

Diplomarbeit

Klinische Präsentation, Therapie und Langzeitverlauf seltener Autoimmunenenzephalitiden

eingereicht von

Linda Fabisch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Thomas Seifert-Held, MBA

Graz, am 31.01.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.01.2022

Linda Fabisch eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mich im Verlauf meines Studiums und bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Allen voran bedanke ich mich herzlichst bei meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Thomas Seifert-Held, MBA, der mir seit Beginn der Arbeit mit seiner fachlichen Expertise und guten Ratschlägen jederzeit zur Seite stand und es mir ermöglicht hat, mich mit diesem interessanten Thema zu beschäftigen.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich über mein gesamtes Studium hinweg in jeder Lebenslage unterstützt haben und mir ein unverzichtbarer Rückhalt waren.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Abkürzungen	6
Graphikverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Anhangsverzeichnis	12
Zusammenfassung	13
Abstract	15
1 Einleitung	17
1.1 Pathophysiologie	18
1.1.1 AMPA- Rezeptor	19
1.1.2 GABA _A - Rezeptor	20
1.1.3 GABA _B - Rezeptor	21
1.1.4 Glycin- Rezeptor	21
1.1.5 GAD65	22
1.1.6 Das limbisches System	23
1.1.7 Die limbische Enzephalitis	25
1.2 Epidemiologie	27
1.3 Ätiologie	28
1.3.1 Viral	28
1.3.2 Tumore	29
1.3.3 Immune Checkpoint Inhibitoren	29

1.4 Diagnostik	32
1.4.1 Diagnostikkriterien und Symptomatik	32
1.4.2 Magnetresonanztomographie	36
1.4.3. Elektroenzephalogramm	37
1.4.4 Antikörperstatus	38
1.4.5 Liquorbasisdiagnostik	38
1.4.6 Differentialdiagnosen	39
1.5 Co-Existenz weiterer Autoimmunerkrankungen	40
1.7 Assoziation mit Tumorerkrankungen	41
1.7 Epileptische Anfälle	43
1.7.1 Epileptogenese	43
1.7.2 Anfallssemiologie	45
1.7.3 Status epilepticus	46
1.7.4 Hippocampussklerose	46
1.7.5 Therapie der Krampfanfälle	47
1.7.6 Epilepsiechirurgie	48
1.7.7 Verlauf/Klassifizierung	49
1.8 Therapie	50
1.8.1 First-Line Therapie	51
1.8.2 Second-Line Therapie	53
1.8.3 Therapiemöglichkeiten bei refraktären Autoimmunenzephalitiden	57

2. Ergebnisse	60
2.1 Teil 1	60
2.1.1 Material und Methoden	60
2.1.2 Einschlusskriterien	60
2.1.3 Statistische Analyse	61
2.1.4 Demographie	63
2.1.5 Symptomatik	64
2.1.6 Antikörperstatus und Laborbefund	65
2.1.7 Magnetresonanztomographie	67
2.1.8 Intensivstation	68
2.1.9 Tumorerkrankungen	69
2.1.10 Zusätzliche Autoimmunerkrankungen	70
2.1.11 Krampfanfälle/Epilepsie	71
2.1.12 Therapie	74
2.1.13 Verlauf	77
2.2 Teil 2	80
2.2.1 Methoden	80
2.2.2 Einschlusskriterien	83
2.2.3 Ergebnisse	83
2.2.3.1 AMPA	83
2.2.3.2 GABA _A	84
2.2.3.3 GABA _B	84
2.2.3.4 Glycin	85
2.2.4.5 GAD65	85
3 Diskussion	88
3.1 Interpretation der Ergebnisse	88
3.2 Limitationen	93
3.3 Schlussfolgerungen	94
4 Literaturverzeichnis	95

Abkürzungsverzeichnis

Ab	antibodies
ADA	Adenosin Deaminase
AE	Autoimmunenzephalitis Singular/Plural
AEM	Antiepileptische Medikation
AET	Antiepileptische Therapie
AG	Antigen
AIE	Autoimmunerkrankung
AK	Antikörper Singular/Plural
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4- Isoxazolpropionsäure
AZA	Azathioprin
BHS	Blut-Hirn-Schranke
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CASPR2	Contactin-assoziiertes Protein 2
cMRT	kraniales MRT
CP	Cyclophosphamid
DD	Differentialdiagnose Singular/Plural
d.h.	Das heißt
D.m.I	Diabetes mellitus Typ 1
ect.	Et cetera
EEG	Elektroenzephalogramm
ELiS	Extralimbische Symptome
Ex.1.	Exitus letalis
FLT	First-Line-Therapie
FU3	Follow-up nach 3 Monaten
FU6	Follow-up nach 6 Monaten
FU12	Follow-up nach 12 Monaten
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAD	Glutamatdecarboxylase
GCS	Glasgow Coma Scale

Gly	Glycin
g/L	Gramm pro Liter
G1-Kriterien	Kriterien für eine limbische Enzephalitis nach Graus et al. 2016
G2-Kriterien	Kriterien für eine mögliche Autoimmunenzephalitis nach Graus et al. 2016
HC	Hippocampus
HS	Hippocampussklerose
HSV	Herpes-simplex-Virus
IA	Immunadsorption
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor
ICU	Intensive Care Unit
ILG1	Integrase-like Gene1
IMT	Immunmodulierende Therapie
IS	Immunsystem
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KA	Krampfanfall Singular/Plural
KCTD16	potassium channel tetramerization domain containing 16
kg	Kilogramm
LE	Limbische Enzephalitis
LEV	Levetiracetam
LiS	Limbische Symptome
LP	Lumbalpunktion
LR	Literaturrecherche
LS	Limbisches System
MM	Mycophenolat-Mofetil
mg	Milligramm
mmol/L	Millimol pro Liter
MP	Methylprednisolon
mRS	Modified Rankin Scale

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OF-AK	Oberflächen-Antikörper Singular/Plural
OKB	Oligoklonale Banden
OMS	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom
PD1	programmed cell death
PERM	progrediente Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien
PNE	Paraneoplastische Enzephalitis
PNLE	Paraneoplastische Limbische Enzephalitis
PP	Plasmapherese
R	Rezeptor Singular/Plural
RTX	Rituximab
SLT	Second-Line-Therapie
SE	Status epilepticus
SPS	Stiff-Person-Syndrom
TLE	Temporallappenepilepsie
T2/FLAIR	T2-Gewichtung/fluid attenuated inversion recovery
v.a.	vor allem
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
≥	größer-gleich als

Graphikverzeichnis

Graphik A: Das limbisches System	_____	24
Graphik B: Prozentuelle Verteilung des Antikörperstatus	_____	61
Graphik C: Ergebnisse Register, Symptomatik	_____	65
Graphik D: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie	_____	73
Graphik E: Median des mRS im Verlauf der Follow-ups	_____	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: (G1-Kriterien) Kriterien für die Diagnose einer definitiven, autoimmun-induzierten Limbischen Enzephalitis _____	26
Tabelle 2: typisches Syndrom der jeweiligen Antikörper _____	35
Tabelle 3: (G2-Kriterien) - Kriterien für die Diagnose einer möglichen Autoimmunenkephalitis _____	35
Tabelle 4: Prozentuelle Assoziation mit Tumorerkrankungen nach Antikörperstatus _____	43
Tabelle 5: Krampfanfälle/Epilepsie nach Antikörperstatus _____	50
Tabelle 6: Therapie _____	59
Tabelle 7: erhobene Daten des Patientenregisters _____	62-63
Tabelle 8: Ergebnisse Register, Antikörperstatus und Liquorbefund _____	66-67
Tabelle 9: Ergebnisse Register, Demographie, Symptomatik und MRT _____	67-68
Tabelle 10: Ergebnisse Register, ICU, Tumorerkrankungen, zusätzliche Autoimmunerkrankungen _____	70
Tabelle 11/A: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie und epilepsietypische Potentiale im EEG bei GABA _B -, Glycin- und GAD65-AK _____	72
Tabelle 11/B: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie und epilepsietypische Potentiale im EEG bei AMPA-, GABA _A - und doppelten AK _____	72
Tabelle 12/A: Ergebnisse Register, Therapie zum Zeitpunkt Baseline, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), 6 Monaten (FU6) und 12 Monaten (FU12) bei GABA _B -, Glycin- und GAD65-AK _____	75
Tabelle 12/B: Ergebnisse Register, Therapie zum Zeitpunkt Baseline, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), 6 Monaten (FU6) und 12 Monaten (FU12) bei AMPA-, GABA _A und doppelten AK _____	76

Tabelle 13: Ergebnisse Register, mRS im Verlauf der Follow-up-Untersuchungen _____	78
Tabelle 14: Modified Rankin Scale (mRS) _____	79
Tabelle 15: Zusammenfassung der herangezogenen Publikationen zu den Antikörpern AMPA, GABA _A und GABA _B _____	81
Tabelle 16: Zusammenfassung der herangezogenen Publikationen zu den Antikörpern Glycin und GAD65 _____	82
Tabelle 17: Ergebnisse LR, Symptomatik, Diagnostik und zusätzliche Erkrankungen _____	86
Tabelle 18: Ergebnisse LR, Therapie und Outcome _____	87

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Register-Einzeldaten GABA _B	_____	121
Anhang 2: Register-Einzeldaten Glycin	_____	121
Anhang 3: Register-Einzeldaten GAD65	_____	122
Anhang 4: Register-Einzeldaten AMPA	_____	122
Anhang 5: Register-Einzeldaten GABA _A	_____	123
Anhang 6: Register-Einzeldaten GABA _B +GAD65	_____	123
Anhang 7: Register- mRS, Therapie und Tumor im Verlauf bei GABA _B -AK und Glycin-AK	_____	124
Anhang 8: Register- mRS, Therapie und Tumor im Verlauf bei GAD65-AK	_____	125
Anhang 9: Register- mRS, Therapie und Tumor im Verlauf bei AMPA-AK, GABA _A -AK und GABA _B +GAD65-AK	_____	125

Zusammenfassung

Einleitung

Autoimmunenzephalitiden stellen ein seltenes, aber schwerwiegendes Krankheitsbild dar, welches mittels zunehmender Detektion von neuen Antikörpern über die letzten Jahre vermehrt an Bedeutsamkeit erlangte. Dabei kommt es durch die Bildung von Autoantikörpern zu einem Entzündungsprozess des Gehirns. Ziel dieser Arbeit ist es, Daten der klinischen Präsentation, der Diagnostik, der Therapie und des Langzeitverlaufes von Patient_innen mit diagnostizierter Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen den AMPA-, GABA_A-, GABA_B-, oder Glycin- Rezeptor, sowie mit Antikörpern gegen das Enzym GAD65 auszuwerten und zu analysieren, um die Diagnostik dieser vielgestaltigen Erkrankung durch genaue Kenntnis der möglichen klinischen Präsentation zu erleichtern, sowie das Outcome der Patient_innen mit unterschiedlichen AK zu vergleichen.

Methoden

Für den Teil 1 der Arbeit wurden Daten aus einem seit 2016 fortlaufend geführten, prospektiven Register von 27 Patient_innen mit diagnostizierter Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen den AMPA-Rezeptor, GABA_A-Rezeptor, GABA_B-Rezeptor, Glycin-Rezeptor oder das Enzym GAD65 aus 5 Zentren in Österreich und einem Zentrum in Slowenien extrahiert und statistisch ausgewertet.

Für den Teil 2 der Arbeit wurde eine Literaturrecherche in der medizinischen Meta-Datenbank *Pubmed* durchgeführt und Daten von Patient_innen mit den oben genannten Antikörpern im Zeitraum 2014-2021 erfasst und analysiert.

Ergebnisse

Teil 1

Es wurden Daten von insgesamt 27 Patient_innen mit diagnostizierter Autoimmunenzephalitis (1x AMPA-AK, 1x GABA_A-AK, 6x GABA_B-AK, 7x Glycin-AK, 11x GAD65-AK, 1x GABA_B- und GAD65-AK) aus dem Datenregister extrahiert. Es zeigten sich Symptome einer limbischen Enzephalitis bei 16 Patient_innen. Hyperintensitäten im T2/FLAIR-gewichteten MRT traten bei 8 Patient_innen auf. Insgesamt wurden 7 Patient_innen intensivpflichtig. Bei 11 Patient_innen war ein Tumor

nachweisbar. Der Anteil an GABA_B-Patient_innen mit pulmonaler Neoplasie war dabei signifikant höher. Bei 8 Patient_innen wurde eine zusätzliche Autoimmunerkrankung diagnostiziert. Zu Krampfanfällen kam es bei 9 Patient_innen, davon zeigten 6 Patient_innen epilepsietypische Potentiale im EEG. Innerhalb der verfügbaren Daten erhielten alle Patient_innen eine First-Line-Therapie, 79,2% erhielten eine Second-Line-Therapie. Über den Verlauf der 3 Follow-up-Untersuchungen (jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten) zeigte sich eine Besserung des mRS-Medianes um den Faktor 1 bei GABA_B-Patient_innen, eine Besserung des mRS-Medianes um den Faktor 2 bei Glycin-Patient_innen, sowie ein mRS 0 bei dem Patienten mit AMPA-AK. Bei den Patient_innen mit GAD65-AK und GABA_A-AK bleibt der mRS-Median gleich.

Teil 2

Insgesamt wurden 545 Patienten_innenfälle (65x AMPA-AK, 47x GABA_A-AK, 168x GABA_B-AK, 207x Glycin-AK und 58x GAD65-AK) erfasst.

Es zeigten sich Symptome einer limbischen Enzephalitis bei 371/517 Patient_innen. Hyperintensitäten im MRT zeigten sich bei 163/449 Patient_innen. Im EEG wurden bei 127/242 Patient_innen epilepsietypische Potentiale festgestellt. Eine Tumorerkrankung kam bei 163/511 Patient_innen und eine zusätzliche Autoimmunerkrankung bei 73/351 Patient_innen vor. Eine First-Line Therapie erhielten 307/337, eine Second-Line-Therapie 63/289 Patient_innen. Eine komplette Rückbildung der Symptomatik zeigte sich bei 120/372 Patient_innen, eine partielle Rückbildung bei 162/372 Patient_innen. Kein Therapieansprechen zeigte sich bei 32/372 Patient_innen. 58 Patient_innen verstarben.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass bei Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen den AMPA- GABA_A-, oder GABA_B-Rezeptor in erster Linie mit dem Auftreten limbischer Symptome zu rechnen ist. Bei Patient_innen mit Antikörpern gegen den Glycin-Rezeptor oder das Enzym GAD65 kommen auch vermehrt extralimbische Symptome, in erster Linie Bewegungsstörungen, vor. Im MRT zeigen sich typischerweise Hyperintensitäten des Temporallappens. Bezüglich des Langzeitverlaufes ist bei Patient_innen mit Antikörpern gegen Oberflächenrezeptoren (AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin) gegenüber Patient_innen mit Antikörpern gegen intrazelluläre Strukturen (GAD65) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Epilepsie und einem insgesamt besseren Outcome zu rechnen.

Abstract

Background and objective

Autoimmune encephalitis is a rare but serious disease, which has become more important over the past few years due to the increasing detection of new antibodies. The formation of autoantibodies leads to an inflammatory process of the brain. The aim of this study is to evaluate data on clinical presentation, diagnosis, therapy and outcome of patients with diagnosed autoimmune encephalitis with antibodies against the AMPA-, GABA_A-, GABA_B- or glycine receptor, as well as with antibodies against the enzyme GAD65 and to analyze it in order to facilitate the diagnosis of this multifaceted disease through precise knowledge of the possible presentation and to compare the outcome of patients with different antibodies.

Material and methods

For part 1 of the thesis, data from a prospective register of 27 patients diagnosed with autoimmune encephalitis with antibodies against the AMPA-, GABA_A-, GABA_B-, glycine receptor or the enzyme GAD65 from 5 centers in Austria and one center in Slovenia was extracted and statistically evaluated.

For part 2 of the thesis, a literature search was carried out in the medical meta-database *Pubmed* and data from patients with the above-mentioned antibodies diagnosed in the period 2014-2021 were recorded and analyzed.

Results

Part 1

Data from a total of 27 patients diagnosed with autoimmune encephalitis (1xAMPA-Ab, 1x GABA_A-Ab, 6x GABA_B-Ab, 7x Glycine-Ab, 11x GAD65-Ab, 1x GABA_B- and GAD65-Ab) were extracted from the data register. Symptoms of limbic encephalitis were found in 16 patients. Hyperintensities in the T2/FLAIR-weighted MRI occurred in 8 patients. A total of 7 patients were admitted to the intensive care unit. A tumor was detectable in 11 patients.

The proportion of GABA_B patients with pulmonary neoplasia was significantly higher. An additional autoimmune disease was diagnosed in 8 patients. Seizures occurred in 9 patients, 6 of whom showed epileptiform discharges in the EEG. Within the available data, all patients received first-line therapy, 79.2% received second-line therapy. Over the course of the 3 follow-up examinations (each after 3, 6 and 12 months) there was an improvement in the mRS median by a factor of 1 in GABA_B patients and an improvement in the mRS median by a factor of 2 in the case of glycine patients, as well as an mRS 0 in the patient with AMPA-Ab. The mRS median remained the same for patients with GAD65-Ab and GABA_A-Ab.

Part 2

A total of 545 patient cases (65x AMPA-Ab, 47x GABA_A-Ab, 168x GABA_B-Ab, 207x glycine-Ab and 58x GAD65-Ab) were recorded.

Symptoms of limbic encephalitis were found in 371/517 patients. Hyperintensities in the MRI were found in 163/449 patients. EEG showed epileptiform discharges in 127/242 patients. A tumor occurred in 163/511 patients and an additional autoimmune disease in 73/351 patients. 307/337 patients received first-line therapy and 63/289 patients received second-line therapy. Complete regression of symptoms was seen in 120/372 patients, and partial regression in 162/372 patients. There was no response to therapy in 32/372 patients. 58 patients died.

Conclusion

In summary, this work shows that in autoimmune encephalitis patients with antibodies against the AMPA-, GABA_A- or GABA_B-receptor, limbic symptoms are primarily to be expected. In patients with antibodies against the glycine receptor or the enzyme GAD65, extralimbic symptoms, primarily movement disorders, also occur. The MRI typically shows hyperintensities of the temporal lobe. With regard to long-term prognosis, patients with antibodies against surface receptors (AMPA, GABA_A, GABA_B, glycine) are less likely to develop epilepsy and can expect an overall better outcome than patients with antibodies against intracellular structures (GAD65).

1 Einleitung

Als Autoimmunenzephalitis wird eine durch Autoantikörper verursachte, inflammatorische Erkrankung des Gehirns bezeichnet. Es handelt sich um ein seltenes Krankheitsbild, welches seit der Erstbeschreibung einer Anti-NMDA-Enzephalitis von Dalmau et al. im Jahre 2007 (1) zunehmend an Bedeutsamkeit erlangt. (2) Die klinische Präsentation umfasst eine große Bandbreite, zeichnet sich jedoch zumeist durch das Auftreten sogenannter *limbischer Symptome* aus, welche sich in erster Linie in Wesensveränderungen, Gedächtnisstörungen und Einschränkungen der Kognition äußern. Für die betroffenen Patient_innen, sowie oftmals auch für deren soziales Umfeld bedeutet die Erkrankung demnach ein schwerwiegender Einschnitt in ihr Leben. Durch die fortlaufende Entdeckung weiterer Autoantikörper (3) ersetzt die Diagnose Autoimmunenzephalitis mittlerweile so manch psychiatrische Differentialdiagnose. Die mannigfaltige Symptomatik der AE sorgt jedoch nach wie vor für eine diagnostische Herausforderung. Da das rasche Einleiten einer entsprechenden Therapie für die Patient_innen bezüglich ihrer Prognose einen entscheidenden Unterschied macht, ist die Kenntnis der diversen klinischen Präsentation der Erkrankung umso wichtiger, da somit eine frühzeitige Diagnostik gewährleistet werden kann. (2)

Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor stellen die bekannteste und häufigste Subgruppe der AE dar. (4) Während die Datenlage bei häufig vorkommenden Antikörpern durch größere Fallserien immer präziser wird, werden Patient_innen mit selteneren Antikörpern vorrangig als einzelne Fallberichte publiziert. Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Präsentation, die Therapie und den Langzeitverlauf bei Autoimmunenzephalitiden mit den selten vorkommenden Antikörpern gegen die Rezeptoren AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin und das Enzym GAD65 darzustellen und zu vergleichen.

1.1 Pathophysiologie

Bei den autoimmun-medierten Enzephalitiden wird zwischen den klassischen paraneoplastischen Enzephalitiden (PNE) und Autoimmunenzephalitiden (AE) mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenrezeptoren und -proteine unterschieden. (5) PNE sind charakteristischerweise mit AK gegen nukleare oder zytoplasmatische Strukturen, wie HU, MA1, MA2, Ri, Yo, CV2/CEMP5, TR/DNER oder Amphiphysin, sogenannten onkoneuronalen Antigenen, assoziiert. (6) Die Pathophysiologie der PNE beruht auf zellulären immunologischen Reaktionen gegen neuronale Strukturen.

Dementgegen werden AE je nach Lokalisation der jeweilig zugrunde liegenden Antigene in die Gruppen Oberflächen-AK, wie beispielsweise gegen NMDAR, LGI1R, CASPR2R AMPAR, GABA_AR, GABA_BR, GlyR und intrazellulär gelegene, synaptische-AK (GAD65) eingeteilt. (2,7)

Für die Ätiologie der AE kommen vorausgehende virale Infektionen, eine Therapie mit Immune-Checkpoint-Inhibitoren und ebenfalls, wenn auch seltener, Tumore in Frage. Oftmals bleibt die Ursache allerdings ungeklärt. (8,9)

Die Ätiologie ist ausführlich im Unterpunkt 1.3 beschrieben.

Bien et al. konnten mittels Analyse von Biopsiepräparaten aufzeigen, dass die neuronale Schädigung bei Patient_innen mit AK gegen intrazelluläre Antigene (GAD65) im Gegensatz zu Patient_innen mit OF-AK vermehrt auf zytotoxische T-Zell Mechanismen zurückzuführen ist. Allerdings ist der Anteil an T-Zellen geringer als bei Patient_innen mit onkoneuronalen AK. (10)

Direkt AK-induzierte Mechanismen sprechen vermutlich besser auf immunmodulierende Therapie an, während indirekt ausgelöste zytotoxische T-Zell-Reaktionen schwerer therapierbar sind. (11)

Auch bei Patient_innen mit OF-AK und schlechterem Therapieansprechen wird von zytotoxischen T-Zell Mechanismen als pathophysiologische Grundlage ausgegangen. (12)

1.1.1 AMPA- (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure) Rezeptor (AMPA)

AMPA-Rezeptoren gehören ebenso wie NMDA-Rezeptoren zu den ionotropen Glutamatrezeptoren, welche aus jeweils 4 Untereinheiten (GluR1-4), die sich um eine zentrale Ionenkanal-Pore gruppieren, bestehen. (11,13-15) Die Funktion der AMPAR ist dabei von der Zusammensetzung der Untereinheiten abhängig. (16)

Der Wirkmechanismus des Rezeptors beruht auf der durch Glutamatbindung induzierten Öffnung von Kationenkanälen und der somit erfolgenden Depolarisation der postsynaptischen Membran. (13) NMDAR sind ca. doppelt so sensitiv gegenüber Glutamat wie AMPAR. (17) AMPAR spielen eine zentrale Rolle bei der schnellen exzitatorisch-synaptischen Transmission, dem Gedächtnis und dem Lernen. (11,15,18)

Lai et al. konnten aufzeigen, dass AK gegen AMPAR aus dem Patient_innenliquor eine Alteration der AMPAR-Lokalisation, sowie Verringerung der Rezeptoranzahl in hippocampalen Neuronen von Ratten induzieren können. (11)

Battaller et al. konnten ebenfalls eine Reduktion der AMPAR nach der Applikation von AMAPA-AK aufzeigen. (19)

Nach Bindung der AMPA-AK an den AMPAR kommt es zur Internalisation des Rezeptors und folglich zu einer Reduktion der Rezeptoranzahl an der Synapse. (12,16,18-20)

Das generell gute Therapieansprechen zeigt die Reversibilität dieser Vorgänge. (12,19)

Die Untereinheiten GluA1/GluA2 sind mit der Entwicklung von Enzephalitiden assoziiert. (11, 21)

Höftberger et al. konnten mit einer retrospektiven Analyse von 22 Patient_innen mit AMPA-AK aufzeigen, dass der überwiegende Anteil der Patient_innen (41%) AK gegen beide Untereinheiten aufwies, allerdings klinisch kein Unterschied zwischen Patient_innen mit AK gegen unterschiedliche Untereinheiten bestand. (18)

Veränderungen der AMPAR spielen eine wesentliche Rolle für die neuronale Plastizität. (11,12,15) Dabei spielen Langzeitpotentiale (LTP), welche durch vermehrte neuronale Aktivität entstehen, und Langzeitdepression (LTD) eine zentrale Rolle. Die Mechanismen der AMPAR-AK ähneln jenen der LTD. (11,12) Der Transfer von AMPA-AK aus dem Patient_innenserum in Mäuse konnte z.B. eine Langzeit-Modulation des Gedächtnisses verursachen. (22) Die variierende Klinik der Patient_innen mit AMPA-AK ist

möglicherweise auf die ubiquitäre AMPAR-Distribution im ZNS zurückzuführen. (21) Die höchste Anzahl an GluA1/A2 AMPAR findet sich jedoch in der CA3-CA1-Region des Hippocampus. (19)

1.1.2 GABA_A- (Gamma-Aminobuttersäure A) Rezeptor (GABA_AR)

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) stellt den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des ZNS dar und nimmt somit eine Schlüsselrolle bei der Modulation der neuronalen Aktivität ein. Dies spiegelt sich beispielsweise in der Induktion von Krampfanfällen durch die Hemmung von GABA wider, das heißt AK-induzierte Veränderungen der GABA-Rezeptorfunktion können die neuronale Exzitabilität erhöhen.

GABA_AR zählen zu den ionotropen Rezeptoren (23) und finden sich an bis zu 50% der Synapsen im Hirn. (24) Die Bindung des Agonisten Gamma-Aminobuttersäure induziert eine Kanalöffnung für Chlorid-Ionen, dies löst wiederum eine Hemmung der Zelle aus. (23)

Somit ist der GABA_AR einer der wichtigsten Regulatoren der inhibitorischen Transmission des ZNS. (25)

Bisher sind 19 Untereinheiten des GABA_AR bekannt, wobei jeweils 5 dieser Untereinheiten einen Rezeptor darstellen. Die häufigste Formation wird dabei aus $\alpha 1$, $\beta 2$, $\gamma 2$ gebildet. (γ - β - α - β - α). (23,24,26,27) Die Zusammensetzung der Untereinheiten beeinflusst die Affinität zu GABA. (25) Die physiologische Bindung von GABA an den GABA_AR erfolgt an der β - α - Schnittstelle. (24)

Im Rahmen der Enzephalitiden richten sich die AK, welche erstmals 2014 nachgewiesen werden konnten (19), dabei zumeist gegen die $\alpha 1$ - und $\beta 3$ - Untereinheiten. (25,26,28)

Vereinzelt sind auch Fälle mit AK gegen die $\gamma 2$ - Untereinheit bekannt, jene Patient_innen haben aber zumeist auch zusätzliche AK gegen die $\alpha 1$ - und $\beta 3$ - Untereinheiten. (26)

AK induzieren eine selektive Reduktion der Anzahl der synaptischen GABA_AR, allerdings wird die Gesamtzahl der GABA_AR nicht verändert, dies spricht für eine Relokalisation der Rezeptoren durch die AK. (20,25)

González et al. konnten zudem eine Veränderung der Funktion der GABA_A- Rezeptoren nach rezidivierenden Krampfanfällen im Tiermodell aufzeigen. (29)

1.1.3 GABA_B- (Gamma-Aminobuttersäure B) Rezeptor (GABA_BR)

GABA_B-Rezeptoren zählen zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. (23,30)

Die Untereinheiten GABA_{B1} und GABA_{B2} formieren dabei jeweils einen Rezeptor. (31)

Präsynaptische GABA_BR inhibieren Kalziumkanäle über die G $\beta\gamma$ -Untereinheit, indem sie den Kalzium-Influx supprimieren. Postsynaptische GABA_BR triggern die Öffnung von Kaliumkanälen, ebenfalls über die G $\beta\gamma$ -Untereinheit. (32) Durch vermehrten Kalium-Efflux wird eine Inhibition der Zelle induziert. (23) Die dadurch entstehende Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons wird auch als inhibitorisch-postsynaptisches Potential bezeichnet. (32) Eine hohe Dichte an GABA_BR findet sich im Hippocampus, Thalamus und dem Cerebellum. (31)

Baclofen, ein lipophiles GABA-Derivat, ist der einzig bekannte GABA-B Agonist. (32) In Vitro konnte mit GABA_BR-AK ein dem Baclofen antagonistischer Effekt der AK nachgewiesen werden. (20)

AK gegen den GABA_BR wurden erstmals im Jahr 2010 detektiert. (19) Sie verringern dessen Aktivität durch direktes Blockieren und reduzieren dabei die Anzahl der synaptischen Rezeptoren nicht. (19,31) Nibber et al. konnten mit GABA_BR-AK von einem Patienten aufzeigen, dass durch die AK die Dauer des aktiven Zustandes des Rezeptors vermindert wurde, jedoch ließ sich keine AK-induzierte Internalisation des Rezeptors, wie beispielsweise bei AMPA-AK, nachweisen. (33)

1.1.4 Glycin-Rezeptor (GlyR)

Glycin ist ein inhibierender Neurotransmitter, welcher vor allem im Hirnstamm und Rückenmark vorkommt. (23,34)

Glycin-Rezeptoren gehören den ionotropen, postsynaptisch lokalisierten Rezeptoren, der Gruppe der so genannten Cys-Loop-Rezeptoren, an. (23,27,34)

Zurzeit sind 5 Isoformen des GlyR bekannt. (27) Die Bindung des Neurotransmitters Glycin, bzw. entsprechender Agonisten, induziert eine Öffnung des Rezeptors für Chlorid-Ionen und somit eine Hyperpolarisation des Membranpotentials, wodurch letztendlich eine

Verringerung der zellulären Exzitabilität ausgelöst wird. (23,34) Durch den kompetitiven Antagonisten Strychnin wird der Chlorid-Ionen-Austausch entsprechend gehemmt. (34) 2008 konnten erstmals AK gegen GlyR nachgewiesen werden. (19) Carvajal-González et al. konnten mittels Glycin-AK aus dem Serum von Patient_innen mit progredienter Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM) aufzeigen, dass Glycin-AK das Komplementsystem aktivieren (35) und Glycin-Rezeptoren internalisieren können. (20,35) Die Internalisation der GlyR führt des Weiteren zu einer Alteration der glycinergen Neurotransmission. Darüber hinaus konnten auch bei Glycin-AK antagonistische Effekte am GlyR aufgezeigt werden. (19)

1.1.5 GAD65 (Glutamat-Decarboxylase)

Das präsynaptisch lokalisierte Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD) katalysiert mit dem Co-Faktor Pyridoxalphosphat die Synthese von GABA aus Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter. (23,36-38) GAD wird von GABAergen Neuronen exprimiert. (30)

Es existieren 2 Isomere, GAD67 und das potentiell als Autoantigen wirksame GAD65. Die unterschiedliche Bezeichnung bezieht sich dabei auf das jeweilige Molekulargewicht. Die Enzyme bestehen jeweils aus einem N- und einem C-Ende, wobei von letzterem die Katalysator-Wirkung ausgeht. (39) GAD67 sorgt unter kontinuierlicher Aktivität für die grundlegende GABA-Synthese. GAD65 liegt hingegen zum Großteil als inaktives Apoenzym, d.h. unter Abspaltung des Coenzym, vor. GAD65-AK führen zu niedrigen GABA-Spiegeln, zum einen über eine Hemmung der GABA-Synthese, zum anderen über eine Inhibition der Vesikelfreisetzung von GABA. Dies zeigt sich auch in den oft bei Patient_innen mit GAD65-AK vorkommenden therapierefraktären Krampfanfällen. (40) Aufgrund der intrazellulären Lage des Enzyms ist eine direkte Pathogenität der AK unwahrscheinlich. (41,42) Einige Autoren gehen daher bei GAD65-AK von Biomarkern für einen autoimmunologischen Prozess aus. (40- 43)

Ein möglicher Ansatzpunkt ist, dass Fragmente des GAD65 Enzymes während der synaptischen Vesikelfusion für Antikörper zugänglich werden. (36,40,44,45) Eine weitere Hypothese postuliert eine AK-induzierte, T-Zell medierte Immunreaktion. Letztere konnte

bei Patient_innen mit D.m.I, welcher ebenfalls eine Assoziation mit GAD65-AK aufweist, nachgewiesen werden. (40)

Ein möglicher Grund für die breitgefächerte Anzahl an der mit GAD65-AK assoziierten Syndrome, wie dem Stiff-Person-Syndrom (SPS), der zerebellären Ataxie oder der LE, ist eine Co-Existenz von zusätzlichen Antikörpern. (10,36) Einzelfälle von GAD65-AK und GABA_B-AK sind bekannt. (10) GAD65-AK im Serum lassen sich auch bei ca. 1% der gesunden Bevölkerung feststellen. Der klinische Wert korreliert dabei mit der Höhe des AK-Titers. (42,45)

1.1.6 Das limbische System

Das limbische System (,Limbus', lat. Umgrenzung, Saum) wurde erstmalig von Thomas Willis im Jahre 1664 als kortikale Begrenzung des Hirnstammes beschrieben. (46) Es gilt als das Zentrum des Gedächtnisses, der Emotionalität und des Affektverhaltens. (47) Von James W. Papez wurde 1937 (37) mit dem Papez-Kreis das LS als Rückkoppelungssystem zur Emotionsverarbeitung dargelegt. (48, *Graphik A*)

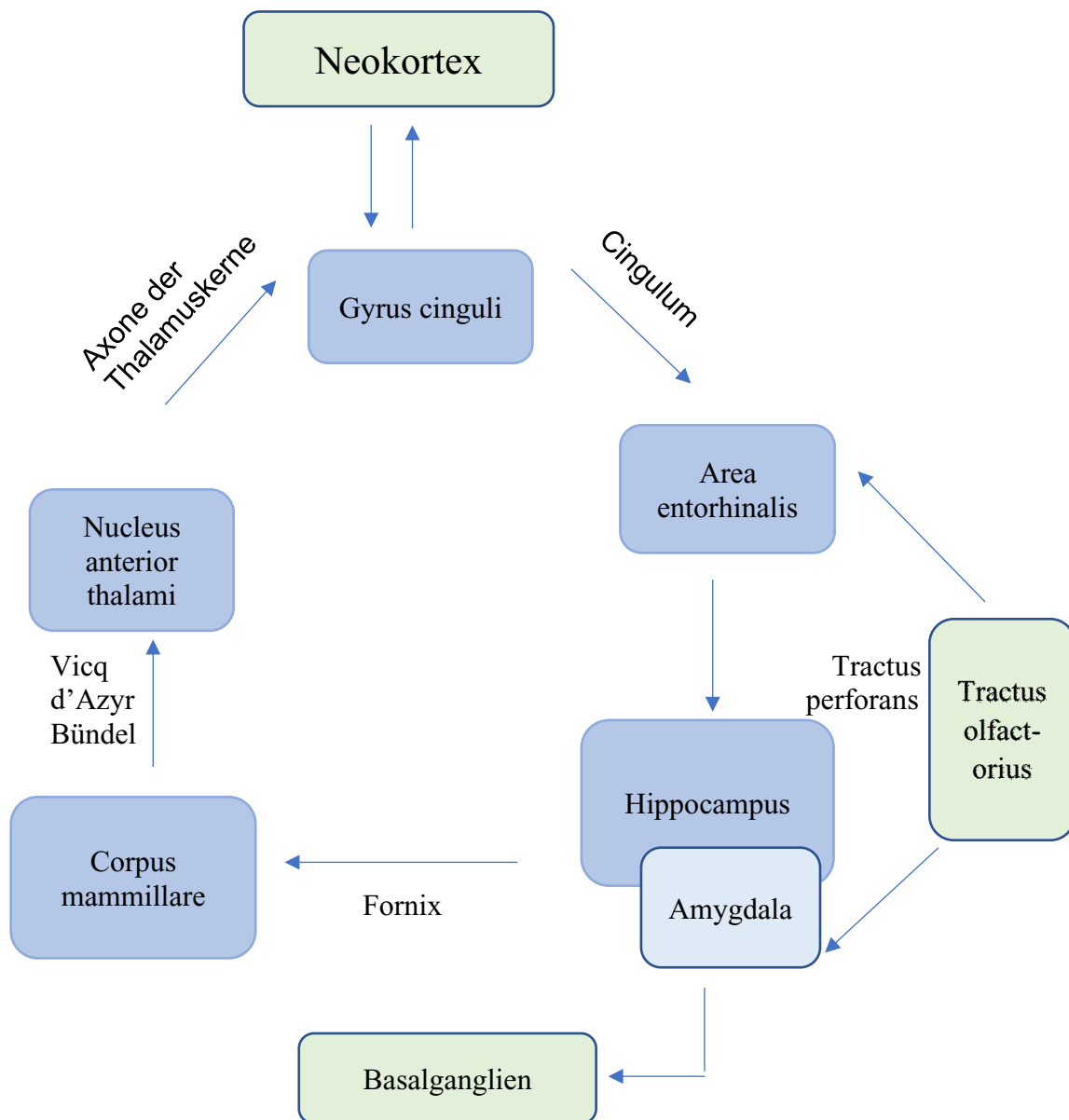
Im Folgenden ein kurzer Überblick der anatomischen Gegebenheiten:

Der Hippocampus erhält seine Hauptafferenzen vom Tractus perforans und projiziert mit seinen Efferenzen über den Fornix in das Corpus mamillare, anatomisch ein Teil des Hypothalamus.

Über das Vicq-d'Azyr-Bündel (Fasciculus mamillothalamicus) wird wiederum in die anterioren Thalamuskern projiziert, über die Axone derselben in den Gyrus cinguli und über das Cingulum weiter in die Area entorhinalis, einem Teil des Gyrus parahippocampalis. Über den Tractus perforans der Area entorhinalis schließt der Neuronenkreis wieder im Hippocampus. (47,48) Der annähernd dreischichtige Allokokortex des HC liegt in eingerollter Formation vor. Dabei wird der Gyrus dentatus (Teil des afferenten Systems), das Cornu ammonis, welches je nach Größe und Dichte der Pyramidenzellen in die Felder C1-C4 eingeteilt wird, und das Subiculum (Teil des efferenten Systems) unterschieden. (47)

Das LS ist jedoch nicht als abgeschlossenes System zu verstehen, sondern weist zahlreiche Assoziationen zu anderen Hirnarealen, beispielsweise zum Neokortex auf.

Das Caput hippocampi grenzt an die Amygdala, welche zum Striatum projiziert und Efferenzen vom Pallidum erhält, d.h. es bestehen des Weiteren Assoziationen zu den Basalganglien. (49) Die Area entorhinalis sowie das Corpus amygdaloideum erhalten über die Stria olfactoria lateralis Projektionen des Tractus olfactorius und ermöglichen so die bewusste Wahrnehmung des Riechens. (47)



Graphik A: Das limbische System

Modifiziert nach Trepel und Silbernagl (47,48)

Blau unterlegt: Papez-Kreis

Grün unterlegt: Assoziationen des Papez-Kreises mit extralimbischen Hirnarealen

1.1.7 Die limbische Enzephalitis

Brierley et al. beschrieben 1960 erstmalig 3 Fälle einer LE. (50)

Per Definition handelt es sich dabei um einen inflammatorischen Prozess des LS mit potentiell folgender Degeneration desselben. (51) Im Rahmen aller bis dato bekannten AK der AE ist das Auftreten einer LE am häufigsten bei ILG1-AK und CASPR2-AK. (52,53) Innerhalb der in dieser Arbeit beschriebenen seltenen AK (AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin, GAD65) sind vorrangig >45-jährige Patient_innen mit AMPA-, GABA_B- oder GAD65-AK betroffen. (54,55)

Zu den charakteristischen Symptomen der LE zählen das subakute (< 3 Monate) Auftreten kognitiver Einschränkungen, psychiatrische Symptome wie depressive Stimmungslage und Angstzustände, Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzminderung und das Auftreten von Krampfanfällen bzw. im Folgenden die Entwicklung einer Temporallappenepilepsie. (3,51-53,56-58)

Die Diagnose wird mittels der Anamnese, der klinischen Symptomatik und des MRT-Befundes, der bei einer LE charakteristischerweise bilaterale, asymmetrische Hyperintensitäten des medialen Temporallappen in der T2/FLAIR-Gewichtung aufweist, gestellt. (51,59) Bezüglich der Anamnese kann dabei zur Einschätzung der subakuten Progression die Konsultation des sozialen Umfeldes der Patient_innen von Vorteil sein, da die Selbsteinschätzung bezüglich dieses Symptomenbereiches teils zu subjektiv und folglich inkorrekt ist. (52)

Der inflammatorische Prozess beschränkt sich zumeist nicht nur auf die Strukturen des limbischen Systems, sondern kann beispielsweise auch die Basalganglien betreffen, dies ist vor allem bei Patient_innen, deren Symptomatik von jener der klassischen LE abweicht, zu beachten. (58,59) Die Diagnose ‚definitive limbische Enzephalitis‘ kann nach Graus et al. gestellt werden, wenn alle 4 Punkte der Kriterien aus *Tabelle 2* erfüllt sind. Wenn einer der Punkte 1-3 nicht erfüllt wird, kann die Diagnose limbische Enzephalitis nur gestellt werden, wenn ein entsprechend positiver Antikörperstatus vorliegt.

In einer retrospektiven Studie erfüllten jene Kriterien allerdings nur eine Sensitivität von 38%. (60)

Differentialdiagnostisch ist neben eines Autoimmunprozesses vor allem eine infektiöse Genese in Betracht zu ziehen. (51)

Innerhalb der autoimmun-induzierten Enzephalitiden wird zwischen paraneoplastischer und nicht-paraneoplastischer Entität unterschieden, wobei das klinische Bild meist ähnlich ausgeprägt ist. (54,59)

1.) Subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisdefiziten, Krampfanfällen oder psychiatrischen Symptomen
2.) Bilaterale, auf die medialen Temporallappen begrenzte Abnormitäten im T2/FLAIR-gewichteten cMRT
3.) Mindestens einer der folgenden 2 Punkte: <ul style="list-style-type: none">• >5 Zellen/Mikroliter im Liquor• Epilepsietypische Potentiale oder Verlangsamungen im Bereich der Temporallappen im EEG
4.) Ausschluss von Differentialdiagnosen

Tabelle 1: (G1-Kriterien)- Kriterien für die Diagnose einer definitiven, autoimmun-induzierten Limbischen Enzephalitis (2)

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz von Enzephalitiden jeglicher Genese beträgt in Wohlstandsländern ca. 2-10/100.000 im Jahr. (2,3)

Dabei geht man bei bis zu 20% der Patient_innen von einem Autoimmunprozess aus, dem größten Anteil (ca. 4%) liegen NMDA-AK zugrunde. (3) Bei diesen AK sind vor allem jüngere Frauen betroffen. (6,61)

Dubey et al. zeigten eine ähnliche Prävalenz bei AE und Enzephalitiden mit infektiöser Genese im Jahre 2014 auf. (62) Im Vergleich zur paraneoplastischen Enzephalitis kommen AE häufiger vor. (6)

Insgesamt zeigt sich die Inzidenz der AE steigend, dies liegt vermutlich an der zunehmenden Detektion neuer Antikörper und der damit verbundenen Erkennung der Autoimmungenese. (62,63)

Gu et al. konnten in einer im asiatischen Raum durchgeführten Analyse der Epidemiologie der AE eine insgesamt deutliche Überwiegung des weiblichen Geschlechtes feststellen. (64)

Bisher ist nur eine sehr geringe Anzahl an Patient_innen mit AMPA-AK bekannt. (12,65) Der Anteil der Patientinnen überwiegt dabei. Das mittlere Alter beträgt 60 Jahre. (18,61) Patient_innen mit GABA_A-AK weisen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf. Das mittlere Alter beträgt 40 Jahre. (26,61)

Auch im Kindesalter sind einige Fälle von AE-Patient_innen mit GABA_A-AK bekannt. (26)

5% der AE-Patient_innen weisen AK gegen GABA_BR auf. (66) Das Geschlechterverhältnis ist dabei ebenfalls ausgeglichen. (6)

Auch Glycin-AK kommen bei beiden Geschlechtern zu ähnlichen Prozentsätzen und einem mittleren Alter von 50 Jahren vor. (35)

Bei AE mit GAD65-AK überwiegt der Frauenanteil. Die meisten Patient_innen befinden sich zu Symptombeginn in der 4. Lebensdekade. (41)

1.3 Ätiologie

1.3.1 Viral

Grundsätzlich lässt sich bei Enzephalitiden am häufigsten eine infektiöse Genese erschließen. (8) Bei Autoimmunenzephalitiden ist die Ätiologie der Antikörper-Synthese und folgender AK-Migration in das ZNS bzw. der intrathekalen AK-Synthese jedoch noch nicht vollständig geklärt. Eine Hypothese postuliert die Möglichkeit der Entwicklung einer AE im Sinne einer überschießenden Immunreaktion nach viral-induzierten Enzephalitiden. (8,67) Die grundsätzliche Assoziation von viralen Infektionen mit darauffolgenden Autoimmunreaktionen ist bereits seit geraumer Zeit bekannt. (68)

Herpes-simplex-Enzephalitiden (HSV) werden als Triggerfaktoren bei Patient_innen mit anti-NMDA-AE und anti-GABA_A-AE diskutiert. (8,66,69,70)

Bis zu 27% der Patient_innen entwickeln nach einer HSV-Infektion rezidivierende, neurologische Symptome. (70) Die Involvierung eines autoimmunologischen Prozesses wurde aufgrund des Ansprechens der Patient_innen auf IMT, dem negativen PCR-Befund für HSV und der Observation eines mildereren Krankheitsverlaufs bei nicht-immunkompetenten Patient_innen aufgezeigt. (8,71)

Auch bei Patient_innen mit anti-GABA_B-AE werden Virusinfektionen, insbesondere vorangegangene Enterovirus-Enzephalitiden, als AE-auslösende Faktoren debattiert. Einen Erklärungsansatz, der die Theorie der viral-induzierten AE stützt, ist jener der molekularen Mimikry.

Dabei wird von einer reaktiven AK-Synthese auf jene körpereigenen Proteine, die den viralen Proteinen sequentiell ähneln, ausgegangen. (66,67)

Laut einer weiteren Supposition wird das jeweilige Antigen vom postviral parenchymgeschädigten Hirn vermehrt synthetisiert und daher eine Autoantikörperproduktion angeregt. (8) Darüber hinaus gibt es den Ansatz der postinfektiösen, unspezifischen B-Zell-Aktivierung. (66)

Neben den am häufigsten vorkommenden Herpes-simplex-Viren werden auch vereinzelt Fälle von West-Nil-Virus- (anti-GAD65-AE) und Varicella-Zoster-Virus- assoziierten AE beschrieben. (8,67)

Auch nach einer Infektion mit dem Anfang 2020 erstmals aufgetretenen SARS-CoV-2 ist die Entwicklung von AE-Fällen bekannt. (67) Bezüglich des Antikörperstatus wurden jene Patient_innen als seronegativ (teils AK-Testung nur im Serum) klassifiziert.

Bisher wurde ausschließlich ein Patientenfall mit CASPR2-AK im Liquor und Serum nach einer SARS-CoV-2-Infektion publiziert. (72)

1.3.2 Tumore

Das Vorkommen von Tumoren ist bei AE im Vergleich zu den obligatorisch mit Tumoren assoziierten paraneoplastischen Enzephalitiden deutlich seltener.

Jedoch können auch AE mit Oberflächen- bzw. GAD65-AK eine paraneoplastische Komponente aufweisen. (73) Ob die Tumore dabei vergleichbar mit der PNE Antigene produzieren, die zur AK-Synthese der B-Zellen führt, d.h. bezüglich des Tumors und der AE Kausalität besteht, ist nicht geklärt. Möglicherweise gibt es bei AE mit Oberflächen-AK Co-existierende AK, beispielsweise KCTD16-AK, auf welche die paraneoplastische Genese zurückzuführen ist. (9)

1.3.3 Immune Checkpoint Inhibitoren/Alemtuzumab

Immune Checkpoint Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die in der Onkologie zur Therapie von Tumorerkrankungen, insbesondere bei Melanomen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und Nierenzellkarzinomen zum Einsatz kommen. (74) Durch Überexpression von Checkpoint-Inhibitor-Liganden können Tumorzellen die physiologische Immunreaktion des Körpers hemmen und sich so dem Immunsystem entziehen.

Der pharmakologische Wirkmechanismus der ICI beruht einerseits darauf, dieser Immunevasion des Tumors entgegenzuwirken, indem sie die Liganden mit Antikörpern besetzen, andererseits auf ihrer T-Zell-medierten Immunreaktion gegen den Tumor. (75) Dadurch konnten mit ICI in der Onkologie große therapeutische Fortschritte verbucht werden.

Da ICI aber nicht nur spezifisch bei Tumorantigenen wirksam sind, sondern auch auf physiologische Strukturen respondieren können (75), ist das Auftreten von autoimmun-

assoziierten Komplikationen, so genannten ‚immune-related-adverse-effects‘, möglich. (8)
Ca. 2,4% der mit ICI behandelten Patient_innen entwickeln neurologische Komplikationen. (76)

Eine Kombinationstherapie mit ICI (v.a. Nivolumab und Ipilimumab) kann zwar einerseits ein deutlich höheres onkologisches Therapieansprechen bewirken, verursacht andererseits aber auch eine dementsprechend höhere Rate an Komplikationen, (77) so dass der Prozentsatz der Patient_innen mit unerwünschten Nebenwirkungen auf bis zu 14% steigen kann. (76) Zumeist handelt es sich dabei allerdings um milde Symptome wie Kopfschmerzen oder Vertigo. (77)

Die ICI-induzierte Autoimmunenzephalitis ist neben der Entwicklung neuromuskulärer Erkrankungen wie Myasthenia gravis und dem Guillain-Barré-Syndrom mit einem Vorkommen bei ca. 0,1-0,2% der Fälle (77) eine der seltenen, schwerwiegenden Komplikation (75,76,78) und wird vor allem bei anti-PD1-ICI (Nivolumab, Pembrolizumab und Cemiplimab) beschrieben. (75, 76) PD1-Rezeptoren werden von B- und T-Lymphozyten exprimiert und supprimieren nach Ligandenbindung die Immunreaktion des Körpers. (79)

Zumeist tritt die neurologische Symptomatik innerhalb der ersten 2-3 Monate nach Therapiebeginn auf. (75)

Beispielsweise sind Fälle vom Auftreten einer limbischen Enzephalitis mit Ma1- und Ma2-Antikörpern nach der 3-monatigen Gabe von Nivolumab aufgrund eines Nierenzellkarzinomes bekannt. (74)

Weiters wurde das Auftreten einer anti-NMDA-Enzephalitis mit tonisch-klonischem KA und delirantem Zustandsbild 15 Monate nach der Erstgabe von Pembrolizumab bei malignem Melanom und zerebralen Metastasen beschrieben. (79)

Auch der Fall einer Tonsillenzellkarzinompatientin, deren 6-monatige Behandlung mit Nivolumab nach Auftreten von Myokloni der Extremitäten und Vigilanzminderung, sowie einem cMRT-Befund mit multifokalen, bilateralen Hyperintensitäten, in der Diagnose einer AE resultierte, wurde publiziert. (80)

Die Pathophysiologie dahinter ist noch nicht vollständig geklärt. Einige Autoren postulieren, dass die Antikörpersynthese auf demselben Mechanismus beruht, wie es bei den paraneoplastischen Enzephalitiden der Fall ist (*siehe Punkt 1.2*), da dasselbe Antigen, welches vom Tumor exprimiert wird, auch im ZNS vorkommen kann. Eine andere Hypothese besagt, dass bei Patient_innen, bei welchen sich entsprechende neurologische

Symptome entwickeln, eine Prädisposition für Autoimmunerkrankungen vorliegt und durch die Gabe der ICI folglich der Krankheitsausbruch begünstigt wird. Diese wird von der Tatsache gestützt, dass es Patient_innen mit niedrigem AK-Titer gibt, bei denen grundsätzlich kein neurologischer Krankheitswert vorhanden ist. (75)

Beispielsweise wurde von einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ I (D.m.I) und GAD65-AK berichtet, bei dem es nach Nivolumab-Therapie aufgrund eines Lungenkarzinomes zur Entwicklung einer AE kam. Da es eine Assoziation von GAD65-AK mit D.m.I gibt, ist anzunehmen, dass jene AK schon vor Beginn der AE vorhanden waren. Daher wird von den Autoren ein GAD65-Screening bei D.m.I Patient_innen vor der Einleitung mit ICI empfohlen. Allgemein ist eine genaue Anamnese bezüglich vorbekannter Autoimmunerkrankungen zu erheben. (76)

Zudem könnte ein erhöhter Adenosin-Deaminase-Spiegel (ADA) im Liquor von möglicher diagnostischer Relevanz sein. Bisher sind zwei Fälle mit erhöhten ADA-Spiegeln im Liquor bei einer ICI-induzierten AE bekannt. (81)

Im Rahmen der ICI-induzierten AE wird am häufigsten das Auftreten einer anti-NMDA-AE beschrieben. Pathophysiologisch wird dabei von molekularer Mimikry ausgegangen. (77)

Therapeutisch wird das sofortige Absetzen der ICI und das Einleiten einer immunsupprimierenden Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden und/oder PP empfohlen. (76)

Da ICI aber im Bereich der Onkologie eine potente Therapieoption darstellen, stellt sich die Frage, wie bei diesen Patient_innen bezüglich der Tumorbehandlung zu verfahren ist. Laut einiger Autoren stellt Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper, der zur Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose eingesetzt wird, bei Patient_innen mit ICI-induzierter AE möglicherweise eine Therapiealternative zu den ICI dar. (77)

Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler AK, welcher gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet ist und durch Lymphozytendepletion eine Reduktion der Schubrate der remittierenden Multiplen Sklerose erzielt. (82)

Grundsätzlich sind autoimmun-induzierte Erkrankungen, insbesondere Thyeropathien, als Komplikation einer Alemtuzumab-Therapie bekannt, jedoch nur sehr selten das ZNS betreffend. (82,83)

Beispielsweise wurde von einem Fall einer seronegativen AE folgend auf eine Therapie mit Alemtuzumab bei einem MS-Patienten berichtet. Bei diesem traten 7 Monate nach der Zweitgabe von Alemtuzumab eine Epilepsia partialis continua und ein Status epilepticus, sowie multifokale kortikale Hyperintensitäten im MRT auf. Nach Einleiten der AET persistierten die KA weiterhin, bis schließlich durch IMT Remission erreicht werden konnte. (84)

Buscarinu et al. berichteten von einem weiteren Fall einer MS-Patientin, die ein Jahr nach der Zweitinfusion von Alemtuzumab eine AE mit GluR3-AK entwickelte und ein gutes Ansprechen auf IVIG-Therapie zeigte. (85)

1.4 Diagnostik

1.4.1 Diagnostikkriterien und Symptomatik

Autoimmunenzephalitiden können sich mit einer vielgestaltigen und vor allem zu Beginn unspezifischen Symptomatik präsentieren und stellen daher eine diagnostische Herausforderung dar. Beispielsweise konnte in einer retrospektiven AE-Studie aufgezeigt werden, dass 66% der 50 inkludierten Patient_innen initial nicht mit einer AE diagnostiziert wurden. (52,86)

2016 wurden von Graus et al. erstmals klinische Diagnostikkriterien für eine mögliche Autoimmunenzephalitis vorgelegt (*Tabelle 3, G2-Kriterien*). (2) Jene Kriterien beruhen ausschließlich auf der klinischen Symptomatik, der Liquorbasisdiagnostik und dem MRT-Befund und sind folglich im klinischen Alltag gut praktikabel. Die Diagnose AE kann gestellt werden, wenn alle 3 Punkte erfüllt werden.

Es konnte bereits mehrfach aufgezeigt werden, dass ein möglichst unverzüglicher Therapiebeginn mit einem besseren Outcome assoziiert ist. (2,52,73) Daher sind Kriterien, die eine diagnostische Wegweisung bereits ohne Antikörperbefund erlauben, von großem Vorteil, da dieser aufgrund der Zeitverzögerung und der teils schwierigen Verfügbarkeit

eine frühe Diagnose erschwert und es zudem einige AE-Patient_innen gibt, deren AK-Status negativ ist. (73)

Allgemein gültige Diagnostikkriterien für eine vielgestaltige Erkrankung mit niedriger Prävalenz zu erstellen, beinhaltet zwangsläufig gewisse Herausforderungen und Einschränkungen. Die Kriterien sind vor allem auf Patient_innen mit kognitiven/psychiatrischen Symptomen ausgerichtet, ihre Sensitivität variiert daher je nach den der AE zugrunde liegenden AK.

Grundsätzlich umfasst die mögliche Symptomatik eine beträchtliche Bandbreite, dennoch lassen sich den unterschiedlichen AK charakteristische Syndrome, wie das der LE, zuschreiben.

Zur Diagnostik einer limbischen Enzephalitis wurden von Graus et al. eigene Kriterien publiziert (*Tabelle 1, G1-Kriterien*), dennoch werden aufgrund der für den Punkt 1 erforderlichen Symptomatik der Tabelle, die zum Großteil der Symptomatik einer LE entspricht, auch bei dieser vor allem Patient_innen mit einer LE inkludiert. Von den in dieser Diplomarbeit behandelten AK werden die Tabelle-1-Kriterien daher vor allem von Patient_innen mit einem Antikörperstatus, der den/die Patient_in für die Entwicklung einer LE prädisponiert (AMPA-AK, GABA_B-AK und teils GAD65-AK), erfüllt. (2,3)

Die klinische Präsentation der Patient_innen mit AMPA-AK, GABA_B-AK oder GAD65-AK mit LE, basiert folglich auf den charakteristischen Symptomen einer LE, wie Krampfanfällen, kognitiver Einschränkung, psychiatrischer Symptomatik, Persönlichkeitsveränderungen und Vigilanzminderung. (8)

Bei Patient_innen mit AMPA-AK ist auch das isolierte Auftreten psychiatrischer Symptome bekannt. (53,87) Von Guasp et al. wurde ein diagnostischer Leitfaden für Patient_innen mit erstmalig aufgetretenen, psychiatrischen Symptomen publiziert. (88) GABA_B-Patient_innen können zusätzlich ein Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS) oder cerebelläre Symptome wie Ataxie aufweisen. (89)

Eine Ausnahme stellen GABA_A-Patient_innen dar, die zwar einerseits die G2-Kriterien aufgrund ihrer Symptomatik, die meist ebenfalls aus refraktären Krampfanfällen und LE, sowie in seltenen Fällen aus einem SPS besteht, (8) erfüllen, die G1-Kriterien der LE aber hinsichtlich des MRT-Befundes nicht erreicht werden, da die Hyperintensitäten nicht nur auf die Temporallappen begrenzt, sondern zumeist multifokal, insbesondere im Frontallappen zu finden sind. (2)

Patient_innen mit Glycin-AK werden meist mit der Symptomatik eines Stiff-Person-Syndromes (SPS) bzw. einer Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM) und seltener mit dem klassischen psychiatrisch-neurologischen Bild einer AE vorstellig, dementsprechend wird Punkt 1 der G2-Kriterien kaum erfüllt. (2,3,8)

Im Rahmen der psychiatrischen Erkrankungen sind Patient_innen mit Glycin-AK teils mit Depressionen assoziiert. (90)

Bei GAD65-AK variiert die klinische Präsentation am häufigsten. Zum einen können sie eine LE verursachen, in diesen Fällen werden die G2-Kriterien meist erfüllt. Zum anderen ist aber auch eine Präsentation der Patient_innen mit cerebellären Symptomen wie Ataxie, ein SPS oder eine isolierte Temporallappenepilepsie möglich. (3,53,54)

Unspezifische Prodromalsymptome, wie Fieber, Kopfschmerzen, Diarrhoe und Erkältungssymptome werden von bis zu 60% der Patient_innen berichtet. (55,89)

Ein positiver AK-Befund zusammen mit der entsprechenden klinischen Symptomatik bestätigt die Diagnose auch bei Patient_innen, welche die G2-Kriterien nicht erfüllen. (52,91) Mittels einer retrospektiven Analyse konnten mit den G2-Kriterien 54/64 AE-Patient_innen, davon 5/6 mit GABA_B-AK, als solche erkannt werden, demnach für jene 54 Patient_innen eine 84%ige -Sensitivität der Kriterien festgestellt werden. (60)

Es gibt unterschiedliche Ansätze die Diagnose AE zu stellen. Symptom-orientiertes Vorgehen ermöglicht dabei einerseits das frühe Einleiten der IMT, andererseits ist das Abgrenzen möglicher Differentialdiagnosen, wie z.B. von infektiösen Enzephalitiden, schwierig, da diese sich klinisch ähnlich präsentieren. Die Besserung der Symptomatik nach IMT als diagnostisches Kriterium zu verwenden hat den Nachteil der Zeitverzögerung, insbesondere bei Patient_innen, die nicht auf First-Line-Therapie ansprechen. (73)

	AMPA	GABA _A	GABA _B	Glycin	GAD65
Syndrom	LE	Enzephalitis	LE	(LE), OMS, SPS, PERM	LE, SPS, PERM cerebelläres Syndrom, Epilepsie

Tabelle 2: typisches Syndrom der jeweiligen Antikörper. LE- limbische Enzephalitis, OMS- Opsoklonus Myoklonus Syndrom, PERM- progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus, SPS- Stiff Person Syndrom

1.) Subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisdefiziten, Vigilanzminderung, Lethargie, Persönlichkeitsveränderungen oder psychiatrischen Symptomen
2.) Mindestens einer der folgenden 4 Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • neu aufgetretenes, fokales ZNS-Symptom • Krampfanfälle, die nicht durch eine vorbekannte Erkrankung erklärbar sind • >5 Zellen/Mikroliter im Liquor • Enzephalitis-typische cMRT-Abnormitäten
3.) Ausschluss von Differentialdiagnosen

Tabelle 3: (G2-Kriterien) - Kriterien für die Diagnose einer möglichen Autoimmunenzephalitis. (2)

1.4.2 Magnetresonanztomographie

Je nach dem der AE zugrunde liegendem AK besteht eine starke Diskrepanz des Prozentsatzes an pathologischen MRT-Befunden. Beispielsweise zeigen Patient_innen mit Glycin-AK in nur 10% unspezifische Veränderungen, während bei Patient_innen mit AMPA-AK bei bis zu 90% typische Auffälligkeiten im Sinne einer LE zu finden sind. (87) Charakteristisch sind dabei uni- oder bilaterale Hyperintensitäten des medialen Temporallappens in der T2/FLAIR-Gewichtung. (53)

Der Befund kann im Verlauf der Erkrankung fluktuieren, initial unilaterale Hyperintensitäten können sich bilateral ausweiten. (92) Bei einem Großteil der Patient_innen ist der MRT Befund, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, unauffällig. (55)

Sensitiver für die Darstellung von Temporallappenabnormitäten ist die 18-Fluorodeoxyglukose-Positron-Emissions-Tomographie (18-FDG PET), wodurch bei AE Patient_innen ein Hypo- oder Hypermetabolismus im medialen Temporallappen aufgezeigt werden kann. (59,93,94) Da eine PET allerdings für viele Kliniker nicht zugänglich ist, stellt das T2/FLAIR-gewichtete MRT weiterhin das Mittel der Wahl dar.

Die Durchführung einer 18-FDG PET könnte folglich, sofern möglich, bei Patient_innen mit unauffälligem MRT in Erwägung gezogen werden. (52, 59)

Bei AE-Patient_innen mit limbischer Enzephalitis (AMPA, GABA_B, GAD65) zeigt sich im T2-gewichteten MRT meist der charakteristische Befund bilateraler Hyperintensitäten im medialen Temporallappen. (2,53,93,95)

Im MRT-Befund von Patient_innen mit GABA_A-AK zeigen sich meist (77-80%) multifokale, kortikale und subkortikale Hyperintensitäten, insbesondere im Temporal- und Frontallappen. (26,54,92,96)

Diese sind im weiteren Verlauf der Enzephalitis tendenziell fluktuierend, sie können sich teils zurückbilden, während neue Hyperintensitäten dazukommen können. (26,92)

Da multifokale, ohne Kontrastmittelanreicherung sichtbare (97) Läsionen hauptsächlich bei GABA_A-AK Patient_innen auftreten und bei diesen unilaterale, isolierte Hyperintensitäten eine Rarität darstellen, ist hier der MRT Befund auch bezüglich des Antikörpers diagnostisch wegweisend. (26) Patient_innen mit Glycin-AK zeigen einen vergleichsweise häufig (57-90%) unauffälligen MRT- Befund. (87,92,98) Im Rahmen der

pathologischen Befunde bei Glycin-AK finden sich ebenfalls Temporallappenhyperintensitäten oder Läsionen der weißen Substanz. (92)
Bei Patient_innen mit GAD65-AK ist die klinische Präsentation unterschiedlich, bei Symptomen einer LE finden sich auch die damit assoziierten bilateralen MRT Hyperintensitäten (92,99).
Eine isolierte cerebelläre Atrophie lässt sich im MRT-Befund bei Patient_innen mit GAD65-AK und cerebellärer Ataxie feststellen. (92)

Anhand des MRTs lässt sich nicht zwischen einer autoimmun- und infektiösen Genese differenzieren. Auch ein unauffälliger MRT-Befund schließt eine AE nicht aus. (93) Die Bedeutung der Durchführung eines MRTs besteht in der diagnostischen Wegweisung, dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, der Verlaufskontrolle und möglicherweise in der prognostischen Aussagekraft. (92)

1.4.3 EEG

Antikörpertypische EEG-Veränderungen, vergleichbar mit dem für die Anti-NMDA-Enzephalitis charakteristischen Delta-Brush-Wellen, sind bei den Antikörpern gegen AMPA-, GABA_A-, GABA_B-, Glycin- Rezeptor und AK gegen das Enzym GAD65 bisher nicht bekannt. (100) Eine retrospektive Fall-Kontroll Studie konnte bei AE-Patient_innen ein signifikant häufigeres Vorkommen einer schlechten Darstellung des okzipital betonten Grundrhythmus feststellen. (101) Bei Einzelfällen wird von Delta-Brush-Wellen bei Anti-GABA_B-Enzephalitis Patient_innen berichtet. (102). Trotz der zum Großteil unspezifischen EEG-Befunde, ist die Durchführung eines EEGs von diagnostischer Bedeutsamkeit, da insbesondere die Anti-GAD65-Enzephalitis, teils auch die GABA_B-Enzephalitis (100,103,104), vermehrt mit subklinischen Anfällen assoziiert ist, welche wiederum mit kognitiver Dysfunktion korrelieren. (93,103) Der Anfallsursprung ist meist im Temporallappen zu finden, seltener im Frontallappen (103). Im interiktalen EEG kann während der Akutphase eine Verlangsamung der Hintergrundaktivität vorkommen. (105) Allgemein sind bei GABA_A- Patient_innen vergleichsweise mit anderen AK öfter EEG-Abnormalitäten zu finden. (97) Epilepsietypische Potentiale sind dabei mit 69-77% der häufigste Befund, zu 47-69% kommen fokale oder generalisierte, diffuse Verlangsamungen vor. (26,97)

1.4.4 Antikörperstatus

Die Erhebung des Antikörperstatus aus dem Liquor, sowie aus dem Serum ist aus unterschiedlichen Gründen von Bedeutung. Einerseits können Antikörper ausschließlich im Liquor vorhanden sein, andererseits können sich bei demselben/derselben Patient_in im Liquor und Serum jeweils unterschiedliche Antikörper finden (2,26,52), wobei die Antikörper im Liquor zumeist das klinische Bild prägen und die Höhe des AK-Titers mit dem weiteren Verlauf korreliert. (89) Dazu kommt, dass falsch-positiv und falsch-negativ Befunde im Liquor seltener vorkommen als im Serum. (2) Bei ca. 50% der AE-Patient_innen ist der AK-Befund negativ. (73)

Dies könnte zum einen daran liegen, dass noch nicht alle potentiell AE-induzierenden AK detektiert wurden. Weiters sind bei seronegativen Befunden Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen. Andererseits ist ein positiver Antikörperbefund ohne klinisches Korrelat für die Diagnose AE wiederum nicht ausreichend, da AK auch bei gesunden Personen bzw. im Rahmen von Differentialdiagnosen auftreten können. (106)

1.4.5 Liquorbasisdiagnostik

Im Liquor sind meist geringe, unspezifische Veränderungen im Sinne einer geringen Erhöhung des Gesamtproteins und einer Pleozytose, die zumeist auf <100 Zellen/ μ l beschränkt ist, zu finden. (73,107) Patient_innen mit AMPA- oder GABA_B-AK weisen dabei häufiger eine Pleozytose auf als Patient_innen mit GAD65-AK. (30)

OKB sind bei 25-50% der Patient_innen positiv, am häufigsten in absteigender Reihenfolge bei GAD65, GABA_B, AMPA, Glycin, GABA_A. (30,73) Ein unauffälliger Liquorbefund schließt eine Autoimmunenzephalitis folglich nicht aus. (53) Die Bedeutsamkeit der Liquordiagnostik liegt auch im Ausschluss von Differentialdiagnosen.

1.4.6 Differentialdiagnosen

Das klinische Bild der Autoimmunenzephalitiden ist vielgestaltig, dementsprechend breitgefächert sind auch die möglichen Differentialdiagnosen. Im Rahmen der autoimmun-assoziierten Enzephalitiden sind vor allem die paraneoplastische limbische Enzephalitis und die lupusassoziierte Enzephalitis (54,93) in Betracht zu ziehen.

Neben letzterer sind auch weitere systemische Autoimmunerkrankungen, wie das Sjögren-Syndrom, Morbus Beçhet und das Antiphospholipid-Syndrom mit einer LE vergesellschaftet. (54)

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen stellt die Herpes-simplex Typ 1 (HSV1) Enzephalitis (54,108) dar, welche im MRT ein grundsätzlich ähnliches Bild bietet, mit dem Unterschied der Kontrastmittelaufnahme der Läsionen und der im Vergleich zur AE häufiger vorkommenden unilateralen Hyperintensitäten, sowie der Aussparung der Basalganglien. (52) Ca. 20% der Patient_innen mit limbischer Enzephalitis weisen eine HSV1 Genese auf. Dabei findet sich eine erhöhte Temperatur häufiger bei HSV-Enzephalitiden. Zudem gibt es die Möglichkeit der Entwicklung einer AE nach einer HSV-Infektion.

Neurolyues stellt eine weitere DD aus dem Bereich der infektiösen Erkrankungen dar. Das MRT kann dabei einen vielgestaltigen Befund zeigen, darunter auch die für die AE typischen Temporallappenhyperintensitäten. (54) Entscheidend ist bei diesen DD der Liquorbefund, der bei einer infektiösen Genese signifikant häufiger eine erhöhte Zellzahl und ein erhöhtes Gesamtprotein aufweist. (62)

Bei den metabolischen Enzephalopathien stellt insbesondere die Wernicke-Enzephalopathie eine relevante DD dar. Der meist durch Alkoholabusus induzierte Thiaminmangel kann dabei ein der AE ähnliches klinisches Bild aus Vigilanzstörung, KA, Ataxie etc. verursachen.

Zytostatika wie Methotrexat (MTX), Carmustin, Cytosin-Arabinosid oder Asparaginase können aufgrund ihrer Toxizität eine Enzephalopathie verursachen. (6)

MTX ist einerseits ein Zytostatikum, welches bei Therapieresistenz nach Second-Line Therapie eine Besserung bei NMDA-AE erzielen kann, andererseits kann es durch seine neurotoxischen Nebenwirkungen wiederum eine Enzephalopathie, sowie KA induzieren. Hirntumore können je nach Ort und Größe der Läsion eine ebenfalls polymorphe Symptomatik bieten. Insbesondere Gliome zeigen im Anfangsstadium einen der limbischen Enzephalitis ähnelnden hyperintensiven MRT- Befund in der T2/FLAIR-

Gewichtung. Im weiteren Verlauf lassen sie sich jedoch aufgrund der Raumforderungszeichen und Kontrastmittelaufnahme, sowie des infiltrativ-diffusen Wachstums gut abgrenzen. (6,54)

Prionenerkrankungen, wie die Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJK) verursachen zu Beginn der Erkrankung, ähnlich der AE, psychiatrische Symptome. Auch Erkrankungen mit dementieller Komponente können aufgrund ihrer Symptomatik eine AE imitieren.

Im Bereich der vaskulären Erkrankungen spielen vor allem zerebrale Vaskulitiden und bilaterale, ischämische Infarkte eine Rolle in der Differentialdiagnostik.

Psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer Komponente stellen eine der häufigeren initialen Fehldiagnosen dar. Guasp et al. konnten aufzeigen, dass bei Patient_innen mit erstmalig psychotischer Episode ohne fokal-neurologische Ausfälle und unauffälligem EEG- bzw. MRT-Befund die Diagnose AE als unwahrscheinlich anzusehen ist.

Entscheidend ist letztendlich der positive Antikörperbefund im Liquor. (88)

Das maligne neuroleptische Syndrom, eine seltene, potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung der Neuroleptika-Einnahme, ist eine weitere mögliche Differentialdiagnose. Eine isolierte Hippocampussklerose aufgrund prolongiertem KA bzw. SE kann insbesondere im Kindesalter, in welchem der HC noch eine erhöhte Vulnerabilität besitzt, vorkommen. (54)

1.5 Co-Existenz weiterer Autoimmunerkrankungen

Grundsätzlich sind ca. 3-5% der Weltbevölkerung von einer Autoimmunerkrankung (AIE) betroffen. (109) Immer häufiger wird auch die Co-Existenz von AE mit systemischen Autoimmunerkrankungen aufgezeigt. (110)

Zhao et al. beschrieben in einer retrospektiven Analyse, die 517 AE- Patient_innen inkludierte, ein 8,7%iges Vorkommen zusätzlicher AIE. Innerhalb der Patient_innen mit zusätzlicher AIE kam eine Hashimoto-Thyroiditis mit 62,2% mit signifikantem Unterschied am häufigsten vor, systemischer Lupus Erythematoses, anaphylaktische Purpura und Vitiligo waren mit einem Vorkommen von jeweils 6,7% deutlich seltener. Schilddrüsen-AK finden sich allgemein öfter bei Patient_innen mit AIE als bei gesunden

Vergleichspersonen. Im Rahmen der AE kommen sie vor allem bei Patient_innen mit VGKC- AK vor. (111)

Ein Sjögren-Syndrom wurde in 2 Fällen (4,4%) diagnostiziert.

Die Studie beschreibt weiters einen signifikant höheren Anteil an Patient_innen mit LGI1-AK und zusätzlichen AIE im Vergleich zu Patient_innen mit NMDA-AK. (110) Bei gleichzeitigem Vorliegen von Schilddrüsen-AK und klinischen Zeichen einer Enzephalitis muss vor Diagnose einer Hashimoto- Enzephalitis auf neuronale AK untersucht werden. (110,111)

Ein Zusammenhang der NMDA-AE mit dermatologischen Erkrankungen könnte aufgrund der ektopen NMDA-Rezeptorexpression von Melanozyten bestehen.

Insbesondere Patient_innen mit GABA_A- oder AMPA-AK weisen eine Assoziation mit Thymomen auf. Da im Thymus die Reifung der T-Zellen stattfindet, können neoplastische Entartungen desselben mit einem höheren Risiko einer AIE einhergehen. (110)

Bei Patient_innen mit GAD65-AK sind Diabetes mellitus Typ I (D.m.I), Thyreopathien und die perniziöse Anämie die am häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen. (42) D.m.I kommt bei bis zu 50% der Patient_innen mit GAD65-AK vor. (112) Umgekehrt weisen ca. 80% der Patient_innen mit D.m.I GAD65-AK auf, der AK-Titer ist dabei wesentlich geringer als bei GAD65-AK-assoziierten neurologischen Erkrankungen. (45) GAD65-AK können dabei bereits Jahre vor Manifestation des D.m.I detektierbar sein. (38)

1.6 Assoziation mit Tumorerkrankungen

Trotz der Differenzierung der AE mit AK gegen Oberflächenrezeptoren von der klassischen paraneoplastischen Enzephalitis, konnte eine Assoziation mit Tumorerkrankungen auch bei dieser aufgezeigt werden. (73) Folglich ist die möglichst baldige Diagnose der AE auch deswegen von Vorteil, da sie zur weiteren onkologischen Diagnostik und Therapie führt. (52) Die betroffenen Patient_innen werden meist zuerst aufgrund der neurologischen Symptomatik vorstellig. (54) Auch wenn initial kein Tumor diagnostiziert wird, sind diesbezügliche Verlaufsuntersuchungen von Bedeutung, da

Tumore zu Beginn der Erkrankung möglicherweise aufgrund der geringen Größe nicht detektiert werden können. (73) Mit der Tumorthherapie wird meist auch eine Besserung der neurologischen Symptomatik erzielt. (56) Grundsätzlich wurde ein besseres neurologisches Langzeitoutcome jedoch bei Patient_innen mit GABA_B-AE ohne Tumorerkrankung festgestellt. (113)

Der der AE zugrunde liegende AK kann für die Klassifikation des Tumors richtungsweisend sein.

Zu ca. 60-70% wird bei Patient_innen mit AMPA-AK ein kleinzelliges Lungenkarzinom oder Thymom diagnostiziert. Seltener wird auch von Fällen mit einem Mammakarzinom berichtet. (52-54,73,89,114)

Insgesamt ist eine anti-GABA_A-AE selten (<5%) mit einer Tumorerkrankung assoziiert. Wenn ein Tumor festgestellt wird, handelt es sich zumeist um ein Thymom. (2,26,54,73) Im Gegensatz zu den anderen AK wird bei Patient_innen mit GABA_A-AK der Tumor meist vor oder zum Zeitpunkt des Auftretens der neurologischen Symptomatik diagnostiziert. (97)

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist der häufigste diagnostizierte Tumor bei Patient_innen mit GABA_B-AK. 50-60% der vor allem älteren Patient_innen sind davon betroffen. (2,52-54,73,89,114). Darüber hinaus können auch andere neuroendokrine Tumore der Lunge vorkommen. (114)

Bei AE-Patient_innen mit Glycin-AK besteht ein geringes Risiko der Entwicklung einer Tumorerkrankung (5-10%). (93,107) Bekannt sind beispielsweise die Entwicklung von Thymomen, Lymphomen, Tumoren der Mamma oder in Einzelfällen von ovariellen Teratomen. (98,107) GAD65-AK stehen ebenfalls selten (<10%) mit Tumoren in Assoziation. (53,54)

Sofern ein Tumor diagnostiziert wird, handelt es sich zumeist auch um das kleinzellige Lungenkarzinom oder ein Thymom, welches mit ca. 25% etwas häufiger auftritt. Eine höhere Prozenzrate haben Patienten_innen >60 Jahre mit Co-existierenden AK. (52) Folglich ist ein wiederholtes Tumor-Screening bei AE-Patient_innen unter der Berücksichtigung der Therapieoptionen durchzuführen.

	AMPA	GABA _A	GABA _B	Glycin	GAD65
Tumor (%)	SCLC, Thymom (60-70) Mammakarzinom	Thymom (<5)	SCLC (50-60)	Thymom (<5) Lymphom	SCLC, Thymom (25)

Tabelle 4: Prozentuelle Assoziation mit Tumorerkrankungen nach Antikörperstatus small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)

1.7 Epileptische Anfälle

Krampfanfälle zählen zu den häufigsten Symptomen einer Autoimmunenzephalitis, insbesondere bei Patient_innen mit GABA_B-AK stellen sie zumeist das Erstsymptom der Erkrankung dar. (53,54,103) Der subakute Anfallsbeginn bei Patient_innen im höheren Lebensalter und die Therapieresistenz im weiteren Verlauf sind diagnostisch wegweisend für AE-assoziierte KA. (105,115,116)

1.7.1. Epileptogenese

Pathogenetisch wird bei KA im Rahmen einer AE von einer Kombination des neuroinflammatorischen Prozesses und der AK-induzierten neuronalen Hyperexzitabilität ausgegangen. Diese Theorie wird durch das häufige Sistieren der Anfälle nach der immunmodulierenden Therapie gestützt. (116)

Neuroinflammation

Wie bereits seit geraumer Zeit bekannt, wird Epileptogenität grundsätzlich durch Neuroinflammation gefördert. (61,116) Entzündungsmediatoren, darunter Zytokine, TGFβ und Chemokine, bewirken neuronale und gliale Dysfunktion. Dies resultiert in Veränderungen der synaptischen Transmission. (117) Konträr dazu, kann durch

rezidivierende Krampfanfälle wiederum eine Aktivierung der hirneigenen Immunzellen und folglich Hyperexzitabilität induziert werden. (105,117)

Beispielsweise konnte bei der künstlichen Erzeugung von KA in Ratten, eine ZNS-Infiltration von T-Zellen und Makrophagen nachgewiesen werden. (76,115) Darüber hinaus konnte im Mausmodell aufgezeigt werden, dass der Interleukin1-Rezeptortyp 1 und der Toll-like-Rezeptor 4 eine Rolle in der Epileptogenese spielen, da die Anzahl der Krampfanfälle bei einer pharmakologischen Blockade dieser Rezeptoren zurückging. (117)

Weiters konnte in mehreren Studien ein erhöhter Interleukin-1 β -Spiegel (IL1 β) in Assoziation mit KA aufgezeigt werden. (116,118) IL1 β erhöht die synaptische Verfügbarkeit von Glutamat und beeinträchtigt darüber hinaus möglicherweise die synaptische Plastizität, resultierend in neuronaler Hyperexzitabilität. (119)

Ein weiterer, möglicherweise auch therapeutischer Ansatzpunkt, ist die Rolle des P2X7-Rezeptors bei AE-Patienten_innen. Dieser Rezeptor fördert mittels Kalzium- und Natrium-Influx, sowie Kalium-Efflux der Zelle, den inflammatorischen Prozess und induziert die Freisetzung von IL1 β aus immunkompetenten Zellen.

Bei Epilepsiepatient_innen konnte bereits eine erhöhte P2X7-Rezeptor-Expression nachgewiesen werden. (117,118)

Direkte Antikörper-induzierte Rezeptormodulation

Die jeweiligen AK alterieren die synaptische Transmission, indem sie die Rezeptordichte durch Internalisation und Reduktion der Rezeptorexpression herabsetzen. (8,103,116) AK können mittels ihrer Fab-Fragmente zwei benachbarte Rezeptoren verbinden, daraus resultiert die Translokation der Oberflächenrezeptoren ins Zellinnere (8).

Unterstützt wird diese Annahme durch Studien, die aufzeigen konnten, dass nach der Applikation von AMPA-AK aus dem Patient_innenserum auf hippocampale Neuronenkulturen keine AMPA-Rezeptoren mehr vorhanden waren. (33) Zudem konnte bei der Injektion des Serums von GABA_B-AK-positiven Patient_innen in Mäuse, die Rezeptorantwort auf den GABA_B- Agonisten Baclofen blockiert werden. (116)

Eine eigene Entität stellen GAD65-AK dar. In GAD65-defizienten Mäusen konnte eine GABA-Reduktion im Alter von einem Monat und das Auftreten spontaner KA ab dem Erreichen des Alters der vollständigen Entwicklung nachgewiesen werden. (120)

1.7.2 Anfallssemiologie

Die Anfallssemiologie ist variabel (103), wobei es je nach vorhandenem AK unterschiedliche Tendenzen gibt. Bei Patient_innen mit GABA_B-AK sind generalisiert tonisch-klonische Anfälle signifikant häufiger als fokale Anfälle (61,115,121), wohingegen bei erwachsenen GABA_A Patient_innen fokale Anfälle überwiegen. (26,61,90) Generell kommen KA bei GABA_A-AK bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern seltener vor. (122) GABA-Rezeptorexpression findet sich im ZNS grundsätzlich ubiquitär, gehäuft jedoch im Hippocampus, Cerebellum und Thalamus (104). Folglich sind KA mit Ursprung im medialen Temporallappen das häufigste Symptom bei Patient_innen mit GABA-AK. Patient_innen mit AMPA-AK präsentieren sich mit komplex-fokalen Anfällen, fokalen Anfällen mesiotemporalen Ursprunges mit sekundärer Generalisierung oder einem Status epilepticus. (61,104,116) Generell kommen Anfälle bei AMPA-AK vergleichsweise seltener vor. (122)

Bei Patient_innen mit Glycin-AK dominieren fokale Anfälle mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, welche sich zu bilateralen, konvulsiven KA weiterentwickeln können. (90) Glycin-AK können teils als Grundlage des pathophysiologischen Prozesses bei Epilepsie mit unklarer Ätiologie identifiziert werden. (122)

GAD65-AK können KA im Rahmen einer LE oder eine isolierte Temporallappenepilepsie induzieren. (94) Diese Krankheitsbilder können im weiteren Verlauf auch überlappend auftreten, da Patient_innen mit LE einerseits eine Epilepsie entwickeln können, andererseits bei Patient_innen mit TLE kognitive Einschränkungen auftreten können. (122) Die Semiologie der KA bei letzterer kann über den Verlauf der Epilepsie fluktuieren. Dominierend sind dabei fokale Anfälle mit erhaltenem Bewusstsein. (94,123) Ein möglicherweise für GAD65-AK charakteristischer Anfallstyp sind sogenannte ‚Musik-induzierte Reflexanfälle‘. (123)

Differentialdiagnostisch sind im Rahmen der AE faziobrachial-dystonische Anfälle hinweisend auf das Vorliegen für LGI1-AK. (115)

1.7.3 Status epilepticus

Der Status epilepticus ist ein mögliches Erstsymptom der AE. Eine Studie mit 227 Patient_innen mit AE konnte einen Status epilepticus bei 50 Patient_innen (22,03%) nachweisen. Ein SE ist mit einer schlechteren Prognose (mRS 3-6), einer höheren Rate an ICU-Aufenthalten und abnormen MRT- und EEG-Befunden vergesellschaftet.

Risikofaktoren für eine schlechte Prognose (mRS 3-6) bei Patient_innen mit SE sind ein GCS Wert von <8, verzögerte Immuntherapie, abnormes EEG, sowie ein Krampfanfall von einer Dauer von >30 Minuten. (124) Ein nonkonvulsiver Status epilepticus tritt bei Patient_innen mit AE häufiger im Vergleich zu Antikörper-negativen Patient_innen auf. (125) Vor allem Patient_innen mit AK gegen den GABA_AR oder GABA_BR sind für das Auftreten eines SE prädisponiert, insbesondere wenn ein hoher AK-Titer im Liquor und/oder Serum vorliegt. (53,93)

New onset refractory Status epilepticus (NORSE)

Dabei handelt es sich um einen Status epilepticus (konvulsiv >5 Minuten oder nicht konvulsiv >10 Minuten), welcher nach ≥ 2 parenteral applizierten Antikonvulsiva nicht sistiert und ohne vorbekannte Epilepsie/Ursache auftritt. (126) AE ist die häufigste identifizierte Ursache eines NORSE (100,127), daher kann das Auftreten eines solchen diagnostisch wegweisend für eine AE sein. Bei bis zu 30% der Patient_innen mit NORSE entwickelt sich eine manifeste Epilepsie. (61)

1.7.4 Hippocampussklerose

Der Hippocampus wird als Paradebeispiel für Neuroplastizität angesehen. Mittlerweile wird auch von einer Prädisposition der CA1-Region des HC für inflammatorische Prozesse ausgegangen. Zusätzlich kann durch rezidivierende KA eine Beeinträchtigung der

Homöostase der hippocampalen Pyramidenzellen erfolgen. (128) Durch die Inflammation kommt es zu einer Dysregulation des BDNF (brain derived neurotrophic factor), der eine zentrale Rolle in der Neuronenprotektion einnimmt, und folglich zu einer Neurodegeneration des Hippocampus. (129) Rezidivierende Krampfanfälle können zu neuronalen Verlusten und Moosfaser-Sprouting des Hippocampus führen. (130)

Zudem korreliert ein erhöhter Total-Tau-Wert möglicherweise mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine HS zu entwickeln. (131).

1.7.5 Therapie der Krampfanfälle

Grundsätzlich führt immunmodulierende Therapie signifikant schneller und effektiver zum Sistieren der KA als die Therapie mit Antikonvulsiva. (115,132) Die AET ist dabei als „Add-on“-Therapie zur IMT zu betrachten. (115,130,132)

Bei KA im Rahmen einer AE ist Levetiracetam (LEV) das am häufigsten verwendeten Antikonvulsivum (115,133). Dies beruht primär auf der Möglichkeit der schnellen Aufdosierung. Der Wirkmechanismus von LEV basiert auf der durch die Bindung an das Vesikelprotein SV2A induzierten Reduktion der Neurotransmitterfreisetzung aus dem präsynaptischen Vesikel. (134,135) Zusätzlich konnten bei LEV immunmodulierende Effekte nachgewiesen werden. Im Versuch mit Ratten konnte unter LEV eine Reduktion der reaktiven Gliose und Expression von IL1 β im HC aufgezeigt werden. (136)

Da KA ein häufiges Erstsymptom der AE darstellen, werden die meisten Patient_innen initial mit AET behandelt. Für das schnelle Einleiten einer AET sprechen die Tatsachen, dass rezidivierende Anfälle zu strukturellen Änderungen des Gehirns führen können und ein Status epilepticus die häufigste Ursache der Intensivpflichtigkeit bei AE-Patient_innen darstellt.

In Betracht zu ziehen ist dabei, dass als Nebenwirkungen der LEV-Therapie, wenn auch selten, neu auftretende psychotische Symptome bzw. die Exazerbation der psychotischen Symptomatik der AE möglich sind, (115) weiteres das allgemein schlechte Ansprechen auf AET bei AE-Patient_innen und die etwaige spätere Absetzproblematik.

In einer Studie mit 50 AE-Patient_innen konnte allerdings unter LEV-Therapie kein Sistieren der KA erreicht werden, wohingegen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin und

Lacosamid ein jeweils geringer Prozentsatz (12-18%) respondierte. (133) Beim Vorliegen von GAD65-AK ist LEV oft unwirksam. (115,133) Feyssa et al. berichten von einem GAD65-Patienten (fokal-dyskognitive Anfälle), bei welchem mit Carbamazepin Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Auch bei Carbamazepin konnten inhibierende Effekte auf den inflammatorischen Prozess im Sinne einer IL1 β und TNF α - Reduktion im HC von Ratten, sowie einer dosisabhängigen Prostaglandin E2 und Substanz P Reduktion beschrieben werden. (133)

Eine Langzeittherapie mit AET nach Remission der akuten Enzephalitis ist nicht indiziert. Die meisten Patient_innen mit erneuten KA erlitten diese trotz laufender AET und konnten mit IMT erfolgreich therapiert werden. (115)

1.7.6. Epilepsiechirurgie bei therapieresistenten Krampfanfällen

Epilepsiechirurgie stellt eine Behandlungsoption für Patient_innen mit therapieresistenten Krampfanfällen dar. (137,138)

Bei Epilepsie-Patient_innen im Rahmen einer AE zeigt sich im Vergleich mit Epilepsie-Patient_innen anderer Genese (139) ein schlechteres Outcome nach Temporallappenresektion. (123,140-142) In einer retrospektiven Analyse konnte postoperativ von 8 Patient_innen mit GAD65-AK in nur 2 Fällen langfristige Anfallsfreiheit erzielt werden. Kausal dafür werden von den Autoren über das Resektat hinausreichende, inflammatorische Areale und die Entwicklung einer kontralateralen HS, eine sogenannte ‚Temporal plus Epilepsie‘ diskutiert. (140,143) In einer weiteren Studie blieben nur 8% der Patient_innen mit GAD65-AK in Remission. (141). Bessere therapeutische Erfolge konnten mit Neurostimulation verbucht werden. Von 4 Patientinnen blieb eine anfallsfrei, während bei 3 eine Anfallsreduktion von >50% erzielt werden konnte, ein Ergebnis, das mit dem Outcome nach Neurostimulation bei TLE-Patient_innen ohne Autoimmunogenese vergleichbar ist. (142) Dies könnte möglicherweise auf der Tatsache beruhen, dass die Stimulation im Gegensatz zur Epilepsiechirurgie bilateral vorgenommen wird, da der Anfallsursprung, insbesondere bei Patient_innen mit GAD65-AK, oft multifokal ist. (94)

1.7.7 Verlauf/Klassifizierung

Die Entwicklung einer manifesten Epilepsie hängt zum einen von dem der AE zugrunde liegenden AK ab, zum anderen vom Zeitpunkt des Einleitens der immunmodulierenden Therapie. Die *International League Against Epilepsy (ILAE)* unterscheidet bei AE-Patient_innen bezüglich des Verlaufes der Krampfanfälle zwei diagnostische Entitäten, die sowohl in Hinblick auf Therapie und Prognose als auch in Bezug auf soziale Konsequenzen von Relevanz sind: (144)

1.) Durch Autoimmunenkephalitis verursachte akute symptomatische Anfälle

Allgemein treten akut-symptomatische Anfälle im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten Hirnschädigung auf. (145,146) Als Akutphase werden dabei die ersten 6 Monate nach dem Auftreten der Erstsymptome bezeichnet. (130)

Dies ist zumeist bei AE mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene (AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin) der Fall. Die IMT in Kombination mit AET führt in den meisten Fällen zum Sistieren der Anfälle. Mit Remission der AE besteht die Möglichkeit die AET abzusetzen.

2.) Autoimmun-assoziierte Epilepsie

Darunter wird eine Persistenz der epileptischen Anfälle nach der Akutphase der AE verstanden. Ursächlich für die Entwicklung einer Epilepsie sind zum einen irreversible Strukturänderungen des ZNS, zumeist in Form einer uni- oder bilateralen Hippocampussklerose, zum anderen ein Persistieren des inflammatorischen Prozesses nach der Akutphase. (61) Diese Patient_innen weisen meist Antikörper gegen intrazelluläre Antigene auf (GAD65) (61,113,130). Das Ansprechen auf AET und IMT ist vergleichsweise schlechter. (122) Innerhalb der Gruppe mit Oberflächenrezeptor-AK besteht bei anti-GABA_B (29%) Patient_innen im Vergleich zu anti-GABA_A (15%) Patient_innen ein höheres Risiko, eine manifeste Epilepsie zu entwickeln. (61) Darüber hinaus ist die langsame Entwicklung der Erstsymptome möglicherweise mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln einer manifesten Epilepsie assoziiert, was vermutlich auf der damit verbundenen verspäteten

Diagnose und Therapieeinleitung beruht (105). Grundsätzlich sind ein später Therapiebeginn und das Auftreten interiktaler, epilepsietypischer Potentiale im EEG mit der Entwicklung einer Epilepsie verbunden. (130)

	AMPA	GABA _A	GABA _B	Glycin	GAD65
Semiologie , Status epilepticus (SE)	komplex-fokal, SE	Fokal, SE	Generalisiert, SE	fokal mit Bewusstseins-eintrübung, SE	Fokal, SE
Symptomatische Anfälle (SA), Epilepsie (E) *	SA	SA	SA	SA	E

Tabelle 5: Krampfanfälle/Epilepsie nach Antikörperstatus

* dominierende Verlaufsform

1.8 Therapie

Eine Reduktion des AK-Titers ist bei den meisten AE-Patient_innen mit einer Besserung der Symptomatik assoziiert.

Die Grundprinzipien der Behandlung der AE stützen sich daher in erster Linie auf die Entfernung der Autoantikörper und die Eindämmung des inflammatorischen Prozesses. Diesbezüglich kommen immunmodulierende Therapien als First-Line-Therapie und Second-Line-Therapie zur Anwendung. Antikonvulsiva werden als Add-on-Therapie bei Krampfanfällen eingesetzt. (siehe Punkt 1.7) Die Wahl des Therapieverfahrens beruht aktuell vor allem auf retrospektiven Analysen und Empirie. (147,148) Grundsätzlich ist bei den meisten Patient_innen ein gutes Ansprechen auf immunmodulierende Therapie gegeben. (148)

Das unverzügliche Einleiten dieser ist mit einem besseren neurologischen Outcome vergesellschaftet. (108,147-150) In Einzelfällen wird von Remission ohne IMT berichtet, (151,152) jedoch teils mit einer deutlich verzögerten Besserung der Symptomatik. (151) Bei AE-Patient_innen mit Tumorgeschehen ist die unverzügliche Entfernung des Tumors von prognostischem Vorteil. (56)

1.8.1 First-Line Therapie (FLT)

Aktuell besteht noch keine klare Evidenz für die Überlegenheit eines Therapieregimes, von Vorteil ist jedoch ein multimodaler Therapieansatz. (151,153,154)

Meist wird bereits bei Verdacht auf AE mit einer Kortikosteroid-Gabe begonnen, entweder als Monotherapie oder schon initial in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder Plasmapherese/Immunadsorption (PP/IA). (147,151) Initiale Kombinationstherapien sind meist mit einem besseren Outcome assoziiert. (155) Bisher besteht keine klare Evidenz für die Überlegenheit von IVIG oder PP/IA. (93,147) Bei Nichtansprechen oder Kontraindikation der Kortikosteroide wird direkt mit PP/IA begonnen. (155)

Hoch dosiertes Methylprednisolon (HDMP)

Den meisten Patient_innen, welche mit AE- charakteristischer Symptomatik vorstellig werden, wird zunächst 1g Methylprednisolon/Tag für den Verlauf von 3-5 Tagen verabreicht, um eine initiale Inhibierung des inflammatorischen Prozesses, sowie eine Immunsuppression zu erzielen. (93,151,155) Methylprednisolon ist ein synthetisches Kortikosteroid, dessen Wirkung über diverse Mechanismen zum Tragen kommt. Zum einen wird mittels Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX2) die Prostaglandinsynthese inhibiert, zum anderen die Zytokinsynthese durch die Hemmung von Transkriptionsfaktoren eingedämmt. Insbesondere hochdosiertes MP inhibiert zusätzlich T-Lymphozyten. (156)

Das Ansprechen ist dabei bei Patient_innen mit AK gegen AMPA, GABA_A, GABA_B oder Glycin ähnlich.

GAD65-AK sind mit D.m.I assoziiert, daher ist bei jenen Patient_innen im weiteren Verlauf, d.h. nach Vorliegen des AK-Statuses, eine Therapie mit IVIG zu präferieren

(151), da MP die Glukoneogenese stimuliert. (156) Bezüglich weiterer Nebenwirkungen besteht allgemein die Möglichkeit der Entwicklung von Steroid-induzierten psychiatrischen Symptomen (108), sowie erhöhte Infektanfälligkeit und dem Auftreten von Ödemen, Osteoporose und Stammfettsucht. (156)

Plasmapherese/Immunadsorption (PP/IA)

Das Grundprinzip hinter beiden Verfahren besteht in der extrakorporalen Elimination der Autoantikörper (151), welche mittels Zentrifugation oder Filtration durchgeführt wird. (157)

Bei der PP wird das extrahierte Plasma meist durch Albumin, seltener durch Fresh-Frozen-Plasma ersetzt. (154)

Bei der Immunadsorption handelt es sich um eine Sonderform der PP, bei welcher Immunglobulin G selektiv aus dem Plasma entfernt wird. (151) Die IA erlaubt die Reinfusion des patient_inneneigenen Plasmas nach der Entfernung von Immunglobulinen und Immunkomplexen mittels hydrophober Bindung. (154)

Trotz vorhandener Integrität der Blut-Hirn-Schranke und potentiell intrathekalen AK-Synthese erzielt IA eine therapeutisch nützliche Reduktion der AK im Liquor. Dies basiert möglicherweise auf einer AK-Umverteilung nach IA, welche auch die intrathekalen AK inkludiert. (150)

Dogan Onugoren et al. konnten ein gutes Ansprechen auf IA in Kombination mit Kortikosteroiden bei Patient_innen mit OF-AK, nicht jedoch bei Patient_innen mit GAD65- AK aufzeigen. (153)

Die Nebenwirkungen sind meist gering ausgeprägt. (150) Bei Patient_innen mit autonomer Dysfunktion kann sich eine eventuelle Infusions-induzierte Volumenumverteilung problematisch zeigen.

Kontraindiziert ist PP/IA bei Patient_innen mit Pneumonie. (157) Die Überlegenheit einer der beiden Verfahren konnte bisher nicht eindeutig aufgezeigt werden, da IA in wesentlich geringerem Ausmaß verfügbar und die Anzahl der damit therapierten Patient_innen entsprechend geringer ist. (150)

Intravenöses Immunglobulin (IVIG)

Bei IVIG handelt es sich um aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern extrahiertes Immunglobulin G. (151,158) Zum Einsatz kam es ursprünglich vor allem bei Immunmangelsyndromen, dem Kawasaki-Syndrom und dem Guillain-Barré-Syndrom. (158) Der Wirkmechanismus bei der Therapie von AE ist noch nicht vollständig geklärt (157), bis dato wird von einer immunmodulatorischen Wirkung ausgegangen. (158) Diese wird möglicherweise durch Neutralisation von pathologischen Autoantikörpern durch antiidiotypische Antikörper der Spender, Blockade von aktivierenden Fc-Gamma-Rezeptoren und Up-Regulation der inhibierenden Fc-Gamma RIIB, einem Oberflächenprotein, erreicht. (151,157)

Eine Inhibition des inflammatorischen Prozesses wird mittels Blockade des Komplementsystems, der Zytokine und der Leukozytenmigration erzielt. (151)

Die Anwendung von IVIG beruht in erster Linie auf Empirie, dennoch konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie eine signifikante Besserung bei Patient_innen mit LGI1-AK, welche IVIG erhielten, im Gegensatz zur Placebo-Gruppe aufgezeigt werden. (159)

Als FLT bei AE wird IVIG mit einer Dosierung von jeweils 2g/kg für insgesamt 5 Tage infundiert. (151,155) Vor Therapiebeginn muss ein selektiver IgA-Mangel ausgeschlossen werden, da es diesbezüglich zu anaphylaktischen Reaktionen kommen kann.

IVIG kann das Risiko thrombotischer Ereignisse erhöhen, daher ist bei Patient_innen mit entsprechend vorbekannten Risikofaktoren Vorsicht geboten. Im Rahmen der AE ist dabei vor allem an Diabetes mellitus (GAD65-AK) und eventuelle Immobilisation zu denken. Das Thromboserisiko kann durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit gesenkt werden. (158)

1.8.2 Second-Line Therapie (SLT)

Bei Nicht-Ansprechen bzw. nicht ausreichendem Ansprechen der FLT wird die SLT eingeleitet. Wie lange nach Erstgabe der FLT abgewartet wird bis die SLT initiiert wird, hängt von der klinischen Situation des_r Patient_innen ab. Einige Autoren beschreiben einen Abstand von bis zu 14-21 Tagen. (93,147) Grundsätzlich ist eine möglichst zeitige Initiierung der SLT nach Nicht-Ansprechen auf FLT mit einem besseren Outcome der

Patient_innen vergesellschaftet. (63) Rituximab und Cyclophosphamid können bei schwerwiegenden Verläufen kombiniert werden. (147)

Rituximab (RTX)

Rituximab ist ein partiell humanisierter (70% human, 30% murin) (160), monoklonaler Antikörper, welcher an das von B-Lymphozyten exprimierte Oberflächenglycoprotein CD20 bindet und folglich die Depletion der kurzlebigen, nicht jedoch der langlebigen B-Lymphozyten verursacht. (151) Durch Zell-mediierte und Komplement-mediierte Vorgänge wird die Apoptose von naiven- und Gedächtnis-Plasmazellen induziert. (161) Ursprünglich kam Rituximab bei B-Zell Lymphomen zur Anwendung. (162) Bei Autoimmunenzephalitiden wird RTX als Off-Label Therapie eingesetzt. (161) Um infusionsinduzierten Reaktionen vorzubeugen, werden die Patient_innen mit einem Analgetikum/Antipyretikum, einem Antihistaminikum und einem Glucokortikoid prämediziert. (163)

Nach Induktion wird im weiteren Verlauf 1g RTX i.v. in 6-Monats-Abständen verabreicht. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem/der individuellen Patienten_in.

Die im Plasma zirkulierenden B-Zellen werden für 6-8 Monate auf eine nicht detektierbare Anzahl reduziert. (151)

Als eventuelle Nebenwirkungen/Komplikationen der Infusion sind das Zytokinfreisetzungssyndrom, die Reaktivierung von chronischen Virusinfektionen und die progressive multifokale Leukenzephalopathie beschrieben. (151,163) Relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind aktuell nicht bekannt. (163)

Eine von Nepal et al. durchgeführte Metaanalyse, welche 277 AE-Patient_innen mit Rituximab als SLT inkludierte, konnte einen mRS-Wert von ≤ 2 bei 71,8% der Patient_innen bei der jeweils letzten Follow-up Untersuchung feststellen. (161)

Lee et al. konnten Rituximab als effektive und sichere Therapieoption bei AE-Patient_innen, unabhängig vom AK-Status, nachweisen. Daher wird der Einsatz von RTX bereits als FLT diskutiert. (164)

Cyclophosphamid (CP)

Cyclophosphamid gehört zu den alkylierenden Zytostatika und kommt in der Onkologie zur Therapie diverser Malignome, beispielsweise dem Non-Hodgkin-Lymphom, dem Ewing-Sarkom und Leukämien, sowie bei schwerwiegenden rheumatologischen und renalen Erkrankungen zum Einsatz. (151,160) Zur Behandlung von AE wird CP ebenfalls als Off-Label-Therapie gehandhabt. (151)

Der Wirkmechanismus beruht auf der durch Guanin-Alkylierung resultierenden Bildung von DNA-Crosslinks und folglich der Hemmung der Zellproliferation von B- und T-Lymphozyten. (151,157)

Das Spektrum der gravierenden Nebenwirkungen (Myelosuppression, schwerwiegende Infektionen, Urotoxizität etc.) ist vergleichsweise mit Rituximab aufgrund der Toxizität des CP gegenüber jeglicher Zellart (160) weitaus größer, daher wird RTX im Rahmen der SLT bei AE zumeist präferiert. (151) Prophylaktisch werden vor der CP Gabe ein Antiemetikum, sowie *Mesna* als Zytoprotektor und intravenöse Flüssigkeit verabreicht. (157)

Als Vorteile des CP werden von Shin et al. die direkte Lymphozytensuppression, die größere klinische Erfahrung in der Verwendung und die vergleichsweise günstigeren Kosten beschrieben. (151) Zudem konnte bei CP ZNS-Gängigkeit nachgewiesen werden. (165)

Mycophenolat-Mofetil (MM)

MM ist ein Medikament, welches vor allem nach Organtransplantationen als Immunsuppressivum zum Einsatz kommt. Als Off-Label-Therapie wird es auch bei zahlreichen immunologischen Erkrankungen verwendet. (166)

Der aktive Metabolit des Prodrug MM ist Mycophenolsäure. (167) Durch Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase wird die Purin-de-novo-Synthese inhibiert. Dadurch hat MM eine selektive antiproliferative Wirkung auf T- und B-Lymphozyten und blockiert somit die Antikörpersynthese. (151,166)

Bezüglich der Nebenwirkungen ist MM CP überlegen. (151) Bekannt sind dabei vor allem gastrointestinale NW, sowie Leukopenie und Anämie. (166)

Azathioprin (AZA)

Azathioprin inhibiert, nachdem es im Körper zu 6-Mercaptopurin metabolisiert wurde, als Nucleosidanalogue durch Suppression der DNA/RNA-Synthese die Immunreaktion des Körpers. Zusätzlich kommt es zu einer Unterdrückung der Monozytenfunktion. (157) Für die Therapie der AE ist ein Off-Label-Einsatz von AZA möglich. Dabei wird initial eine Dosis von 1-1,5 mg/kg/Tag bis zu der Zieldosis von 2-3 mg/kg/Tag verabreicht. (151) Nach oraler Gabe ist mit einer 90%igen Bioverfügbarkeit zu rechnen, der Wirkungseintritt erfolgt nach 4-6 Wochen.

Aufgrund der als Nebenwirkungen bekannten Leukopenie, Anämie und Thrombopenie sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

Kontraindiziert ist AZA nach Impfungen mit Lebendimpfstoffen, Niereninsuffizienz und bei stillenden Müttern. (157)

Methotrexat (MTX)

Bei Nichtansprechen auf Second-Line Therapieoptionen wird in Einzelfällen von einer erfolgreichen Therapie mit der intrathekalen Gabe von MTX bei anti-NMDA-Enzephalitiden, meist in Assoziation mit einem Teratom, berichtet. (167-169) Dabei werden 10 mg MTX 1x wöchentlich über den Verlauf von 4 Wochen intrathekal injiziert. Zusätzlich wird Methylprednisolon i.v. verabreicht. (167)

Das Folsäurederivat MTX hemmt mittels Inhibition der Dihydrofolat-Reduktase die Synthese der Tetrafolat, welche essentiell für die Übertragung von Methylgruppen zur Erzeugung von Purinbasen ist. In Folge wird die DNA/RNA-Synthese gehemmt und eine Reduktion der Lymphozyten erreicht. (23) B-Zellen zeigen sich dabei empfindlicher als T-Zellen, daher wird vor allem eine Reduktion der AK-Synthese induziert. In niedriger Dosierung ist vorrangig eine antiinflammatorische und immunmodulierende Wirkung zu verzeichnen. Bei Patient_innen mit intakter BHS und intrathekalen AK-Synthese stellt intrathekal appliziertes MTX eine Therapieoption bei weiter bestehender Therapieresistenz nach RTX-Gabe dar.

Im Rahmen der AE-Therapie mit MTX sind meist keine neurotoxischen Nebenwirkungen zu erheben. (167,169) Grundsätzlich sind als Nebenwirkungen einer MTX Therapie vor

allem gastrointestinale Beschwerden, sowie Kopfschmerzen und Leber- sowie Nierentoxizität bekannt. (170)

1.8.3 Therapiemöglichkeiten bei refraktären Autoimmunenzephalitiden

Bei ca. 20-50% der Patient_innen ist ein unzureichendes Ansprechen auf Second-Line Therapie festzustellen (151,171,172). Mögliche Ursachen liegen bei den langlebigen Plasmazellen, welche therapierefraktär zur SLT sind und nach der Akutphase in so genannten Plasmazellnischen, wie dem Knochenmark, oder intrathekal verbleiben können. (151,171) Mögliche Therapiealternativen sind zurzeit in Studie:

Bortezomib

Bortezomib inhibiert zelluläre Proteinkomplexe, sogenannte Proteasome, daher ist die Wirksamkeit bei Plasmazellen, deren Proteinsyntheseaktivität entsprechend hoch ist, besonders gut.

Aktuell (2021) wird die Effektivität von Bortezomib bei Patient_innen mit schweren AE-Verläufen ($mRS \geq 3$) und Rituximab-Vorbehandlung in der Generate-Boost-Studie getestet. Bisher kam Bortezomib zur Anwendung, wenn mit Rituximab eine nur unzureichende B-Zell-Depletion erreicht werden konnte. (171)

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein Interleukin-6-Antikörper, welcher bei AE-Patient_innen, die auf FLT, sowie SLT mit RTX nicht ansprechen, eine mögliche Therapiealternative darstellt. (172) Lee et al. konnten eine signifikante Besserung des mRS-Scores bei Patient_innen, welche ein ungenügendes Ansprechen auf RTX zeigten, nach Tocilizumabtherapie im Vergleich zu einer neuerlichen RTX-Therapie aufzeigen. (173) Jaafar et al. präsentierten einen therapieresistenten Patienten mit GAD65-AK, welcher eine deutliche und andauernde Besserung der Symptomatik nach Tocilizumab-Therapie zeigte. (174)

Interleukin 2 (IL2)

IL2 ist essentiell für die Funktion regulatorischer T-Zellen, welche eine zentrale Rolle in der Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe spielen. Während hochdosiertes IL2 eine vielversprechende Therapieoption in der Onkologie darstellt, kann bei refraktären AE niedrig dosiertes IL2 verwendet werden. Lim et al. konnten bei 6/10 Patient_innen eine Besserung des mRS-Scores unter vertretbaren NW nach IL2-Therapie aufzeigen. (148)

Elektrokonvulsionstherapie

Beim Nicht-Ansprechen jeglicher IMT kann eine Elektrokonvulsionstherapie (EKT) eine Besserung insbesondere bei Patient_innen mit NMDA-AK ermöglichen. (108,175) Der therapeutische Effekt liegt möglicherweise in der Up-Regulation von NMDA-Rezeptoren, welcher im Tiermodell aufgezeigt werden konnte. (108)

		Wirkmechanismus	Regime	Nebenwirkungen
F I R S T L I N E	Hochdosiertes Methylprednisolon	Hemmung der Zytokin-, sowie Prostaglandinsynthese und der T-Lymphozyten	1g/t für 3-5 Tage	Erhöhte Infektanfälligkeit, Ödeme, Osteoporose, Stammfettsucht, Psychiatrische Symptome
	Plasmapherese	AK-Extraktion	1x Gabe jeden 2. Tag, insgesamt 5-7 Zyklen	Vegetative Symptome
	Immunadsorption	Selective IgG-Extraktion aus dem Plasma	1x Gabe jeden 2. Tag, insgesamt 5-7 Zyklen	Vegetative Symptome
	Intravenöse Immunglobuline	Neutralisiert Auto-AK, Antiinflammatorisch	2g/kg für 5 Tage	Anaphylaxie bei IgA-Mangel, erhöhtes Risiko thrombotischer Ereignisse
S E C O N D L I N E	Rituximab	B-Zell- Depletion	Nach Induktion 1g i.v. alle 6 Monate	Reaktivierung chronischer Virusinfektionen, progressiver multifokaler Leukenzephalopathie
	Cyclophosphamid	Inhibiert B- und T-Zell Proliferation	750 mg/m ² 1xM für 3-6 Monate	Myelosuppression, schwerwiegende Infektionen, Urotoxizität
	Mycophenolat-Mofetil	selektive antiproliferative Wirkung auf T- und B-Lymphozyten	Initial 500 mg 2xt, Zieldosis 1000 mg 2xd p.o.	gastrointestinale NW, Leukopenie, Anämie
	Azathioprin	Suppression DNA/RNA-Synthese, Inhibition d. Immunreaktion	Initial 1-1,5 mg/kg/t, Zieldosis 2-3 mg/kg/d	Leukopenie, Anämie, Thrombopenie
	Methotrexat	Hemmt Purinsynthese, v.a. antiinflammatorisch und immumodulierend in niedriger Dosierung	Intrathekal 10 mg/ 1xw für 4 Wochen	gastrointestinale NW, Cephalaea, Leber- und Nierentoxizität

Tabelle 6: Therapie. i.v.- intravenös, p.o.- peroral, t- täglich, w-wöchentlich

2 Ergebnisse

Teil 1

2.1.1 Material und Methoden

Es wurden Daten aus einem seit 2016 fortlaufend geführten, prospektiven Register von insgesamt 116 Patient_innen mit diagnostizierter Autoimmunenzephalitis aus 5 Zentren in Österreich und einem Zentrum in Slowenien extrahiert. Mit den Daten dieses Registers wurde von Seifert-Held et al. die Arbeit *Functional Recovery in Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Study* publiziert. Dabei wurden Patient_innen nach Antikörperstatus in Gruppe 1 mit NMDA-AK, Gruppe 2 mit LGI1-AK oder CASPR2-AK und Gruppe 3 mit seltenen AK unterteilt. (176) Für diese Diplomarbeit wurden Patient_innen mit NMDA-, LGI1-, CASPR2-Antikörpern exkludiert und ausschließlich Patient_innen der Gruppe 3 einbezogen, wobei ausgehend vom Patient_innenkollektiv des Papers noch 3 zusätzliche Patient_innen (1x GABA_B, 2x GAD65) inkludiert wurden.

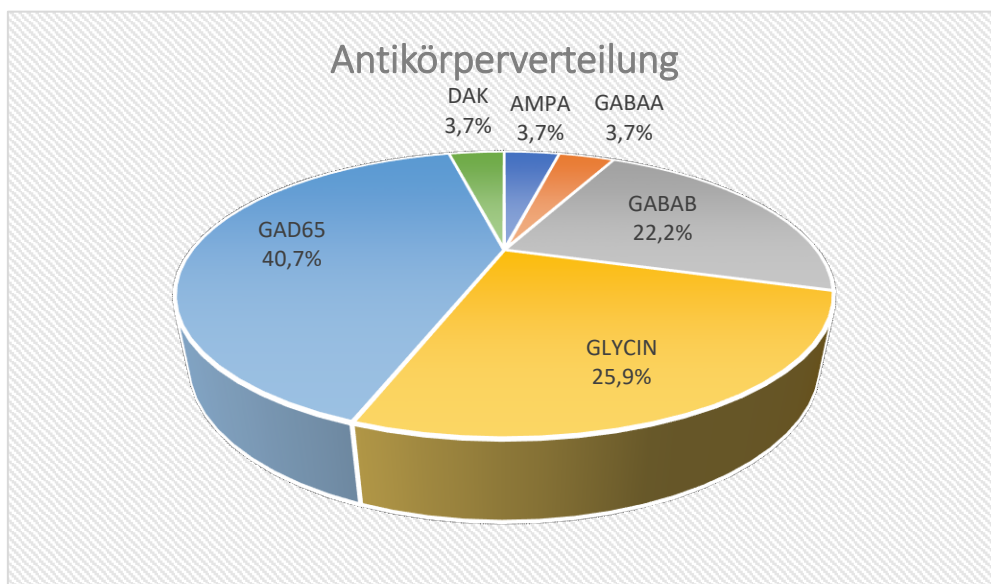
2.1.2 Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- Diagnostizierte Autoimmunenzephalitis mit Antikörper gegen den α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor (AMPA), Gamma-Aminobuttersäure A-Rezeptor (GABA_A), Gamma-Aminobuttersäure B-Rezeptor (GABA_B) oder Glycin-Rezeptor und/oder Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase 65 (GAD65). Die Diagnose AE wurde anhand der klinischen Symptomatik, sowie des positiven Antikörperstatus im Serum und/oder Liquor gestellt.

Innerhalb der insgesamt 27 erfassten Patient_innen wurde 1 Patient mit AMPA-Antikörpern, 1 Patientin mit GABA_A-Antikörpern, 6 Patient_innen mit GABA_B-Antikörpern, 7 Patient_innen mit Glycin-Antikörpern, 11 Patient_innen mit GAD65-Antikörpern, sowie 1 Patientin mit GABA_B- und GAD65-Antikörpern erfasst. (Graphik B) Die Patient_innen wurden bezüglich ihres Antikörperstatus in die Gruppen ‚GABA_B‘, ‚Glycin‘ und ‚GAD65‘ eingeteilt.

Da bei den Antikörpern gegen den AMPA-Rezeptor und GABA_A-Rezeptor, sowie bei den doppelten Antikörpern gegen den GABA_B- und GAD65-Rezeptor (*im Folgenden als DAK bezeichnet*) nur jeweils ein_e Patient_in vorhanden war, wurden diese_r in die statistische Analyse nicht inkludiert, sondern separat beschrieben.

Es wurden Daten bezüglich der Symptomatik, mit besonderem Augenmerk auf die Krampfanfälle, Labor- sowie MRT-, und EEG-Befunde, Therapie, Intensivpflichtigkeit und Tumordiagnostik erhoben. Eine Verlaufsuntersuchung wurde nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt, wobei jeweils der mRS-Score zur Beurteilung des Gesamtzustandes des_r Patient_in verwendet wurde. Die genaue Aufschlüsselung der erhobenen Merkmale befindet sich in *Tabelle 7*. Die Einzeldaten der Patient_innen werden in den *Anhängen 1-9* angeführt.



Graphik B: Prozentuelle Verteilung des Antikörperstatus. DAK- doppelte Antikörper (GABA_B+GAD65)

2.1.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Statistik-Software Programm *SPSS* verwendet. Mittels deskriptiver Statistik wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Daten mit metrischem oder ordinalem Skalenniveau berechnet, das Vorliegen der

Normalverteilung geprüft und mit Histogrammen, Boxplots und Streudiagrammen graphisch dargestellt.

Mit Durchführung der induktiven Statistik wurden Unterschiede bezüglich der Merkmale aus *Tabelle 7* zwischen den Gruppen ‚GABA_B‘, ‚Glycin‘ und ‚GAD65‘ ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden dabei mittels Chi-Quadrat-Test und metrisch oder ordinalskalierte Daten mittels One-way Anova-Test verglichen. Zur Post-hoc-Analyse wurde der Tukey-Test herangezogen.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert <0,05 gewertet.

Demographie	Symptomatik	Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Alter (Mittelwert) • Anteil Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> • mRS vor ES (Median) • Prodromalsymptome • Limbische Symptome • Extralimbische Symptome • Bewegungsstörungen • T1-Kriterien • T2-Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: FLT, SLT, AET • FU3: FLT, SLT, AET • FU6: FLT, SLT, AET • FU12: FLT, SLT, AET
Tumor	Diagnostik	Epilepsie
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor vorhanden • Pulmonale Neoplasie • Tage ES - Tumordiagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Tage ES – Diagnose (Mittelwert) • MRT- Hyperintensitäten in der T2/FLAIR-Gewichtung • andere Autoimmunerkrankung vorhanden 	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfall • Symptomatische Anfälle • Epilepsie • EEG- Epilepsietypische Potentiale vorhanden

ICU	Labor-Befunde/ AK	Follow-Up
<ul style="list-style-type: none"> • ICU-Aufenthalt 	<ul style="list-style-type: none"> • Liquor: • AK • Zellzahl (Mittelwert) • Pleozytose (>5 Zellen/μl) • Gesamteiweiß (Mittelwert) • Gesamteiweiß erhöht • IgM-Index (Mittelwert) • IgM-Index erhöht • IgG-Index (Mittelwert) • IgG-Index erhöht • Oligoklonale Banden vorhanden • Serum: • AK im Serum • Hyponatriämie <p>Antikörper in Serum und Liquor</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FU3 • mRS (Median) • mRS Recoverd • FU6 • mRS (Median) • mRS Recoverd • FU12 • mRS (Median) • mRS Recoverd

Tabelle 7: erhobene Daten des Patient_innenregisters. ES- Erstsymptome, mRS- Modified Rankin Scale, AK-Antikörper, FU3-Follow-up nach 3 Monaten, FU6-Follow-up nach 6 Monaten FU12-Follow-up nach 12 Monaten, FLT- First-Line Therapie, SLT- Second-Line Therapie, AET- Antiepileptische Therapie

2.1.4 Demographie

Bei den insgesamt 27 Patient_innen überwog der Frauenanteil mit 55,6%. Zwischen den drei AK-Gruppen bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Der größte Prozentsatz an Frauen war bei der Gruppe GAD65 mit 63,6% zu finden. Der Patient mit AMPA-AK war männlich, die Patientinnen mit GABA_A und DAK waren jeweils weiblich.

Die Gruppe GABA_B war mit einem Durchschnittsalter von 68,2 Jahren signifikant älter. Die Altersreichweite lag bei der Gruppe GABA_B bei 59-76 Jahren, bei der Gruppe Glycin

bei 36-52 Jahren und bei der Gruppe GAD65 bei 18-78 Jahren. Der Patient mit AMPA-AK war 32 Jahre alt, die Patientinnen mit GABA_A und DAK waren jeweils 50 und 32 Jahre alt.

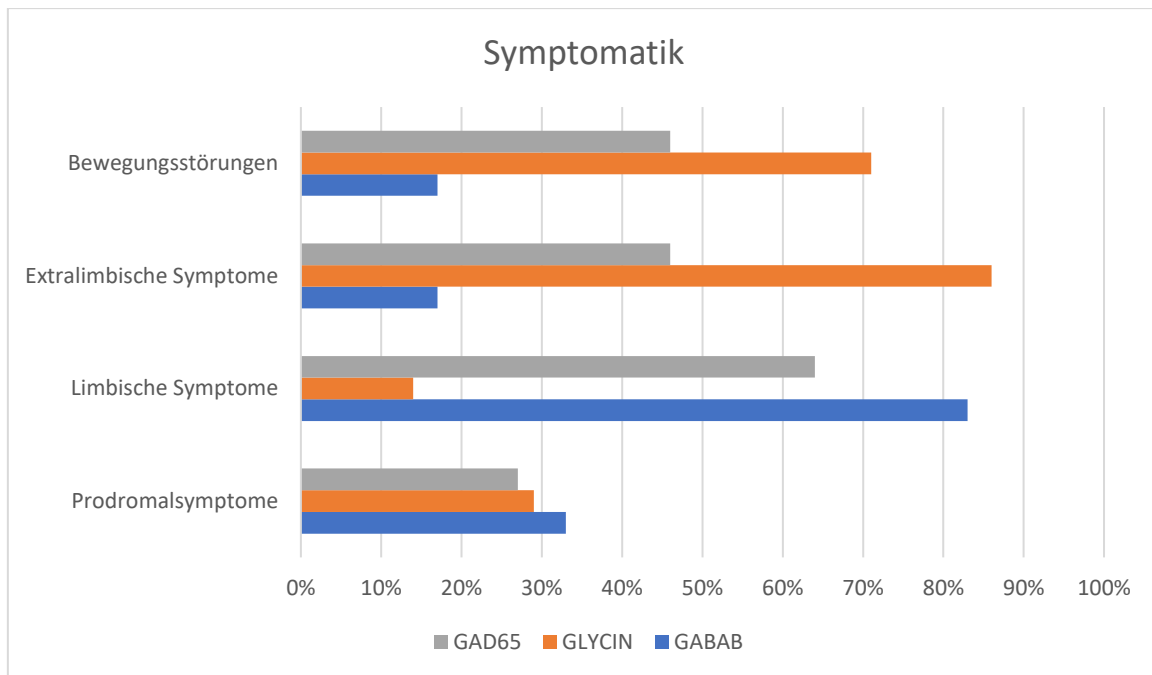
2.1.5 Symptomatik

20 (74,1%) Patient_innen wiesen vor dem Auftreten der Erstsymptome einen mRS (Tabelle 9) 0 auf. 6 (22,2%) Patient_innen (1AMPA, 3 GABA_B, 1 GAD65, 1 DAK) hatten einen mRS 1. Ein Patient mit GABA_B-AK hatte einen mRS 3.

Die durchschnittliche Anzahl der Tage vom Auftreten der Erstsymptome bis zur Diagnose AE ist in Tabelle 9 dargestellt. Am schnellsten (2 Tage) wurde die Diagnose bei der Patientin mit GABA_A-AK gestellt. Am längsten (3,7 Jahre) dauerte die Diagnose bei einer Patientin mit GAD65-AK.

Prodromalsymptome waren in allen Gruppen zu etwa gleicher Verteilung vorhanden. Als limbische Symptomatik (LiS) wurden Vigilanzstörungen, kognitive Einschränkungen, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen und Krampfanfälle klassifiziert. Als extralimbische Symptome (ELiS) wurden Myoklonien, Dyskinesien, Automatismen, Paresen, Ataxie, Gangstörungen, Dysarthrie, Dysphagie, Nystagmus und Sensibilitätsstörungen kategorisiert. Als Bewegungsstörungen wurden Dyskinesien, Paresen, Myoklonien, Ataxie und Gangstörungen gewertet. LiS traten signifikant häufiger bei Patient_innen mit GABA_B-AK auf, während ELiS, sowie Bewegungsstörungen vor allem bei Patient_innen mit Glycin-AK vorkamen. Bei 2 Patientinnen mit Glycin-AK traten ein Siff-Person-Syndrom (SPS) und ein Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS) auf.

Aufgrund dieser Verteilung der Symptomatik erfüllten Patient_innen mit GABA_B-AK signifikant häufiger die G2-Kriterien.



Graphik C: Ergebnisse Register, Symptomatik

2.1.6 Antikörperstatus und Laborbefund

Das Serum von allen Patient_innen wurde auf AK getestet. Der Liquor der Gruppen GABA_B und GAD65, sowie der 3 Einzelpatient_innen mit AMPA-AK, GABA_A-AK und DAK wurde ebenfalls auf AK getestet. Der Liquor der Gruppe Glycin wurde bei 3/7 (42,9%) Patient_innen auf AK getestet. Trotz des nicht vorhandenen Liquorstatus bei 4 Patient_innen mit Glycin-AK, war erhebbar, dass Glycin-AK seltener im Liquor vorkommen. *Tabelle 8* zeigt weiters den Liquorbasisbefund, der keine signifikanten Unterschiede zwischen den AK-Gruppen erkennen lässt.

Eine Hyponatriämie (Serumnatrium <135 mmol/L) fand sich ausschließlich bei Patient_innen mit GABA_B-AK. Bei einem dieser Patienten wurde ein Zusammenhang der Hyponatriämie mit einem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) diagnostiziert.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
AK im Serum	5 (83,3)	3 (100)	11 (100)	0,293
AK im Liquor	6 (100)	1 (16,7)	8 (80)	0,05
AK in Serum + Liquor	5 (83,3)	1 (33,3)	8 (80)	0,0222
Zellzahl Liquor (Mittelwert)	5,5	16,7	12,1	0,573
Pleozytose Liquor	3 (50)	2 (33,3)	3 (30)	0.711
Gesamteiweiß Liquor (Mittelwert)	61,5	31,8	86,6	0,629
Gesamteiweiß↑ Liquor	3 (50)	1 (16,7)	5 (50)	0,367
IgM-Index Liquor (Mittelwert)	1,0	0,372	0,488	0,557
IgM↑ Liquor	2 (50)	2 (40)	5 (55,6)	0,856
IgG-Index Liquor (Mittelwert)	0,508	1,033	1,686	0,454
IgG↑ Liquor	0 (0)	0 (0)	2 (22,2)	0,2
OKB Liquor	1 (33,3)	2 (33,3)	4 (50)	0,784

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
Natrium↓ Serum	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0,01

Tabelle 8: Ergebnisse Register, Antikörperstatus und Liquorbefund. AK- Antikörper, OKB- Oligoklonale Banden, ↑ - erhöht, ↓ - erniedrigt, Gesamteiweiß Liquor erhöht: >0,45 g/L, Pleozytose Liquor: >5 Zellen/μl, Serumnatrium erniedrigt: <135 mmol/L

2.1.7 Magnetresonanztomographie

Eine MRT-Untersuchung wurde bei 26 Patient_innen (96,3%) durchgeführt. Unilaterale Hyperintensitäten im T2/FLAIR-gewichteten MRT traten bei insgesamt 4 Patient_innen (1 AMPA, 1 GABA_B, 2 GAD65) auf. Ebenfalls 4 Patient_innen (1 GABA_A, 2 GABA_B, 1 GAD65) wiesen bilaterale Hyperintensitäten im T2/FLAIR-gewichteten MRT auf. Bei keinem der Patient_innen mit Glycin-AK waren Enzephalitis-typische MRT-Veränderungen darstellbar.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
Alter (Mittelwert)	68,2	46,6	49,3	0,038
Frauen	2 (33,3)	4 (57,1)	7 (63,6)	0,479
Tage ES/Diagnose (Mittelwert)	197	99	297	0,645
mRS vor ES (Median)	1	0	0	0,08

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
Prodromal S.	2 (33,3)	2 (28,6)	3 (27,3)	0,965
Limbische S.	5 (83,3)	1 (14,3)	7 (63,6)	0,031
Extralimbische S.	1 (16,7)	6 (85,7)	5 (45,5)	0,042
Bewegungs- störung	1 (16,7)	5 (71,4)	5 (45,5)	0,142
G2-Kriterien	5 (83,3)	1 (16,7)	2 (20)	0,019
G1-Kriterien	3 (50)	0 (0)	3 (27,3)	0,113
MRT Hyperintensitäten	3 (50)	0 (0)	3 (27,3)	0,142

Tabelle 9: Ergebnisse Register, Demographie, Symptomatik und MRT. ES-Erstsymptome, G1-Kriterien- Kriterien nach Graus et al. für eine limbische Enzephalitis (2), G2-Kriterien- Kriterien nach Graus et al. für eine mögliche Autoimmunenzephalitis (2), S.- Symptome

2.1.8 Intensivstation

Insgesamt wurden 7 Patient_innen (25%) (3 GABA_B, 1 Glycin, 3 GAD65) intensivpflichtig (*Tabelle 10*). Die durchschnittliche Anzahl der Tage auf der Intensivstation betrug 80,3 Tage. Der Median des Glasgow-Coma-Scale (GCS)-Wertes betrug 14 (leichte Beeinträchtigung), den niedrigsten Wert (GCS=8, schwere Beeinträchtigung) hatte ein Patient mit GABA_B-AK. Der Median des Glasgow-Outcome-Scale (GOS)-Wertes bei Entlassung betrug 4 (mäßige Beeinträchtigung).

3 Patient_innen (2 GABA_B, 1 Glycin) wurden respiratorisch insuffizient und beatmungspflichtig. 1 Patient (GABA_B) wurde 34 Tage nach Entlassung von der

Intensivstation ein zweites Mal intensivpflichtig. 1 Patient (GABA_B) verstarb 134 Tage nach dem Auftreten der Erstsymptome an malignen Rhythmusstörungen.

Keiner der Patient_innen mit AMPA, GABA_A oder DAK wurde intensivpflichtig.

2.1.9 Tumorerkrankungen

Insgesamt war bei 11 Patient_innen (1 GABA_A, 5 GABA_B, 1 Glycin, 3 GAD65, 1 DAK) ein Tumor nachweisbar. Der Anteil der Patient_innen mit GABA_B-AK war dabei signifikant höher. Im Rahmen der Tumorerkrankungen traten bei Patient_innen mit GABA_B-AK signifikant öfter pulmonale Neoplasien auf, bei 2 Patienten wurde ein kleinzelliges Lungenkarzinom, bei einer Patientin eine nicht näher definierte bronchiale Neoplasie diagnostiziert. Bei den übrigen 2 Patienten mit GABA_B-AK wurde eine intraepitheliale Neoplasie des Colons und eine Mehrspeicherung der paraaortalen Lymphknoten, vermutlich in Zusammenhang mit einer Prostataerkrankung, festgestellt. Von den 7 Patient_innen mit Glycin-AK wurde bei einer Patientin ein HER2-negatives Mammakarzinom diagnostiziert. Bei 3 Patientinnen mit GAD65-AK (27,3%) wurde eine onkologische Erkrankung festgestellt. Dabei handelte es sich um ein kleinzelliges Lungenkarzinom, ein B-Zell-Karzinom und ein Colonadenom. Bei der Patientin mit doppelten AK wurde ein Lungenkarzinom diagnostiziert.

Bei der Patientin mit GABA_A-AK ließ sich ein für diesen AK charakteristisches Thymom feststellen. Der Patient mit AMPA-AK war tumorfrei.

10 Patient_innen mit Tumorerkrankung wurden primär aufgrund ihrer neurologischen Symptomatik vorstellig. Die durchschnittliche Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der neurologischen Erstsymptome und der Diagnose des Tumors betrug 52,2 Tage. Bei einer Patientin (GABA_A) wurde der Tumor (Thymom) 1,4 Jahre vor dem Auftreten der neurologischen Symptome diagnostiziert.

Onkologische Therapie: Bei 7 (63,6%) Patient_innen mit einer Tumorerkrankung waren Informationen bezüglich der onkologischen Therapie zugänglich. Das Thymom der Patientin mit GABA_A-AK wurde operativ entfernt. Die Patienten mit pulmonalen Neoplasien und GABA_B-AK wurden chemotherapeutisch und mittels Radiatio behandelt. Die Patientin mit dem Mammakarzinom und Glycin-AK wurde sowohl operativ, als auch

chemotherapeutisch und mittels Radiatio therapiert. Von der Gruppe GAD65 wurde das Colonadenom operativ entfernt, die Patienten mit B-Zell Lymphom und pulmonaler Neoplasie wurden jeweils chemotherapeutisch behandelt.

2.1.10 Zusätzliche Autoimmunerkrankungen

Bei insgesamt 8 (29,6%) Patient_innen wurde zusätzlich zur AE eine weitere Autoimmunerkrankung diagnostiziert (1 GABA_A, 2 GABA_B, 1 Glycin, 4 GAD65, *Tabelle 10*). Diabetes mellitus Typ I kam ausschließlich bei Patient_innen mit GAD65-AK vor (3, 27,3%). Bei einer weiteren Patientin mit GAD65-AK wurde eine Thyreopathie festgestellt.

Bei der Gruppe der Glycin-AK gab es einen Patienten mit einer transversen Myelitis. Bei der Gruppe GABA_B wurde bei einem Patienten SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) und Vitiligo diagnostiziert, bei einem weiteren Patienten Psoriasis vulgaris. Bei der Patientin mit GABA_A-AK wurde Myasthenia gravis festgestellt.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
ICU	3 (50)	1 (14,3)	3 (27,3)	0,362
Tumor	5 (83,3)	1 (14,3)	3 (27,3)	0,024
Pulmonale Neoplasie	3 (50)	0 (0)	1 (9,1)	0,036
Tage ES/ Tumordiagnose (Mittelwert)	48	34	71	0,754
Andere Autoimmunerkrankung	2 (33,3)	1 (14,3)	4 (36,4)	0,584

Tabelle 10: Ergebnisse Register, ICU, Tumorerkrankungen, zusätzliche Autoimmunerkrankungen. ICU- Intensive Care Unit, ES- Erstsymptome

2.1.11 Krampfanfälle/Epilepsie

Insgesamt traten Krampfanfälle bei 9 Patienten_innen, davon einer mit AK gegen GABA_A, 3 mit AK gegen GABA_B, 4 mit AK gegen GAD65 und einer mit doppelten AK gegen GABA_B und GAD65 (DAK) auf. Als symptomatische Anfälle wurden Krampfanfälle, welche im Rahmen der Akutphase der AE auftraten, gewertet. Diese kamen signifikant häufiger bei Patient_innen mit Oberflächenantikörpern (1 GABA_A, 3 GABA_B), gegenüber einem Patienten mit intrazellulären AK (GAD65) vor. Als Entwicklung einer manifesten Epilepsie wurden Krampfanfälle, welche nach der Akutphase persistieren, gewertet. Eine Epilepsie kam ausschließlich bei Patient_innen mit GAD65-AK vor.

EEG: Von den insgesamt 9 Patient_innen mit Krampfanfällen zeigten sich bei 6 Patient_innen (66,7%) (2 GABA_B, 4 GAD65) epilepsietypische Potentiale im EEG. Eine Patientin (Glycin) hatte epilepsietypische Potentiale im EEG ohne das Auftreten eines Krampfanfalles.

Anfallssemiologie: Ein Patient (GABA_B) verstarb vor dem Zeitpunkt des FU3. Von den 8 Patient_innen mit Krampfanfällen hatten 6 Patienten_innen (75%) (1GABA_A, 2 GABA_B, 2GAD65, 1 DAK) generalisierte Anfälle, davon 4 zusätzlich fokale Anfälle (50%) (1GABA_A, 1 GABA_B, 2 GAD65). Ein Patient (12,5%) (GAD65) hatte ausschließlich fokale Anfälle. Bei einer Patientin (12,5%) (GAD65) traten komplexfokale Anfälle auf.

Status epilepticus: 3 Patienten_innen (37,5%) (1 GABA_B, 1 GAD65 1 DAK) hatten einen Status epilepticus.

Verlauf: Bei 6 (75%) (1GABA_A, 1 GABA_B, 4 GAD65) Patienten_innen persistierten die KA nach Einleiten der AET. Bei 2 Patientinnen (25%) (1 GABA_A, 1 GABA_B) konnte erhoben werden, dass ein Absetzen der AET im weiteren Verlauf möglich war.

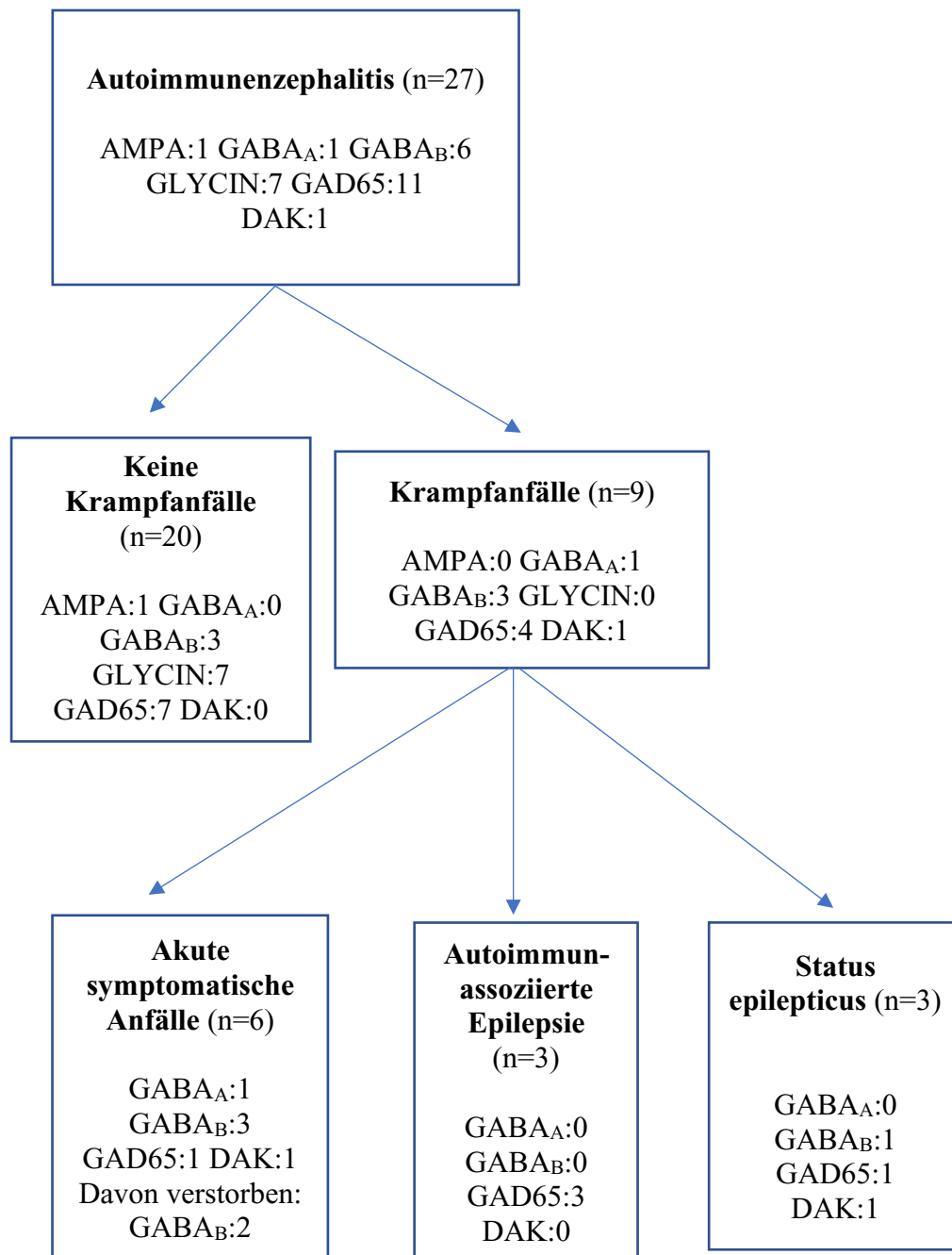
Die Einteilung der KA in symptomatische Anfälle und Epilepsie ist in *Graphik D* dargestellt.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
Krampfanfall	3 (50)	0 (0)	4 (36,4)	0,110
Symptomatische Anfälle	3 (100)		1 (25)	0,047
Epilepsie	0 (0)		3 (75)	0,047
ETP (EEG)	2 (33,3)	1 (25)	4 (44,4)	0,780

Tabelle 11/A: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie, ETP- epilepsietypische Potentiale im Elektroenzephalogramm bei Patient_innen mit GABA_B-, Glycin- und GAD65-AK

n (%)	AMPA n=1	GABA _A n=1	DAK n=1
Krampfanfall	-	Ja	Ja
Symptomatische Anfälle	-	Ja	Ja
Epilepsie	-	Nein	Nein
ETP (EEG)	-	Nein	Nein

Tabelle 11/B: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie bei Patient_innen mit AMPA-, GABA_A- und DAK, DAK- doppelte Antikörper (GABA_B + GAD65), ETP- epilepsietypische Potentiale im EEG



Graphik D: Ergebnisse Register, Krampfanfall/Epilepsie, DAK- doppelte Antikörper (GABA_B + GAD65)

2.1.12 Therapie

Bei der immunmodulierenden Therapie der AE wurde zwischen First-Line-Therapie (FLT) und Second-Line-Therapie (SLT) unterschieden. Die FLT beinhaltete hochdosierte intravenöse Kortikosteroide, orale Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline, Immunadsorption und/oder Plasmapherese. Als SLT wurde Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und/oder Cyclophosphamid klassifiziert. Als antiepileptische Therapie (AET) wurden Levetiracetam, Lacosamid, Valproinsäure, Perampanel, Phenytoin und/oder Lorazepam eingesetzt.

In *Tabelle 12/A* wird die jeweilige Anzahl der Patient_innen, die FLT, SLT und/oder AET der Gruppen GABA_B, Glycin und GAD65 zum Zeitpunkt Baseline, Follow-up 3, Follow-up 6 und Follow-up 12 aufgelistet. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand in der Gabe der SLT zum Zeitpunkt FU3, da ausschließlich Patient_innen der Gruppe GAD65 zum Zeitpunkt FU3 eine SLT erhielten.

Tabelle 12/B zeigt den therapeutischen Verlauf der 3 Patient_innen mit AMPA-AK, GABA_A-AK und DAK. Der Patient mit AMPA-AK zeigte ein besseres Ansprechen auf SLT. Die Patientin mit DAK nahm an keinem der Follow-ups teil.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
FLT Baseline	6 (100)	6 (100)	9 (100)	-
SLT Baseline	6 (100)	4 (66,7)	7 (77,8)	0,322
AET Baseline	3 (50)	3 (42,9)	5 (45,5)	0,967
FLT FU3	2 (40)	4 (66,7)	7 (87,5)	0,199
SLT FU3	0 (0)	0 (0)	4 (50)	0,031
AET FU3	3 (60)	1 (16,7)	4 (50)	0,293
FLT FU6	1 (33,3)	2 (50)	4 (66,7)	0,629
SLT FU6	0 (0)	1 (25)	2 (33,3)	0,532
AET FU6	1 (50)	0 (0)	4 (80)	0,056
FLT FU12	1 (100)	2 (33,3)	2 (50)	0,452
SLT FU12	0 (0)	1 (16,7)	3 (75)	0,125
AET FU12	1 (100)	0 (0)	1 (33,3)	0,054

Tabelle 12/A: Ergebnisse Register, Therapie zum Zeitpunkt Baseline, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12). FLT- First-Line-Therapie, SLT- Second-Line-Therapie, AET- antiepileptische Therapie bei Patient_innen mit GABA_B-, Glycin- und GAD65-AK

	AMPA n=1	GABA _A n=1	DAK n=1
FLT Baseline	Ja	Ja	Ja
SLT Baseline	Ja	Ja	Nein
AET Baseline	Nein	Ja	Ja
FLT FU3	Nein	Ja	-
SLT FU3	Ja	Ja	-
AET FU3	Nein	Ja	-
FLT FU6	Nein	Ja	-
SLT FU6	Ja	Ja	-
AET FU6	Nein	Ja	-
FLT FU12	Nein	Ja	-
SLT FU12	Ja	Ja	-
AET FU12	Nein	Ja	-

Tabelle 12/B: Ergebnisse Register, Therapie zum Zeitpunkt Baseline, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12). DAK- doppelte Antikörper (GABA_B + GAD65), FLT- First-Line-Therapie, SLT- Second-Line-Therapie, AET- antiepileptische Therapie bei Patient_innen mit AMPA-, GABA_A und DAK

2.1.13 Verlauf

Die Modified Rankin Scale (mRS) (*siehe Tabelle 14*) wurde jeweils zum Zeitpunkt FU3, FU6 und FU12 erhoben. *Tabelle 13* zeigt den Median des mRS der 3 AK-Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt. Als ‚Recoverd‘ wurde ein mRS von <2 kategorisiert.

FU3: 21/27 Patient_innen (1 AMPA, 1 GABA_A, 5 GABA_B, 6 Glycin, 8 GAD65) nahmen am FU3 teil.

FU6: 15/27 Patient_innen (1 AMPA, 1 GABA_A, 3 GABA_B, 4 Glycin, 6 GAD65) nahmen am FU6 teil.

Fu12: 15/27 Patient_innen (1 AMPA, 1 GABA_A, 1 GABA_B, 6 Glycin, 6 GAD65) nahmen am FU12 teil.

12 Patient_innen (1 AMPA, 1 GABA_A, 1 GABA_B, 4 Glycin, 5 GAD65) nahmen an allen Follow-ups (3,6 und 12) teil.

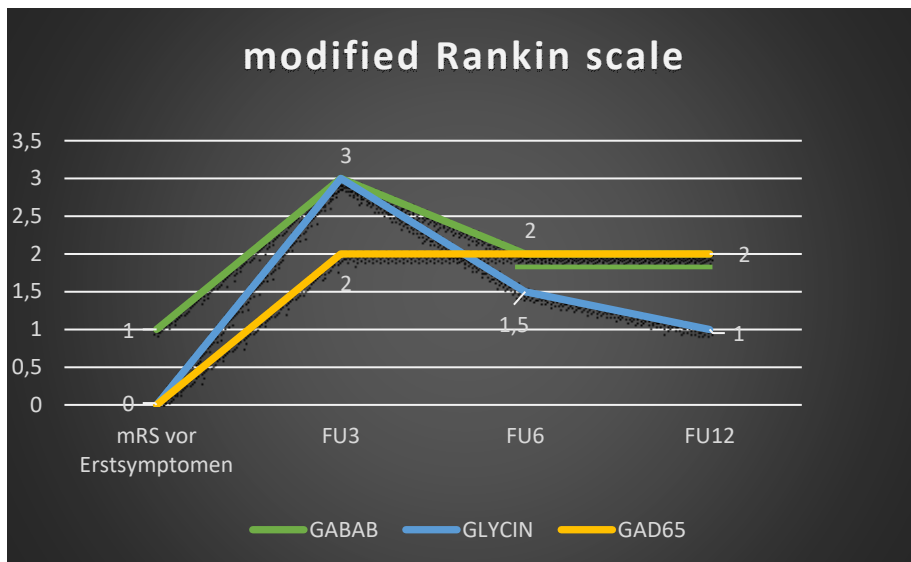
Bei den Gruppen GABA_B und Glycin ließ sich eine Besserung des mRS um den Faktor 1 bzw. den Faktor 2 über den Zeitraum von 12 Monaten erzielen. Bei der Gruppe GAD65 blieb der mRS im Rahmen der 12-monatigen Follow-ups mit einem Wert von 2 unverändert.

Der Patient mit AMPA-AK wies über den Verlauf der 3 Follow-ups einen konstanten mRS 0 auf. Bei der Patientin mit GABA_A-AK blieb der mRS konstant bei 1. Die Patientin mit doppelten AK nahm an keinem der Follow-ups teil.

Der Verlauf der mRS-Werte über den Zeitraum der Follow-ups ist in *Graphik E* dargestellt.

n (%)	GABA _B n=6	GLYCIN n=7	GAD65 n=11	p
FU3 mRS Median	3	3	2	0,272
FU3 Recoverd	1 (20)	2 (33,3)	3 (37,5)	0,799
FU6 mRS Median	2	1,5	2	0,593
FU6 Recoverd	1 (33,3)	2 (50)	2 (33,3)	0,850
FU12 mRS Median	2	1	2	0,705
FU12 Recoverd	0 (0)	4 (66,7)	1 (25)	0,273

Tabelle 13: Ergebnisse Register, mRS (Modified Rankin Scale) im Verlauf der Follow-up-Untersuchungen. Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12), Recoverd- mRS <2



Graphik E: Median des mRS (Modified Rankin Scale) im Verlauf der Follow-ups. Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12)

0	Keine Symptome
1	Geringe Symptomatik, die den Alltag nicht beeinträchtigt.
2	Geringe Beeinträchtigung, Selbstständigkeit ist in allen Lebenslagen erhalten.
3	Mäßige Beeinträchtigung, leichte Hilfe wird benötigt.
4	Schwere Beeinträchtigung, Hilfe wird benötigt.
5	Bettlägerigkeit, Inkontinenz, Hilfe wird permanent benötigt.
6	Exitus letalis

Tabelle 14: Modified Rankin Scale (mRS) (225)

Teil 2

2.2.1 Material und Methoden

Für den Teil 2 der Arbeit wurde eine Literaturrecherche (LR) in der medizinischen Meta-Datenbank *Pubmed* durchgeführt und Daten von Patient_innen mit Antikörpern gegen den AMPA-Rezeptor, GABA_A-Rezeptor, GABA_B-Rezeptor, Glycin-Rezeptor oder das Enzym GAD65 im Zeitraum von 2014-2021 erfasst. Die Daten wurden hinsichtlich der Symptomatik, EEG-, und MRT-Befunde, sowie weiterer Autoimmunerkrankungen, Tumordiagnostik, Therapie und Outcome erhoben. Bezüglich der Symptomatik wurden limbische Symptome und extralimbische Symptome unterschieden. Als limbische Symptome wurden dabei Persönlichkeitsveränderungen, Affektstörungen, Vigilanzminderung, kognitive Einschränkungen und Gedächtnisstörungen zusammengefasst. Als extralimbische Symptome wurden Symptome, welche pathophysiologisch nicht dem limbischen System zuzuschreiben sind, bezeichnet. Krampfanfälle und Status epilepticus wurden zusätzlich angeführt. Als Kriterium für die EEG-Befunde wurden epilepsietypische Potentiale herangenommen. Als Charakteristikum für die MRT-Befunde wurden Hyperintensitäten im Bereich der Temporallappen herangezogen. Zur FLT wurden hochdosierte intravenöse Kortikosteroide, orale Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline, Immunadsorption und/oder Plasmapherese gezählt. Als SLT wurden Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und/oder Cyclophosphamid klassifiziert. Das Outcome der Patienten wurde in vollständige Rückbildung der Symptomatik *T* (total), entsprechend einem mRS 0, partielle Rückbildung der Symptomatik *P* (partiell), gleichbleibende Symptomatik *G* (gleich) und verstorben *Ex.l* (*Exitus letalis*) unterteilt.

Folgende *Medical Subject Headings (MeSH)*-Termini wurden in unterschiedlichen Konstellationen angewandt: ‚autoimmune encephalitis‘, ‚anti-AMPA-receptor-encephalitis‘, ‚anti-GABA_A-receptor-encephalitis‘, ‚anti-GABA_B-receptor-encephalitis‘, ‚anti-glycine-receptor-encephalitis‘, ‚anti-GAD65-encephalitis‘, ‚autoimmune epilepsy‘, ‚autoimmune limbic encephalitis‘.

Folgende Publikationen wurden herangezogen:

AMPA	GABA _A	GABA _B
Marcher et al. 2018 n=1 (56)	Petit-Pedrol et al. 2014 n=6 (25)	Qiao et al. 2017 n=7 (194)
Luo et al. 2019 n=1 (177)	Spatola et al. 2017 n=15 (26)	Chen et al. 2017 n=11 (195)
Urriola et al. 2019 n=1 (178)	Figlerowicz et al. 2017 n=1 (186)	Cui et al. 2018 n=11 (196)
Laurido-Soto et al. 2019 n=44 (21)	Caputo et al. 2017 n=1 (187)	Jia et al. 2018 n=1 (197)
Zaeem et al. 2020 n=1 (179)	O'Connor et al 2019 n=4 (28)	Lin et al. 2019 n=28 (198)
Trung Hieu et al. 2021 n=1 (180)	Vacchiano et al. 2019 n=1 (188)	Bordin-Wosk et al. 2019 n=1 (199)
Wang et al. 2021 n=6 (181)	Samra et al. 2019 n=1 (189)	Schumacher et al. 2019 n=1 (200)
Ricken et al. 2021 n=3 (182)	Kurihara et al. 2020 n=1 (190)	de Bruijn et al. 2019 n=25 (115)
Yang et al. 2021 n=1 (183)	Vacchiano et al. 2020 n=1 (191)	Peddawad et al. 2019 n=1 (201)
Vasconcelos et al. 2021 n=1 (184)	Maniscalco et al. 2020 n=1 (192)	Hanxin et al. 2020 n=1 (202)
Jia et al. 2021 n=5 (185)	Guasp et al. 2021 n=15 (193)	Kitazaki et al. 2020 n=1 (203)
		Xiping et al. 2020 n=1 (102)
		Abdullah et al. 2020 n=1 (204)
		Shen et al. 2020 n=11 (130)
		Zhao et al. 2020 n=12 (205)
		Zhu et al. 2020 n=14 (206)
		Zhang et al. 2020 n=18 (207)
		Zeng et al. 2020 n=7 (208)
		Etemadifar et al. 2021 n=8 (209)
		Si et al. 2019 n=5 (210)
		Swyane et al. 2021 n=3 (98)

Tabelle 15: Zusammenfassung der herangezogenen Publikationen zu den Antikörpern AMPA, GABA_A und GABA_B

Glycin	GAD65
Marcher et al. 2018 n=3 (56)	Lilleker et al. 2014 n=6 (215)
Swayne et al. 2018 n=187 (211)	Ariño et al. 2015 n=15 (216)
Karagianni et al. 2019 n=1 (212)	Incecik et al. 2018 n=4 (217)
Swyane et al. 2021 n=14 (98)	Phinney et al. 2020 n=1 (218)
Reniers et al. 2021 n=1 (213)	Li et al. 2020 n=5 (219)
Sturchio et al. 2021 n=1 (214)	Chengyu et al. 2020 n=7 (220)
	Budhram et al. 2021 n=7 (41)
	Etemadifar et al. 2021 n=1 (209)
	Azizi et al. 2021 n=1 (221)
	Ren et al. 2021 n=9 (222)
	Maniscalco et al. 2021 n=1 (223)
	Yang et al. 2021 n=1 (224)

Tabelle 16: Zusammenfassung der herangezogenen Publikationen zu den Antikörpern Glycin und GAD65

2.2.2 Einschlusskriterien

Diagnostizierte Autoimmunenzephalitis mit Antikörpern gegen den α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure- Rezeptor (AMPA), Gamma-Aminobuttersäure A-Rezeptor (GABA_A), Gamma-Aminobuttersäure B- Rezeptor (GABA_B), Glycin-Rezeptor oder das Enzym Glutamat-Decarboxylase65 (GAD65).

2.2.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 545 Patienten_innenfälle (65x AMPA-AK, 47x GABA_A, 168x GABA_B, 207x Glycin und 58x GAD65) erfasst. Die Ergebnisse wurden in den *Tabellen 17* und *18* zusammengefasst.

2.2.3.1 AMPA

In der Literaturrecherche fanden sich insgesamt 65 Patient_innen mit AK gegen den AMPA-Rezeptor, wobei sich 100% der Patient_innen mit limbischen Symptomen präsentierten. Krampfanfälle wurden bei 18/65 (27,7%) Patient_innen verzeichnet, davon bei 2/21 (9,5%) Patient_innen ein SE, ein im Vergleich zu den anderen AK niedriger Prozentsatz. Bei 12/21 (57,1%) Patient_innen traten extralimbische Symptome auf. Im EEG wurden bei 6/17 (35,3%) Patient_innen epilepsietypische Potentiale festgestellt. Das MRT zeigte AE-typische Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung bei 15/21 (71,4%) Patient_innen. Es fand sich nur ein Patient mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung, allerdings waren diesbezüglich nur bei 5 (20%) Patient_innen Daten zu erheben. Bei 32/59 (54,2%) Patient_innen war eine Tumorerkrankung vorbekannt oder wurde im Verlauf der AE diagnostiziert. 62/64 (96,9%) Patient_innen erhielten eine FLT, 16/64 (25%) Patient_innen eine SLT. Von 52/65 (80%) Patient_innen war das Outcome bekannt. Eine totale Rückbildung der Symptomatik wurde bei 19/52 (36,5%) Patient_innen festgestellt, 23/52 (44,2%) Patient_innen zeigten eine partielle Verbesserung der Symptomatik, bei 4/52 (7,7%) Patient_innen verblieb die Symptomatik unverändert und 6/52 (11,5%) Patient_innen verstarben im Rahmen der Erkrankung.

2.2.3.2 GABA_A

In der LR fanden sich insgesamt 47 Patient_innen mit AK gegen den GABA_A-Rezeptor. Davon zeigten sich bei 43/47 (91,5%) Patient_innen limbische Symptome. Krampfanfälle wurden bei 41/47 (87,2%) Patient_innen erfasst, 18/47 (38,3%) der Patient_innen erlitten einen SE. 18/32 (56,3%) Patient_innen wiesen extralimbische Symptome auf. Es wurden bei 17/22 (77,3%) Patient_innen epilepsietypische Potentiale im EEG festgestellt. Im MRT fanden sich 40/43 (93%) Patient_innen mit Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung, davon 38/43 Patient_innen (88,4%) mit multifokalen Hyperintensitäten. Bei 10/47 (21,3%) Patient_innen bestand eine zusätzliche Autoimmunerkrankung und bei 21/46 (45,7%) Patient_innen eine Tumorerkrankung. 40/44 (90,9%) Patient_innen aus der LR erhielten eine FLT und 12/27 (44,4%) Patient_innen zusätzlich eine SLT. Bezüglich des Outcomes waren bei 40/47 (85,1%) Patient_innen Daten zu erheben. Es zeigte sich bei 11/40 (27,5%) Patient_innen ein mRS 0 und bei 28/40 (70%) Patient_innen eine partielle Besserung. Ein Patient verstarb (2,5%).

2.2.3.3 GABA_B

In der LR wurden 168 Patient_innen mit Antikörpern gegen den Rezeptor GABA_B erfasst. Davon wiesen 161/168 (95,8%) Patient_innen limbische Symptome auf. Krampfanfälle traten bei 155 (92,3%) Patient_innen auf, bei 49 (32,9%) Patient_innen manifestierte sich ein Status epilepticus. Mit extralimbischen Symptomen präsentierten sich 13 Patient_innen, wobei hierbei aufgrund der teilweise nicht vollständig zur Verfügung gestellten Daten nicht eindeutig zu erheben ist, ob es sich bei dieser niedrigen Anzahl um ein Spezifikum des Antikörpers handelt, oder die Daten bezüglich extralimbischer Symptome nicht publiziert wurden. Im EEG zeigten sich bei 68/140 (48,6%) Patient_innen epilepsietypische Potentiale. Im MRT zeigten sich bei 65/142 (45,8%) Patient_innen Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung. Bei 12/45 (26,7%) Patient_innen wurde eine weitere Autoimmunerkrankung und bei 63/159 (39,6%) Patient_innen eine Tumorerkrankung identifiziert. 133/151 (88,1%) Patient_innen erhielten eine FLT und 16/120 (13,3%) Patient_innen eine SLT. Von 130/168 (77,4%) Patient_innen war das Outcome zu erheben. Ein mRS 0 wurde bei 30/130 (23,1%) Patient_innen festgestellt, 54/130 (41,5%) Patient_innen zeigten eine partielle Verbesserung der Symptomatik, bei

9/130 (6,9%) Patient_innen verblieb die Symptomatik unverändert und 31/130 (23,8%) Patient_innen verstarben im Rahmen der Erkrankung.

2.2.3.4 Glycin

In der Literaturrecherche fanden sich insgesamt 207 Patient_innen mit AK gegen den Glycin-Rezeptor, wobei sich 59/183 (32,2%) Patient_innen mit limbischen Symptomen präsentierten. Krampfanfälle wurden bei 51/183 (27,9%) Patient_innen verzeichnet, bei 4/20 (20%) Patient_innen kam es zu einem SE. Bei 125/183 (68,3%) Patient_innen traten extralimbische Symptome auf. Im EEG wurden bei 12/29 (41,4%) Patient_innen epilepsietypische Potentiale festgestellt. Das MRT zeigte typische Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung bei 19/207 (9,2%) Patient_innen. Es fanden sich 26/201 (12,9%) Patient_innen mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung. Bei 25/204 (12,3%) Patient_innen war eine Tumorerkrankung vorbekannt oder wurde im Verlauf der AE diagnostiziert. 16/20 (80%) Patient_innen erhielten eine FLT, 5/20 (25%) Patient_innen eine SLT. Von 103/207 (49,8%) Patient_innen war das Outcome bekannt. Ein mRS 0 wurde bei 49/103 (47,6%) Patient_innen festgestellt, 36/103 (35%) Patient_innen zeigten eine partielle Verbesserung der Symptomatik, bei 5/103 (4,9%) Patient_innen verblieb die Symptomatik unverändert und 13/103 (12,6%) Patient_innen verstarben im Rahmen der Erkrankung.

2.2.3.5 GAD65

Es fanden sich insgesamt 58 Patient_innen mit AK gegen das Enzym GAD65, wobei sich 43/58 (74,1%) Patient_innen mit limbischen Symptomen präsentierten. Krampfanfälle wurden bei 32/58 (55,2%) Patient_innen verzeichnet, bei 2/28 (7,1%) Patient_innen kam es zu einem SE. Bei 26/58 (44,8%) Patient_innen traten extralimbische Symptome auf. Im EEG wurden bei 24/34 (70,6%) Patient_innen epilepsietypische Potentiale festgestellt. Das MRT zeigte typische Hyperintensitäten in der T2-Gewichtung bei 24/36 (66,7%) Patient_innen. Es fanden sich 24/53 (45,3%) Patient_innen mit zusätzlicher Autoimmunerkrankung. Bei 22/43 (51,2%) Patient_innen war eine Tumorerkrankung vorbekannt oder wurde im Verlauf der AE diagnostiziert. 56/58 (96,6%) Patient_innen

erhielten eine FLT, 14/58 (24,1%) Patient_innen eine SLT. Von 53/58 (91,4%) Patient_innen war das Outcome bekannt. Ein mRS 0 wurde bei 11/53 (20,8%) Patient_innen festgestellt, 21/53 (39,6%) Patient_innen zeigten eine partielle Verbesserung der Symptomatik, bei 14/53 (26,4%) Patient_innen verblieb die Symptomatik unverändert und 7/53 (13,2%) Patient_innen verstarben im Rahmen der Erkrankung.

	AMPA n=65	GABA _A n=47	GABA _B n=168	GLYCIN n=207	GAD65 n=58
LiS n (%)	65 (100)	43 (91,5)	161 (95,8)	59 (32,2)	43 (74,1)
ELiS n (%)	12 (57,1)	18 (56,3)	13	125 (68,3)	26 (44,8)
KA n (%)	18 (27,7)	41 (87,2)	155 (92,3)	51 (27,9)	32 (55,2)
SE n (%)	2 (9,5)	18 (38,3)	49 (32,9)	4 (20)	2 (7,1)
EEG n (%)	6 (35,3)	17 (77,3)	68 (48,6)	12 (41,4)	24 (70,6)
MRT n (%), {*}	15 (71,4)	40 (93) {38} {88,4}	65 (45,8)	19 (9,2)	24 (66,7)
AUTO n (%)	1 (20)	10 (21,3)	12 (26,7)	26 (12,9)	24 (45,3)
TUMOR n (%)	32 (54,2)	21 (45,7)	63 (39,6)	25 (12,3)	22 (51,2)

Tabelle 17: Ergebnisse Literaturrecherche, Symptomatik, Diagnostik und zusätzliche Erkrankungen. Auto- zusätzliche Autoimmunerkrankung, EEG- Elektroenzephalogramm, ELiS- extralimbische Symptome, KA- Krampfanfall, LiS- limbische Symptome, {*} - multifokale Hyperintensitäten

	AMPA	GABA _A	GABA _B	GLYCIN	GAD65
FLT n (%)	62 (96,9)	40 (90,9)	133 (88,1)	16 (80)	56 (96,6)
SLT n (%)	16 (25)	12 (44,4)	16 (13,3)	5 (25)	14 (24,1)
T n (%)	19 (36,5)	11 (27,5)	30 (23,1)	49 (47,6)	11 (20,8)
P n (%)	23 (44,2)	28 (70)	54 (41,5)	36 (35)	21 (39,6)
Gleich n (%)	4 (7,7)	0	9 (6,9)	5 (4,9)	14 (26,4)
Ex.l n (%)	6 (11,5)	1 (2,5)	31 (23,8)	13 (12,6)	7 (13,2)

Tabelle 18: Ergebnisse Literaturrecherche, Therapie und Outcome. FLT- First-Line-Therapie, SLT- Second-Line-Therapie, T- totale Rückbildung der Symptomatik, P- partielle Rückbildung der Symptomatik, Gleich- Gleichbleiben der Symptomatik, Ex.l- Exitus letalis

3 Diskussion

3.1 Interpretation der Ergebnisse

Autoimmunenkephalitiden stellen ein seltenes, aber schwerwiegendes Krankheitsbild dar, welches mittels zunehmender Detektion von Antikörpern über die letzten Jahre vermehrt an Bedeutsamkeit erlangte. Dabei kommt es durch die Bildung von Autoantikörpern zu einem Entzündungsprozess des Gehirns. Ziel der Arbeit war es, Daten der klinischen Präsentation, der Diagnostik, der Therapie und des Outcomes von Patient_innen mit diagnostizierter Autoimmunenkephalitis mit Antikörpern gegen den AMPA-, GABA_A-, GABA_B-, oder Glycin- Rezeptor, sowie mit Antikörpern gegen das Enzym GAD65 auszuwerten und zu analysieren, um die Diagnostik dieser vielgestaltigen Erkrankung durch genaue Kenntnis der möglichen Präsentation zu erleichtern, sowie das Outcome der Patient_innen mit unterschiedlichen AK zu vergleichen.

Dazu wurde die Arbeit in zwei Teile gegliedert. Im Teil 1 der Arbeit wurden 27 Patient_innen (1 Patient mit AMPA-Antikörpern, 1 Patientin mit GABA_A-Antikörpern, 6 Patienten_innen mit GABA_B-Antikörpern, 7 Patient_innen mit Glycin-Antikörpern, 11 Patient_innen mit GAD65-Antikörpern, sowie 1 Patientin mit GABA_B- und GAD65-Antikörpern) aus einem prospektiven Register aus 5 Zentren in Österreich und einem Zentrum in Slowenien extrahiert und statistisch ausgewertet. Für den Teil 2 der Arbeit wurde eine Literaturrecherche der medizinischen Meta-Datenbank *Pubmed* durchgeführt, um einen Vergleich mit einem größeren Datenpool zu erzielen. Dabei wurden insgesamt 545 Patient_innen (65x AMPA-AK, 47x GABA_A, 168x GABA_B, 207x Glycin und 58x GAD65) erfasst. Im folgenden Teil der Arbeit sollen die Ergebnisse bezüglich klinischer Präsentation, apparativer Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf diskutiert werden.

Klinische Präsentation

Zur typischen Symptomatik einer limbischen Enzephalitis zählen Gedächtnisstörungen, kognitiven Einschränkungen, sowie Symptome des psychiatrischen Formenkreises, hier in erster Linie Persönlichkeitsveränderungen und Psychosen. Mit limbischen Symptomen, insbesondere mit kognitiven Einschränkungen, präsentierten sich aus dem Register mit statistisch signifikantem Unterschied am häufigsten (83,3%, $p=0,031$) Patient_innen mit Antikörpern gegen den GABA_B-Rezeptor. Dazu korrelieren die Ergebnisse der LR mit dem höchsten Prozentsatz (95,8%) an limbischen Symptomen bei GABA_B-Patient_innen. Auch Krampfanfälle treten bei Involvierung des LS gehäuft auf, diese waren ebenfalls bei GABA_B-Patient_innen am häufigsten zu verzeichnen. Bei Patient_innen mit OF-AK verbleibt es meist bei symptomatischen KA, während bei Patient_innen mit AK gegen intrazelluläre Strukturen (GAD65) vermehrt die Entwicklung einer Epilepsie beschrieben wird. (56,61,130) Dies wird von den Ergebnissen der Patient_innen aus dem Register widergespiegelt. Bei Patient_innen mit OF-AK zeigten sich symptomatische Anfälle, während ausschließlich Patient_innen mit GAD65-AK eine manifeste Epilepsie entwickelten.

Bei Patient_innen mit AMPA-AK oder GABA_A-AK sind limbische Symptome ebenfalls typisch. Insbesondere bei Patient_innen mit GABA_A-AK kann es aufgrund der bei diesem AK häufigen multifokalen Hyperintensitäten, die oftmals im Frontallappen auftreten, zu Persönlichkeitsveränderungen kommen. Im Register wurde jeweils nur ein_e Patient_in mit AMPA-AK und GABA_A-AK erhoben. Beide präsentierten sich mit limbischen Symptomen, während KA nur bei der GABA_A-Patientin auftraten. In der LR zeigte sich ebenfalls ein deutliches Überwiegen der LiS bei beiden AK im Vergleich zu den EliS.

Patient_innen mit Glycin-AK werden meist mit der Symptomatik eines Stiff-Person-Syndromes (SPS) bzw. einer Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM) und seltener mit den klassischen LE-Symptomen vorstellig. (2,3,8) Im Register fand sich nur ein Patient, welcher klassische LiS aufwies. In der LR zeigte sich dazu korrelierend ein deutlich geringerer Prozentsatz an Patient_innen, welche sich mit LiS präsentierten. Im Rahmen der EliS werden insbesondere Bewegungsstörungen häufig gesehen.

Bei GAD65-AK variiert die klinische Präsentation ebenfalls. Beschrieben werden das Auftreten einer LE, cerebelläre Symptomen wie Ataxie, ein SPS oder eine isolierte Temporallappenepilepsie. (3,53,54) Im Register war bei 63,6% der Patient_innen das

Auftreten von LiS zu verzeichnen. In der LR wurde ein vergleichsweise hoher Anteil (74,1%) an Patient_innen mit LiS identifiziert, dies ist allerdings auch der teils nicht zu verwertenden Daten bei Patient_innen, welche EliS aufwiesen, zuzuschreiben.

Von Graus et al. (2) wurden im Jahre 2016 Kriterien für die klinische Diagnose einer möglichen AE vorgelegt. Da diese vorrangig auf das Vorliegen einer LE ausgelegt sind, werden innerhalb der in dieser Arbeit vorgestellten AK diesbezüglich vor allem Patienten mit AMPA-, GABA_A- oder GABA_B-AK identifiziert. Das zeigt sich in dem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit GABA_B-AK, gegenüber Patienten mit Glycin- oder GAD65-AK, welche die Kriterien erfüllen.

Apparative Diagnostik

Magnetresonanztomographie

Aus dem Register zeigte sich der größte Prozentsatz (50%) an für die AE typischen Hyperintensitäten in der T2/FLAIR-Gewichtung des MRTs bei Patient_innen mit GABA_B-AK. Diese MRT-Veränderungen beziehen sich meist auf Hirnareale im Bereich der Temporallappen. In der LR wurde diesbezüglich der größte Prozentsatz bei Patient_innen mit GABA_A-AK festgestellt. Diese AK-Gruppe stellt bezüglich des MRT-Befundes auch insofern eine Besonderheit dar, als dass hier zumeist multifokale Hyperintensitäten, welche sich nicht nur auf die Temporallappen beschränken vorliegen. (26,54,92,96) Im Register wurde hierbei ausschließlich zwischen unilateralen und bilateralen Hyperintensitäten unterschieden, wobei die Patientin mit GABA_A-AK bilateralen Hyperintensitäten aufwies. In der LR zeigten sich multifokale Hyperintensitäten bei einem Großteil der Patient_innen mit GABA_A-AK. Folglich kann dieser MRT-Parameter auch differentialdiagnostisch für das Vorliegen von GABA_A-AK hinweisend sein. Bei keinem der Patient_innen aus dem Register mit Glycin-AK wurden Hyperintensitäten im MRT erhoben. Dazu korrelierend zeigte sich auch in der LR der niedrigste Prozentsatz (9,2%) bei Patient_innen mit Glycin-AK. Patient_innen mit AMPA-AK weisen meist T2-Hyperintensitäten auf, so auch der Patient aus dem Register und 71,4% der Patient_innen aus der LR.

Bei GAD65-AK variiert der MRT-Befund auch entsprechend der klinischen Präsentation. Alle Patient_innen aus dem Register mit GAD65-AK und limbischen Symptomen zeigten auch MRT-Hyperintensitäten. In der LR fand sich dieser MRT-Befund bei 66,7% der

Patient_innen. Dementsprechend wies auch ein hoher Prozentsatz (74,1%) an GAD65-Patienten_innen LiS auf.

Elektroenzephalogramm

In der Literatur werden epilepsietypische Potentiale als häufigster EEG-Befund bei AE-Patient_innen beschrieben. Darüber hinaus kommen fokale oder generalisierte, diffuse Verlangsamungen vor. (26,97) Im Register und in der LR wurde ausschließlich das Merkmal ‚epilepsietypische Veränderungen‘ herangezogen. Diese zeigten sich im Register am häufigsten bei Patient_innen mit GAD65-AK. In der LR wurde bei dieser AK-Gruppe dazu korrelierend ebenso ein hoher Prozentsatz (70,6%) festgestellt. Die Patient_innengruppe mit dem höchsten Prozentsatz an epilepsietypischen Veränderungen wurde in der LR allerdings bei den GABA_A-AK festgestellt. In der LR zeigt sich zudem eine hohe Diskrepanz bei Patient_innen mit GABA_B-AK bezüglich des Auftretens von KA (92,3%) und der Darstellung von epilepsietypischen Veränderungen im EEG. (48,6%)

Assoziation mit Tumor- und weiteren Autoimmunerkrankungen

Tumorerkrankungen

In der Literatur wird eine Assoziation von AE mit Tumorerkrankungen beschrieben. (73) Aus dem Register wurde ausschließlich bei dem Patienten mit AMPA-AK kein Tumor festgestellt. Bei den übrigen AK-Gruppen, sowie der einzelnen Patientin mit GABA_A-AK wurden Tumorerkrankungen diagnostiziert. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patient_innen mit GABA_B-AK. Innerhalb dieser Gruppe zeigte sich nochmals ein statistisch signifikant höherer Anteil an pulmonalen Neoplasien. Die Patientin mit GABA_A-AK wies ein für diesen AK typisches (2,26,54,73) Thymom auf. Der niedrigste Prozentsatz an Tumorerkrankungen zeigte sich bei Patient_innen mit Glycin-AK.

Die LR ergab dazu korrelierend einen ähnlichen Prozentsatz (39,6-54,2%) an Tumoren bei Patient_innen mit AMPA-, GABA_A-, GABA_B und GAD65-AK, sowie einen deutlich geringeren Prozentsatz (12,3%) bei Patient_innen mit Glycin-AK.

Eine Abklärung bezüglich Tumorerkrankung bzw. eine entsprechende Therapieeinleitung ist bei AE-Patient_innen daher grundsätzlich durchzuführen.

Weitere Autoimmunerkrankungen

Zusätzliche Autoimmunerkrankungen zeigten sich im Register zu einem ähnlichen Prozentsatz (33,3-36,4%) bei Patient_innen mit GABA_B- und GAD65-AK. Bei Patient_innen mit Glycin-AK zeigte sich ein vergleichsweise niedrigerer Prozentsatz (14,3%). In der LR spiegelte sich dieser niedrige Prozentsatz an zusätzlichen Autoimmunerkrankungen bei Patient_innen mit Glycin-AK wider. Bei Patient_innen mit GAD65-AK ist das Vorliegen eines D.m.1 bekannt. So zeigte sich diese Erkrankung auch bei 3 Patient_innen mit GAD65-AK des Registers.

Therapie

Initial erhielten alle Patient_innen des Registers eine FLT. Der Anteil an Patient_innen mit SLT war innerhalb der GABA_B-AK Gruppe am höchsten. Im Verlauf der 3 FU-Untersuchungen zeigte sich der größte Prozentsatz an SL-therapierten Patient_innen bei den GAD65-AK. Dies lässt sich vermutlich auf das bei diesem AK grundsätzlich schlechtere Therapieansprechen zurückführen. Die Aussage mittels Daten aus der LR ist aufgrund der diesbezüglich inhomogenen Datenlage nicht eindeutig zu treffen. Es zeigt sich aber ein vergleichsweise zum Register geringerer Anteil an Patient_innen, welche SLT erhielten. Ob das Einleiten einer SLT nötig wird, hängt vom individuellen Patientenfall ab. Sofern dies der Fall ist, zeigt sich auch bei der Initiierung der SLT eine möglichst baldige Verabreichung von Vorteil.

Eine antiepileptische Therapie wurde grundsätzlich bei Patient_innen mit KA initiiert. Prophylaktisch wurde von einer AET abgesehen.

Langzeitverlauf

Bei den Patient_innen aus dem Register zeigte sich über den Verlauf der 3 Follow-up-Untersuchungen (jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten) eine Besserung des mRS-Medianes um den Faktor 1 bei GABA_B-Patient_innen, sowie eine Besserung des mRS-Medianes um den Faktor 2 bei Glycin-Patient_innen. Bei dem Patienten mit AMPA-AK wurde ein mRS 0 erhoben. Bei den Patient_innen mit GAD65-AK und bei dem Patienten mit GABA_A-AK blieb der mRS-Median gleich. Die LR ergab ebenfalls den geringsten Prozentsatz an vollständiger Rückbildung der Symptomatik bei GAD65-Patient_innen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde innerhalb der extrahierten Patient_innendaten kein kausaler Zusammenhang erhoben. Allerdings zeigte sich mittels LR, dass bezüglich des Outcomes mehrere Faktoren ausschlaggebend sind. Einerseits ist bei AK gegen Oberflächenrezeptoren (AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin), gegenüber intrazellulären Antigenen (GAD65) grundsätzlich von einem besseren Therapieansprechen auszugehen. Weiters beeinflusst der Zeitraum zwischen Onset der Symptomatik und Beginn der immunmodulierenden Therapie die Prognose, wobei ein unverzügliches Therapieeinleiten mit einem besseren Outcome vergesellschaftet ist. (108,147-150,153) Schlussendlich ist die Entwicklung einer AE auch mit dem Vorliegen von Tumorerkrankungen assoziiert. Die Dignität, das Staging und die Behandlungsmöglichkeit letzterer, sind prognostisch ebenso entscheidend. (56)

3.2 Limitationen

Die Limitationen dieser Arbeit liegen in erster Linie in der unterschiedlichen Anzahl der Patient_innen pro Antikörpergruppe sowohl im Register, als auch in der LR. Weiters nahmen nicht alle Patient_innen an den FU-Untersuchungen teil.

In der LR zeigten sich die Limitationen vor allem in der inhomogenen Verfügbarkeit der Daten.

3.3 Schlussfolgerung

Patient_innen mit AK gegen AMPA-, GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren werden zumeist mit typischen Symptomen einer limbischen Enzephalitis vorstellig. Bei Patient_innen mit AK gegen den Glycin-Rezeptor oder das Enzym GAD65 inkludiert die klinische Präsentation zudem zu einem hohen Prozentsatz auch extralimbische Symptome, hierbei in erster Linie Bewegungsstörungen. Subakut aufgetretene limbische Symptome, insbesondere psychiatrische Symptome in Kombination mit Krampfanfällen sollten die Diagnostik einer Autoimmunenzephalitis nach sich ziehen. Das möglichst rasche Einleiten einer immunmodulierenden Therapie ist von prognostischem Vorteil. Nach Diagnosestellung sollte eine Abklärung bezüglich Tumorerkrankung durchgeführt werden. Der Langzeitverlauf variiert je nach Antikörper. Dabei zeigen die Ergebnisse des Teil 1 der Arbeit, dass intrazelluläre AK (GAD65) signifikant häufiger zur Entwicklung einer Epilepsie führen, während OF-AK (AMPA, GABA_A, GABA_B, Glycin) mit symptomatischen Krampfanfällen assoziiert sind, d.h. diese sistieren nach der Akutphase der Erkrankung. In der Literaturrecherche fand sich eine im Verlauf unveränderte Symptomatik bzw. der geringste Prozentsatz an Patient_innen, bei welchen eine komplette Rückbildung der Symptomatik zu verzeichnen war ebenfalls am häufigsten bei den GAD65-Patient_innen.

Des Weiteren haben Tumorerkrankungen und eine zeitliche Diskrepanz zwischen dem Auftreten der Symptomatik und dem Einleiten der Therapie einen negativen Einfluss bezüglich des Langzeitverlaufes.

Literaturverzeichnis

- (1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25-36.
- (2) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404.
- (3) Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev*. 2013 Summer;8(1):31-37.
- (4) Kolls BJ, O'Keefe YA, Sahgal AK. Autoimmune Encephalitis: NMDA Receptor Encephalitis as an Example of Translational Neuroscience. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):404-413.
- (5) Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jun;38(6):1070-1078.
- (6) Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. 8. Auflage. Deutschland: Thieme Verlag KG; 2020. S303-06.
- (7) Bradshaw MJ, Linnoila JJ. An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitides. *Semin Neurol*. 2018 Jun;38(3):330-343.
- (8) Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun*. 2019 Nov;104:102339.
- (9) Gaspard N. Guilty by Association: KCTD16 and GABA_BR Antibodies in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Epilepsy Curr*. 2019 Nov-Dec;19(6):372-375.

- (10) Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1622-38.
- (11) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009 Apr;65(4):424-34.
- (12) Jia Y, Wang J, Xue L, Hou Y. Limbic encephalitis associated with AMPA receptor and CRMP5 antibodies: A case report and literature review. *Brain Behav*. 2020 Mar;10(3):e01528.
- (13) Chen S, Gouaux E. Structure and mechanism of AMPA receptor – auxiliary protein complexes. *Curr Opin Struct Biol*. 2019 Feb;54:104-111.
- (14) Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010 Sep;62(3):405-96..
- (15) Asrar S, Zhou Z, Ren W, Jia Z. Ca²⁺ permeable AMPA receptor induced long-term potentiation requires PI3/MAP kinases but not Ca/CaM-dependent kinase II. *PloS One*. 2009;4(2):e4339.
- (16) Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, Benussi A, Borroni B, Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells*. 2021 Jan 5;10(1):77.
- (17) Kullmann DM, Asztely F, Walker MC. The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy. *Cell Mol Life Sci*. 2000 Oct;57(11):1551-61.
- (18) Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015 Jun 16;84(24):2403-12.

- (19) Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 11:1–16.
- (20) 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*. 2017 Apr;97(2):839-887.
- (21) Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, McCullough A, Bucelli RC, Day GS. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):450-460.
- (22) Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron*. 2018 Oct 10;100(1):91-105.e9.
- (23) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. Deutschland: Elsevier GmbH; 2013. S115, 896, 907,951.
- (24) Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABA_A receptor. *Nature*. 2018 Jul;559(7712):67-72.
- (25) Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):276-86.
- (26) Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017 Mar 14;88(11):1012-1020.

- (27) Lynagh T, Pless SA. Principles of agonist recognition in Cys-loop receptors. *Front Physiol.* 2014 Apr 24;5:160.
- (28) O'Connor K, Waters P, Komorowski L, Zekeridou A, Guo CY, Mgbachi VC, et al. GABA_A receptor autoimmunity: A multicenter experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Apr 4;6(3):e552.
- (29) González MI, Grabenstatter HL, Cea-Del Rio CA, Cruz Del Angel Y, Carlsen J, Laoprasert RP, et al. Seizure-related regulation of GABA_A receptors in spontaneously epileptic rats. *Neurobiol Dis.* 2015 May;77:246-56.
- (30) Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis-A Systematic Analysis. *Front Neurol.* 2019 Jul 25;10:804.
- (31) McKay JH, Dimberg EL, Lopez Chiriboga AS. A systematic review of Gamma-aminobutyric Acid Receptor Type B autoimmunity. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(1):1-7.
- (32) Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev.* 2004 Jul;84(3):835-67.
- (33) Nibber A, Mann EO, Pettingill P, Waters P, Irani SR, Kullmann DM, et al. Pathogenic potential of antibodies to the GABA_B receptor. *Epilepsia Open.* 2017 Jul 19;2(3):355-359.
- (34) Du J, Lü W, Wu S, Cheng Y, Gouaux E. Glycine receptor mechanism elucidated by electron cryo-microscopy. *Nature.* 2015 Oct 8;526(7572):224-9.
- (35) Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014 Aug;137(Pt 8):2178-92.
- (36) Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012 Jun 19;8(7):380-90.

- (37) Bhattacharyya KB. James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Jul-Sep;20(3):207-210.
- (38) Kass I, Hoke DE, Costa MG, Reboul CF, Porebski BT, Cowieson NP, et al. Cofactor-dependent conformational heterogeneity of GAD65 and its role in autoimmunity and neurotransmitter homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 24;111(25):E2524-9.
- (39) Soghomonian JJ, Martin DL. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends Pharmacol Sci*. 1998 Dec;19(12):500-5.
- (40) Tohid H. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016 Jul;21(3):215-22.
- (41) Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, Dubey D, Zekeridou A, Shah SS, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb 9:jnnp-2020-325275.
- (42) McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve*. 2017 Jul;56(1):15-27.
- (43) Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3:18-22.
- (44) Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018 Jan 1;141(1):13-36.
- (45) Di Giacomo R, Deleo F, Pastori C, Didato G, Andretta F, Del Sole A, et al. Predictive value of high titer of GAD65 antibodies in a case of limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2019 Dec 15;337:577063.
- (46) Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1724-37.

- (47) Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 7. Auflage, Elsevier, Deutschland, 2017, S 208-16.
- (48) Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 9. Auflage. Thieme, Deutschland, 2019. S 895-97.
- (49) Ono T, Nishijo H, Nishino H. Functional role of the limbic system and basal ganglia in motivated behaviors. *J Neurol*. 2000 Sep;247 Suppl 5:V23-32.
- (50) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S, Subacute Encephalitis of later adultT life. Mainly affecting the limbic area., *Brain*, Volume 83, Issue 3, 1960 Sep, Pages 357–68.
- (51) Toudou-Daouda M, Filali-Adib A, Slassi A, Belahsen MF, Souirti Z. Limbic encephalitis: Experience of a 100haracte center. *Brain Behav*. 2019 Jan;9(1):e01177.
- (52) Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*. 2019 May 13;191(19):E529-E534.
- (53) Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):361-8.
- (54) da Rocha AJ, Nunes RH, Maia AC Jr, do Amaral LL. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Dec;36(12):2196-205.
- (55) Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):840-851.
- (56) Macher S, Zimprich F, De Simoni D, Höftberger R, Rommer PS. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol*. 2018 Nov 22;9:2708.

- (57) Ismail II, Alnaser F, Al-Hashel JY. Seronegative limbic encephalitis manifesting as subacute amnesic syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 24;15(1):130.
- (58) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007 Sep;13(5):261-71.
- (59) Taneja S, Suri V, Ahuja A, Jena A. Simultaneous 18F- FDG PET/MRI in Autoimmune Limbic Encephalitis. *Indian J Nucl Med.* 2018 Apr-Jun;33(2):174-176.
- (60) Li L, Sun L, Du R, Zheng Y, Dai F, Ma Q, et al. Application of the 2016 diagnostic approach for autoimmune encephalitis from *Lancet Neurology* to Chinese patients. *BMC Neurol.* 2017 Nov 6;17(1):195.
- (61) Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):345-353.
- (62) Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018 Jan;83(1):166-177.
- (63) Zhang TY, Cai MT, Zheng Y, Lai QL, Shen CH, Qiao S, et al. Anti-Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor Encephalitis: A Review. *Front Immunol.* 2021 May 21;12:652820.
- (64) Gu Y, Zhong M, He L, Li W, Huang Y, Liu J, et al. Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study. *Front Immunol.* 2019 Nov 12;10:2611.
- (65) Spatola M, Stojanova V, Prior JO, Dalmau J, Rossetti AO. Serial brain ¹⁸F-DG-PET in anti-AMPA receptor limbic encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2014 Jun 15;271(1-2):53-5.

- (66) Kim SH, Kim W. GABA-B Receptor Encephalitis Triggered by Enterovirus Encephalitis in a Patient With Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Neurologist*. 2020 Jul;25(4):106-108.
- (67) Perlejewski K, Pawełczyk A, Bukowska-Ośko I, Rydzanicz M, Dzieciatkowski T, Paciorek M, et al. Search for Viral Infections in Cerebrospinal Fluid From Patients With Autoimmune Encephalitis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 7;7(11):ofaa468.
- (68) Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):762.
- (69) Schuster S, Abrante L, Matschke J, Lütgehetmann M, Holst B, Gelderblom M, et al. Fatal PCR-negative herpes simplex virus-1 encephalitis with GABA_A receptor antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Sep 25;6(6):e624.
- (70) Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Spanish Prospective Multicentric Study of Autoimmunity in Herpes Simplex Encephalitis. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015 Nov 17;85(20):1736-43.
- (71) Armangue T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):317-23.
- (72) Ayatollahi P, Tarazi A, Wennberg R. Possible Autoimmune Encephalitis with Clausstrum Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection. *Can J Neurol Sci*. 2020 Sep 17:1-3.
- (73) Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016 Dec 31;6(2):45-50.

- (74) Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Skowron F, et al. Cranial Nerve Disorders Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology*. 2021 Feb 9;96(6):e866-e875.
- (75) Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jun 24;13:1-15.
- (76) Gkoufa A, Gogas H, Diamantopoulos PT, Ziogas DC, Psychogiou M. Encephalitis in a Patient With Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: Case Presentation and Review of the Literature. *J Immunother*. 2020 Sep;43(7):224-229.
- (77) Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you ‘take the brakes off’ the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Sep 14;11:1756286418799864.
- (78) Maetani Y, Nezu T, Ueno H, Aoki S, Hosomi N, Maruyama H. Steroid-responsive Nivolumab-induced Involuntary Movement with Anti-thyroid Antibodies. *Intern Med*. 2019 Dec 15;58(24):3577-3581.
- (79) Shah N, Jacob J, Househ Z, Shiner E, Baird L, Soudy H. Unchecked immunity: a unique case of sequential immune-related adverse events with Pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2019 Sep 12;7(1):247.
- (80) Guidi A, Violati M, Blasi M, Ferrari E, Luciani A, Codecà C, et al. Autoimmune-related encephalitis during treatment with nivolumab for advanced head and neck cancer: a case report. *Tumori*. 2020 Dec;106(6):NP23-NP28.
- (81) Fujiwara S, Mimura N, Yoshimura H, Fujimoto D, Ito M, Mori R, et al. Elevated Adenosine Deaminase Levels in the Cerebrospinal Fluid in Immune Checkpoint Inhibitor-induced Autoimmune Encephalitis. *Intern Med*. 2019 Oct 1;58(19):2871-2874.

(82) S2k-Leitlinie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-

LL_Leitlinienreport_Konsultationsfassung_KKNMS_202008.pdf. Aufgerufen am 01.04.2021

(83) Metz I, Rieckmann P, Kallmann BA, Brück W. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy eight months after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Aug 8;4(1):81.

(84) Giarola B, Massey J, Barnett Y, Rodrigues M, Sutton I. Autoimmune encephalitis following alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Feb;28:31-33.

(85) Buscarinu MC, Fornasiero A, Pellicciari G, Reniè R, Landi AC, Bozzao A, et al. Autoimmune Encephalitis and CSF Anti-GluR3 Antibodies in an MS Patient after Alemtuzumab Treatment. *Brain Sci.* 2019 Oct 30;9(11):299

(86) Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, Leyboldt F, Ufer F, Hegen H, et al. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *J Neurol.* 2019 Jan;266(1):124-132.

(87) Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2018 Sep 5;9:706.

(88) Guasp M, Giné-Servén E, Maudes E, Rosa-Justicia M, Martínez-Hernández E, Boix-Quintana E, et al. Clinical, Neuroimmunologic, and CSF Investigations in First Episode Psychosis. *Neurology.* 2021 Jul 6;97(1):e61-e75.

(89) Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016 Feb;46(2):148-57.

- (90) Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, Ekizoglu E, Baysal-Kirac L, Ulusoy C, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):684-92.
- (91) Rössling R, Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis. *Neurol. Res. Pract.* 2020 Jan 15;2:1.
- (92) Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis—Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:68-83.
- (93) Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016 Jan;12(1):1-13.
- (94) Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Sala-Padró J, Miro J, Jaraba S, et al. Hippocampus and Insula Are Targets in Epileptic Patients With Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *Front Neurol*. 2019 Jan 9;9:1143.
- (95) Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011 Mar 1;76(9):795-800.
- (96) Lancaster E. Encephalitis, severe seizures, and multifocal brain lesions: Recognizing autoimmunity to the GABA_A receptor. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Apr 4;6(3):e554.
- (97) Guo CY, Gelfand JM, Geschwind MD. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review. *Curr Opin Neurol*. 2020 Jun;33(3):372-380.
- (98) Swayne A, Warren N, Prain K, Gillis D, O’Gorman C, Tsang BK, et al. An Australian State-Based Cohort Study of Autoimmune Encephalitis Cases Detailing Clinical Presentation, Investigation Results, and Response to Therapy. *Front Neurol*. 2021 Feb 22;12:607773.

- (99) Sharma A, Dubey D, Sawhney A, Janga K. GAD65 Positive Autoimmune Limbic Encephalitis: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Med Res.* 2012 Dec;4(6):424-8.
- (100) Moise AM, Karakis I, Herlopian A, Dhakar M, Hirsch LJ, Cotsonis G, et al. Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurophysiol.* 2021 Mar 1;38(2):124-129.
- (101) Limotai C, Denlertchaikul C, Saraya AW, Jirasakuldej S. Predictive values and specificity of electroencephalographic findings in autoimmune encephalitis diagnosis. *Epilepsy Behav.* 2018 Jul;84:29-36.
- (102) Xiping W, Guomin X, Haifeng W, Qi S, Liping Z. Etoposide and immunotherapy can improve the outcome of severe anti-GABAB R encephalitis presenting with delta brush: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 11;99(37):e22087.
- (103) Zhang W, Wang X, Shao N, Ma R, Meng H. Seizure characteristics, treatment, and outcome in autoimmune synaptic encephalitis: A long-term study. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:198-203.
- (104) Ansari B, Etemadifar M, Najafi M, Nasri M, Meamar R. Neuronal autoantibodies in focal epilepsy with or without mesial temporal sclerosis. *Iran J Neurol.* 2019 Jan 5;18(1):13-18.
- (105) Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, Barone FA, Fisco G, Orlando B, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure.* 2020 Dec;83:160-168.
- (106) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.). S3-Leitlinie Schizophrenie. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-0091_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf. Aufgerufen am 18.04.2021

- (107) Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019 Dec;49(4):287-294.
- (108) Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2020 Apr;21(4):241-254.
- (109) Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369-95.
- (110) Zhao J, Wang C, Xu X, Zhang Y, Ren H, Ren Z, et al. Coexistence of Autoimmune Encephalitis and Other Systemic Autoimmune Diseases. *Front Neurol.* 2019 Oct 31;10:1142.
- (111) Tüzün E, Erdağ E, Durmus H, Brenner T, Türkoglu R, Kürtüncü M, et al. Autoantibodies to neuronal surface antigens in thyroid antibody-positive and -negative limbic encephalitis. *Neurol India.* 2011 Jan-Feb;59(1):47-50.
- (112) Gagnon MM, Savard M. Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant literature. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jul;43(4):486-93.
- (113) Ji C, Wu D, Chen Z, Wang K. The long-term outcome of neuropsychological function is favorable in patients with non-malignancy related anti-GABA_BR encephalitis: a case series. *BMC Neurol.* 2021 Feb 23;21(1):87.
- (114) Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):771-8.
- (115) de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA_BR encephalitis. *Neurology.* 2019 May 7;92(19):e2185-e2196.

- (116) Wesselingh R, Butzkueven H, Buzzard K, Tarlinton D, O'Brien TJ, Monif M. Seizures in autoimmune encephalitis: Kindling the fire. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1033-1044.
- (117) Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019 Aug;15(8):459-472.
- (118) Lombardi M, Gabrielli M, Adinolfi E, Verderio C. Role of ATP in Extracellular Vesicle Biogenesis and Dynamics. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 15;12:654023.
- (119) Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018 May 15;15(1):144.
- (120) Kakizaki T, Ohshiro T, Itakura M, Konno K, Watanabe M, Mushiake H, et al. Rats deficient in the GAD65 isoform exhibit epilepsy and premature lethality. *FASEB J*. 2021 Feb;35(2):e21224.
- (121) Wang Y, Li X, He P, Yin J, Dong R, Fu Y, et al. Characteristics and outcome-related factors of seizure at the first onset of autoimmune encephalitis: A retrospective study. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Jun;27(6):694-701.
- (122) Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019 Aug;60(8):1508-1525.
- (123) Li X, Guo Q, Zheng Z, Wang X, Liu S. Immune-mediated epilepsy with GAD65 antibodies. *J Neuroimmunol*. 2020 Apr 15;341:577189.
- (124) Zhang Y, Deng C, Zhu L, Ling L. Predisposing factors and prognosis of status epilepticus in patients with autoimmune encephalitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(13):e19601.

- (125) Bozzetti S, Rossini F, Ferrari S, Delogu R, Cantalupo G, Marchioretto F, et al. Epileptic seizures of suspected autoimmune origin: a multicentre retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1145-1153.
- (126) NORD-National Organization for Rare Disorders. NORSE (New Onset Refractory Status Epilepticus) and FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome). Verfügbar unter: <https://rare diseases.org/rare-diseases/new-onset-refractory-status-epilepticus-norse/>. Aufgerufen am 17.04.2021
- (127) Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019 May;68:72-78.
- (128) Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:1-16.
- (129) Sivakova, N., Lipatova, L., & Serebryanaya, N. The role of neuroinflammation in pathogenesis of epilepsy and the possibility of neuroimmunomodulation. *European Neuropsychopharmacology*, 28, S9–S10.
- (130) Shen CH, Fang GL, Yang F, Cai MT, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABA_B R encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Aug;7(8):1392-1399.
- (131) Körtvelyessy P, Prüss H, Thurner L, Maetzler W, Vittore-Welliong D, Schultze-Amberger J, et al. Biomarkers of Neurodegeneration in Autoimmune-Mediated Encephalitis. *Front Neurol*. 2018 Sep 19;9:668.
- (132) Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. Faciobrachial Dystonic Seizures Study Group. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):348-356.
- (133) Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 May 10;4(4):e353.

- (134) Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011 Mar 5;71(4):489-514.
- (135) Howard P, Remi J, Remi C, Charlesworth S, Whalley H, Bhatia R, et al. Levetiracetam. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Oct;56(4):645-649.
- (136) Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3:40-4.
- (137) West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord*. 2016 Jun 1;18(2):113-21.
- (138) Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM Jr, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec;115(12):2411-8.
- (139) Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, Baulac M, Dupont S, Navarro V, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Mar;171(3):315-25.
- (140) Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, Sperling M, Marusic P, Elisak M, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Res*. 2017 Jan;129:101-105.
- (141) Malter MP, Frisch C, Zeitler H, Surges R, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*. 2015 Aug;30:57-63.
- (142) Feyissa AM, Mirro EA, Wabulya A, Tatum WO, Wilmer-Fierro KE, Won Shin H. Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*. 2020 Apr 14;5(2):307-313.

- (143) Barba C, Rheims S, Minotti L, Guénot M, Hoffmann D, Chabardès S, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):444-51.
- (144) Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341-1351.
- (145) Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671-5.
- (146) AWMF online- Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie-Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf. Aufgerufen am 17.04.2021
- (147) Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci*. 2019 Oct;40(10):2017-2030.
- (148) Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Park BS, Byun JI, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: Low-dose interleukin-2. *J Neuroimmunol*. 2016 Oct 15;299:107-111.
- (149) Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
- (150) Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Atheroscler Suppl*. 2017 Nov;30:257-263.

- (151) Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Aug 16;11:1756285617722347.
- (152) Iorio R, Damato V, Spagni G, Della Marca G, Vollono C, Masi G, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with autoimmune encephalitis: clues for paraneoplastic aetiology. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):2062-2071.
- (153) Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, Abu-Tair M, Brand M, Bulla-Hellwig M, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Feb 26;3(2):e207.
- (154) Heine J, Ly LT, Lieker I, Slowinski T, Finke C, Prüss H, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol*. 2016 Dec;263(12):2395-2402.
- (155) Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Mar 1:jnnp-2020-325300.
- (156) Ocejo A, Correa R. Methylprednisolone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- (157) Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. 8. Auflage. Deutschland: Thieme Verlag KG; 2020. S867-74.
- (158) Kohlpharma. Fachinformation Intratect®. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80116.pdf. Aufgerufen am 13.05.2021.
- (159) Dubey D, Britton J, McKeon A, Gadoth A, Zekeridou A, Lopez Chiriboga SA, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy. *Ann Neurol*. 2020 Feb;87(2):313-323.

- (160) Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):332-43.
- (161) Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2020 Nov;142(5):449-459.
- (162) Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 9. Auflage. Garland Science/Taylor&Francis Group LLC, New York, 2016. S 702-10.
- (163) Kohlpharma. Fachinformation MabThera[®]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/82880.pdf. Aufgerufen am 12.05.2021.
- (164) Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*. 2016 May 3;86(18):1683-91.
- (165) Motl S, Zhuang Y, Waters CM, Stewart CF. Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(9):871-903.
- (166) Filler G, Alvarez-Elías AC, McIntyre C, Medeiros M. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan;32(1):21-29.
- (167) Yang XZ, Zhu HD, Ren HT, Zhu YC, Peng B, Cui LY, et al. Utility and Safety of Intrathecal Methotrexate Treatment in Severe Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Pilot Study. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jan 20;131(2):156-160.
- (168) Obara K, Ono T, Toyoshima I. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis with Decrease in Blood Flow in Cerebellum. *Case Rep Neurol*. 2021 Jan 21;13(1):17-23.
- (169) Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan;57(1):95-9.

- (170) Mager DR. Methotrexate. *Home Healthc Now*. 2015 Mar;33(3):139-41.
- (171) Wickel J, Chung HY, Platzer S, Lehmann T, Prüss H, Leyboldt F, et al. Generate-Boost: study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled, double-blinded phase II trial to evaluate efficacy and safety of bortezomib in patients with severe autoimmune encephalitis. *Trials*. 2020 Jul 8;21(1):625.
- (172) Dale RC. Interleukin-6 Blockade as Rescue Therapy in Autoimmune Encephalitis. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct;13(4):821-823.
- (173) Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct;13(4):824-832.
- (174) Jaafar F, Haddad L, Koleilat N, Sharara-Chami R, Shbarou R. Super refractory status epilepticus secondary to anti-GAD antibody encephalitis successfully treated with aggressive immunotherapy. *Epilepsy Behav Rep*. 2020 Oct 17;14:100396.
- (175) Schieveld JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: A multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:285-307.
- (176) Seifert-Held T, Eberhard K, Lechner C, Macher S, Hegen H, Moser T, et al. Functional Recovery in Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Study. *Front Immunol*. 2021 May 21;12:641106.
- (177) Luo Q, Wu X, Huang W. Anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor GluR2 encephalitis in a myasthenia gravis patient with complete thymectomy: a case report. *BMC Neurol*. 2019 Jun 13;19(1):126.
- (178) Urriola N, Soosapilla K, Drummond J, Thieben M. Fulminant thymomatous AMPAR-antibody limbic encephalitis with hypertonic coma, bruxism, an isoelectric

electroencephalogram and temporal cortical atrophy, with recovery. *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 21;12(2):e227893.

(179) Zaeem Z, Luk CC, Anderson D, Blevins G, Siddiqi ZA. AMPA-R Limbic Encephalitis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Can J Neurol Sci.* 2020 Sep;47(5):709-710.

(180) Trung Hieu NL, Minh Duc N, Tra My TT, Hieu Anh B, Tan Lien Bang M, Minh Thong P. First Reported Case of Anti-Ampa Receptor Encephalitis in a Vietnamese Adolescent. *Clin Med Insights Case Rep.* 2021 Aug 6;14:11795476211037782.

(181) Wang K, Shi Y, Du Q, Zhang RR, Wu H, Qiao S, et al. Clinical Review and Prognostic Analysis of α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionate Receptor-Associated Encephalitis. *Front Neurol.* 2021 May 13;12:665229.

(182) Ricken G, Zrzavy T, Macher S, Altmann P, Troger J, Falk KK, et al. Autoimmune Global Amnesia as Manifestation of AMPAR Encephalitis and Neuropathologic Findings. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 May 20;8(4):e1019.

(183) Yang J, Du J, Zhao J, Liu H, Zhang L, Cai L, et al. Anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 30;100(17):e25694.

(184) Vasconcelos GA, Barreira RM, Antoniollo KENT, Pinheiro AMN, Maia CFR, Alves DMBS, et al. Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front Neurol.* 2021 Jan 21;11:606350.

(185) Jia Y, Li M, Wang H, Zhang M, Wang Y. The Peculiar Clinical Symptoms and Treatment of Limbic Encephalitis Associated with AMPA Receptor Antibody. *Eur Neurol.* 2021;84(3):206-211.

(186) Figlerowicz M, Kemnitz P, Mania A, Mazur-Melewska K, Tomczak E, Kuls K, et al. Autoimmune encephalitis with GABA_A receptor antibodies in a 10-year-old girl. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Jan;164:160-163.

- (187) Caputo D, Iorio R, Vigevano F, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA_AR antibodies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Jan;22(1):182-185.
- (188) Vacchiano V, Giannoccaro MP, Napolitano RP, Liguori R, Allegri V, Rinaldi R, et al. Combined brain positron emission tomography/magnetic resonance imaging in GABA_A receptor encephalitis. *Eur J Neurol*. 2019 Oct;26(10):e88-e89.
- (189) Samra K, Rogers J, Mahdi-Rogers M, Stanton B. Catatonia with GABA_A receptor antibodies. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):139-143.
- (190) Kurihara M, Sasaki T, Sakuishi K, Terao Y, Murakawa T, Shinozaki-Ushiku A, et al. Isolated seizure as initial presentation of GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *J Neurol Sci*. 2020 Mar 15;410:116666.
- (191) Vacchiano V, Giannoccaro MP, Rinaldi R, Guarino M, Liguori R. Movement Disorders Associated with GABA_A Receptor Encephalitis: A Video Case Report. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Jun 12;7(6):681-683.
- (192) Maniscalco GT, Mariotto S, Höftberger R, Capra R, Servillo G, Manzo V, et al. GABA_A receptor autoimmunity after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Neurology*. 2020 Sep 1;95(9):399-401.
- (193) Guasp M, Landa J, Martinez-Hernandez E, Sabater L, Iizuka T, Simabukuro M, et al. Thymoma and Autoimmune Encephalitis: Clinical Manifestations and Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jul 23;8(5):e1053.
- (194) Qiao S, Zhang YX, Zhang BJ, Lu RY, Lai QL, Chen LH, et al. Clinical, imaging, and follow-up observations of patients with anti-GABA_B receptor encephalitis. *Int J Neurosci*. 2017 May;127(5):379-385.

- (195) Chen X, Liu F, Li JM, Xie XQ, Wang Q, Zhou D, et al. Encephalitis with antibodies against the GABA_B receptor: seizures as the most common presentation at admission. *Neurol Res.* 2017 Nov;39(11):973-980.
- (196) Cui J, Bu H, He J, Zhao Z, Han W, Gao R, et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci.* 2018 Jul;128(7):627-633.
- (197) Jia XT, Pan Y, Di Z, Gu N, Liu Z, Kang YM. Anti-GABA_B receptor encephalitis in a patient with gastric adenocarcinoma. *Neurol Sci.* 2018 Nov;39(11):1981-84.
- (198) Lin J, Li C, Li A, Liu X, Wang R, Chen C, et al. Encephalitis With Antibodies Against the GABA_B Receptor: High Mortality and Risk Factors. *Front Neurol.* 2019 Sep 26;10:1030.
- (199) Bordin-Wosk T, Patel SP, Horman SF. GABA_BR-Mediated Paraneoplastic Limbic Encephalitis Due To Thymic Small Cell Carcinoma. *J Gen Intern Med.* 2019 Aug;34(8):1658-1661.
- (200) Schumacher H, Meyer T, Prüss H. GABA_Breceptor encephalitis in a patient diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol.* 2019 Mar 14;19(1):41.
- (201) Peddawad D, Singh MK. Duodenal Neuroendocrine Tumour Presenting as GABA B Receptor Autoimmune Encephalitis. *Case Rep Neurol Med.* 2019 Dec 6;2019:3428918.
- (202) Hanxin K, Xiaomin W, Hao Y, Shuihong Z. Case Report: Refractory Hypotension of GABA B Receptor Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2020 Dec 1;11:571382.
- (203) Kitazaki Y, Ikawa M, Yamaguchi T, Enomoto S, Kishitani T, Shirafuji N, et al. Autoimmune Encephalitis Associated with Anti-gamma-aminobutyric Acid B Receptor Antibodies Mimicking Syncope. *Intern Med.* 2020 Mar 15;59(6):843-847.

- (204) Abdullah NS, Jan TH, Remli R, Mukari SAM, Ibrahim NM. Anti-GABAB Receptor Encephalitis Presenting with Atypical Corticobasal Syndrome in a Patient with Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2020 Sep;13(3):235-237.
- (205) Zhao XH, Yang X, Liu XW, Wang SJ. Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- γ -aminobutyric acid B receptor encephalitis. *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):617-622.
- (206) Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical Characteristics of Anti-GABA-B Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2020 May 21;11:403.
- (207) Zhang X, Lang Y, Sun L, Zhang W, Lin W, Cui L. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China. *BMC Neurol*. 2020 Jan 3;20(1):1.
- (208) Zeng W, Cao L, Zheng J, Yu L. Clinical characteristics and long-term follow-up of seven cases of anti-GABABR encephalitis in patients of Han Chinese descent. *Neurol Sci*. 2020 Feb;41(2):373-378.
- (209) Etemadifar M, Aghababaei A, Nouri H, Kargaran PK, Mohammadi S, Salari M. Autoimmune encephalitis: the first observational study from Iran. *Neurol Sci*. 2021 Jul 30. doi: 10.1007/s10072-021-05400-1. Epub ahead of print. PMID: 34328580.
- (210) Si Z, Wang A, Liu J, Zhang Z, Hu K. Typical clinical and imaging manifestations of encephalitis with anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibodies: clinical experience and a literature review. *Neurol Sci*. 2019 Apr;40(4):769-777.
- (211) Swayne A, Tjoa L, Broadley S, Dionisio S, Gillis D, Jacobson L, et al. Antiglycine receptor antibody related disease: a case series and literature review. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1290-98.
- (212) Karagianni P, Alexopoulos H, Sourdi A, Papadimitriou D, Dimitrakopoulos AN, Moutsopoulos HM. West Nile Virus infection triggering autoimmune encephalitis: Pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Immunol*. 2019 Oct;207:97-99.

- (213) Reniers W, Ernon L, Bekelaar K. A fatal case of glycine receptor antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Acta Neurol Belg.* 2021 Feb;121(1):269-270.
- (214) Sturchio A, Gastaldi M, Cariddi LP, Biacchi D, Espay AJ, Franciotta D, et al. Levodopa-responsive progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus associated with glycine receptor antibodies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jan;82:7-9.
- (215) Lilleker JB, Biswas V, Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure.* 2014 Sep;23(8):598-602.
- (216) Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol.* 2015 Aug;72(8):874-81.
- (217) Incecik F, Herguner OM, Besen S, Yılmaz M. Autoimmune encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: a case series. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):411-14.
- (218) Phinney TA, Kinem DJ, Mayoglou LC, Laghari FJ. AntiGAD65 antibodies encephalitis with lateralized periodic discharges: A case report. *J Neuroimmunol.* 2020 Oct 15;347:577354.
- (219) Li TR, Zhang YD, Wang Q, Shao XQ, Li ZM, Lv RJ. Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better? *BMC Neurosci.* 2020 Mar 30;21(1):13.
- (220) Chengyu L, Weixiong S, Chao C, Songyan L, Lin S, Zhong Z, et al. Clinical features and immunotherapy outcomes of anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody-associated neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2020 Aug 15;345:577289.
- (221) Azizi S, Vadlamuri DL, Cannizzaro LA. Treatment of Anti-GAD65 Autoimmune Encephalitis With Methylprednisolone. *Ochsner J.* 2021 Fall;21(3):312-315.

(222) Ren C, Ren H, Ren X, Zhang W, Li J, Dai L, et al. Case Report: Autoimmune Encephalitis Associated With Anti-glutamic Acid Decarboxylase Antibodies: A Pediatric Case Series. *Front Neurol.* 2021 Apr 12;12:641024.

(223) Maniscalco GT, Zekeridou A, Allegorico L, Ranieri A, Napolitano M, Pezzella M, et al. GAD65 autoimmunity after treatment with nivolumab: a multifocal presentation. *Neurol Sci.* 2021 Oct;42(10):4289-91.

(224) Yang CY, Tsai ST. Glutamic acid decarboxylase 65-positive autoimmune encephalitis presenting with gelastic seizure, responsive to steroid: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Jul 6;9(19):5325-31.

(225) Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke.* 2017 Jul;48(7):2007-12.

Pat.Nr. GABA _B ♂ ♀ Alter	Tage ES- Diagno- se ##	Prodrom- al- sympto- me	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamt- prote- in mg/dl	OKB	EE G	MRT Hyperintensit- äten T2/FLAIR	Tumor	Andere Autoimm- un- erkrankun- g	IC U
1† m, 76	79	+	Kognitive Einschränkun- gen	7	50	-	-	+	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie des Colons		+
2† m, 68	11	-	KA, Kognitive Einschränkun- gen	5	28	+	-	-	Bronchiale Neoplasie	Psoriasis,	+
3 m, 59	59	-	Psychose, KA, Status, Kognitive Einschränkun- gen	5	101		+	++	Kleinzelliges Lungenkarzino- m	D.m.I Vitiligo SIADH	+
4† m, 71	5	-	Kognitive Einschränkun- gen	8	119		-	-	Prostatakarzin- om	St.p. NMDA- Enzephal- itis	-
5 w, 71	1026	-	Dyskinesie	1	45	-	-	-			-
6 w, 64	2	+	KA, Kognitive Einschränkun- gen	7	26		+	++	Hypermetaboli- sche Läsion der Lunge		-

Anhang1: Register-Einzeldaten GABA_B

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status- Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

Pat. Nr. Glycin ♂ ♀ Alter	Tage ES- Diagno- se ##	Prodrom- al- sympto- me	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamt- prote- in mg/dl	OKB	EE G	MRT Hyperintensit- äten T2/FLAIR	Tumor	Andere Autoimm- un- erkrankun- g	IC U
1 m, 38	13	+	Kognitive Einschränkung en, Autonome Störung, Vigilanzminder- ung, Myoklonien	65	46	+	-	-			+
2 w, 49	53	-	Parese, SPS	1	16	-	-	-	Mammakarzi- nom		-
3 w, 36	22	+	Dyskinesie, OMS	26	32	+	+	-			-
4 m, 53	32	-	Ataxie, Dysarthrie, Hirnnervenausf- älle	2	45	-	-	-			-
5 m, 48	456	-	Gangstörung	1	32	-		-			-
6 w, 50		-	Gangstörung bei muskulärer Schwäche der UE								-
7 w, 52	19	-	Vertigo, Hörminderung Sensibilitätsstö- rung	5	20	-		-		Thyreopati- e	-

Anhang 2: Register-Einzeldaten Glycin

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status- Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

Pat.Nr. GAD 65 ♂/♀, Alter	Tage ES-Diagnose ##	Prodromal-symptome	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamtprotein mg/dl	OKB	EEG	MRT Hyperintensitäten T2/FLAIR	Tumor	Andere Autoimmunerkrankung	ICU
1 w, 46	43	+	Kognitive Einschränkungen	10	19		+	++	B-Zell-Lymphom		-
2 w, 18	21	-	Dyskinesie	30	27	+	-	-		Thyropathie	+
3 w, 44	10	-	Psychose, KA, Status	58	60		+	-	Lungenkarzinom		+
4 w, 66	129	-	Gangstörung, Dysarthrie, Nystagmus, Dysphagie	5	48	+	-	-	Tubuläres Colonadenom		-
5 w, 65	890	-	Gangstörung	2	56	-		-		D.m.I	-
6 w, 36	1350	-	KA	3	19	-	+	+			-
7† m, 70	14	-	Wesensveränderungen, Kognitive Einschränkungen	5	51	-	-	-		D.m.I	-
8 m, 78		-	Kognitive Einschränkungen, Dyskinesie, Vigilanzminderung					-			-
9 m, 24		+	Psychose, Wesensveränderungen	5	36	-	-	-			-
10 m, 69	102	-	Dyskinesie, autonome Störung	2	528	+		-			-
11 w, 26	110	+	Verwirrtheit, KA, Vertigo	1	22	+	+	+		D.m.I	+

Anhang 3: Register-Einzeldaten GAD65

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status-Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

AMP A ♂/♀, Alter	Tage ES-Diagnose ##	Prodromal-symptome	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamtprotein mg/dl	OKB	EEG	MRT Hyperintensitäten T2/FLAIR	Tumor	Andere Autoimmunerkrankung	ICU
m, 32	8	-	Kognitive Einschränkungen	2	40	-	-	+			-

Anhang 4: Register-Einzeldaten AMPA

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status-Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

GABA _A ♂♀, Alter	Tage ES-Diagnose ##	Prodromal-symptome	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamtprotein mg/dl	OKB	EEG	MRT Hyperintensitäten T2/FLAIR	Tumor	Andere Autoimmunerkrankung	ICU
w, 50	2	+	KA, Status, Kognitive Einschränkungen	3	54	-	-	++	Thymom	Myasthenia gravis	-

Anhang 5: Register-Einzeldaten GABA_A

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status- Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

GABA _B + GAD65 ♂♀, Alter	Tage ES-Diagnose ##	Prodromal-symptome	Symptome	Liquor Zellzahl n/µl	Liquor Gesamtprotein mg/dl	OKB	EEG	MRT	Tumor	Andere Autoimmunerkrankung	ICU
w, 32	16	-	Psychose, Schlafstörungen, Kognitive Einschränkungen, Respiratorische Insuffizienz	14	20	-	-	-	Lungenkarzinom		-

Anhang 6: Register-Einzeldaten GABA_B+ GAD65

##Anzahl der Tage zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnose Autoimmunenzephalitis. KA- Krampfanfall. Status- Status epilepticus. OKB: Oligoklonale Banden. EEG: Epilepsietypische Potentiale vorhanden + ja – nein. MRT: + unilaterale Hyperintensitäten, ++ bilaterale Hyperintensitäten, - keine Hyperintensitäten. ICU- Intensive Care Unit

Pat.Nr. GABA ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basis	SL TH Basis	Tage Diagnose AE-Tumor #	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	Tumor TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	Tumor TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12	Tumor TH FU12	Tumor TH Art
1† m, 76	1	+	-	2	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2† m, 68	0	+	-	5	6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 m, 59	1	+	-	51	3	+	-	-	2	+	-	-	2	+	-	-	Chemo, Bestrahlung
4† m, 71	3	+	-	9	5	-	-	+	6	-	-	-	-	-	-	-	-
5 w, 71	1	+	-		1	-	-	-	1	-	-	-					
6 w, 64	0	+	-	19	2	-	-	-									Chemo, Bestrahlung

Anzahl der Tage zwischen der Diagnose Autoimmunenzephalitis und der Tumordiagnose.
Blau unterlegt: Patienten mit Tumordiagnose

Pat.Nr. Glycin ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basi s	SL TH Basis	Tage Diagnose AE- Tumor	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	Tumor TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	Tumor TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12	Tumor TH FU12	Tumor TH Art
1 m, 38	0	+	+		4	+	-	-	2	+	-	-	0	+	-	-	-
2 w, 49	0	+	-	19	4	+	-	+	1	-	-	+	1	-	-	-	OP, Chemo, Bestrahlung
3 w, 36	0	+	-		1	+	-	-	1	-	-	-	1	+	-	-	-
4 m, 53	0	+	+		3	-	-	-					3	-	-	-	-
5 m, 48	0	+	-		3	+	-	-	3	+	+	-	3	-	+	-	-
6 w, 50	0																
7 w, 52	0	+	-		1	-	-	-					1	-	-	-	-

Anhang 7: Register. mRS vor ES- modified Rankin Scale vor Erstsymptomen, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12), First-Line-Therapie (FL TH), Second-Line-Therapie (SL TH) und Tumor im Verlauf bei GABA_B-AK und Glycin-AK

Pat.Nr. GAD65 ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basis	SL TH Basis	Tage Diagnose AE- Tumor	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	Tumor TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	Tumor TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12	Tumor TH FU12	Tumor TH Art	
1 w, 46	0	+	-	77	1	+	+	-	0	+	-	+	0				-	Chemo
2 w, 18	0	+	-		2	+	+		2	-	+		2					
3 w, 44	0	+	-	1	3	+	-	+	3	+	-	-					-	Chemo
4 w, 66	1	+	-	47	4	+	-	-	4	+	-	-	3	+	+	-	-	OP
5 w, 65	0	+	-		1	+	-											
6 w, 36	0	+	-		1	+	+		1	+	-		1	+	+			
7 † m, 70	0	+	-		2	-	-						6					
8 m, 78	0																	
9 m, 24	0																	
10 m, 69	0	+	+															
11 w, 26	0	+	+		2	+	+		2	-	+		2	-	+			

Anhang 8: Register. mRS vor ES- modified Rankin Scale vor Erstsymptomen, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12), First-Line-Therapie (FL TH), Second-Line-Therapie (SL TH) und Tumor im Verlauf bei GAD65-AK

AMPA ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basis	SL TH Basis	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12
m, 32	0	+	+	0	-	+	0	-	+	0	-	+

GABA _A ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basis	SL TH Basis	Tage Diagnose AE- Tumor	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	Tumor TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	Tumor TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12	Tumor TH FU12	Tumor TH Art
w, 50	1	+	+	503*	1	+	+	-*	1	+	+	-*	1	+	+	-*	OP

* Tumor wurde 16 Monate vor Autoimmunenzephalitis diagnostiziert und operativ entfernt.

GABA _B + GAD65 ♂ ♀, Alter	mRS vor ES	FL TH Basis	SL TH Basis	Tage Diagnose AE- Tumor	mRS FU3	FL TH FU3	SL TH FU3	Tumor TH FU3	mRS FU6	FL TH FU6	SL TH FU6	Tumor TH FU6	mRS FU12	FL TH FU12	SL TH FU12	Tumor TH FU12	Tumor TH Art
w, 32	1	+	-	18													

Anhang 9: Register. mRS vor ES- modified Rankin Scale vor Erstsymptomen, Follow-up nach 3 Monaten (FU3), Follow-up nach 6 Monaten (FU6) und Follow-up nach 12 Monaten (FU12), First-Line-Therapie (FL TH), Second-Line-Therapie (SL TH) und Tumor im Verlauf bei AMPA-AK, GABA_A-AK und GABA_B+GAD65-AK