für die NMDAR-AE-Patienten (Chi-Quadrat-Test, p=0,17), zeigte sich diese Assoziation zwischen LP-Zeitpunkt und Geschlecht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p=0,04). So waren die LGI1-AE-Patienten, die in der ersten Woche lumbalpunktiert wurden, nur zu 21% (3/14) männlich, wohingegen der Männeranteil in der Gruppe, der in den Wochen 4 bis 12 lumbalpunktierten, bei 70% (9/13) lag (Abb. 5 A).

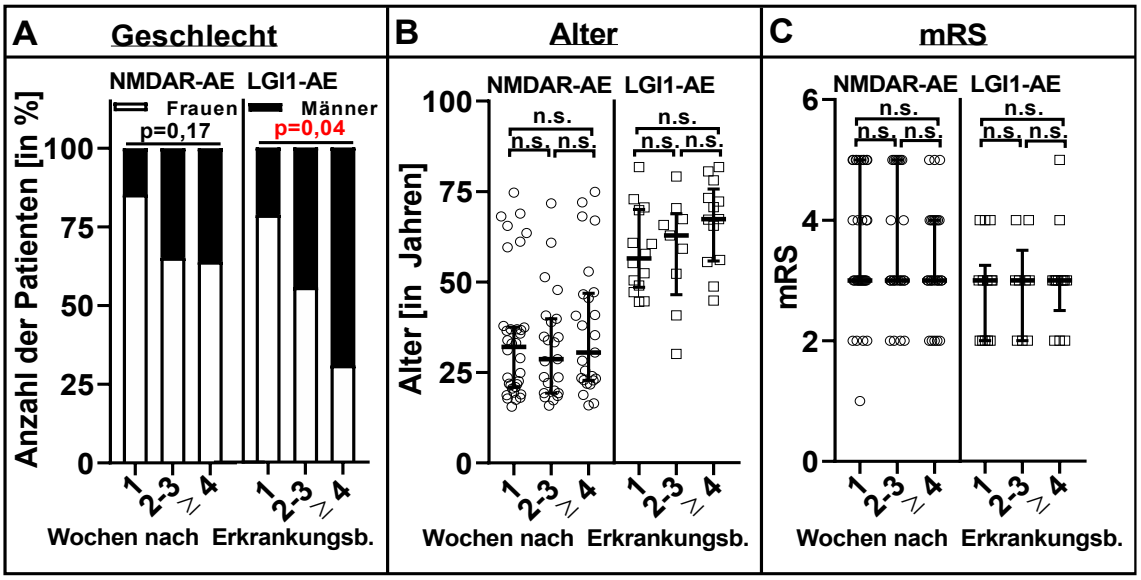

Abbildung 5: Später lumbalpunktierte NMDAR- und LGI1-AE-Patienten waren tendenziell häufiger männlich, jedoch nicht älter oder jünger und auch nicht weniger beeinträchtigt als früh punktierte Patienten. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die 82 NMDAR- bzw. die 36 LGI1-AE-Patienten wurden im Hinblick auf den Lumbalpunktionzeitpunkt nach Symptombeginn die Subgruppen Woche 1 = Tag 0-6 (31, 14), Woche 2-3 = Tag 7-20 (26, 9), sowie in Woche 4-12 = Tag 21 bis Tag 90 (25, 13] eingeteilt. Untersucht wurden die demographischen Daten (Geschlechterverteilung, A; Alter, B) und die funktionellen Beeinträchtigung als mRS zum Zeitpunkt der LP (C). (A, C) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statistisch getestet wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen (B, C), sowie mit dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte (A). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated. mRS: modifizierte Rankin-Skala.

3.2.2. Gruppenbildung nach dem Patientenalter

Für die Analyse, ob das Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit einer geänderten Geschlechterverteilung, einer früheren oder späteren LP oder einer unterschiedlichen funktionellen Beeinträchtigung assoziiert war, mussten zunächst Subgruppen nach dem Alter gebildet werden. Da sich Alter und Gruppengröße deutlich zwischen NMDAR- und LGI1-AE-Patienten unterschied (Tab. 10), wurden für die Subgruppenanalyse getrennte Strategien gewählt. Während junge (≤20 Jahre, N=17) NMDAR-AE-Patienten mit Patienten mittleren (21-40 Jahre; N=43) und höheren (>40 Jahre, N=22) Alters verglichen wurden, wurden die LGI1-AE-Patienten in Kohorten

mit Patienten unter 60 Jahren (N=16) und solche über 60 Jahren (N=20) dichotomisiert.

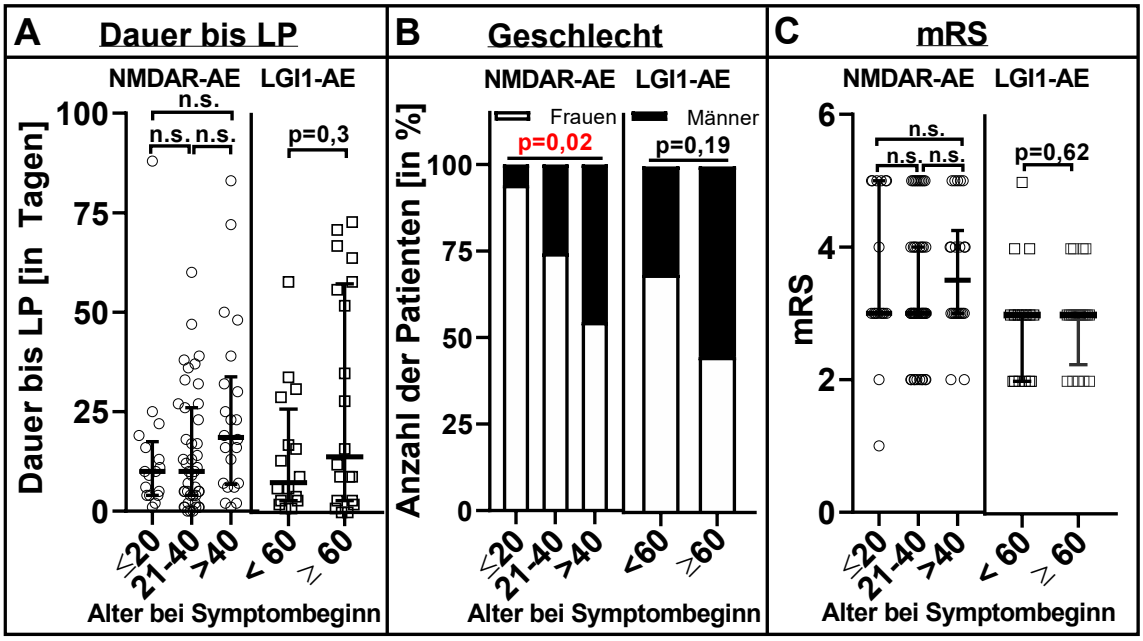

Abbildung 6: Ältere NMDAR- und LGI1-AE-Patienten wurden tendenziell später nach Beginn der Erkrankung lumbalpunktiert, waren nominell häufiger männlich, aber zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion nicht weniger beeinträchtigt als jüngere Patienten. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die Patienten wurden in Hinblick ihres Alters zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung kategorisiert, wobei die NMDAR-AE-Patienten in die drei Subgruppen ≤20 Jahre, N = 17, 21-40 Jahre, N = 43, >40 Jahre, N = 22 eingeteilt und die LGI1-AE-Patienten in die Altersgruppen < 60 Jahre, N = 16 und ≥ 60 Jahre, N = 20 dichotomisiert wurden. Untersucht wurde die Dauer bis zur LP(A), die Geschlechterverteilung (B) und die funktionelle Beeinträchtigung als mRS zum Zeitpunkt der LP (C). (A, C) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Die statistische Analyse wurde für die NMDAR-AE-Patienten (drei Subgruppen) mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen (A, C, linke Graphen) und mit dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte Variablen (B, linker Graph) durchgeführt, wohingegen die statistische Analyse für die LGI1-AE-Patienten mit dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen (A, C rechte Graphen) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen (B, rechte Graph) durchgeführt wurden. Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine rich glioma inactivated 1. mRS: modifizierte Rankin-Skala. LP: Lumbalpunktion.

Sowohl ältere NMDAR- (>40: Median 19 Tage, IQA 7-34) als auch ältere LGI1-AE-Patienten (≥60: Median 14 Tage, IQA 3-58) wurden tendenziell später lumbalpunktiert als die Patienten in den jüngeren Vergleichsgruppen (NMDAR, ≤40: Median 10 Tage, IQA 4-21; LGI1, <60: Median 8 Tage, IQA 3-26). Diese angedeutete Assoziation zwischen Alter und Erkrankungsdauer (Dauer bis LP) erreichte jedoch weder für die NMDAR- noch für die LGI1-AE-Patienten das Signifikanzniveau (Abb. 6A).

Darüber hinaus zeigte sich, dass sowohl ältere NMDAR-, als auch ältere LGI1-AE-Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit männlich waren. Eine Assoziation, die für die NMDAR-AE-Patienten signifikant war (Chi-Quadrat-Test, p=0,02). Hier waren in der jüngsten Gruppe der NMDA-AE-Patienten nur 6% (1/17) männlich, in der mittleren Altersgruppe schon 26% (11/43) und in ältesten Gruppe immerhin 45% (10/22, Abb. 6B).

3.2.3. Gruppenbildung nach Geschlecht

Bei beiden Erkrankungen wurden die Patienten der männlichen Subgruppen (NMDAR: Median 17 Tage, IQA 9-34; LGI: Median 29 Tage, IQA 9-58) signifikant später lumbalpunktiert als die der weiblichen Subgruppen (NMDAR: Median 9 Tage, IQA 4-23; LGI: Median 5 Tage, IQA 2-17; Abb. 7A). Eine Assoziation die bereits in Kap. 3.2.1. angedeutet wurde.

Als weitere Assoziation zeigte sich wie bereits in Kap. 3.2.2, dass bei beiden Erkrankungsformen die Männer (NMDAR: Median 39 Jahre, IQA 30-63; LGI1: Median 67 Jahre, IQA 55-72) tendenziell älter waren als die Frauen (NMDAR: Median 24 Jahre, IQA 20-37; LGI1: Median 58 Jahre, IQA 45-70). Für die Kohorte der NMDAR-AE-Patienten war diese Assoziation zwischen Alter und Geschlecht sehr viel stärker ausgeprägt und war hier signifikant (Mann-Whitney-U-Test, p=0,0006; Abb. 7B).

Des Weiteren zeigte sich, dass Männer beider AE-Typen tendenziell weniger schwere funktionelle Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der LP aufwiesen als die Frauen der jeweiligen Erkrankungsgruppe. Zwar lag der mediane mRS-Wert sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Patienten bei 3, jedoch war gleichzeitig der IQA bei den Frauen (NMDAR: IQA 3-5; LGI1: IQA 3-4) höher angesiedelt als bei den Männern (NMDAR: IQA 2,75-4; LGI1: IQA 2-3). Für die LGI1 wurde mit p<0,05 gerade das Signifikanzniveau für diesen Unterschied erreicht (Mann-Whitney-U-Test, Abb. 7C).

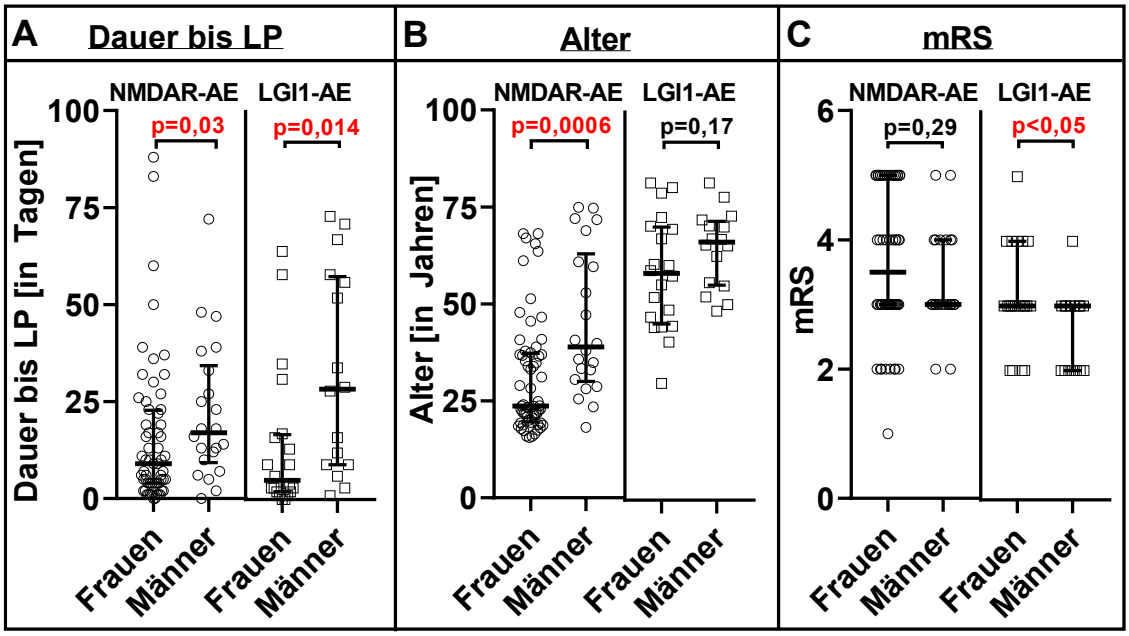

Abbildung 7: Bei beiden Erkrankungen ist ein männliches Geschlecht mit einer längeren Dauer bis zu LP assoziiert, wobei die männlichen Patienten bei der NMDAR-AE signifikant und bei der LGI1-AE tendenziell älter waren und zum Zeitpunkt der LP eine für die NMDAR-AE tendenziell und für die LGI1-AE signifikant geringere Schwere der Erkrankung aufwiesen. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die Patienten wurden in Hinblick ihres Geschlechts dichotomisiert und miteinander verglichen. Untersucht wurde die Dauer bis zur LP(A), das Alter (B) und die funktionelle Beeinträchtigung als mRS zum Zeitpunkt der LP (C). (A-C) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand (IQA). Die Statistik wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen durchgeführt. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. mRS: modifizierte Rankin-Skala. LP: Lumbalpunktion.

3.2.4. Gruppenbildung nach Tumorstatus

Bereits in der deskriptiven Auswertung der Tumordaten hatte sich gezeigt, dass in der Gruppe der LGI1-AE-Patienten Malignome eher selten sind (1/36, 3% für das Studienkollektiv bzw. 5/92, 7% für das Gesamtkollektiv), sodass die folgende Auswertung nur für die Gruppe der NMDAR-AE-Patienten sinnvoll ist. Die Subgruppenbildung erfolgt nach Tumorstatus in idiopathische NMDAR-AE (iNMDAR-AE, 60/82, 73%), paraneoplastische NMDAR-AE (pNMDAR-AE) mit Ovarialteratomen (14/82, 18%), sowie in pNMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen (8/82, 9%).

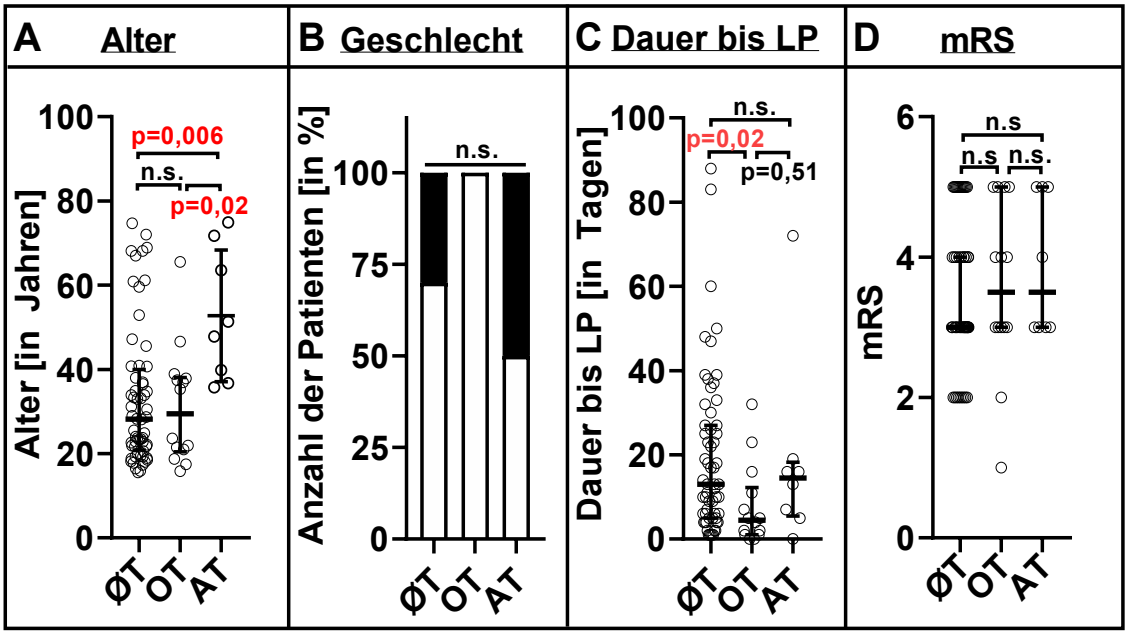

Abbildung 8: Eine paraneoplastische NMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen zeichnen sich durch ein erhöhtes Erkrankungsalter aus, wohingegen Patienten mit einer paraneoplastischen NMDAR-AE mit Teratomen früher lumbalpunktiert wurden und tendenziell eine höhere funktionelle Beeinträchtigung aufwiesen. Gleichzeitig zeigten idiopathische NMDAR-AE-Patienten und paraneoplastische NMDAR-AE-Patienten mit Teratomen kaum Unterschiede hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung, wobei bei alle paraneoplastischen NMDAR-AE-Patienten mit Teratomen aus offensichtlichen Gründen weiblich waren. Die Abbildung zeigt eine Subgruppenanalyse nach Tumorstatus für die NMDAR-AE-Patienten (N=82). Eingeteilt wurde in Patienten mit Teratomen (N =14), in Patienten mit idiopathischer NMDAR-AE (kein Tumor, N =60), sowie in Patienten mit anderen Tumoren als Teratomen (N=8). Untersucht wurden die demographischen Daten (Alter, A; Geschlechterverteilung, B), die Dauer bis zur LP(C) und die funktionellen Beeinträchtigung als mRS zum Zeitpunkt der LP (D). (A, C, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand (IQA). Die statistische Analyse erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen (A, C, D), sowie mit dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte (B). Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). ØT: kein Tumor. OT: Ovarialteratom. AT: anderer Tumor. mRS: modifizierte Rankin-Skala. LP: Lumbalpunktion. p: paraneoplastisch.

Mit einem medianen Alter von 48 Jahren (IQA 36-68) waren die pNMDAR-AE-Patienten mit anderen Tumoren sowohl signifikant älter als die iNMDAR-AE-Patienten (Median 28 Jahre, IQA 21-41, Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,006), als auch signifikant älter als die pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom (Median 29 Jahre, IQA 20-38, Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,02). Das Alter iNMDAR-AE-Patienten und pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom unterschied sich dagegen nicht (Dunn-Mehrfachvergleichstest, p>0,9999; Abb. 8A).

Trotz geringer Größe der beiden pNMDAR-AE-Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung, wobei aus offensichtlichen Gründen alle pNMDAR-AE-Patienten mit nachgewiesenem Ovarialteratom weiblich waren (Abb. 8B).
Die Erkrankungsdauer bis zur LP war bei pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom (Median 4,5 Tage, IQA 1-12) deutlich kürzer als bei den iNMDAR-AE-Patienten (Median 13 Tage, IQA 5-27; Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,02) oder bei den pNMDAR-AE-Patienten mit anderen Tumoren (Median 13 Tage, IQA 4,5-17,5; Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,51; Abb. 8C).
Zusätzlich zeigten pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom zum Zeitpunkt der LP eine etwas stärkere funktionelle Beeinträchtigung (mRS: Median 3,5; IQA 3-5) als die Patienten mit iNMDAR-AE (mRS: Median 3, IQA 3-4) oder pNMDAR-AE mit anderen Tumoren (mRS: Median 3, IQA 3-5; Abb. 8D).

3.2.5. Gruppenbildung nach initialer Erkrankungsschwere

Um zu prüfen, ob Assoziationen zwischen der initialen Erkrankungsschwere und der Demographie bzw. der Erkrankungsdauer gefunden werden können, wurden die Patienten anhand der mRS-Werte zum Zeitpunkt der LP in Patienten mit leichter (mRS<3) und Patienten mit schwerer (mRS≥3) funktioneller Beeinträchtigung dichotomisiert. Diese Einstufung zeigte, dass zum Zeitpunkt der LP mit 31% (11/36) die LGI1-AE-Patienten dreimal häufiger eine leichte funktionelle Beeinträchtigung aufwiesen als die NMDAR-AE-Patienten, bei denen der Anteil leicht beeinträchtigter Patienten bei nur 13% (11/82) lag. Nichtsdestotrotz war ein Großteil der Studienpatienten zum Zeitpunkt der LP schwer funktionell beeinträchtigt, wobei die NMDAR-AE-Patienten mit einem medianen mRS-Wert von 4 (IQA 1-5) prinzipiell ein höheres Maß an funktioneller Beeinträchtigung aufwiesen als die LGI1-AE-Patienten mit einem medianen Wert von 3 (IQA 2-5, Mann-Whitney-U-Test, p=0,0005; Tabelle 10). Suggestiv hierfür war auch, dass Patienten mit schwerer NMDAR-AE (mRS≥3: Median 46 Tage, IQA 31-64) signifikant längere Genesungsdauern im Sinne von längeren Krankenhausaufenthaltsdauern aufwiesen als Patienten mit milder NMDAR-AE (mRS<3: Median 28 Tage, IQA 15-37, Mann-Whitney U-Test, p=0,0005), sowie dass Patienten mit schwerer NMDAR-AE (32/71, 45%) häufiger intensivpflichtig wurden als NMDAR-AE-Patienten, die zum Zeitpunkt der LP leicht funktionell beeinträchtigt waren (2/11, 18%; exakter Test nach Fisher, p=0,11). Beides konnte für die LGI1-AE-Patienten nicht ge-

zeigt werden, bei denen die Krankenhausaufenthaltsdauer unabhängig der Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der LP bei ungefähr 20 Tagen lag und eine Intensivpflichtigkeit im Grunde gar nicht vorkam (mRS<3 vs. mRS≥3: 1/11 vs. 2/25).

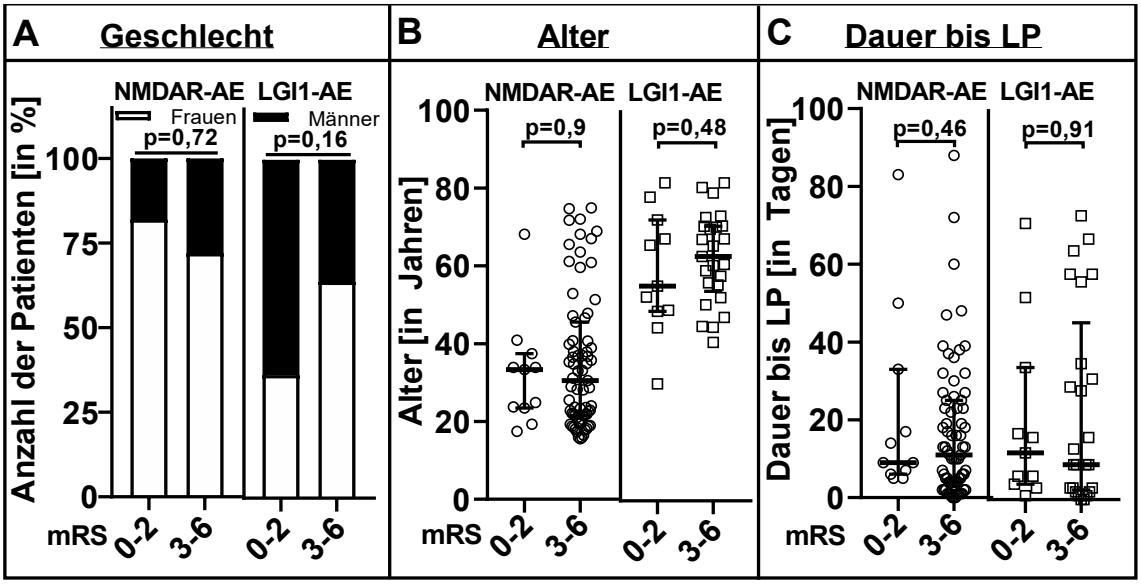

Abbildung 9: NMDAR- und LGI1-AE-Patienten mit einem höheren Maß an funktioneller Beeinträchtigung waren nicht älter oder jünger und auch nicht früher oder später lumbalpunktiert als Patienten mit einem geringeren Maß an funktioneller Beeinträchtigung, wohingegen Patienten mit schwerer LGI1-AE tendenziell häufiger weiblich waren. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die Patienten wurden hinsichtlich der Schwere der funktionellen Beeinträchtigung dichotomisiert (mRS 0-2: leichtgradig, N=11 [NMDAR], N=11 [LGI1]; mRS 3-5: höhergradig, N=71 [NMDAR], N=25 [LGI1]; 6= Tod, ist vor der Lumbalpunktion nicht eingetreten). Untersucht wurden die demographischen Daten (Geschlechterverteilung, A, Alter, B), sowie die Dauer bis zur LP(C). Die statistische Analyse wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen (B, C) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen durchgeführt (A). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant. AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, LP: Lumbalpunktion. mRS: modifizierte Rankin-Skala.

Bei beiden AE-Typen konnte weder für das Alter noch für die Geschlechterverteilung noch für die Erkrankungsdauer eine allgemein gültige Assoziation zur initialen Erkrankungsschwere in Form der mRS zum Zeitpunkt der LP gezeigt werden (Abb. 9A-C), sodass weder Alter noch Geschlecht oder Erkrankungsdauer eine Störgröße für die noch in Kap. 3.5.5. („Vergleich der Liquorbefunde von leicht und schwer erkrankten Patienten“) folgenden Analyse darstellen sollten. Lediglich die weiblichen LGI1-AE-Patienten präsentierten sich tendenziell häufiger mit einem mRS-Wert≥3 (Frauen vs. Männer:16/20, 80% vs. 9/16, 56%, exakter Test nach Fisher, p=0,16 Abb. 9A). Eine mögliche Assoziation die bereits in Kap. 3.2.3. angedeutet wurde.

3.2.6. Gruppenbildung nach Therapieergebnis

Für die Analyse, ob Alter, Geschlecht oder der Zeitpunkt der LP (und damit häufig der Zeitpunkt der Diagnosestellung/Initiierung der Therapie) mit einem bestimmten Krankheitsverlauf (günstig vs. ungünstig) assoziiert ist, mussten zunächst entsprechende Subgruppen gebildet werden. Als schlechtes Therapieergebnis bzw. als un-

günstiger Erkrankungsverlauf (NMDAR: N=23, 28%; LGI: N=8, 22%) wurde definiert, wenn Patienten 90 Tage nach LP (erste Nachuntersuchung) weiterhin eine funktionelle Beeinträchtigung mit einem mRS-Wert von 3 oder mehr aufwiesen. Ergänzend ist jedoch anzumerken, dass sich bei den Patienten beider Erkrankungsformen, wenn auch zunehmend langsamer, auch noch nach einem Vierteljahr und sogar nach zwei Jahren nach Krankenhausaufnahme (und der hier erfolgten LP), eine klinische Verbesserung einstellte (vgl. hierzu im Detail Abb. A3, Anhang), sodass am letzten Nachuntersuchungspunkt (>720 Tage nach LP) nur noch 12% (6/51) der NMDAR- und nur noch 17% (4/23) der LGI1-AE-Patienten einen mRS-Wert größer 3 aufwiesen. Hiervon waren im Rahmen des akuten Krankheitsgeschehen zwei (2/82, 2%) bzw. einer (1/36, 3%) der Patienten verstorben (mRS=6).

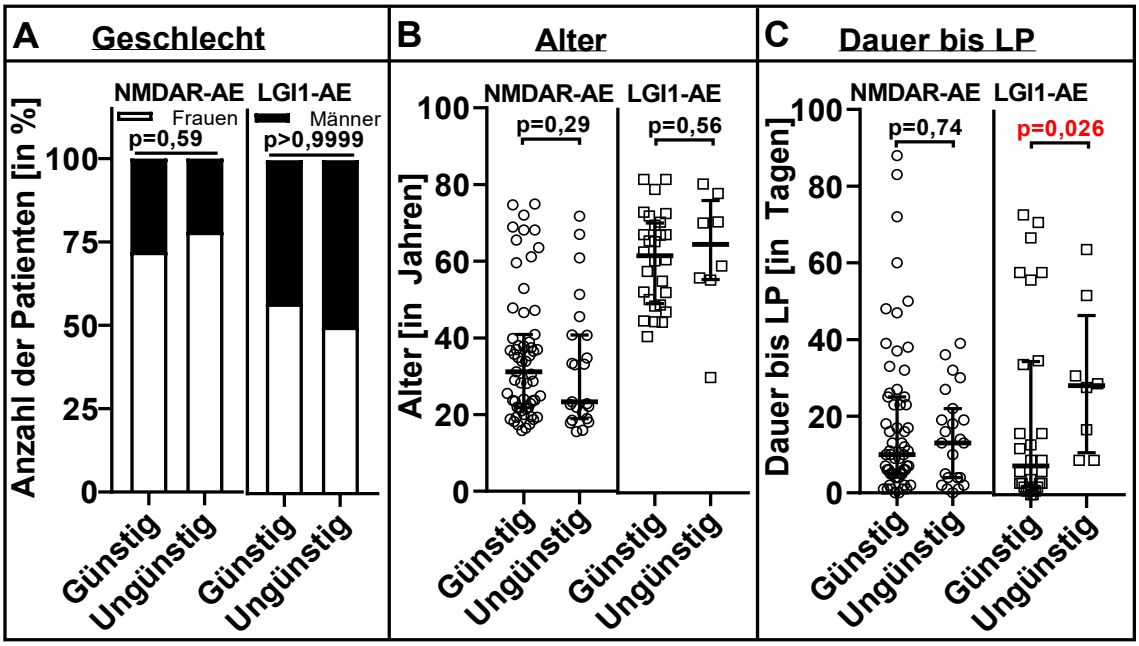

Abbildung 10: NMDAR- und LGI1-AE-Patienten mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf waren weder häufiger männlich noch weiblich und auch nicht älter oder jünger als Patienten mit einem günstigeren Verlauf, wohingegen LGI1-Patienten mit günstiger Prognose tendenziell früher lumbalpunktiert wurden. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs dichotomisiert (günstig: N=59 [NMDAR], N=28 [LGI1]; ungünstig: N=23 [NMDAR], N=8 [LGI1]). Untersucht wurden die demographischen Daten (Geschlechterverteilung, A, Alter, B), sowie die Dauer bis zur LP(C). Die statistische Analyse wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen (B, C) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen durchgeführt (A). Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, LP: Lumbalpunktion. mRS: modifizierte Rankin-Skala.

Bei beiden Erkrankungen konnte weder für das Alter noch für die Geschlechterverteilung eine Assoziation zum Krankheitsverlauf (günstig vs. ungünstig) gefunden werden (Abb. 10A-B). Erstaunlicherweise zeigte sich jedoch, dass bei LGI1-AE-Patienten, nicht aber bei den NMDAR-AE-Patienten, eine später durchgeführte LP (und damit mutmaßlich eine spätere Diagnosestellung/Therapieinitiierung) mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert ist. Lag die mediane Dauer bis zur LP bei ungünstigem Verlauf bei 28,5 Tagen (IQA 11-46,8), lag sie im Vergleich dazu bei günstigem

Verlauf nur bei 7,5 Tagen (IQA 2,3-34,5; Mann-Whitney U-Test, p=0,026; Abb. 10C).

3.2.7. Zusammenfassung:

1. Eine späte LP war bei LGI1-AE-Patienten häufiger mit dem männlichen Geschlecht assoziiert als bei früher Punktion.
2. Die Altersgruppen innerhalb beider Erkrankungsformen unterschieden sich untereinander kaum, wobei ein höheres Alter bei NMDAR-AE-Patienten häufiger mit dem männlichen Geschlecht assoziiert war als ein jüngeres Alter.
3. Bei beiden Erkrankungen ist ein männliches Geschlecht mit einer längeren Dauer bis zur LP assoziiert (siehe auch 1.), wobei die männlichen Patienten bei der NMDAR-AE älter waren (siehe auch 2.), während sie bei der LGI1-AE eine geringere Erkrankungsschwere aufwiesen.
4. Eine paraneoplastische NMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen zeichnet sich durch ein erhöhtes Erkrankungsalter aus, wohingegen Patienten mit einer paraneoplastischen Teratom-NMDAR-AE früher lumbalpunktiert wurden als die anderen NMDAR-AE-Patienten.
5. Bei einer Einteilung anhand der Erkrankungsschwere unterschieden sich leicht und schwer betroffene Patienten beider Erkrankungsformen hinsichtlich ihrer Demographie kaum voneinander.
6. Ein ungünstiger Erkrankungsverlauf war bei einer LGI1-AE mit einer langen Erkrankungsdauer bis zur LP assoziiert.

3.3. Wie sehen die typischen Liquorbefundmuster bei Patienten mit einer akuten unbehandelten NMDAR-AE oder LGI1-AE aus?

3.3.1. Zellzahl und Schrankenfunktion

Die Zellzahl war bei NMDAR-AE-Patienten (Median 16,5 Zellen/µl) ungefähr 10mal höher als bei den LGI1-AE-Patienten (Median 1,5 Zellen/µl, Mann-Whitney-U-Test, p<0,0001; Abb. 11A/Tab. 11). Zellzahlen über 10 Zellen/µl kamen für Patienten mit einer LGI1-AE in der Regel nicht vor. Nur ein LGI1-AE-Patient (3%) wies die maximale Zellzahl von 11 Zellen/µl auf. Bei allen anderen LGI1-AE-Patienten lag die Zellzahl deutlich darunter (IQA 1-3 Zellen/µl). Bei der NMDAR-AE dagegen war auch eine Liquorpleozytose mit mehr als 50 Zellen/µl keine Seltenheit und konnte bei 21/82 (26%) der Patienten gefunden werden (IQA 6-53 Zellen/µl).

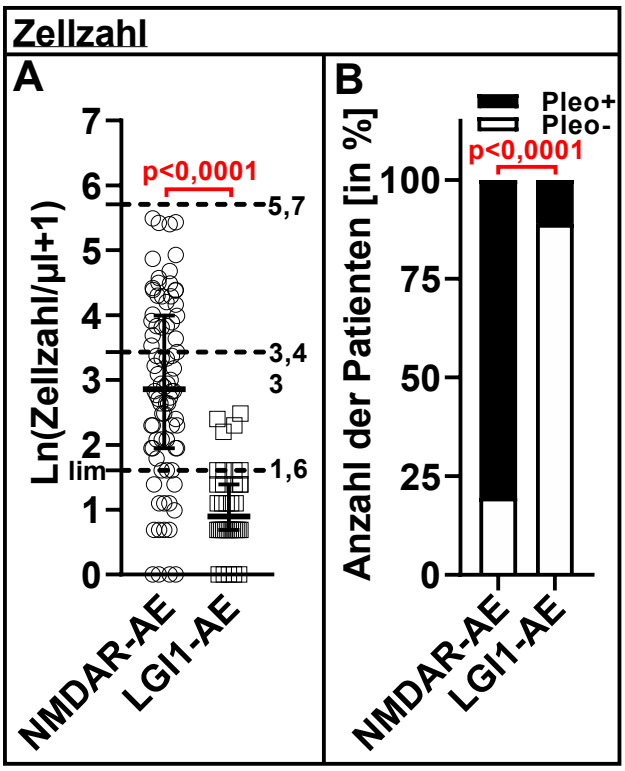

Abbildung 11: Die Zellzahl bei einer NMDAR-AE ist deutlich höher und infolgedessen eine Pleozytose deutlich häufiger als bei einer LGI1-AE. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. (A) Zeigt die Zellzahl/µl nach logarithmischer Transformation (Ln(Zellzahl /µl+1) und (B) den prozentualen Anteil von Patienten mit Pleozytose (>4 Zellen/µl). Die gestrichelten Linien in (A) zeigen die Obergrenze des Normbereichs (lim, 4 Zellen/µl), die gesetzten Grenzen für eine mittelgradige (Zellzahl 30/µl) und hochgradige Pleozytose (Zellzahl 300/µl) an. (A) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. (A) Statistisch getestet wurde dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen und (B) mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Pleo-: keine Pleozytose. Pleo+: Pleozytose vorhanden.

Entsprechend der Höhe der Zellzahl konnte eine Pleozytose bei drei von vier (66/82, 80%) der NMDAR-, jedoch nur bei etwas mehr als jedem zehnten (4/36, 11%) LGI-1-AE-Patienten nachgewiesen werden (exakter Test nach Fisher, p<0,0001; Abb. 11B/ Tab. 11).

Teilt man die Patienten anhand der Höhe der Zellzahl in eine leichtgradige, mittelgradige oder ausgeprägte Pleozytose ein (siehe auch Referenzbereiche, Tab. 7), zeigt sich bei allen vier (4/4, 100%) LGI-1-AE-Patienten mit einer Zellzahl >4 Zellen/µl eine leichtgradige Pleozytose, wohingegen die NMDAR-AE-Patienten mit Pleozytose nur in 56% (37/66) der Fälle eine leichtgradige Pleozytose aufwiesen und ein nicht unwe-

sentlicher Teil der Patienten (29/66, 44%) sogar einer mittelgradigen Pleozytose mit 31-300 Zellen/µl zugeordnet werden konnte. Ein ausgeprägte Pleozytose mit mehr als 300 Zellen/µl wiederum trat weder bei der NMDAR- noch bei der LGI1-AE auf.

Auch wenn sich der Median des Q_{Alb_korr} als Maßzahl für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion zwischen den NMDAR- (Median 0,82) und LGI1-AE-Patienten (Median 0,77) kaum unterschied (Mann-Whitney-U-Test, p=0,17; Abb. 12A/Tab. 11), konnte bei der NMDAR-AE zweimal häufiger eine Schrankenfunktionsstörung nachgewiesen werden als bei der LGI1-AE (Mann-Whitney-U-Test, p= 0,009). Am Ende wiesen dadurch 32 der 82 (39%) NMDAR-, aber nur 5 der 36 (14%) LGI1-AE-Patienten eine Schrankendysfunktion auf (Abb. 12B/Tab. 11).

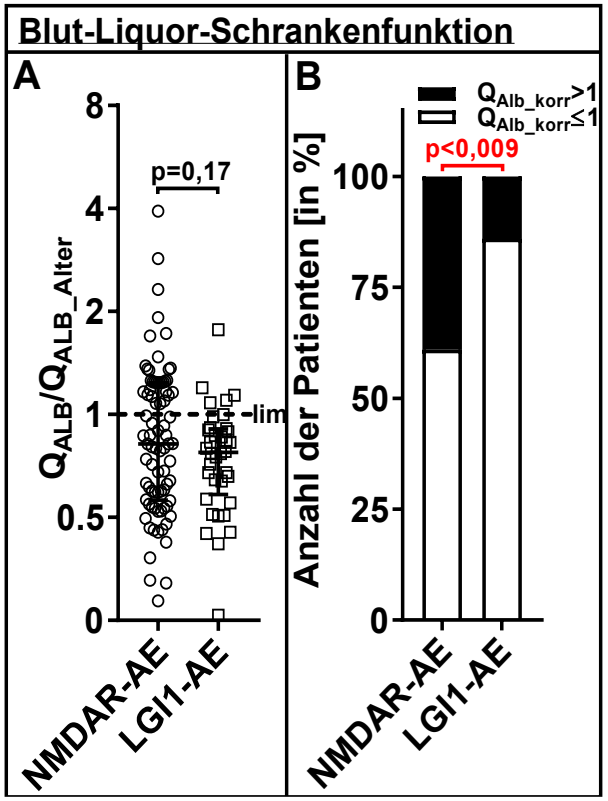

Abbildung 12: NMDAR-AE-Patienten zeigten im Vergleich zu den LGI1-AE-Patienten signifikant häufiger Schrankenstörungen, obwohl sich die alterskorrigierten Albuminquotienten beider AE-Subtypen kaum unterschieden. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. (A) Zeigt den alterskorrigierten Albuminquotient ($Q_{Alb_korr}=Q_{Alb}/Q_{Alb}$ (Alter)) als Funktion für die Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Für die Berechnung wird der individuelle Albumin-Quotient (Q_{Alb}) durch Division mit der altersabhängigen Obergrenze (Q_{Alb} (Alter) =4+Alter/15) alterskorrigiert. Die gestrichelte Linie zeigt die Obergrenze des Normbereichs, für größer Eins liegt eine Schrankenfunktionsstörung vor. Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. (B) Zeigt die prozentuale Häufigkeit der Patienten mit Schrankenfunktionsstörungen. (A) Statistisch getestet wurde dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen und (B) mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1.

3.3.2. Qualitative und quantitative Immunglobulinsynthese, MRZ-Reaktion

OKBs als sensitiver qualitativer Marker einer IS für IgG waren bei mehr als zwei Drittel (N=59, 72%) der 82 NMDAR-AE-Patienten positiv, während sie nur bei rund einem Fünftel (N=7, 19%) der 36 LGI1-AE-Patienten nachgewiesen werden konnten (exakter Text nach Fisher, p<0,0001; Abb. 13A/Tab. 11).

Die Berechnung der quantitativen IS (Abb. 13B) / Darstellung der IS mittels der entsprechenden Quotientendiagramme (Abb. 14) wiederum zeigte, dass ein relevanter Anteil der NMDAR-AE-Patienten nicht nur eine quantitative IS von IgG (36/82, 44%), sondern häufig auch von IgM (28/82, 34%) und seltener von IgA (12/82, 15%) aufwies

(Abb. 13C/Tab. 11). Gleichzeitig hatten die Berechnungen gezeigt, dass eine durch OKBs qualitativ nachgewiesene IgG-Synthese nur bei 61% (36/59) der NMDAR-AE-Patienten auch quantitativ mit einer Ig_{IF} >0% sicher bestimmt werden kann. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass viele weitere individuell berechneten Ig-Quotienten knapp unterhalb der oberen Diskriminierungskurve (Q_{Lim} =Q_{mean}+3SA) liegen (Abb. 14) und damit mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (kleiner 0,5%; durch den Referenzbereich werden 99,5% der Fälle mit intrathekaler IS erfasst, siehe im Detail auch Abb. A1, Anhang) ebenfalls eine IS aufweisen. Quantitative IS für IgG, IgA oder IgM ohne gleichzeitigen Nachweis von OKBs kamen dagegen nicht vor.

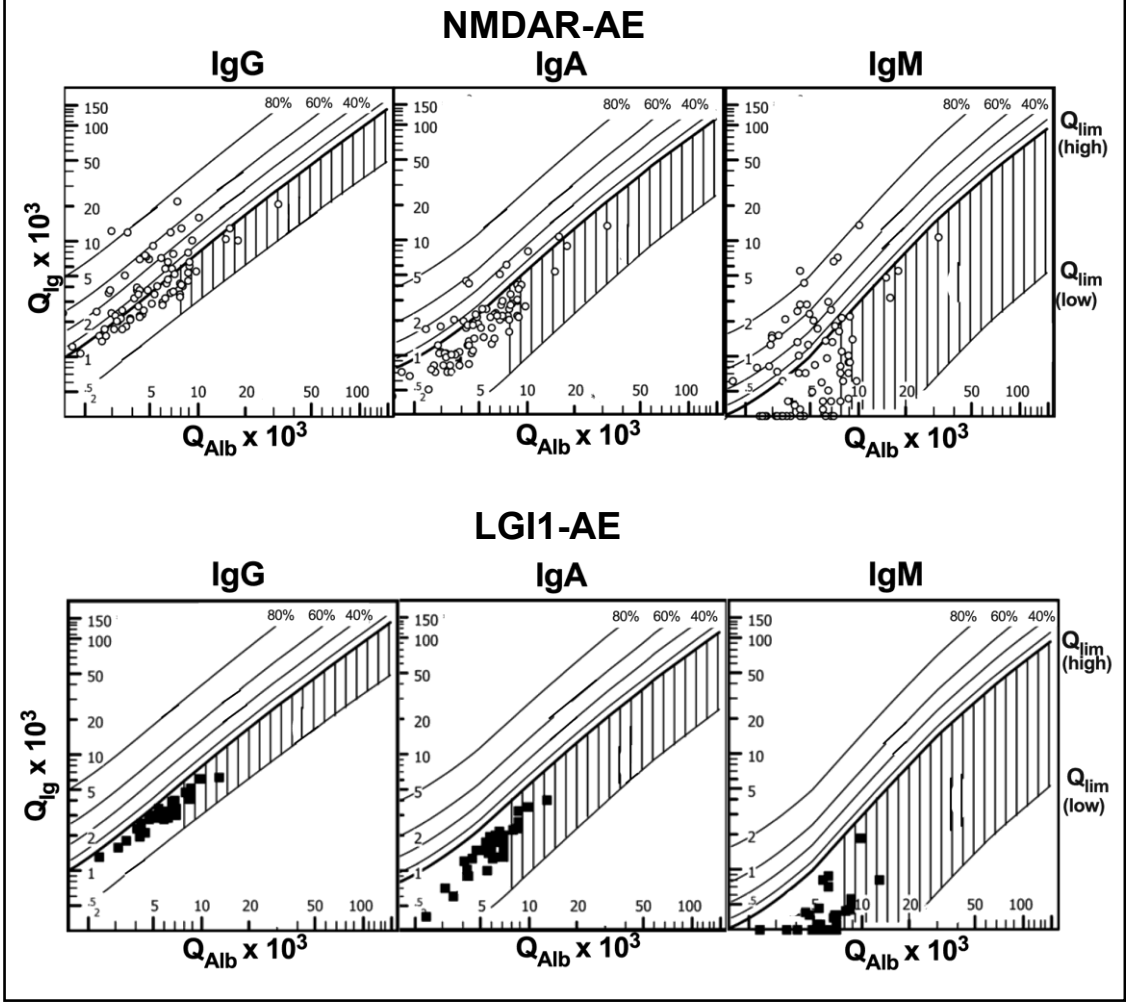

Abbildung 14: Darstellung der traditionellen Quotientendiagramme nach Reiber für die NMDAR- und LGI1-AE-Patienten. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Durch die Quotientendiagramme wird die quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese als IgG-, IgA- und IgM Liquor-/Serumquotienten (Q_{Ig}) im Verhältnis zu den Albumin Liquor-/Serumquotienten (Q_{Alb}) dargestellt. Die fettgezeichneten diagonalen Linien ($Q_{lim, high}$) repräsentiert die obere Diskriminierungslinie $Q_{Lim, high}$ (=Qmean+3SD). Der minimale Prozentsatz der intrathekal synthetisierten Immunglobuline ist durch die dünnen Linien oberhalb von Q_{Lim} dargestellt. Der gestrichelte Bereich zeigt einen Q_{Alb}-Wert > 8,0 x 10^{-3} an, der auf eine Störung der Blut-Liquor-Schrankegunktion bei Patienten unter 60 Jahren hinweist (obere Normalgrenze für Q_{Alb}=(4+Alter(Jahre)/15) x 10^{-3}). Die weiteren Details zur Konstruktion und Interpretation der Reiberdiagramme können Abb. 1 entnommen werden. AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Die einzelnen Datenpunkte für IgG, IgA und IgM sind als leere Punkte (NMDAR-AE) oder schwarze Quadrate (LGI1-AE) dargestellt. Für QIgM x 10^3 sind Werte kleiner als 0,25 als 0,25 dargestellt.

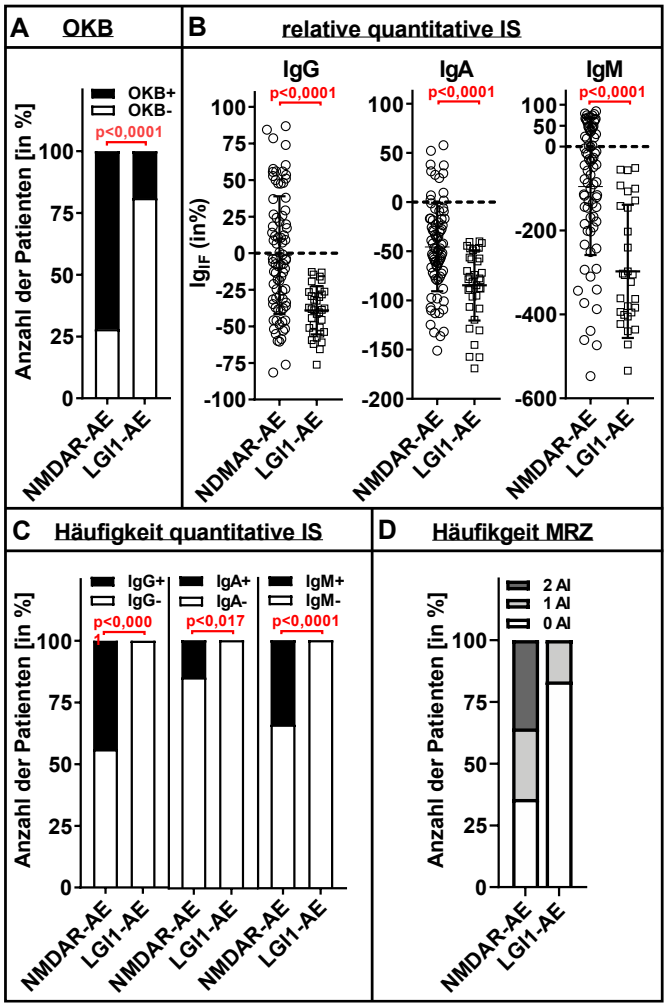

Abbildung 13: Bei zwei Dritteln der NMDAR-AE-Patienten konnte die qualitative IS in Form der OKBs auch quantitativ als IgG-, IgA - oder IgM-Synthese berechnet werden, wohingegen bei LGI-1-AE-Patienten keine quantitative IS vorkam. Gleichzeitig konnte die klassische MRZ-Reaktion, hinweisend für eine MS-ähnliche intrathekale Immunantwort, nur bei den NMDAR-AE-, nicht aber bei den LGI1-AE-Patienten nachgewiesen werden. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. (A) Zeigt die prozentuale Häufigkeit der Patienten mit nachgewiesener qualitativer IgG-Synthese in Form von oligoklonalen Banden (OKB). (B) Zeigt die quantitative intrathekale Fraktion (Ig_{IF}) in%, die mittels der Reiber-Formeln für IgG, IgA und IgM berechnet wurde. Die gestrichelte Linie zeigt die des Normbereichs, für größer Null liegt eine quantitative intrathekale Synthese vor. Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. (C) Zeigt die prozentuale Häufigkeit der Patienten mit quantitativer Immunglobulinsynthese (D) Zeigt die prozentuale Häufigkeit der Patienten mit keinen (weiß), einem (hellgrau) oder zwei (dunkelgrau) erhöhten AK-Indizes (=AI). (A, C) Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen und (B) mittels dem Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated. Ig-: keine Immunglobulinsynthese. Ig+: Immunglobulinsynthese vorhanden. OKB+/-: positiver / fehlender Nachweis von oligoklonalen Banden.

Trotz, dass bei sieben (19%) der LGI1-AE-Patienten OKBs nachgewiesen wurden, konnte bei keinem der LGI1-AE-Patienten, weder für IgG noch für IgA oder IgM, eine quantitative IS gezeigt werden (Abb. 13C/Tab. 11). Nur wenige Datenpunkte, hauptsächlich für IgG, reichten auch nur annähernd an Q_{Lim} heran (Abb. 14), sodass die berechneten relativen Ig_{IF} signifikant niedriger waren als die der NMDAR-AE-Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p<0,0001 für IgG /IgA/IgM; Abb. 13B).

Zusammengefasst scheint das Auftreten einer quantitativen IS (IgG, IgA und IgM) charakteristisch für eine NMDAR-, nicht jedoch für eine LGI1-AE zu sein.

Da das Befundmuster der quantitativen IS-Häufigkeit (IgG>IgM >>IgA) der NMDAR-AE-Patienten sehr stark an das von Patienten mit einer Multiplen Sklerose erinnerte, wurde - wie in Kap. 2.2. beschrieben - eine Untergruppe von Patienten mit verfügbaren Liquor-/Serumproben der primären LP hinsichtlich der klassischen MRZ-Reaktion zentral nachuntersucht (NMDAR-AE, N=14; LGI1-AE, N=6; kein Patient mit Tumor/Teratom).

Während in der NMDAR-AE-Subgruppe bei neun der 14 Patienten (64%), ein oder

mehrere erhöhte AIs für einen der Erreger detektiert werden konnte (Median 1, IQA 0-2), wurde in der Gruppe der sechs LGI1-AE-Patienten nur ein einziger erhöhter AI, in diesem Fall für Röteln nachgewiesen werden (Median 0, IQA 0-0, Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$; Abb. 13D/Tab. 11). In der NMDAR-AE-Subgruppe konnte eine positive MRZ-Reaktion mit zwei erhöhten AIs pro Patient bei fünf (36%) und ein erhöhter AI bei vier (29%) Patienten nachgewiesen werden. Ein gleichzeitiger Nachweis erhöhter AIs für aller drei Erreger kam dagegen nicht vor (Abb. 13D/Tab. 11). Am häufigsten zeigten sich dabei die AIs für Röteln erhöht, wobei diese bei sechs der neun NMDAR-AE-Patienten mit erhöhten AIs gefunden wurden (66%). Seltener dagegen war - mit absteigender Häufigkeit - der Nachweis von erhöhten Varizellen-Zoster AIs (5/9, 56%) und Masern AIs (3/9, 33%); Tab. 11).

3.3.3. Liquorbefundkonstellationen

Kategorisiert man den Liquorbefund unter Berücksichtigung von allgemein akzeptierten Grenzwerten für Zellzahl, Blut-Liquor-Schrankenfunktion und IS als normal oder pathologisch, zeigte sich ein pathologischer Liquorbefund bei 95% (78/82) der NMDAR-, jedoch nur bei 36% (13/36) der LGI1-AE-Patienten (exakter Test nach Fisher, $p<0,0001$; Tab. 11).

Als spezifisch entzündliche Veränderungen werden eine Pleozytose und eine IS aufgefasst, nicht jedoch die Schrankenstörung. Ein spezifisch entzündlicher Liquorbefund, mit Pleozytose und/oder IS fand sich mit einer Häufigkeit von 90% (74/82) gegenüber 28% (10/36) sehr viel häufiger bei den Patienten mit einer NMDAR-AE als bei Patienten mit einer LGI1-AE (exakter Test nach Fisher, $p<0,0001$). Eine Pleozytose ohne IS wiesen 18% (15/82) der NMDAR- und 8% (3/36), der LGI1-AE-Patienten auf (exakter Test nach Fisher, $p=0,27$). Eine IS ohne Pleozytose dagegen wiesen 10% (8/82) der NMDAR- und 17% (6/36) der LGI1-AE-Patienten auf (exakter Test nach Fisher, $p=0,36$). Bei einem Großteil der NMDAR-AE-Patienten lag eine Pleozytose kombiniert mit einer IS vor (51/82, 62%), während diese Konstellation bei LGI1-AE-Patienten selten war (1/36, 3%; exakter Test nach Fisher, $p=0,01$). Eine isolierte Schrankenstörung, die alleinig nicht als spezifisches Zeichen einer Entzündung gilt, trat bei 8% (3/36) der LGI1- und nur bei 5% (4/82) der NMDAR-AE-Patienten auf (exakter Test nach Fisher, $p=0,4349$; Tab. 11).
Der Nachweis einer quantitativen IS für IgG, IgA und IgM ergibt häufig ein krankheits-

typisches Befundmuster, sogenannte Klassenreaktionen. Diese kamen exklusiv bei NMDAR-AE-Patienten vor, wobei sich zeigte, dass eine quantitative IS für IgA oder IgM ausschließlich in Gegenwart einer quantitativen IS für IgG auftrat. Eine Ein-Klassenreaktion zeigte sich dabei bei 72% (59/82) der Patienten, wenn man für die IgG-Synthese sowohl die quantitative Synthese als auch die OKBs zugrunde legt (entspricht der Anzahl an positiven OKBs) bzw. bei 35% (29/82) der Patienten, wenn ausschließlich die quantitative Synthese Beachtung findet. Bei 30/82 (37%) konnte eine IS von mehr als einer Ig-Klasse nachgewiesen werden. Davon hatten 20/82 (24%) eine Zwei-Klassenreaktion, wobei die Kombination einer IgG-Synthese zusammen mit einer IgM-Synthese (18/59, 31%) viel häufiger vorkam als die Kombination mit einer IgA-Synthese (2/59, 3%). Eine Drei-Klassenreaktion konnte bei 12% (10/82) aller NMDAR-AE-Patienten festgestellt werden (Tab. 11).
Bei den LGI1-AE-Patienten dagegen konnte nur in 19% (7/82) aller Fälle eine Ein-Klassenreaktion festgestellt werden, was wiederum der Anzahl der qualitativ nachgewiesenen IS von IgG mittels isolierter OKBs im Liquor entspricht (Tab. 11).

3.3.4. Zusammenfassung:

1. Eine entzündliche Aktivität mit einer Pleozytose als spezifischer oder einer Schrankenfunktionsstörung als unspezifischer Marker konnte bei einer NMDAR-AE signifikant häufiger nachgewiesen werden als bei einer LGI1-AE. Entsprechend der Zellzahl zeigten sich bei LGI1-AE-Patienten ausschließlich leichtgradige Pleozytosen (5-30 Zellen/µl), während sich bei NMDAR-AE-Patienten sowohl leicht- als auch mittelgradige (31-300 Zellen/µl) Pleozytosen fanden. Ausgeprägte Pleozytosen (>300 Zellen/µl) kamen bei beiden AE-Typen nicht vor.
2. Obwohl OKBs als Ausdruck einer qualitativen IgG-Synthese bei beiden Erkrankungen vorkommen (NMDAR-AE>>>LGI1-AE), scheint die quantitative IgG-, IgA- und IgM-Synthese charakteristisch für die NMDAR-AE zu sein. Gleichzeitig erinnerte das quantitative Liquorbefundmuster (IgG>IgM>>IgA) bei NMDAR-AE-Patienten an jenes, das bei einer MS gefunden werden kann. Suggestiv hierfür ist auch, dass bei NMDAR-AE-Patienten häufig eine positive MRZ-Reaktion nachgewiesen wurde.
3. Während der Liquor bei den NMDAR-AE-Patienten meist entzündlich verändert war, wurden bei den LGI1-AE-Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit Normalbefunde nachgewiesen.

Tabelle 11: Statistischer Vergleich der Liquorbefunde bei akuten unbehandelten NMDAR- und LGI1-AE-Patienten. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. *Für eine Untergruppe an Patienten (NMDAR-AE, N=14; LGI1-AE, N=6) wurden die AK-Indizes (AI) im Sinne der klassischen MRZ-Reaktion für Masern (M), Röteln (R), Varizellen-Zoster (Z) untersucht. Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen und mittels dem Mann-Whitney-U-Test für ordinal oder intervall-skalierten Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (Fettgedruckt hervorgehoben). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Ig: Immunglobuline. IQA Interquartilsabstand. OKB: oligoklonalen Banden. Q_{Alb_korr}: alterskorrigierte Albuminquotient (= individuelle Albumin-Quotient (Q_{Alb}) geteilt durch die altersabhängige Obergrenze (Q_{Alb} (Alter) =4+Alter/15)).

	NMDAR-AE (N=82)	LGI1-AE (N=36)	
Zellen/µl, Median (IQA)	16,5 (6-53)	1,5 (1-3)	**p<0,0001**
Pleozytose, N (%)	66 (80)	4 (11)	**p<0,0001**
Alterskorrigierte Albuminquotient (Q_{Alb_korr}), Median (IQA)	0,82 (0,6-1,2)	0,77 (0,6-0,9)	p=0,1168
Schrankenstörung ((Q_{Alb}/Q_{Alb} (Alter))>1), N (%)	32 (39)	5 (14)	**p=0,0090**
Intrathekale Immunglobulinsynthese, N (%)			
Qualitative IgG-Synthese (isolierte OKBs im Liquor)	59 (72)	7 (19)	**p<0,0001**
Quantitative intrathekale IgG-Synthese	36 (44)	0 (0)	**p<0,0001**
Quantitative intrathekale IgA-Synthese	12 (15)	0 (0)	**p=0,0170**
Quantitative intrathekale IgM-Synthese	28 (34)	0 (0)	**p<0,0001**
Isolierte intrathekale IgG-Synthese (nur quantitativ)	29 (35)	7 (9)	p=0,1276
Quantitative intrathekale IgG/A-Synthese	2 (2)	0 (0)	p>0,9999
Quantitative intrathekale IgG/M-Synthese	18 (22)	0 (0)	**p=0,0014**
Quantitative intrathekale IgG/A/M- Synthese	10 (12)	0 (0)	**p=0,0307**
Anzahl Erhöhte AIs*	9/14 (64)	1/6 (17)	p=0,1409
Anzahl positive MRZ-Reaktion (2 AIs) *	5/14 (36)	0/6 (0)	p=0,2604
Masern AI erhöht*	3/14 (21)	0/6 (0)	p=0,5211
Röteln AI erhöht*	6/14 (43)	1/6 (17)	p=0,3544
Varizellen-Zoster AI erhöht*	5/14 (36)	0/6 (0)	p=0,2604
Anzahl erhöhte AI, Median (IQA) *	1 (0-2)	0 (0-0)	**p<0,05**
Befundkonstellationen der Liquorpathologien, N (%)			
Pathologisches Liquorergebnis	78 (95)	13 (36)	**p<0,0001**
Isolierte Pleozytose	10 (12)	2 (6)	p=0,3407
Isolierte Immunglobulinsynthese (zumindest OKB)	7 (9)	5 (14)	p=0,5087
Isolierte Schrankenfunktionsstörung	4 (5)	3 (8)	p=0,4349
Pleozytose + Immunglobulinsynthese	29 (35)	1 (3)	**p<0,0001**
Pleozytose + Schrankenfunktionsstörung	5 (6)	1 (3)	p=0,6656
Schrankenfunktionsstörung + Immunglobulinsynthese	1 (1)	1 (3)	p=0,5189
Alle drei Pathologien in Kombination	22 (27)	0 (0)	**p=0,0002**

3.4. Können Assoziationen zwischen den Liquordaten gefunden werden?

3.4.1. Assoziation zwischen Zellzahl und Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Bei der LGI1-AE, nicht aber bei der NMDAR-AE, konnte zwischen der Zellzahl und dem Q_{Alb_korr} eine mäßig positive Korrelation festgestellt werden (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, r=0,42; Abb. 15A), sodass bei höheren Zellzahlen mit einer

Störung der Schrankenfunktion zu rechnen ist. Zwar konnte bei geringer Gruppengröße kein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden (exakter Test nach Fisher, p=0,38), dennoch wiesen, entsprechend der oben genannten Assoziation, 25% (1/4) der LGI1-AE-Patienten mit Pleozytose, jedoch nur 9% der Patienten ohne Pleozytose (3/32) eine Schrankendysfunktion auf.

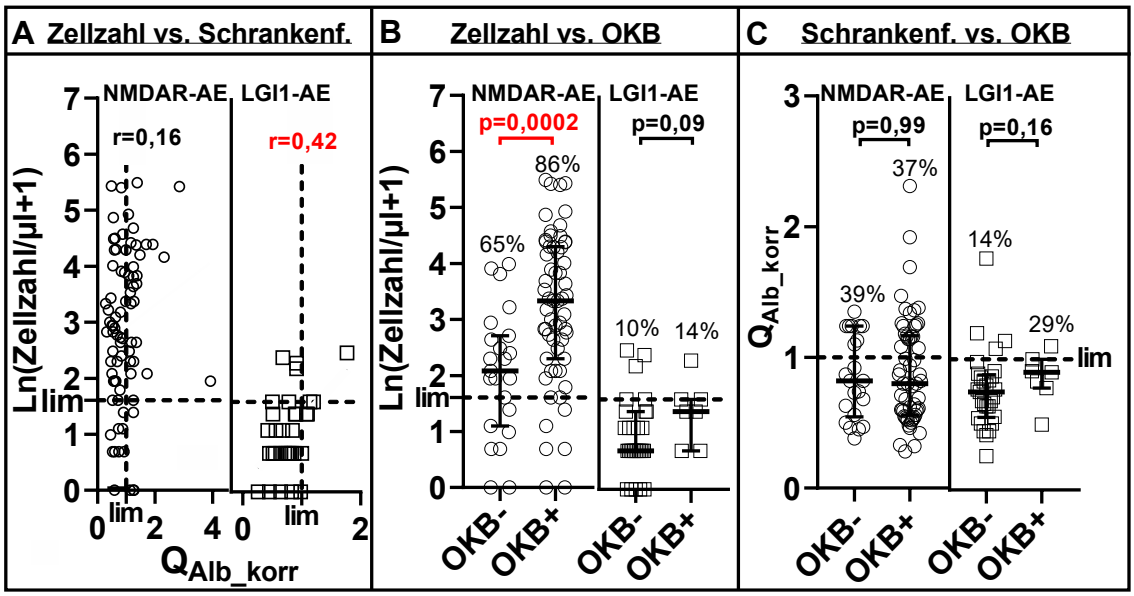

Abbildung 15: Während sich für die LGI1-AE-Patienten eine Korrelation zwischen der Höhe der Liquorzellzahl und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion fand, wobei die Schrankenfunktion mit steigender Zellzahl abnimmt, fand sich dagegen für die NMDAR-AE-Patienten eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von OKBs und einer erhöhten Zellzahl. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. (A) Zeigt die Zellzahl/µl nach logarithmischer Transformation (Ln(Zellzahl/µl+1) aufgetragen gegen den alterskorrigierten Albuminquotienten ($Q_{Alb_korr} = Q_{Alb}/Q_{Alb}$ (Alter)). (B, C) Die Patienten wurden hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens von OKBs dichotomisiert. Dargestellt sind die Zellzahl als Ln(Zellen/µl+1 (B) und die Blut-Liquor-Schrankenfunktion als $Q_{Alb_korr} = Q_{Alb}/Q_{Alb}$ (Alter) (C). (A-C) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0). Die statistische Testung wurde mit Hilfe der Spearman'schen Rangkorrelation (A) und dem Mann-Whitney U-Test (B/C) durchgeführt. Spearman r zwischen 0,2 und 0,5 deutet auf einen schwachen bis mäßigen Zusammenhang hin. Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunencephalitis. (B/C) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Angegeben über den Graphen ist die prozentuale Häufigkeit einer Pleozytose (B) bzw. einer Schrankenfunktionsstörung (C). NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine rich glioma inactivated 1. Schrankenf.: Schrankenfunktion. OKB+/-: positiver / fehlender Nachweis von oligoklonalen Banden.

3.4.2. Assoziation zwischen Zellzahl und OKB-Status

Im Gegensatz dazu konnte bei der NMDAR-AE, nicht aber bei der LGI1-AE, eine Assoziation zwischen dem OKB-Status und der Zellzahl beobachtet werden. Dementsprechend war die mediane Zellzahl bei OKB-positiven NMDAR-AE-Patienten (N=59; Median 27 Zellen/µl, IQA 9-73) mehr als viermal so hoch wie bei Patienten ohne OKBs (N=23; Median 6 Zellen/µl, IQA 2-14, Mann-Whitney-U-Test, p=0,0002, Abb. 15B). Hieraus resultierend konnte bei OKB-negativen NMDAR-AE-Patienten in 13% (3/23) der Fälle eine mittelgradige Pleozytose nachgewiesen werden, wohingegen bei den OKB-positiven NMDAR-AE-Patienten die Häufigkeit einer mittelgradigen Ausprägung mit 44% dreimal höher war (26/59; exakter Test nach Fisher, p=0,02).

3.4.3. Assoziation zwischen Blut-Liquor-Schrankenfunktion und OKB-Status

Eine signifikante Assoziation zwischen positiven bzw. negativen OKBs und der Höhe des Q_{Alb_korr}, und damit der Blut-Liquor-Schrankenfunktion, konnte weder für die NMDAR-AE- noch für die LGI1-AE-Patienten festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test, p=0,99 für NMDAR-AE und p=0,16 für LGI1-AE). Lediglich bei den LGI1-AE-Patienten konnte eine Tendenz dafür gesehen werden, dass die OKB-positive Patienten (Median 0,75, IQA 0,5-0,8; Häufigkeit Schrankendysfunktion=4/29, 14%) leicht höhere Werte für den Q_{Alb_korr} und dementsprechend häufiger Schrankendysfunktionen aufwiesen als die OKB-negativen Patienten (Median 0,9, IQA 0,78-1; Häufigkeit Schrankendysfunktion=2/7, 29%; Abb. 15C).

3.4.4. Assoziation zwischen den quantitativen IS für IgG, IgA und IgM

Die NMDAR-AE-Patienten zeigten für alle drei Ig-Subklassen nicht nur signifikant höhere Syntheseraten (als relative Ig_{IF}) als die LGI1-AE-Patienten (Abb. 13B), sondern auch noch stark positive Assoziationen zwischen den einzelnen Ig-Subklassen (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, r=0,69-0,73; Abb. 16A), ein Zusammenhang, der für die LGI1-AE-Patienten nicht gezeigt werden konnte (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, r=0,1-0,19; Abb. 16B).

3.4.5. Assoziation zwischen den quantitativen IS und der Zellzahl

Höhere Zellzahlen korrelierten wiederum bei der NMDAR-AE-, nicht aber bei der LGI1-AE, im Durchschnitt mit einer höheren Ig_{IF} (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, r=0,23-0,46; Abb. 16C, D). Dabei war die Ausprägung dieser Korrelation am stärksten für die Ig_{IF} von IgM (r=0,46) und am schwächsten für die Ig_{IF} von IgG (r=0,23). Exemplarisch konnte so für die NMDAR-AE-Patienten mit leichter und/oder mittelgradiger Pleozytose (N=66) gezeigt werden, dass diese in 41% (27/66) gegenüber 6% (1/16) der Fälle und damit fast siebenmal häufiger eine quantitativer IS für IgM aufwiesen als Patienten ohne Zellzahlerhöhung (N=16; exakter Test nach Fisher, p=0,005). Gleichzeitig muss jedoch hinzugefügt werden, dass diese Assoziation zwischen hoher Zellzahl und höherer Wahrscheinlichkeit für eine quantitative IS, für IgG (31/66, 47% vs. 5/16, 31%; exakter Test nach Fisher, p=0,28) bzw. IgA (11/66, 16% vs. 1/16, 6%; exakter Test nach Fisher, p=0,44) bereits nicht mehr signifikant war (Abb. 16C).

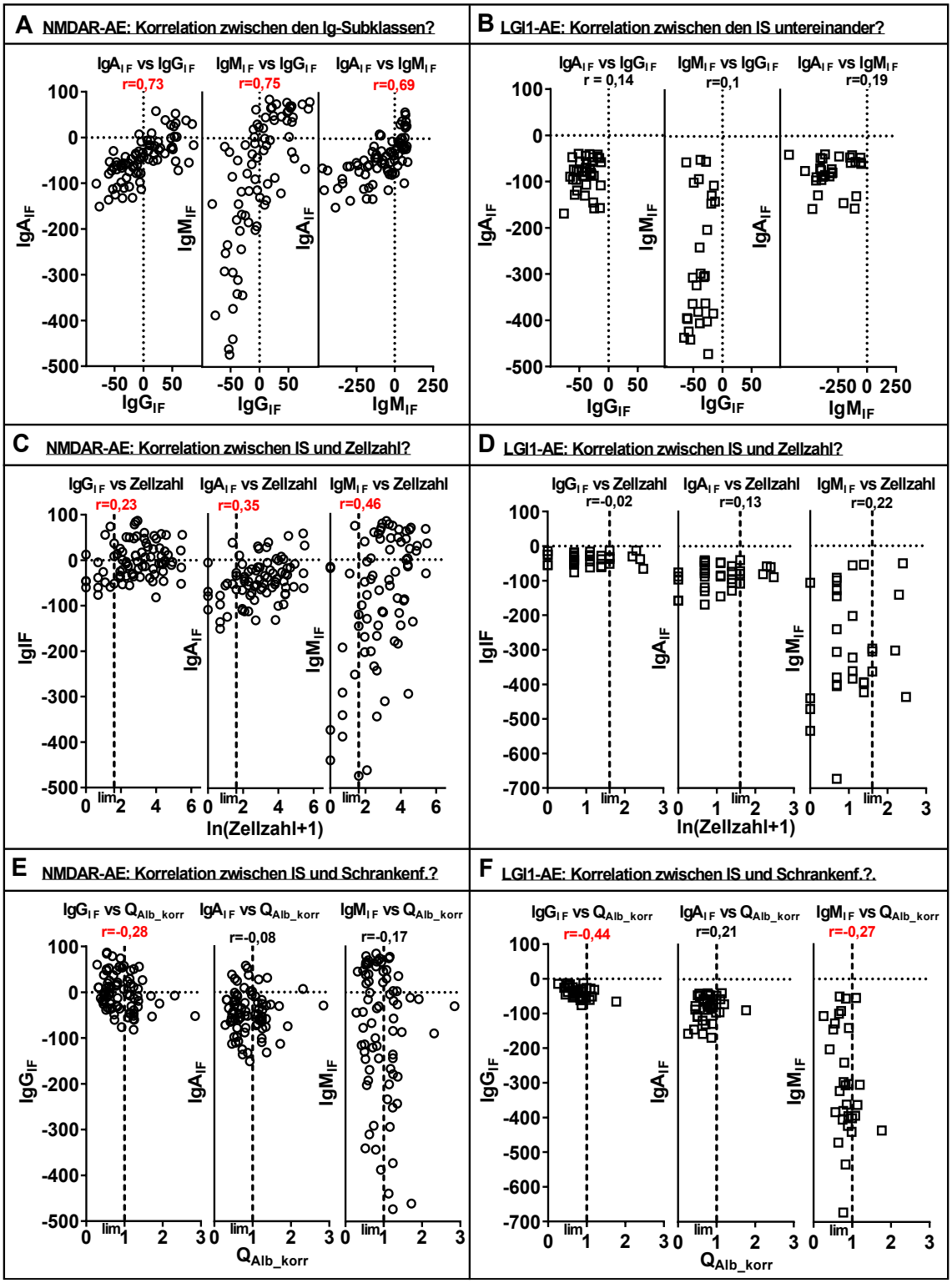

Abbildung 16: Bei den NMDAR-AE-Patienten zeigten sich für die quantitativen IgG-, IgA, und IgM-Synthesen starke gegenseitige positive Assoziation, sowie Assoziationen zur Liquorzellzahl. Darüber hinaus zeigte sich sowohl für die NMDAR- als auch die LGI1-AE eine negative Korrelation zwischen der Blut-Liquor-Schrankenfunktion und der quantitativen IgG-Synthese. Zusätzlich konnte bei den LGI1-AE-Patienten eine negative Assoziation zwischen der der IgM-Synthese und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion gezeigt werden. Die quantitativen intrathekalen Fraktionen (Ig_{IF}) wurden (A, B) gegeneinander, (C, D) gegen die logarithmierte Liquorzellzahl (Ln(Zellen/µl+1) und (E, F) gegen den alterskorrigierten Albuminquotienten (Q_{Alb_korr}=Q_{Alb}/Q_{Alb}(Alter)) als Maß für die Liquor-Blut-Schrankenfunktion aufgetragen. (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0). Statisch getestet wurde mittels der Spearman-Korrelation, wobei ein r zwischen 0,2 und 0,5 auf einen schwachen bis mäßigen Zusammenhang und ein r zwischen 0,5 und 0,8 auf einen deutlichen Zusammenhang hindeutet (Zusammenhang ist rot hervorgehoben). AE: Autoimmunencephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schrankenf.: Schrankenfunktion. IS: Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

3.4.6. Assoziation zwischen den quantitativen IS und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion

Zuletzt konnte für beide Erkrankungsformen auch noch eine negative Korrelation zwischen Ig_{IF} und Q_{Alb_korr} gezeigt werden, wobei diese Assoziation insgesamt bei LGI1-AE-Patienten stärker ausgeprägt war als bei den NMDAR-AE-Patienten. Suggestiv für die stärkere Ausprägung war zum einen, dass die Korrelation zur IgG-Synthese bei der LGI1-AE (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; r=-0,44 Abb. 16F, linker Graph) höher war als bei der NDMAR-AE (r=-0,28; Abb. 16E, linker Graph) und zum anderen, dass nur bei den LGI1-, nicht aber bei den NMDAR-AE-Patienten, zusätzlich eine signifikante Assoziation zur IgM-Synthese gezeigt werden konnte (r=-0,27; Abb. 16F, rechter Graph). Als Folge der beschriebenen Assoziation konnte bei den NMDAR-AE-Patienten mit erhaltener Blut-Liquor-Schrankenfunktion (27/50, 54%) fast doppelt so häufig eine IS für IgG nachgewiesen werden als bei Patienten mit Schrankendysfunktion (9/32, 28%; exakter Test nach Fisher, p=0,0246). Trotz stärkerer Assoziation zwischen Ig_{IF} und Q_{Alb_korr} bei der LGI1-AE, konnte aus offensichtlichen Gründen (keine quantitative IS mit Ig_{IF} >0% bei der LGI1-AE nachweisbar) eine ähnliche Beobachtung für die LGI1-AE-Patienten nicht gemacht werden.

3.4.7. Zusammenfassung

1. Bei LGI1-Patienten war eine zelluläre Immunantwort in Form einer Pleozytose eher selten. Wenn diese doch nachgewiesen wird, ist sie meist mit einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (Erhöhung des Q_{Alb_korr}) assoziiert.
2. Bei NMDAR-AE-Patienten dagegen war eine Entzündungsaktivität mit einer Zellzahlerhöhung als Marker häufig mit einer IS in Form positiver OKBs assoziiert.
3. Eine Assoziation zwischen dem OKB-Status (positiv vs. negativ) und der Höhe des Q_{Alb_korr} und damit der Blut-Liquor-Schrankenfunktion konnte weder für die NMDAR-AE- noch für die LGI1-AE-Patienten festgestellt werden.

4/5. Für die bei der NMDAR-AE nachgewiesenen quantitativen IgG-, IgA-, und IgM-Synthesen konnte, neben einer starken Assoziation untereinander, insbesondere für IgM auch eine eindeutige Assoziation zur Liquorzellzahl gefunden werden.

6. Eine Zunahme des Q_{Alb_korr} ist mit der Abnahme der Ig_{IF} für IgG bei beiden Erkrankungsformen assoziiert, was bei den NMDAR-AE-Patienten zur Folge hatte, dass bei Patienten mit einer Schrankendysfunktion seltener eine sichere quantitative IS für IgG mit IgG_{IF} >0% berechnet werden konnte als bei Patienten mit erhaltener Schrankenfunktion.

3.5. Können Assoziationen zwischen den Liquordaten und den Nicht-Liquordaten gefunden werden?

3.5.1. Gruppenbildung nach der Erkrankungsdauer

Um zu charakterisieren, ob gewisse Liquorbefundmuster mit einer kürzeren oder längeren Krankheitsdauer assoziiert sind, wurden die NMDAR- und LGI1-AE-Patienten hinsichtlich des LP-Zeitpunktes in drei Subgruppen eingeteilt. Die Einteilung entspricht der, die bereits in Kap. 3.2.1. angewandt wurde, weshalb zur Vermeidung von Redundanz für die Zusammensetzung der Subgruppen auf dieses Kapitel bzw. auf die Legende von Abb. 17 des aktuellen Kapitels verwiesen wird.

Bemerkenswerterweise zeigten sich die Liquorergebnisse in den drei Subgruppen beider Erkrankungen sehr homogen mit wenigen bis keinen Unterschieden (Abb. 17A-E). Einzige Ausnahme hierzu war, dass die Zellzahl bei Vorliegen einer NMDAR-AE signifikant niedriger war, sofern die LP nach der dritten Woche nach Erkrankungsbeginn durchgeführt wurde (Woche 1-3: Median 28 Zellen/µl, IQA 8-76; ≥4 Wochen: Median 9 Zellen/µl, IQA 3,5-19,5; Mann-Whitney-U-Test, p=0,01). War die LP bereits in Woche 1 (Median 27 Zellen/µl, IQA 7-72) oder in Woche 2/3 (Median 31,5 Zellen/µl, IQA 8,5-88,25) erfolgt, unterschied sich die Leukozytenzahl dagegen kaum (Dunn-Mehrfachvergleichstest, p>0,9999; Abb. 17A). Die alternative Auswertung mittels Spearman-Korrelation (Rangfolgentest) zeigt eine inverse Korrelation zwischen der Zellzahl und der Erkrankungsdauer bis LP (r=-0,32; p=0,0034). Als Folge dieser Assoziation würde man eigentlich erwarten, dass Patienten, die später lumbalpunktiert wurden, seltener eine Pleozytose aufwiesen als Patienten, die früh punktiert wurden. Entgegen dieser Erwartung lag die Pleozytosenhäufigkeit jedoch, unabhängig der Subgruppenzuordnung, zwischen 72 und 88% (Chi-Quadrat-Test, p=0,4).
Auch wenn sich darüber hinaus keine weiteren signifikante Assoziationen zwischen den Liquorbefundparametern und der Erkrankungsdauer bis LP fanden, kann an dieser Stelle dennoch ergänzt werden, dass bei der NMDAR-AE, nicht aber bei der LGI1-AE, mit zunehmender Verzögerung der LP zum einem tendenziell häufiger OKBs auftraten (Woche 1: 22/34, 65%, Woche 2/3: 19/26, 73%, Woche 4-12: 20/25, 80%; Chi-Quadrat-Test, p=0,32; Abb. 17C) und zum anderen tendenziell häufiger eine quantitative IS (IgG_{IF}>0%) für IgG nachgewiesen werden konnte (Woche 1-3: 22/57, 38%, vs. Wochen 4-12: 13/25, 52%; exakter Test nach Fisher, p=0,42; Abb. 17E). Interessanterweise war gleichzeitig die Häufigkeit der quantitativen IS (Ig_{IF}>0%)

für IgA und IgM in allen drei verglichenen Subgruppen praktisch identisch (IgA: 13-16%, IgM: 32-38%; Abb. 17E).

Abschließend sei auch darauf hingewiesen, dass selbst bei jenen NMDAR-AE-Patienten eine robuste quantitative IS (Ig_{IF}>0%) nachgewiesen werden konnte, die innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn lumbalpunktiert wurden (IgG: 4/15, 27%; IgA: 2/15, 13%; IgM: 5/15, 33%).

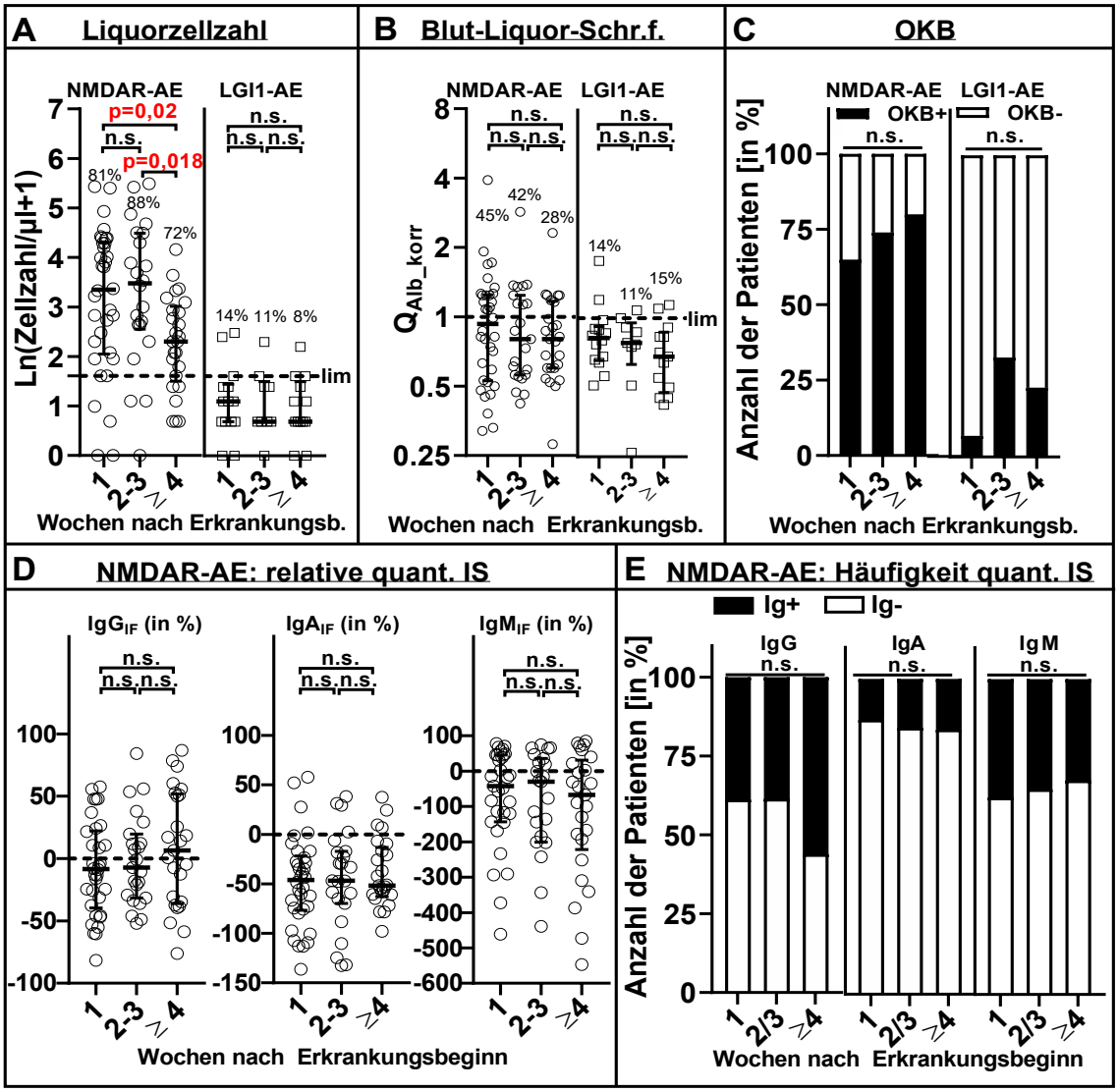

Abbildung 17: Sowohl für die NMDAR- als auch die LGI1-AE-Patienten zeigte sich der alterskorrigierte Albuminquotient, das Auftreten von OKBs und die quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese weitestgehend unabhängig von der Erkrankungsdauer bis zur LP, wohingegen die Liquorzellzahl bei den NMDAR-AE-Patienten in frühen Erkrankungsphasen höher waren als in späten. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die 82 NMDAR- bzw. die 36 LGI1-AE-Patienten wurden in Hinblick des Lumbalpunktionzeitpunktes nach Symptombeginn die Subgruppen Woche 1 = Tag 0-6 (31, 14), Woche 2-3 = Tag 7-20 (26, 9), sowie in Woche 4-12 = Tag 21 bis Tag 90 (25, 13) eingeteilt. Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen (A, B, D), sowie mit dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte (C, E). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schr.f.: Schrankenfunktion. IS: Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

3.5.2. Gruppenbildung nach dem Patientenalter

Als nächstes wurde untersucht, ob das Alter zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung bzw. genauer genommen das Alter zum Zeitpunkt der LP, mit einer Änderung der Liquorbefundmuster assoziiert war. Zu diesem Zweck wurden - wie bereits in Kap. 3.2.2. - Subgruppen nach dem Alter gebildet, wobei die Subgruppeneinteilung auch der Legende von Abb. 18 entnommen werden kann.

Die Patienten der jüngsten NMDAR-AE-Subgruppe (≤20: Median 28 Zellen/µl, IQA 16-88,5) wiesen eine zweifach höhere Liquorzellzahl auf als die Patienten mittleren Alters (21-40: Median 15 Zellen/µl, IQA 7-53; Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,2) und eine vierfach höhere als die Patienten der ältesten Subgruppe (>40: Median 6 Zellen/µl, IQA 1,5-31,5; Dunn-Mehrfachvergleichstest, p=0,009). Dieser Assoziation (graduelle Zunahme der Zellzahl im Alter) folgend, konnte eine durchgeführte Spearman-Korrelation eine inverse Korrelation zwischen der Zellzahl und dem Patientenalter aufzeigen (r=-0,32; p=0,0036). Resultierend aus dieser Assoziation wies keiner der jüngsten NMDAR-AE-Patienten (≤20: 0/17, 0%) eine normale Zellzahl (≤4 Zellen/µl) auf, während bei Patienten über 40 Jahren häufig keine Pleozytose beobachtet wurde (10/22, 46%; exakter Test nach Fisher, p=0,002; Abb. 18A).
Für die LGI1-AE-Patienten zeigte sich als einzige Assoziation mit dem Alter, dass der Q_{Alb_korr} bei jüngeren Patienten (<60: Median 0,91, IQA 0,78-1,1) deutlich höher ausfiel als bei den Älteren (≥60: Median 0,66, IQA 0,51-0,82; Mann-Whitney-U-Test, p=0,009). Als Folge dieser Assoziation konnte in der jüngeren Subgruppe (<60: 4/16, 25%) zwar häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger, eine Schrankendysfunktion festgestellt werden als in der Subgruppe der Älteren (≥60: 1/20, 5%; exakter Test nach Fisher, p=0,15; Abb. 18B).
Bei den NMDAR-AE-Patienten dagegen zeigte sich eher das Gegenteil. Mit steigendem Alter zeigte sich ein Trend zu einem höheren Q_{Alb_korr}, sodass bei NMDAR-AE-Patienten über 40 Jahren (9/22, 41%) tendenziell häufiger eine Schrankenfunktionsstörung vorlag als bei Patienten unter 20 Jahren (4/17, 24%; exakter Test nach Fisher, p=0,17; Abb. 18B).
Im Gegensatz zur Zellzahl und zum Q_{Alb_korr}, bei denen über die drei Altersgruppen hinweg graduelle Veränderungen beobachtet wurden (Abb. 18A/B), unterschied sich bei der NMDAR-AE die Häufigkeit an positiven OKBs und die an quantitativen IS für IgG, IgA oder IgM nur für die jüngste Patientengruppe (<20 Jahre), während die Häu-

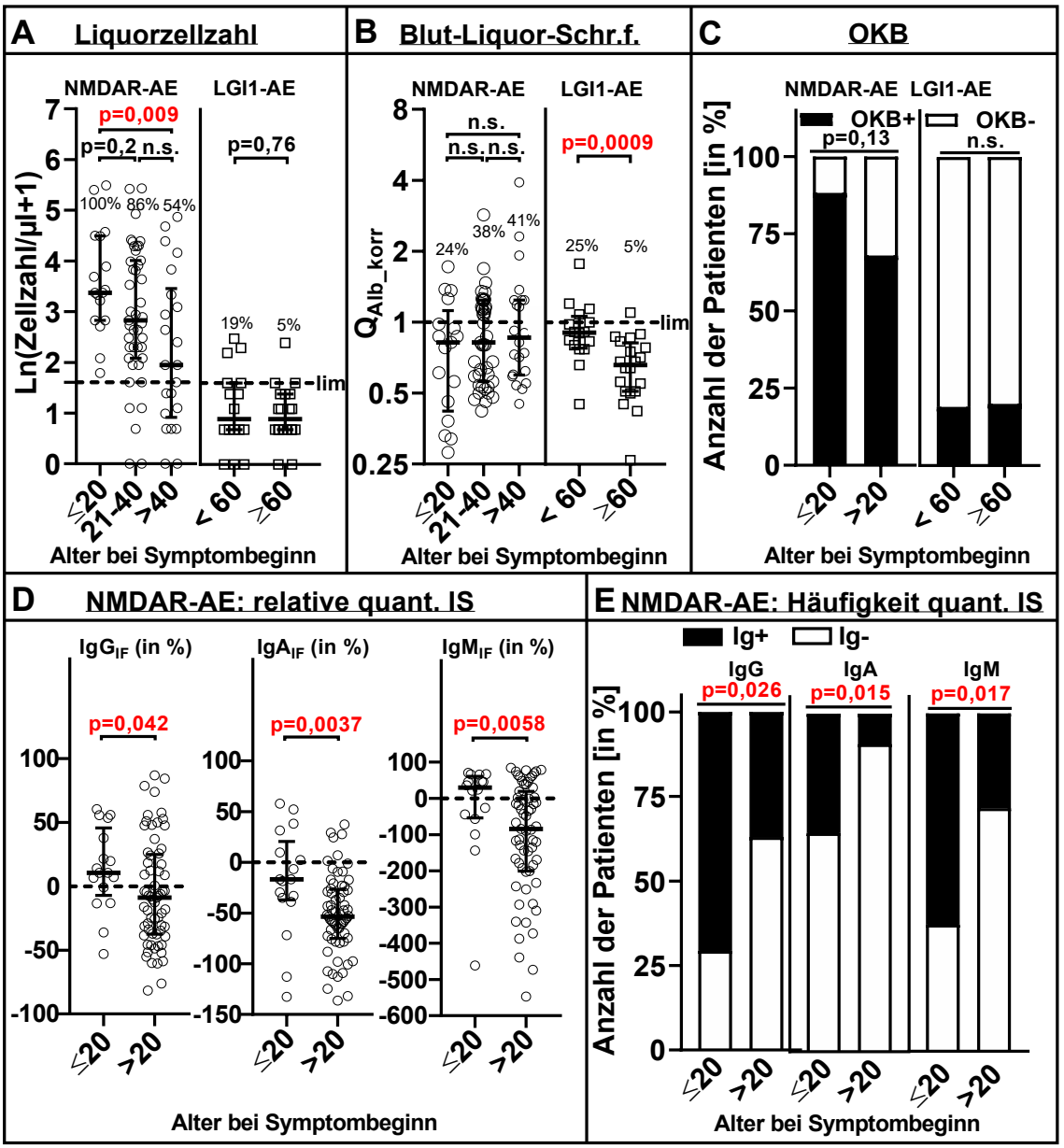

Abbildung 18: Für die NMDAR-AE-Patienten konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer intrathekalen Inflammation mit Pleozytose, OKBs oder einer quantitativen Immunglobulinsynthese abnimmt, während die Wahrscheinlichkeit für eine Schrankendysfunktion tendenziell zunimmt. Für die LGI1-AE-Patienten konnte dagegen lediglich gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Schrankenfunktionsstörung mit zunehmendem Alter abnimmt. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die Patienten wurden im Hinblick auf ihr Alter zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung kategorisiert, wobei die NMDAR-AE-Patienten in die drei Subgruppen ≤20 Jahre, N=17, 21-40 Jahre, N=43, >40 Jahre, N=22 eingeteilt und die LGI1-AE-Patienten in die Altersgruppen <60 Jahre, N=16 und ≥60 Jahre, N=20 dichotomisiert wurden. Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen bei drei Subgruppen (NMDAR-AE: A&B, linke Graphen) und mit dem Mann-Whitney U-Test bei zwei Subgruppen (NMDAR-AE: C&D; LGI1-AE: A&B, rechte Graphen), sowie mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen bei zwei Subgruppen (NMDAR-AE: C linker Graph, D,E; LGI1-AE: C rechter Graph).Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schr.f.: Schrankenfunktion. IS: Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

figkeiten innerhalb der zwei älteren Altersgruppen (>20 Jahre) ungefähr gleich waren, sodass diese für die nachfolgenden statistischen Analysen zusammengefasst wurden (Abb. 18C-E). Prinzipiell war eine IS, qualitativ oder quantitativ, bei den jüngsten

NMDAR-AE-Patienten häufiger als bei den über 20-Jährigen, wobei für diese Assoziation zwischen Alter und IS nur für die quantitative, nicht aber für die qualitative IS das Signifikanzniveau erreicht wurde. So konnten bei den unter 20-Jährigen in 88% der Fälle (15/17) isolierte OKBs im Liquor nachgewiesen werden, während die Häufigkeit bei den über 20-Jährigen nur bei 68% (44/65) lag (exakter Test nach Fisher, p=0,13; Abb. 18C). Die Häufigkeit an quantitativen IS (Ig_{IF}>0%) wiederum lag, beim Vergleich der jüngsten Patientengruppe mit denen der über 20-Jährigen, für IgG bei 71% (12/17) zu 37% (24/65; exakter Test nach Fisher, p=0,026), für IgA bei 35% (6/17) zu 9% (6/65; exakter Test nach Fisher, p=0,015) und für IgM bei 63% (10/16) zu 28% (18/65; exakter Test nach Fisher, p=0,017; Abb. 18E). Darüber hinaus konnte entsprechend der beschriebenen Assoziation bei den unter 20-Jährigen signifikant höhere Syntheseraten (als Ig_{IF}, in %) berechnet werden als bei den über 20-Jährigen (Mann-Whitney-U-Test: IgG, p=0,042; IgA, p=0,0037; IgM, p=0,0058; Abb. 18D).
Die Ergebnisse dieses Kapitels zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei NMDAR-AE-Patienten ein spezifisch entzündlicher Liquor, gekennzeichnet durch das Auftreten einer Pleozytose und/oder einer IS, mit einem jungen Erkrankungsalter assoziiert ist. So lag die Wahrscheinlichkeit eines entzündlichen Liquorbefundes bei NMDAR-AE-Patienten unter 20 Jahren bei 100% (17/17) und sank auf fast 50% im Alter von 70 Jahren (2/4), wobei nur 58% (7/12) der NMDAR-AE-Patienten die älter als 60 Jahre waren, einen entzündlichen Liquor aufwiesen, verglichen mit 94% (66/70), die jünger als 60 Jahre waren (exakter Test nach Fisher, p<0,01).
Eine ähnliche Beobachtung konnte zwar auch für die LGI1-AE-Patienten gemacht werden, wobei hier aber die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Bei den LGI1-AE-Patienten wiesen 35% (9/26) der unter 70-Jährigen, aber nur 10% (1/10) der Patienten über 70 Jahre einen entzündlichen Liquor auf (exakter Test nach Fisher, p=0,23).
Um abschließend zu prüfen, ob alleinig das jüngere Patientenalter mit ausgeprägteren entzündlichen Liquorveränderungen assoziiert ist, wurden die NMDAR- (N=22, Median 61 Jahre) und die LGI1-E-Patienten (N=35, Median 63 Jahre) mit einem Alter über 40 Jahre miteinander verglichen, wobei sich zeigte, dass trotz ähnlich hohem Alter die NMDAR-AE-Patienten weiterhin häufiger entzündliche Liquorveränderungen aufwiesen (16/22, 72%) als die LGI1-AE-Patienten (9/35, 26%; exakter Test nach Fisher, p=0,0008). Die geringere Wahrscheinlichkeit für einen entzündlichen Liquorbefund bei LGI1- im Vergleich zu NMDAR-AE-Patienten ist damit nicht ausschließlich

durch das höhere demographische Alter der LGI1-AE-Patienten zu erklären. Ausschlaggebend war auch der AE-Subtyp selbst.

3.5.3. Gruppenbildung nach Geschlecht

Ungeachtet der subtilen Unterschiede, die in Kap. 3.2.3. gefunden wurden, konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Geschlecht und den Liquorbefundparametern gefunden werden (Abb. 19A-E). Beim Vergleich von weiblichen und

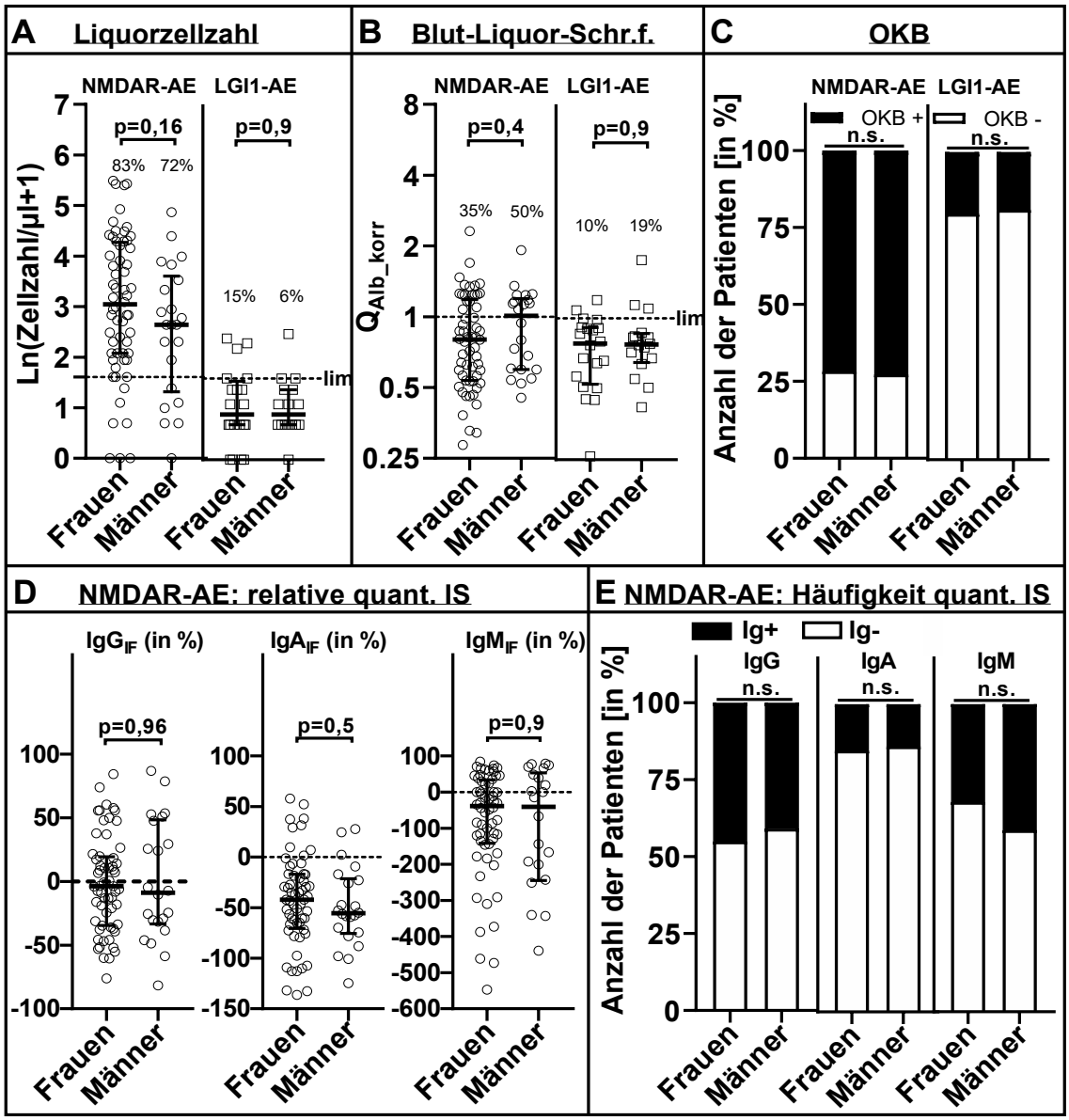

Abbildung 19: Das Geschlecht hatte weder für die NMDAR- noch für die LGI1-AE Einfluss auf die Liquorbefunde. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte.Die Patienten wurden im Hinblick auf ihr Geschlechts dichotomisiert und miteinander verglichen. Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Mann-Whitney U-Test für ordinalskalierte Variablen (A, B, D) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen (C, E). Für $p<0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben; n.s.: nicht signifikant). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schr.f.: Schrankenfunktion. IS: Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

männlichen NMDAR-AE-Patienten konnte lediglich gezeigt werden, dass bei den Männern die Liquorzellzahl (Männer: Median 13 Zellen/µl; IQA 3-36 vs. Frauen: Median 20 Zellen/µl; IQA 7-71; Mann-Whitney-U-Test, p=0,16; Abb. 19A) tendenziell niedriger und der Q_{Alb_korr} als Maß der Blut-Liquor-Schrankenfunktion tendenziell höher ausfiel als bei den Frauen (Männer: Median 1,0; IQA 0,6-1,2 vs. Frauen: Median 0,8; IQA 0,53-1,18; Mann-Whitney-U-Test: 0,4; Abb. 19B). Demensprechend zeigten bei der NMDAR-AE Männer gegenüber Frauen tendenziell seltener Pleozytosen (Männer: 16/22, 72% vs. Frauen: 50/60, 83%; exakter Test nach Fischer, p=0,35; Abb. 19A), jedoch häufiger Schrankendysfunktionen (Männer: 11/22,50% vs. Frauen: 21/60, 35%; exakter Test nach Fischer, p=0,12; Abb. 19B).

3.5.4. Gruppenbildung nach Tumorstatus

Die wiederholte Suche nach Tumoren, insbesondere die Suche nach einem Ovarialteratom, gehört bei Verdacht auf eine NMDAR-AE zum Standard. Es stellt sich jedoch die Frage, ob es auch charakteristische Liquorbefunde gibt, bei denen eine pNMDAR-AE vermutet werden muss. Für diese Untersuchung wurden die Patienten - wie bereits in Kap. 3.2.4. - nach Tumorstatus in Subgruppen eingeteilt.

Bereits in Kap. 3.2.4. konnte gezeigt werden, dass sich die Demographie (Alter, Geschlecht) zwischen den iNMDAR-AE-Patienten (N=60) und den pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom (N=14) kaum unterschied. Auch unterschieden sich die Liquorbefunde kaum zwischen diesen beiden Subgruppen. So lag der mediane Q_{Alb_Korr} bei 0,82 (IQA 0,56-1,16) für die NMDAR-AE-Patienten ohne Tumor und bei 0,9 (IQA 0,56-1,27) bei den pNMDAR-AE-Patienten mit Teratom (Mann-Whitney-U-Test, p=0,67). Die Häufigkeit einer qualitativen IS in Form von OKBs lag beim Vergleich von NMDAR-AE-Patienten ohne Tumor zu denen mit Teratom bei 75 (45/60) zu 78% (11/14; exakter Test nach Fisher, p>0,9999), die einer quantitativen IS für IgG bei 50 (30/60) zu 29% (4/14; exakter Test nach Fisher, p=0,06), für IgA bei 15 (9/60) zu 21% (3/14; exakter Test nach Fisher, p=0,69) und für IgM bei 40 (23/58) zu 38% (5/13; exakter Test nach Fisher, p>0,9999). Lediglich die Zellzahl fiel bei einer mit Teratom assoziierten NMDAR-AE (Median 37 Zellen/µl, IQA 9-72) deutlich höher aus als bei Patienten mit iNMDAR-AE (Median 12 Zellen/µl, IQA 5-27; Mann-Whitney-U-Test, p=0,019; Abb. 20A). Nichtsdestotrotz bot es sich an, die beiden Gruppen, unter Nichtberücksichtigung der Zellzahl, für die weitere Analyse zu kombinieren (N=74),

um so gegebenenfalls Charakteristika des Liquorbefundes zu identifizieren, die auf eine pNMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen (N=8) hinweisen.

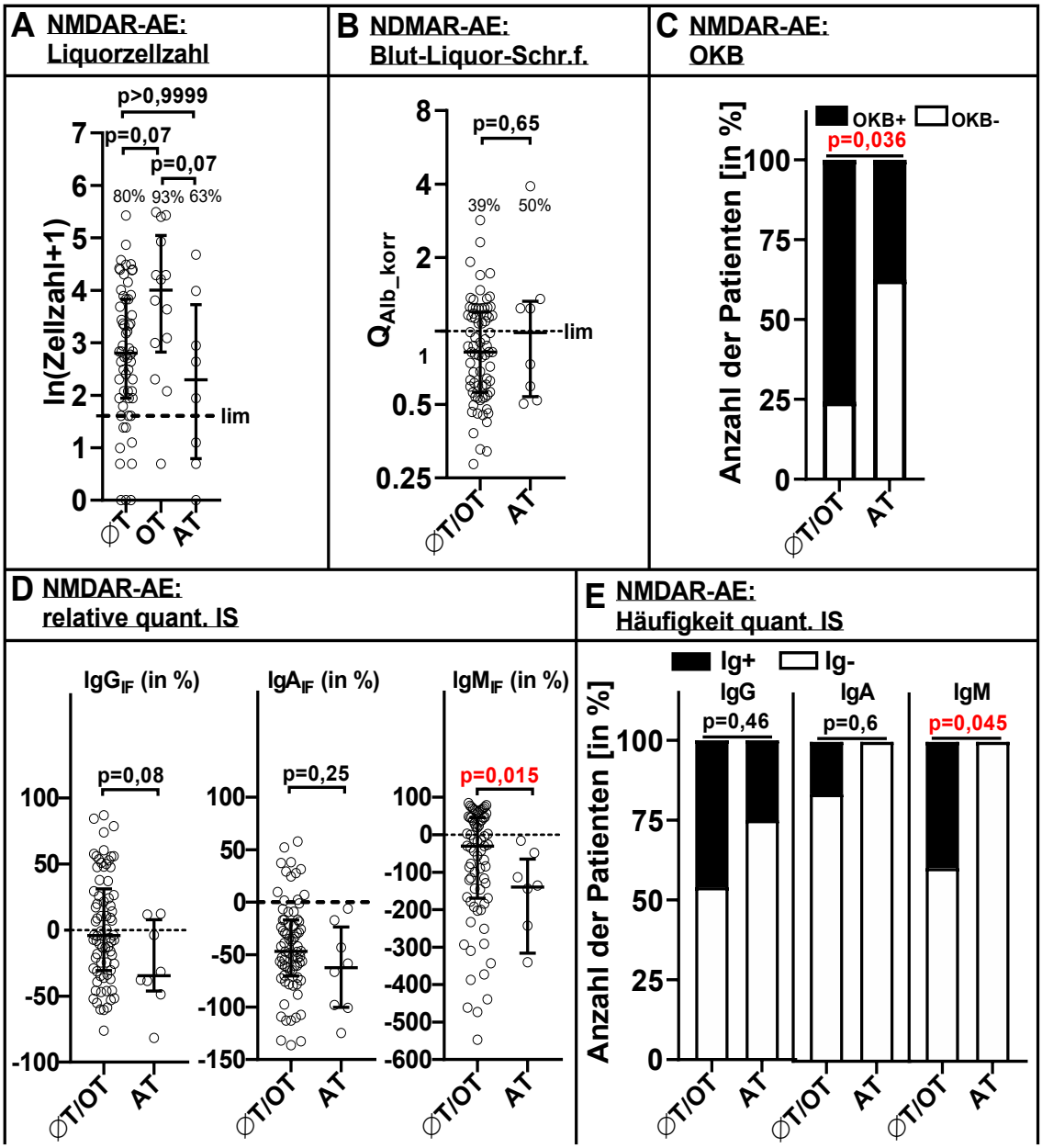

Abbildung 20: Für die pNMDAR-AE mit anderen Malignomen als einem Teratom, zeigte sich tendenziell seltener eine intrathekale Immunantwort mit geringer Häufigkeit an Pleozytosen sowie mit seltenerem Auftreten einer IS. Die Abbildung zeigt eine Subgruppenanalyse nach Tumorstatus. Da sich Demographie, sowie die Liquorbefunde zwischen idiopathischer NMDAR-AE und paraneoplastischer NMDAR-AE mit Teratomen kaum unterschieden, wurden diese Subgruppen kombiniert (pNMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen, N=8; pNMDAR-AE mit Teratomen + idiopathische NMDAR-AE (kein Tumor), N=74). Lediglich für die Liquorzellzahl (A) findet eine getrennte Darstellung statt (iNMDAR-AE, N=60; pNMDAR-AE mit Teratom, N=14). Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Mann-Whitney U-Test für ordinalskalierte Variablen (B, D), mit dem exakten Test nach Ficher für nominalskalierte Variablen (C, E), sowie mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen bei drei Subgruppen (A). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). ØT: kein Tumor. OT: Ovarialteratom. AT: anderer Tumor. AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. Sch.f.: Schrankenfunktion. IS: intrathekale Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

Hier zeigte sich, dass die pNicht-Teratom-NMDAR-AE-Patienten (AT) gegenüber dieser kombinierten Subgruppe (ØT/OT) nicht nur signifikant seltener positive OKBs im

Liquor (3/8, 37% vs. 56/74, 76%; exakter Test nach Fisher, p=0,036), sondern auch signifikant seltener IS für IgM (IgM_{IF}>0%: AT: 0/8, 0% vs. ØT/OT: 28/71, 39%; exakter Test nach Fisher, p=0,045; Abb. 20 C/E) aufwiesen. Obwohl sich auch ein ähnliches Bild für die quantitative IgG- und IgA-Synthese zeigte, war hier der Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen nicht signifikant (IgG_{IF}>0%: AT: 2/8, 25% vs. ØT/OT: 34/74, 46%; exakter Test nach Fisher, p=0,46; IgA_{IF}>0%: AT: 0/8, 0% vs. ØT/OT: 12/74, 16%; exakter Test nach Fisher, p=0,6; Abb. 20 E). Entsprechend der Häufigkeit des Auftretens einer IS zeigten sich die relativen Syntheseraten (Ig_{IF}, in %) bei einer pNMDAR-AE mit anderen Tumoren deutlich niedriger als bei den übrigen Patienten, wobei auch hier nur das Ausmaß der IS für IgM signifikant niedriger war (Mann-Whitney U-Test, p=0,015; Abb. 20D).

3.5.5. Gruppenbildung nach initialer Erkrankungsschwere

Um zu prüfen, ob es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten entzündlicher Liquorbefunde und dem Grad der funktionellen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der LP gibt, wurden die Patienten - wie in Kap. 3.2.5. - anhand des mRS-Wertes in leicht bzw. schwer beeinträchtigt dichotomisiert (mRS<3 vs. ≥3).

Bei NMDAR-AE-Patienten, die zum Zeitpunkt der LP schwer betroffen waren, fanden sich zweimal häufiger isolierte OKBs im Liquor als bei Patienten, deren Symptome zum Zeitpunkt der LP mild ausgeprägt waren (mRS<3 vs. 4/11, 36% vs. mRS≥3: 55/71, 77%; exakter Test nach Fisher, p=0,009; Abb. 21C). Daneben konnte für die schwer betroffenen NMDAR-AE-Patienten gezeigt werden, dass auch die quantitativen IS, berechnet als Ig_{IF} (in %), aller drei Ig-Klassen signifikant höher waren als bei den weniger schwer betroffenen Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p=0,05 für IgG, p=0,009 für IgA und p=0,022 für IgM; Abb. 21D). Und entsprechend der Synthesehöhe konnte bei Patienten mit schwerer NMDAR-AE tendenziell häufiger eine quantitative IS nachgewiesen werden als bei Patienten mit leichter NMDAR-AE, wobei hier aufgrund der kleinen Gruppen der leicht betroffenen NMDAR-AE-Patienten für keine der Ig-Klassen das Signifikanzniveau erreicht wurde (Abb. 21E). Der größte Unterschied zeigte sich für IgG (mRS<3: 2/11, 18% vs. mRS≥3: 34/71, 48%, exakter Test nach Fisher, p=0,06), gefolgt von IgM (mRS<3: 1/10, 10% vs. mRS≥3: 34/71, 39%; exakter Test nach Fisher, p=0,08) und am wenigsten für IgA (mRS<3: 1/11, 9% vs. mRS≥3: 11/71, 16%; exakter Test nach Fisher, p>0,9999). Damit zeigte sich beim

Vergleich von Patienten, die zum Zeitpunkt der Krankenhauserstbehandlung leicht bzw. schwer beeinträchtigt waren, für die NDMAR-AE, nicht aber für die LGI1-AE, dass die schwer Erkrankten, häufiger eine IS aufwiesen als die leicht Erkrankten.

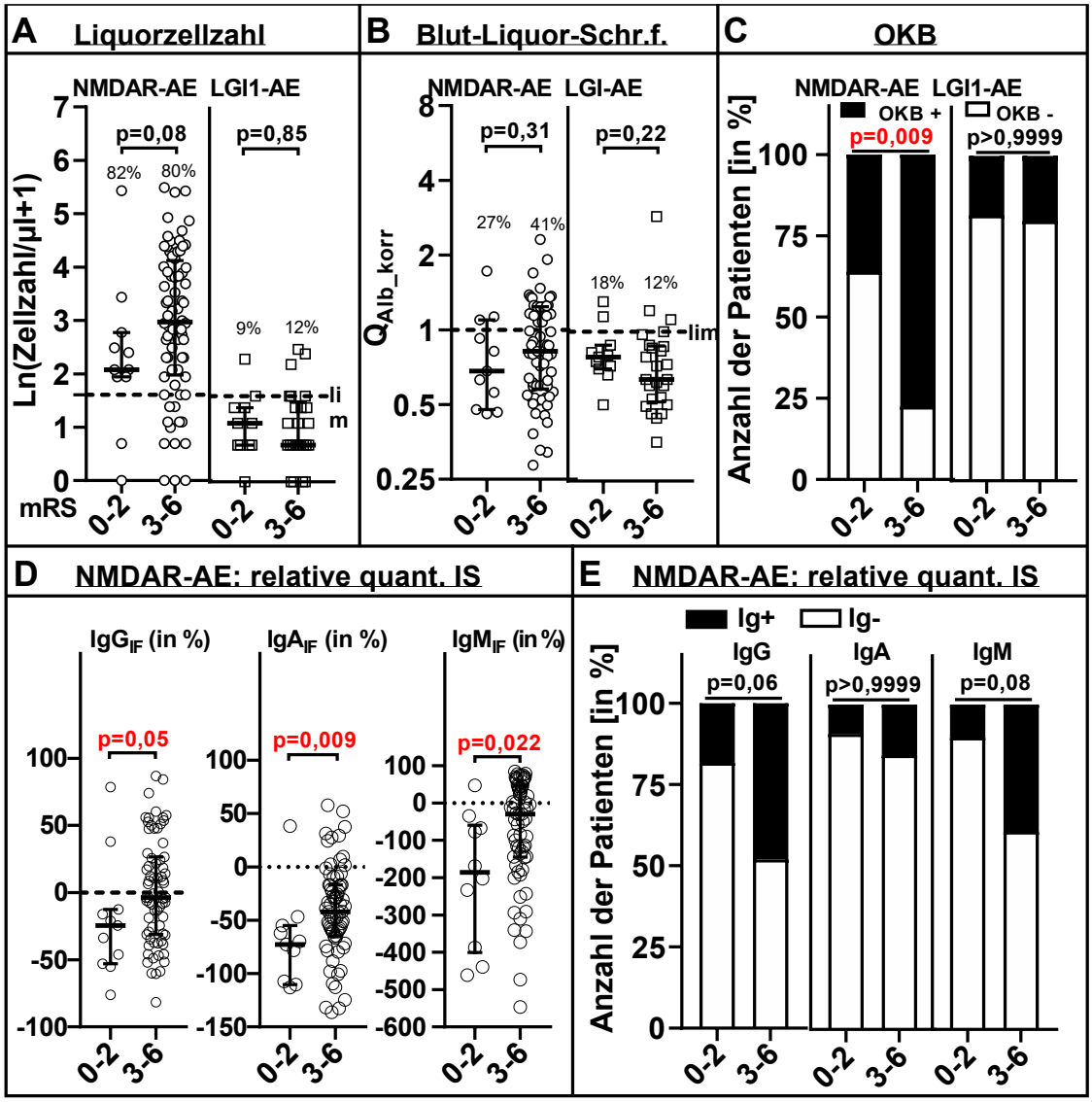

Abbildung 21: Bei NMDAR-, nicht aber LGI1-AE-Patienten war das Vorhandensein einer IS, besonders als positive OKBs oder als quantitative Synthese für IgG und IgM, tendenziell mit einem höheren Grad an funktioneller Beeinträchtigung assoziiert. Modifiziert nach Dürr et al. [45] im Rahmen der Autorenrechte. Die Patienten wurden hinsichtlich der Schwere der funktionellen Beeinträchtigung dichotomisiert (mRS 0-2: leichtgradig, N=11 [NMDAR], N=11 [LGI1]; mRS 3-5: höhergradig, N=71 [NMDAR], N=25 [LGI1]; 6= Tod, ist vor der Lumbalpunktion nicht eingetreten). Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Mann-Whitney U-Test für ordinalskalierte Variablen (A, B, D) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen (C, E). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schr.f.: Schrankenfunktion. IS: intrathekale Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

Weitere Assoziationen zwischen den Liquorbefunden und der Erkrankungsschwere bei LP fanden sich weder für die NMDAR-AE noch bei der LGI1-AE, wobei jedoch ergänzend gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit schwerer NMDAR-AE (mRS≥3: Median 19 Zellen/µl, IQA 7-63) die Zellzahlen tendenziell, aber nicht signifi-

kant höher waren als bei Patienten mit leichter NMDAR-AE (mRS<3: Median 7 Zellen/µl, IQR 6-15; Mann-Whitney U-Test, p=0,08; Abb. 21 A). Die Pleozytosehäufigkeit bei leichter und schwerer NMDAR-AE unterschieden sich jedoch nicht (mRS<3: 9/11, 82%, mRS≥3: 57/71, 80%; exakter Test nach Fischer, p>0,9999; Abb. 21 A).

3.5.6. Gruppenbildung nach Therapieergebnis

Um zu prüfen, ob anhand des Liquorbefundes eine Vorhersage über den zu erwar-

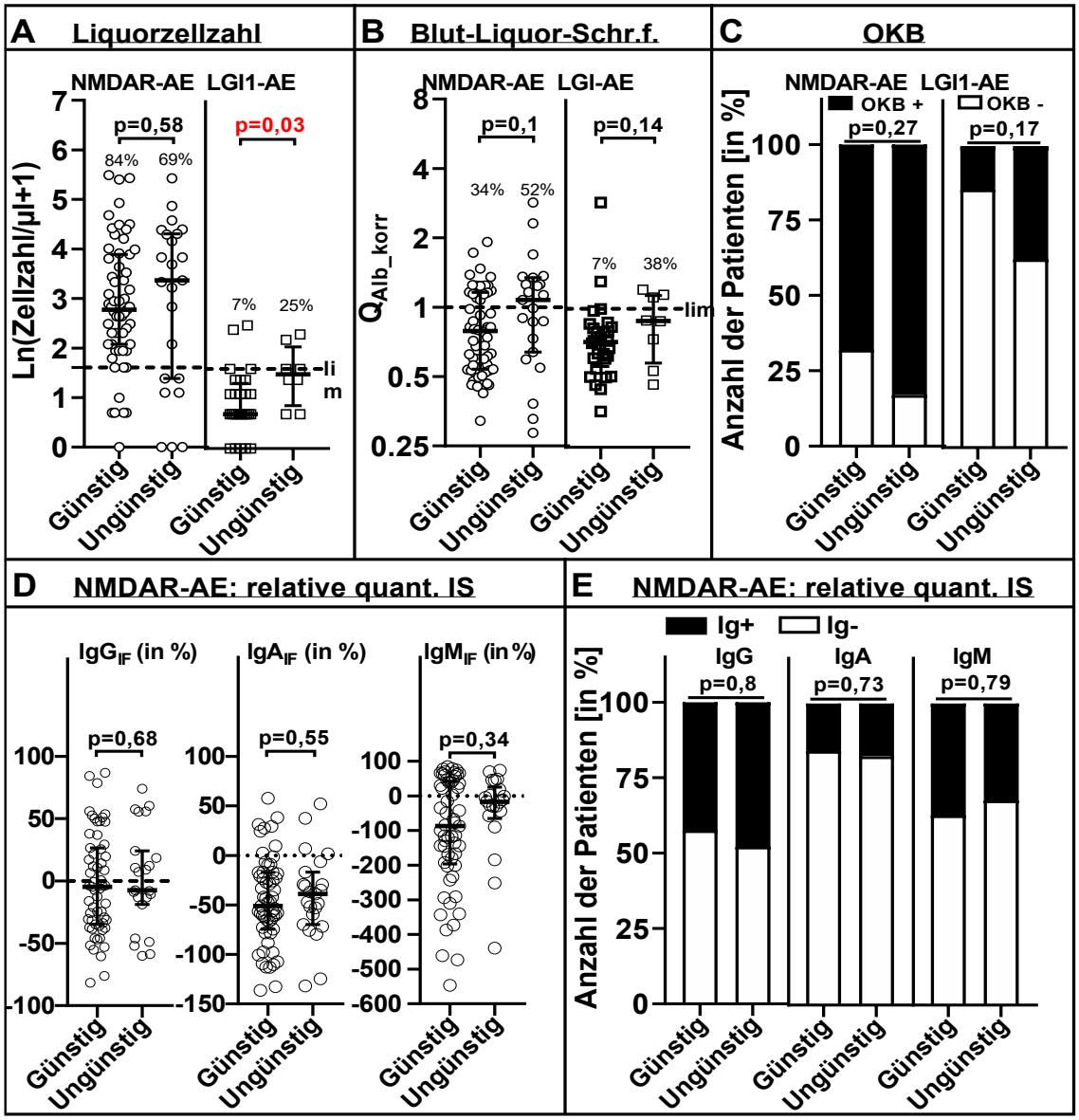

Abbildung 22: Bei LGI1-AE-Patienten, nicht aber bei NMDAR-AE-Patienten war der Nachweis eines pathologisches Liquorbefundes (Pleozytose und/oder Schrankenstörung und/oder OKBs) tendenziell häufiger mit einem ungünstigen als mit einem günstigen Erkrankungsverlauf assoziiert. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs dichotomisiert (günstig: N=59 [NMDAR], N=28 [LGI1]; ungünstig: N=23 [NMDAR], N=8 [LGI1]). Untersucht wurden die Liquor-Leukozytenzahl (A), die Blut-Liquor-Schrankenfunktion (B), das Vorhandensein von OKBs (C), sowie die quantitative intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese (D, E). (A-F) Die oberen Normalgrenzen (lim) sind als gestrichelte Linien angegeben (Ln(Zellen/µl) = 1,61 = 4 Zellen/µl; QAlb/Qlim=1,0; Ig_{IF} = 0%).(A, B) Oberhalb der Graphen ist die prozentuale Häufigkeit für Pleozytosen bzw. Schrankenfunktionsstörungen angegeben. (A, B, D) Eingezeichnet als Fehlerbalken ist der Median und zugehörige Interquartilsabstand. Statisch getestet wurde mit dem Mann-Whitney U-Test für ordinalskalierte Variablen (A, B, D) und mit dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen (C, E). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (rot hervorgehoben). AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. Schrankenf.: Schrankenfunktion. IS: Immunglobulinsynthese. Ig: Immunglobulin.

tenden Krankheitsverlauf getroffen werden kann, wurden die Patienten - wie bereits in Kap. 3.2.6. - nach dem Erkrankungsverlauf (günstig vs. ungünstig) dichotomisiert.
LGI1-Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf zeigten signifikant höhere Zellzahlen (ungünstig: Median 4, IQA 1-7; günstig: Median 1, IQA 1-3; Mann-Whitney-U-Test, p=0,03), tendenziell häufiger Pleozytosen (ungünstig: 2/8, 25% vs. günstig: 2/28, 7%; exakter Test nach Fisher, p=0,2), tendenziell häufiger Schrankendysfunktionen (ungünstig: 3/8, 38% vs. günstig: 2/28, 7%; exakter Test nach Fisher, p=0,062) sowie tendenziell häufiger eine OKB-Positivität (ungünstig: 3/8, 38% vs. günstig: 4/28, 14%; exakter Test nach Fisher, p=0,168) als LGI1-Patienten mit günstigem Verlauf (Abb. 22 A-C). In der Summe ergab sich so bei 46% (6/13) der LGI1-AE-Patienten mit pathologischem Liquorbefund (Pleozytose und/oder Schrankendysfunktion und/oder IS) ein ungünstiger Krankheitsverlauf, während es bei den Patienten mit normalem Liquorbefund nur 9% (2/23) waren (exakter Test nach Fisher, p=0,016). Bei der NMDAR-AE ergab sich dieser Zusammenhang nicht. So lag hier die Rate an ungünstigen Erkrankungsverläufen, sowohl bei den NMDAR-AE-Patienten mit pathologischem Liquorbefund als auch bei denen mit Normalbefund bei rund 25% (pathologischer Befund, ungünstig: 22/78, 28% vs. Normalbefund, ungünstig: 1/4, 25%; exakter Test nach Fisher, p>0,9999). Und auch bei der Betrachtung der Einzelbefunde zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich günstigem und ungünstigem Verlauf (Zellzahl: ungünstig: Median 28; IQA 3-73; günstig: Median 15, IQA 7-48; Mann-Whitney-U-Test, p=0,6; Schrankendysfunktionen: ungünstig: 12/23, 52% vs. günstig: 20/59, 34%; exakter Test nach Fisher, p=0,14; OKB-Positivität: ungünstig: 19/23, 83% vs. günstig: 40/59, 68%; exakter Test nach Fisher, p=0,27).
Ebenfalls interessant war, dass Patienten beider Erkrankungen bei ungünstigem Erkrankungsverlauf signifikant häufiger ein Rezidiv (NMDAR: N=15; LGI1: N=13) erlitten als Patienten mit günstiger Prognose (NMDAR: ungünstig: 9/23, 39% vs. günstig: 6/59 10%; exakter Test nach Fisher, p=0,003; LGI1: ungünstig: 6/8, 75%. vs günstig: 7/28 25%, exakter Test nach Fisher, p=0,016).

3.5.7. Zusammenfassung:

1. Die Liquorbefunde der NMDAR- und LGI1-AE-Patienten zeigten bemerkenswert wenige Assoziationen mit der Erkrankungsdauer, wobei jedoch die NMDAR-AE-Patienten in frühen Erkrankungsphasen höhere Zellzahlen zeigten als in späteren. Gleichzeitig zeigten viele NMDAR-AE-Patienten, die bereits innerhalb von drei Tagen nach Erkrankungsbeginn lumbalpunktiert wurden, eine relevante quantitati-

ve IS für IgG, IgA und IgM.

2. Mit zunehmendem Alter zeigten die NMDAR-AE-Patienten sowohl seltener Pleozytosen als auch seltener quantitative IS, wohingegen bei den LGI1-AE-Patienten mit steigendem Alter Blut-Liquor-Schrankendysfunktionen seltener auftraten. Insgesamt war nur bei NDMAR-AE-Patienten ein jüngeres Patientenalter häufiger mit einem spezifisch entzündlichen Liquor assoziiert als ein höheres.
3. Das Geschlecht war weder bei einer NMDAR- noch bei einer LGI1-AE mit einem spezifischen Liquorbefundmuster assoziiert.
4. Ein Kennzeichen für eine pNMDAR-AE mit anderen Tumoren als Teratomen könnte die Abwesenheit einer IS und im Besonderen das Fehlen von OKBs und einer quantitativen IgM-Synthese sein, wobei diese Patienten auch älter sind (siehe 2.).
5. Zum Zeitpunkt der LP zeigten NMDAR-AE-Patienten mit positiven OKBs mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schwerere funktionelle Beeinträchtigung als Patienten ohne OKBs.
6. Ein pathologischer Liquorbefund ist bei LGI1-AE-Patienten insgesamt selten, wenn jedoch einer nachgewiesen wird, führte dies mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem protrahiertem Erkrankungsverlauf (mRS≥3 nach 90 Tagen nach LP).

4. Diskussion

In den letzten Jahren konnte eine Fülle an Anhaltspunkten dafür gefunden werden, dass sich die verschiedenen antikörperdefinierten AE-Subtypen maßgeblich in ihrer zugrundeliegenden Immunpathogenese unterscheiden. Für viele der beschriebenen AE-Subtypen konnte gezeigt werden, dass die Bindung des krankheitsbestimmenden AKs an das Antigen das Schlüsselereignis der Erkrankung darstellt [71, 115, 132]. So konnte in vitro für die NMDAR-AE gezeigt werden, dass es bei der dort beobachteten AK-Antigeninteraktion zu einer reversiblen Quervernetzung und Internalisierung der Rezeptoren [76, 116] kommt, während es bei einer LGI1-AE zu einer reversiblen Störung der Protein-Protein-Interaktion [127] kommt. Durch die Reversibilität beider Prozesse lässt sich ein gutes Ansprechen beider Erkrankungen auf eine Immuntherapie plausibel erklären. Bleibende funktionelle Beeinträchtigungen bei der LGI1-AE lassen sich dagegen durch die Aktivierung der klassischen Komplementkaskade mit einem irreversiblen Neuronensterben als Folge erklären [19, 38, 91]. Ferner konnte gezeigt werden, dass AEs mit dominanter IgG1-Subklasse tendenziell häufiger mit einem Tumor, sowie häufiger einer entzündlichen Liquorreaktion assoziiert sind als AEs bei denen beim antineuronalen IgG die IgG4-Subklasse dominiert [20]. Speziell für die NMDAR-AE (IgG1) konnte gezeigt werden, dass die Antikörpertiter im Liquor häufiger höher sind als im Serum [36] und dass ungefähr bei jedem sechsten NMDAR-AE-Patienten die IgG-AK nur im Liquor, nicht aber im Serum nachgewiesen werden können [65, 180]. Der Nachweis von IgG-AK im Liquor ist deshalb bei der NMDAR-AE hochsensitiv und hochspezifisch [70, 191]. Bei der LGI1-AE (IgG4) konnte dagegen gezeigt werden, dass die Antikörpertiter im Liquor in der Regel niedrig ausfallen oder sogar in manchen Fällen unter der Nachweisgrenze liegen [171]. Hieraus lässt sich folgern, dass sich die Verteilung von intrathekaler zu systemischer Antikörperproduktion innerhalb der verschiedenen AE-Subtypen und hier im Speziellen, zwischen der einer NMDAR-AE und einer LGI1-AE, deutlich unterscheiden.

Hauptziel dieser Arbeit war es daher, die typischen Liquorbefundmuster für die zwei erst kürzlich beschriebenen AE-Subtyp-Cluster durch die beiden häufigsten AE-Subtypen, von denen je einer repräsentativ für eines der Subtyp-Cluster ist, im Detail zu charakterisieren (NMDAR-AE für IgG 1 vs. LGI1-AE für IgG 4 [20]). Hierbei sollte nach charakteristischen Assoziationen zwischen den einzelnen Liquorparametern untereinander bzw. mit dem Alter, Geschlecht, Dauer bis LP, Tumorstatus, Erkran-

kungsschwere bei LP und Therapieergebnis gesucht werden. Zu diesem Zweck haben sich bereits 2019 die neurologischen Kollegen Blinder und Lewerenz [20] aus Ulm daran gemacht, alle bisherigen Veröffentlichungen hinsichtlich der AEs systematisch zu sichten und die darin beschriebenen Liquorbasisparameter (Zellzahl, Gesamtprotein und OKB) zu extrahieren, zu analysieren und das für die jeweiligen AE-Subtypen typische basale Befundmuster aufzuzeigen. Neben den Liquorparameter wurden auch die demographischen Daten (Alter und Geschlecht) analysiert. Letztendlich wurden so die Daten von fast 2000 AE-Patienten gesichtet, wobei zwei Drittel als gruppierte Datensätze und ein Drittel als individuelle Datensätze vorlagen. Hier zeigten etwas mehr als 70% der NMDAR-AE-Patienten eine Pleozytose, während es bei den LGI1-AE-Patienten weniger als 20% waren (Daten von 1575 NMDAR-AE- und 321 LGI1-AE-Patienten). Eine relevante Pleozytose mit mehr als 20 Zellen/µl zeigte sich bei mehr als 60% der NMDAR-AE-Patienten, wohingegen eine relevante Pleozytose bei den LGI1-AE-Patienten eher selten war. Zellzahlen >100 Zellen/µl kamen nur bei NMDAR-AE- nicht aber bei LGI1-AE-Patienten vor. Isolierte OKBs im Liquor (quantitatives IgG) wiederum wurden bei mehr als 50% der NMDAR-AE und bei weniger als 5% der LGI1-AE-Patienten nachgewiesen (Daten von 231 NMDAR-AE- und 74 LGI1-AE-Patienten). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass bei NMDAR-AE-, nicht aber bei LGI1-AE-Patienten das Auftreten einer Pleozytose mit dem positiven Nachweis von OKBs korreliert. Als medianes Alter ergab sich für die NMDAR-AE-Patienten 27 Jahre und für die LGI1-AE-Patienten 60 Jahre (Daten von 546 NMDAR-AE- und 463 LGI1-AE-Patienten). Für die Geschlechterverteilung wiederum zeigte sich für die NMDAR-AE-Patienten eine Dominanz der Frauen gegenüber den Männern (75% zu 25%) und bei den LGI1-AE-Patienten umgekehrt (40% zu 60%; Daten von 564 NMDAR-AE- und 457 LGI1-AE-Patienten). Unklar blieb, ob die auffälligen Unterschiede hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung einen Störfaktor für die Liquorergebnisse darstellen.

In der Studienkohorte dieser Arbeit mit 82 NMDAR- und 36 LGI1-AE-Patienten wiesen die NMDAR-AE-Patienten im Vergleich zu den LGI1-AE-Patienten eine ungefähr 10-fach höhere Liquorleukozytenzahl (Median 16,5 Zellen/µl vs. 1,5 Zellen/µl) und eine ungefähr 8-fach höhere Rate an Liquorpleozytose auf (80% vs. 11%). Die Inzidenz an Funktionsstörungen der Blut-Liquor-Schrankenfunktion war bei NMDAR- gegenüber den LGI1-AE-Patienten ungefähr doppelt so hoch (39% vs. 14%) und das

Vorhandensein einer IS für IgG in Form von isolierten OKB war ungefähr 3-fach höher (72% vs. 19%). Damit waren sowohl eine Liquorzellzahlerhöhung wie auch der positive Nachweis von OKBs und damit letztendlich ein entzündlicher Liquor charakteristisch für eine NDMAR-AE-, nicht aber für eine LGI1-AE. Die Konsequenz dieser Beobachtungen war, dass normale Liquorbefunde bei einer NMDAR-AE (5%) außergewöhnlich waren, während sie für die LGI1-AE-Patienten überwogen (64%). Wie bereits bei Blinder und Lewerenz [20] konnte auch für das Studienkollektiv dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine erhöhte Zellzahl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines positiven Nachweises an OKBs einhergeht. Insgesamt konnte diese Arbeit sowohl die Ergebnisse der auf Literaturrecherche beruhenden deskriptiven Liquoranalyse von Blinder und Lewerenz [20], als auch die anderer vorangegangener Arbeiten [3, 20, 135, 137, 171, 198, 36, 49, 59, 78, 94, 113, 114, 125] reproduzieren.

Neben den Liquorbefunden konnten auch die demographischen Daten vorangegangener Arbeiten größtenteils reproduziert werden. So zeigten sich die NMDAR-Patienten zu 73% weiblich und hatten insgesamt ein medianes Alter von 31 Jahren, wohingegen die LGI1-AE-Patienten im Median 62 Jahre alt und in 44% der Fälle männlich waren. So zeigte sich lediglich für die LGI1-AE-Patienten bezüglich der Geschlechterverteilung eine geringfügige Abweichung zu den Literaturdaten. Die Männerdominanz konnte in den Daten dieser Studie nicht gänzlich nachvollzogen werden, da die Verteilung in diesem Studienkollektiv eher ausgeglichen war. Höchstwahrscheinlich war dieser Unterschied auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen (N=36). Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs (N=92) war diese Differenz zwischen Literaturergebnis und dem Studienergebnis nicht mehr nachweisbar.

Ein neues, bislang nicht vorbeschriebenes Ergebnis dieser Analyse war, dass sich bei der NMDAR-AE nicht nur häufig eine qualitative, wie auch eine quantitative IS für IgG findet [198], sondern auch nicht selten eine IS für IgM und weniger IgA. Eine gesicherte quantitative IS für IgG (IgG_{IF} >0%), wie auch für IgM (IgM_{IF} >0%) konnte bei mehr als einem Drittel (44% für IgG bzw. 34% für IgM) der NMDAR-AE-Patienten nachgewiesen werden, während sich eine sichere quantitative IS für IgA (IgA_{IF} >0%) nur bei rund 15% der Patienten zeigte. Im Gegensatz dazu fehlte eine quantitativ nachweisbare IS (IgG_{IF} >0%, IgA_{IF} >0% oder IgM_{IF} >0%) bei der LGI1-AE gänzlich. Zusammengenommen scheint das Auftreten einer quantitativen IS ein häufiges

Merkmal der NMDAR-AE, nicht jedoch der LGI1-AE zu sein.

Einige der Ergebnisse dieser Analyse widersprachen jedoch auch früheren Untersuchungen, die berichteten, dass OKBs bei früher NMDAR-AE selten sind und mit der Zeit häufiger werden [78]. Während in der Arbeit von Irani et al. [78] bei einer frühen LP innerhalb einer Woche nach Erkrankungsbeginn weniger als 10% der Patienten positive OKBs aufwiesen, waren es bei den Patienten, die für diese Studie untersucht wurden, fast zwei Drittel der Patienten. Darüber hinaus konnte in dieser Studie, im Gegensatz zu der Arbeit von Irani et. al [78], auch keine signifikante Zunahme der OKB-Häufigkeit bei später LP festgestellt werden. Der Grund für diese Diskrepanzen zwischen den beiden Untersuchungen bleibt letztlich unbekannt und könnte auf unterschiedliche Methoden zum Nachweis der OKB zurückzuführen sein. Was die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch unterstützt, ist die Tatsache, dass sich bei er NMDAR-AE auch die Häufigkeiten der quantitativen IS aller drei Ig-Subklassen weitestgehend unbeeinflusst von der Krankheitsdauer zeigten, wobei mehr als 40% der Patienten, die sich innerhalb der ersten drei Tage nach Ausbruch der Erkrankung einer LP unterzogen, bereits relevante quantitative IS sowohl für IgG als auch für IgM zeigten. Im Vergleich dazu konnte bei nur 10% der Patienten mit HSE eine quantitative IS für IgG innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn nachgewiesen werden [50]. Da sich eine quantitative IS bei erregerbedingter Enzephalitis verzögert entwickelt, erscheint es plausibel, dass bei einem relevanten Teil der NMDAR-AE-Fälle die Entwicklung der quantitativen IS dem klinischen Bild einer AE vorausgeht. Ebenfalls nicht in den Ergebnissen dieser Arbeit nachzuvollziehen, war die in der Vergangenheit gemachten Beobachtungen, dass das Auftreten einer Liquorpleozytose und/oder einer Schrankendysfunktion bei der NMDAR-AE einen prognostischen Wert haben [14, 201]. Lediglich für die LGI1-AE konnte gezeigt werden, dass hohe Zellzahlen bzw. ein pathologischer Liquorbefund insgesamt häufiger zu einem schlechten Therapieergebnis führen. Da jedoch die Gruppen der noch nach drei Monaten schwer betroffenen Patienten (ungünstiger Verlauf) bei beiden Erkrankungen insgesamt sehr klein waren, müssen die hier gemachten Beobachten mit Vorsicht interpretiert werden. Zukünftige Studien mit größeren Kohorten müssen diese Ergebnisse nochmals kritisch prüfen und insbesondere klären, ob nicht auch die IS (OKBs oder quantitative IS) prognostische Relevanz haben könnten.

Das in dieser Arbeit beschriebene charakteristische NMDAR-AE-Muster der quantitativen IS (IgG>IgM>>>IgA) ähnelt stark dem der Multiplen Sklerose (MS) [41, 111, 147], während Pleozytosen mit Zellzahlen über 50/µl, die bei einem Drittel der NMDAR-AE-Patienten gefunden wurden, bei der MS eine Ausnahme bilden [41]. Die MS zeigt eine chronische Neuroinflammation, die durch ein Phänomen gekennzeichnet ist, das als polyspezifische Immunaktivierung oder auch als MRZ-Reaktion bezeichnet wird und bei ungefähr 75% der MS-Patienten nachgewiesen werden kann [41, 75, 83, 111, 147, 154]. Es wird allgemein angenommen, dass dieses Phänomen, das sich durch eine spezifische IgG-Synthese gegen zwei oder mehr nicht verwandten Erregern ohne Nachweis einer frischen Infektion zeigt, auf eine unspezifische Rekrutierung zirkulierender Plasmazellen aus dem Blut zurückzuführen ist [21, 128]. Bisher wurde angenommen, dass die polyspezifische Immunaktivierung relativ spezifisch für die MS ist [75, 83]. Die in dieser Arbeit für die NMDAR-AE festgestellte Häufigkeit der MRZ-Positivität (>1/3) ist die neben der der MS bei weitem die höchste unter allen bisher untersuchten neurologischen Erkrankungen [83]. Zusammengenommen stützen diese Ergebnisse die Schlussfolgerung, dass zumindest eine Untergruppe von NMDAR-AE-Patienten zusätzlich zu einem bereits bestehenden MS-ähnlichen entzündlichen ZNS-Prozess sekundär eine klinische Enzephalitis entwickeln. Diese Hypothese könnte auch ein neues Licht auf die häufig bei NMDAR-AE-Patienten zu beobachteten Läsionen der weißen Substanz werfen, die auf eine Demyelinisierung hindeuten [78, 197]. Obwohl über intermittierende Demyelinisierungen bei NMDAR-AEs berichtet wurde, wurde festgestellt, dass diese meist mit Aquaporin-4 (AQP4) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-AK assoziiert sind [177]. Bemerkenswert ist, dass AQP4- und MOG-AK-assoziierte demyelinisierende Erkrankungen eigentlich nie eine polyspezifische Immunaktivierung zeigen [75, 83]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass AQP4- oder MOG-AK bei vier Prozent der NMDAR-AE-Patienten auftreten [117]. Dies ist fast zehnmal seltener als eine positive MRZ-Reaktion bei den NMDAR-AE-Patienten dieser Studie. Da über einzelne Patienten mit einer NMDAR-AE und einer koexistierenden MS-Erkrankung berichtet wurde [12, 48, 66, 188], rechtfertigen die Daten dieser Arbeit dringend eine weitere Untersuchung hinsichtlich der Ähnlichkeiten der Immundysfunktion bei der MS und der NMDAR-AE.

Was die krankheitsspezifischen Wechselwirkungen zwischen den Liquorparametern angeht, so war bei der NMDAR-AE eine zelluläre Immunantwort mit Pleozytose häu-

fig und hier mit dem Vorhandensein einer IS (OKBs oder quantitative IS mit IgG_{IF} >0%, IgA_{IF} >0% oder IgM_{IF} >0%) assoziiert, während bei der LGI1-AE eine intrathekale Inflammation (OKBs oder Pleozytose) selten und eher mit einer Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion (relativer Anstieg von Albumin im Liquor) assoziiert war. Gleichzeitig konnte für die NMDAR-AE eine enge Assoziation zwischen den einzelnen Ig-Klassen festgestellt werden, was auf einen gemeinsamen Faktor hindeutet. Aus diesen Assoziationen schlussfolgernd, wäre es für die NMDAR-AE denkbar, dass die Liquorpleozytose einen Surrogatmarker für einen die IS ankurbelnden Faktor wie das CXC-Motif-Chemokin 13 (CXCL-13) darstellt. So konnten Leypoldt et al. [106] zeigen, dass die Konzentration an CXCL-13 im Liquor mit der intrathekalen Synthese von spezifischen NMDAR-AE-AK (IgG) korreliert. Für die LGI1-AE wiederum scheinen die in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen (überwiegend Liquornormalbefunde) die bisherig vermutete Pathophysiologie widerzuspiegeln und zu unterstützen, wobei die Hypothese aufgestellt wurde, dass bei der LGI1-AE systemisch synthetisiertes Anti-LGI1-IgG und Komplement aus dem Plasma an Stellen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn eindringen und infolgedessen eine fokale Entzündung induziert wird [91, 183].

Am Ende hatten jedoch nicht nur die Liquorparameter Wechselwirkungen untereinander, sondern es konnte auch gezeigt werden, dass sich die patientenspezifische Faktoren (Nicht-Liquordaten: Dauer bis LP, Geschlecht, Alter, Tumorstatus, funktionelle Beeinträchtigung bei LP) deutlich unterschiedlich auf die Liquorbefunde bei NMDAR- und LGI1-AE auswirken. Neben den bereits oben (oder in der Literatur vor-) beschriebenen Assoziationen, wie beispielweise, dass die Liquorleukozytenzahl mit zunehmenden Dauer bis LP abnimmt [78], konnten weitere bisher unbekannte Charakteristika beschrieben werden. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Zellzahl nicht nur bei zunehmender Erkrankungsdauer bis LP abnimmt, sondern auch bei zunehmendem Alter. Andere relevante Assoziationen mit der Erkrankungsdauer bis LP konnte weder für die NMDAR-AE noch für die LGI1-AE- gezeigt werden. Für das Patientenalter wiederum konnte zusätzlich gezeigt werden, dass bei NMDAR-AE-Patienten mit fortgeschrittenem Alter nicht nur die Wahrscheinlichkeit für eine Pleozytose abnimmt, sondern allgemein die Wahrscheinlichkeit für einen entzündlichen Liquorbefund. Möglichweise ist dies Folge einer mit dem Alter einhergehenden Immunoseneszenz [43]. Ebenfalls hierzu passend war, dass bei der LGI1-AE, nicht aber

bei der NMDAR-AE, mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für eine Schrankenfunktionsstörung abnimmt. Zwar fanden sich für das Geschlecht weder bei der NMDAR- noch bei der LGI1-AE signifikante Assoziationen zu den Liquorparametern, dennoch ist erwähnenswert, dass sowohl bei der NMDAR- als auch der LGI1-AE Männer tendenziell später lumbalpunktiert wurden als Frauen. Dies ist möglichweise darauf zurückzuführen, dass Männer einen weniger aggressiven Krankheitsverlauf zeigen, der sich bei den LGI1-AE-Patienten in einer geringen funktionellen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der LP äußerte. Dagegen konnte wiederum nur für die NMDAR-AE gezeigt werden, dass ein höheres Alter sowie das Fehlen einer IS Kennzeichen einer pNMDAR-AE ohne Teratom sein könnte. Ergänzend kann an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass für eine Teratom-assoziierte pNMDAR-AE im Vergleich dazu häufig eine frühe LP und tendenziell ein höheres Maß an funktioneller Beeinträchtigung bei LP charakteristisch war, was in der Summe suggestiv für einen akuteren Krankheitsverlauf sein könnte. Da beide Beobachtungen jedoch auf einer geringen Kohortengröße beruhen, sollten diese Ergebnisse durch eine unabhängige Kohorte validiert werden. Während bei einer leichten NMDAR-AE (mRS<3 zum Zeitpunkt der LP) OKBs ungefähr mit dem Faktor 2 seltener auftraten, zeigte sich die Erkrankungsschwere bei der LGI1 unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von OKBs. Bei der LGI1-AE, nicht jedoch bei der NMDAR-AE, war eine spät erfolgte LP, sowie das Vorliegen eines hier selten vorkommenden pathologischen Liquorbefundes mit einem protrahierten Erkrankungsverlauf bzw. mit einem schlechten Therapieergebnis (mRS>3 nach 90 Tagen nach LP) assoziiert. Dabei ließe sich die Assoziation zu späten LP am ehesten damit erklären, dass bei später LP mutmaßlich auch die Diagnosestellung und Therapieinitiierung spät erfolgt ist. Aus vorangegangenen Untersuchungen ist dabei bekannt, dass bei AEs ein früher Therapiebeginn für das Therapieergebnis entscheidend ist [126, 167, 179], sodass die Ergebnisse dieser Arbeit diese Beobachtungen ebenfalls unterstützen.

An dieser Stelle sei auch nochmals darauf hingewiesen, dass es sich bei den durchgeführten Analysen um univariate Analysen handelt, sodass unklar bleibt, ob sich die Nicht-Liquordaten auch als Störgrößen (*counfounder*) untereinander beeinflusst haben. Ein mögliches Beispiel hierfür ist, dass zwar bei der pNMDAR-AE häufig die Abwesenheit einer IS beobachtet wurde, gleichzeitig waren diese Patienten jedoch auch älter, wobei sich wie bereits geschildert gezeigt hatte, dass mit zunehmendem Alter

die Häufigkeit eines entzündlichen Liquors (auch die Häufigkeit einer IS) abnimmt.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der Liquorbefunde in der frühen Diagnosestellung von AEs (vor Kenntnis der AK) zu prüfen. In den aktuellen Konsensuskriterien von Graus et al. [63] spielen die Liquorbefunde bisher nur eine untergeordnete Rolle als das klinische Bild unterstützende Kriterien. Eine Modifikation der Kriterien mit höherer Gewichtung der Liquorbefunde wäre unter größtmöglichem Erhalt von Spezifität höchstwahrscheinlich nur für die LGI1-AE, nicht jedoch für die NMDAR-AE, möglich. Bei fehlenden Kontrollpatienten (gesunder Patienten) war jedoch die genaue Prüfung der Spezifität in dieser Arbeit nicht möglich und müsste in einer weiteren Studie ergänzt werden. Unter Berücksichtigung von unitemporalen MRT-Auffälligkeiten (statt nur bitemporalen) und von OKBs (statt nur Pleozytose) könnte die Arbeitsdiagnose einer LE (ohne Kenntnis der AK) bei viermal mehr Patienten dieser Arbeit gestellt werden (47%) als ohne vorherige Modifikation (11%), was einer deutlichen Steigerung der Sensitivität entspricht.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit frühere Befunde replizieren und sogar erweitern. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die zwei häufigsten AEs, die NMDAR-AE und die LGI1-AE, deutlich unterschiedliche Liquorbefundmuster aufweisen, was auf eine unterschiedliche Immunpathogenese hindeutet. So fanden sich unter anderem Belege dafür, dass die NMDAR-AE mit einer chronischen Entzündungsreaktion (frühe robuste IS und häufige polyspezifischer Immunaktivierung im Sinne einer MRZ-Reaktion) einhergeht, die vermutlich dem klinischen Erscheinungsbild vorausgeht. Inwiefern es jedoch zu ähnlichen spezifischen Entzündungsmuster bei der MS und der NMDAR-AE kommt (Überschneidungen in der Immunpathophysiologie?) muss erst noch durch zukünftige Untersuchungen geklärt werden. Ebenfalls durch zukünftige Studien geklärt werden muss, ob die hier aufgezeigten Liquorbefundmuster wirklich exemplarisch (hinsichtlich des Ausmaßes der intrathekalen Entzündung und den gefundenen Assoziationen) für alle AEs der erst kürzlich beschriebenen Subtyp-Clustern (IgG1-dominant vs. IgG4-dominant) stehen oder ob sich diese doch unterscheiden. Erkenntnisse, die jedoch unmittelbar wertvoll für die Diagnostik von AEs sein könnten, sind zum einem die Tatsache, dass das Vorhandensein einer quantitativen IS und/oder einer Pleozytose >50 Zellen/µl die Diagnose LGI1-AE höchst unwahrscheinlich macht und zum anderen, dass bei älteren Patienten ein entzündlicher

Liquorbefund zunehmend seltener wird. Dies gilt jedoch nicht, wie bisher angenommen, nur für Patienten, die mutmaßlich an einer LGI1-AE erkrankt sind (insgesamt höheres Durchschnittsalter und häufiger Normalbefunde), sondern auch für Patienten, die mutmaßlich an einer NMDAR-AE leiden. Die Untersuchungen in dieser Arbeit haben nämlich gezeigt, dass auch bei NDMAR-AE-Patienten, die regelhaft einen entzündlichen Liquor aufweisen (>90%), die Wahrscheinlichkeit hierfür mit zunehmendem Alter abnimmt, sodass bei einem Alter über 60 Jahren nur noch etwas mehr als die Hälfte der Patienten einen pathologischen Liquorbefund aufweisen. Diese wichtige Information belegt, dass ein nicht-entzündlicher Liquor bei älteren Patienten mit klinisch möglicher AE nicht zum Verzicht auf Antikörpertestung führen darf und tangiert damit alle Neurologen, die Patienten mit Verdacht auf AEs behandeln.

Abschließend sei nochmal darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit mit Vorsicht zu interpretieren sind. Zum einem ist die Studie von retrospektiver Natur und zum anderen wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten, insbesondere für die Untersuchung der MRZ-Reaktion, eingeschlossen. Mit den zu Verfügung stehenden Mitteln wurde durch den begrenzten Vergleich (Alter, Geschlecht, Tumorstatus) zwischen Studien- und Gesamtkohorte eine Stichprobenverzerrung möglichst ausgeschlossen. Laborungenauigkeiten infolge der Einbeziehung lokaler Laboranalysen wiederum können als gering eingeschätzt werden, da bei keinem OKB-negativen NMDAR-AE-Fall eine quantitative IS (mit Ig_{IF} >0%) nachgewiesen werden konnte. Als weitere mögliche Unsicherheit konnte bei beiden Erkrankungen eine negative Assoziation zwischen der IgG/M-Synthese und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion in Form des Q_{Alb_korr} beobachtet werden. Diese könnte darauf zurückzuführen sein, dass niedrige Albuminquotienten (Q_{Alb}) in den Quotientenformeln nach Reiber tendenziell zu zu niedrigen Mittelwerten des Referenzbereichs (Q_{mean}) für IgG und IgM führen. Von dieser Beobachtung wurde bereits in anderen Arbeiten berichtet [10], wobei insgesamt jedoch Studien mit größeren Kohorten erforderlich sind, um diese Annahme zu bestätigen.

5. Zusammenfassung:

Autoimmunenzephalitiden (AEs) bilden eine wachsende Gruppe entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), deren Subtypen durch krankheitsbestimmende Antikörper (AK) gekennzeichnet sind. Die beiden AEs mit AK gegen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR-AE) bzw. gegen Leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1-AE) stellen dabei die beiden häufigsten Subtypen dar und treten bevorzugt bei jungen Frauen bzw. bei älteren Männern auf. Eine erst kürzlich durchgeführte systematische Analyse hinsichtlich der Liquorbefunde bei AEs hatte gezeigt, dass die antikörperdefinierten AE-Subtypen anhand der dominierenden Immunglobulin G (IgG)-Subklasse (IgG1 vs. IgG4) in zwei Cluster eingeteilt werden können, zum einem in Patienten, die selten entzündliche Liquorveränderungen (IgG4) zeigen und zum anderen in Patienten, die häufige und robuste Liquorveränderungen (IgG1) aufweisen. In dieser Studie wurden Patienten mit einer akuten unbehandelten LGI1-AE (N=36, IgG4-dominant) bzw. mit einer akuten unbehandelten NMDAR-AE (N=82, IgG1-dominant) analysiert, die mit vollständigen Liquorbefunden (Zellzahl, oligoklonale Banden und Liquor/Serumquotienten von Albumin, IgG, IgA, IgM) im deutschlandweiten GENERATE (**Ge**rman **Ne**twork for **R**esearch on **A**u**t**oimmune **E**ncephalitis)-Register dokumentiert waren. Beide Erkrankungen stehen dabei repräsentativ für eines der beiden AE-Subtyp-Cluster mit häufigen bzw. seltenen Liquorveränderungen, wobei bestätigt werden konnte, dass ein Großteil der NMDAR-AE-Patienten (95%) einen gesicherten entzündlichen Liquor aufweist, während bei den LGI1-AE-Patienten in der Regel (64%) ein Normalbefund vorlag. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IS) von IgG, IgA und IgM (IgG>IgM>>>IgA) bei fast 50% der NMDAR-AE-Patienten nachweisbar ist, wohingegen diese bei den LGI1-AE-Patienten komplett fehlte. Interessanterweise war bei der NMDAR-AE eine relevante quantitative IS für IgG, IgA und IgM bereits drei Tage nach Erkrankungsbeginn nachweisbar. In der Untersuchung hinsichtlich Assoziationen zwischen den einzelnen Liquorparametern konnte für die LGI1-AE eine robuste Assoziation zwischen der Liquorleukozytenzahl und der Blut-Liquor-Schrankenfunktion gezeigt werden, während für die NMDAR-AE eine enge Assoziation zwischen der Liquorleukozytenzahl und der IS in Form der qualitativen (positiver Nachweis von oligoklonalen Banden, OKB) bzw. auch für die quantitativen IS gezeigt werden konnte. Erstaunlicherweise war dabei die Assoziation zur quantitativen IS für IgM am stärksten ausgeprägt. In der Untersuchung hinsichtlich der Assoziationen zwischen den

Liquorbefunden und den patientenspezifischen Nicht-Liquorparametern (Erkrankungsdauer, Alter, Geschlecht, Tumorstatus, funktionelle Beeinträchtigung bei Lumbalpunktion (LP) und Therapieergebnis) konnte für die NMDAR-AE gezeigt werden, dass das Ausmaß an entzündlichen Liquorveränderungen (Pleozytose und/oder IS) mit zunehmendem Alter stark abnimmt, wobei die Liquorinflammation trotz allem ausgeprägter blieb, als bei, im Hinblick auf das Alter, vergleichbaren LGI1-AE-Patienten. Bei Patienten mit einer mild ausgeprägten NMDAR-AE (modifizierten Rankin-Skala, mRS<3) konnte signifikant seltener eine IS (häufiger fehlende OKBs) nachgewiesen werden als bei Patienten mit hoher funktioneller Beeinträchtigung (mRS>3). Eine ähnliche Assoziation konnte für das Therapieergebnis nicht beschrieben werden. Darüber hinaus wurde bei der NMDAR-AE ein Rückgang der Liquor-Leukozytenzahl mit der Dauer einer klinisch manifesten Enzephalitis zum Zeitpunkt der LP festgestellt. Ferner könnte ein höheres Alter, sowie das Fehlen einer IS Kennzeichen einer paraneoplastischen NMDAR-AE mit einem anderem Tumor als einem Teratom sein. Überraschenderweise erwies sich die quantitative IS von IgG, IgA und IgM bei der NMDAR-AE als weitestgehend unabhängig von der Krankheitsdauer, wobei das Befundmuster an die einer Multiple Sklerose (MS) erinnerte (IgG>IgM>>>IgA). Die MRZ-Reaktion, eine polyspezifische intrathekale Immunantwort gegen Masern (M), Röteln (R) und Varizella-Zoster-Virus (Z), die als spezifischster Laborbefund für die chronische Entzündungsreaktion bei der MS angesehen wird, war in der getesteten NMDAR-AE-Untergruppe zu 36% positiv (5/14). All diese Assoziationen fehlten bei der LGI1-AE völlig. Für die LGI1-AE konnte letztlich nur gezeigt werden, dass mit zunehmenden Alter die Häufigkeit für eine Schrankendysfunktion abnimmt und dass bei Vorliegen eines für dieser Erkrankung selten vorkommenden pathologischen Liquorbefundes mit hoher Wahrscheinlichkeit ein protrahierter Erkrankungsverlauf (mRS>3, 90 Tage nach LP) zu erwarten ist. Zusammenfassend deuten die Daten dieser Arbeit darauf hin, dass sich die Muster der entzündlichen Liquorveränderungen in der einer NMDAR-AE und der einer LGI1-AE erheblich unterscheiden. Diese Veränderungen könnten ein Hinweis auf die sich maßgeblich unterscheidenden Immunpathogenesen beider Erkrankungen sein. Im Falle der NMDAR-AE ähneln einige entzündliche Liquorveränderungen denen, die bei einer MS gefunden werden. Eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit war jedoch, dass bei älteren Patienten und einem im Raum stehenden Verdacht auf eine AE auch bei einem normalem Liquorbefund nicht auf eine spezifische AK-Testung verzichtet werden darf.

6. Literaturverzeichnis:

1. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Ren R, Bescansa E, Delattre J Y: Limbic encephalitis and small cell lung cancer Clinical and immunological features. *Brain* 120: S. 923–928 (1997)
2. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, Gallo P, Grimaldi L M, Gronning M, Keir G, Lamers K, Link H, Magalhaes A, Massaro A R, Ohman S, Reiber H, Ronnback L, Schluep M, Schuller E, Sindic C J M, Thompson E J, Trojano M, Wurster U: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: S. 897–902 (1994)
3. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, Lancaster E, Saiz A, Dalmau J, Graus F: Anti-LGI1–associated cognitive impairment. *Neurology* 87: S. 759–765 (2016)
4. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J: Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 27: S. 361–368 (2014)
5. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer M J, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J: Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75: S. 317–323 (2014)
6. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde C E, Rostasy K, Erro M E, Portilla-Cuenca J C, Turón-Viñas E, Málaga I, Muñoz-Cabello B, Torres-Torres C, Llufriu S, González-Gutiérrez-Solana L, González G, Casado-Naranjo I, Rosenfeld M, Graus F, Dalmau J: Autoimmune post–herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 85: S. 1736–1743 (2015)
7. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, Llufriu S, Muchart J, Erro M E, Abraira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez-Hernández E, Juan M, Marcos M A, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld M R, Graus F, Dalmau J, Aguilera-Albesa S, Amado-Puentes A, Arjona-Padillo A, Arrabal L, Arratibel I, Aznar-Laín G, Bellas-Lamas P, Bermejo T, Boyero-Durán S, Camacho A, Campo A, Campos D, Cantarín-Extremera V, Carnero C, Conejo-Moreno D, Dapena M, Dacruz-Álvarez D, Delgadillo-Chilavert V, Deyà A, Estela-Herrero J, Felipe A, Fernández-Cooke E, Fernández-Ramos J, Fortuny C, García-Monco J C, Gili T, González-Álvarez V, Guerri R, Guillén S, Hedrera-Fernández A, López M, López-Laso E, Lorenzo-Ruiz M, Madruga M, Málaga-Diéguez I, Martí-Carrera I, Martínez-Lacasa X, Martín-Viota L, Martín Gil L, Martínez-González M-J, Moreira A, Miranda-Herrero M C, Monge L, Muñoz-Cabello B, Navarro-Morón J, Neth O, Noguera-Julian A, Nuñez-Enamorado N, Pomar V, Portillo-Cuenca J C, Poyato M, Prieto L, Querol L, Rodríguez-Rodríguez E, Sarria-Estrada S, Sierra C, Soler-Palacín P, Soto-Insuga V, Toledo-Bravo L, Tomás M, Torres-Torres C, Turón E, Zabalza A: Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 17: S. 760–772 (2018)
8. Armangue T, Titulaer M J, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, Dalmau J: Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis—Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *J Pediatr* 162: S. 850-856.e2 (2013)
9. Athauda D, Delamont R S, Pablo-Fernandez E De: High Grade Glioma Mimicking Voltage Gated Potassium Channel Complex Associated Antibody

Limbic Encephalitis. *Case Rep Neurol Med* 2014: S. 1–4 (2014)
10. Auer M, Hegen H, Zeileis A, Deisenhammer F: Quantitation of intrathecal immunoglobulin synthesis - a new empirical formula. *Eur J Neurol* 23: S. 713–721 (2016)
11. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett J L, Stuve O: Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 219: S. 1–7 (2010)
12. Baheerathan A, Brownlee W J, Chard D T, Shields K, Gregory R, Trip S A: Antecedent anti-NMDA receptor encephalitis in two patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 12: S. 20–22 (2017)
13. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker I M, Bahtz R, Komorowski L, Stocker W, Kastrup A, Kuthe M, Meinck H-M: Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: A new variant with DPPX antibodies. *Neurology* 82: S. 1521–1528 (2014)
14. Balu R, Mccracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer M J: A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 92: S. E244–E252 (2019)
15. Bien C G: Grundlagen autoimmuner und paraneoplastischer Enzephalitiden. *Nervenarzt* 89: S. 934–941 (2018)
16. Bien C G, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, Onugoren M D, Grunwald T, Holtkamp M, Isenmann S, Kermer P, Melzer N, Naumann M, Riepe M, Schäbitz W R, von Oertzen T J, von Podewils F, Rauschka H, May T W: Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol* 24: S. 175–186 (2017)
17. Bien C G, Bauer J: Pathophysiologie antikörperassoziierter ZNS-Erkrankungen. *Nervenarzt* 84: S. 466–470 (2013)
18. Bien C: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. S. 1–15 (2017)
19. Bien C G, Vincent A, Barnett M H, Becker A J, Blumcke I, Graus F, Jellinger K A, Reuss D E, Ribalta T, Schlegel J, Sutton I, Lassmann H, Bauer J: Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 135: S. 1622–1638 (2012)
20. Blinder T, Lewerenz J: Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis—A Systematic Analysis. *Front Neurol* 10: S. 1–13 (2019)
21. Bonnan M: Does Disease-Irrelevant Intrathecal Synthesis in Multiple Sclerosis Make Sense in the Light of Tertiary Lymphoid Organs?. *Front Neurol* 5: S. 1–11 (2014)
22. Boronat A, Gelfand J M, Gresa-Arribas N, Jeong H-Y, Walsh M, Roberts K, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 73: S. 120–128 (2013)
23. Bost C, Pascual O, Honnorat J: Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* Volume 12: S. 2775–2787 (2016)
24. BRIERLEY J B, CORSELLIS J A N, HIERONS R, NEVIN S: SUBACUTE ENCEPHALITIS OF LATER ADULT LIFE. MAINLY AFFECTING THE LIMBIC AREAS. *Brain* 83: S. 357–368 (1960)
25. de Bruijn M A A M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete M H, Bastiaansen A E M, Schreurs M W J, Rouhl R P W, van Donselaar C A, Majoie

M H J M, Neuteboom R F, Sillevis Smitt P A E, Thijs R D, Titulaer M J: Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA B R encephalitis. *Neurology* 92: S. e2185–e2196 (2019)

26. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, Muscal E, Jankovic J, Stocco A, Dale R C, Vincent A, Lim M, King M: Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2: S. e130 (2015)
27. Carr I: THE OPHELIA SYNDROME: MEMORY LOSS IN HODGKIN'S DISEASE. *Lancet* 319: S. 844–845 (1982)
28. Carvajal-González A, Leite M I, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin U, Press R, Lunn M P, Lim M, Maddison P, Meinck H-M, Vandenberghe W, Vincent A: Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 137: S. 2178–2192 (2014)
29. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman M S, Benseler S M, Frankovich J, Gorman M P, Van Haren K, Dalmau J, Dale R C: Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 7: S. e663 (2020)
30. Chapman M R, Vause H E: Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *Am J Psychiatry* 168: S. 245–251 (2011)
31. Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B: Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 76: S. 1–23 (2014)
32. Dale R C, Irani S R, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, Lang B, Vincent A: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 66: S. 704–709 (2009)
33. Dale R C, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy T K, Ben-Pazi H, Varadkar S, Aumann T D, Horne M K, Church A J, Fath T, Brilot F: Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 135: S. 3453–3468 (2012)
34. Dalmau J: NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology* 87: S. 2471–2482 (2016)
35. Dalmau J, Geis C, Graus F: Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 97: S. 839–887 (2017)
36. Dalmau J, Gleichman A J, Hughes E G, Rossi J E, Peng X, Lai M, Dessain S K, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R, Lynch D R: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: S. 1091–1098 (2008)
37. Dalmau J, Graus F: Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 378: S. 840–851 (2018)
38. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10: S. 63–74 (2011)
39. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi J E, Voloschin A, Baehring J M, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing L H, Dichter M A, Rosenfeld M R, Lynch D R: Paraneoplastic anti- N -methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: S. 25–36 (2007)
40. Davies G, Irani S R, Coltart C, Ingle G, Amin Y, Taylor C, Radcliffe J, Hirsch N P, Howard R S, Vincent A, Kullmann D M: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care

unit. *Crit Care Med* 38: S. 679–682 (2010)
41. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl U K: The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 10: S. 1–10 (2019)
42. Delpech B, Lichtblau E: ÉTUDE QUANTITATIVE DES IMMUNOGLOBULINES G ET DE L'ALBUMINE DU LIQUIDE CEPHALO RACHIDIEN. *Clin Chim Acta* 37: S. 15–23 (1972)
43. Denkinger M D, Leins H, Schirmbeck R, Florian M C, Geiger H: HSC Aging and Senescent Immune Remodeling. *Trends Immunol* 36: S. 815–824 (2015)
44. Dubey D, Pittock S J, Kelly C R, McKeon A, Lopez-Chiriboga A S, Lennon V A, Gadoth A, Smith C Y, Bryant S C, Klein C J, Aksamit A J, Toledano M, Boeve B F, Tillema J, Flanagan E P: Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 83: S. 166–177 (2018)
45. Dürr M, Nissen G, Sühs K-W, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, Hartung H-P, Friese M A, Kaufmann M, Malter M P, Madlener M, Thaler F S, Kümpfel T, Senel M, Häusler M G, Schneider H, Bergh F T, Kellinghaus C, Zettl U K, Wandinger K-P, Melzer N, Gross C C, Lange P, Dreyhaupt J, Tumani H, Leypoldt F, Lewerenz J: CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody–Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 8: S. e1086 (2021)
46. Faber R, Trendelenburg C: Interpretation of CSF Quantities with the Knowledge-. *J Lab Med* S. 275–282 (1997)
47. Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp U A, Wegner F, Then Bergh F, Koch S, Jansen O, Münte T, Deuschl G, Ruprecht K, Stöcker W, Wandinger K-P, Paul F, Bartsch T: Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. *JAMA Neurol* 74: S. 50 (2017)
48. Fleischmann R, Prüss H, Rosche B, Bahnemann M, Gelderblom H, Deuschle K, Harms L, Kopp U, Ruprecht K: Severe Cognitive Impairment Associated With Intrathecal Antibodies to the NR1 Subunit of the N -Methyl-D-Aspartate Receptor in a Patient With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 72: S. 96–99 (2015)
49. Florance N R, Davis R L, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen C J, Moss H, Peter N, Gleichman A J, Glaser C A, Lynch D R, Rosenfeld M R, Dalmau J: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66: S. 11–18 (2009)
50. Fomsgaard A, Kirkby N, Jensen I P, Vestergaard B F: Routine diagnosis of herpes simplex virus (HSV) encephalitis by an internal DNA controlled HSV PCR and an IgG-capture assay for intrathecal synthesis of HSV antibodies. *Clin Diagn Virol* 9: S. 45–56 (1998)
51. Freedman M S, Thompson E J, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Öhman S, Racke M K, Sharief M, Sindic C J M, Sellebjerg F, Tourtellotte W W: Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 62: S. 865–870 (2005)
52. Fukata Y, Lovero K L, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll R A, Fukata M: Disruption of LGI1–linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci* 107: S. 3799–3804 (2010)
53. Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, Jadraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Vinals M, Villoslada P, Graus F: Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77: S. 996–999 (2011)
54. Gable M S, Gavali S, Radner A, Tilley D H, Lee B, Dyner L, Collins A, Dengel A, Dalmau J, Glaser C A: Anti-NMDA receptor encephalitis: Report of ten cases

and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: S. 1421–1429 (2009)
55. Gable M S, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D H, Glaser C A: The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 54: S. 899–904 (2012)
56. Gadoth A, Pittock S J, Dubey D, McKeon A, Britton J W, Schmeling J E, Smith A, Kotsenas A L, Watson R E, Lachance D H, Flanagan E P, Lennon V A, Klein C J: Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol* 82: S. 79–92 (2017)
57. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, Giordana C, Heidbreder A, Kotschet K, Lewerenz J, Macher S, Martí M J, Montojo T, Pérez-Pérez J, Puertas I, Seitz C, Simabukuro M, Téllez N, Wandinger K-P, Iranzo A, Ercilla G, Sabater L, Santamaría J, Dalmau J: Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 88: S. 1736–1743 (2017)
58. Gleichman A J, Spruce L A, Dalmau J, Seeholzer S H, Lynch D R: Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding Is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain. *J Neurosci* 32: S. 11082–11094 (2012)
59. Granerod J, Ambrose H E, Davies N W, Clewley J P, Walsh A L, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton K J, Solomon T, Ward K N, Lunn M P, Irani S R, Vincent A, Brown D W, Crowcroft N S: Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10: S. 835–844 (2010)
60. Granerod J, Cousens S, Davies N W S, Crowcroft N S, Thomas S L: New Estimates of Incidence of Encephalitis in England. *Emerg Infect Dis* 19: (2013)
61. Graus F, Delattre J Y, Antoine J C, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt P S, Vedeler C, Verschuuren J J G M, Vincent A, Voltz R: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: S. 1135–1141 (2004)
62. Graus F, Keime-guibert F, Benyahia B, Ribalta T, Delattre J Y, Ascaso C: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124: S. 1138–1148 (2001)
63. Graus F, Titulaer M J, Balu R, Benseler S, Bien C G, Cellucci T, Cortese I, Dale R C, Gelfand J M, Geschwind M, Glaser C A, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani S R, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld M R, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger K-P, Waters P, Dalmau J: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15: S. 391–404 (2016)
64. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser C A, Simabukuro M M, Armangué T, Martínez-Hernández E, Graus F, Dalmau J: Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 86: S. 2235–2242 (2016)
65. Gresa-Arribas N, Titulaer M J, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman A J, Balice-Gordon R, Rosenfeld M R, Lynch D, Graus F, Dalmau J: Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 13: S. 167–177 (2014)
66. Gulec B, Kurucu H, Bozbay S, Dikmen Y, Sayman H, Tuzun E, Tutuncu M, Uygunoglu U, Yalcinkaya C, Saip S, Siva A: Co-existence of multiple sclerosis and anti-NMDA receptor encephalitis: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord* 42: S. 102075 (2020)

67. Gultekin S H, Rosenfeld M R, Voltz R, Eichen J, Posner J B, Dalmau J: Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123: S. 1481–1494 (2000)
68. Hacohen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, De Sousa C, DeVile C, Fallon P, Gupta R, Hedderly T, Hughes E, Kerr T, Lascelles K, Lin J-P, Philip S, Pohl K, Prabahkar P, Smith M, Williams R, Clarke A, Hemingway C, Wassmer E, Vincent A, Lim M J: Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: S. 748–755 (2013)
69. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer M J, Martinez-Hernandez E, Schreurs M W J, Rosenfeld M R, Graus F, Dalmau J: DPPX antibody–associated encephalitis Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 88: S. 1340–1348 (2017)
70. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangué T, Spatola M, Petit-Pedrol M, Saiz A, Rosenfeld M R, Graus F, Dalmau J: Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology* 90: S. e1386–e1394 (2018)
71. Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, Grünewald B, Petit-Pedrol M, Kirmse K, Classen J, Demir F, Klöcker N, Soto D, Doose S, Dalmau J, Hallermann S, Geis C: Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron* 100: S. 91-105.e9 (2018)
72. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner C J, Paul F, Finke C: Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309: S. 68–83 (2015)
73. Hoftberger R, Titulaer M J, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, Hoda M A, Laszlo V, Ankersmit H J, Harms L, Boyero S, de Felipe A, Saiz A, Dalmau J, Graus F: Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 81: S. 1500–1506 (2013)
74. Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, Paredes M, Sabater L, Saiz A, Titulaer M J, Graus F, Dalmau J: Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 84: S. 2403–2412 (2015)
75. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Rauer S, Eckenweiler M, Huzly D, Stich O: The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS* 12: S. 1–5 (2015)
76. Hughes E G, Peng X, Gleichman A J, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons T D, Lynch D R, Dalmau J, Balice-Gordon R J: Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Neurosci* 30: S. 5866–5875 (2010)
77. Irani S R, Alexander S, Waters P, Kleopa K A, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A: Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133: S. 2734–2748 (2010)
78. Irani S R, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi M S, Friese M A, Galea I, Kullmann D M, Beeson D, Lang B, Bien C G, Vincent A: N-methyl-d-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of

both sexes. *Brain* 133: S. 1655–1667 (2010)
79. Irani S R, Michell A W, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson M R, Schott J M, Armstrong R J E, S. Zagami A, Bleasel A, Somerville E R, Smith S M J, Vincent A: Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 69: S. 892–900 (2011)
80. Irani S R, Stagg C J, Schott J M, Rosenthal C R, Schneider S A, Pettingill P, Pettingill R, Waters P, Thomas A, Voets N L, Cardoso M J, Cash D M, Manning E N, Lang B, Smith S J M, Vincent A, Johnson M R: Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 136: S. 3151–3162 (2013)
81. Irani S R, Vincent A: NMDA Receptor Antibody Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11: S. 298–304 (2011)
82. Irani S R, Vincent A: The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 70: S. 300–304 (2012)
83. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit H F, Akman-Demir G, Wick M, Wildemann B: The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 264: S. 453–466 (2017)
84. Jarius S, Hoffmann L, Clover L, Vincent A, Voltz R: CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 268: S. 74–77 (2008)
85. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, Heuer H, Schreiber S J, Wilhelm T, Trefzer U, Wildemann B, Ruprecht K: Short communication GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 256: S. 94–96 (2013)
86. Jmor F, Emsley H C, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P: The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J* 5: S. 1–13 (2008)
87. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois M-O, Ducray F, Larrue V, Daubail B, Idbaih A, Psimaras D, Antoine J-C, Delattre J-Y, Honnorat J: Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol* 72: S. 1163–1169 (2015)
88. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, Desestret V, Psimaras D, Delattre J-Y, Antoine J-C, Honnorat J: Original Investigation Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti–Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol* 73: S. 1115–1124 (2016)
89. Kayser M S, Titulaer M J, Gresa-Arribas N, Dalmau J: Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti– N -Methyl- d -Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol* 70: S. 1133–1139 (2013)
90. Kayser M S, Dalmau J: Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 7: S. 189–193 (2011)
91. Klang A, Schmidt P, Kneissl S, Bagó Z, Vincent A, Lang B, Moloney T, Bien C G, Halász P, Bauer J, Pákozdy Á: IgG and Complement Deposition and Neuronal Loss in Cats and Humans With Epilepsy and Voltage-Gated Potassium Channel Complex Antibodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 73: S. 403–

413 (2014)
92. Kleine T O: B.1 Notfall-Programm. In: Zettl U K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.) Klinische Liquordiagnostik 2. Aufl., De Gruyter, Berlin, S. 127–134 (2005)
93. Lai M, Hughes E G, Peng X, Zhou L, Gleichman A J, Shu H, Matà S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind M D, Bataller L, Kalb R G, Davis R, Graus F, Lynch D R, Balice-Gordon R, Dalmau J: AMPA Receptor antibodies in Limbic Encephalitis Alter Synaptic Receptor Location. *Ann Neurol* 65: S. 424–434 (2009)
94. Lai M, Huijbers M G, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell J K, Dalmau J: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 9: S. 776–785 (2010)
95. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J: Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 77: S. 179–189 (2011)
96. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer M J, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, Liebers E, Kornblum C, Bien C G, Honnorat J, Wong S, Xu J, Contractor A, Balice-Gordon R, Dalmau J: Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 77: S. 1698–1701 (2011)
97. Lancaster E, Dalmau J: Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 8: S. 380–390 (2012)
98. Lancaster E, Huijbers M G M, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, Wilson C, Jacobs D, Lai M, Walker R W, Graus F, Bataller L, Illa I, Markx S, Strauss K A, Peles E, Scherer S S, Dalmau J: Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 69: S. 303–311 (2011)
99. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen M B, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss S J, Balice-Gordon R, Dalmau J: Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9: S. 67–76 (2010)
100. Lang K, Prüß H: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis – eine wichtige Differenzialdiagnos. *Neurol Psychiatr* 18: S. 40–48 (2016)
101. Lawn N D, Westmoreland B F, Kiely M J, Lennon V A, Vernino S: Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Electroencephalographic Findings in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Mayo Clin Proc* 78: S. 1363–1368 (2003)
102. Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, Tardieu M: Expanding Spectrum of Encephalitis With NMDA Receptor Antibodies in Young Children. *J Child Neurol* 25: S. 742–745 (2010)
103. Lee W-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, Kim T-J, Shin Y-W, Lee K-J, Jun J-S, Lee H S, Kim S, Park K-I, Jung K-H, Jung K-Y, Kim M, Lee S K, Chu K: Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 13: S. 824–832 (2016)
104. Lewerenz J, Jarius S, Wildemann B, Wandinger K-P, Leypoldt F: Autoantikörperassoziierte autoimmune Enzephalitiden und Zerebellitiden. *Nervenarzt* 87: S. 1293–1299 (2016)
105. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J: Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 1338: S. 94–114 (2015)
106. Leypoldt F, Höftberger R, Titulaer M J, Armangue T, Gresa-Arribas N, Jahn H, Rostásy K, Schlumberger W, Meyer T, Wandinger K-P, Rosenfeld M R, Graus F, Dalmau J: Investigations on CXCL13 in Anti– N -Methyl- D -Aspartate

Receptor Encephalitis: A Potential Biomarker of Treatment Response. *JAMA Neurol* 72: S. 180 (2015)
107. Leypoldt F, Titulaer M J, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S, Teegen B, Lutgehetmann M, Rosenkranz M, Magnus T, Dalmau J: Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: Case report. *Neurology* 81: S. 1637–1639 (2013)
108. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 124: S. 2417–2426 (2001)
109. Link H, Tibbling G: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Investig* 37: S. 397–401 (1977)
110. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, Hong Z: Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia* 58: S. 2104–2111 (2017)
111. Lolli F, Halawa I, Link H: Intrathecal synthesis of IgG, IgA, IgM and IgD in untreated multiple sclerosis and controls. *Acta Neurol Scand* 80: S. 238–247 (1989)
112. Machado S, Pinto A N, Irani S R: What should you know about limbic encephalitis?. *Arq Neuropsiquiatr* 70: S. 817–822 (2012)
113. Malter M P, Frisch C, Schoene-Bake J C, Helmstaedter C, Wandinger K P, Stoecker W, Urbach H, Surges R, Elger C E, Vincent A V., Bien C G: Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 261: S. 1695–1705 (2014)
114. Malter M P, Elger C E, Surges R: Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. *Seizure* 22: S. 136–140 (2013)
115. Malviya M, Barman S, Golombeck K S, Planagumà J, Mannara F, Strutz-Seebohm N, Wrzos C, Demir F, Baksmeier C, Steckel J, Falk K K, Gross C C, Kovac S, Bönte K, Johnen A, Wandinger K-P, Martín-García E, Becker A J, Elger C E, Klöcker N, Wiendl H, Meuth S G, Hartung H-P, Seebohm G, Leypoldt F, Maldonado R, Stadelmann C, Dalmau J, Melzer N, Goebels N: NMDAR encephalitis: passive transfer from man to mouse by a recombinant antibody. *Ann Clin Transl Neurol* 4: S. 768–783 (2017)
116. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J: Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77: S. 589–593 (2011)
117. Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, Maudes E, Ariño H, Sepulveda M, Armangué T, Ramos A P, Ben-Hur T, Iizuka T, Saiz A, Graus F, Dalmau J: Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies. *Neurology* 94: S. e2302–e2310 (2020)
118. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau J O, Tubridy N: Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology* 80: S. 1349–1350 (2013)
119. May C, Kaye J A, Atack J R, Schapiro M B, Friedland R P, Rapoport S I: Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 40: S. 500–503 (1990)
120. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto J Y, Harvey R J, McEvoy K M, Pittock S J, Lennon V A, Dalmau J: Glycine Receptor Autoimmune Spectrum With Stiff-Man Syndrome Phenotype. *JAMA Neurol* 70: S. 44–50 (2013)

121. de Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailler F, Lerolle N, Navellou J-C, Schwebel C, Alves M, Cour M, Engrand N, Tonnelier J-M, Maury E, Ruckly S, Picard G, Rogemond V, Magalhaes É, Sharshar T, Timsit J-F, Honnorat J, Sonneville R: Anti– N -Methyl- d -Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med* 195: S. 491–499 (2017)
122. Moscato E H, Peng X, Jain A, Parsons T D, Dalmau J, Balice-Gordon R J: Acute mechanisms underlying antibody effects in anti–N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 76: S. 108–119 (2014)
123. Motulsky H J, Brown R E: Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression – a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. *BMC Bioinformatics* 7: S. 1–20 (2006)
124. Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, Stöcker W, Wildemann B, Bösel J: GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol* 259: S. 88–91 (2013)
125. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, Psimaras D, Habert M-O, Baulac M, Delattre J-Y, Honnorat J: Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain* 139: S. 1079–1093 (2016)
126. Nosadini M, Mohammad S S, Ramanathan S, Brilot F, Dale R C: Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 15: S. 1391–1419 (2015)
127. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, Fukata M: Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neurosci* 33: S. 18161–18174 (2013)
128. Otto C, Hofmann J, Ruprecht K: Antibody producing B lineage cells invade the central nervous system predominantly at the time of and triggered by acute Epstein–Barr virus infection: A hypothesis on the origin of intrathecal immunoglobulin synthesis in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 91: S. 109–113 (2016)
129. Pedrosa D, Geyer C, Klosterkötter J, Fink G, Burghaus L: Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis: Ein neurologisch-psychiatrischer Notfall. *Fortschritte der Neurol · Psychiatr* 80: S. 29–35 (2012)
130. Petereit H-F, Sindern E, Wick M, Adelmann M, Bamborschke S, Becker D, Blaes F, Gerritzen A, Hobusch D, Kaiser R, Kleine T O, Kölmel H W, Kühn H-J, Lehmitz R, Linke E, Ludewig R, Meyer-Rienecker H, Mix E, Oschmann P, Otto M, Petereit H-F, Regeniter A, Rieckmann P, Rolfs A, Scharein S, Sindern E, Tumani H, M. Uhr R, Voltz T, Weber M, Wick B, Wildemann U, Wurster K Z: Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. In: Petereit H-F, Sindern E, Wick M (Hrsg.) Liquordiagnostik 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 1–71 (2007)
131. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, McCracken L, Martinez-Hernandez E, Mason W P, Kruer M C, Ritacco D G, Grisold W, Meaney B F, Alcalá C, Sillevis-Smitt P, Titulaer M J, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J: Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 13: S. 276–286 (2014)
132. Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, Mannara F, Radosevic M, Haselmann H,

Ceanga M, Sabater L, Spatola M, Soto D, Gasull X, Dalmau J, Geis C: LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain* 141: S. 3144–3159 (2018)
133. Pollak T A, McCormack R, Peakman M, Nicholson T R, David A S: Prevalence of anti- N -methyl- d -aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44: S. 2475–2487 (2014)
134. Prüß H: Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. *Aktuelle Neurol* 40: S. 127–136 (2013)
135. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Holtje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, Stoecker W, Wandinger K P: Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 75: S. 1735–1739 (2010)
136. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab J M, Ploner C J, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger K-P: N-methyl-d-aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol* 72: S. 902–911 (2012)
137. Quek A M L, Britton J W, McKeon A, So E, Lennon V A, Shin C, Klein C J, Watson R E, Kotsenas A L, Lagerlund T D, Cascino G D, Worrell G A, Wirrell E C, Nickels K C, Aksamit A J, Noe K H, Pittock S J: Autoimmune epilepsy: Clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 69: S. 582–593 (2012)
138. Randell R L, Adams A V., Van Mater H: Tocilizumab in Refractory Autoimmune Encephalitis: A Series of Pediatric Cases. *Pediatr Neurol* 86: S. 66–68 (2018)
139. Rankin J: Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 2: S. 200–215 (1957)
140. Rauer S, Kaiser S: 3.5 Liquordiagnostik. In: Hufschmidt A, Lücking C H, Rauer S, Glocker F X (Hrsg.) Neurologie Compact 7. Aufl., Thieme, Stuttgart New York, S. 624–628 (2017)
141. Reiber H: Evaluation of blood cerebrospinal fluid barrier function and quantification of the humoral immune response within the central nervous system. In: Thompson E J, Trojano M, Livrea P (Hrsg.) Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis, Springer Milan, Milano, S. 51–72 (1996)
142. Reiber H, Peter J B: Cerebrospinal fluid analysis: disease related data patterns and evaluation progams. *J Neurol Sci* 184: S. 101–122 (2001)
143. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C: The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 4: S. 111–117 (1998)
144. Reiber H: A.4 Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Liquorfluß. In: Zettl U K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.) Klinische Liquordiagnostik 2. Aufl., De Gruyter, Berlin, S. 58–74 (2005)
145. Reiber H: Grundlagen. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg.) Neurologische Labordiagnostik 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 1–14 (2006)
146. Reiber H, Wick M: Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie, S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Liquordiagnostik der DGLN. Online: www.dgln.de/leitlinien.
147. Reiber H: Cerebrospinal fuid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 4: S. 99–107 (1998)
148. Reiber H: Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 310: S. 173–186 (2001)
149. Reiber H: Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) — A concept common to

normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122: S. 189–203 (1994)
150. Reiber H: Kapitel 46: Liquordiagnostik. In: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik 6. Aufl., TH-Books, Frankfurt, S. 1743–1784 (2005)
151. Reiber H: Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci* 21: S. 79–96 (2003)
152. Reiber H: The hyperbolic function: A mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function a reply to the letter by S. Öhman (J. Neurol. Sci., 126 (1994) 240-242). *J Neurol Sci* 126: S. 243–245 (1994)
153. Reiber H, Felgenhauer K: Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 163: S. 319–328 (1987)
154. Reiber H, Lange P: Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 37: S. 1153–1160 (1991)
155. Reiber H, Otto M: Reporting Cerebrospinal Fluid Data : Knowledge Base and Interpretation Software. *Clin Chem Lab Med* 39: S. 324–332 (2001)
156. Reiber H, Uhr M: Kapitel 6: Liquordiagnostik. In: Berlit P (Hrsg.) Klinische Neurologie 3. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 143–178 (2011)
157. Reiber H, Wurster U: B.3 Proteindiagnostik. In: Zettl U K, Lehmitz R, Mix E (Hrsg.) Klinische Liquordiagnostik 2. Aufl., De Gruyter, Berlin, S. 177–248 (2005)
158. Rosenfeld M R, Dalmau J: Anti–NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol* 13: S. 324–332 (2011)
159. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y, Embid C, Vilaseca I, Iranzo A, Santamaría J, Dalmau J, Graus F: A novel NREM and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 13: S. 575–586 (2014)
160. Scheibe F, Prüss H, Mengel A M, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, Ruprecht K, Alexander T, Hiepe F, Meisel A: Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 88: S. 366–370 (2017)
161. Scheid R, Voltz R, Vetter T, Sabri O, von Cramon D Y: Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses. *J Neurol* 252: S. 1129–1132 (2005)
162. Schmitt S E, Pargeon K, Frechette E S, Hirsch L J, Dalmau J, Friedman D: Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79: S. 1094–1100 (2012)
163. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, Dürr M, Konen F F, Möhn N, Ringelstein M, Menge T, Friese M A, Melzer N, Malter M P, Häusler M, Thaler F S, Stangel M, Lewerenz J, Sühs K-W: Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 8: S. e1062 (2021)
164. Sellebjerg F: Chapter 10: Immunglobulins in Cerebrospinal Fluid. In: Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE T H (Hrsg.) Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology 1. Aufl., Springer, Cham Heidelberg New York Dordrecht London, S. 115–129 (2015)

165. Sen A, Wang J, Laue-Gizzi H, Lee T, Ghougassian D, Somerville E R: Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies. *Lancet* 383: S. 2018 (2014)
166. Sheskin D J: Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures: Third Edition. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton London New York Washington, D.C. (2003)
167. Shin Y-W, Lee S-T, Park K-I, Jung K-H, Jung K-Y, Lee S K, Chu K: Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 11: S. 1–19 (2018)
168. Sindic C J M, Monteyne P, Laterre E C: Occurrence of oligoclonal IgM bands in the cerebrospinal fluid of neurological patients: An immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J Neurol Sci* 124: S. 215–219 (1994)
169. van Sonderen A, Arends S, Tavy D L J, Bastiaansen A E M, Bruijn M A A M de, Schreurs M W J, Sillevis Smitt P A E, Titulaer M J: Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: S. 1101–1106 (2018)
170. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, Lancaster E, Wirtz P W, Schreurs M W J, Sillevis Smitt P A E, Graus F, Dalmau J, Titulaer M J: The clinical spectrum of Caspr2 antibody–associated disease. *Neurology* 87: S. 521–528 (2016)
171. van Sonderen A, Thijs R D, Coenders E C, Jiskoot L C, Sanchez E, de Bruijn M A A M, van Coevorden-Hameete M H, Wirtz P W, Schreurs M W J, Sillevis Smitt P A E, Titulaer M J: Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 87: S. 1449–1456 (2016)
172. Spreer A, Nau R: Liquordiagnostik bei erregerbedingten neurologischen Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83: S. 109–122 (2015)
173. Storch−Hagenlocher B, Reiber H, Wildemann B, Otto M: Kapitel 5: Liquordiagnostik. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (Hrsg.) Neurologische Labordiagnostik 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 30–69 (2006)
174. Strig H, Nagel I: Chapter 6: Cell Count and Staining. In: Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen C E, Tumani H (Hrsg.) Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology 1. Aufl., Springer-Verlag, Cham Heidelberg New York Dordrecht London, S. 81–100 (2015)
175. van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, Schouten H J, van Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19: S. 604–607 (1988)
176. Thompson J, Bi M, Murchison A G, Makuch M, Bien C G, Chu K, Farooque P, Gelfand J M, Geschwind M D, Hirsch L J, Somerville E, Lang B, Vincent A, Leite M I, Waters P, Irani S R, Dogan-Onugoren M, Rae-Grant A, Illes Z, Szots M, Malter M, Widman G, Surges R, Archibald N, Reid J, Duncan C, Richardson A, Lilleker J, Iorio R, Blaabjerg M, Abeler K, Shin Y: The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain* 141: S. 348–356 (2018)
177. Titulaer M J, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, Benson L A, Shu H, Irioka T, Hirano M, Singh G, Cobo Calvo A, Kaida K, Morales P S, Wirtz P W, Yamamoto T, Reindl M, Rosenfeld M R, Graus F, Saiz A, Dalmau J: Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 75: S. 411–428 (2014)
178. Titulaer M J, Leypoldt F, Dalmau J: Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-

herpes virus encephalitis. *Mov Disord* 29: S. 3–6 (2014)
179. Titulaer M J, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig L S, Benseler S M, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12: S. 157–165 (2013)
180. Titulaer M J, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, Torrents A, Rosenfeld M R, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J: Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 81: S. 1058–1063 (2013)
181. Tobin W O, Lennon V A, Komorowski L, Probst C, Clardy S L, Aksamit A J, Appendino J P, Lucchinetti C F, Matsumoto J Y, Pittock S J, Sandroni P, Tippmann-Peikert M, Wirrell E C, McKeon A: DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 83: S. 1797–1803 (2014)
182. Tourtellotte W: On cerebrospinal fluid immunoglobulin-G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases: A review and a new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system. *J Neurol Sci* 10: S. 279–304 (1970)
183. Tröscher A R, Klang A, French M, Quemada-Garrido L, Kneissl S M, Bien C G, Pákozdy Á, Bauer J: Selective Limbic Blood–Brain Barrier Breakdown in a Feline Model of Limbic Encephalitis with LGI1 Antibodies. *Front Immunol* 8: S. 1–13 (2017)
184. Tumani H, Petereit H-F: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien.
185. Tunkel A R, Glaser C A, Bloch K C, Sejvar J J, Marra C M, Roos K L, Hartman B J, Kaplan S L, Scheld W M, Whitley R J: The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47: S. 303–327 (2008)
186. Tüzün E, Dalmau J: Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment. *Neurologist* 13: S. 261–271 (2007)
187. Uhr M, Tumani H, Lange P: Strategien der Liquorbefundung – integrierter Befundbericht. *Nervenarzt* 87: S. 1271–1275 (2016)
188. Uzawa A, Mori M, Takahashi Y, Ogawa Y, Uchiyama T, Kuwabara S: Anti-N-methyl d-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 114: S. 402–404 (2012)
189. Venkatesan A, Tunkel A R, Bloch K C, Lauring A S, Sejvar J, Bitnun A, Stahl J-P, Mailles A, Drebot M, Rupprecht C E, Yoder J, Cope J R, Wilson M R, Whitley R J, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward K N, Durrheim D N, Solbrig M V., Guo-Dong L, Glaser C A, Sheriff H, Brown D, Farnon E, Messenger S, Paterson B, Soldatos A, Roy S, Visvesvara G, Beach M, Nasci R, Pertowski C, Schmid S, Rascoe L, Montgomery J, Tong S, Breiman R, Franka R, Keuhnert M, Angulo F, Cherry J: Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 57: S. 1114–1128 (2013)
190. Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, Antoine J-C, Delattre J-Y, Honnorat J: Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 82: S. 556–563 (2014)
191. Vincent A, Bien C G, Irani S R, Waters P: Autoantibodies associated with

diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 10: S. 759–772 (2011)
192. Vincent A, Buckley C, Schott J M, Baker I, Dewar B, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien C G, Omer S, Lang B, Rossor M N, Palace J: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127: S. 701–712 (2004)
193. Wandinger K-P, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W: Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis/New serological markers for the differential diagnosis of autoimmune limbic encephalitis. *J Lab Med* 35: S. 329–342 (2011)
194. Wandinger K, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J: Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 231: S. 86–91 (2011)
195. Wandinger K P, Leypoldt F, Junker R: Übersichtsarbeit: Autoantikörper-vermittelte Enzephalitiden. Differenzialdiagnose bei Bewusstseinsstörungen unklarer Ätiologie. *Dtsch Arztebl Int* 115: S. 666–673 (2018)
196. Wang H-S, Kuo M-F, Huang S-C, Chou M-L: Choreoathetosis as an initial sign of relapsing of herpes simplex encephalitis. *Pediatr Neurol* 11: S. 341–345 (1994)
197. Wang R-J, Chen B-D, Qi D: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis concomitant with multifocal subcortical white matter lesions on magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* 15: S. 1–4 (2015)
198. Wang R, Guan H-Z, Ren H-T, Wang W, Hong Z, Zhou D: CSF findings in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure* 29: S. 137–142 (2015)
199. Wildemann B, Tumani H: Liquordiagnostik: Wegweisend für die Differenzialdiagnose. *Dtsch Arztebl* 116: S. 10–17 (2019)
200. Wong S H, Saunders M D, Larner A J, Das K, Hart I K: An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: S. 1167–1169 (2010)
201. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, Huang W: The Clinical Features and Prognosis of Anti-NMDAR Encephalitis Depends on Blood Brain Barrier Integrity. *Mult Scler Relat Disord* 47: S. 1–6 (2021)
202. Zandi M S, Irani S R, Follows G, Moody A M, Molyneux P, Vincent A: LIMBIC ENCEPHALITIS ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO THE NMDA RECEPTOR IN HODGKIN LYMPHOMA. *Neurology* 73: S. 2039–2040 (2009)

Anhang:

Tabelle A1: Darstellung der wichtigsten Differentialdiagnosen von AEs (nach Wandinger et al. [195]**, Cellucci et al.** [29] **und Graus et al. (Appendix)** [63]**).**

Differentialdiagnosen AEs
○ **Infektionen** [4, 189] ▪ Herpes simplex-Enzephalitis ▪ andere Virusenzephalitiden (Varizelle-Zoster-Virus, humane Herpesviren, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Enteroviren, Weste-Nile-Virus, japanisches Enzephalitis) ▪ Neurosyphilis [161]
○ **Psychiatrische Erkrankungen** [23, 100, 129, 133, 194] ▪ Schizophrenie ▪ Bipolare Störung ▪ Dissoziative Störungen
○ **Neurodegenerative Erkrankungen** ▪ Alzheimer Erkrankung ▪ Frontotemporale Demenz ▪ Demenz mit Lewy-Körperchen
○ **Toxisch/Metabolisch** ▪ Drogenabusus (Alkohol, Opiate, Benzodiazepine, Neuroleptika) ▪ Kohlenstoffmonoxidvergiftung ▪ Malignes neuroleptisches Syndrom ▪ Wernicke Enzephalopathie / Vitamin B1-Mangel ▪ Vitamin B12-Mangel ▪ Hepatische Enzephalopathie
○ **Maligne Erkrankungen** ▪ Non-Hodgkin-Lymphome, Diffuse Gliome [9], Meningeosis carcinomatosa
○ **Nonkonvulsive epileptische Anfälle**

Tabelle A2: Darstellung der Differentialdiagnosen von entzündlichen neurologischen Erkrankungen und deren typischen Liquorbefundmuster [142, 147, 155, 184, 199]**).** Q_{Ig}: Quotient der Immunglobulinklassen. OKB: Oligoklonale Banden.

Erkrankung	Befundmuster zum Zeitpunkt der Diagnose
Akute Prozesse	
Bakterielle Meningits	o I.d.R. deutliche erhöhte Zellzahlen mit granulozytäre Pleozytose (in 40% der Fälle über 2000 Zellen/ µl). o In der Regel deutliche Erhöhung des Albuminquotienten (> 25×10^{-3}), als Ausdruck einer massiven Schrankenstörung. o In der Regel zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Lactats (> 3,5 mmol/l). o Eine Immunglobulinsynthese ist v.a. in den frühen Ekrankungsphasen selten. In 20% der Fälle zeigt sich eine intrathekale IgA-Synthese bei Meningo – und Pneumokokken.
Neuroborreliose	o In der Regel lymphozytäre Pleozytose. Häufig zeigt sich eine mittelgradige Erhöhung der Zellzahl (in 60% der Fälle zwischen 30 und 300 Zellen/ µl und in der Regel nicht über 900 Zellen/µl). o Mittelgradige bis Hochgradige Erhöhung des Albuminquotienten (in 60% der Fälle zwischen $8 – 25 \times 10^{-3}$ und in 40% der Fälle > 25×10^{-3}), als Ausdruck einer regelhaft gestörten Schrankenfunktion. o In 70% der Fälle lassen sich im Reiber-Diagramm quantitativ eine intrathekale IgM-Synthese nachweisen. V.a. in der Akutphase zeigt sich eine Drei-Klassen-Reaktion mit ***IgM-Dominanz*** (IgM >> IgA > IgG)**.**
Neurotuberkulose	o Mittelgradige Erhöhung von Zellzahl (in 80% der Fälle zwischen 30 und 300 Zellen/ µl. Zellzahlen über 500 Zellen/µl sind selten) o In der Regel deutliche Erhöhung des Albuminquotienten (> 25×10^{-3}), als Ausdruck einer massiven Störung der Schrankenfunktion. o Zwei oder Drei-Klassen-Reaktion mit ***dominanter IgA-Synthese*** (in 85% der Fälle).
Neurosyphilis	o Häufig normale oder nur leicht erhöhte Zellzahlen (in 50% der Fälle Zellzahlen < 5 Zellen/µl und in 40% der Fälle Zellzahlen zwischen 5 – 30 Zellen/ µl). o Häufig normale oder nur leichte erhöhte Albuminquotienten (in 70% der Fälle > 8×10^{-3}). Damit ist die Schrankenfunktion häufig intakt oder nur leicht gestört. o Typischerweise fehlende IgA-Synthese. ***IgG-Dominanz***, wobei sich in 80% OKB nachweisen lassen. Der quantitative Nachweis mittels Reiber-Diagrammen gelingt in ca. 50% der Fälle. Geringe Raten an Zwei-Klassen-Reaktion mit IgM-Synthese.
Virale Meningitis	o Leichte bis mittelgradige Pleozytose. Typischerweise dominantes lymphozytäres Zellbild. o Der Albuminquotient ist in den meisten Fällen normal oder nur leichtgradig erhöht. Das heißt es zeigen sich keine oder nur geringe Schrankenstörungen. o Das Liquorlaktat ist normwertig oder nur leicht erhöht. o Je nach Erreger isoliertes IgG (auch als OKB) oder Zweiklassenreaktion. Insgesamt jedoch selten und nicht in den frühen Phasen der Erkrankung.
Chronische Prozesse	
Multiple	o Normale Zellzahl (in 40% der Fälle) oder leichte lympomonozytäre Pleozytose mit Zellzahlen bis 30 Zellen/µl (in 55% der Fälle). Zellzahlerhöhungen über 50 Zellen/µl sind äußerst selten und sollten zu einer kriti-

Sklerose (MS)	schen Prüfung der Diagnose führen [11]. o In der Regel normaler Albuminquotient. Leichte Erhöhungen des Albuminquotienten ($< 8 \times 10^{-3}$) kommen vor, sind jedoch selten (in ca. 10% der Fälle). Die Schrankenfunktion ist damit bei einer MS meist intakt. o Typischerweise intrathekale IgG-Synthese (IgG-Dominanz), wobei typischerweise in **bis zu 98%** der Fälle OKB im Liquor nachgewiesen werden können. Eine intrathekale IgG-Synthese gilt als Kardinalbefund (höchste Sensitivität) der MS. Der fehlende Nachweis von OKB schließt zwar eine MS nicht aus, sollte jedoch zu einer sorgfältigen Prüfung der Diagnose führen. Ein Quantitativer Nachweis von IgG erfolgt in ca. 75% der Fälle. Die Raten für IgM sind gering (25% der Fälle). IgG > IgA >>IgM. o Typischerweise Nachweis der intrathekalen Synthese von AK gegen **M**asern, **R**öteln und/oder Varizella-**Z**oster-Viren (positive **MRZ**-Reaktion) als Hinweis auf einen chronisch-entzündlichen Prozess. Die MRZ-Reaktion, die bei ungefähr **75%** der MS-Patienten auftritt, ist zwar weniger sensitiv als der Nachweis von OKBs, jedoch gleichzeitig der Parameter mit der höchsten Spezifität für den Nachweis einer MS. [41, 75, 83, 111, 147, 154].

Tabelle A3: Übersicht der aktuell als gesichert geltenden Autoantikörper gegen neuronale Oberflächenantigene (nach [15, 20, 34, 35, 37, 104, 105]). NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma-inactivated protein-1". AMPAR: „alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor". GABA: „gamma-aminobutyric acid". SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom. Caspr2: „contactin-associated protein-like 2". IgLON5: IgLON family member 5. D2R: Dopamin Rezeptor D2. REM: rapid eye movement. DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6. GlyR: „glycine receptor". mGluR: „metabotropic glutamate receptor". PERM: progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus m: männlich, w: weiblich. MRT: Magnetresonanztomographie.

AK	Alter [in Jahren]	Publizierte Fälle seit Erstbeschreibung	Geschlecht	Klinisches Syndrom	Assoziierte Klinisches Symptome	Tumorhäufigkeit und andere assoziierte Auffälligkeiten	Liquorbefunde
NMDAR (GluN1)	MediaN =20	>1500	w > >m (4:1)	Enzephalitis	Mehrstufiges Syndrom mit häufig im Vordergrund stehender Psychose. Im Verlauf hinzutreten von Gedächtnisstörungen, Verhaltensstörungen, Dyskinesien, autonomen Dysfunktionen und schließlich Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma mit Intensivpflichtigkeit. In jedem Stadium der Erkrankung kann es zu Krampfanfällen kommen.	o Tumorhäufigkeit liegt bei ca. 25%. Vor allem ovarielle Teratome (altersabhängig). Selten sind andere Tumorentitäten. Selten ist eine paraneoplastische Genese bei Männern. o Prodrome ähnlich einer Viruserkrankung o Herpesviren als „Triggerfaktor" o Selten „extreme delta brush" im EEG. o Normales MRT oder unspezifische Veränderungen im MRT (in 30% bis 50%) [72].	o Liquorpleozytose in 80 -90% der Fälle. o Schrankenstörung in ca. 30% der Fälle. o OKB in 25-70% der Fälle.
LGI1	MediaN =60	> 400	m > w (2:1)	***Limbische Enzephalitis***	Dominierend limbische Enzephalitis mit Gedächtnisstörungen, Wesensveränderungen und Krampfanfällen, ***Faziobrachiale dystone Anfalle*** (FBDS, fokal epileptische Anfälle, die mit unwillkürlichen Kontraktionen einer Gesichtshälfte und des ipsilateralen Armes einhergehen) [171].	o In 5% bis 10%Tumore, meist Thymome. o In 60% der Fälle Präsentation mit Hyponatriämie. o FLAIR/T2-Hyperintensität in einem oder beiden Temporalllappen im Sinne einer limbischen Enzephalitis (60 bis 80%). o Normale oder minimal veränderte Liquorbefunde [84].	o geringere Häufigkeit von Liquorpleozytose (<20%) [20, 84] o selten intrathekale IgG-Synthese (<5%) [20, 84]
Caspr 2	MediaN =60	< 150	m >> w (10:1) [170]	Morvan-Syndrom. Limbische Enzephalitis.	Limbische enzephalitis (40%) und/oder ***Morvan-Syndrom*** (30%, Syndrom mit subakutem Beginn bestehend aus Hyperexzitierbarkeit von peripheren Nerven (Neuromytonie), Dysautonomie, Enzephalopathie mit ausgeprägter Schlaflosigkeit und Halluzinationen, sowie Neuropathischen Schmerzen und Gedächtnisstörungen) [77, 94, 98, 108, 170].	o In bis zu 20% Tymome, andere Tumore sind selten. Tymome sind bei Patienten mit Morvan-Syndrom häufiger als bei Patienten ohne. Tumorfreie Patienten sprechen besser auf Immuntherapie an. [77, 98, 170]. o In 70% normales MRT. Bei 25% bilaterale Hyperintensitäten der mesialen Temporallappen [170].	o Liquorpleozytose in bis zu 70% der Fälle [16, 56, 88]. o OKB in ca. 50% der Fälle [19, 56, 88].
AM-	Me-	ungefähr	w > m	***Limbi-***	Typischerweise Limbi-	o 50% bis 70%. Diverse	o Liquorpleozytose in bis

PA-Re-zeptor	diaN =60	80 Fallbe-richte		***sche Enze-phalitis***	sche Enzephalitis mit prominenten psychiatri-schen Symptomen [74, 93]. Nur 40% der Patien-ten entwickeln zusätzli-che neurologische Symp-tome [74].	○ solide Tumoren (Bronchial-karzinom (SLCL), Tymome, seltener Mamma – oder Ovarialkarzinom [74, 93]. ○ Im MRT Signalveränderun-gen in mesialen Temporall-appen im Sinne einer limbi-schen Enzephalitis [74, 93].	zu 70% der Fälle [74, 87]. ○ Schrankenstörung in 40 - 60% der Fälle [74, 87]. ○ OKB in ca. 30% der Fälle [74, 87].
GA-BA$_B$-Re-zeptor	Me-diaN =60	ungefähr 80 Fallbe-richte	m > w	***Limbi-sche Enze-phalitis***	Limbische Enzephalitis assoziiert mit prominen-ten epileptischen Anfällen und/oder Status epileptici [73, 99, 131]. Selten von limbischer Enzephalitis abweichende Symptoma-tik: Zerebelläre Sympto-me (Ataxie) [85] oder Hirnstammenzephalopa-thie [124].	○ 50%. Häufig Bronchialkar-zinom (SLCL) [73, 99]. Langzeitprognose ist vom Verlauf des Bronchialkarzi-noms abhängig [73]. ○ Im MRT Signalveränderun-gen in mesialen Temporall-appen im Sinne einer limbi-schen Enzephalitis [73, 99].	○ Liquorpleozytose in 60 – 70% der Fälle [184]. ○ Schrankenstörung in 30 - 40% der Fälle [184]. ○ OKB in ca. 60% der Fälle [184].
Ig-LON5	Me-diaN =60	bisher weniger als 10 Fallbe-richte [159]	w = m [159]	Mittel-hirnenze-phalitis [159]	***Schlafverhaltensstö-rungen*** (REM und Nicht-REM-Schlaf) mit bulbären Symptomen, Gangstö-rung, obstruktive Schlafapnoe, Dysarthrie, Chorea. [57, 159]	○ Keine assoziierten Tumore bisher beschrieben. [57, 159]	○ Keine belastbaren Zahlen bekannt.
DPPX	Me-diaN =60	bisher weniger um die 45 Fallbe-richte	w = m	Enzepha-litis	Bei 66% der Patienten Prodomalphase im Sinne von ausgeprägter Diar-rhoe mit Gewichtsverlust. Häufig: ZNS-Hype-rexzitabilität (Hyperekple-xie, Agitiertheit, Myoklo-nien, Tremor, epilepti-sche Anfälle). [22, 69, 181]	○ Keine assozierten Tumore. Normales MRT oder un-spezifische Veränderungen. [22, 69, 181]	○ .Liquorpleozytose in 20 – 60% der Fälle [13, 69, 181]. ○ Schrankenstörung in ca. 30% der Fälle [13, 69, 181]. ○ OKB in ca. 30% der Fälle [13, 69, 181].
Gly-cin-Re-zeptor	Me-diaN =50 [28]	ungefähr 50 Fallbe-richte [28]	w > m [28]	PERM. Selten als limbische Enzepha-litis	In 75% als ***PERM*** (=Progediente Enzepha-lomyelitis mit Muskelrigi-dität und Myoklonien). Häufig mit Dysfunktion von Hirnstamm und Rückenmark assoziiert. Selten als Stiff-man-Syndrom oder reine limbische Enzephalitis. [28]	○ Tumore sind selten. Thy-mome/Lymphome [28]. ○ In 70% keine MRT-Veränderungen. Selten MRT-Veränderungen im Sinne einer limbischen En-zephalitis [28].	○ Liquorpleozytose in 0 – 40% der Fälle [28, 120]. ○ Schrankenstörung in ca. 50% der Fälle [28, 120]. ○ OKB in ca. 30% der Fälle [28, 120].
Neu-rexin 3 α	Me-diaN =44 [64]	ungefähr 5 Fallbe-richte [64]	w > m [64]	Enzepha-litis	Prodormalphase im Sinne von Fieber, Kopf-schmerz und gastrointes-tinalen Symptomen. Verwirrung, epileptische Anfälle und im Verlauf Vigilanzminderungen und Intensivpflichtigkeit. [64]	○ Keine assoziierten Tumore bisher beschrieben. Nur ein Patient zeigte FLAIR Hyper-intensitäten in einem Tem-proallappen. [64]	○ Keine belastbaren Zahlen bekannt.
D2R	Me-diaN =6	ungefähr 25 Fallbe-richte	w = m	Ba-salgang-lienence-phalitis	Hauptsächlich Kinder. Symptomatisch zeigen sich Bewegungsstörun-gen im Sinne eines Par-kinsonismus, Dystonie oder Chorea. Häufig zusammen mit Verhal-tensveränderungen und Psychosen [33].	○ Keine assoziierten Tumore bisher beschrieben [33]. ○ Bei 50% der Patienten im MRT Signalveränderungen in den Basalganglien [33].	○ Keine belastbaren Zahlen bekannt.
mGlu R5	Me-diaN =29	ungefähr 10 Fallbe-richte	w < m	Enzepha-litis	***Ophelia-Syndrom*** (Ge-dächtnisstörungen, Ver-wirrung und psychiatri-sche Symptome (Psy-chose, Paranoia, Halluzi-nationen) assoziiert mit Hodgkin-Lymphom). [27, 96, 108, 118]	○ Bei 50% der Patienten Hodgkin Lymphome [96].	○ Keine belastbaren Zahlen bekannt.

Tabelle A4: Überblick über die in der GENERATE-Datenbank erfassten Datensätze. In eckigen Klammern ist das vorliegende Datenformat angegeben. Ig: Immunoglobulin. OKB: oligoklonale Banden. Q: Quotient. Alb: Albumin. MRS: modifizierte Rankin-Skala. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LGI1: „leucine-rich glioma inactivated protein-1". AMPAR: „alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor". GABA: „gamma-aminobutyric acid". Caspr2: „contactin-associated protein-like 2". IgLON5: IgLON family member 5. D2R: Dopamin Rezeptor D2. REM: rapid eye movement. DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6. GlyR: „glycine receptor". mGluR: „metabotropic glutamate receptor". IvIG: Intravenöse Immunglobuline. MRT: Magnetresonanztomographie. EEG: Elektroenzephalogramm. U.a.: unter anderem.

GENERATE-Register	
Statische Daten - Daten der (stationären) Erstvorstellung	
A. Behandelnder Arzt	• Name und Kontaktadresse (E-Mail) des behandelnden Arztes. [Freitext] • Datum des Erstkontaktes [Datumsformat]. • Prospektiver (innerhalb von 3 Monaten nach Symptombeginn) oder Retrospektiver (später als 3 Monate nach Symptombeginn) Einschluss [Auswahl].
B. Demographie	• Geschlecht [Auswahl: männlich / weiblich] • Alter [Zahlenformat: Jahre und Monate] • Kontrollschlüssel zur Identifizierung von doppelten Einträgen [Zahlenformat: Summe aus Geburtsdatum und der Initialen (Position im Alphabet)] • Ethnie [Auswahl: Nordeuropäisch, Südeuropäisch, Afrikanisch, Indisch, Asiatisch, Russisch, Latino, Nordamerkanisch, Andere [Freitext]] • Begleiterkrankungen [Freitext]
C. Symptome	• Prodrom [Auswahl: Ja/Nein]. • Beginn der prodromalen Symptomatik vor der eigentlichen neurologischen Symptomatik [Zahlenformat: in Tagen] • Art der Prodrome [Freitext]. • Klinisches Syndrom [Auswahl: u.a. Enzephalitis (generalisiert ohne Schwerpunkt) / Enzephalomyelitis / Limbische Enzephalitis / Hirnstammenzephalitis / Cerebellitis / Myelitis / Stiff-Person-Syndrom / Morvan-Syndrom / Anderes [Freitext] / unbekannt] • Symptomatik der neurologischen Erkrankung [Freitext] • Beginn der neurologischen Symptomatik [Datumsformat] • Aufnahmedatum Krankenhaus [Datumsformat] • Bewusstseinsstörung [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Gedächtnisstörungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beschreibung der Gedächtnisstörung [Freitext] • Weitere Störungen höherer kognitiver Funktionen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beschreibung der Störung der höheren kognitiver Funktionen [Freitext] • Psychiatrische Symptome [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Bewegungsstörungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Autonome Störungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Intensivmedizinische Behandlung [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beatmungspflicht [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Epileptische Anfälle [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Paresen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Cerebelläres Syndrom/ Ataxie [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Hirnstammsymptome wie Vertigo, Dysarthie, Okkulomtorikstörungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Weitere Beschreibung der Hirnstammsymptomatik [Freitext] • Sensible Störungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Schlafstörungen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Weitere Beschreibung der Schlafstörungen [Freitext] • MRS [Auswahl: 1 bis 6]
D. Befunde	• Liquoruntersuchung durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Datum der primären Lumbalpunktion [Datumformat] • Pathologischer Befund [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • **Zellzahl [Zahlenformat: in Zellen/µl** • Gesamteiweiß [Zahlenformat: in mg/l] • **OKB [Auswahl: isolierte OKB Liquor / identische OKB Liquor & Serum / keine OKB / unbekannt]** • **QAlb [Zahlenformat: in x 10^{-3}]** • **QIgG [Zahlenformat: in x 10^{-3}]** • **QIgA [Zahlenformat: in x 10^{-3}]** • **QIgM [Zahlenformat: in x 10^{-3}]** • Glucose [Zahlenformat: in mg/dl] • Laktat [Zahlenformat: in mmol/l] • Weitere relevante Liquorbefunde [Freitext] • MRT durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • MRT pathologisch [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • MRT Befund [Freitext] • EEG durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • EEG pathologisch [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • EEG-Befund [Freitext] • Neuropsychologische Untersuchung durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt]

	• Ergebnis der neuropsychologischen Untersuchung [Freitext] • Hirn-PET durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Tumorsuche durchgeführt [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Tumor nachgewiesen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Ergebnis Tumorsuche [Freitext] • Andere Autoimmunerkrankungen / andere Befunde [Freitext]
E. Autoantikörper	• Autoantikörper untersucht [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Untersuchtes Material [Auswahl: Serum/Liquor/unbekannt] • AK nachgewiesen? [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Autoantikörper [u.a. NMDAR / LGI1 / CASPR2 / AMPAR / GABA(B) / GABA(A) / DPPX / GLYR / D2R / mGluR5 / Andere [Freitext]] • Nachweis des AKs [Auswahl: Serum/Liquor/unbekannt] • Titer Liquor [Freitext] • Titer Serum [Freitext] • Details Autoantikörper [Freitext] • Labor [Freitext] • Zeitpunkt der Gewinnung [Freitext]
F. Therapie	• Immuntherapie begonnen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Methylprednisolon i.v. [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beginn der Methylprednisolontherapie [Datumsformat] • Ende der Methylprednisolontherapie [Datumsformat] • Ansprechen auf Methylprednisolontherapie innerhalb von 4 Wochen [Auswahl: ja/nein/nicht beurteilbar] • Kommentar zur Methylprednisolontherapie [Freitext] • Intravenöse Immunglobuline (IvIG) gegeben. [Auswahl: ja / nein / unbekannt] • Beginn der IvIG-Therapie [Datumsformat] • Ende der IvIG-Therapie [Datumsformat] • Anzahl der IvIG-Zyklen [Anzahl] • Ansprechen auf IvIG-Therapie innerhalb von 4 Wochen [Auswahl: ja/nein/nicht beurteilbar] • Kommentar zur IvIG-Therapie [Freitext] • Plasmapherese/Immunadsorbtion [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Verfahren (Plasmapherese/Immunadsorbtion/unbekannt) • Beginn der Plasmapherese/Immunadsorbtion [Datumsformat] • Ende der Plasmapherese/Immunadsorbtion [Datumsformat] • Anzahl der IvIG-Zyklen [Zahlenformat: Anzahl] • Ansprechen auf Plasmapherese/Immunadsorbtion innerhalb von 4 Wochen [Auswahl: ja/nein/nicht beurteilbar] • Kommentar zur Plasmapherese/Immunadsorbtion [Freitext] • Cyclophosphamid Stoßtherapie [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beginn der Cyclophosphamid-Therapie [Datumsformat] • Ende der Cyclophosphamid-Therapie [Datumsformat] • Ansprechen auf Cyclophosphamid-Therapie innerhalb von 4 Wochen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Kommentar zur Cyclophosphamid-Therapie [Freitext] • Therapie mit Rituximab [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beginn der Rituximab -Therapie [Datumsformat] • Ende der Rituximab -Therapie [Datumsformat] • Ansprechen auf Rituximab -Therapie innerhalb von 4 Wochen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Kommentar zur Rituximab -Therapie [Freitext] • Andere Immuntherapie [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Wirkstoff, Dosis, Beginn, Ende, Gründe für andere Immuntherapie [Freitext] • Tumortherapie [Auswahl: ja / nein trotz Tumornachweis / kein Tumor / unbekannt] • Kommentar zur Tumortherapie [Freitext] • Antikonvulsiva/Antipsychotika [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Wirkstoff, Dosis, Beginn, Ende, Gründe für Antikonvulsiva [Freitext] • Wirkstoff, Dosis, Beginn, Ende, Gründe für Antipsychotikum [Freitext]
G. Kranken-hausentlassung	• Dauer der Intensivbehandung [Zahlenformat: in Tagen] • Entlassdatum [Datumsformat] • MRS bei Entlassung [Auswahl: 1 bis 6] • Kommentar zum klinischen Verlauf [Freitext]
H. Biomaterial	• Liquor vorhanden [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Serum vorhanden [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Gewebe vorhanden [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Wo befindet sich das Material [Freitext]
Dynamische Daten - Daten der (ambulanten) Nachsorgetermine	
	• Alter bei Wiedervorstellung [Datenformat: Jahre und Monate] • Aktuelle Symptomatik [Freitext] • Verlauf seit letzter Vorstellung [Auswahl: Gebessert / Verschlechtert / Unverändert / Rückfall nach initialer Besserung] • Aktueller MRS [Auswahl: 1 bis 6] • Neuer Liquorbefund [Auswahl: ja/nein/unbekannt]

	• Beschreibung des Liquorbefundes [Freitext] • Neuer MRT-Befund [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beschreibung des MRT-Befundes [Freitext] • Neues EEG [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beschreibung des EEG-Befundes [Freitext] • Neuer Tumorsuche [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Beschreibung der Tumorsuche [Freitext] • Neue AKdiagnostik [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • AK nachgewiesen [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Veränderte immunsupressive Therapie seit letzter Vorstellung [Auswahl: ja/nein/unbekannt] • Gründe für veränderte Therapie [Freitext] • Wirkstoff, Dosis, Beginn, Ende, Gründe für Wahl [Freitext] • Zusätzliches Biomaterial [Auswahl: Liquor/Serum/Gewebe]

Tabelle A5: Überblick über die in der erstellten Excel®-Tabelle erfassten Datensätze. In eckigen Klammern ist das vorliegende Datenformat angegeben. ID: Identifikationsnummer. NMDAR: N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor. LE: Limbische Enzephalitis. AE: Autoimmunenzephalitis. LP: Liquorpunktion. IVIG: intravenöse Immunglobuline. AI: Antikörperindex.

Exceldatentabelle	
Allgemeine Daten, Demographie	
Pseudonym	[Zahl]
Patienten ID	[Zahl]; 1-82 bei NMDAR bzw. 1-36 bei LGI1
Kontrollschlüssel	[Zahl]
Antikörper	[Zahl: 1=NMDAR; 2=LGI1]
Alter bei Krankenhauserstaufnahme	[Zahl]
Ethnie	[Zahl: 1=kaukasisch, 2=andere, -1= unbekannt]
Geschlecht	[Zahl: 1=männlich; 2=weiblich; -1=unbekannt]
Klinische Befunde	
Datum Krankheitsbeginn	[Datum]
Datum Aufnahme Akutkrankenhaus	[Datum]
Beschreibung prodromale Symptomatik	[Freitext]
Prodrome	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Beschreibung Symptomatik	[Freitext]
Krampfanfälle	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Status epilepticus	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Bewegungsstörungen	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Vegetative Symptomatik	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Psychiatrische Symptomatik	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Gedächtnisstörungen	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Schlafstörungen	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Bewusstseinstrübung	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Paresen	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Sensibilitätsstörungen	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Hirnstammsymptome	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Störung weiterer höherer kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit oder Konzentration	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Anzahl Hauptsymptome (NMDAR bzw. LE)	[Zahl 1-5], berechnet mittels „ZÄHLENWENNS (Psychiatrische Auffälligkeiten;1; Epileptische Anfälle;1; Bewegungsstörungen;1; Bewusstseinsstörungen;1; autonome Dysfunktion;1)“-Funktion

Informationen die Therapie betreffend	
Datum Therapiebeginn	[Datum]
First-Line-Therapie	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Methylprednisolon	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
IVIG	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Plasmapherese	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Tumorexstirpation	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Second-Line-Therapie	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Rituximab	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Cyclophosphamid	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Kommentar zur Therapie	[Freitext]
Antikonvulsiva	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Anzahl Antikonvulsiva	[Zahl]
Antipsychotika	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Anzahl Antipsychotika	[Zahl]
Intensivpflicht	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Dauer Intensivpflicht	[Zahl, Tage]
Intubationspflichtigkeit	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Datum Krankenhausentlassung	[Datum]
Krankenhausaufenthaltsdauer	[Zahl]
Rehabilitation	[Zahl: 1=ja, 2=nein, -1=unbekannt]
Paraklinische Befunde	
MRT-Befund	[Freitext]
Normalbefund?	[Zahl: 1=Normalbefund; 2=enzephalitische Veränderung; -2=kein Befund vorhanden]
unspezifische encephalitische Veränderungen	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
spezifische encephalitische Veränderungen	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
bitemporae T2-Hyperintensitäten, Diagnose LE unterstützt	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
EEG-Befund	[Freitext]
Normalbefund?	[Zahl: 1=Normalbefund; 2=pathologisch; -2=kein Befund vorhanden]
unspezifisch extratemporal (Verlangsamung extratemporal)	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
unspezifisch temporal (Verlangsamung temporal)	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
spezifisch extratemporal (ETPs extratemporal)	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
spezifisch temporal (ETPs temporal)	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=kein Befund vorhanden]
Tumorstatus	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -1=unbekannt]
Tumortyp	[Zahl: 1=Teratom, 2= anderer Tumor, -1= unbekannt, -2 kein Tumor]
Rezidiv	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -1=unbekannt]
Hyponatriämie	[Zahl in mmol/l bzw. -2 bei fehlender Hyponatriämie]
Anzahl Hyponatriämie	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -1=unbekannt]
Liquordaten	
Nummer Liquor/Serumpaar	[Zahl]

Datum der LP	[Datum]
Punktion innerhalb der ersten 90 Tagen nach Erkrankungsbeginn	[Zahl: 1=ja; 2=nein]
Behandlung vor LP begonnen	[Zahl: 1=ja; 2=nein]
Liquorstatus	[Zahl: 1=pathologisch, 2=Normalbefund]
Zellzahl	[Zahl]
Pleozytose	[Zahl: 1=ja; 2=nein]; bestimmt mittels „WENNS(ZZ>4; 1;ZZ<=4;2)“-Funktion.
Ausprägung Pleozytose	0=keine Pleozytose; 1=Reizpleozytose; 2=mittelgradige Pleozytose;3=schwer-gradige Pleozytose; bestimmt mittels „WENNS(UND(ZZ>=5;ZZ<=30;1;UND (ZZ>30;ZZ <=300);2;ZZ>300;3;ZZ< 5;0)“-Funktion.
Albuminquotient (Q_{Alb})	[Zahl in x10^{-3}]
alterskorrigierte Albuminquotient (Q_{Alb_korr})	[Zahl], berechnet mittels folgender Formel: $Q_{Alb_korr} = \frac{Q_{Alb}}{Q_{Alb}(Alter)} = \frac{Q_{Alb}}{4+\left(\frac{Alter}{15}\right)}$
Bandenmuster	[Zahl], entsprechend ihres Reaktionstyps mit den Zahlenwerten „1“ bis „5
Quantitative IgG-Synthese (=positive OKBs)	[Zahl: 1=ja; 2=nein]; bestimmt mittels „WENNS(Bandenmuster=2,3;1; Bandenmuster=1,4,5;2)“-Formel.
IgG-Quotienten (Q_{IgG})	[Zahl in x10^{-3}]
relative quant. IgG-Synthese (IgG_{IF})	[Zahl], berechnet mittels folgender Formel: $IgG_{IF} = \left[1 - \frac{0{,}93\sqrt{(Q_{Alb})^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1{,}7 \times 10^{-3}}{Q_{IgG}}\right] \times 100\ [\%]$
IgA-Quotienten (Q_{IgA})	[Zahl]
relative quant. IgA-Synthese (IgA_{IF})	[Zahl], berechnet mittels folgender Formel: $IgA_{IF} = \left[1 - \frac{0{,}77\sqrt{(Q_{Alb})^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3{,}1 \times 10^{-3}}{Q_{IgA}}\right] \times 100\ [\%]$
IgM-Quotienten (Q_{IgM})	[Zahl]
relative quant. IgM-Synthese (IgM_{IF})	[Zahl], berechnet mittels folgender Formel: $IgM_{IF} = \left[1 - \frac{0{,}67\sqrt{(Q_{Alb})^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7{,}1 \times 10^{-3}}{Q_{IgM}}\right] \times 100\ [\%]$
Klassenreaktionen	[Zahl 1-3]; bestimmt durch „ZÄHLENWENN(IgG=1)+ ZÄHLENWENN(IgA=1)+ ZÄHLENWENN(IgM=1)“-Funktion; 1=Ein-Klassenreaktion; 2=Zwei-Klassen-reak-tion; 3=Drei-Klassenreaktion
Dominanzmuster	[Zahl 0-3]; IgG-Dominanz=„1“, IgA-Dominanz=„2“, IgM-Dominanz=„3“, fehlende IS=„0“
AI_{Masern}	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=Patient nicht nachuntersucht]
$AI_{Röteln}$	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=Patient nicht nachuntersucht]
AI_{VZV}	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=Patient nicht nachuntersucht]
Anzahl AIs	[Zahl 1-3], bestimmt mittels „ZÄHLENWENN(AI_{Masern} =1)+ZÄHLENWENN ($AI_{Röteln}$=1)+ZÄHLENWENN(AI_{VZV} =1)“-Funktion bzw. -2=Patient nicht nachuntersucht
MRZ-Reaktion	[Zahl: 1=ja; 2=nein; -2=fehlende AIs]; bestimmt mittels „WENNS(AIs>=2;1; UND(AIs>0;AIs<2);2;AIs=-2;-2)“-Funktion
Funktionelle Beeinträchtigung in Form der mRS	
mRS zum Zeitpunkt der LP	[Zahl 1-6]
mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	[Zahl 1-6]
1. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 1. Nachuntersuchung	[Datum]
2. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 2. Nachuntersuchung	[Datum]
3. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt

Datum der 3. Nachuntersuchung	[Datum]
4. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 4. Nachuntersuchung	[Datum]
5. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 5. Nachuntersuchung	[Datum]
6. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 6. Nachuntersuchung	[Datum]
7. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 7. Nachuntersuchung	[Datum]
8. Nachuntersuchung	[Zahl 1-6] bzw. -1=keine Nachuntersuchung erfolgt
Datum der 8. Nachuntersuchung	[Datum]
Rezidiv	[Zahl 1-6] bzw. -1=kein Rezidiv
Dauern, berechnet aus Datumsangaben	
Dauer bis Therapiebeginn	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum Therapiebeginn;Erkrankungsdatum)“-Funktion
Dauer bis LP	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Punktionsdatum;Erkrankungsdatum)“-Funktion
Dauer bis 1. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 1. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 2. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 2. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 3. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 3. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 4. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 4. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 5. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 5. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 6. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 6. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 7. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 7. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Dauer bis 8. Nachuntersuchung	[Zahl], berechnet mittels „DAYS(Datum 8. Nachuntersuchung;Erkrankungs-datum)“-Funktion
Überprüfung der Konsensuskriterien	
mögliche AE	[Zahl], berechnet mittels „WENN(ODER(Anzahl Symptome≥1;Pleozytose=1; unspezifisch_enzephalitisches_MRT=1);1;2)“-Funktion
wahrscheinliche NMDAR-AE	[Zahl], berechnet mittels „*WENN(UND(Anzahl_Hauptsymptome≥1;ODER(Pleozytose=1;OKBS=1;EEG_unspezifisch_extratemporal=1;EEG_spezifisch_extratemporal=1);1;2)*“-Funktion
gesicherte NMDAR-AE	[Zahl], berechnet mittels „*WENNS(Anzahl_Hauptsymtome≥1;1; Hauptsymptome<1;2)*“-Funktion
gesicherte LGI1-LE	[Zahl], berechnet mittels „*WENN(UND(mögliche_AE=1;Anzahl_Hauptsymptome≥2);1;2)*“-Funktion
gesicherte LGI1-AE	[Zahl], berechnet mittels „*WENN(UND(mögliche_AE=1;gesicherte_LGI1-LE=2);1;2)*“-Funktion
LGI1-Enzephalopathie:	[Zahl], berechnet mittels „*WENN(UND(mögliche AE=2;gesicherte_LGI1-LE=2; gesicherte_LGI-1AE=2);1;2)*“-Funktion

Tabelle A6: Kategorisierte Aufteilung der MRT-Befunde der NMDAR- bzw. LGI1-AK-positiven Patienten anhand der Konsensuskriterien von Graus et al.[63] **in „unspezifisch enzephalitisch“ und „spezifisch enzephalitisch“. Die Aufteilung erfolgt vorbereitend zur Überprüfung der Diagnosekriterien.** Ein nichtwegweisender bzw. Normalbefund ist definiert als

Befund ohne Hinweis auf eine enzephalitistypische Auffälligkeit. Als „spezifische enzephalitische Veränderungen“ wurden T2-FLAIR-Hyperintensitäten in einem oder beiden Temporallappen gewertet, die hinweisgebend für eine LE sind. Die für die Überprüfung der Diagnosekriterien relevanten Befunde wurden fett hervorgehoben. Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant (Fettgedruckt hervorgehoben). AK+: Antiköper positiv. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. N: Anzahl. cMRT = kraniale Magnetresonanztomographie. T2: T2-gewichtetes Bild in der Magnetresonanztomographie. FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.

	NMDAR-AK+ N =76 (93% von 82)	**LGI1-AK+ N =34 (94% von 36)**	**p-Wert**
Nicht wegweisende/ Anzahl Normalbefunde, N (%)	44 (48)	8 (24)	**p=0,0009**
Anzahl wegweisender pathologischer Befunde, N (%)	32 (42)	26 (76)	**p=0,0009**
▪ Unspezifische enzephalitische Veränderungen, N (%)	18 (24)	1 (6)	**p=0,0028**
▪ **Spezifische enzephalitische Veränderungen (= uni- oder bitemporal T2-FLAIR-Hyperintensitäten), N (%)**	14 (18)	**25 (74)**	**p<0,0001**
○ Unitemporale T2-FLAIR-Hyperintensitäten, N (%)	8 (10)	16 (47)	**p=0,0158**
○ **Bitemporale T2-FLAIR-Hyperintensitäten, N (%)**	6 (8)	**9 (26)**	p=0,2310

Von den 82 NMDAR-AK-positiven Patienten des vorläufigen Studienkollektivs war für 76 (93%) der vollständige MRT-Befund in Form eines Freitextbefundes im GENERATE-Register dokumentiert. Davon wurden entsprechend der in Kap. 2.1.3.3. beschriebenen Kategorisierung 32 als wegweisend pathologisch (42%) und 44 (48%) als unauffällig befundet. Bei den LGI1-AK-positiven Patienten dagegen wurden von den 34 vorhandenen MRT-Befunden 26 und damit dreiviertel der Befunde als pathologisch eingestuft. Damit waren enzephalitisbedingte MRT-Auffälligkeiten bei den LGI1-AK-positiven Patienten signifikant häufiger (exakter Test nach Fisher, p=0,0009). Im Detail zeigten sich für 18 der 32 (56%) NMDAR-AK-positiven Patienten „unspezifische enzephalitische Veränderungen“ und für 14 (44%) Patienten „spezifische enzephalitische Veränderungen“ im Sinne von uni- oder bitemporalen T2-FLAIR-Hyperintensitäten. Bei den LGI1-AK-positiven Patienten wiederum konnten 25 der 26 (96%) der als pathologische dokumentierten MRT-Befunde und damit signifikant häufiger als bei den NMDAR-AK-positiven Patienten als „spezifische enzephalitische Veränderungen“ kategorisiert werden (exakter Test nach Fisher, p<0,0001). Im Hinblick auf die Diagnosekriterien einer LE (vgl. hierzu Tab. 5) konnten im Speziellen bitemporale T2-FLAIR-Hyperintensitäten bei 9 (26%) der LGI1-AK-positiven Patienten gefunden werden. Ein Befund der bei den NMDAR-AK-positiven Patienten mit einer Häufigkeit von 8% (6/76) nur selten anzutreffen war (exakter Test nach Fisher, p=0,23).

Tabelle A7: Kategorisierte Aufteilung der EEG-Befunde der NMDAR- bzw. LGI1-AK-positiven Patienten anhand der Konsensuskriterien von Graus et al.[63] **in „Verlangsamung extratemporal“, „Verlangsamung temporal“, „ETPs extratemporal“ und „ETps temporal“. Die Aufteilung erfolgt vorbereitend zur Überprüfung der Diagnosekriterien.** Da eine Kombination aus mehreren Pathologien möglich war, ergibt die Summe keine 100%. Die für die Überprüfung der Diagnosekriterien relevanten Befunde wurden fett hervorgehoben. Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen. Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant. AK+: AK positiv. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. N: Anzahl. EEG = ElektroenzephaloGraphie. ETPs = epilepsietypische Potenziale.

	NMDAR-AK+ N =73 (89% von 82)	**LGI1-AK+ N= 36 (100% von 36)**	**p-Wert**
Normalbefunde, N (%)	20 (27)	14 (39)	p=0,49
Pathologische Befunde, N (%)	**53 (73)**	22 (61)	p=0,27
▪ Verlangsamung extratemporal, N (%)	45 (62)	18 (50)	P=0,304
▪ **Verlangsamung temporal), N (%)**	16 (22)	**13 (36)**	p=0,166
▪ ETPs extratemporal, N (%)	17 (23)	9 (25)	p>0,9999
▪ **ETPs temporal, N (%)**	3 (4)	**6 (17)**	p=0,057

Entsprechend der in Kap. 2.1.3.3. beschriebenen Kategorisierung wurden von den vorhandenen 73 EEG-Befunden der NMDAR-AK-positiven Patienten 53 (73%) als normal befundet, wohingegen dies nur bei 22 (61%) der LGI1-positiven Patienten möglich war. Im Detail konnten 45 der 53 (62%) pathologischen EEG-Befunde der NMDAR -AK-positiven Patienten als „Verlangsamung extratemporal“, 16 (30%) als „Verlangsamung temporal“, 17 (32%) als „ETPs extratemporal“ und 3 (6%) als „ETPs temporal“ eingeordnet werden. Die pathologischen EEGs der LGI1-positiven Patienten dagegen konnten in 82% (18/22) der Fälle als „Verlangsamung extratemporal“, in 59% (13/22) der Fälle „Verlangsamung temporal“, in 41% (9/22) der Fälle „ETPs extratemporal“ und in 27% (6/22) der Fälle als „ETPs temporal“ kategorisiert werden. Da sich die einzelnen Pathologien überschneiden, konnten die EEG-Befunde teilweise in mehrere Kategorien eingeordnet werden, weshalb die Summen der Kategorien keine 100% ergeben.

Tabelle A8: Überblick über das absolute und prozentuale Auftreten von Symptomen, die sich bei Erstpräsentation bzw. im Verlauf des nachfolgenden Krankhausaufenthaltes, bei den NMDAR- bzw. LGI1-positiven Patienten gezeigt hatten. Für die NMDAR-AK-positiven Patienten wurden die für eine Diagnosestellung einer wahrscheinlichen bzw. gesicherten NMDAR-AE relevanten Hauptsymptome fettgedruckt hervorgehoben. Für die LGI1-AK-positiven Patienten dagegen wurden die typischen

Symptome einer LE, die bei der Diagnosestellung der gesicherten LGI1-LE bzw. einer gesicherten LGI1-AE eine Rolle spielen, fettgedruckt hervorgehoben. Statistisch getestet wurde mittels dem exakten Test nach Fisher für nominalskalierte Variablen. Für $p < 0,05$ ist das Ergebnis statistisch signifikant (Fettgedruckt hervorgehoben). AK+: AK positiv. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1. N: Anzahl.

≥ 50% ≥ 25% und ≤ 50% ≤ 25%

	NMDAR-AK +	**LGI1-AK +**	
Symptom	Anzahl der symptomatischen Patienten (N =82)	Anzahl der symptomatischen Patienten (N =36)	p-Wert
Psychiatrische Symptome, N (%)	**73 (89)**	**16 (44)**	**p<0,0001**
Weitere Störungen höherer kognitiver Funktionen, N (%)	63 (77)	22 (61)	p=0,12
Gedächtnisstörungen, N (%)	56 (68)	**27 (75)**	p=0,83
Krampfanfälle, N (%)	**44 (54)**	**26 (72)**	p=0,07
Bewusstseinsstörungen, N (%)	**39 (48)**	14 (39)	p=0,43
Schlafstörungen, N (%)	31 (38)	6 (16)	**p=0,0305**
Bewegungsstörungen, N (%)	**37 (45)**	1 (3)	**p<0,0001**
Vegetative Störungen, N (%)	**29 (35)**	4 (11)	**p=0,0073**
Kleinhirn- oder Hirnstammsymptome, N (%)	29 (35)	3 (8)	**p=0,0029**
Paresen, N (%)	12 (15)	2(6)	p=0,22
Sensible Störungen, N (%)	18 (22)	4 (11)	p=0,21
Prodrome, N (%)	32 (39)	0 (0)	**p<0,0001**

Die häufigsten Symptome, die sowohl bei mehr als der Hälfte der als NMDAR-AK-positiv als auch der als LGI1-AK-positiv dokumentierten Patienten auftraten, waren Krampfanfälle, Gedächtnisstörungen sowie Störungen höherer kognitiver Funktionen. Krampfanfälle traten bei 44 (54%) der NMDAR-AK-positiven und 26 (72%) der LGI1-AK-positiven Patienten auf. Gedächtnisstörungen dagegen traten bei 56 (68%) der NMDAR-AK-positiven und 27 (75%) der LGI1-AK-positiven Patienten auf. Störungen höherer kognitiver Funktionen wiederum traten bei 56 (68%) der NMDAR-AK-positiven und 26 (72%) der LGI1-AK-positiven Patienten auf. Das bei 73 (89%) der NMDAR-AK-positiven Patienten und damit in diesem Kollektiv am häufigsten zu beobachtende Symptom waren psychiatrische Auffälligkeiten. Bei LGI1-AK-positiven Patienten war dieses Symptom hingegen nur in 16 Fällen (44%) dokumentiert worden und war damit in diesem Kollektiv signifikant seltener (exakter Test nach Fisher, p<0,0001). Ein weiteres Symptom, das bei LGI1-AK-positiven Patienten durchaus häufig zu beobachten war, waren Bewusstseinsstörungen. Diese zeigten sich bei 14 der 36 (39%) LGI-positiven Patienten. Alle weiteren Symptome traten bei weniger als bei einem Viertel der LGI1-AK-positiven Patienten und damit eher selten auf. So traten nur bei einem (3%) Patienten Bewegungsstörungen auf, nur bei vier (11%) Patienten vegetative Störungen, nur bei 6 (16%) Patienten traten Schlafstörungen auf, nur bei zwei (6%) Patienten Paresen auf, nur bei 4 (11%) Patienten sensible Störungen und nur bei 3 (8%) Patienten Kleinhirn- bzw. Hirnstammsymptome auf. Anders verhielt es sich dagegen bei den NMDAR-AK-positiven Patienten. Hier zeigten 37 (45%) der NMDAR-AK-positiven Patienten Bewegungsstörungen, 29 (35%) vegetative Störungen, 31 (38%) Schlafstörungen, 39 (48%) Bewusstseinsstörungen und 29 (35%) Kleinhirn- oder Hirnstammsymptome. Damit traten diese mit einer Häufigkeit zwischen 25% und 50% regelhaft auf. Nur Paresen (N=12, 15%), wie auch sensible Störungen (N=4, 11%) waren eher selten. Bei 32 der 82 (39%) Patienten mit nachgewiesenen NMDAR-AK konnte bereits vor der Manifestation der eigentlichen Symptomatik das Auftreten von Prodromen beobachtet werden. Prodrome werden bei LGI1-AK-positiven Patienten nicht beobachtet. Bei allen NMDAR-AK-positiven Patienten trat mindestens eines oder mehrere der 11 im GENERATE-Register erfassten Symptome auf, wobei der Median fünf betrug. Die Interquartilsabstand (IQA) betrug dabei 3 bis 7, wobei bei 13 (16%) der NMDAR-AK-positiven Patienten drei Symptome auftraten, bei 11 (14%) vier Symptome, bei 17(19%) fünf Symptome, bei 11 (14%) 6 Symptome und bei ebenfalls 11 (14%) 7 Symptome. Bei den LGI1-AK-positiven Patienten, waren es mit 3,5 Symptomen je Patient signifikant weniger (exakter Test nach Fisher, p<0,0001). Die IQA betrug hier 2 bis 4, wobei bei 8 (22%) Patienten zwei Symptome auftraten, bei weiteren 8 (22%) Patienten drei Symptome und bei 10 (28%) Patienten vier.

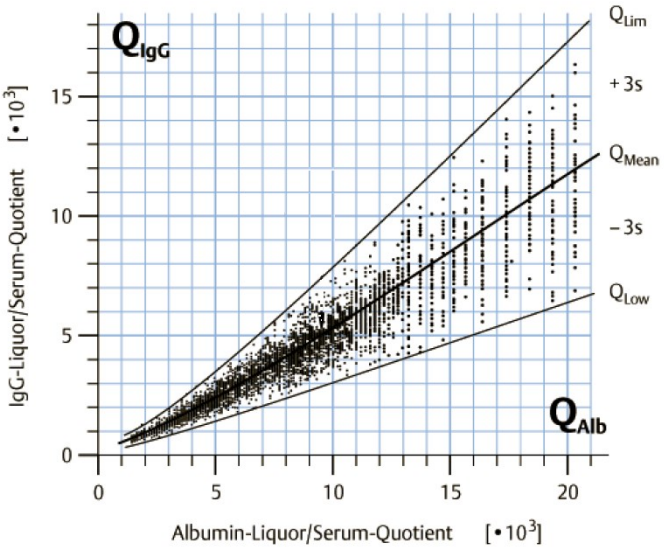

Abbildung A1: Darstellung der durch Reiber empirisch bestimmten Referenzbereichsgrenzen (IgG), für die ausschließlich aus dem Blut stammenden Liquorproteinfraktion (nach [149, 150, 153]). Der Referenzbereich wird charakterisiert durch folgende hyperbolischen Diskriminierungskurven: 1) Q_{Lim} als Funktion für die obere Referenzbereichsgrenze, 2) Q_{Mean} als Funktion für den Mittelwert des Referenzbereichs und 3) Q_{Low} als Funktion für die untere Referenzbereichsgrenze. Im Referenzbereich zwischen der oberen (Q_{Lim}) und unteren Diskriminierungslinie (Q_{Low}) werden 99,5% der Fälle (von mehr als 4000 Patienten) ohne intrathekale Synthese erfasst. Geht man von einer Normalverteilung aus entspricht das $\pm$ 3 Standardabweichungen ausgehend vom Mittelwert des Referenzbereichs ($Q_{Lim} = Q_{Mean} \pm 3$ SD). Aufgrund der Gestaltung des Referenzbereichs gilt daher, dass $Q_{Ig} < Q_{Lim}$ nicht gleichbedeutend mit fehlender IS ist, sondern das die Wahrscheinlichkeit hierfür <0,5% ist.

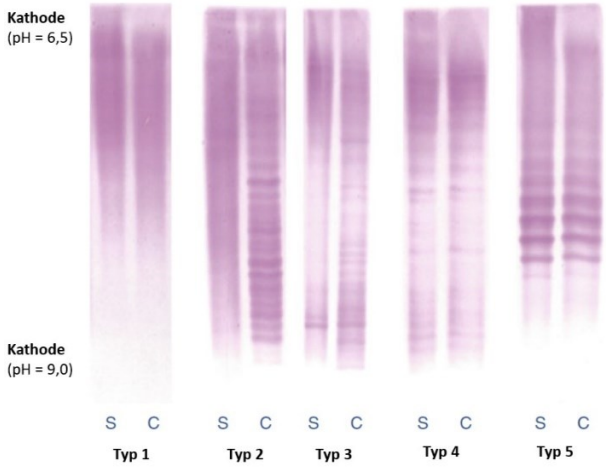

Abbildung A2: Exemplarische Darstellung der oligoklonalen Banden (= oligoklonales IgG) die mittels isoelektrischer Fokussierung bestimmt wurden. Interpretation der Bandenmuster nach internationalem Konsens (nach [2, 51, 164]). Die isoelektrische Fokussierung (Auftrennung der Liquor- und Serumproteine) findet in einem elektrischen Feld zwischen einem pH-Gradienten statt (pH-Bereich 6,5 - 9). Je nach Eigenladung wandert das Protein zunächst in Richtung Anode (Pluspol) oder Kathode (Minuspol). Erreichen die wandernden Proteine den Punkt, an dem ihre Summationsladung null ergibt, bleiben sie liegen. Dies ist möglich, da es sich bei Proteinen bzw. Aminosäuren um Ampholyte handelt, d.h. diese können je nach vorherrschendem pH-Wert unterschiedliche Ladungen tragen. Der pH-abhängige Punkt, an dem die Summe aller Ladungen in einem Protein null ergeben, nennt man isoelektrischen Punkt. Bei der isoelektrischen Fokussierung des oligoklonalen IgG können sich dadurch folgende Bandenmuster ergeben:

Typ 1:	Keine Banden in Liquor und Serum = Normalbefund
Typ 2:	Oligoklonale IgG-Banden im Liquor, nicht im Serum.
Typ 3:	Oligoklonale Banden im Liquor (wie Typ 2) plus identische oligoklonale Banden im Liquor und Serum (wie Typ 4).
Typ 4:	Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster in Liquor und Serum
Typ 5:	Monoklonales Bandenmuster in Liquor und Serum

Die Detektion der Banden (Proteine) erfolgt indirekt mittels Immundetektion (Immunoblotting / Immunfixation) oder direkt mittel Silberfärbung. Interpretation: **Intrathekale IgG-Synthese für Typ 2 und Typ 3**. Keine intrathekale IgG-Synthese für Typ 1, Typ 4 und Typ 5. pH: potentia Hydrogenii. S: Serum. C: CSF, Liquor.

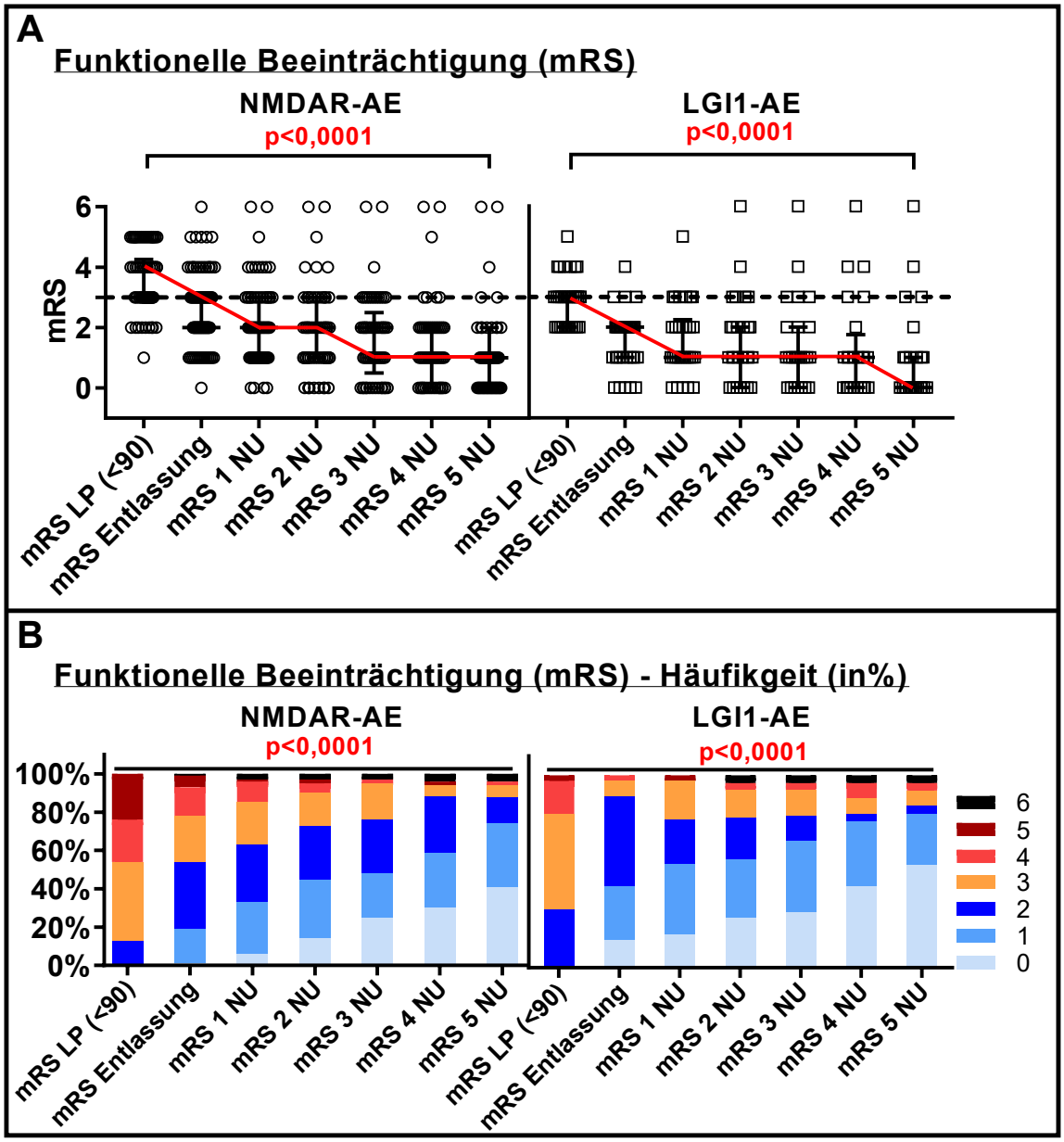

Abbildung A3: NMDAR-AE-Patienten waren zu Beginn der Erkrankung signifikant stärker funktionell beeinträchtigt als die LGI1-AE-Patienten, wobei jedoch die meisten Patienten beider AE-Typen im Verlauf ihrer Erkrankung eine deutliche funktionelle Verbesserung erreichten. Nur wenige Patienten blieben auch noch nach zwei Jahren funktionell stark beeinträchtigt. Für die Analyse des Erkrankungsverlaufs wurde der Grad der funktionellen Beeinträchtigung in Form der modifizierten Rankin-Skala (mRS) zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten betrachtet. Die untersuchten Zeitpunkte waren dabei die erste stationäre Behandlung (LP<90 Tage; N=82 [NMDAR]; N=36 [LGI1]), die Krankenhausentlassung (N=82, N=36) und diverse Nachuntersuchungen, wobei die Nachuntersuchungen (NU) in folgende Zeitintervalle eingeteilt wurden: 91-180 (N=64, N=30), 181-270 (N=58, N=27), 271-360 (N=57, N=24), 361-720 (N=53, N=24) und >720 Tage nach LP (N=51, N=23). Für mehrere dokumentierte mRS innerhalb eines Zeitintervalls wurde der Mittelwert gebildet. Dargestellt für A ist die Absolute und für B die relative (%uale) mRS-Verteilung zu den genannten Untersuchungszeitpunkten. Der statistische Vergleich erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test, gefolgt vom Dunn-Mehrfachvergleichstest für ordinalskalierte Variablen (A) und mit dem Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte Variablen (B). Für p<0,05 ist das Ergebnis statistisch signifikant. AE: Autoimmunenzephalitis. NMDAR: N-methyl-D-aspartate. LGI1: leucine rich glioma inactivated 1. N: Anzahl. mRS=modifizierte Rankingskala. NU: Nachuntersuchung. Erwartungsgemäß zeigten sowohl die NMDAR- als auch die LGI1-AE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstaufnahme bzw. im Verlauf der ersten stationären Behandlung den höchsten Grad an funktioneller Beeinträchtigung. So lag zum Zeitpunkt der LP der mediane mRS-Wert bei vier (IQA 1-5) für die NMDAR- und bei drei (IQA 2-5) für die LGI1-AE-Patienten, womit die NMDAR-AE-Patienten des Studienkollektivs zu Beginn der Erkrankung einen signifikanten höheren Grad an funktioneller Beeinträchtigung aufwiesen als die LGI1-AE-Patienten (Mann-Whitney-U-Test, p=0,0005; Abb. A3A). 87% (71/82) der NMDAR-AE- und 70% (25/36) der LGI1-AE-Patienten wiesen damit zu Beginn der Erkrankung eine schwere (mRS≥3) funktionelle Beeinträchtigung auf (exakter Test nach Fisher, p=0,04; Abb. A3B). Trotz dem hohen Grad an initialer funktioneller Beeinträchtigung zeigte sich, dass sich die Patienten nach Behandlungsbeginn klinisch rasch verbesserten, wobei diese Befundverbesserung für die LGI1-AE-Patienten stärker ausgeprägt war. Bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zeigten nur noch 11% (4/36) der LGI1-AE-Patienten eine schwere (mRS≥3) funktionelle Beeinträchtigung, wohingegen es bei den NMDAR-AE-Patienten mit 45% (37/82) noch fast viermal so viele waren (exakter Test nach Fisher, p=0,0003; Abb. A3B). Wenn auch zunehmend langsamer, verbesserte sich der klinische Zustand der Patienten nach Entlassung stetig weiter. Auch noch nach zwei Jahren (> 720 Tage nach LP) kam es bei manchen Patienten zu einer Verbesserung. Nach zwei Jahren verzeichneten 88% (45/51) der nachuntersuchten

NMDAR-AE- und 84% (19/23) der nachuntersuchten LGI1-AE-Patienten keine oder nur noch geringe funktionellen Beeinträchtigungen (mRS 0-2; Abb. A3B). Im Median betrug der mRS-Wert zum Zeitpunkt des letzten erfassten Nachuntersuchungszeitraums eins (IQA 0-2) für die Patienten der NMDAR-AE-Kohorte und null (IQA 0-1) für die Patienten der LGI1-AE-Kohorte (Abb. A3A). Damit hatte sich innerhalb von zwei Jahren der Grad der funktionellen Beeinträchtigung in Form des medianen mRS-Werts von vier auf eins für die NMDAR-AE- und von drei auf null für die LGI1-AE-Patienten gebessert (Dunn-Mehrfachvergleichstest, $p<0,0001$ für beide AE-Typen; Abb. A3A). Eine anhaltende mittelschwere bis schwere funktionelle Beeinträchtigung (mRS≥3) nach über zwei Jahren war im Studienkollektiv sowohl für die NMDAR- als auch die LGI1-AE selten. Bei den NMDAR-AE-Patienten waren im Verlauf der Erkrankung zwei (2/82 [2%) der Patienten verstorben, drei der nachuntersuchten Patienten (3/51 [6%) wiesen einen mRS-Wert von drei auf und nur einer der nachuntersuchten Patienten (1/51 [2%) wies einen mRS-Wert von vier auf. Ähnlich sieht es für die LGI1-AE-Patienten aus. Hier war im Erkrankungsverlauf ein Patient (1/36 [3%) verstorben, wohingegen ebenfalls zwei der nachuntersuchten Patienten (2/23 [9%) einen mRS-Wert von drei und ebenfalls nur einer der nachuntersuchten Patienten (1/23 [4%) einen mRS-Wert von vier auf aufwiesen. Die beiden NMDAR-AE-Patienten verstarben an einem Urothel-Karzinom bzw. an einer Lungenarterienembolie, weshalb ein direkter Zusammenhang mit der Autoimmunencephalitis fragwürdig erscheint. Nur der LGI1-AE-Patient verstarb letztlich an einer Komplikation die unmittelbar auf die Encephalitis zurückzuführen war. Dieser erlitt einen epileptischen Anfall mit Asystolie und hypoxischem Hirnschaden.

Danksagung:

Ganz herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jan Lewerenz für seine ausgezeichnete und unermüdliche Betreuung sowie seine fachliche Unterstützung.

Dem GENERATE-Netzwerk und seinen Mitgliedern danke ich für die Bereitstellung ihrer Daten und ihre Hilfe bei deren Vervollständigung.

Großer Dank gilt auch meiner Familie insbesondere meiner Freundin Julia Kühner, die mich während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit immer unterstützt haben.

Lebenslauf:

Persönliche Daten

Marc Dürr geboren 1992 in Laupheim

verheiratet

deutsch

Schulische, akademische und berufliche Laufbahn

1999 - 2003: Grundschule Achstetten (Landkreis Biberach)

2003 - 2009: Carl-Laemmle-Gymnasium Laupheim (Landkreis Biberach)

2009 - 2012: Technisches Gymnasium Robert-Bosch-Schule in Ulm (Profilfach: Informationstechnik)

06/2012: Allgemeine Hochschulreife, Durchschnitt: 1,3. Preis der Gesellschaft Deutsche Chemiker e.V. für herausragende Leistungen im Fach Chemie

07/2012 - 09/2012: Ausbildung zum Rettungshelfer im Rahmen eines begonnen FSJ (DRK Ulm)

10/2012 - 05/2019: Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät Ulm

- *22. September 2014:* 1. Staatsexamen
- *12. April 2018:* 2. Staatsexamen
- *Mai 2018 - Mai 2019:* Praktisches Jahr am Lehrkrankenhaus Biberach und am Universitätsklinikum Ulm
- *16. Mai 2019:* 3. Staatsexamen

Abschluss mit Gesamtnote gut (2,3)

05/2019: Approbation als Arzt

08/2019 - 08/2021: Weiterbildungsassistent in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen (*unter Chefarzt Prof. Dr.*

	med. Tatagiba)
seit 10/2021:	Arzt im Gesundheitsamt Ravensburg (Weiterbildung zum Amtsarzt/Facharzt für öffentliches Gesundheitswesen)
seit 10/2022	Berufung in das Beamtenverhältnis auf Probe - Medizinalrat

Wissenschaftliche Arbeiten

Dürr M, Nissen G, Sühs K-W, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, Hartung H-P, Friese M A, Kaufmann M, Malter M P, Madlener M, Thaler F S, Kümpfel T, Senel M, Häusler M G, Schneider H, Bergh F T, Kellinghaus C, Zettl U K, Wandinger K-P, Melzer N, Gross C C, Lange P, Dreyhaupt J, Tumani H, Leypoldt F, Lewerenz J: **CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody–Associated Autoimmune Encephalitis**. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm Nov 2021, 8 (6) e1086.*
DOI: 10.1212/NXI.0000000000001086

Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, **Dürr M**, Konen F F, Möhn N, Ringelstein M, Menge T, Friese M A, Melzer N, Malter M P, Häusler M, Thaler F S, Stangel M, Lewerenz J, Sühs K W: **Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis**. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm Nov 2021, 8 (6) e1062*.
DOI: 10.1212/NXI.0000000000001062