

Häufigkeit und Phänotyp
neurologischer und psychiatrischer Symptome
bei Patientinnen mit ovariellen Teratomen: Eine Fragebogenstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Ella Wotzke
aus Nishne-Tschujsk/Kirgistan

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr PD Dr. med. Christian Bien
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Ulrich Herrlinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.02.2011

Aus der Universitätsklinik für Epileptologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Christian Erich Elger

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Teratom-assoziierte Enzephalitis.....	9
1.1.1 Die Geschichte der Teratom-assoziierten Enzephalitis	9
1.1.2 Das klinische Erscheinungsbild	10
1.1.3 Pathophysiologie	13
1.2 Keimzelltumore	14
1.2.1 WHO-Klassifikation ovarieller Keimzelltumore und der relative Anteil der Subtypen an allen ovariellen Keimzelltumoren	14
1.2.2 Epidemiologie	15
1.2.3 Teratome	15
1.2.3.1 Reife Teratome.....	15
1.2.3.2 Monodermale Teratome	16
1.2.3.3 Unreife Teratome.....	16
1.2.4 Maligne ovarielle Keimzelltumore (MOGCT)	17
1.2.5 Gonadoblastome	18
1.2.6 Therapie	18
1.3 Ziel der Untersuchung.....	19
1.3.1 Hypothese 1: Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren erleiden häufiger als Kontrollpatientinnen Enzephalitiden	19
1.3.2 Hypothese 2: Einzelne neuropsychiatrische Symptome (im Unterschied zum enzephalopathischen Vollbild der typischen Teratom-assoziierten Enzephalitis) treten bei Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren häufiger auf als bei Kontrollpatientinnen.....	20
1.3.3 Studiendesign.....	21
1.3.4 Die Negativkontrollgruppe	21
1.3.4.1 Funktionelle Zysten des Ovars	21
1.3.4.2 Uterine Myome	22

2	Patienten und Methoden	23
2.1	Patienten.....	23
2.1.1	Benigne Keimzelltumore des Ovars.....	23
2.1.2	Negativkontrollen	24
2.1.3	Positivkontrollen.....	25
2.2	Fragebogen	25
2.2.1	Definition von Einzelsymptomen und Symptomteibereichen	26
2.2.1.1	Einzelsymptome	26
2.2.1.2	Symptombereiche.....	27
2.2.2	Fragebogenerstellung.....	30
2.2.3	Fragebogenversand.....	36
2.3	Aktenstudium	36
2.4	Statistik	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Fragebogenrücklauf.....	37
3.2	Demographische Beschreibung der Studienteilnehmerinnen	39
3.3	Einzelsymptome	40
3.4	Gesamtscore der Einzelsymptome	43
3.4.1	Einzelfälle	44
3.4.1.1	Patientin Nr. 162.....	44
3.4.1.2	Patientin Nr. 295.....	45
3.4.1.3	Patientin Nr. 516.....	45
3.4.1.4	Patientin Nr. 529.....	46
3.4.1.5	Patientin Nr. 553.....	46
3.5	Symptombereiche.....	47
3.6	Gesamtscore der Symptombereiche	48
3.6.1	Einzelfälle	49
3.7	Ergebnisse des Aktenstudiums.....	49
4	Diskussion	50
4.1	Rationale und Güte des Fragebogens	50
4.2	Exkurs: Zusammenfassung der Literatur zu Anti-NMDAR- bzw. Teratom- assoziierter Enzephalitis nach Erstellung des Fragebogens (5/2008)	53

4.3	Zur Hypothese 1: Keine erhöhte Frequenz von Enzephalitiden bei Patientinnen mit Keimzelltumoren	56
4.4	Zur Hypothese 2: Kein erhöhtes Auftreten einzelner neuropsychiatrischer Symptome bei Patientinnen mit Keimzelltumoren.....	57
4.5	Schlussfolgerungen	58
5	Zusammenfassung	59
	Literaturverzeichnis	61
	Danksagung.....	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	In der Literatur beschriebene Einzelsymptome bei der Teratom-assozierten Enzephalitis	26
Tabelle 2:	Zuordnung von Einzelsymptomen zu Symptombereichen	27
Tabelle 3:	Publizierte Fälle von Teratom-assoziierter Enzephalitis bis Mai 2008 und die darin enthaltenen Symptome mit den zugehörigen Symptombereichen	28
Tabelle 4:	Einzelsymptome und entsprechende Frage im Fragebogen.....	31
Tabelle 5:	Demographische Daten der Patientinnen, die den Fragebogen zurückgeschickt haben.	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Fragebogenrücklauf	38
Abbildung 2:	Prozentualer Anteil der Patientinnen, mit entsprechendem Einzelsymptom.....	41
Abbildung 3:	Anzahl auffälliger Einzelsymptome in den verschiedenen Gruppen	43
Abbildung 4:	Durchschnittlicher Anteil auffälliger Symptombereiche	47
Abbildung 5:	Durchschnittliche Anzahl auffälliger Symptombereiche	48

1 Einleitung

1.1 Teratom-assoziierte Enzephalitis

1.1.1 Die Geschichte der Teratom-assoziierten Enzephalitis

Der Begriff Teratom-assoziierte Enzephalitis als Bezeichnung für ein eigenständiges Syndrom wird erstmals im Jahr 2005 von Vitaliani et al. verwendet. Der Arbeitsgruppe fiel auf, dass junge Patienten mit Keimzelltumoren häufiger von paraneoplastischer limbischer Enzephalitis betroffen waren als jede andere Altersgruppe mit gängigeren Tumoren, wie beispielsweise Karzinome der Mamma, der Prostata oder des Kolons (Gultekin et al., 2000). Sie verglichen daraufhin die Klinik von neun Patientinnen mit Teratomen des Ovars und paraneoplastischer limbischer Enzephalitis, vier eigene Patientinnen, welche teilweise bereits zu einem früheren Zeitpunkt beschrieben worden waren (Ances et al., 2005; Muni et al., 2004; Stein-Wexler et al., 2005; Taylor et al., 1999) sowie fünf ähnliche Fälle in der Literatur (Aydiner et al., 1998; Fadare und Hart, 2004; Lee et al., 2003; Nokura et al., 1997; Okamura et al., 1997) und fanden erstaunliche Ähnlichkeiten in Symptomatik, Bildgebungsbefunden und im klinischen Verlauf. Darüber hinaus konnten in Serum und Liquor ihrer vier Patientinnen Autoantikörper nachgewiesen werden, welche sich gegen ein unbekanntes Antigen vorwiegend an der Zelloberfläche von Neuronen des Hippocampus richten. In den früher publizierten Einzelfällen war aufgrund der Annahme eines immunvermittelten, paraneoplastischen Geschehens meist die Suche nach Antikörpern gegen die bekannten, intrazellulären Antigene Hu, Yo oder Ri erfolgt, jedoch negativ ausgefallen. Lediglich in einem Fall konnten Ri-Antikörper nachgewiesen werden (Fadare und Hart, 2004). Obwohl man annahm, dass die Teratom-assoziierte Enzephalitis sehr selten ist, wurden innerhalb weniger Monate nach der Veröffentlichung von Vitaliani et al. (2005) zehn weitere Fälle bekannt (Dalmau et al., 2007; Koide et al., 2007; Lee et al., 2006; Shimazaki et al., 2007; van Altena et al., 2008; Yang et al., 2006). Als Meilenstein in der Erforschung der Teratom-assoziierten Enzephalitis ist die Identifizierung des mutmaßlich pathologischen Agens durch Dalmau et al. (2007) anzusehen. Es handelt sich hierbei um einen Autoantikörper gegen NR1- oder NR2-Untereinheiten enthaltende Heteromere

des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptors, welcher in Serum und Liquor aller untersuchten Patientinnen nachgewiesen werden konnte. Mithilfe dieser neuen diagnostischen Möglichkeit konnten sowohl prospektiv (Sansing et al., 2007) als auch retrospektiv (Iizuka et al., 2008; Seki et al., 2008; Shimazaki et al., 2007; Tonomura et al., 2007) weitere neun Patientinnen identifiziert werden.

1.1.2 Das klinische Erscheinungsbild

Betroffen sind vorwiegend junge Frauen (im Mittel 25 Jahre alt) mit einem Teratom oder Dermoid des Ovars. Diese können reif [18/32 der von Tüzün und Dalmau (2007) gesammelten Fälle], unreif (13/32) oder gemischt (1/32) sein und werden initial oft übersehen oder nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht. In einem Erkrankungsfall befand sich ein reifes Teratom im Mediastinum (Ances et al., 2005; Dadparvar et al., 2003; Dalmau et al., 2007). Bei einer anderen Patientin konnten in konservierten Serum- und Liquorproben zwar NMDA-Rezeptor-Antikörper, aber kein Tumor nachgewiesen werden (Iizuka et al., 2008). Die Klinik dieser Einzelfälle ohne Tumornachweis unterscheidet sich nicht von den übrigen. Die Teratom-assoziierte Enzephalitis zeichnet sich durch einen charakteristischen, mono- oder (gelegentlich) polyphasischen Verlauf durch mehrere Stadien aus: Prodromalstadium, psychotische Symptome, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörung, autonome Instabilität mit zentraler Hypoventilation, Bewegungsstörungen und schließlich Genesung oder Tod.

Einige Tage vor dem Beginn der Enzephalitis klagten viele Patientinnen über unspezifische, grippeähnliche Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit oder Husten. Nach Besserung dieser Symptome entwickeln sich plötzlich Stimmungsschwankungen, Angstzustände oder affektive Störungen (Einsamkeit, Depression, Gefühllosigkeit, Aggression, Manie). Andere beklagen zunächst Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Orientierung und der Konzentrationsfähigkeit. Ihnen fallen mit einem Mal Dinge des alltäglichen Lebens schwer, beispielsweise Telefonieren, Fahrradfahren, Origami Falten [eine japanische kasuistische Beobachtung, (Iizuka et al., 2008)]. Die Symptome verstärken sich, die Gedanken werden zunehmend unorganisiert, es entwickeln sich Halluzinationen, Paranoia oder Wahn. Das Verhalten oder die Per-

sönlichkeit können stark verändert sein. Die Patientinnen sind agitiert und irren ziellos umher, oder sie sitzen stumm da und starren vor sich hin, manche betrachten dabei ihr Spiegelbild mit einem sonderbaren Lächeln. Einige Patientinnen entwickeln eine Wernicke-ähnliche Aphasie, sprechen zusammenhanglos und unverständlich. Zu diesem Zeitpunkt werden viele Patientinnen von Neurologen oder Psychiatern gesehen. Typischerweise werden eine akute Psychose oder eine Schizophrenie diagnostiziert. Nicht selten treten auch komplex-partielle und sekundär generalisierte epileptische Anfälle auf. Im weiteren Verlauf können die Patientinnen in einen Zustand übergehen, der psychiatrischerseits als Katatonie und neurologischerseits als akinetischer Mutismus bezeichnet wird (Sabin et al., 2008). Dabei sind sie stumm oder murmeln unverständliche Worte, reagieren nicht auf visuelle oder Schmerzreize, wobei die Augen geöffnet sein können. Der Muskeltonus kann erhöht sein und es zeigen sich dystonische oder kataleptische Haltungen. Auf der anderen Seite entwickeln sich unwillkürliche, teils groteske Bewegungsstörungen, insbesondere orofaciale Dyskinesien (Lippenlecken, Kaubewegungen, Zähneknirschen, Herausstrecken der Zunge, Grimassieren, Gesichtszuckungen, Dysphagie, kräftiges Zusammenkneifen der Augen, Heben der Augenbrauen, Schielen), aber auch komplexe Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfes (Choreoathetose, Myoklonus, Ballismus, Ophistotonus, „tanzende“ Armbewegungen, Ballen der Faust, Treten, Fahrradfahren, rhythmischen Kontraktionen der Bauchwand). Typisch für dieses Stadium ist auch eine autonome Instabilität mit Episoden von Mydriasis, Tachykardie, Tachypnoe, Hypertonie, Hyperthermie und Diaphoresis, welche sich abwechseln können mit Bradykardie, Hypotonie und Hypothermie. Viele Patientinnen sind stark bewusstseinsgetrübt, andere müssen wegen epileptischer Anfälle, Dyskinesien oder aggressiven Verhaltens sediert werden. Aufgrund der Schwere der Symptome sind die Patientinnen in der Regel intensivpflichtig. Besonders charakteristisch für die Teratom-assoziierte Enzephalitis ist eine nicht medikamenteninduzierte, zentrale Hypoventilation, welche Intubation und Beatmung notwendig macht [im Mittel 12 Wochen lang (Dalmau et al., 2007)]. In der Phase der Genesung kann es zu Gedächtnisstörungen und Schlafstörungen kommen. Letztere präsentieren sich als Hypersomnie oder Insomnie und treten auch initial und im Verlauf auf.

Eine Heilung ist umso wahrscheinlicher und schneller möglich, je eher das Syndrom erkannt und einer adäquaten Therapie zugeführt wird. Eine Kombination aus Tumorentfernung und Immuntherapie (Kortikosteroide, Plasmaaustausch, intravenöse Immunglobuline, manchmal auch Cyclophosphamid und Rituximab) zeigte bisher die besten Ergebnisse. Keine prospektiv diagnostizierte und so behandelte Patientin ist bis dato verstorben (22/35) (Tüzün und Dalmau, 2007). Trotz der Schwere der Symptome erlangt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen vollständige Genesung, einige klagen über geringe Residualzustände mit Gedächtnisstörungen. Damit ist die Prognose der Teratom-assoziierten Enzephalitis besser als die der meisten anderen paraneoplastischen Enzephalitiden (Dalmau et al., 2004; Graus et al., 2001). Allerdings sind auch letale Ausgänge beschrieben worden. In diesen Fällen (5/35) wurde der Tumor übersehen oder die Diagnose retrospektiv gestellt (Tüzün und Dalmau, 2007).

Trotz des sehr charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes der Teratom-assoziierten Enzephalitis, wurden auch weniger ausgeprägte neuropsychiatrische Krankheitsbilder mit diesen Tumoren in Verbindung gebracht. So gibt es Einzelfälle, bei denen die charakteristischen Bewegungsstörungen ausbleiben (Aydiner et al., 1998; Dalmau et al., 2007; van Altena et al., 2008; Vitaliani et al., 2005). Im Gegensatz dazu berichten Fitzpatrick et al. (2008) ausschließlich von Bewegungsstörungen (Ataxie, ruckartige Augenbewegungen im Sinne eines Opsoklonus, Myokloni der Extremitäten) bei ihrer 15-jährigen Patientin. Alle getesteten Antikörper, einschließlich solcher gegen NMDA-Rezeptoren, waren hier negativ, aber nach Resektion eines reifen Teratoms erfolgte prompte Besserung des Gesundheitszustandes. Die Beschwerden der von Okamoto et al. (2007) beschriebenen Patientin beschränken sich auf Störungen von Gedächtnis, Sprache und Orientierung, sowie der Entwicklung psychotischer Symptome (Wahn, Halluzinationen). Okamura et al. (1997) publizierten den Fall eines 15-jährigen Mädchens, das zunächst über Probleme des Kurzzeitgedächtnisses klagte und schließlich in einem akuten Verwirrheitszustand in der Psychiatrie aufgenommen wurde. Zwei Wochen nach der Entfernung eines unreifen, ovariellen Teratoms besserte sich der mentale Zustand und die Patientin wurde wieder vollständig gesund. Fadare und Hart (2004) berichten ebenfalls von einer Patientin (33 Jahre) mit Kurzzeitgedächtnisstörungen von dreimonatiger Dauer. Im Gegensatz zu dem anderen Fall konnte hier ein hoher

Anti-Ri-Titer im Serum nachgewiesen werden. Beschwerden und Antikörper verschwanden innerhalb eines Monats nach Resektion eines benignen Teratoms.

1.1.3 Pathophysiologie

Bereits in der ersten Publikation einer Enzephalitis, die in kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten eines ovariellen Teratoms gebracht wurde, zogen die Autoren eine immunvermittelte Kreuzreaktion zwischen einem Antigen im Tumor und im Zentralnervensystem in Betracht (Nokura et al., 1997). Diese Annahme wird nun durch die Entdeckung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern in Serum und Liquor der Patientinnen durch Dalmau et al. (2007) gestützt, zumal die Höhe des Antikörper-Titers mit der Schwere der Symptome korreliert. In den zugrundeliegenden Teratomen konnten neuronale Strukturen nachgewiesen werden (Dalmau et al., 2007; Iizuka et al., 2008; Koide et al., 2007; Nokura et al., 1997; Okamoto et al., 2007; Sansing et al., 2007; Seki et al., 2008; Shimazaki et al., 2007; Stein-Wexler et al., 2005; van Altena et al., 2008). Man vermutet, dass die ektope Expression von NR2-Untereinheiten in neuronalem Gewebe der Teratome zu einer Störung der Immuntoleranz und zu der Bildung von Autoantikörpern führt. Die genauen Mechanismen, die diesen Prozess triggern sind jedoch noch unklar. Die Mitwirkung von zusätzlichen Faktoren, wie dem oft beschriebenen Grippe-ähnlichen Prodromalstadium oder genetische Prädispositionen sind denkbar.

NMDA-Rezeptoren spielen durch die Beeinflussung von Transmission und Umbau an Synapsen und der Ausbreitung der Dendriten im Hippocampus eine wichtige Rolle beim Lernen und der Ausbildung von Erinnerungen (Waxman und Lynch, 2005). Eine Störung ihrer Funktion wird mit Schizophrenie, Epilepsie und einigen Formen von Demenz in Verbindung gebracht. Durch Interaktion mit Medikamenten können Paranoia, Halluzinationen und Dyskinesien hervorgerufen werden (Lynch und Guttman, 2002). Diese Symptome treten häufig im Zusammenhang mit der Teratom-assoziierten Enzephalitis auf, was die Hypothese einer pathogenetischen Rolle der NMDA-Rezeptor-Antikörper untermauert.

1.2 Keimzelltumore

Entsprechend dem „holistischen“ Konzept nach Teilum (1965) leiten sich sämtliche Keimzelltumore aus den primordialen, totipotenten Keimzellen ab. Diese wandern in der frühen Embryonalentwicklung von der Basis der Allantois, beziehungsweise des Dottersacks, entlang der Mittellinie des Körpers zu den Gonadenanlagen (Anderson et al., 2000; Berek und Natarajan, 2007), wo sie sich physiologischerweise zu Oozyten beziehungsweise Spermiozyten entwickeln. Neoplasien, die aus diesen Ursprungszellen entstehen, können embryonale und extraembryonale Differenzierungen aufweisen und sowohl gonadal als auch extragonadal auftreten (Göbel et al., 2000; Harms et al., 2006). Entsprechend erfolgt die histologische WHO-Klassifikation organbezogen für testikuläre, ovarielle und zentralnervöse Tumoren. Im Folgenden werden nur die ovariellen Keimzelltumore besprochen, da diese mit Abstand am häufigsten im Kontext von Enzephalitiden gefunden wurden.

1.2.1 WHO-Klassifikation ovarieller Keimzelltumore (Tavassoli, 2003) und der relative Anteil der Subtypen an allen ovariellen Keimzelltumoren (Ulbright, 2005):

Keimzelltumore

- A. Dysgerminom (2%)
- B. Dottersacktumor/Endodermaler Sinustumor (1%)
- C. Embryonales Karzinom (0,2%)
- D. Polyembryom (<0,1%)
- E. Choriokarzinom (<0,1%)
- F. Gemischte Formen (<1%)
- G. Teratom (95%):
 - Unreif
 - Reif:
 - solide
 - zystisch (Dermoidzyste)

- fetiform (Homunkulus)
- Monodermal:
 - Struma ovarii
 - Karzinoid
 - Andere

Keimzell-Keimstrangstroma-Tumore

- A. Gonadoblastom
- B. Gemischte Formen

1.2.2 Epidemiologie

Keimzelltumore machen 20-25% aller ovariellen Tumore aus. Gutartig sind nur die reifen Teratome und die Gonadoblastome. Der Anteil der bösartigen Keimzelltumore beträgt lediglich 3%. Diese können unter dem Begriff Malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) zusammengefasst werden und machen in den westlichen Ländern 5% der ovariellen Malignome aus. Bei Asiatinnen und Afroamerikanerinnen, bei denen epitheliale Ovarialkarzinome seltener sind, beträgt ihr Anteil 15%. Bei Mädchen und jungen Frauen bis zum 20. Lebensjahr gehen 70% aller ovariellen Tumore aus Keimzellen hervor, von denen ein Drittel maligne differenziert ist. (Berek und Natarajan, 2007; Piura et al., 1995)

1.2.3 Teratome

(griechisch: „teras“ *Monster*, „-oma“ *Anschwellung*)

1.2.3.1 Reife Teratome

Der häufigste Keimzelltumor des Ovars ist das reife Teratom und betrifft typischerweise junge Frauen im reproduktionsfähigen Alter, seltener Kinder und gelegentlich ältere Frauen (Matei et al., 2005). Es kann ausdifferenzierte Gewebe aller drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm und Ektoderm) in meist organoide Komposition enthalten (Ulbright, 2005). Häufige Bestandteile sind Haare, Talgdrüsen, Zähne, Fett, Knorpel und

Muskeln (Surti et al., 1990). Auch neuroektodermales Gewebe ist keine Seltenheit (82,5%), beispielsweise in Form von Glia-Zellen oder neuronalen Strukturen (Ayhan et al., 2000; Matei et al., 2005).

Wie bereits oben erläutert, beschreibt eine Reihe von Autoren eine paraneoplastische Enzephalitis im mutmaßlich kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten eines reifen Teratoms (Ances et al., 2005; Dalmau et al., 2007; Fadare und Hart, 2004; Fitzpatrick et al., 2008; Lee et al., 2006; Muni et al., 2004; Taylor et al., 1999; Tonomura et al., 2007; Tüzün und Dalmau, 2007; Vitaliani et al., 2005; Yang et al., 2006). Es gibt auch Einzelfallberichte von assoziierter paraneoplastischer Polyarthritits (Wiese et al., 2004) und autoimmuner, hämolytischer Anämie (Cobo et al., 1996).

Prinzipiell können sich alle in den Teratomen exprimierte Gewebe, insbesondere aber die epithelialen, sekundär zu Malignomen entwickeln. Dies geschieht bei 0,17–1,9 % der reifen Teratome (Ayhan et al., 2000; Comerci et al., 1994; Surti et al., 1990), selten vor dem 40. Lebensjahr. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter (Matei et al., 2005).

1.2.3.2 Monodermale Teratome

Die monodermalen Teratome exprimieren überwiegend – in selteneren Fällen ausschließlich - eine einzige ausdifferenzierte Gewebekomponente. Am häufigsten ist die sogenannte „Struma ovarii“, welche sich aus thyreoidalem Gewebe zusammensetzt, jedoch selten endokrin aktiv wird. Eine weitere verbreitete Ausprägungsform ist das Karzinoid. Dieses führt im Vergleich zu Karzinoiden des Darms relativ häufig (30%) zum Karzinoidsyndrom. Bedingt durch den venösen Abfluss unter Umgehung der Leber unterliegt das Serotonin hier nicht dem First-Pass-Effekt (Matei et al., 2005). Auch monodermale Formen aus neuroepitheliale Gewebe sind vertreten, beispielsweise als ovarielles Ependymom, Ependymoblastom, Medulloepitheliom, Medulloblastom, Neuroblastom oder Glioblastom (Kleinman et al., 1993).

1.2.3.3 Unreife Teratome

Nur 1% der Teratome ist unreif. Sie machen weniger als 1% aller ovariellen Karzinome aus, jedoch 10-20% der ovariellen Malignome bei Frauen unter 20 Jahren (Matei et al.,

2005). Für die Diagnose müssen „unreife“, also embryonale Strukturen oder Komponenten von undifferenziertem Gewebe nachgewiesen werden. Diese sind meistens neuroepithelialen Ursprungs (Gershenson et al., 1986). Der Grad der Malignität eines Teratoms ist abhängig von dem Anteil der immaturen Komponenten (Göbel et al., 2000; Norris et al., 1976; Ulbright, 2005). Als prognostisch ungünstig gelten besonders neuroepitheliale und sarkomatöse Strukturen (Anthuber et al., 2007).

Die unreifen Gewebe gehen überwiegend aus malignen Zellklonen in den zuvor reifen Teratomen hervor („post-teratomatöse“ maligne Transformation). Seltener ist die „prä-teratomatöse“ maligne Transformation, bei der sich aus einer malignen Keimzelle, über die Zwischenstufe eines anderen invasiven Keimzelltumors (wie Dottersack, embryonales Karzinom), ein unreifes Teratom entwickelt (Ulbright, 2005).

Folgende Autoren berichten von Patientinnen mit immatorem Teratom und paraneoplastischer Enzephalitis: (Aydiner et al., 1998; Dalmau et al., 2007; Koide et al., 2007; Nokura et al., 1997; Okamoto et al., 2007; Okamura et al., 1997; Sansing et al., 2007; Seki et al., 2008; Shimazaki et al., 2007; Stein-Wexler et al., 2005; van Altena et al., 2008; Vitaliani et al., 2005)

1.2.4 Maligne ovarielle Keimzelltumore (MOGCT)

Bei embryonaler Differenzierung der primordialen Keimzelle können, neben den bereits beschriebenen Teratomen, auch weniger gut differenzierte Tumore entstehen. Dazu zählen das Embryonale Karzinom, bestehend aus immaturen, totipotenten Zellen (Göbel et al., 2000) und das Polyembryom, welches embryonenähnliche Strukturen formiert und als Brücke zwischen den primitiven und den differenzierten Keimzelltumoren angesehen werden kann (Ulbright, 2005).

Die extraembryonale Differenzierung führt zur Entstehung von zwei Tumorentitäten, des Dottersacktumors (Endodermaler Sinustumor) und des Choriokarzinoms. Ersterer sezerniert typischerweise alpha-Fetoprotein (AFP), letzteres hingegen vor allem humanes Choriogonadotropin (hCG). Ovarielle Metastasen von schwangerschaftsassozierten Choriokarzinomen, welche den trophoblastischen Tumoren zuzuordnen sind, können

histologisch nicht abgegrenzt werden und sind nur durch den Nachweis von paternaler DNA zu differenzieren (Göbel et al., 2000; Lorigan et al., 1996).

Weisen die Tumore die Morphologie des undifferenzierten Keimepithels auf, spricht man von Germinomen. Das Dysgerminom des Ovars ist der häufigste maligne Keimzelltumor und entspricht beim Mann dem Seminom (Göbel et al., 2000). Es kann sich zum embryonalen Karzinom differenzieren und ist oft Bestandteil von gemischten Keimzelltumoren. In 5 % sind Synzytiotrophoblasten enthalten, welche durch die Sekretion von hCG hormonelle Störungen verursachen können (Ulbright, 2005).

Paraneoplastische Syndrome in Assoziation mit nicht teratomatösen Keimzelltumoren wurden in der Literatur bislang ganz überwiegend bei Männern beschrieben (Dalmau et al., 2004; Gultekin et al., 2000), allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass der prozentuale Anteil dieser beim männlichen Geschlecht 96% beträgt, während sie bei Frauen nur 5% ausmachen (Ulbright, 2005).

1.2.5 Gonadoblastome

Diese gutartigen Tumore setzen sich aus Keimzellen und Zellen des Keimstrangs zusammen. Sie kommen bei abnormer Gonadenentwicklung, Streak-Gonaden und hypoplastischem Uterus vor. Hierzu zählen Patientinnen mit reiner oder gemischter Gonadendysgenese, mit Androgenresistenz und testikulärer Feminisierung (Schmalfeldt, 2007). Canto et al. (2004) fanden bei Patienten mit Ulrich-Turner-Syndrom eine Inzidenz von 33% für das Gonadoblastom. Werden die Tumore in situ belassen entwickeln sich in 50% Ovarialmalignome (Schmalfeldt, 2007), insbesondere Dysgerminome (Hart und Burkons, 1979; Sultana et al., 1995).

1.2.6 Therapie

Die Therapie der gutartigen reifen Teratome und Gonadoblastome beschränkt sich auf die operative Resektion. Auch bei den Dysgerminomen im Stadium IA und bei immaturren Teratomen im Stadium IA G1 kann wegen des geringen Rezidivrisikos auf weiterführende Maßnahmen verzichtet werden (Anthuber et al., 2007).

Maligne Keimzelltumore sind durch ein infiltratives Wachstum, intraabdominale Disseminierung sowie lymphogene und hämatogen Metastasierung (besonders pulmonal und hepatisch) charakterisiert (Göbel et al., 2000). Die einst schlechte Prognose von MOGCT konnte durch den adjuvanten Einsatz von Chemotherapeutika entscheidend verbessert werden (Piura et al., 1995; Tewari et al., 2000). In Kombination mit einer stadiengerechten Operation werden allgemeine Überlebensraten von bis zu 96% in Stadium I und 76% im Stadium III erreicht (Gershenson, 2007; Göbel et al., 2004), beim unreifen Teratom 94% in Stadium I und 56% in fortgeschrittenen Stadien (Anthuber et al., 2007).

Auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen ist eine R0-Resektion anzustreben, da die residuale Tumormasse ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben ist. Da aber meist junge Frauen betroffen sind, sollte immer auch der Fertilitätserhalt angestrebt werden (Tangir et al., 2003). Chemotherapie der ersten Wahl ist das BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) (de Wit et al., 2001; Williams et al., 1994), alternativ das PEI-Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid), wegen des Risikos der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose (Göbel et al., 2004). Beim Choriokarzinom werden Methotrexat oder Actinomycin D eingesetzt, bei fortgeschrittener Erkrankung auch das EMA-Schema (Etoposid, Methotrexat, Actinomycin-D, Cyclophosphamid, Vincristin) (Göbel et al., 2004). Dysgerminome sind zudem sehr strahlensensibel (Göbel et al., 2000). Strahlentherapie kann jedoch nicht fertilitätserhaltend durchgeführt werden, daher ist der adjuvante Einsatz nicht generell empfohlen (Göbel et al., 2004).

1.3 Ziel der Untersuchung

Unserer Studie liegen zwei- einander nicht ausschließende- Hypothesen zugrunde:

1.3.1 Hypothese 1: Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren erleiden häufiger als Kontrollpatientinnen Enzephalitiden

Die meisten paraneoplastischen Syndrome sind selten und betreffen schätzungsweise 0,01 Prozent der Krebspatienten (Darnell und Posner, 2003). Es gibt jedoch auch Aus-

nahmen. So betrifft das Lambert-Eaton-Syndrom 3% der an kleinzelligem Bronchialkarzinom Erkrankten (Sculier et al., 1987), 15% der Patienten mit einem Thymom entwickeln Myasthenia gravis (Levy et al., 1998), und das sogenannte POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M Protein, skin changes) assoziiert sich sogar bei ungefähr 50% der Patienten mit der osteosklerotischen Form des Plasmozytoms (Latov, 1995).

Die überraschend rasante Häufung von Fallberichten nach Publikation der charakteristischen Merkmale der Teratom-assoziierten Enzephalitis und der neuen diagnostischen Möglichkeit mittels Antikörpernachweis führt uns zu der Annahme, dass dieses Syndrom in seiner Prävalenz bislang unterschätzt worden ist. Frühere Publikationen zeigen, dass das gleichzeitige Auftreten einer Enzephalitis und eines ovariellen Teratoms oftmals nicht in kausalen Zusammenhang gebracht wurde und eine Heilung auch ohne Resektion des Tumors möglich ist (Iizuka et al., 2008; Koide et al., 2007; Okamoto et al., 2007; Tonomura et al., 2007). Patientinnen mit ovariellen Teratomen könnten – häufiger als Kontrollpatientinnen – eine Enzephalopathie durchlebt haben, welche sich nun mit Hilfe der neuen Erkenntnisse als Teratom-assoziierte Enzephalitis erklären ließe.

1.3.2 Hypothese 2: Einzelne neuropsychiatrische Symptome (im Unterschied zum enzephalopathischen Vollbild der typischen Teratom-assoziierten Enzephalitis) treten bei Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren häufiger auf als bei Kontrollpatientinnen

Wie unter 1.1.2. aufgeführt gibt es neben der vollen Ausprägung der klassischen Teratom-assoziierten Enzephalitis auch Publikationen über mildere Verlaufsvarianten. Es ist denkbar, dass Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren aufgrund unerkannter autoimmuner Prozesse gehäuft an einzelnen neuropsychiatrischen Symptomen leiden, wie beispielsweise Depressionen, Angststörungen, Psychosen, Epilepsien, Gedächtnisstörungen, Bewegungsstörungen.

1.3.3 Studiendesign

Um unsere Hypothesen zu überprüfen, ist eine Umkehrung des üblichen diagnostischen Prozesses notwendig. Nicht die Konstellation der typischen Beschwerden veranlasst zur Suche nach einem ovariellen Teratom, sondern Patientinnen mit ovariellen Teratomen werden nach typischen Beschwerden der Erkrankung befragt. Ein vergleichbarer Ansatz wurde bereits bei der Studie von Monstad et al. (2004) herangezogen, wo eine Grundgesamtheit unselektierter Tumorpatienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht wurde. Hier wurde allerdings nach onkoneuralen Antikörpern gesucht, um dann ihre Korrelation mit neurologischen Symptomen und die prognostische Aussagekraft zu evaluieren. Im Gegensatz dazu betrachten wir mit Hilfe eines zu diesem Zweck entwickelten Fragebogens retrospektiv das klinische Erscheinungsbild von Patientinnen mit gutartigen ovariellen Keimzelltumoren im Vergleich zu der Symptomatik von Patientinnen mit anderen gutartigen Raumforderungen der Unterleibs: funktionelle Zysten des Ovars und uterine Myome. Diese Tumore wurden bisher nicht mit paraneoplastischen Syndromen in Verbindung gebracht und dienen als Negativkontrollgruppe. Zur Zeit der bereits laufenden Durchführung unserer Untersuchung, konnten an der Klinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn und in kooperierenden Kliniken Patienten mit Teratom-assoziiertes oder Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis diagnostiziert werden. Diese wurden als Positivkontrollgruppe herangezogen.

1.3.4 Die Negativkontrollgruppe

1.3.4.1 Funktionelle Zysten des Ovars

Funktionelle Zysten machen etwa 85% der ovariellen Raumforderungen aus. Überwiegen sind junge Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen. Die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen beträgt aber immer noch 15% (Wolf et al., 1991). Sie sind keine „echten“ Neoplasien sondern eine Flüssigkeitsansammlung, die von physiologischem Epithel umgeben wird. Die Histologie dieses Epithels ist namensgebend: Follikelzyste, Corpus-luteum-Zyste, Granulosa-Theka-Luteinzyste. Ursächlich ist meist eine Störung der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regulationsmechanismen. Bei en-

ometroider Differenzierung der Zystenwand entsteht durch zyklische Einblutungen eine Endometriosezyste, auch Schokoladen- oder Teerzyste genannt. Da es sich um ektoptes, aber nicht neoplastisches Gewebe handelt, zählen manche Autoren diese Läsionen ebenfalls zu den funktionellen Zysten. Serosainklusionszysten entstehen durch Abschnürungen des Peritonealepithels. Müller-Epithel umgibt die Hydatiden, Rudimente des Wolff-Gangs oder des Mesonephrons die Paraovarialzysten.

Alle oben genannten Läsionen sind gutartig und werden nur bei Persistenz, Komplikationen oder intraoperativem Zufallsbefund operativ entfernt. (Schmalfeldt, 2007)

1.3.4.2 Uterine Myome

Myome sind gutartige Wucherungen, die von den glatten Muskelzellen des Uterus ausgehen. Sie sind die häufigsten Tumore der Gebärmutter und bei 20-30% aller Frauen jenseits des 30. Lebensjahres vorhanden. Da Östrogene ihr Wachstum stimulieren, vermutet man die Ursache in einer Hormonimbalance, aber auch eine genetische Genese wird diskutiert.

Je nach Lokalisation unterscheidet man subseröse, submuköse, intramurale und intraligamentäre Myome. Bei diffuser Durchsetzung des Uterus mit multiplen, kleinen Herden spricht man von einem Leiomyom. Fibromyome zeichnen sich durch einen hohen Anteil an Bindegewebe aus. Adenomyome enthalten endometroides Gewebe. Eine mit Myomen durchsetzten Gebärmutter bezeichnet man als Uterus myomatosus.

Eine Therapie ist nur bei klinischen Symptomen sinnvoll. Die Hormonbehandlung mit GnRH-Analoga oder Gestagenen ist möglich, aber nach Absetzen reversibel. Operativ kann eine fertilitätserhaltende Myomenukleation erfolgen, je nach Lokalisation, Größe und Anzahl ist aber eine Hysterektomie notwendig. Ein neueres, interventionelles Verfahren stellt die Myomembolisation dar. (Kiechle, 2007)

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Aus dem elektronischen Archiv des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Bonn wurden drei Patientengruppen nach unten aufgeführten Kriterien und mit dem Eingangsdatum 01.01.1998 bis 14.04.2008 selektiert:

2.1.1 Benigne Keimzelltumore des Ovars

Das elektronische Archiv wurde unter Verwendung der folgenden Suchbegriffe durchsucht:

- Im oberen Suchfeld: OVA (Bedeutung: Ovar), OVA/B (Ovar und benigne Veränderung) oder OVA/Z (Ovar und Zyste)
- Im unteren Suchfeld zusätzlich einer der folgenden beschreibenden Begriffe: Teratom, Dermoid, Struma ovarii, Karzinoid, Dottersacktumor, Gonadoblastom, Dysgerminom, sowie die offenkundig fehlerhaften Schreibweisen Theratom und Keratom

Einschlusskriterien:

- Abschließende fachärztliche Diagnose eines benignen Keimzelltumors
- Operiert in der Universitätsfrauenklinik Bonn oder im Malteserkrankenhaus Bonn
- Adresse ermittelbar

Ausschlusskriterien:

- Maligne Teratome (N= 4: 1 Dottersack, 1 neuroendokrines Karzinom, 1 Dysgerminom, 1 unreifes Teratom, alle aus der Universitätsfrauenklinik Bonn). Gründe für den Ausschluss maligner Teratome waren (1) die geringe Größe der Gruppe, (2) die zu den gutartigen Läsionen abweichende Therapie mit Chemotherapeutika, und (3) weil Patientinnen nach der Diagnose einer malignen Eierstockerkrankung schon alleine deshalb einer stärkere psychische Belastung unterliegen und höhere Angst-Level aufweisen (Sukegawa et al., 2008).
- Pathologischer Nachweis zusätzlicher Malignome

2.1.2 Negativkontrollen

Hierfür wurden ovarielle Zysten und Myome gesucht. Für diese ist keine Assoziation mit neurologischen oder psychiatrischen organischen Störungen bekannt und sie enthalten kein neuronales Gewebe in den Ovarläsionen.

Zysten:

Suchbegriff: OVA/Z (Ovar und Zyste)

Einschlusskriterien:

- Abschließende fachärztliche Diagnose: „funktionelle Zysten“, Follikelzyste, Corpus luteum Zyste, luteinisierte Zyste, Endometriosezyste, Blutungszyste, Paraovarialzyste, Serosainklusionszyste, Mesothelinklusionszyste
- Operiert in der Universitätsfrauenklinik Bonn
- Adresse ermittelbar

Ausschlusskriterien:

- Epitheliale Tumore (Zystadenome, Kystome)
- Zusätzlicher Keimzelltumor
- Zusätzliches Myom
- Zusätzliches Malignom

Myome:

Suchbegriffe:

- Im oberen Suchfeld: UTE/B (Uterus und benigne Veränderung)
- Im unteren Suchfeld zusätzlich einer der folgenden beschreibenden Begriffe: Myom, Leiomyom, Uterus myomatosus

Einschlusskriterien:

- Abschließende fachärztliche Diagnose: Leiomyom, Myom, Uterus myomatosus
- Operiert in der Universitätsfrauenklinik Bonn
- Adresse ermittelbar

Ausschlusskriterien:

- Maligne Tumore (Leiomyosarkome)

- Zusätzlicher Keimzelltumor
- Zusätzliche Ovarialzyste
- Zusätzliches Malignom

2.1.3 Positivkontrollen

Aus der Datenbank des Antikörper-Labors der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn wurden alle Patienten mit der Assoziation einer nicht anders erklärbaren neurologischen Erkrankung mit einem benignen Keimzelltumors (N=2) oder NMDAR-Antikörpern [N=12, davon ein Patient männlich – zum Nachweisverfahren, siehe Niehusmann et al. (2009)] oder beidem (N=2) selektiert und angeschrieben.

2.2 Fragebogen

Der Fragebogen erfasst neurologische und psychiatrische Symptome, die in der Literatur über Patientinnen mit Teratom-assoziiierter Enzephalitis beschrieben wurden. Zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung im Mai 2008 existierten 32 publizierte Fälle dieses Krankheitsbildes.

2.2.1 Definition von Einzelsymptomen und Symptomteilmereichen

2.2.1.1 Einzelsymptome

Aus den zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung vorliegenden Publikationen ließen sich die folgenden Einzelsymptome extrahieren:

Einzelsymptom (ES): Nummer	Einzelsymptom (ES): Name	Häufigkeit positiver Fälle in der Literatur (N=32)
ES 1	Epilepsie	78%
ES 2	Psychose	66%
ES 3	Paranoia	9%
ES 4	Störungen der Affektivität	63%
ES 5	Angst	25%
ES 6	Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen	88%
ES 7	Schlafstörungen	38%
ES 8	Störungen von Sprechen und Sprache	38%
ES 9	Störungen von Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit	72%
ES 10	Störungen kognitiver Fähigkeiten	22%
ES 11	Bewusstseinsstörungen	69%
ES 12	Abnorme unwillkürliche Bewegungen	72%
ES 13	Bewegungsstörungen	44%
ES 14	Paresen und Dysästhesien	13%
ES 15	Vegetative Störungen	75%

Tabelle 1: In der Literatur beschriebene Einzelsymptome bei der Teratom-assoziierten Enzephalitis

2.2.1.2 Symptombereiche

Diese Einzelsymptome wurden in fünf Symptombereiche zusammengefasst:

ES-Nummer (siehe vorigen Abschnitt)	Symptombereich Nummer	Symptombereich: Name	Häufigkeit positiver Fälle in der Literatur (N=32)
ES 1	SB 1	Epilepsie	81%
ES 2-7	SB 2	Psychische Symptome	94%
ES 8-11	SB 3	Kognitive Symptome	94%
ES 12-14	SB 4	Bewegungsstörung	81%
ES 15	SB 5	Vegetative Störungen	75%

Tabelle 2: Zuordnung von Einzelsymptomen zu Symptombereichen

Sobald eine Patientin eine der Aussagen zu den Einzelsymptomen im Fragebogen mit „Trifft zu“ beantwortete, wurde sie für den Symptombereich als positiv gewertet.

Eine Patientin wurde ebenfalls für einen Symptombereich als positiv gewertet, wenn sie von einer hierfür spezifischen Therapie berichtete (Frage 16 im Fragebogen, s.u.), z.B.: antiepileptische Pharmaka – Epilepsie, Psychopharmaka – psychische Symptome, arti- fizielle Ventilation (Intensivtherapie) und Blutdruckmedikamente – vegetative Störungen.

Eine tabellarische Übersicht über die in den Publikationen beschriebenen Patientinnen, ihre Einzelsymptome und Symptomteilmbereiche findet sich in der Tabellen 3.

2.2.2 Fragebogenerstellung

Der Fragebogen fragt die oben genannten 15 Einzelsymptome ab, ergänzt durch eine Frage nach spezifischen Therapien.

Die meisten Punkte im Fragebogen werden durch Beispiele verdeutlicht. Diese wurden – wenn möglich – etablierten neurologischen und psychiatrischen Rating Scales oder Scores (sofern verfügbar, in deutschen publizierten Übersetzungen) entnommen: Eine Modifikation des „Symptom Rating Test 7 (SRT-7)“ (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986) wurde zur Erläuterungen der Symptome Psychose, Paranoia, Affektstörung, Angst und Kognitionsstörungen herangezogen. Die beispielhaften Beschreibungen der Bewegungsstörungen sind angelehnt an die „Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)“ (Guy, 1976; Masur et al., 2004; Simpson et al., 1979). Darüber hinaus wurden Einzelsymptome durch Zitate aus der Literatur zur Teratom-assoziierten Enzephalitis veranschaulicht, wo immer detaillierte Symptombeschreibungen publiziert wurden. Als Beispiele seien hier aufgeführt: „Lachanfalle“ (Iizuka et al., 2008; Vitaliani et al., 2005) oder „Schreianfälle“ (Lee et al., 2006) als Ausführung zu Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen, das Vergessen von Namen (Dalmau et al., 2007) oder Inhalten kurz zuvor geführter Unterhaltungen (Dalmau et al., 2007; Nokura et al., 1997; Vitaliani et al., 2005) zur Darstellung von Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, sowie die Unfähigkeit zu telefonieren oder ein Zugticket zu kaufen (Iizuka et al., 2008) zur Beschreibung des Verlustes kognitiver Fähigkeiten.

Der Fragebogen besteht somit aus 16 Aussagen, welche durch Ankreuzen mit jeweils „Trifft zu“ bzw. „Trifft nicht zu“ beantwortet werden sollten. Zusätzlich erhielt die Patientin die Möglichkeit, eigene Erfahrungen in einer Leerzeile oder auf der Rückseite des Fragebogens aufzuführen. Bei der Beantwortung der Fragen war es irrelevant, ob sich die Patientin selbst an die Ereignisse erinnerte. Vielmehr war es zulässig, dass der Bogen von einer dritten Person in Vertretung ausgefüllt wurde. Wie von Graus et al. (2004) als Kriterium paraneoplastischer neurologischer Syndrome festgelegt, wird einschränkend nur der Zeitraum von fünf Jahren vor und fünf Jahren nach der Operation erfasst. Im

verschickten Fragebogen wich die Reihenfolge dieser Einzelfragen leicht von der hier angegebenen ab.

Einzel symptom	Einzel symptom-Nr.	Fragebogen-Nr.
Epilepsie	ES 1	1
Psychose	ES 2	2
Paranoia	ES 3	3
Störungen der Affektivität	ES 4	4
Angst	ES 5	5
Persönlichkeits- /Verhaltensänderung	ES 6	6
Schlafstörung	ES 7	10
Störungen von Sprache und Sprechen	ES 8	7
Störungen von Gedächtnis und Konzentration	ES 9	8
Störungen kognitiver Fähigkeiten	ES 10	9
Bewusstseinsstörung	ES 11	11
Unfreiwillige Bewegungen	ES 12	12
Gestörter Bewegungsablauf	ES 13	13
Paresen/ Dysästhesien	ES 14	14
Vegetative Störungen	ES 15	15
Therapien	Th	16

Tabelle 4: Einzelsymptome und entsprechende Frage im Fragebogen

Für jede mit „Trifft zu“ bewertete Aussage wurde ein Punkt vergeben, d.h. es konnten bis zu 16 Punkten erzielt werden; für die Therapie-Frage wurde ein Punkt vergeben, sobald die Patientin mindestens eine der unten genannten Behandlungen erhielt. Als Grenzwert für auffällige Ergebnisse wurde der Mittelwert der Resultate der Negativkontrollen plus zwei Standardabweichungen angesetzt, und zwar sowohl für die Einzelsymptom-Scores (maximal 16 Punkte) als auch die Symptombereich-Scores (maximal 5 Punkte). Im Folgenden werden die mit „Trifft zu/Trifft nicht zu“ zu bewertenden Aussagen und zugehörigen Beispiele des Fragebogens (Letztere mit Quellenangabe, sofern sie sich auf Rating Scales oder Scores beziehen) vollständig wiedergegeben:

1. Epilepsie

„Ich hatte in dieser Zeit einen oder mehrere epileptische Anfälle.“

2. Psychose

„Ich erlebte seltsame Ereignisse, die anderen nicht passierten.“ (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986)

Beispiele:

- Ich hörte Stimmen, die andere nicht hören konnten (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986).
- Ich sah Dinge, die andere nicht sehen konnten (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986).
- Ich hatte das Gefühl, dass mein Körper oder meine Gedanken von außen beeinflusst werden (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986).
- Ich hatte Zwangsgedanken, die ich nur schwer unterbinden konnte (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986).

3. Paranoia

„Ich hatte, ohne dass es dazu einen realen Anlass gegeben hätte, das Gefühl, verfolgt oder ausgelacht zu werden, oder dass die Menschen mich nicht mögen und mich versuchen zu verletzen.“ (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986)

4. Störungen der Affektivität

„Es gab Phasen, in denen meine Gefühle ungewöhnlich verändert waren.“

Beispiele:

- Ich fühlte mich deprimiert, einsam und hoffnungslos (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986) oder hatte Selbstmordgedanken.
- Ich war teilnahmslos und desinteressiert an vielen Dingen (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986), die mir früher Freude machten.
- Ich war auffällig aggressiv und leicht reizbar.
- Ich hatte starke Stimmungsschwankungen.
- Ich konnte gar keine Gefühle empfinden (Freude, Trauer, Wut).

5. Angst

„Es gab Phasen, in denen ich ohne erkennbaren Grund starke Nervosität oder Angst verspürte.“ (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986)

6. Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen

„Meine Persönlichkeit oder mein Verhalten waren eigenartig verändert.“

Beispiele:

- Ich war verwirrt, ruhelos oder bin ziellos umhergeirrt.
- Ich habe stumm vor mich hingestarrt.
- Ich hatte Schrei-, Lach- oder Weinanfälle.

7. Schlafstörungen

„Ich hatte Schlafstörungen in einem auffälligen Ausmaß.“

Beispiele:

- Ein- oder Durchschlafstörungen
- zu viel/ zu wenig Schlafbedürfnis
- Alpträume

8. Störungen von Sprache und Sprechen

„Ich hatte Sprach- oder Sprechprobleme.“

Beispiele:

- Ich war stumm, hatte Schwierigkeiten das richtige Wort zu finden oder habe unzusammenhängend oder unverständlich gesprochen.

9. Störungen von Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit

„Mein Gedächtnis oder meine Konzentrationsfähigkeit hatten sich verschlechtert.“

Beispiele:

- Ich vergaß wichtige Dinge (Namen, Termine, Geburtsdaten).
- Ich konnte mich nicht an Ereignisse erinnern, die erst kurz zuvor passiert waren (Inhalte einer Unterhaltung...).
- Ich konnte keinen klaren Gedanken fassen oder meine Gedanken schweiften ständig ab (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986).

10. Störungen kognitiver Fähigkeiten

„Ich hatte plötzlich Schwierigkeiten, vertraute Tätigkeiten auszuführen.“

Beispiele:

- Autofahren, Zugticket kaufen, telefonieren, schreiben....

11. Bewusstseinsstörungen

„Ich litt an irgendeiner Form von Bewusstseinsstörung.“

Beispiele:

- Verwirrtheit, Benommenheit, „Weggetreten-Sein“, Ohnmacht, Koma

12. Unfreiwillige Bewegungen [abgefragte Störungen in neurologischer Terminologie: Dyskinesien, Myoklonien, Chorea, Ballismus]

„Ich führte seltsame unfreiwillige Bewegungen aus.“

Beispiele:

- Muskelzuckungen, Grimassen, Kauen, Kieferfehlstellungen und -bewegungen
- Zähne zusammenbeißen, Lippen lecken, Schielen
- Schluckprobleme
- Plötzliche, starke Schleuderbewegungen
- Schnelle, unregelmäßige, einschließende Bewegungen (Guy, 1976; Masur et al., 2004; Simpson et al., 1979)
- Langsame, unregelmäßige, sich windende Bewegungen (Guy, 1976; Masur et al., 2004; Simpson et al., 1979)
- Sich wiederholende, regelmäßige Bewegungen (Guy, 1976; Masur et al., 2004; Simpson et al., 1979)
- Rhythmische Anspannung der Bauchwand

13. Gestörter Bewegungsablauf [abgefragte Störungen in neurologischer Terminologie: Ataxie, Dystonie, Katatonie]

„Ich hatte Schwierigkeiten, meine Bewegungen flüssig und zielgerichtet auszuführen.“

Beispiele:

- Schwanken des Rumpfes beim Sitzen

- Fallneigung beim Stehen oder Gehen
- Zickzackbewegungen bei Versuch auf etwas zu zeigen
- Zittern
- Unfreiwillige Anspannung der Muskeln, gegen die man gar nicht oder nur mit Mühe ankommt
- Verharren in einer bestimmten Körperhaltung, ohne diese aktiv verändern zu können

14. Paresen/Dysästhesien

„Ich konnte Teile meines Körpers oder Gesichtes nicht spüren oder nicht bewegen.“

15. Vegetative Störungen

„Meine selbstregulierenden Körperfunktionen haben sich in ungewöhnlicher Weise verändert.“

Beispiele:

- Veränderter Atemrhythmus
- Erweiterte/verkleinerte Pupillen
- Zu schneller/langsamer Herzschlagrhythmus
- Zu hoher/niedriger Blutdruck
- Zu hohe/niedrige Körpertemperatur
- Stark vermehrtes Schwitzen

16. Therapien

„Ich habe eine der folgenden Behandlungen erhalten:“

- Antiepileptika (Arzneimittel gegen epileptische Anfälle)
- Psychopharmaka (zur Behandlung seelischer Störungen)
- Intensivstation (evtl. mit Beatmung, künstlichem Koma)
- Künstliche Ernährung
- Wenn ja, welche und warum?

2.2.3 Fragebogenversand

Alle Patientinnen, deren Adresse mit Hilfe des klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) des Universitätsklinikums Bonn oder aus Klinikakten ermittelt werden konnte, wurden angeschrieben, über die Studie aufgeklärt und um Teilnahme an der Studie gebeten. Jedem Anschreiben waren 5 Euro Aufwandsentschädigung beigelegt. War eine Patientin grundsätzlich bereit, sollte sie die beigelegte Einwilligungserklärung zur Zusendung des Fragebogens unterschreiben und an die Klinik für Epileptologie zurücksenden. Im Anschluss erhielt sie den Fragebogen mit weiteren 5 Euro Aufwandsentschädigung. Alle Patientinnen, deren ausgefüllten Fragebogen wir erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn akzeptiert (Lfd. Nr. 031/08).

2.3 Aktenstudium

Ergänzend zum Versand der Fragebögen erfolgte die Durchsicht von Krankenakten der Patientinnen mit einem Keimzelltumor, sofern diese sich im Aktenarchiv der Universitätsfrauenklinik befanden. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf fachärztliche Diagnosen von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Einträge über ungewöhnliche Verhaltens- oder Persönlichkeitsänderungen der Patientin, sowie auf neuropsychiatrische Medikation gelegt.

2.4 Statistik

Für nominale Daten wurde der zweiseitige χ^2 -Test nach Pearson und für metrische Daten der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test eingesetzt (SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois/USA). P-Werte $<0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Fragebogenrücklauf

Insgesamt erfüllten 598 Patientinnen die Kriterien, und zwar 145 Patientinnen mit benignen Keimzelltumoren (106 Teratome, 34 Dermoide, 3 Gonadoblastome, 1 Struma ovarii und 1 Karzinoid) sowie 437 Negativkontrollen (179 funktionelle Zysten, 258 Myome) und 16 Positivkontrollen. Eine Fragebogenauswertung war bei 61 Patientinnen mit benignen Keimzelltumoren (42 Teratome, 19 Dermoide), bei 237 Patientinnen aus der Gruppe der Negativkontrollen (96 funktionelle Zysten, 141 Myome) und bei 12 Patienten aus der Gruppe der Positivkontrollen möglich.

Die Rücklaufquote, d. h. der prozentuale Anteil der zurückgeschickten ausgefüllten Fragebögen an den selektierten Patientinnen, liegt in der Zielgruppe bei 42%, bei den Negativkontrollen bei 54% und bei den Positivkontrollen bei 75%.

Das Rücklaufverhalten ist detailliert in Abbildung 1 dargestellt.

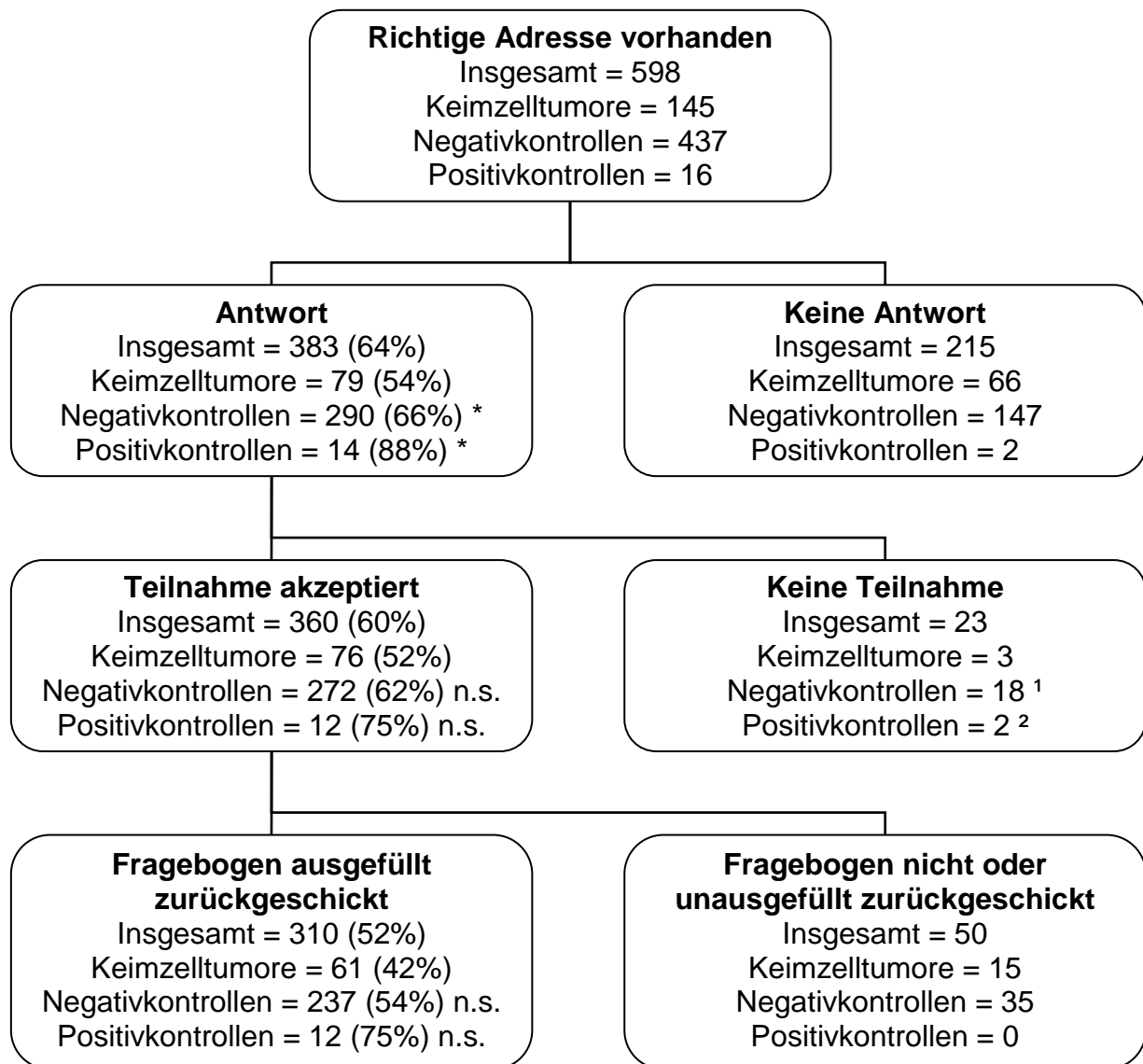


Abbildung 1: Fragebogenrücklauf

* $P < 0,05$ im Vergleich zu den Keimzelltumoren;

n.s.= nicht signifikant im Vergleich zu den Keimzelltumoren

Alle Prozentwerte beziehen sich auf die korrespondierenden Zahlen
im Feld „Richtige Adresse vorhanden“

Negativkontrollen: Myome, Zysten ; Positivkontrollen: Enzephalitiden

¹ Davon 3 verstorben

² Beide zu stark neurologisch beeinträchtigt, um antworten zu können.

3.2 Demographische Beschreibung der Studienteilnehmerinnen

Die demographischen Daten der Patientinnen werden in Tabelle 5 mitgeteilt. Es zeigt sich, dass die Patientinnen mit Keimzelltumoren signifikant jünger als die mit Myomen und Zysten und signifikant älter als die Positivkontrollen sind, und zwar sowohl zum Zeitpunkt der Operation bzw. der Blutabnahme zur Antikörperbestimmung (bei den Positivkontrollen) als auch zum Zeitpunkt der Befragung (einzige Ausnahme hier: kein signifikanter Unterschied im Alter bei Befragung zwischen Patientinnen mit Keimzelltumoren und Negativkontrollen). Das Intervall zwischen Operation bzw. Blutabnahme und Befragung war bei den Patientinnen mit Keimzelltumoren signifikant länger als bei den beiden Kontrollgruppen.

	Alter bei Operation bzw. bei Blutabnahme* in Jahren	Alter bei Befragung in Jahren	Intervall zwischen Operation bzw. Blutabnahme* und Befragung in Jahren
Keimzelltumore N=61	37,4 (±14,1)	42,4 (±14,6)	5,0 (±3,1)
Negativkontrollen (Myome, Zysten) N=237	40,6 (±9,8)	44,7 (±10,1)	4,1 (±2,6)
<i>Signifikanz im Vergleich zu den Keimzelltumoren</i>	<i>P=0,022</i>	<i>n.s.</i>	<i>P=0,043</i>
Positivkontrollen (Enzephalitiden) N=12	25,5 (±10,7)	28,3 (±11,7)	2,8 (±4,4)
<i>Signifikanz im Vergleich zu den Keimzelltumoren</i>	<i>P=0,005</i>	<i>P=0,003</i>	<i>P=0,006</i>

Tabelle 5: Demographische Daten der Patientinnen, die den Fragebogen zurückgeschickt haben.

n.s.= nicht signifikant; N = Anzahl; ± = Standardabweichung; *Positivkontrollen

3.3 Einzelsymptome

Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, wie viele Patientinnen (in Prozent) aus den jeweiligen Gruppen - Zielkollektiv (benigne Keimzelltumore), Negativkontrollen (ovarielle Zysten und Myome) und Positivkontrollen (Enzephalitiden) – die einzelnen Aussagen des Fragebogens mit „Trifft zu“ beantwortet haben. Die innere Konsistenz des Fragebogens (als Maß für seine Reliabilität) ist hoch: Cronbachs Alpha liegt bei 0,891. Auch Guttman's Split-half-Reliabilität ist hoch, sie liegt nach Spearman-Brown-Korrektur bei 0,881. Es besteht kein Unterschied in der Häufigkeit der Einzelsymptome zwischen dem Zielkollektiv und den Negativkontrollen. Einzige Ausnahmen hiervon sind die Störung von Gedächtnis- und Konzentrationsfähigkeit (ES 9) sowie die vegetativen Störungen (ES 15). Die Aussage zu diesen Einzelsymptomen haben Patientinnen der Negativkontrollgruppe häufiger als zutreffend bewertet, also entgegen der Hypothese.

Im Gegensatz dazu besteht zwischen den Angaben des Zielkollektivs und denen der Positivkontrollen durchgehend ein signifikanter Unterschied. Alle gesuchten Einzelsymptome waren bei Patienten mit Enzephalitis häufiger vorhanden als bei Patientinnen mit benignen Keimzelltumoren.

Zum Vergleich zeigen die schraffierten Balken, wie häufig die Einzelsymptome in den 32 publizierten Fällen von Teratom-assoziiertes Enzephalitis vorkommen (hierfür wurden keine Signifikanzprüfungen vorgenommen, da der Fragebogen auf Grund der Angaben dieser Arbeiten erstellt worden war, also die „quantitative“ Auswertung der Artikel unter „nachträglicher“ Anwendung des Fragebogens erfolgte).

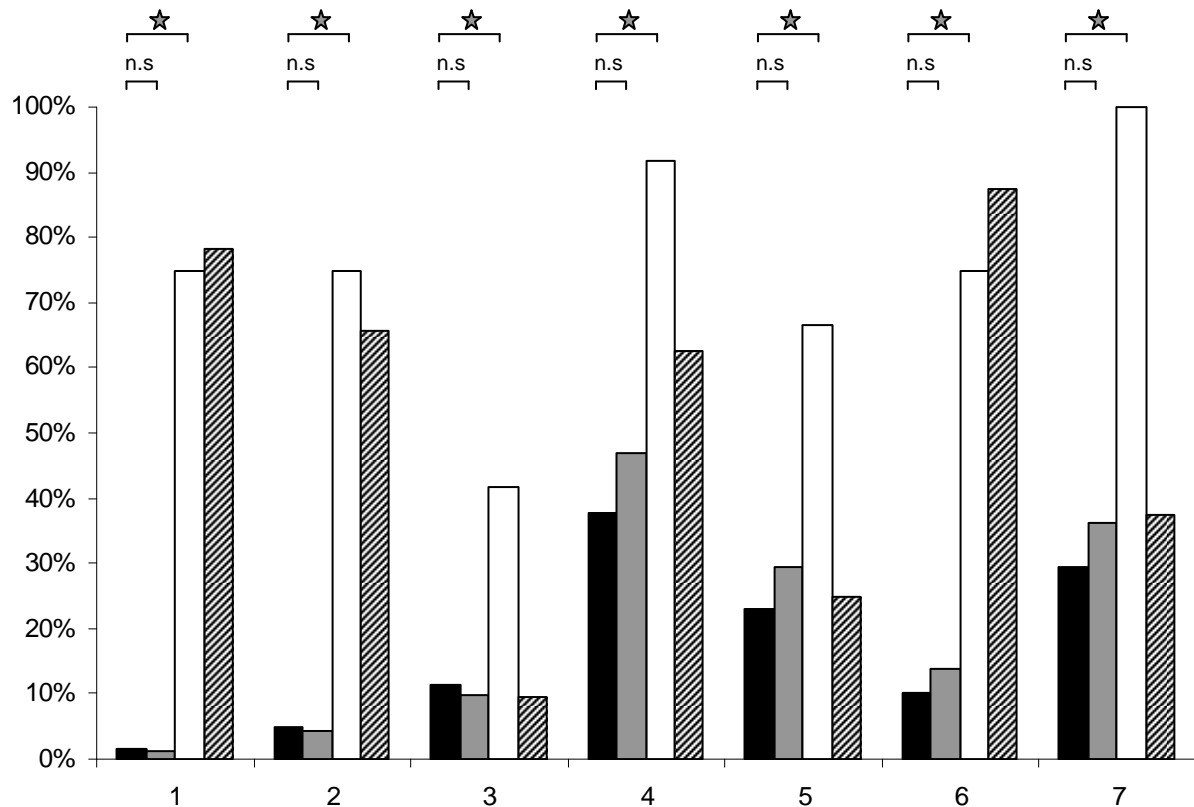


Abbildung 2 (Beginn): Prozentualer Anteil der Patientinnen, mit entsprechendem Einzelsymptom

☆ = signifikant ; n.s.= nicht signifikant

■ = Keimzelltumore (N=61) ■ = Negativkontrollen (N=237)

□ = Positivkontrollen (N=12) ▨ = Berichte aus der Literatur (N=32)

1) Epilepsie

2) Psychose

3) Paranoia

4) Störungen der Affektivität

5) Angst

6) Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen

7) Schlafstörungen

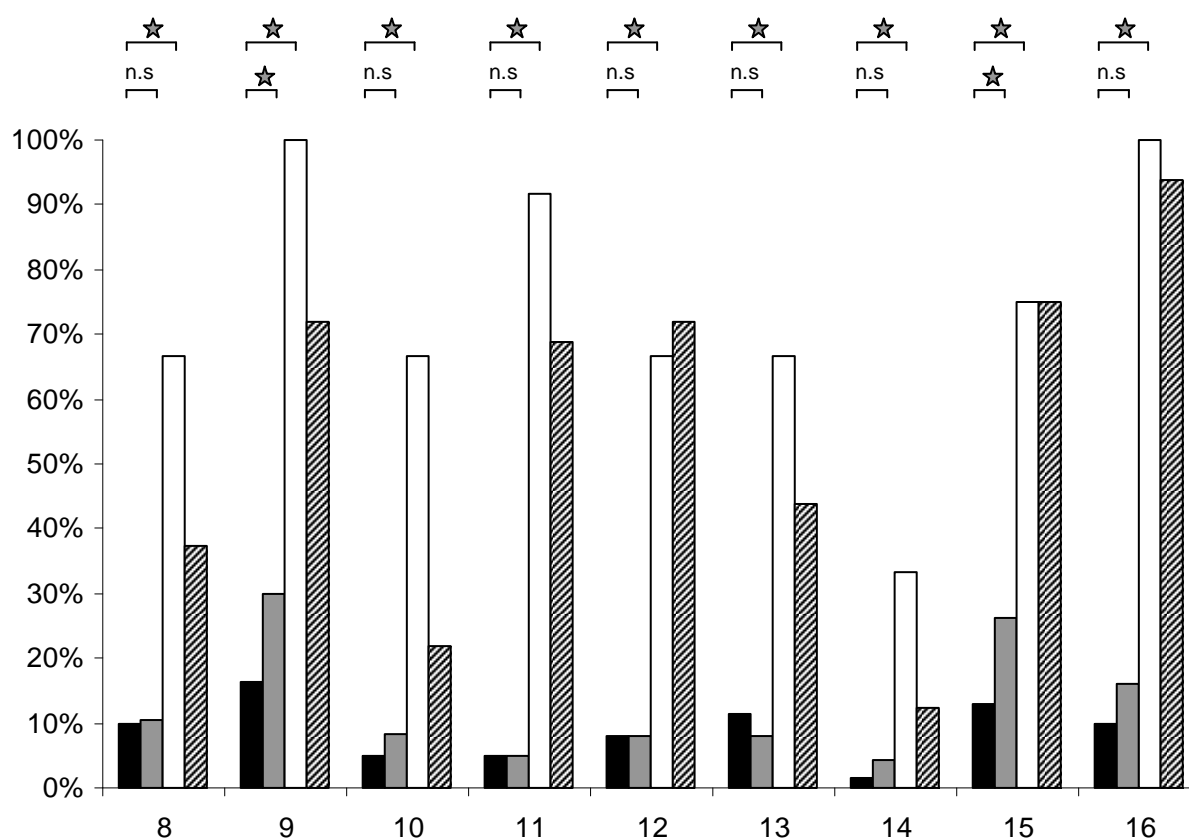


Abbildung 2 (Fortsetzung): Prozentualer Anteil der Patientinnen, mit entsprechendem Einzelsymptom

☆ = signifikant ; n.s.= nicht signifikant

■ = Keimzelltumore (N=61) ■ = Negativkontrollen (N=237)

□ = Positivkontrollen (N=12) ▨ = Berichte aus der Literatur (N=32)

8) Störungen von Sprechen und Sprache

9) Störungen von Gedächtnis und Konzentration

10) Störungen kognitiver Fähigkeiten

11) Bewusstseinsstörungen

12) abnorme unwillkürliche Bewegungen

13) gestörter Bewegungsablauf

14) Paresen und Dysästhesien

15) vegetative Störungen

16) Therapien

3.4 Gesamtscore der Einzelsymptome

Für jede mit „Trifft zu“ beantwortete Aussage des Fragebogens erhielt der Patient einen Punkt. In Abbildung 3 erkennt man, welche Gesamtpunktzahl die jeweiligen Gruppen im Durchschnitt und im Median erzielten. Patientinnen mit Keimzelltumor erreichten im Vergleich zu den Negativ- und den Positivkontrollen weniger hohe Gesamtscores.

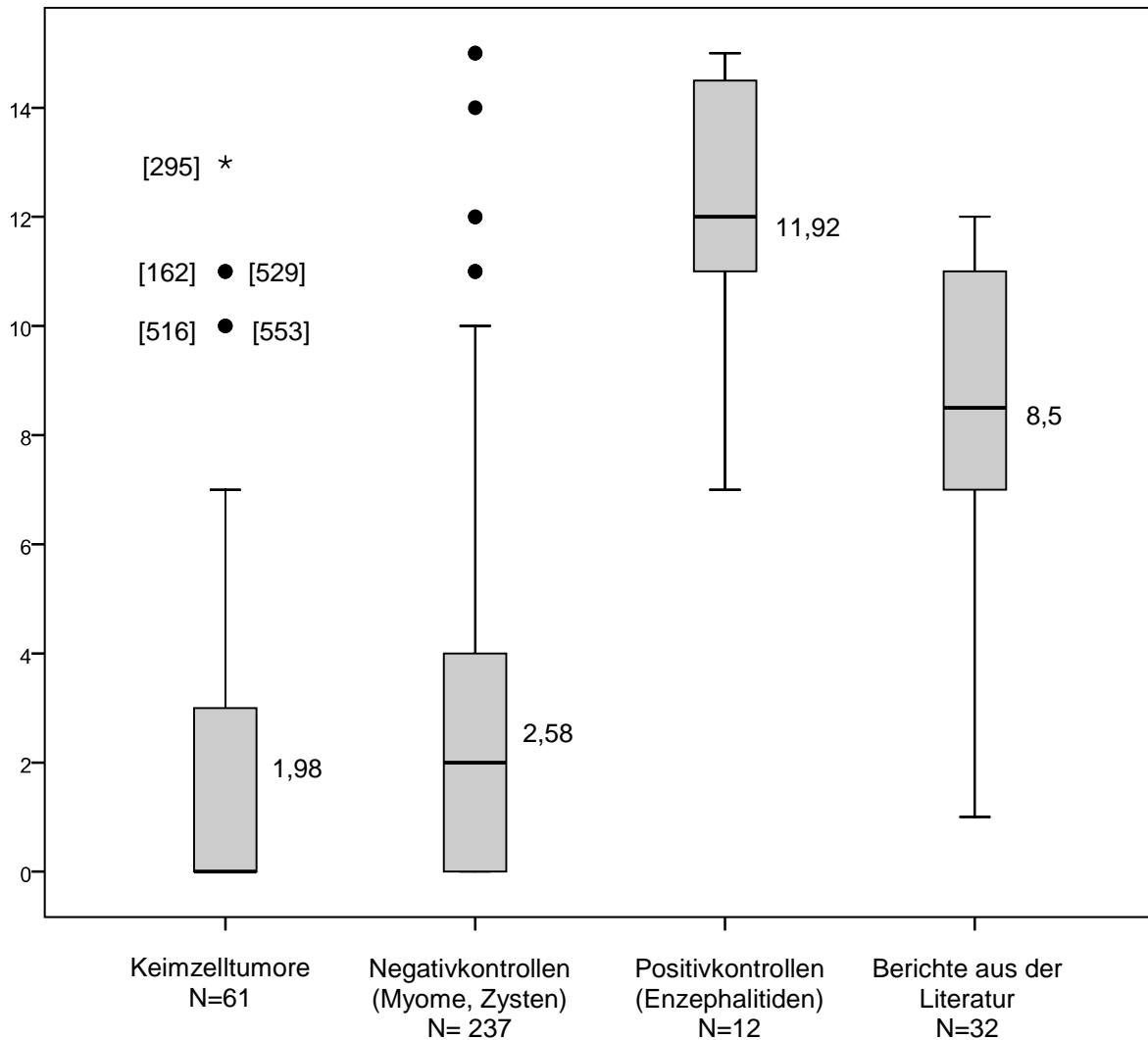


Abbildung 3: Anzahl auffälliger Einzelsymptome in den verschiedenen Gruppen

Dicke Linien: Mediane; Zahlenwerte: Mittelwerte; Boxen enthalten jeweils 50% der Fälle; 95% aller Fälle liegen innerhalb der Fehlerbalken; Punkte: „Ausreißer“; Sternchen: „extremer Ausreißer“; Zahlenwerte in den eckigen Klammern: Patientinnen-Nummer

Keimzelltumore vs. Negativkontrollen: $P=0,031$ (Mann-Whitney-U-Test)

Keimzelltumore vs. Positivkontrollen: $P < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Der Grenzwert für auffällige Ergebnisse (bestimmt als Mittelwert der Negativkontrollen plus zwei Standardabweichungen) lag bei 8,9, d.h., dass Werte ≥ 9 als auffällig gewertet wurden. 10/12 (83%) Positiv- und 18/237 (8%) Negativkontrollen erreichten Werte ≥ 9 . Die Spezifität des Fragebogens bei Anwendung des Einzelsymptom-Scores zur Erkennung von Patientinnen mit Teratom- oder Anti-NMDAR-Enzephalitis liegt damit bei 92%, die Sensitivität bei 83%.

3.4.1 Einzelfälle

Bei Anwendung des Einzelsymptom-Scores auf die Patientinnen mit Keimzelltumor ergab sich, dass die Häufigkeit auffälliger Werte hier gleich groß war wie in der Negativkontrollgruppe: 5/61 (8%) der Patientinnen mit Keimzelltumoren hatten Scores oberhalb des Grenzwertes.

Um mehr über die neuropsychiatrische Erkrankung dieser individuellen Patientinnen (jenseits von Gruppenvergleichen) zu erfahren, nahmen wir telefonischen Kontakt mit deren behandelnden Ärzten des nervenheilkundlichen Fachgebiets auf. Die Entbindung dieser von ihrer Schweigepflicht über studienrelevante Informationen erfolgte im Vorfeld durch die Patientin, indem sie eine unterschriebene Einverständniserklärung zusammen mit dem Fragebogen an uns zurückschickte.

Nachfolgend werden die fünf Probandinnen ausführlicher beschrieben. Zusammenfassend lassen sich alle ihre Angaben durch eine andersartige fachärztlich gestellte neurologisch-psychiatrische Diagnose plausibel erklären, so dass eine Teratom-assoziierte Enzephalitis bei keiner Patientin – weder rückblickend noch aktuell - anzunehmen ist.

3.4.1.1 Patientin Nr. 162

Diese 54-jährige Patientin machte im Fragebogen zahlreiche Angaben über affektive und psychische Beschwerden, wie Depression, starke Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen und dem Gefühl, dass die Gedanken von außen beeinflusst würden. Sie beklagte zudem auch Schwierigkeit bei Autofahren und Sprechen, Störungen der autono-

men Funktionen sowie ataktische Beschwerden. Darüber hinaus erhielt sie bereits Behandlungen wegen Unterernährung. Somit erreichte sie insgesamt 11 Einzelsymptompunkte (aus vier Symptombereichen). Der behandelnde Psychiater führte alle Symptome auf rezidivierende depressive Episoden und den schädlichen Gebrauch von Alkohol zurück. Eine ausgeprägte schizophreniforme Symptomatik oder andere Hinweise auf eine Teratom-assoziierte Enzephalitis wurden von ihm ausgeschlossen.

3.4.1.2 Patientin Nr. 295

Ohne weitere, detaillierte Ausführungen zu machen, empfand diese 30-jährige Patientin 13 der 16 Aussagen (aus vier Symptombereichen) im Fragebogen als auf sich zutreffend. Nach Angaben ihrer Psychiaterin leidet sie seit Kindheit an einer Borderline-Störung mit akustischen Halluzinationen unklarer Genese. Hinzu kommen reaktive Depressionen und extrapyramidalmotorische Störungen sowie Kribbelmißempfindungen nach Neuroleptikatherapie. Die Angaben im Fragebogen lassen sich durch die fachärztlichen Diagnosen hinreichend erklären.

3.4.1.3 Patientin Nr. 516

Der behandelnde Neurologe berichtet bei dieser 51-jährigen Patientin ebenfalls von reaktiven Depressionen im Rahmen von Konfliktsituationen. Im Fragebogen finden sich entsprechende Angaben zu Störungen der Affektivität und Angstsymptomatik. Weiterhin sind eine Karotisgabelsklerose links und ein Schlafapnoe-Syndrom bekannt, welche nach Einschätzung des Neurologen weitere der zehn auffälligen Einzelsymptome (aus insgesamt vier Symptombereichen) im Fragebogen ausreichend erklären. Hierzu zählen Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen und ataktische Beschwerden. Neben einer psychopharmakologischen Behandlung erhält die Patientin „Cliovelle“ (Norethisteron und Estrogen) aufgrund von stark vermehrtem Schwitzen. In Anbetracht ihres Alters kann man hier von Wechseljahrsbeschwerden ausgehen.

3.4.1.4 Patientin Nr. 529

Diese 20-jährige Patientin mit einem Gesamtscore von elf Einzelsymptompunkten (aus fünf Symptombereichen) wurde stationär in der Klinik für Epileptologie untersucht und behandelt. Hier konnten fronto-basale Defekte beidseits, die aus einem Schädel-Hirn-Trauma im 2. Lebensjahr resultieren, als Ursache einer seit 10 Jahren bestehenden posttraumatischen Epilepsie ermittelt werden. Die über die Epilepsie hinaus angegebenen Symptombereiche können nach den Ergebnissen der stationären Diagnostik am besten als Folge der Anfälle (postiktale Verhaltensänderung) und als Ausdruck einer reaktiven Depression in Folge der Stigmatisierung durch die Erkrankung interpretiert werden. Die Suche nach NMDAR-Antikörpern in Serum und Liquor verlief negativ (außer bei dieser Patientin stand von keiner Patientin mit Keimzelltumoren Serum oder Liquor für eine Untersuchung auf diese Antikörper zur Verfügung).

3.4.1.5 Patientin Nr. 553

Bei dieser 33-jährigen Patientin wurde ein chronisches depressives Syndrom mit Angststörung als Folge von gehäuften Belastungssituationen diagnostiziert. Alle angegebenen zehn Einzelsymptome (aus vier Symptombereichen) sind Teil der Depressions- und Angstsymptomatik oder Nebenwirkungen der dafür verabreichten Pharmakotherapie.

3.5 Symptombereiche

Wie bereits oben beschrieben (2.2.1.2), wird jedes Einzelsymptom einem Symptombereich zugeordnet. Abbildung 4 zeigt analog zu Abbildung 2, wie häufig ein Symptombereich in den jeweiligen Gruppen auffällig geworden ist. Auch hier besteht zwischen Zielkollektiv und Negativkontrollen kein Unterschied, mit Ausnahme der vegetativen Störungen. Bei den Positivkontrollen hingegen sind alle Symptombereiche signifikant häufiger betroffen als in der Zielgruppe.

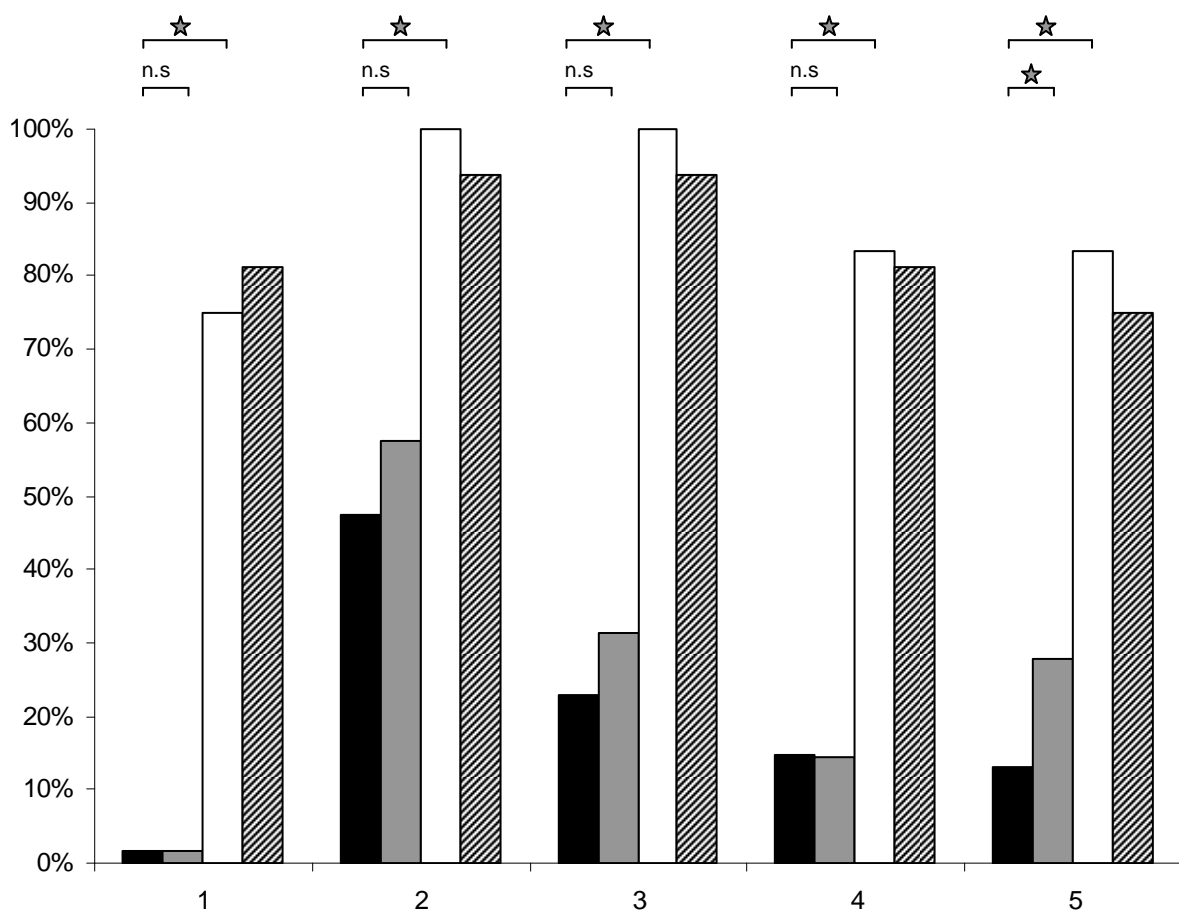


Abbildung 4: Durchschnittlicher Anteil auffälliger Symptombereiche

☆ = signifikant ; n.s. = nicht signifikant

■ = Keimzelltumore (N=61) ■ = Negativkontrollen (N=237)

□ = Positivkontrollen (N=12) ▨ = Berichte aus der Literatur (N=32)

1) Epilepsie 2) psychiatrische Symptome 3) kognitive Symptome

4) Bewegungsstörungen 5) vegetative Störungen

3.6 Gesamtscore der Symptombereiche

Abbildung 5 veranschaulicht wie viele Symptombereiche in den jeweiligen Gruppen durchschnittlich und im Median auffällig geworden sind. Für jeden alterierten Bereich wurde ein Punkt vergeben. Patientinnen mit Keimzelltumoren erreichten eine signifikant geringere Gesamtpunktzahl als die Negativ- und Positivkontrollen. Wiederum ist die innere Konsistenz dieser Werte hoch: Cronbachs Alpha beträgt 0,782. Auch Guttman's Split-half-Reliabilität ist hoch, sie liegt nach Spearman-Brown-Korrektur bei 0,763.

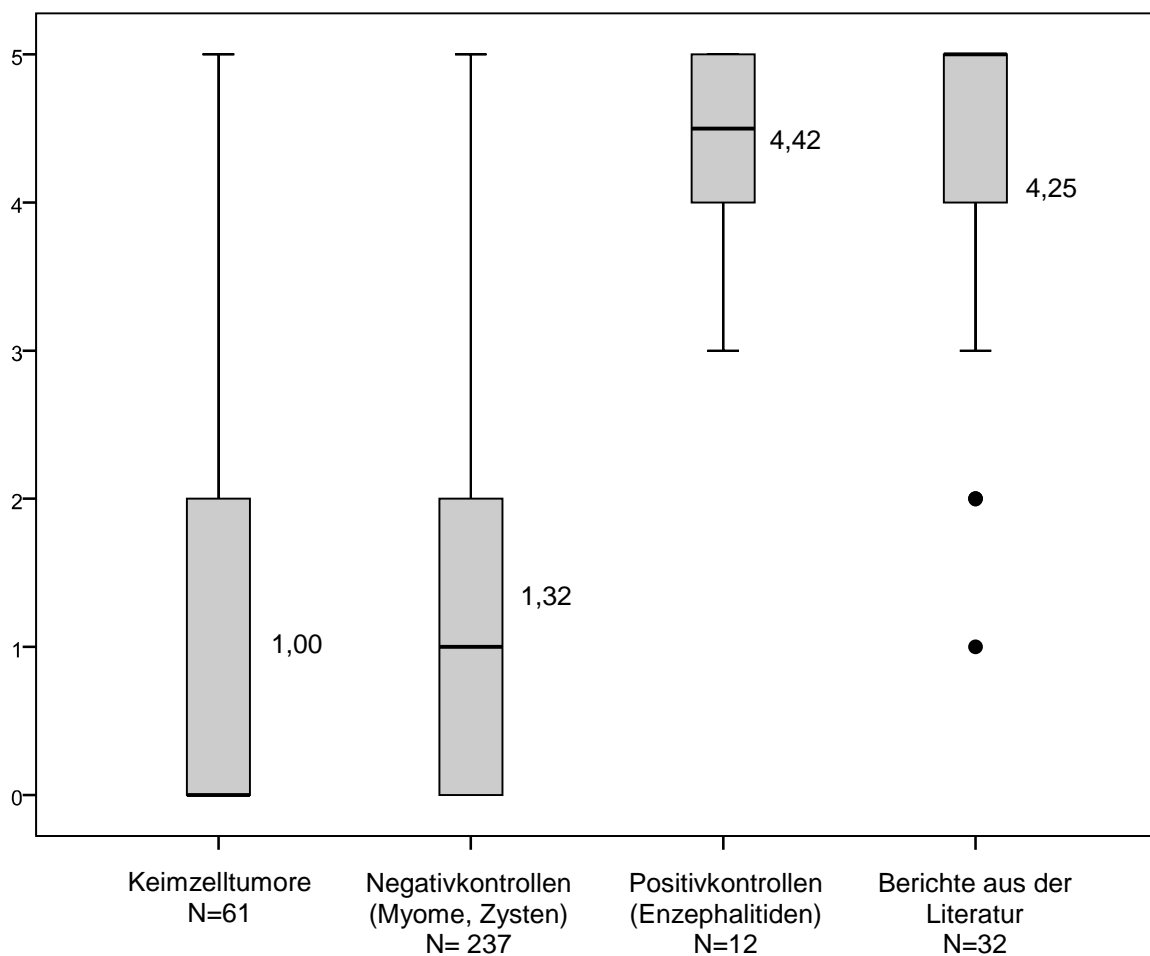


Abbildung 5: Durchschnittliche Anzahl auffälliger Symptombereiche

Dicke Linien: Mediane; Zahlenwert: Mittelwerte; Boxen enthalten jeweils 50% der Fälle; 95% aller Fälle liegen innerhalb der Fehlerbalken; Punkte: „Ausreißer“

Keimzelltumore vs. Negativkontrollen: $P=0,034$ (Mann-Whitney-U-Test)

Keimzelltumore vs. Positivkontrollen: $P < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Der Grenzwert für auffällige Ergebnisse (Mittelwert der Negativkontrollen plus zwei Standardabweichungen) lag bei 3,9, d.h., dass Werte ≥ 4 als auffällig gewertet wurden. 11/12 (92%) Positiv- und 16/237 (7%) Negativkontrollen erreichten auffällige Werte. Die Spezifität des Fragebogens mittels Symptombereich-Score zur Erkennung von Patientinnen mit Teratom- oder Anti-NMDAR-Enzephalitis liegt damit bei 93%, die Sensitivität bei 92%.

3.6.1 Einzelfälle

Die Häufigkeit auffälliger Symptombereich-Scores war in den Positiv- wie Negativkontrollgruppen wiederum nahezu gleich: 5/61 (8%) der Patientinnen mit Keimzelltumoren hatten Scores oberhalb des Grenzwertes. Diese fünf Patientinnen sind identisch mit den bereits oben beschriebenen (3.5.1).

3.7 Ergebnisse des Aktenstudiums

Es wurden 79 von 105 Krankenakten der in der Universitätsfrauenklinik Bonn wegen eines benignen Keimzelltumors operierten Patientinnen im Archiv ausgewertet. Von diesen 79 Patientinnen beantworteten 19 auch den Fragebogen. Die übrigen 26 Krankenakten konnten nicht gefunden werden, jedoch beantworteten von diesen Patientinnen 22 den Fragebogen. Somit erhöhte diese Analyse die Zahl von Patientinnen mit Keimzelltumoren, von denen Angaben zur neuropsychiatrischen Gesundheit verfügbar sind, um 60. Damit waren Angaben von 121 von 154 Patientinnen (davon neun ohne uns bekannter Adresse, so dass diese den Fragebogen nicht zugeschickt bekommen konnten) verfügbar.

Bei vier der Patientinnen, welche ausschließlich durch Sichtung der Krankenakten beurteilt werden konnten, werden leichte bis schwere, rezidivierende Depressionen oder eine Medikation mit Antidepressiva und Benzodiazepinen beschrieben. Bei einer anderen Patientin wurde die Diagnose einer neurovegetativen Dystonie mit chronischer Erschöpfung und „cervicaler“ Migräne bei degenerativem Wirbelsäulensyndrom dokumentiert, bei einer weiteren Patientin wurden bei Parästhesien der Hände eine verminderte Ner-

venleitgeschwindigkeiten gemessen. Auch finden sich in einem Fall Einträge über epileptische Anfälle. Obwohl hier ein kausaler Zusammenhang nicht explizit genannt wird, hatten diese vermutlich posttraumatische Ursachen, da die Patientin neun Jahre zuvor einen schweren Autounfall mit dreitägigem Koma erlitten hatte.

Bemerkenswerterweise demonstrierten zwei Krankenakten keinerlei Anhalte für eine auffällige neurologische oder psychiatrische Anamnese, obwohl die jeweiligen Patientinnen in dem Fragebogen einen auffällig hohen Gesamtscore erreichten (Einzelsymptom-Gesamtscore 10 bzw. 13 Punkte, Symptombereich-Gesamtscore je 4 Punkte) und sich, wie unsere Nachforschungen ergaben (siehe oben, 3.4.1), auch in entsprechender fachärztlicher Behandlung befanden.

Wiederum ergab sich also bei keiner Patientin mit Keimzelltumor ein Anhaltspunkt für eine Teratom-assoziierte Enzephalitis.

4 Diskussion

Die Teratom-assoziierte Enzephalitis – eine Teilmenge der Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Enzephalitis - ist eine erst kürzlich beschriebene Erkrankung, welche vorwiegend junge Frauen mit ovariellen Keimzelltumoren betrifft (Dalmau et al., 2007). Wir entwickelten einen Patientenfragebogen, welcher die typischen Symptome dieser Erkrankung abbildet. Es zeigte sich in unserem Kollektiv, dass unselektierte Patientinnen mit einem ovariellen Keimzelltumor kein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Teratom-assoziierte Enzephalitis zu erwerben oder allgemein vermehrt an neurologisch-psychiatrischen Beschwerden zu leiden.

4.1 Rationale und Güte des Fragebogens

Mit der Erstellung eines Fragebogens zur Anti-NMDAR-Enzephalitis oder Teratom-assoziierten Enzephalitis verfolgten wir zwei Ziele:

Zum einen sollte die Frage geklärt werden, wie häufig Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren an dieser bislang wenig erforschten Erkrankung leiden und ob es womöglich eine mildere Verlaufsform gibt, die sich in einer Häufung neurologischer oder psychiatrischer Auffälligkeiten äußert. Obwohl die bisher beschriebenen Fälle ein sehr charakteristisches Krankheitsbild aufweisen (grippeähnliches Prodromalstadium, psychotische Symptome, kognitive Störungen, Bewegungsstörungen, autonome Instabilität), gibt es auch Berichte von weniger beeinträchtigten Patientinnen, deren Erkrankung mit dem Vorliegen eines ovariellen Keimzelltumors in kausalen Zusammenhang gebracht wurde. So beschreiben Okamura et al. (1997) ein akut verwirrtes 15-jähriges Mädchen mit Kurzzeitgedächtnisstörung, die nach Tumorentfernung vollständig wieder genes. Fadare und Hart (2004) berichten von einer 33-jährigen Frau mit plötzlicher, anterograde Amnesie von dreimonatiger Dauer, deren Beschwerden sich nahezu unmittelbar nach Resektion eines benignen ovariellen Teratoms besserten.

Zum anderen sollte der Fragebogen Personen mit einer bestehenden oder durchgemachten Enzephalitis zuverlässig aus einem Kollektiv Gesunder erkennen. Patientinnen deren Tumor frühzeitig behandelt wurde, weisen einen schnelleren Heilungsprozess und ein besseres Outcome auf als solche, die nicht operiert wurden (Dalmau et al., 2008). Es ist denkbar, dass Frauen mit Enzephalitis bereits vor oder gerade durch die Entfernung ihres Keimzelltumors in Remission gingen, ohne dass die beiden Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden sind. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass in einigen Fällen die Entdeckung der Geschwulst erst nach Genesung der Erkrankten erfolgte (Iizuka et al., 2008; Koide et al., 2007; Okamoto et al., 2007; Tonomura et al., 2007).

Die Objektivität des Fragebogens war bei Durchführung, Auswertung und Interpretation gewährleistet. Alle Patientinnen erhielten die gleichen Studienunterlagen und Informationen auf dem Postweg zugesandt, so dass die gleichen Ausgangsbedingungen herrschten und eine Beeinflussung durch den Untersucher ausgeschlossen werden konnte. Bei der Auswertung der ausgefüllten Fragebögen, gab es nur die Angabemöglichkeiten: Aussage „Trifft zu“ oder „Trifft nicht zu“. Obwohl die Probandinnen zusätzliche Angaben frei formulieren konnten, erfolgt eine objektive Einordnung in diese beiden Kategorien.

Darüber hinaus waren die Fragebögen anonymisiert und mit Patientinnen-Nummer versehen, so dass der Auswertende nicht die Zugehörigkeit der Patienten zu einer der Untersuchungsgruppen kannte. Die Ergebnisse lagen in Form von numerischen Werten vor; entsprechend ist eine Interpretationsobjektivität sichergestellt. Eine mögliche Fehlerquelle ist die Problematik der sozialen Erwünschtheit. Gerade psychiatrische Erkrankungen können sozial immer noch stigmatisierend wirken. Hier erweist sich der Nutzen der zusätzlichen Auswertung der Krankenakten: Dort fanden sich keine neuropsychiatrisch Kranken, die dieses im Fragebogen verleugnet hätten. Es fanden sich jedoch einige Probandinnen mit einer „leeren Anamnese“ in den Unterlagen bei eindeutigen positiven Angaben in unserer Studie. Dies legt eher eine erhöhte Sensitivität des Fragebogens im Vergleich zu einem – üblicherweise als besonders „vertrauensvoll“ eingeschätzten – persönlichen Arzt-Patient-Gespräch nahe. Es ist dennoch aus einem anderen Grunde denkbar, dass die Fragebogenuntersuchung das Ausmaß neuropsychiatrischer Störungen bei Teratopatientinnen unterschätzt - weil nämlich eventuelle Schwerkranke nicht geantwortet haben könnten. Dieser Punkt lässt sich jedoch durch Verweis auf die stark beeinträchtigten Patienten der Positivkontrollgruppe widerlegen. In diesem Kollektiv haben 12 von 16 Probanden den Fragebogen ausgefüllt und nur zwei Patienten waren dazu nicht in der Lage. Zudem weisen Betroffene mit frühzeitiger Entfernung des Tumors eine mediane Erkrankungsdauer von lediglich 8 (2-24) Wochen auf (Dalmau et al., 2008), so dass eine sehr lang dauernde schwere Beeinträchtigung durch eine Teratom-assoziierte Enzephalitis nahezu ausgeschlossen werden kann.

Die Zuverlässigkeit und Aussagekraft des Fragebogens und seiner Einzelfragen ergibt sich daraus, dass eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Enzephalitisgruppe gefunden wurde, indem sich signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Negativ- und Positivkontrollen erwiesen. Die innere Konsistenz – gemessen mit Cronbachs Alpha ($>0,7$) – und die Split-half-Reliabilität – mit Spearman-Brown-Korrektur ($>0,7$) - als Maße für die Reliabilität des Fragebogens sind hoch. Die internationalen Publikationen zum Krankheitsbild der Anti-NMDAR- bzw. Teratom-assoziierten Enzephalitis, die nach Fragebogenerstellung erschienen, haben das dort zugrunde gelegte Symptompektrum in vollem Umfang bestätigt, wie im Abschnitt 4.2 dargelegt.

Die Fragebogenrücklaufquote von 52% (42-75% bezogen auf die drei untersuchten Gruppen) ist überdurchschnittlich hoch, da man üblicherweise nur Rücklaufquoten zwischen 5-20% bei postalischen Befragungen erwartet (Diekmann, 2008). Die höhere Rücklaufquote erklärt sich vermutlich durch die ausführlichen Erläuterungen, die Aufwandsentschädigung und die Verbundenheit der Patientinnen mit der befragenden Institution „Universitätsklinik“.

4.2 Exkurs: Zusammenfassung der Literatur zu Anti-NMDAR- bzw. Teratom-assoziiertes Enzephalitis nach Erstellung des Fragebogens (5/2008)

Nach der Erstellung und dem Versand unseres Fragebogens häuften sich in der Literatur die Berichte über Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Bayreuther et al., 2009; Dale et al., 2009; Davies et al., 2009; De Nayer et al., 2009; Gable et al., 2009; Henry et al., 2009; Ishiura et al., 2008; Kamei et al., 2009; Khadem et al., 2009; Kleinig et al., 2008; Kort et al., 2009; Labate et al., 2009; Lebas et al., 2009; Nasky et al., 2008; Niehusmann et al., 2009; Poloni et al., 2009; Sabin et al., 2008; Schimmel et al., 2009; Shimazaki et al., 2008; Shindo et al., 2009) und über Teratom-assoziiertes Enzephalitis, bei welcher keine Testung auf die NMDAR-Antikörper vorgenommen wurde (de Lins e Horta et al., 2009; Kleinig et al., 2008; Parameswaran und Maramattom, 2008; Tillman und Raff, 2009). Die beschriebenen klinischen Beschwerden dieser Patienten decken sich mit dem klassischen Phänotyp der Krankheit, welcher als Grundgerüst für unseren Fragebogen diente. Eine Untersuchung an 100 Patienten (davon 21 bereits vorher publiziert) mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Dalmau et al., 2008) zeigte folgende statistische Verteilung der Symptome: 76% epileptische Anfälle, 100% psychiatrische Probleme oder Gedächtnisstörung, 88% Bewusstseinsstörung, 86% Bewegungsstörungen und 69% autonome Instabilität (66% zentrale Hypoventilation). Zu einem nahezu gleichen Ergebnis kamen Florance et al. (2009) bei ihrer Studie von 81 Patienten mit dieser Krankheit: 77% epileptische Anfälle, 88% Verhaltens- oder Persönlichkeitsveränderungen, 10% Schlafstörung, 53% Sprech- oder Sprachstörung, 84% Bewegungsstörungen und 86% autonome Instabilität (23% zentrale Hypoventilation). Auch die Angaben von Irani et al. (2010) zu 44 Patienten weichen nur geringfügig ab: 82% epileptische Anfälle, 77% psychiatrische Störungen, 91% kognitive Störungen, 45% Bewusstseinsstörung,

89% Bewegungsstörung, 72% Dysautonomie. Neu ist allerdings, dass in den genannten drei Serien immer mehr Männer (9-30%) und Kinder unter 18 Jahren (22-40%) mit der Erkrankung diagnostiziert werden und dass der Anteil der Patienten mit einem Tumor zunehmend geringer ausfällt (20-59%). Nach wie vor sind ovarielle Teratome aber die am häufigsten aufzufindende Neoplasie bei Patientinnen mit NMDAR-Antikörpern. Weiterhin zeigt sich: Je jünger der Patient oder die Patientin, desto unwahrscheinlicher ist ein assoziierter Tumor. Der Phänotyp der Enzephalitis bei Kindern entspricht dem beim Erwachsenen, außer dass Dysautonomie und zentrale Hypoventilation weniger häufig (23%) und weniger schwer sind (Florance et al., 2009).

Die oben genannten Angaben in der Literatur kommen dem Fragebogenergebnis der von uns untersuchten Enzephalitispatienten (Positivkontrollen) erstaunlich nahe: 75% epileptische Anfälle, 100% psychische Symptome, 100% kognitive Störungen, 92% Bewusstseinsstörung, 83% Bewegungsstörungen, 83% vegetative Störungen. Allerdings muss man bei einem Vergleich zwischen der Literatur und unseren Fragebogendaten bedenken, dass die dort beschriebenen Symptome nicht formell durch einen Fragebogen erfasst wurden, so dass ein direkter, statistischer Vergleich zur Häufigkeitsverteilung methodisch unzulässig wäre. Es ist nämlich anzunehmen, dass die Patienten, deren Krankengeschichte publiziert worden ist, beim persönlichen Ausfüllen unseres Bogens eher höhere Scores erzielen würden, als sie dies durch die alleinige Auswertung der offiziellen Angaben tun. Beispielsweise wurden in nur 9% der zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung veröffentlichten Fälle „Paranoia“ explizit als Symptom genannt. In Anlehnung an den „Symptom Rating Test 7“ (Kellner und Sheffield, 1967; Kellner, 1986) eruierten wir diese Störung in einer separaten Aussage, mit welcher sich 42% der Positivkontrollen identifizieren konnten. In einer inzwischen publizierte Fallserie (Florance et al., 2009) wird Paranoia ebenfalls als einzelnes Symptom aufgeführt, und hier liegt die Häufigkeit dieses Symptoms bei dem mit unserem Ergebnis vergleichbar hohen Wert von 38% (3/8 Patienten). Als ein weiteres Beispiel sei die Störung des Schlafes genannt. Nur 38% der in die Fragebogenerstellung eingegangenen Fallberichte fanden diese Angabe erwähnenswert. Irani et al. (2010) fanden jedoch heraus, dass dies eine zwar weniger häufige (16%), aber hinsichtlich ihrer Ausprägung im Krankheitsverlauf sehr charakteristische Beschwerde bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist - mit

Hypersomnie im frühen Stadium und Insomnie im späteren –, was die Befragung der Betroffenen und weitere Betrachtung dieses Symptoms interessant macht.

Die typische Symptomkonstellation der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis hat einige Wissenschaftler dazu veranlasst, zuvor beschriebene Krankheiten, welche sich sehr ähnlich präsentieren, aus einem neuen Blickwinkel zu betrachten.

So konnten Dale et al. (2009) nachweisen, dass ein beträchtliche Anteil von Kindern, bei denen die dyskinetische Form der „Encephalitis lethargica“ oder auch „immunvermitteltes Chorea-Enzephalopathie-Syndrom“ diagnostiziert worden war, NMDA-Rezeptor-Antikörper in Serum oder Liquor enthält. Diese Kinder leiden signifikant häufiger an epileptischen Anfällen, Agitiertheit, Dyskinesien und Insomnie als die Patienten mit der klassischen Form der Encephalitis lethargica, welche typischerweise Parkinsonismus und Somnolenz aufweisen und NMDA-Rezeptor-Antikörper-negativ sind.

Die in Japan beschriebene Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis (AJFNHE) ist durch nahezu identische klinische Merkmale charakterisiert wie die Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis (65% epileptische Anfälle, 90% psychotische Symptome, 92% Bewusstseinsstörung, 55% Bewegungsstörungen, 71% zentrale Hypoventilation). Es zeigte sich, dass 39% der Fälle mit einem ovariellen Tumor, ganz überwiegend Teratomen, assoziiert sind, und auch NMDAR-Antikörper konnten in einigen Fällen nachgewiesen werden (Kamei et al., 2009).

Poloni et al. (2009) betrachteten retrospektiv vier Fälle von Sebire-Syndrom mit einer schweren Enzephalopathie, massiven Hyperkinesien, markanten psychologischen und kognitiven Störungen, Schlafstörungen, lang andauerndem Mutismus und vegetativen Störungen. Zwei Patienten wurden auf NMDAR-Antikörper getestet und für positiv befunden.

Diese drei Krankheiten – Encephalitis lethargica, AJFNHE und Sebire-Syndrom – machen nur einen kleinen Teil der Differentialdiagnosen aus, die der behandelnde Arzt bedenken muss, wenn er aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bei seinem Patienten vermutet. Auszuschließen sind darüber hinaus metabolische Ursachen [Hashimoto-Enzephalopathie (Mocellin et al., 2007)], toxische und virale Ursachen [Herpes Simplex Virus, Enteroviren, Rabies Virus (Gable et

al., 2009; Plotkin, 2000)], paraneoplastische Enzephalitiden (Dalmau und Rosenfeld, 2008), das maligne neuroleptische Syndrom (Carbone, 2000), das Serotonin-Syndrom (Boyer und Shannon, 2005; Carbone, 2000), letale Katatonie (Castillo et al., 1989) und „echte“ Schizophrenien. Eine definitive Diagnose ist daher nur durch den spezifischen Nachweis von NMDAR-Antikörpern möglich. Untersuchungen an Patienten mit ungeklärter Epilepsie machten zudem deutlich, dass etwa 25% mit diesem Antikörper assoziiert sind (Niehusmann et al., 2009). Dies ist ein Hinweis darauf, dass es tatsächlich auch eine mildere Verlaufsform dieser Krankheit zu geben scheint, welche sich nur in wenigen psychischen Symptomen oder epileptischen Anfällen äußert.

4.3 Zur Hypothese 1: Keine erhöhte Frequenz von Enzephalitiden bei Patientinnen mit Keimzelltumoren

Wir konnten bei keiner der 61 Patientinnen mit einem Keimzelltumor eine Enzephalitis retrospektiv wahrscheinlich machen. Es ist anzunehmen, dass erst bei einer wesentlich größeren Fallzahl an Teratopatientinnen die Krankheit im Zielkollektiv entdeckt würde, so dass eine Inzidenzschätzung möglich würde. Eine kürzlich veröffentlichte Studie über die klinisch sehr ähnliche und zum Teil mit NMDAR-Antikörpern assoziierte AJFNHE zeigte in Japan eine Inzidenz von 0,33/1 000 000 Einwohner (Kamei et al., 2009). Von diesen hatten lediglich 39% einen Tumor und auch dann nicht immer, wenn auch überwiegend, ein ovariellies Teratom. Zudem gibt es Hinweise, dass Asiaten häufiger betroffen sind als Kaukasier (Gable et al., 2009), was die mutmaßliche Inzidenz der Anti-NMDAR-Enzephalitis bei europäischen Patientinnen mit einem Keimzelltumor sehr gering erscheinen lässt.

Darüber hinaus zeigen die neuesten Veröffentlichungen, dass der Anteil der Frauen und Patienten mit einem Keimzelltumor an der Gesamtpopulation der Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis geringer ist als zunächst angenommen (siehe oben).

Inzwischen geht man in der Mehrzahl der Fälle nicht von einem paraneoplastischen Syndrom, sondern von einer anders ausgelösten autoimmunen Reaktion aus. Teratome scheinen nur in einer Subgruppe mit der Expression von NMDA-Rezeptoren die Immunreaktion zu triggern, ähnlich wie bei Myasthenia gravis oder dem Lambert-Eaton-Syndrom (Dalmau et al., 2008; Florance et al., 2009). Die Häufung der Erkrankung im asiatischen

Raum und die mögliche autoimmune Komponente machen eine genetische Disposition nicht unwahrscheinlich. Sollten sich beispielsweise Hinweise auf die Assoziation der Enzephalitis mit bestimmten Humanen Leukozyten Antigenen (HLA) ergeben, könnte man unseren Fragebogen mit der gleichen Zielsetzung bei den Patienten mit dem entsprechenden HLA-Typ erneut nutzen. Dieser hat sich als ein sensibles und reliables Messinstrument zur Ermittlung der klassischen, vollen Form der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis herausgestellt. Er erfasst die typischen Symptome dieser Krankheit und zeigt eine gute Akzeptanz bei den Probanden, erkennbar an der guten Rücklaufquote und an der Aufdeckung neurologischer und psychiatrischer Beschwerden selbst bei Patientinnen mit in dieser Hinsicht leerer Aktenanamnese. Obwohl wir durch den Vergleich von Negativ- und Positivkontrollen auch eine hohe Spezifität ermitteln konnten, hatten die fünf „auffälligen“ Patientinnen aus dem Zielkollektiv von 61 Keimzelltumoren offensichtlich keine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Es ist unserer Ansicht nach auch gar nicht möglich, einen für Laien verständlichen Fragebogen zu entwickeln, welcher mit noch höherer Spezifität die vielfältigen Symptome erfassen könnte. Selbst ein „100%ig typisches“ Erscheinungsbild lässt für den erfahrenen Kliniker noch Differentialdiagnosen offen. Ein Fragebogen wird deshalb niemals das ärztliche Urteil und den Nachweis der NMDAR- Antikörper völlig ersetzen können.

4.4 Zur Hypothese 2: Kein erhöhtes Auftreten einzelner neuropsychiatrischer Symptome bei Patientinnen mit Keimzelltumoren

Es gibt in der Literatur weiterhin Hinweise auf eine mildere Verlaufsvariante der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (siehe oben), aber wir konnten in unserem Zielkollektiv kein erhöhtes Auftreten einzelner neurologischer oder psychiatrischer Symptome bei Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren nachweisen. Deshalb ist es nicht auszuschließen - aber sehr unwahrscheinlich -, dass wir einige wenige Patientinnen mit einer solchen milden Variante „übersehen“ haben. In der von uns vorgenommenen Gruppenbetrachtung jedenfalls unterschied sich die neuropsychiatrische Symptommfrequenz bei den Patientinnen mit Keimzelltumoren nicht von der bei Negativkontrollen – und wenn, dann zugunsten der Negativkontrollen. Dieses gehäufte Vorkommen von Gedächtnis- und Konzentrations- sowie vegetativen Störungen bei den Patientinnen der Negativkon-

trollen im Vergleich zu dem Zielkollektiv könnte sich durch das höhere Alter und typische Wechseljahrsbeschwerden [Hitzewallungen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen (McKinlay et al., 1992; Woods und Mitchell, 2005)] dieser Patientengruppe erklären lassen.

4.5 Schlussfolgerungen

1. Der Fragebogen hat sich als objektives, reliables und valides Instrument zur Erfassung der Symptome einer Teratom-assoziierten Enzephalitis bzw. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis erwiesen.
2. Es gibt aus unserem Kollektiv keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Patientinnen mit Ovarteratomen bezüglich Enzephalopathien im Sinne der voll ausgebildeten Teratom-assoziierten Enzephalitis oder bezüglich begrenzterer neuropsychiatrischer Beschwerden.

5 Zusammenfassung

Paraneoplastische Enzephalitiden werden relativ häufig mit Keimzelltumoren in Verbindung gebracht. Die primordiale Ausgangszelle dieser Tumore ist totipotent und somit zur Ausbildung aller, im menschlichen Körper vorkommenden Strukturen fähig. Insbesondere die ovariellen Teratome bei jungen Frauen wurden in den letzten Jahren als mit einer Enzephalitis assoziiert gefunden, die sich durch einen charakteristischen klinischen Verlauf auszeichnet: Prodromalstadium, psychotische Symptome und epileptische Anfälle, dann Bewusstseinsstörung, autonome Instabilität mit zentraler Hypoventilation, Bewegungsstörungen, und schließlich Genesung oder Tod. Mutmaßliches pathologisches Agens sind NMDA-Rezeptor-Antikörper als Folge einer immunologischen Reaktion gegen neurale Strukturen in den Keimzelltumoren.

Aufgrund der rapiden Häufung von Fallberichten innerhalb kurzer Zeit postulierten wir zwei Hypothesen:

Hypothese 1: Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren erleiden häufiger als Kontrollpatientinnen Enzephalitiden.

Hypothese 2: Einzelne neuropsychiatrische Symptome (im Unterschied zum enzephalopathischen Vollbild der typischen Teratom-assoziierten Enzephalitis) treten bei Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren häufiger auf als bei Kontrollpatientinnen.

Um diese Hypothesen zu überprüfen, befragten wir retrospektiv Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren, die in den letzten zehn Jahren an der Universitätsfrauenklinik Bonn oder im Malteserkrankenhaus Bonn operiert worden waren, nach typischen Beschwerden der Erkrankung. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen entwickelt, der die charakteristischen Symptome der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis erfasst. Er besteht aus 16 Aussagen, welche von der Patientin jeweils mit „Trifft zu“ bzw. „Trifft nicht zu“ zu beantworten waren. Zustellung und Antwort erfolgten auf dem Postweg. Bei auffälligem Fragebogenergebnis wurde Kontakt mit den behandelnden Ärzten aufgenommen. Ergänzend wurden, soweit verfügbar, die Krankenakten der Patientinnen nach neurologischen oder psychiatrischen Auffälligkeiten durchsucht. Als Negativkontroll-

gruppe dienten Patientinnen mit Raumforderungen des Unterleibs, welche bislang nicht mit paraneoplastischen Syndromen in Verbindung gebracht wurden (ovarielle Zysten und uterine Myome), als Positivkontrollgruppe Patienten mit Teratom-assoziiertes oder Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.

Insgesamt nahmen 61 Patientinnen mit ovariellen Keimzelltumoren, 237 Patientinnen aus der Gruppe der Negativkontrollen und 12 Patientinnen aus der Gruppe der Positivkontrollen an der Studie teil. Es zeigte sich keine signifikante Häufung von zutreffenden Aussagen des Zielkollektives im Vergleich zu den Negativkontrollen. Im Gegensatz dazu bestand zu den Angaben der Positivkontrollen durchgehend ein signifikanter Unterschied. Der Fragebogen ist ein objektives, reliables und valides Instrument zur Erfassung der Symptome einer Teratom-assoziiertes Enzephalitis bzw. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Die oben genannten Hypothesen konnten mit ihm nicht bestätigt werden: Es gibt aus unserem Kollektiv keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Patientinnen mit ovariellen Teratomen bezüglich Enzephalopathien im Sinne der voll ausgebildeten Teratom-assoziiertes Enzephalitis oder bezüglich umschriebenerer neuropsychiatrischer Beschwerden.

Die Beschreibungen der klinischen Symptome von Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis auch aus neuester Zeit decken sich mit der Symptomkonstellation unseres Fragebogens in vollem Umfang. In letzter Zeit zeigt die Literatur aber, dass immer mehr Männer (9-30%) und Kinder unter 18 Jahren (22-40%) mit der Erkrankung diagnostiziert werden und dass der Anteil der Patienten mit einem Tumor zunehmend geringer ausfällt (20-59%). Nach wie vor sind ovarielle Teratome aber die am häufigsten aufzufindende Neoplasie. Je jünger der Patient oder die Patientin, desto unwahrscheinlicher ist ein assoziiertes Tumor. In einer Subgruppe der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis scheinen Teratome jedenfalls die pathogenetische Immunreaktion durch die Expression der NMDA-Rezeptoren zu triggern.

Literaturverzeichnis

- Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-1777
- Anderson R, Copeland TK, Scholer H, Heasman J, Wylie C. The onset of germ cell migration in the mouse embryo. *Mech Dev* 2000; 91: 61-68
- Anthuber C, Dettmar P, Diebold J, Gutschow K, S.Keim, Oberlechner E, Petrich S, Reif J, Eynatten Kv. Maligne Keimzelltumoren. In: Schmalfeldt PDB, ed. *MANUAL Maligne Ovarialtumore*. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2007: 79-86
- Aydiner A, Gurvit H, Baral I. Paraneoplastic limbic encephalitis with immature ovarian teratoma--a case report. *J Neurooncol* 1998; 37: 63-66
- Ayhan A, Bukulmez O, Genc C, Karamursel BS, Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 153-157
- Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord* 2009; 11: 261-265
- Berek JS, Natarajan S. Ovarian and Fallopian Tube Cancer. In: Berek JS, ed. *Berek & Novak's Gynecology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkens, 2007: 1458, 1504-1519
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120
- Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E, Mendez JP, Zenteno JC. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 150: 70-72
- Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 317-325
- Castillo E, Rubin RT, Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 324-328
- Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, Gallart T, Ordi J, Torne A, Monserrat E, Rozman C. Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia: a case report with emphasis on pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 567-571

- Comerci JT, Jr., Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 22-28
- Dadparvar S, Anderson GS, Bhargava P, Guan L, Reich P, Alavi A, Zhuang H. Paraneoplastic encephalitis associated with cystic teratoma is detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography with negative magnetic resonance image findings. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 893-896
- Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, Lang B, Vincent A. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66: 704-709
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831-1844
- Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-340
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-1554
- Davies G, Irani SR, Coltart C, Ingle G, Amin Y, Taylor C, Radcliffe J, Hirsch NP, Howard RS, Vincent A, Kullmann DM. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009
- de Bot ST, Dorresteyn LD, Haaxma CA, Kappelle AC, van de Warrenburg BP. From psychiatric symptoms to paraneoplastic syndrome. *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 603-609
- de Lins e Horta H, de Castro AF, Fonseca RP, Fernandes AS, Jr., Lima VS, Neuenchwander LC. Limbic encephalitis associated with immature teratoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 329-331
- De Nayer AR, Myant N, Sindic CJ. A subacute behavioral disorder in a female adolescent. Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 13-14

- de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, Cook P, de Puijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629-1640
- Diekmann A. Datenerhebung. In: König B, ed. *Empirische Sozialforschung: Grundlagen, Methoden, Anwendungen*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag, 2008: 516-518
- Fadare O, Hart HJ. Anti-Ri antibodies associated with short-term memory deficits and a mature cystic teratoma of the ovary. *Int Semin Surg Oncol* 2004; 1: 11
- Fitzpatrick AS, Gray OM, McConville J, McDonnell GV. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with benign ovarian teratoma. *Neurology* 2008; 70: 1292-1293
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-18
- Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, Collins A, Dengel A, Dalmau J, Glaser CA. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009
- Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 624-629
- Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2938-2943
- Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000; 11: 263-271
- Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Löning T. Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars. *Der Gynäkologe* 2004; 37: 806-814
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-1148
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-1140

- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-1494
- Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale. In: Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville - Maryland: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976: 534-537
- Harms D, Zahn S, Gobel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Padiatr* 2006; 218: 296-302
- Hart WR, Burkons DM. Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. *Cancer* 1979; 43: 669-678
- Henry C, Husson H, de Broucker T. Autoimmune limbic encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies and ovarian teratoma: a treatable form of paraneoplastic limbic encephalitis. *Rev Neurol* 2009; 165: 70-75
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-511
- Irani S, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi M, Friese M, Galea I, Kullmann D, Beeson D, Lang B, Bien C, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; im Druck
- Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology* 2008; 71: 1921-1923
- Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 2009; 48: 673-679
- Kellner R, Sheffield BF. Symptom Rating Test scores in neurotics and normals. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 525-526
- Kellner R. The Symptom-Rating Test. In: Sartorius N, Ban TA, eds. *Assessment of depression*. Berlin - New York: Springer, 1986: 213-220
- Khadem GM, Heble S, Kumar R, White C. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody limbic encephalitis. *Intern Med J* 2009; 39: 54-56
- Kiechle M. Veränderungen und Tumoren des Corpus uteri. In: Kiechle M, ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, 2007: 520-523

- Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, Kneebone CS, Blumbergs PC. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord* 2008; 23: 1256-1261
- Kleinman GM, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary. A report of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 764-778
- Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol* 2007; 81: 71-74
- Kort DH, Vallerie AM, DeMarco EF, Lobo RA. Paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate-receptor encephalitis from mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 373-376
- Labate A, Irani SR, Vincent A, Gambardella A, Piane EL, Cianci V, Aguglia U. Anti-NMDA receptor encephalitis: a video case report. *Epileptic Disord* 2009; 11: 267-269
- Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995; 37: S32-42
- Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, Tardieu M. Expanding Spectrum of Encephalitis With NMDA Receptor Antibodies in Young Children. *J Child Neurol* 2009
- Lee A, Glick DB, Dinwiddie SH. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis. *J Ect* 2006; 22: 267-270
- Lee AC, Ou Y, Lee WK, Wong YC. Paraneoplastic limbic encephalitis masquerading as chronic behavioural disturbance in an adolescent girl. *Acta Paediatr* 2003; 92: 506-509
- Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayyan Y, Shibi R, Kopolovic J, Shoenfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 73-79
- Lorigan PC, Grierson AJ, Goepel JR, Coleman RE, Goyns MH. Gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by analysis of tumour DNA. *Cancer Lett* 1996; 104: 27-30
- Lynch DR, Guttman RP. Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 717-723
- Masur H, Papke K, Althoff S, Oberwittler C. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: Masur H, ed. *Scales and scores in neurology: quantification of neurological deficits in research and practice*. Stuttgart - New York: Thieme, 2004: 253-254

- Matei DE, Russell AH, Horowitz CJ, Gershenson DM, Silva E. Ovarian Germ-Cell Tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Barakat R, Markman M, Randall M, eds. *Principles and Practice in Gynecologic Oncology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 989-1010
- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-115
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799-811
- Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, Aarseth JH, Haugen M, Lang B, Vincent A, Vedeler CA. Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 795-800
- Munakata S, Nagumo K, Masaoka N, Sugitani M, Kojima S. Non-herpetic acute limbic encephalitis recovered before the growing of ovarian teratoma. *Shinkeinaika* 2003; 59: 112-116
- Muni RH, Wennberg R, Mikulis DJ, Wong AM. Bilateral horizontal gaze palsy in presumed paraneoplastic brainstem encephalitis associated with a benign ovarian teratoma. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 114-118
- Nasky KM, Knittel DR, Manos GH. Psychosis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *CNS Spectr* 2008; 13: 699-703
- Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, Bien CG. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66: 458-464
- Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 367-373
- Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359-2372
- Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, Yamashita T, Uyama E, Uchino M. Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med* 2007; 46: 1019-1022
- Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y. An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997; 350: 488
- Parameswaran K, Maramattom BV. Presumed paraneoplastic brainstem encephalitis secondary to ovarian teratoma. *Neurol India* 2008; 56: 220-221

- Piura B, Dgani R, Zalel Y, Nemet D, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Malignant germ cell tumors of the ovary: a study of 20 cases. *J Surg Oncol* 1995; 59: 155-161
- Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 4-12
- Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor-Dubois C, Haenggeli CA, Deonna T. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2009
- Sabin TD, Jednacz JA, Staats PN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008. A 26-year-old woman with headache and behavioral changes. *N Engl J Med* 2008; 359: 842-853
- Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 291-296
- Schimmel M, Bien CG, Vincent A, Schenk W, Penzien J. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009; 94: 314-316
- Schmalfeldt B. Veränderungen und Tumoren des Ovars. In: Kiechle M, ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, 2007: 549
- Sculier JP, Feld R, Evans WK, DeBoer G, Shepherd FA, Payne DG, Pringle JF, Yeoh JL, Quirt IC, Curtis JE, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 2275-2283
- Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 324-326
- Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 324-325
- Shimazaki H, Morita M, Nakano I, Dalmau J. Inverse ocular bobbing in a patient with encephalitis associated with antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor. *Arch Neurol* 2008; 65: 1251
- Shindo A, Kagawa K, Ii Y, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-related grave but reversible encephalitis with ovarian teratoma in 2 Japanese women presenting with excellent recovery without tumor resection. *Eur Neurol* 2009; 61: 50-51

- Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G. A Rating Scale for Tardive Dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 64: 171-179
- Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, Greco CM, Brunberg JA. Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 694-697
- Sukegawa A, Miyagi E, Asai-Sato M, Saji H, Sugiura K, Matsumura T, Kamijyo A, Hirayasu Y, Okamoto N, Hirahara F. Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting surgery for suspected ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 543-551
- Sultana R, Myerson D, Disteché CM. In situ hybridization analysis of the Y chromosome in gonadoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13: 257-262
- Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, Ferrell RE. Genetics and biology of human ovarian teratomas. I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 635-643
- Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 251-257
- Tavassoli FA. WHO histological classification of tumours of the ovary. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press, 2003: 114-115
- Taylor RB, Mason W, Kong K, Wennberg R. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 317-320
- Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 407-429
- Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 128-133
- Tillman JA, Raff GJ. Paraneoplastic limbic encephalitis cured with resection of an adnexal mass. *Jsls* 2009; 13: 433-435
- Tonomura Y, Kataoka H, Hara Y, Takamura M, Naba I, Kitauti T, Saito K, Ueno S. Clinical analysis of paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma. *J Neurooncol* 2007; 84: 287-292
- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-271

- Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18: S61-79
- van Altena AM, Wijnberg GJ, Kolwijck E, de Hullu JA, Massuger LF. A patient with bilateral immature ovarian teratoma presenting with paraneoplastic encephalitis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 445-448
- Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604
- Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005; 11: 37-49
- Wiese W, Alansari H, Tranchida P, Madrid FF. Paraneoplastic polyarthritis in an ovarian teratoma. *J Rheumatol* 2004; 31: 1854-1857
- Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701-706
- Wolf SI, Gosink BB, Feldesman MR, Lin MC, Stuenkel CA, Braly PS, Pretorius DH. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. *Radiology* 1991; 180: 65-71
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005; 118: 14-24
- Yang YW, Tsai CH, Chang FC, Lu MK, Chiu PY. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis caused by a benign ovarian teratoma: report of a case and review of literatures. *J Neurooncol* 2006; 80: 309-312

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Christian Bien danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die hervorragende und beständige Betreuung. Seine zahlreichen, konstruktiven Anregungen und sein Optimismus haben das Gelingen der Arbeit erst möglich gemacht. Er ist mir in fachlicher und menschlicher Hinsicht ein Vorbild.

Bei Herrn PD Dr. med. Christian Rudlowski möchte ich mich für die Hilfestellung bei der Auswahl der Kontrollgruppe und bei der Aktendurchsicht sowie für das freundliche Korrekturlesen des gynäkologischen Teils der Arbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Niehusmann und Frau Dr. med. Biermann danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Patientensuche im pathologischen Archiv.

Ich danke dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universitätsklinik Bonn, dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik Bonn und dem Malteserkrankenhaus Bonn für die Zusammenarbeit sowie der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn und dem Verein zur Förderung der Epilepsieforschung Bonn e.V. für die finanzielle Unterstützung.

Herrn Waldemar Hass gilt mein herzlicher Dank für die tatkräftige Hilfe bei allen Fragen im Umgang mit Computer, Computerprogrammen und Internet.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir stets mit uneingeschränkter Unterstützung, Geduld und Verständnis zur Seite standen.