

# **Wertigkeit von Ganzkörper-PET-CT Untersuchungen zur Tumorsuche bei Autoimmunenenzephalitiden**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Svenja Stuff**

aus Lengerich

2020

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Elger
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Heinz Beck

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.01.2020

Aus der Klinik für Epileptologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Surges

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1	Anatomische Grundlagen.....	10
1.1.1	Anatomische Modelle.....	10
1.1.2	Das limbische System.....	11
1.1.3	Der Hippocampus.....	12
1.1.4	Nervale Verschaltung des limbischen Systems.....	13
1.1.5	Funktion des limbischen Systems.....	15
1.2	Limbische Enzephalitis.....	17
1.2.1	Definition.....	17
1.2.2	Erstbeschreibung.....	17
1.2.3	Paraneoplastische limbische Enzephalitis.....	18
1.2.3.1	Assoziierte Tumoren.....	19
1.2.4	Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden.....	20
1.2.4.1	VGKC-Rezeptor Enzephalitis.....	21
1.2.4.2	NMDA-Rezeptor Enzephalitis.....	21
1.2.4.3	GABA-Rezeptor Enzephalitis.....	22
1.2.4.4	AMPA-Rezeptor Enzephalitis.....	22
1.2.5	Aktuelle S1-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie.....	23
1.2.5.1	Paraneoplastische limbische Enzephalitis.....	23

1.2.5.2	Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden .....	24
1.2.5.3	Diagnostik .....	26
1.2.5.3.1	MRT und PET .....	26
1.2.5.3.2	EEG .....	26
1.2.5.3.3	Serum- und Liquoruntersuchungen.....	26
1.2.5.3.4	Tumorsuche .....	27
1.2.5.3.5	Differentialdiagnosen .....	28
1.2.5.4	Therapie.....	29
1.3	Das Ganzkörper-PET-CT.....	31
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>33</b>
2.1	Auswahl und Kategorisierung des Patientengutes .....	33
2.2	Statistische Auswertung.....	36
2.2.1	Chi-Quadrat-Test: Abhängigkeit von Tumor- und Antikörperbefund .....	36
2.2.2	Vergleich mit der S1-Leitlinie: Berechnung eines 95 %-Konfidenzintervalls	37
2.2.3	Spezifität und Sensitivität der GK-PET-CT mittels Chi-Quadrat Test.....	37
2.2.4	Durchführung .....	38
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
3.1	Aufteilung des Patientengutes .....	39
3.2	Antikörperverteilung .....	42
3.3	Chi-Quadrat-Test: Abhängigkeit Tumor- und Antikörperbefund .....	46
3.3.1	Chi-Quadrat Test: Abhängigkeit Tumor und Oberflächen-AK Befund .....	47
3.3.2	Chi-Quadrat Test: Abhängigkeit Tumor- und intrazellulärer AK Befund .....	48
3.4	95 %-Konfidenzintervall für den relativen PLE-Anteil .....	50
3.5	GK-PET-CT Befunde .....	51

3.5.1	Diagnostische Güte des Ganzkörper-PET-CT .....	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Aufgabenstellung und Zielformulierung.....	54
4.2	Mögliche Einschränkungen der Studie.....	55
4.3	Einteilung Patientengut .....	56
4.4	Antikörperverteilung .....	57
4.5	Abhängigkeit von Tumor- und Antikörperbefund.....	57
4.6	Tumorverteilung und Konfidenzintervall .....	58
4.7	GK-PET-CT.....	60
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>85</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ANA	anti-nukleärer Antikörper
ANNA	anti-neuronale nukleäre Antikörper
CA	Karzinom
CASPR2	contactin-associated protein related 2
CRMP5	collapsing response mediator protein 5
CT	Computertomographie
CV2	Cronveinten 2
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
CBA	cell-based assay
FDG	Fluorodeoxyglukose
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GK-PET-CT	Ganzkörper-Positronen-Emissionstomographie kombiniert mit Computer-Tomographie
Hu	onkoneuraler Antikörper, synonymisch zu anti- neuronaler nukleärer Antikörper Typ 1 (ANNA 1)
IHC	Immunhistochemie/-fluoreszens
LE	limbische Enzephalitis
LGI1	leucine-rich glioma inactivated 1

Ma2	onkoneuraler Antikörper, synonymisch zu Ta
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPLE	nicht paraneoplastische limbische Enzephalitis
PCA	purkinje cell antibodies (gegen Purkinje Zellen gerichtete Antikörper)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis
PNS	paraneoplastische neurologische Syndrome
RIA	Radioimmunpräzipitationsassay
SCLC	small-cell-lung-cancer/ kleinzelliges Bronchialzellkarzinom
SOX1	anti-Glia nukleäre Antikörper
Ta	onkoneuraler Antikörper, synonymisch zu Ma2
TPO	Thyreoperoxidase
V.a.	Verdacht auf
VGKC	voltage-gated potassium channels/ spannungsabhängige Kaliumkanäle
Yo	gegen Purkinje Zellen gerichtete Antikörper, synonymisch zu PCA (purkinje cell antibodies)
ZIC4	zinc finger protein 4
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit Tumorassoziation und Antikörperprofil der limbischen Enzephalitis im Patientenkollektiv der Epilepsiepatienten.

Ziel ist es den jeweiligen Anteil der paraneoplastisch oder autoimmun bedingten limbischen Enzephalitiden zu bestimmen und die zugehörigen Antikörperprofile zu ermitteln. Es erfolgt ein Vergleich mit Literaturwerten zum Thema aus der aktuellen Leitlinie zu paraneoplastischen neurologischen Syndromen der deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Zudem ist es das Ziel den diagnostischen Wert der Ganzkörper-PET-CT Untersuchung zwecks Tumorscreenings in derartigen Fällen zu untersuchen. Im Rahmen dessen soll diese Untersuchung eine Empfehlung geben, ob für ein Ganzkörper-PET-CT als Teil der Standarddiagnostik bei Verdacht auf limbische Enzephalitis eine ausreichende Indikation vorliegt.

### 1.1 Anatomische Grundlagen

#### 1.1.1 Anatomische Modelle

Das heutige anatomische Modell des limbischen Systems ist ein Resultat aus über 250 Jahren Forschung auf dem Gebiet der Neuroanatomie und -physiologie. Seine Entstehung sei hier auf die wichtigsten Autoren beschränkt dargestellt. 1669 veröffentlicht Willis „Cerebri Anatome“ in dem er ein Hirnareal beschreibt, welches sich, eingebettet von Neokortex und Hirnstamm, saumartig um das Corpus callosum legt (Willis, 1664).

Paul Broca prägt 1878 den Begriff „le grande lobe limbique“, der limbischen Lappen, wobei das Wort Limbus (Saum, Rand, Umgrenzung) sich aus dem Lateinischen ableitet. Zum limbischen Lappen zählt er Gyrus Cinguli, Amygdala, Hippocampus, Thalamus,

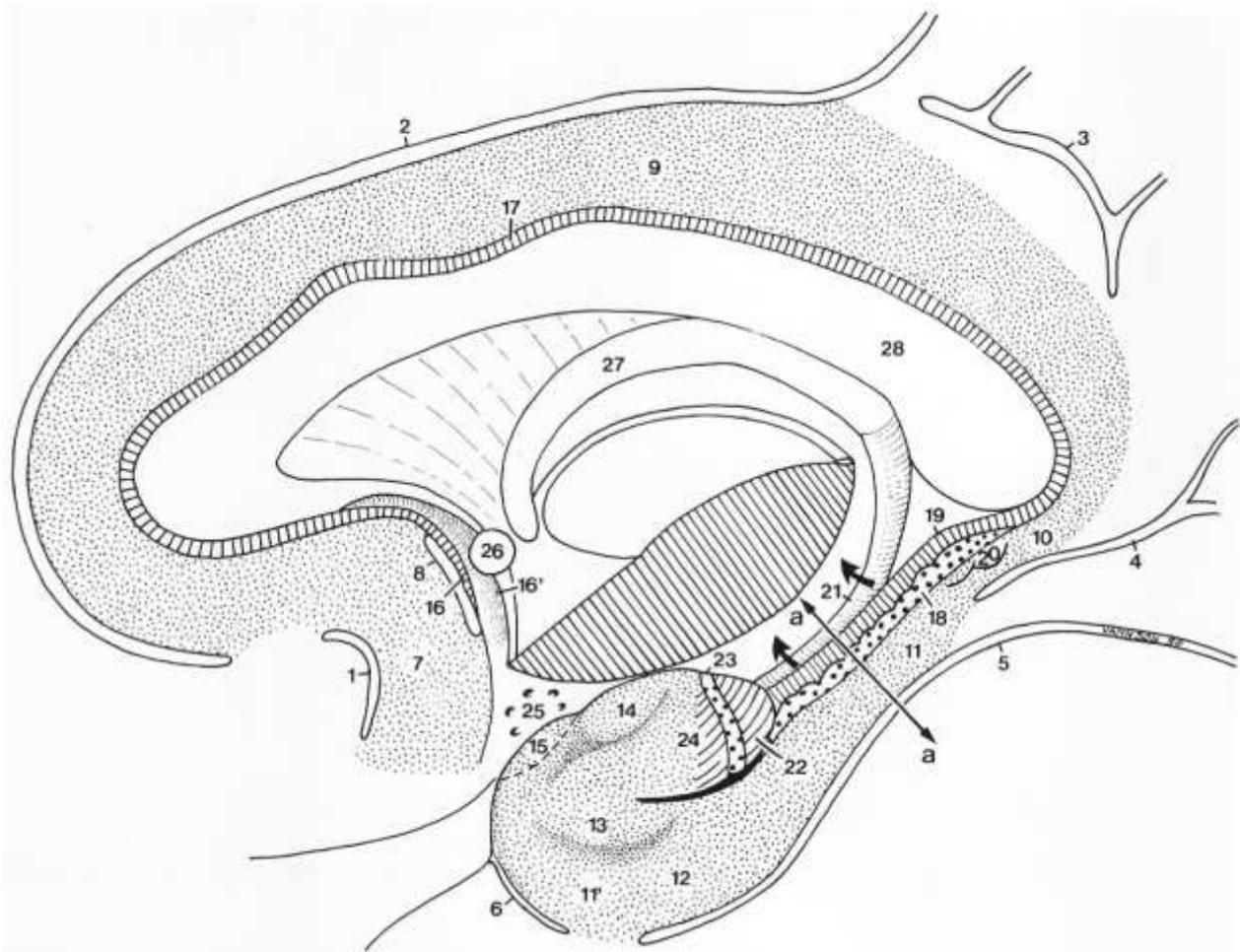
Septum, Nucleus accumbens und die Corpora mamillaria (Broca, 1878). Nach Broca grenzt sich der limbische Lappen makroskopisch deutlich vom restlichen Cortex ab.

Der Neurologe Papez liefert 1937 die erste funktionelle Theorie, welche das limbische System als Entstehungsort der Emotion definiert. Der „Papez-Circuit“ (Papez, 1937) beschreibt dabei die bis heute bekannteste Neuronenkette zur Erregungsleitung innerhalb des limbischen Systems, dessen Funktion unter anderem die Gedächtnisbildung ist. MacLean führt 1949 in seiner Arbeit über das viszerale Gehirn (MacLean, 1949) den Begriff des limbischen Systems ein (Pessoa und Hof, 2015).

### 1.1.2 Das limbische System

Das limbische System setzt sich nach heutiger Definition aus Teilen des Archi-, Neo- und Paleokortex, sowie subkortikalen Kernen zusammen. Diese bilden eine funktionelle Einheit. Das limbische System sorgt für den Austausch von Reizen des Tel-, Di- und Mesenzephalon (Schünke et al., 2015). Die wichtigsten Strukturen sind: Hippocampus (mit Gyrus dentatus, Ammonshorn und Fornix), Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis (mit Area entorhinalis), Corpus amygdaloideum und die Corpora mamillaria. Sekundär sind die Septumregion als Teil des Rhinencephalon, Indusium griseum und Thalamus-Anteile zu nennen (Bronen, 1992; Mark et al., 1993).

In Brocas Modell von 1878 wird der limbische Lappen in einen limbischen und einen intralimbischen Gyrus unterteilt. Diese sind durch die limbische Fissur vom Isokortex getrennt. Der limbische Gyrus besteht aus Gyrus subcallosum, Gyrus cinguli und Gyrus parahippocampalis (Broca, 1878). Teil des intralimbischen Gyrus ist der in seiner Funktion exzeptionell wichtige Hippocampus (Trepel, 2015). Abbildung 1 vereint Brocas Definition mit dem aktualisierten anatomischen Modell (Duvernoy und Bourgouin, 1998).



**Abb. 1:** Sagittalschnitt des limbischen Systems (rechte Hemisphäre): Linie a-a 7,7mm. Limbische Fissur: 1. paraolfaktorischer Sulcus; 2. Sulcus cinguli; 3. Sulcus subparietalis; 4. Sulcus calcarinus anterior; 5. Sulcus collateralis; 6. Sulcus rhinalis. Limbischer Gyrus: 7. Gyrus subcallosus; 8. posteriorer Gyrus subcallosus; 9. Gyrus cinguli; 10. Isthmus; 11. posteriorer Teil Gyrus parahippocampalis (11' anteriorer Anteil); 12. Area entorhinalis; 13. Gyrus ambiens; 14. Gyrus semilunaris; 15. präpiriformer Kortex. Intralimbischer Gyrus: 16. hippocampales Rudiment; 16' Gyrus paraterminalis; 17. Indusium griseum. Hippocampus: 18. Gyrus dentatus; 19. Ammonshorn; 20. Andreas Retzius Gyrus; 21. Fimbria; 22. Uncus; 23. Giacomini Band; 24. Gyrus uncinatus; 25. Substantia perforata anterior, 26. Anteriore Kommissur, 27. Fornix; 28. Corpus callosum. (Duvernoy und Bourgouin, 1998)

### 1.1.3 Der Hippocampus

Der Hippocampus sinkt während der Embryonalentwicklung, speziell während der Hemisphärenrotation, in den Temporallappen ab und kommt letztendlich an der medialen Wand des Unterhorns des Seitenventrikels zu liegen. Der Pes hippocampi formt mit seiner, durch die sogenannten Digitationes, tatzenartigen Konfiguration den

kaudalen Teil des Hippocampus. Von dort rotiert die Struktur nach kranial anterior zum kaudalen Ende des Balkens (auch Corpus callosum genannt). Über die Fornix ziehen die Hippocampusanteile über den dritten Ventrikel hinaus in die Corpora mamillaria. Dorsal des Hippocampus findet sich ein Streifen grauer Substanz. Das Indusium griseum ist eine rudimentäre Struktur, welche auf die evolutionäre Entwicklung des limbischen Systems aus dem Archipallium zurückgeht und kranial über das Corpus callosum zieht.

Im anatomischen Modell modifiziert nach Duvernoy (1998) erfolgt die makroskopische Einteilung in einen nahezu horizontal ausgerichteten Caput hippocampi (lat. Kopf), den vertikal ziehenden Corpus hippocampi (lat. Körper) und Cauda hippocampi (lat. Schwanz), welcher erneut transversal liegt.

#### 1.1.4 Nervale Verschaltung des limbischen Systems

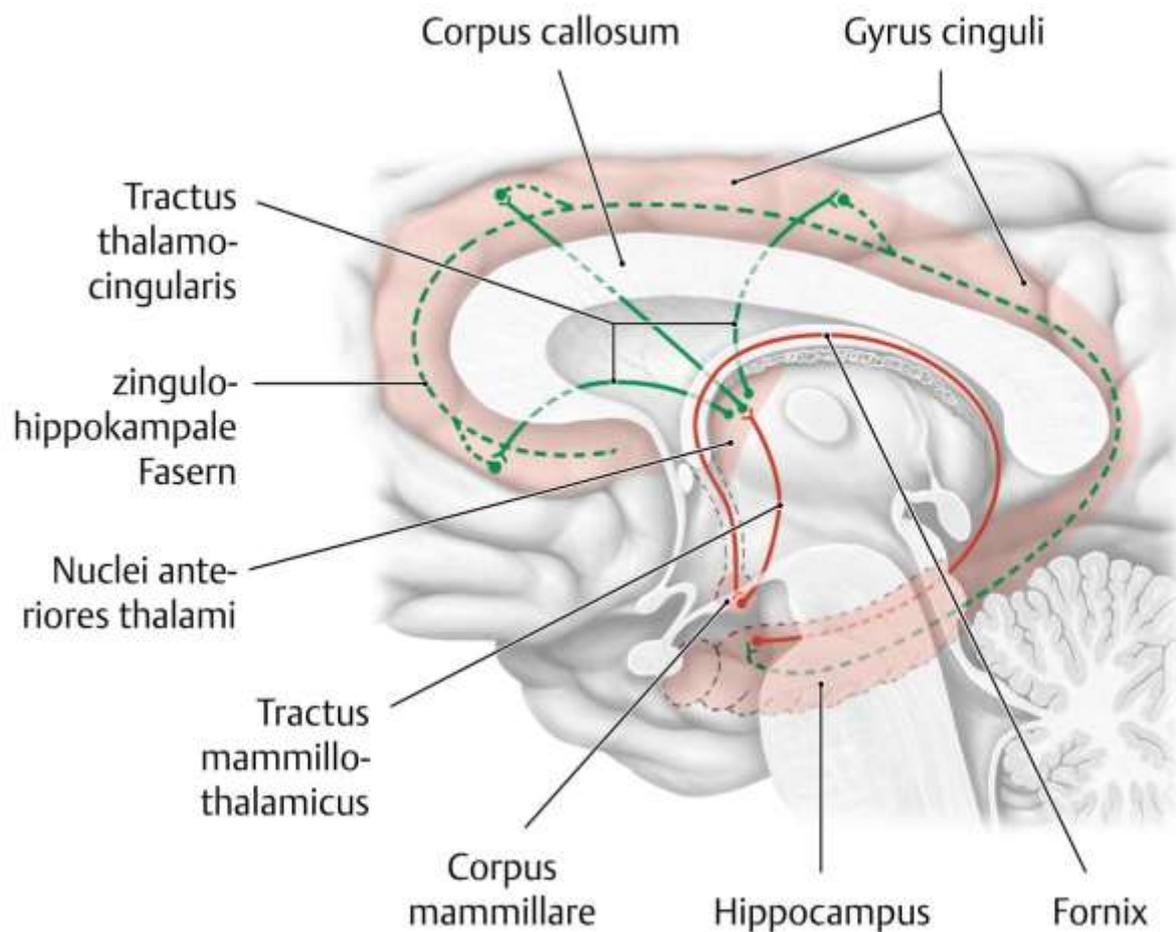
Seine Afferenzen erhält der Hippocampus von Thalamus, Gyrus cinguli, dem Septum und Corpus amygdaloideum. Weiterhin erhält er aus der Area entorhinalis des Gyrus parahippocampalis weitergeleitete Impulse aus Rhinencephalon und Neocortex.

Efferenzen werden, hauptsächlich über die Fornix, zurück an Corpus amygdaloideum, Septum und Hypothalamus abgegeben (Witter et al., 1990). Der Großteil der efferenten Fasern läuft in die Corpora mamillaria und bildet damit den Papez-Neuronenkreis.

1937 entdeckt James Papez eine Neuronenkette, welche die anatomisch getrennten und entwicklungsbedingt unterschiedlichen Abschnitte des limbischen Systems miteinander verknüpft und somit bedeutend zur Gedächtnisbildung beiträgt – der sogenannte „Papez-Circuit“ (Papez, 1937).

Fasern des Hippocampus ziehen über die Fornix in die Corpora mamillaria ein. Der Tractus mamillothalamicus leitet die Efferenzen fort in den Thalamus, speziell in die Nuclei anteriores thalami. Die Nervenketten reicht weiter in den Gyrus cinguli und gelangt von dort über zingulohippocampale Fasern wieder in den Hippocampus.

Der Papez-Neuronenkreis verbindet also subkortikale Hirnareale, das heißt Areale des unbewussten Handelns (vergl. Freud „Es“), mit Kortex-Arealen, also Arealen der bewussten Reaktionen (vergl. Freud „Ich/ Über-Ich“). Er verknüpft so neben emotionalen auch endokrine und vegetative Vorgänge. Zudem ist dieser Nervenzirkel maßgeblich an der Gedächtnisbildung, das bedeutet der Übertragung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis, beteiligt (Schünke et al., 2015; Squire und Zola, 1996).

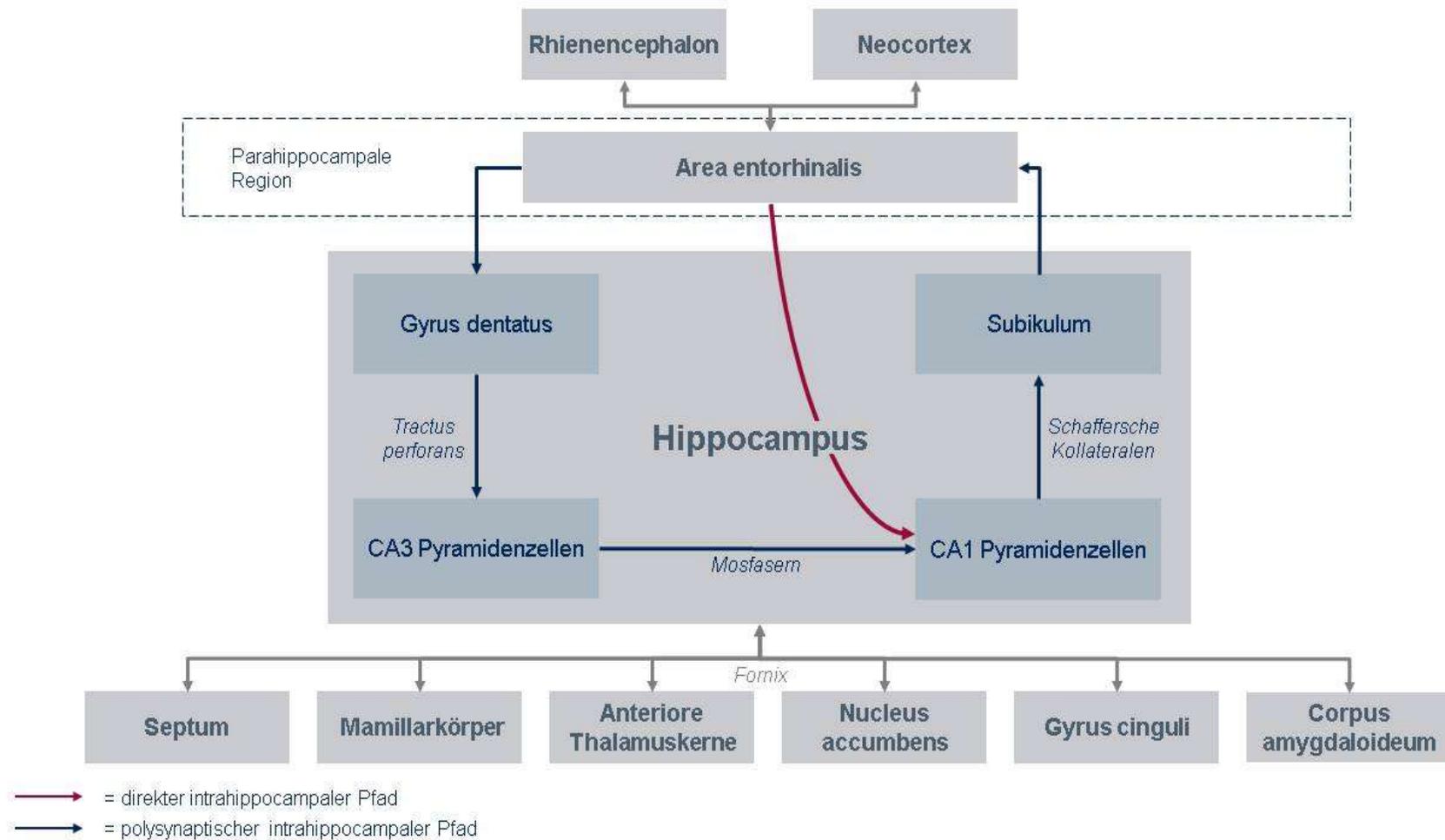


**Abb. 2:** Neuronenkreis Papez (1937), Sagittalschnitt rechte Hemisphäre: Hippocampus → *Fornix* → Corpus mamillare → *Tractus mamillothalamicus* → Nuclei anteriores thalami → *Tractus thalamocingularis* → Gyrus cinguli → *zingulohippocampale Fasern* → Hippocampus. (Nervenbahnen kursiv gedruckt) (Schünke et al., 2015)

Bei der intrahippocampalen nervalen Verschaltung (siehe Abbildung 3) nimmt die Area entorhinalis, gelegen in der parahippocampalen Region, eine Kernfunktion ein. Sie leitet unter Anderem modulierte sensorische Reize aus Rhinencephalon und Neokortex als wichtigste Afferenzen in den Hippocampus ein (Beckstead, 1978). Die in Abbildung 3 dargestellten Nervenbahnen sind glutaminerg verschaltet und lassen sich in einen polysynaptischen und einen direkten intrahippocampalen Pfad unterscheiden (Amaral und Witter, 1989). Über den direkten intrahippocampalen Pfad werden vorwiegend inhibitorische Reize übertragen (Hjorth-Simonsen und Jeune, 1972; McNaughton et al., 1989).

#### 1.1.5 Funktion des limbischen Systems

Das limbische System stellt eine funktionell zusammengehörige Einheit vieler anatomischer Strukturen dar. Zur groben Orientierung kann es als das Gefühls- bzw. Emotionszentrum des menschlichen Gehirns bezeichnet werden (Papez, 1937). Es werden unterschwellige und unbewusste Vorgänge initiiert. Zusätzlich kommen dem limbischen System vegetative Funktionen und ein Großteil der erbrachten intellektuellen Leistung, sowie die Entstehung und Modulierung von Trieben zu. Über den Hypothalamus werden endokrine und vegetative Reize fortgeleitet (z.B. Kreislaufveränderungen oder ein verstärkter Schluckreflex bei körperlicher Erregung). Die Amygdala steuert Affektverhalten und Willkürmotorik. Im Hippocampus finden die Gedächtnisbildung (Eichenbaum et al., 1994; Suzuki et al., 1997) und Lernprozesse statt (LeDoux, 1998). So kann beispielsweise eine durch Herpes Viren induzierte Enzephalitis in diesem Bereich zu einem Verlust der Merkfähigkeit und örtlicher Desorientierung führen (McNaughton et al., 1989). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Funktionen nicht allein vom limbischen System, sondern auch von anderen Regionen des Hirns getragen werden.



**Abb. 3:** Intrahippocampale neuronale Verschaltung (nach Trepel 2015)

## 1.2 Limbische Enzephalitis

### 1.2.1 Definition

Die limbische Enzephalitis (LE) ist ein von einer heterogenen Symptomatik begleitetes Krankheitsbild, klinisch-pathologisch und klinisch-neurologisch definiert, mit entzündlichen Läsionen der grauen Substanz des limbischen Systems und mediotemporalen Symptomen, wie zum Beispiel eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses oder Affektstörungen (Bien et al., 2012). Sie gehört zu den paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS). Ihr subakuter Beginn, begleitet von neuropsychiatrischen Veränderungen und Anfällen temporaler Semiologie, wird entweder durch paraneoplastische Antikörper (AK) gegen intrazelluläre Antigene oder durch körpereigene pathogene Autoantikörper gegen neurozelluläre Oberflächen-Antigene im zentralen Nervensystem (ZNS) ausgelöst (Prüß, 2013). In einigen Fällen lassen sich keine Antikörper nachweisen. Die Ätiologie der AK negativen LE ist bislang weitgehend ungeklärt.

### 1.2.2 Erstbeschreibung

Brierley beschreibt 1960 erstmalig subakute Fälle von Enzephalitis im späten Erwachsenenalter, zwischen dem fünfzigsten und achtzigsten Lebensjahr, mit Konzentration auf das limbische System (Brierley et al., 1960). Die Patienten verstarben an einer progredienten neurologischen Erkrankung mit Störungen des episodischen Gedächtnisses, Affektstörungen und epileptischen Anfällen. Bei drei betroffenen Patienten bestand in Voruntersuchungen der Verdacht auf Lungenkrebs. In zwei Fällen konnte ein Bronchialzellkarzinom histologisch nachgewiesen werden. Brierley und Kollegen schließen einen Zusammenhang der neurologischen Erkrankung und des Tumorbefundes vorerst aus.

### 1.2.3 Paraneoplastische limbische Enzephalitis

Der Begriff der limbischen Enzephalitis wird 1968 durch Corsellis geprägt. Er bringt erstmalig durch eine Zusammenschau neuer Fälle und ein Review von Brierleys Patienten die LE mit Bronchialzellkarzinomen (auch SCLC: small-cell-lung-cancer) in Zusammenhang. Die LE wird als nicht-metastatische Manifestation von Tumoren definiert (Corsellis et al., 1968). Inflammatorische Prozesse der grauen ZNS Substanz werden begleitet von einer Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses.

In den 1980er Jahren werden in Fällen von paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS) mit SCLC spezielle Antikörper (AK) entdeckt (Graus et al., 1985). Sie richten sich gegen nukleäre Antigene in Nervenzellen des ZNS und der Karzinome (Anderson et al., 1988). So werden Autoantikörper erstmalig zu spezifischen Tumormarkern, in diesem Fall anti-Hu AK (ihr Entdecker Jerome Posner benennt die Antikörper nach den ersten beiden Buchstaben des Nachnamens der Indexpatienten) für SCLC, wobei ein hoher AK-Titer die Wahrscheinlichkeit für ein begleitendes paraneoplastisches neurologisches Syndrom erhöht (Dalmau et al., 1990).

Bakheit veröffentlicht 1990 das erste große Case-Review zur paraneoplastischen limbischen Enzephalitis (PLE). Durch die Zusammenschau von 16 Patientenfällen werden erste einheitliche Charakteristika der Erkrankung zusammengefasst: Neurologische Symptome gehen der Tumordiagnose voraus (z. B. Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Schlafstörungen, Depressionen, Halluzinationen) und der häufigste Tumor ist das SCLC. Zudem weisen Liquorproben Pleozytosen, Lymphozytosen und einen erhöhten Proteingehalt oder oligoklonale Banden auf (Bakheit et al., 1990).

In den kommenden Jahren werden weitere, heute als „well characterised“ klassifizierte Autoantikörper (Graus et al., 2004) ermittelt: Voltz weist 1999 Ma2 AK (auch Ta AK genannt) als spezifische Tumormarker für Hodenkrebs nach (Voltz et al., 1999; Dalmau et al., 1999). Anti-Amphiphysin AK werden zusätzlich zu den bereits bekannten Hu AK dem SCLC zugeordnet. Später wird jedoch nachgewiesen, dass diese Antikörper nicht tumorspezifisch sind, sondern bei einer Vielzahl von anderen Neoplasien anzutreffen sind (Antoine et al., 1999). CV2 AK (Cronveinten 2), auch als CRMP5 AK

(collapsing response mediator protein 5) beschrieben, stehen ebenfalls mit SCLC und zudem mit Thymomen in Verbindung (Honnorat et al., 1996; Yu et al., 2001). Anti-Yo AK lassen ein Ovarial-, Mamma- oder Uteruskarzinom vermuten und deuten auf Kleinhirndegeneration hin. Alle Antikörper haben gemeinsam, dass sie sich gegen intrazelluläre Antigene richten. Eine Tumorspezifität von 100 % bei 60 % Sensitivität wird im Jahr 2000 durch Gultekin mittels immunhistochemischer Untersuchungen auf Rattenhirnschnitten und Immunoblots nachgewiesen. Gleichbedeutend damit, dass 60 % aller PLE Erkrankten positiv auf diese AK getestet werden (Gultekin et al., 2000).

Die Prognose der paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden ist ernüchternd. Immuntherapie verbessert die Symptomatik kaum. In erster Instanz steht die Tumorentfernung im Vordergrund (Diener, 2012). Der klinische Verlauf ist dabei nicht abhängig von der Höhe des AK-Titers (Bien und Elger, 2007), sondern von Art und Aggressivität der Neoplasie.

Eine Zwitterposition nehmen Antikörper gegen das Glutamat-Decarboxylase Enzym ein (GAD65). Obwohl sie sich ebenfalls gegen intrazelluläre Zellbestandteile richten und vorerst zu paraneoplastischen AK gezählt wurden, sind sie jedoch überwiegend nicht mit Tumorerkrankungen vergesellschaftet und so eher den nicht-paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden (NPLE) zuzuordnen (Prüß, 2013).

#### 1.2.3.1 Assoziierte Tumoren

Der am häufigsten mit limbischer Enzephalitis assoziierte Tumor ist das kleinzellige Bronchialzellkarzinom (50 %), gefolgt von Keimzelltumoren in Hoden (20 %) oder Ovarien (8 %). Weiter sind Thymome, Mammakarzinome, Lymphome und Prostatakarzinome zu nennen (Gultekin et al., 2000). Die in den aktuellen S1 Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie zitierte aktuelle Fachliteratur beziffert den Anteil der paraneoplastisch bedingten limbischen Enzephalitiden an der Gesamtheit der LE auf 20 % (Giometto et al., 2010; Leyboldt et al., 2012a). Spezielle AK können als Tumormarker dienen. Die am häufigsten vorkommenden AK sind in Abbildung 4 aufgelistet und den assoziierten Tumoren zugeordnet.

Intrazelluläre Antikörper	Assoziierte Tumoren
Hu-D	SCLC
Ma2	SCLC Testikuläre Keimzelltumoren
CRMP5 (CV2)	SCLC Mamma-CA Non-Hodgkin-Lymphom
Anti-Amphiphysin	SCLC Mamma-CA
Yo (PCA1)	Mamma-CA Ovarial-CA
Ri (ANNA2)	SCLC Mamma-CA
Tr	Hodgkin-Lymphom

**Abb. 4:** Übersicht der onkoneuralen, gut charakterisierten AK bei PLE und assoziierte Tumore: CRV2 (Cronveinten 2); CRMP5 (collapsing response mediator protein 5); ANNA (anti-neuronal nuclear antibodies) PCA1 (Purkinje cell antibodies 1) (Oertel et al., 2012)

#### 1.2.4 Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden

Um die Jahrtausendwende tauchen neue Fälle von Patienten mit dem klinisch-radiologischen Bild einer PLE ohne Tumornachweis auf, deren Histologie nach Gehirn-Biopsie jedoch die gesicherte Diagnose einer chronisch lymphatisch-mikronodulären Enzephalitis zulässt (Bien et al., 2000).

Zwei weitere Studien berichten über sich subakut entwickelnde limbische Syndrome ohne zugrundeliegende Malignität (Thieben et al., 2004; Vincent et al., 2004). Diese neue Form der LE wird fortan als nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis (NPLE) bezeichnet.

In allen drei Fallstudien lassen sich in Serum oder Liquor Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (eng. voltage-gated potassium channels, VGKC) nachweisen. VGKC AK werden erstmalig 1997 bei Patienten mit erworbener Neuromyotonie im peripheren Nervensystem (Isaaks Syndrom) entdeckt

(Hart et al., 1997). Die Vielfältigkeit der assoziierten Syndrome ist durch die Ausrichtung auf verschiedene Subtypen der Kaliumionenkanäle (Shaker-type potassium channels Kv 1.1, 1.2, 1.6) zu erklären (Kleopa et al., 2006). Die VGKC AK richten sich somit anders als die bisher bekannten AK gegen neuronale Oberflächen-Antigene.

#### 1.2.4.1 VGKC-Rezeptor Enzephalitis

Der heutige Stand der Forschung zeigt, dass sich die Antikörper nicht wie anfänglich vermutet gegen Kaliumionenkanäle in der Zellmembran richten, sondern gegen die ihnen im Komplex assoziierten Proteine. Während die pathologische Bedeutung der VGKC AK kontrovers diskutiert wird (Yeo et al., 2018), sind die Proteine LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) und CASPR2 (contactin-associated protein related 2) nachweislich Ziele von spezifischen Antikörpern (Irani et al., 2010).

LGI1 AK führen zu typischen limbischen Symptomen wie epileptischen Anfällen oder Halluzinationen. Charakteristisch sind faziobrachiale dystone Anfälle in hoher Frequenz besonders bei männlichen Patienten um das vierzigste Lebensjahr (Irani et al., 2010).

CASPR2 AK treten häufig bei LE in Kombination mit Neuromyotonie des peripheren Nervensystems auf, dem sogenannten Morvan-Syndrom (Irani et al., 2012).

Da die VGKC-Rezeptor Enzephalitis selten mit Tumoren einhergeht (5 %) (Dalmau und Graus, 2018) ist die Prognose mit ca. 80 % Remission bei früher Immuntherapie gut (Prüß, 2013).

#### 1.2.4.2 NMDA-Rezeptor Enzephalitis

Besonders junge Frauen sind von dieser auf das limbische System gerichteten Autoimmunenkephalitis betroffen (Dalmau et al., 2008). Vier Phasen kennzeichnen den oft mit schweren neurologischen Symptomen einhergehenden Krankheitsverlauf: 1.) Prodromalphase mit Müdigkeit und Erschöpfungszuständen; 2.) Wahnhafte Zustände, Verhaltensänderungen und Halluzinationen (Schizophrenes Syndrom); 3.) Veränderung hin zu mutistischen Verhaltensweisen; 4.) Epileptische Anfälle mit Dyskinesien,

stationäre Behandlungsbedürftigkeit aufgrund von Hypoventilation, Asystolie oder Blutdruckkrisen (Heidler, 2015; Prüß, 2013).

Seltene Fälle von Spontanausheilung konnten bislang wissenschaftlich nicht erklärt werden. Nach Dalmau liegt in 59 % der Fälle ein Tumor vor, in der Mehrzahl ovariale Teratome. Eine Resektion stellt die Therapie der Wahl dar. Die Prognose ist mit 75 % gut, vorausgesetzt die Immuntherapie wird früh begonnen. Bei später Diagnose sind im Verlauf Rezidive mit ca. 20 % keine Seltenheit (Dalmau et al., 2011). Neuere Studien präsentieren deutlich geringere Tumorraten. Lediglich 23,8 % der Patienten weisen assoziierte Tumore auf von denen 6 % maligne sind (Bost et al., 2018).

#### 1.2.4.3 GABA-Rezeptor Enzephalitis

GABA-Rezeptor ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure) induzierte Enzephalitiden gehen mit starken und hoch frequentierten epileptischen Anfällen einher. Da in Serum oder Liquor häufig eine Kombination mit paraneoplastischen Antikörpern vorliegt, ist eine in Studien nachgewiesene Tumorwahrscheinlichkeit von bis zu 80 % (in den meisten Fällen SCLC) wenig überraschend (Boronat et al., 2011). Aufgrund der Antikörperkombination ist es wahrscheinlich, dass die GABA-Rezeptor Enzephalitis für viele der bisher diagnostizierten seronegativen limbischen Enzephalitiden ursächlich ist (Lancaster et al., 2010).

#### 1.2.4.4 AMPA-Rezeptor Enzephalitis

Eine sich gegen  $\alpha$ -Amino-3-hydroxi-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptoren (AMPA) richtende limbische Enzephalitis ist selten, dennoch hartnäckig aufgrund von erhöhtem Rezidivrisiko. Beobachtete Begleittumoren sind SCLC und Mammakarzinome (Graus et al., 2010).

### 1.2.5 Aktuelle S1-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie

Ziel der S1 Leitlinien „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ (Leypoldt et al., 2012a) und „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz und Neurosarkoidose“ (Diener, 2012) der deutschen Gesellschaft für Neurologie ist es, in Abstimmung mit den Fachgesellschaften für Nuklearmedizin und Onkologie, einen Diagnostik- und Therapieleitfaden zu geben und somit die Behandlungsqualität und die Patientenbetreuung zu verbessern. Im Folgenden sei nur auf die Empfehlungen zur LE eingegangen.

#### 1.2.5.1 Paraneoplastische limbische Enzephalitis

In der 2012 veröffentlichten und 2015 aktualisierten S1-Leitlinie „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ wird ein Diagnostik- und Therapieleitfaden für das Krankheitsbild der paraneoplastisch bedingten limbischen Enzephalitis gegeben. Die LE wird als klassisches paraneoplastisches neurologisches Syndrom kategorisiert. Sie hat einen Anteil von 10 % an der Gesamtheit der PNS und ist zu 20 % paraneoplastisch bedingt (Giometto et al., 2010).

<b>Diagnoseschema bei Verdacht auf. PLE</b>	
➤	Liquoruntersuchung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphozytäre Pleozytose</li> <li>• Eiweißerhöhung</li> <li>• Oligoklonale Banden</li> </ul>
➤	Antikörperdiagnostik Serum/Liquor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrazelluläre Antikörper und Oberflächenantikörper</li> </ul>
➤	Tumorscreening <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor bekannt               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suche nach Metastasen/Sekundärtumoren</li> <li>○ Suche nach anderen Komplikationen und Ausschluss von Differenzialdiagnosen</li> </ul> </li> <li>• Tumor unbekannt               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abgestufte Tumordiagnostik geleitet durch Antikörper-Befund und klinische Symptomatik</li> </ul> </li> </ul>

**Abb. 5:** Diagnoseschema bei Verdacht auf paraneoplastische limbische Enzephalitis (Leypoldt et al., 2012a)

### 1.2.5.2 Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden

Die aktuell geltenden Richtlinien in der Diagnostik und Therapie von nicht-paraneoplastisch bedingter LE sind in der S1-Leitlinie „immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“ zusammengefasst (Diener, 2012). Veröffentlicht 2012 und verlängert im Jahr 2015 behält sie bis heute ihre Gültigkeit.

Die syndromalen Diagnosekriterien machen eine erste Einschätzung der multifaktoriell bedingten und von heterogenen Symptomen begleiteten Erkrankung möglich (Abbildung 6).

<b>Limbische Enzephalitis</b>	
Klinisch „limbisches“ Syndrom seit max. 5 Jahren	Mindestens 1 der folgenden 5 Punkte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Störung des episodischen Gedächtnisses</li> <li>• Anfälle temporaler Semiologie</li> <li>• Affektstörungen mit prominenter Affektlabilität und –inkontinenz</li> </ul>
Plus 1 der folgenden 4 Punkte:	
Autoantikörper	
Tumor	Nachweis innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der o.g. Symptome
Hirn-MRT	temporomediale FLAIR/T2-Signalhabung, nicht anders als durch eine Enzephalitis erklärbar
Histopathologie	lymphozytär-mikrogliale temporomediale/ temporomedial betonte Enzephalitis Keine anderen primäre Pathologie wie Schlaganfall, Tumor, posttraumatische Narbe, neurodegenerative Erkrankung

**Abb. 6:** Kriterien für die LE-Diagnose (Bien et al., 2012)

Ein klinisch limbisches Syndrom muss vorliegen, darf allerdings erst maximal 5 Jahre bestehen. Dazu gehören ein episodisch gestörtes Gedächtnis, temporale Anfallssemiologie und Affektstörungen, -labilitäten, sowie -inkontinenz. Ist eines dieser Symptome vorhanden, muss mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffen um eine gesicherte Diagnose stellen zu können: Autoantikörpernachweis (AK in Serum oder Liquor nachweisbar), maligner Tumor (Tumorfund bis 5 Jahre vor oder nach einsetzen der oben genannten Symptome), temporomediale FLAIR/T2 Hyperintensität im Hirn-MRT ohne weitere mögliche Erklärung, histopathologischer Nachweis einer lymphozytär mikroglialen temporomedialen/ temporomedial betonten Enzephalitis. Klassische NPLE AK sind in Abbildung 7 aufgelistet und sind primär gegen Oberflächen-Antigene gerichtet.

AK	Lage	Nachweis	Tumor	Prognose	Pathogenität
GAD	Intrazellulär	IHC, RIA, ELISA, CBA	<10%	unterschiedlich	Unwahrscheinlich
VGKC	Oberfläche	RIA mit jodiertem alpha-Dendrotoxin	<10%	Gut	Unwahrscheinlich
LGI1	Oberfläche	CBA	<10%	Gut	Wahrscheinlich
CASPR2	Oberfläche	CBA	30%	Gut (außer bei PLE)	Wahrscheinlich
NMDA	Oberfläche	CBA	30-60%	Gut	Wahrscheinlich
AMPA	Oberfläche	CBA	50%	Gut	Wahrscheinlich
GABA	Oberfläche	CBA	50%	Gut	wahrscheinlich

**Abb. 7:** Detailansicht Antikörper bei NPLE (Bien et al., 2012). IHC = Immunhistochemie/-fluoreszens, RIA = Radioimmunopräzipitationsassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, CBA = cell-based assay

### 1.2.5.3 Diagnostik

#### 1.2.5.3.1 MRT und PET

Es wird eine coronale T2- und FLAIR-Wichtung empfohlen, um bereits im Frühstadium charakteristische temporomediale Schwellungen und T2/FLAIR Signalhebungen erkennen zu können. Im weiteren Verlauf über Monate geht die Schwellung bei bleibender Signalerhöhung zurück, bis hin zu einer Atrophie des Hippocampus, welche konstant bleibt. Sie bildet sich identisch zu einem Korrelat einer Hippocampussklerose ab (Bien und Elger, 2007; Urbach et al., 2006a; Urbach et al., 2006b).

Bei VGKC- und NMDA-Rezeptor Enzephalitis präsentiert sich das Bild häufig unauffällig (Prüß, 2013). Daher sollte ein Hirn-PET unterstützend angefertigt werden. Bei VGKC AK kann im Striatum ein deutlicher Hypermetabolismus erkennbar sein (Rey et al., 2012).

Im Gegensatz dazu ist ein Metabolismusgradient nach frontookzipital mit okzipitalem Hypometabolismus und frontotemporaler Signalhebung charakteristisch für NMDA AK induzierte LE (Leypoldt et al., 2012b).

#### 1.2.5.3.2 EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist in seiner diagnostischen Aussagekraft begrenzt, jedoch kann es die Einschätzung, ob Bewusstseins- oder Verhaltensänderungen in Korrelation mit temporalen Anfällen stehen, erleichtern. Besonders in akuten Phasen zeigen sich Herdbefunde. Diffuse  $\delta$ - $\theta$ -Aktivität wird bei VGKC und NMDA Antikörper assoziierter Enzephalitis beobachtet (Dalmau et al., 2011).

#### 1.2.5.3.3 Serum- und Liquoruntersuchungen

Liquor oder Serum werden zur Untersuchung eingesendet. Bei PLE sind oligoklonale Banden, Eiweißerhöhung und lymphozytäre Pleozytosen im Liquor charakteristische Veränderungen. Psimaras zeigt eine Abnahme der Pleozytosen im Verlauf der

Erkrankung. 48 % der PNS Patienten weisen initial eine vermehrte Lymphozytenzahl auf. Nach dem dritten Monat sinkt ihr Anteil auf 28 % (Psimaras et al., 2010).

Tieferegehende Antikörpernachweise sind für intrazelluläre Antigene im Serum über Immunoblot bzw. line assay in Kombination mit Immunhistochemie (IHC) anzufertigen. Empfohlen ist eine Testung auf Hu, Ma/Ta, CRMP5/CV2, Ri/ANNA2, Amphiphysin und GAD65.

Im oben genannten Verfahren werden Antikörper der Patientenprobe auf eine Festphase aufgebracht. Bei einer Bindung von Antikörpern an die spezifischen Antigene des Teststreifens gilt der Test als positiv. Um das Ergebnis sichtbar zu machen werden Enzym-gekoppelte Sekundärantikörper aufgetragen, welche zu einer farblichen Veränderung führen (Neumeister et al., 2009).

Der Nachweis von Oberflächen-Antikörpern läuft über Immunfluoreszenz Untersuchungen bzw. Immunhistochemie und zellbasierte Assays in Liquor und Serum. Hier werden Zellkulturen so modifiziert, dass sie auf ihrer Oberfläche den zu testenden Rezeptor (also das Antigen) exprimieren. Diese werden mit Blut- oder Liquorproben des Patienten auf Gewebeschnitten (z.B. Hippocampuschnitte des Rattenhirns) inkubiert. Eine Bindung von Antikörper und Antigen kann durch fluoreszierende Farbstoffe sichtbar gemacht werden. Das Antikörperspektrum sollte standardmäßig von NMDA über VGKC und GABA bis zu AMPA überprüft werden (siehe Abbildung 7).

Bei ausbleibendem Antikörpernachweis ist in regelmäßigen Abständen eine neue Untersuchung von Liquor und Serum durchzuführen.

#### 1.2.5.3.4 Tumorsuche

Die Tumorsuche ist primär durch den Antikörperbefund und sekundär durch die allgemeine Symptomatik geleitet. Ist der Antikörperbefund unauffällig sollten vorerst die am häufigsten assoziierten Tumoren abgeklärt werden. Diese sind SCLC, testikuläre und ovariale Kleinzelltumoren. Weiter gefasst gehören auch Thymome, Mammakarzinome, Lymphome und Prostatakarzinome dazu. Empfohlene Bildgebungen sind unter anderem Sonographie, Mammographie, CT, MRT und das PET-CT.

## 1.2.5.3.5 Differentialdiagnosen

Vor definitiver Diagnosestellung sind Differentialdiagnosen auszuschließen. In der folgenden Abbildung 8 sind alle in Frage kommenden Erkrankungen mit klinischen Befunden und relevanter ergänzender Diagnostik aufgelistet.

Differentialdiagnose	Klinische Befunde	Diagnostik
Herpes-Enzephalitis	relativ akut, deutliche Bewusstseinsstörung, Fokalneuralgie, Kopfschmerz	temporale MRT-Läsionen, zum Teil hämorrhagisch
HHV-6	immunsupprimierte Patienten	Liquor
VZV, CMV		MRT: selten mesiotemporale Läsionen, Liquor
Tumor	Fokalneuralgie	Gliom, primäres ZNS-Lymphom
Lupus erythematodes	systemische Beteiligung	ANA, dsDNA AK
Malignes neuroleptisches Syndrom	Fieber, Akinese, Rigor	Anamnese (Neuroleptika)
Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung	Rasch progrediente Demenz, Myoklonien	MRT: Pulvinar-Zeichen, EEG: triphasische Wellen, Liquor
Metabolische/toxische Enzephalopathie	Wernicke-Korsakoff-Syndrom, Urämie	MRT, Labor, Anamnese (Chemotherapie)
Sjörgen-Syndrom	system. Beteiligung, Sicca-Symptomatik, multifokale Zeichen	Schirmer-Test, SS-A/ SS-B AK
Hashimoto-Enzephalopathie/ SREAT	Steroid-Responsivität	TPO-AK
Primäre ZNS Vaskulitis	Multifokale Symptome, Kopfschmerz	Infarkte, Hirnbiopsie, MRT + MR-Angiografie
Vaskulitis mit sekundärer ZNS Beteiligung	Systemische Beteiligung (Proteinurie, Asthma, Ödeme)	Rheuma-Labor, MTR + MR-Angiografie
Alzheimer	epileptische Anfälle	längerer Verlauf
Neurosyphilis	Langsam progredient, Argyll-Robertson-Pupille	MRT: mesiotemporale Veränderungen möglich, Lues-Serologie

**Abb. 8:** Limbische Enzephalitis Differentialdiagnosen (Prüß, 2013)

#### 1.2.5.4 Therapie

Bei paraneoplastisch bedingter LE steht die Tumorentfernung, also die Eliminierung der Antikörperquelle im Vordergrund. Besteht nur ein Verdacht auf PLE ohne bisherigen Tumornachweis ist ein engmaschiges Kontrollintervall von 6 Monaten mit erneuter Tumorsuche einzuhalten. Nach 4 Jahren kann das Follow-up eingestellt werden.

Obwohl der Nutzen einer begleitenden Immuntherapie bei PLE gering ausfällt findet sie als adjuvante Therapie dennoch Anwendung um Nervläsionen und Zelluntergang möglichst früh einzudämmen. Eine Kontraindikation stellt nur eine onkologische Chemotherapie dar. Physio-, sowie Ergotherapie und Eindosierung von Antikonvulsiva stellen die symptombezogene Therapie dar. Detaillierte Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind Abbildung 9 zu entnehmen. Bei nicht-paraneoplastischer LE beeinflusst eine frühe therapeutische Intervention den Verlauf der Erkrankung maßgeblich, sodass bei hinreichendem Verdacht eine Immuntherapie auch vor abgeschlossenem Antikörperbefund eingeleitet werden sollte (Darnell und Posner, 2005).

Regime	Dosis	Häufigste Nebenwirkungen	Kontraindikationen
i.V. Immunglobuline	Initial 3-5 x 0,4g/kg KG Danach: monatl. 0,4g/kg KG Im Verlauf ggf. nach klinischem Bild Dosis schrittweise reduzieren oder Applikationsintervalle spreizen	Schüttelfrost, Kopfschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen	IgA-Mangel
Tacrolimus	2 x tägl. Gabe von Kapseln, Dosis nach Talblutspiegel: Monate 1-6: 12-15ng/ml Monate 7-12: 8-12ng/ml Danach: 5-8ng/ml	Hypomagnesiämie mit Wadenkrämpfen, Hypertonie, Diabetes, Tremor, Kopfschmerz, Enzephalopathie (v.a. bei Spiegeln > 16ng/ml), eingeschränkte Nierenfunktion, Verstopfung, Diarrhö, Infektneigung gesteigert, erhöhtes Lymphomrisiko (EBV-assoziiert)	Schwangerschaft
Orale Langzeitsteroidoide z.B. Prednison	Beginn mit 80-100mg/d langsame Abdosierung über Monate	Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Hypertonie, Diabetes, Myopathie, Unruhe, Depression, Gereiztheit, Euphorie, Petechien, verzögerte Wundheilung, Akne, Osteoporose	Magen-Darm-Ulzera, Osteoporose, Infektionskrankheiten
monatl. Steroidpulse	monatl. 3-5 x an konsekutiven Tagen 500-1000mg Methylprednisolon i.V.	Siehe Langzeitsteroidoide	Siehe Langzeitsteroidoide
Plasmapherese/ Immunadsorption	3-6 Volumenaustausche an konsekutiven oder alternierenden Tagen, alle 2-8 Wochen wiederholen	Infektionen, Thrombosen	Infektionskrankheiten

**Abb. 9:** Therapieverfahren und Dosierung bei LE (Bien et al., 2012) KG = Körpergewicht

### 1.3 Das Ganzkörper-PET-CT

Die Positronenemissionstomographie (PET) findet als medizinisch-diagnostische Bildgebung seit den 1960er Jahren in der Medizin ihre Anwendung (Rankowitz et al., 1961). Speziell als  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose-PET ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) wird sie heutzutage primär zur onkologischen Diagnostik eingesetzt (Kletter und Becherer, 1999).

Die räumliche, nicht-invasive Darstellung von funktionellen und metabolischen Zusammenhängen wird durch eine dreidimensionale Erfassung von Radioaktivitätsverteilungen im Gewebe möglich gemacht. Als Tracer (dt.: radioaktiver Markierungsstoff) lässt  $^{18}\text{F}$ -FDG eine Quantifizierung der regionalen Glukosestoffwechselrate zu.

Physikalische Grundlagen und Pharmakokinetik seien an dieser Stelle nicht explizit dargestellt.

Die Computertomographie (CT) arbeitet, anders als die PET, mit einer externen Strahlungsquelle und stellt die Abschwächung der Strahlung durch die unterschiedliche Dichte der Gewebe dar. Besonders anatomische und morphologische Eigenschaften können sehr detailliert abgebildet werden.

Kombinationsscanner aus PET und CT ermöglichen eine Korrelation von Anatomie und Stoffwechsellage. Da die Organstrukturen die Tracer der PET unabhängig von der Dichte ihrer Gewebe aufnehmen und somit nur eine schlechte anatomische Darstellung leisten können, wird diese durch die CT mit ihren Querschnittsbildern von Dichteunterschieden ergänzt. Die kombinierte PET-CT Untersuchung nimmt deutlich weniger Zeit in Anspruch als die jeweils isolierten Untersuchungen.

Seit der Jahrhundertwende wird das GK-PET-CT auch bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen wie der limbischen Enzephalitis eingesetzt. Der Vorteil besteht in der Kombination von zerebraler Bildgebung (Hirn-PET zur LE-Diagnostik) und Ganzkörper-Tumorscreening bei dem Verdacht auf eine paraneoplastische Genese der Erkrankung (mittels PET-CT). So kann zusätzliche Strahlenbelastung vermieden werden. Ein typischer Befund der Hirn-PET bei LE ist fokaler, teils bilateraler Hypermetabolismus des Hippocampus und der Amygdala (Kassubek et al., 2001).

Weitere Vorteile liegen in der guten Lokalisation und Ortsauflösung dieser Läsionen. Im Tumorscreening besticht das GK-PET-CT ebenfalls durch seine gute Auflösung und macht so auch eine Darstellung von kleinen Tumoren möglich. Zudem ist die Aufnahme deutlich zeitsparender als z.B. eine Skelettszintigraphie (Kletter und Becherer, 1999).

Wissenschaftliche Untersuchungen konnten eine Sensitivität des GK-PET-CT im Tumorscreening bei LE von > 83 % nachweisen. Das bedeutet, dass bei > 83 % der Patienten eine Paraneoplasie richtig erkannt wurde. Dagegen liegt die Sensitivität nur bei 25 %, d.h. dass nur ein Viertel der tatsächlich tumorfreien Patienten auch als diese erkannt werden. Diese hohe Quote an Fehlbefunden kommt zum Beispiel durch benigne Tumoren oder sonstige Entzündungsherde zustande (Younes-Mhenni et al., 2004).

2011 wurden erste grundsätzliche Empfehlung zum Tumor-Screening bei V.a. PNS veröffentlicht. Demnach sind als Primärdiagnostik, geleitet von AK Befund und klinischer Symptomatik, je nach Körperregion und vermutetem Tumor Ultraschall, CT, MRT und Mammographie anzufertigen. Erst als Teil der sekundären oder tertiären Diagnostik bei unauffälliger Initialdiagnostik mit positivem AK Befund sei die GK-PET-CT indiziert. Fällt das Screening negativ aus, so sind Kontrolluntersuchungen bis zu vier Jahre mit erneuter Bildgebung alle 3-6 Monate einzuhalten (Titulaer et al., 2011)

Auch in den aktuellen Leitlinien zur limbischen Enzephalitis wird eine GK-PET-CT Untersuchung je nach Tumorverdacht erst als sekundäre oder tertiäre Diagnostik empfohlen (Leypoldt et al., 2012a).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Auswahl und Kategorisierung des Patientengutes

In dieser retrospektiven Studie werden 104 Patientenfälle der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikum Bonn aus den Jahren 2003 bis 2015 ausgewertet.

Alle Patienten weisen Temporallappenepilepsie auf und erfüllen die nach S1 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie definierten Diagnosekriterien einer limbischen Enzephalitis, sei sie paraneoplastisch oder nicht-paraneoplastisch bedingt (siehe Abbildung 6). Ein anschließendes Follow-up der Patienten in Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärzten erfolgte bis zum 28.02.2018.

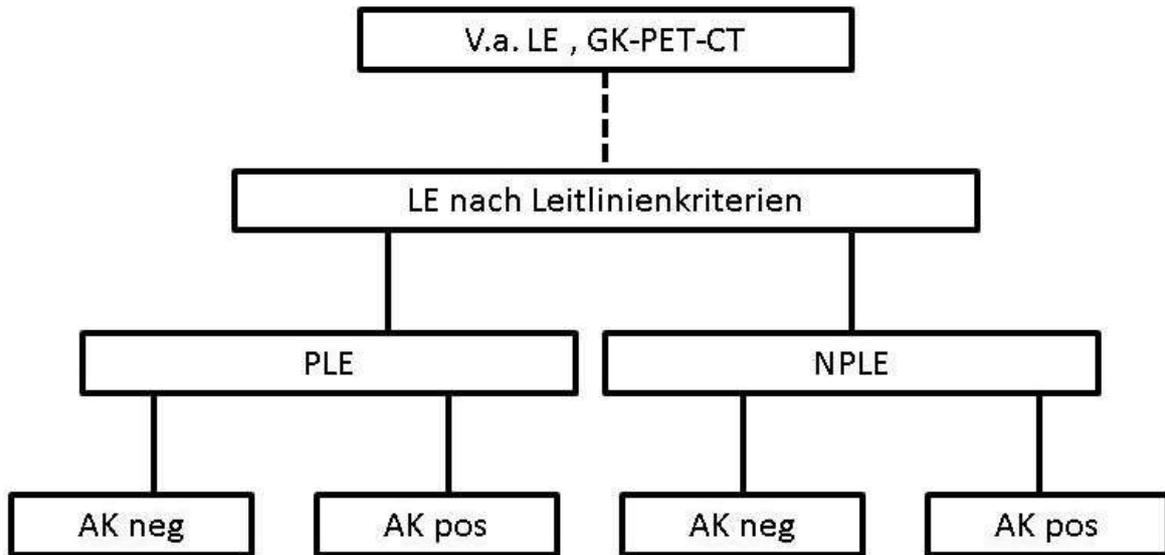
Jeder Patient unterzog sich den folgenden Untersuchungen:

- Ganzkörper-PET-CT: Alle Patienten erhielten ein GK-PET-CT in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Bonn. Die Bildgebung erfolgte in verschiedenen Stadien der Erkrankung, also von der Initialdiagnostik bis hin zur Follow-up Indikation. Die Aufnahmen wurden mit einem Kombinationsscanner angefertigt (Biograph 2, Siemens Medical Solutions Incorporation). CT und PET wurden in Bettlage mit über dem Kopf ausgestreckten Armen aufgenommen. Das CT wurde mit einem Liter Kontrastmittel oral eine Stunde vor der Aufnahme und 120 ml Ultravist-300 intravenös bei einer Fließrate von 45 ml/s für 50 Sekunden direkt vor der Aufnahme vorbereitet. Während der CT hielt der Patient den Atem an. Die PET lief eine Minute nach der CT. Angefertigt bei flacher Atmung des Patienten erfolgt die Aufnahme von der Schädelbasis bis zur Mitte des Femurs für fünf Minuten. Vorbereitet wurde die PET über eine Injektion von 370 MBq (Megabecquerel) FDG in eine Ellbogenvene circa eineinhalb Stunden vor Aufnahme. Voraussetzung war ein Blutglukosewert unter 150 mg/dl vor der Injektion.
- Elektroenzephalogramm (EEG): Bei allen Patienten erfolgte eine interiktale Video-EEG Ableitung mit einem 10-20 Elektroden System (System plus

Evolution, Miromed SpA) mit zusätzlichen frontotemporalen Elektroden T1/T2. Eine ictale Ableitung erfolgte nur vereinzelt.

- Neuropsychologische Testung: Um verbale und figurale Gedächtnisstörungen zu diagnostizieren erfolgte die neuropsychologische Testung parallel zu den anderen klinischen Untersuchungen während des stationären oder ambulanten Aufenthaltes der Patienten. Der „Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest“ (Helmstaedter et al., 2000) und das „Diagnostikum für Hirnschädigung“ (Helmstaedter et al., 1991) kamen zur Anwendung.
- Hirn-MRT: Die Aufnahme erfolgte entsprechend eines Epilepsieprotokolls mit unter Anderem temporal angulierten T2/FLAIR-Sequenzen entlang der vertikalen und longitudinalen Achse des Hippocampus, sowie mit einer hochauflösenden 3d T1 Sequenz. Angefertigt wurden die Aufnahmen mit einem 3T MRT in der Abteilung der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikum Bonn (Philips Medical Systems) und im Life an Brain Institut (Magnetom Trio, Siemens).
- Antikörperdiagnostik/ Immunpathologie: Blut oder Serum jedes Patienten wurde durch indirekte Immunhistochemie, zellbasierte Assays und Immunoblots auf Oberflächen-Antikörper und onkoneurale intrazelluläre Antikörper untersucht.

Die Fallauswahl und Kategorisierung der Patienten wird wie folgt vorgenommen: Von 2003 bis 2015 wurden in 289 Fällen Patienten der Epileptologie und Neurologie an die Nuklearmedizin zwecks Bildgebung überwiesen. Aus diesen Patienten erhielten 200 ein Ganzkörper-PET-CT. Eine gesicherte LE Diagnose nach S1 Leitlinien-Kriterien (siehe Seite 23) kann in 104 Fällen gestellt werden. Diese Patientengruppe bildet das Kollektiv dieser retrospektiven Untersuchung. Die 104 Patienten werden weiterhin gemäß Abbildung 10 in vier Hauptgruppen unterteilt.



**Abb. 10:** Schematische Darstellung der Selektion und Einteilung des Patientengutes

Zudem werden alle nachgewiesenen Antikörper gelistet und nach intrazellulären bzw. Oberflächen-Antikörpern sortiert. Anschließend erfolgt die Einteilung in die individuellen AK Klassen.

Die Ganzkörper-PET-CT Befunde werden sortiert in:

- 1.) richtig positiv: histologisch verifizierter maligner Tumor
- 2.) falsch positiv: Tumor-Verdachtsfälle welche in weiterführender Diagnostik widerlegt werden konnten (dazu gehören auch gesicherte benigne Tumore)
- 3.) richtig negativ: Patienten die als unauffällig befundet wurden und im 5 jährigen Follow-up Tumor-frei blieben
- 4.) falsch negativ: Patienten mit als unauffällig beurteilter Bildgebung, bei welchen im Follow-up ein Tumor diagnostiziert wurde.

## 2.2 Statistische Auswertung

### 2.2.1 Chi-Quadrat-Test: Abhängigkeit von Tumor- und Antikörperbefund

Mithilfe von Chi-Quadrat-Kreuztabellen Tests können Abhängigkeiten zwischen zwei dichotomen Merkmalen bestimmt werden. Ein Merkmal ist dichotom, wenn nur zwei Merkmalsausprägungen möglich sind. Es wird geprüft, ob die tatsächlichen Häufigkeiten in den Zellen signifikant von denen abweichen, die bei Unabhängigkeit der beiden Merkmale eigentlich zu erwarten wären.

Bei Unabhängigkeit zweier Merkmale müssen die zeilenweisen Prozente in jeder Zeile in etwa gleich sein. Die relative Verteilung innerhalb der Zeilen darf also nicht davon abhängen welche Zeile betrachtet wird. Der p-Wert gibt dabei die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die vorhandene Kreuztabelle bei Unabhängigkeit der Merkmale zustande kommt. Wenn diese Wahrscheinlichkeit sehr gering ist (i. e.  $p < 5\%$ ), wird davon ausgegangen, dass eine Abhängigkeit zwischen den Merkmalen besteht, bzw. statistisch signifikant ist.

Zur Durchführung des Chi-Quadrat-Tests muss die erwartete Häufigkeit in jeder Zelle mindestens 5 betragen damit die Testergebnisse unverzerrt sind. In mindestens einer der Zellen finden sich jedoch erwartete Häufigkeiten unter 5, sodass der Chi-Quadrat-Test verzerrte Ergebnisse liefert (Eid et al., 2017). Um diesen Fehler zu vermeiden wird zusätzlich der exakte Test nach Fisher angewendet, welcher ebenfalls auf Unabhängigkeit der Merkmale prüft und auch bei kleinen Zellenhäufigkeiten korrekte p-Werte liefert.

Der Chi-Quadrat Test soll einen Zusammenhang von AK Nachweis und Tumorbefund überprüfen. Er wird für die Gesamtheit der AK Nachweise und jeweils separat für die Untergruppen Oberflächen-Antikörper und intrazelluläre Antikörper durchgeführt.

### 2.2.2 Vergleich mit der S1-Leitlinie: Berechnung eines 95 %-Konfidenzintervalls

Ein Konfidenzintervall ist ein Zahlenintervall, welches den zu schätzenden wahren Parameter der Verteilung in der Grundgesamtheit mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit  $\alpha$  überdeckt.

Um ein Konfidenzintervall für den Anteil der PLE zu berechnen wird die Bootstrap-Methode verwendet, welche zu den simulationsorientierten Verfahren (= Resampling Verfahren) gehört und in der Lage ist, Verteilungen von beliebigen statistischen Kennwerten aus einer einzigen Stichprobe zu generieren. Es werden aus der vorhandenen Stichprobe 50000 weitere zufällige Stichproben mit Zurücklegen gezogen. Für jede der so generierten 50000 Stichproben wird der relative Anteil der PLE berechnet.

### 2.2.3 Spezifität und Sensitivität der GK-PET-CT mittels Chi-Quadrat Test

Um die diagnostische Güte der GK-PET-CT im initialen Tumorscreening einzuschätzen, werden die Kennwerte Sensitivität und Spezifität berechnet. Als Ausgangspunkt für die Schätzung der diagnostischen Güte dient dabei jeweils eine Kreuztabelle mit den Merkmalen Testergebnis Ganzkörper-PET-CT und tatsächlicher klinischer Befund.

Von der Analyse ausgeschlossen werden die Patientennummern 99, 100 und 101. In diesen Fällen war eine Tumorerkrankung bereits vor Bildgebung bekannt. Die Ergebnisse können als nicht als Neubefund gewertet werden.

Die Sensitivität (SEN) beschreibt den Anteil der Patienten deren maligner Tumor durch die Bildgebung richtig erkannt wurde. Die Spezifität (SPE) gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein gesunder Patient in der Bildgebung einen unauffälligen Befund aufweist. Die beidem Kennwerte werden wie folgt berechnet:

- SEN=Anzahl der richtig als krank erkannten Patienten/ Anzahl aller erkrankten Patienten
- SPE= Anzahl der richtig als gesund erkannten Patienten/ Anzahl aller gesunden Patienten

#### 2.2.4 Durchführung

Alle statistischen Untersuchungen werden mit der Statistik-Software STATA 15 der Stata Corporation durchgeführt und mit der SPSS-Software von IBM überprüft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Aufteilung des Patientengutes

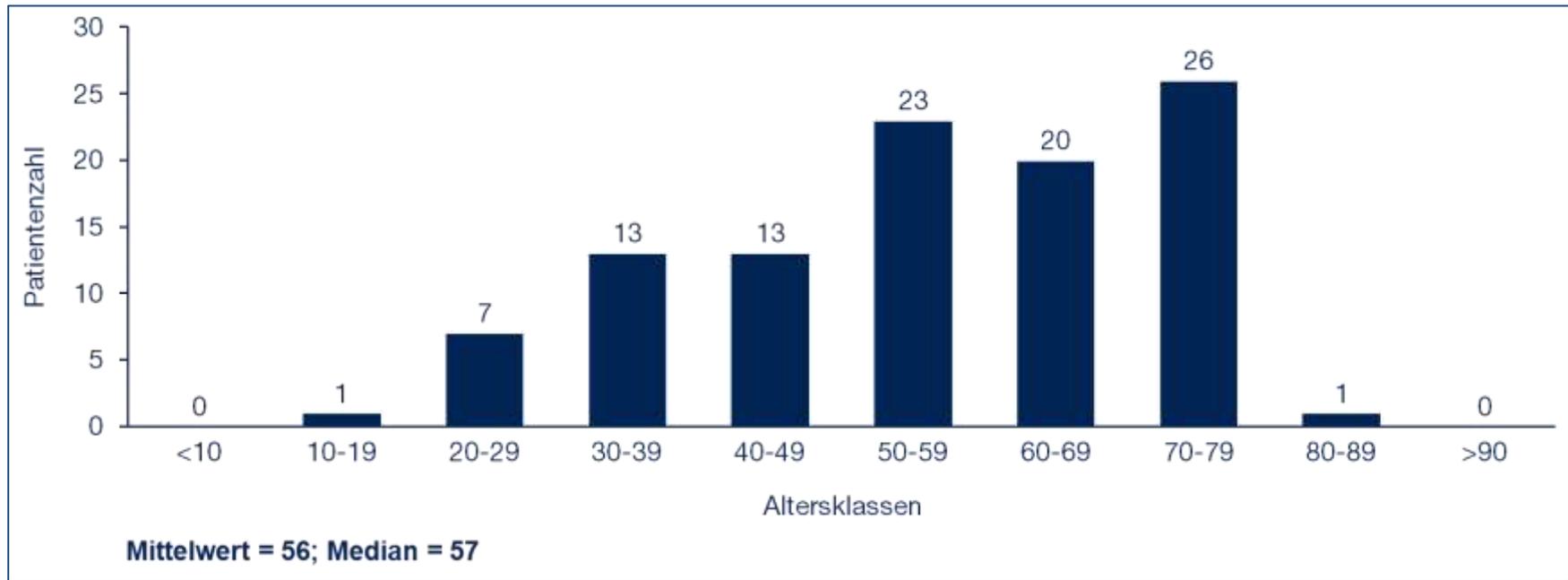
Eine paraneoplastische limbische Enzephalitis liegt in 7 Fällen vor und betrifft damit 6,731 % der untersuchten Patienten (Tabelle 1). Bei 98 Patienten ist die LE nicht-paraneoplastisch bedingt. Die Erkrankungen mit negativem AK Befund überwiegen.

**Tab. 1:** Aufteilung der Patienten nach Art der Erkrankung: NPLE = nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis; PLE = paraneoplastische limbische Enzephalitis

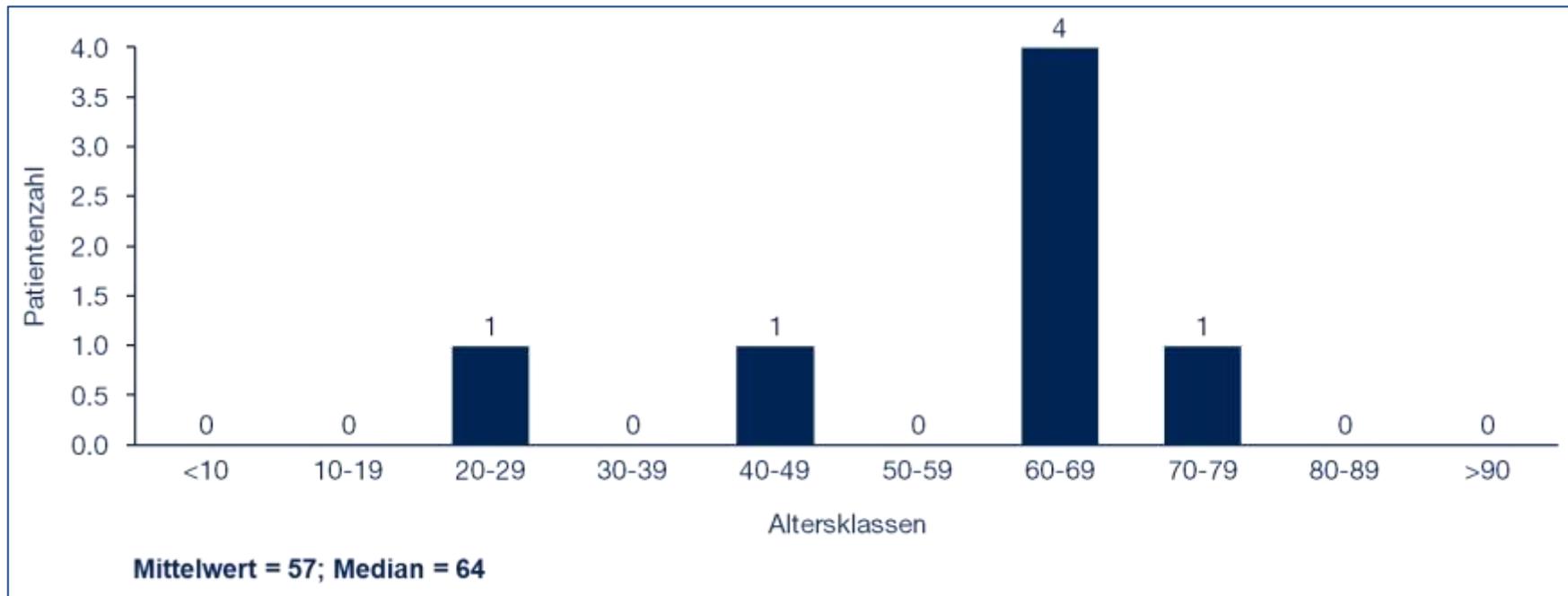
<b>LE Untergruppen</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>	<b>Patientenzahl (n=104)</b>
NPLE AK negativ	57,692 %	60
NPLE AK positiv	35,577 %	37
(NPLE gesamt)	(93,269 %)	(97)
PLE AK negativ	0,962 %	1
PLE AK positiv	5,769 %	6
(PLE gesamt)	(6,731 %)	(7)

Die Untersuchung umfasst 58 männliche und 46 weibliche Patienten im Alter von 17 bis 83 Jahren. Mittelwert und Altersmedian liegen mit jeweils 56 und 57 Jahren nah beieinander. Die Altersverteilung zeigt ein Erkrankungsmaximum in der 8. Lebensdekade, gefolgt von 7. und 6. Lebensdekade (Abbildung 11). 2. und 9. Lebensdekade sind mit jeweils nur einem Patienten am geringsten betroffen.

Die malignen Tumorbefunde treten bei Patienten im Alter von 25-74 Jahren auf. Der Mittelwert beträgt 57 Jahre, der Altersmedian liegt bei 64 Lebensjahren. Der Median liegt somit im Erkrankungsmaximum der 7. Lebensdekade (Abbildung 12).



**Abb. 11:** Altersverteilung der Studiengruppe in Jahren (N=104)



**Abb. 12:** Altersverteilung der PLE Patienten der Studiengruppe (N=7, siehe Tabelle 2) eingeteilt in Altersklassen in Abschnitten von 10 Jahren.

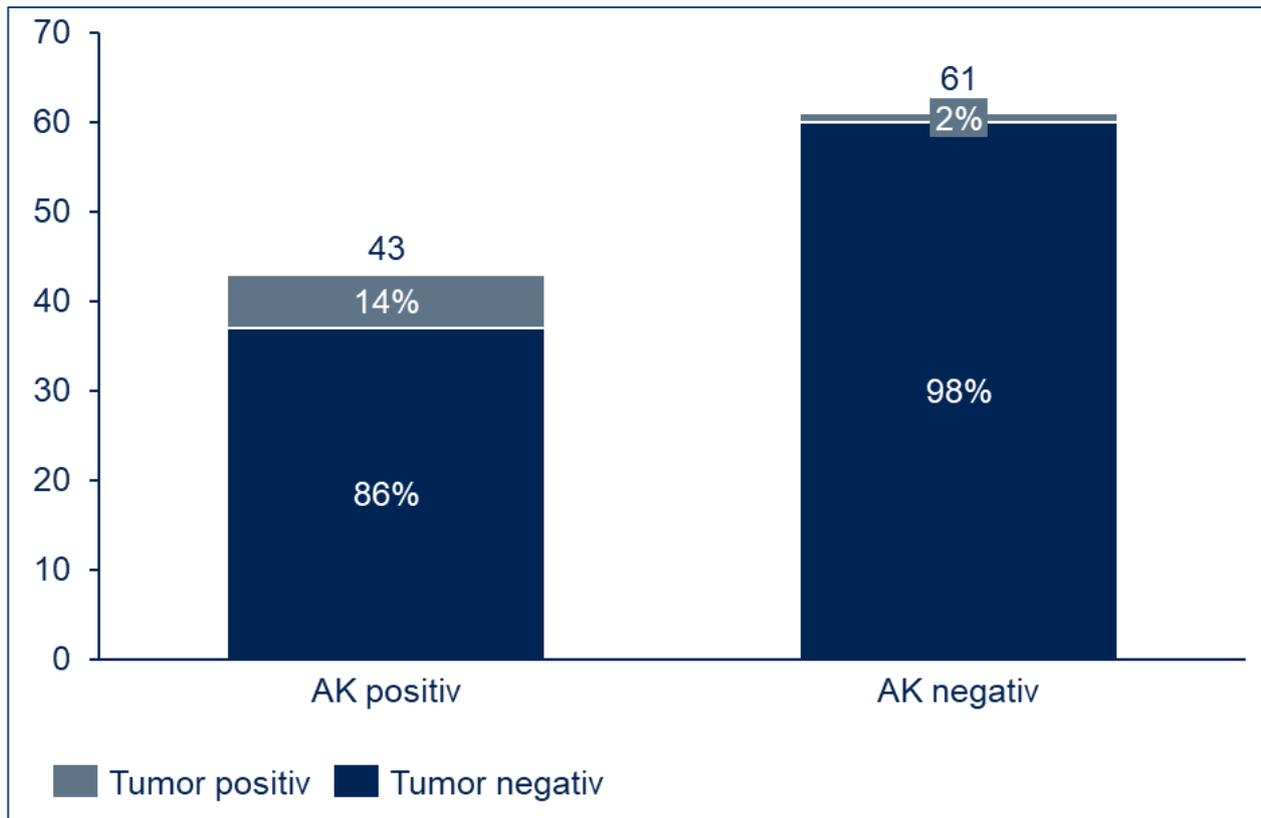
Drei Tumorerkrankungen sind bereits vor Bildgebung in einem Diagnosezeitraum von 5 Jahren bekannt. Drei Tumore können durch das GK-PET-CT als Neubefund diagnostiziert werden. Ein Patient entwickelt im Follow-up ein Jahr nach initialem Tumorscreening ein Malignom. Bei einem dieser Patientenfälle lassen sich keine AK nachweisen, bei allen anderen PLE-Patienten kann ein positiver AK Nachweis erbracht werden (Tabelle 2).

**Tab. 2:** Diagnostizierte maligne Tumore und zugehörige AK Nachweise: CA = Karzinom, SCLC = kleinzelliges Bronchialzellkarzinom

<b>Patient Nr.</b>	<b>Tumor</b>	<b>AK Befund</b>	<b>Befundzeitpunkt</b>
99	Azinuszell-CA	Ma2	5Jahre vor GK-PET-CT
101	Hoden-CA	Ma2	3 Jahre vor GK-PET-CT
104	Ovarial-CA	Yo	Neubefund im GK-PET-CT
102	Prostata-CA	ANA, Zic4	1 Jahr nach GK-PET-CT
100	Prostata-CA	VGKC	1 Jahr vor GK-PET-CT
103	SCLC	Hu, SOX1	Neubefund im GK-PET-CT
98	SCLC	kein Nachweis	Neubefund im GK-PET-CT

### 3.2 Antikörperverteilung

In 41 % aller Patientenfälle kann ein AK Nachweis erbracht werden. Da aus den 43 Patienten mit positivem AK Befund bei jeweils sieben Patienten zwei AK und bei einem Patient sogar vier AK gleichzeitig nachgewiesen werden, erhöht sich die Summe der nachgewiesenen Antikörper auf 53. Abbildung 13 zeigt, dass 14 % aller AK positiven Patienten einen Tumor aufweisen. In der AK negativen Patientengruppe liegt dieser Anteil lediglich bei 2 %.



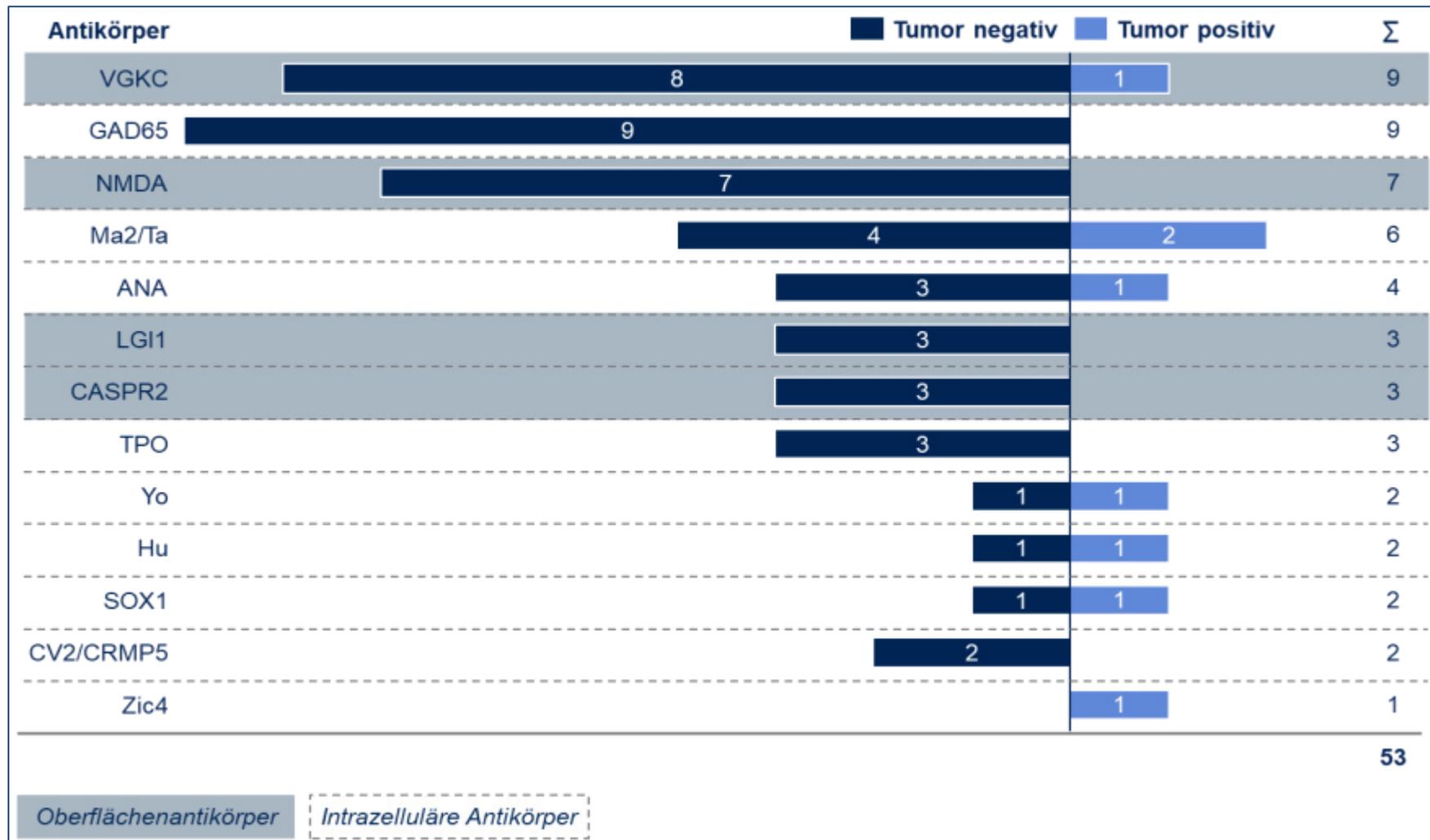
**Abb. 13:** Tumorbefunde bezogen auf AK Befund: 43 Patienten AK positiv (41 %), 61 Patienten AK negativ (59 %).

**Tab. 3:** Patienten mit multiplem AK Nachweis

Patient Nr.	AK intrazellulär paraneoplastisch	AK intrazellulär nicht-paraneoplastisch	AK extrazellulär
73	Hu-D, Yo	-	-
102	ANA, ZIC4	-	-
103	Hu-D, SOX1	-	-
81	ANA, SOX1, TPO	GAD65	-
84	TPO	GAD65	-
74	-	-	CASPR2, VGKC
87	ANA	-	VGKC
88	-	GAD65	NMDA

In drei Fällen der Patienten mit mehr als einem AK Nachweis liegen nur intrazelluläre paraneoplastische AK vor. In zwei Fällen liegen intrazelluläre paraneoplastische Antikörper zusammen mit intrazellulären nicht-paraneoplastischen (GAD65) AK vor. Jeweils einmalig werden nur extrazelluläre nicht-paraneoplastische AK, gemischt intrazelluläre paraneoplastische AK mit nicht-paraneoplastischen extrazellulären AK und gemischt intra-und extrazelluläre nicht-paraneoplastische AK nachgewiesen (siehe Tabelle 3).

Abbildung 14 zeigt die Antikörperverteilung in der gesamten Studiengruppe. Mit einem Anteil von 58 % dominieren die intrazellulären AK gegenüber den Oberflächen-Antikörpern. Die vier häufigsten AK sind: VGKC und GAD65 mit einem jeweiligen Anteil von 17 %, gefolgt von NMDA mit 13 % und Ma2 mit 11 %. Sie machen mehr als die Hälfte der vorliegenden AK aus.



**Abb. 14:** Antikörperspektrum und -verteilung der Studiengruppe. AK Nachweise gesamt N=53. In den Zeilen sind die AK Klassen dargestellt, farblich unterteilt in intrazelluläre Antikörper (weiß unterlegt) und Oberflächenantikörper (graublau unterlegt). Das Balkendiagramm stellt die absolute Zahl der AK Nachweise der jeweiligen AK Klassen dar. Es ist unterteilt in AK Nachweise bei Patienten ohne kombinierten Tumorbefund (dunkelblau, Tumor negativ) und AK Nachweise bei Patienten mit kombiniertem Tumorbefund (hellblau, Tumor positiv).

Bei den isolierten PLE-Patienten liegen sieben AK Klassen bei insgesamt acht Einzelnachweisen vor. Ma2 dominiert, gefolgt von den jeweils gleichwertig vertretenen paraneoplastischen intrazellulären AK S 1, Hu-D, Zic4, ANA und Yo (Tabelle 2). VGKC ist der einzige Vertreter der Oberflächen-Antikörper.

### 3.3 Chi-Quadrat-Test: Abhängigkeit Tumor- und Antikörperbefund

Um eine mögliche Abhängigkeit der Merkmale Tumorbefund und AK Nachweis zu untersuchen wird der Chi-Quadrat Test angewendet. Eine Kontrolle der Ergebnisse erfolgt über den exakten Test nach Fischer.

**Tab. 4:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von AK Nachweis und Tumorbefund: Angegeben sind absolute Häufigkeiten und die zugehörigen erwarteten Häufigkeiten in Zeilenprozenten.

<b>AK Nachweis</b>	<b>Tumorbefund negativ</b>	<b>Tumorbefund positiv</b>	<b>Gesamt</b>
Negativ	60 98,361 %	1 1,639 %	61 58,654 %
Positiv	37 86,047 %	6 13,953 %	43 41,346 %
Gesamt	97 93,269 %	7 6,730%	104 100 %

<p>Chi-Quadrat Test</p> <p>-----</p> <p>Chi<sup>2</sup> = 6,092    p = 0,014</p>
<p>Exakter Test nach Fischer</p> <p>-----</p> <p>Odds Ratio: 9,535</p> <p>p = 0,019</p> <p>95% Konfidenzintervall: 1,091    453,721</p>

**Abb. 15:** Statistische Auswertung zu Tabelle 4

Es existiert eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Antikörpernachweis und Tumorbefund ( $\chi^2 = 6,092$ ,  $p = 0,014$ ). Da der Chi-Quadrat-Test bei zu kleinen erwarteten Zellhäufigkeiten verzerrt ist und nur asymptotisch korrekte Testergebnisse liefert, wird zusätzlich der exakte Test nach Fischer berechnet. Auch hier findet sich eine signifikante Abhängigkeit der beiden Merkmale ( $p_{\text{Fischer}} = 0,019$ ).

Bei positivem AK Nachweis werden signifikant häufiger Tumorerkrankungen diagnostiziert (13,95 % positiv vs. 86,05 % negativ) als bei negativem AK Nachweis (1,64 % positiv vs. 98,36 % negativ). Bei positivem AK Nachweis besteht somit gemäß Odds Ratio ein 9,54-fach erhöhtes Risiko für eine Tumorerkrankung.

Die diagnostische Güte des AK Nachweises zur Tumordetektion zeigt eine Sensitivität von 85,71 %, bei einer Spezifität von 61,85 %.

### 3.3.1 Chi-Quadrat Test: Abhängigkeit Tumor und Oberflächen-AK Befund

Zur genaueren Differenzierung werden der Chi-Quadrat Test und der exakte Test nach Fischer gesondert für den Nachweis von Oberflächen-AK durchgeführt.

**Tab. 5:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von Oberflächen-AK Nachweis und Tumorbefund: Angegeben sind absolute Häufigkeiten und die zugehörigen erwarteten Häufigkeiten in Zeilenprozenten.

AK Nachweis Oberflächen-AK	Tumorbefund negativ	Tumorbefund positiv	Gesamt
Negativ	77 92,771 %	6 7,229 %	83 79,808 %
Positiv	20 95,238 %	1 4,762 %	21 20,192 %
Gesamt	97 93,269 %	7 6,731 %	104 100 %

<p>Chi-Quadrat Test</p> <p>-----</p> <p>Chi<sup>2</sup> = 0,162    p = 0,687</p>
<p>Exakter Test nach Fischer</p> <p>-----</p> <p>p = 1,000</p>

**Abb. 16:** Statistische Auswertung zu Tabelle 5

Es existiert keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Oberflächen-Antikörpernachweis und Tumorbefund ( $\text{Chi}^2 = 0,162$ ,  $p = 0,687$ ). Auch der exakte Test nach Fischer liefert einen p-Wert der deutlich größer ist als das Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  ( $p_{\text{Fischer}} = 1,000$ ) und bestätigt damit das Ergebnis des Chi-Quadrat Testes.

### 3.3.2 Chi-Quadrat Test: Abhängigkeit Tumor- und intrazellulärer AK Befund

Zur genaueren Differenzierung werden der Chi-Quadrat Test und der exakte Test nach Fischer gesondert für den Nachweis von intrazellulären AK durchgeführt.

**Tab. 6:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von intrazellulärem AK Nachweis und Tumorbefund: Angegeben sind absolute Häufigkeiten und die zugehörigen erwarteten Häufigkeiten in Zeilenprozenten.

<b>AK Nachweis intrazelluläre AK</b>	<b>Tumorbefund negativ</b>	<b>Tumorbefund positiv</b>	<b>Gesamt</b>
Negativ	77 97,468 %	2 2,532 %	79 75,962 %
Positiv	20 80,000 %	5 20,000 %	25 24,038 %
Gesamt	97 93,269 %	7 6,731 %	104 100 %

<p>Chi-Quadrat Test</p> <p>-----</p> <p>Chi<sup>2</sup> = 9,231      p = 0,002</p>
<p>Exakter Test nach Fischer</p> <p>-----</p> <p>p = 0,008</p>

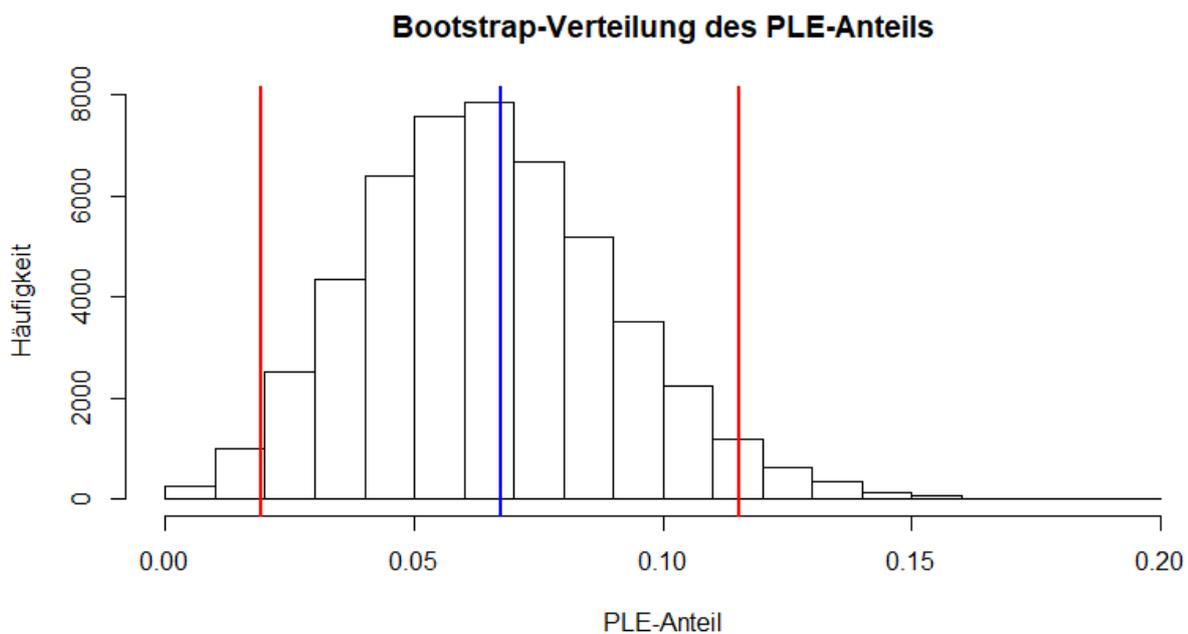
**Abb. 17:** Statistische Auswertung zu Tabelle 6

Es existiert eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Nachweis von intrazellulären AK und Tumorbefund ( $\chi^2(1) = 9,231$ ,  $p = 0,002$ ). Auch der exakte Test nach Fischer liefert einen p-Wert der deutlich kleiner ist als das Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  ( $p_{\text{Fischer}} = 0,008$ ).

### 3.4 95 %-Konfidenzintervall für den relativen PLE-Anteil

Um ein Konfidenzintervall für den Anteil der PLE zu berechnen, wird die Bootstrap-Methode verwendet, welche zu den simulationsorientierten Verfahren (= Resampling Verfahren) gehört und in der Lage ist, Verteilungen von beliebigen statistischen Kennwerten aus einer einzigen Stichprobe zu generieren.

Es werden aus der vorhandenen Stichprobe 50000 weitere zufällige Stichproben (mit Zurücklegen) gezogen. Für jede der so generierten 50000 Stichproben wird der relative Anteil der PLE-Fälle berechnet.



**Abb. 18:** Bootstrap Verteilung des PLE-Anteils. Die blaue Linie markiert den Anteil an PLE in der erhobenen Stichprobe (6,73 %), die roten Linien markieren die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls (1,92 %; 11,54%).

95 % der generierten Stichproben weisen dabei PLE-Anteile zwischen 1,92 % und 11,54 % auf. Es erreicht keine einzige Stichprobe einen PLE-Anteil von 20 %. Somit sind die zu überprüfenden Literaturwerte der PLE von 20 % nach Giometto et al 2010 signifikant größer als der PLE Anteil in der vorliegenden Stichprobe (beide jeweils mit  $p < 0,001$  im Bootstrap-Test). Der Unterschied beträgt gemessen in

Standardabweichungen der Bootstrap-Anteile  $d = 0,527$ . Nach Cohen handelt es sich hierbei um einen Unterschied von mittlerer Stärke (Cohen, 2013).

Es kann demnach davon gesprochen werden, dass der PLE-Anteil in der vorliegenden Stichprobe auffällig niedriger ist, als der in der S1-Leitlinie mit Bezug auf Giometto et al. (2010) genannte Anteil von 20 %.

### 3.5 GK-PET-CT Befunde

Die einzubeziehende Patientenzahl wird hier auf  $n=101$  reduziert, da in drei Fällen eine Tumorerkrankung bereits vor Bildgebung bekannt war (Patientennummern 99, 100, 101). Von 26 auffälligen Läsionen werden in weiterführender Diagnostik und Follow-up drei maligne Tumore histologisch bestätigt. Diese sind zwei kleinzellige Bronchialzellkarzinome (SCLC) und ein Mamma-Karzinom. Zudem können 7 benigne Tumore diagnostiziert werden. In 16 Fällen wird der Verdacht auf Malignom gänzlich widerlegt. 74 richtig als unauffällig befundete Patienten bleiben im Follow-up ohne weitere Veränderungen.

Lediglich bei einem 64-jährigen Patienten wird ein Jahr nach unauffälliger Bildgebung 2015 ein Prostata Karzinom diagnostiziert. Im Befund vom 18.03.2015 wurde lediglich ein leicht inhomogener Uptake im Bereich der vergrößerten Prostata beschrieben, der wahrscheinlich urologische Korrelation aufweise.

**Tab. 7:** Einteilung der GK-PET-CT Befunde für die Erstellung einer Kreuztabelle

Patientengut (n)	101
Tumor maligne (richtig positiv)	3
Tumor benigne (falsch positiv)	7
Verdacht widerlegt (falsch positiv)	16
Falsch negativ	1
Richtig negativ	74

### 3.5.1 Diagnostische Güte des Ganzkörper-PET-CT

Um die diagnostische Güte des GK-PET-CT einzuschätzen, werden die Kennwerte Sensitivität und Spezifität berechnet. Als Ausgangspunkt für die Einschätzung der diagnostischen Güte dient dabei jeweils die Kreuztabelle mit den Merkmalen GK-PET-CT Befund und klinischer Tumorbefund.

**Tab. 8:** Kreuztabelle zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität des GK-PET-CT. Angegeben sind absolute Häufigkeiten und die zugehörigen erwarteten Häufigkeiten in Zeilenprozenten.

GK-PET-CT Befund	Klinischer Tumorbefund negativ	klinischer Tumorbefund positiv	Gesamt
negativ	74 98,667 %	1 1,333 %	75 74,257 %
positiv	23 88,462 %	3 11,538 %	26 25,743 %
Gesamt	97 96,040 %	4 3,960 %	101 100 %

<p>Chi-Quadrat Test</p> <p>-----</p> <p>Chi<sup>2</sup> = 5,286    p = 0,021</p>
<p>Exakter Test nach Fischer</p> <p>-----</p> <p>Odds Ratio: 9,384</p> <p>p = 0,051</p> <p>95% Konfidenzintervall: 0,7149573    511,6436</p>

**Abb. 19:** Statistische Auswertung zu Tabelle 8

Der Chi-Quadrat-Test zeigt eine signifikante Abhängigkeit des Tumorbefundes vom GK-PET-CT Befund an ( $\chi^2 = 5,286$ ,  $p = 0,021$ ). Eine Überprüfung mittels exaktem Test nach Fischer, welcher Verzerrungen durch erwartete Häufigkeiten  $< 5$  ausschließt, zeigt im Gegensatz dazu keine signifikante Abhängigkeit (Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ,  $p_{\text{Fischer}} = 0,051$ ). Die Sensitivität des GK-PET-CT beträgt 75 %. Die Spezifität liegt bei 76.28 %. Es zeigt sich, dass die Bildgebung einen vorhandenen Tumor relativ sicher erkennt, jedoch durch benigne Tumore und Verdachtsdiagnosen viele falsch positive Befundungen angestellt werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Aufgabenstellung und Zielformulierung

Diese Arbeit soll das Antikörperprofil und den Anteil an paraneoplastisch bedingten Fällen der limbischen Enzephalitiden im homogenen Patientenkollektiv der epileptologisch betreuten Patienten mit Temporallappenepilepsie genauer untersuchen. Darüber hinaus soll die Sensitivität und Spezifität der Ganzkörper-PET-CT Untersuchung im Tumorscreening bei limbischer Enzephalitis ermittelt und eine Einschätzung zu Effektivität und Wertigkeit dieser Bildgebung bei oben genannten Erkrankungsparametern gegeben werden. Die Ergebnisse werden mit den Empfehlungen und statistischen Daten der aktuell geltenden S1 Leitlinien „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ (Leyboldt et al., 2012a) und „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz und Neurosarkoidose“ (Bien et al., 2012) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verglichen.

Die Daten von 104 Patienten mit gesicherter LE Diagnose nach oben genannten Leitlinien werden in die Hauptgruppen paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE) und nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis (NPLE) unterteilt. Überdies erfolgt eine Sortierung nach positivem und negativem Antikörper (AK) Befund. Altersmittelwert und –median werden bestimmt.

Im Anschluss erfolgt eine Auswertung der PLE-Fälle nach Art des Tumors und zugehörigem AK Befund. Die AK Nachweise des gesamten Patientenkollektivs werden nach Oberflächen-Antikörpern und intrazellulären AK sortiert und die Anteile der einzelnen AK Klassen bestimmt. Eine mögliche Abhängigkeit von AK Nachweis und Tumorbefund wird statistisch überprüft. Zudem wird der Anteil der PLE Patienten mit dem in einer Metastudie von Giometto et al. aus dem Jahr 2010 ermittelten Anteil bei PNS verglichen. Die ausgewählte Studie bildet die Grundlage der in der S1 Leitlinie zitierten Statistiken zur Tumorwahrscheinlichkeit bei LE. Alle PET-CT Befunde werden in Zusammenschau mit klinischen Befunden nach „richtig positiv“, „falsch positiv“, „richtig negativ“ und „falsch negativ“ sortiert und Sensitivität, sowie Spezifität ermittelt.

Diese Auswertung ist nur möglich, da in der Klinik für Epileptologie Bonn jeder Patient bei Verdacht auf LE oder gesicherter LE ein GK-PET-CT Screening erhalten hat.

Dies ist die erste wissenschaftliche Untersuchung die sich isoliert mit dem paraneoplastischen Anteil der LE bei Epilepsiepatienten befasst. Alle früheren Studien beziehen als Grundlage für Ihre Untersuchungen das gesamte Bild der PNS mit ein. PNS beinhalten die LE als Unterkategorie neben weiteren neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Enzephalomyelitis oder subakute Kleinhirndegeneration und bilden somit sehr heterogene Patientenfälle ab.

#### 4.2 Mögliche Einschränkungen der Studie

Die retrospektive Auswertung der Patientenfälle bezieht Befunde aus unterschiedlichen Stadien der Erkrankung mit ein. So finden sich neben der im Rahmen der Initialdiagnostik angefertigten Immunpathologie und Bildgebung auch Follow-up Untersuchungen bei Tumorverdacht oder Kontrollaufnahmen unter laufender Immuntherapie.

Der Anspruch der Klinik für Epileptologie Bonn ist die Untersuchungen und deren Auswertungen so standardisiert und reproduzierbar wie möglich durchzuführen. Wie jedoch bei allen nicht-automatisierten Prozessen ist eine Beeinträchtigung der Befunde durch wechselndes medizinisches Personal und der damit einhergehenden persönlichen individuellen Einschätzung nicht auszuschließen.

Das letzte schriftliche Follow-up der Patienten und der betreuenden Internisten wurde am 28.02.2018 abgeschlossen. Damit ist bei 38 Patienten das nach Leitlinie mindestens 5-jährige Tumor Follow-up noch nicht abgeschlossen. Es ist also nicht auszuschließen, dass sich der Anteil der PLE bis Mai 2020, dem definitiven Ende des Follow-up-Intervalls, durch weitere Tumordiagnosen weiter verändert.

Zudem sind seit 2003 immer neue AK in die Immunpathologie aufgenommen worden. Es ist somit möglich, dass die AK Verteilung verzerrt dargestellt wird aufgrund von Veränderungen in den Testverfahren. So können ältere Proben fälschlich als AK negativ befundet, oder AK Klassen übergangen worden sein. Um ein unverfälschtes Ergebnis zu

erhalten, müssten von jedem Patienten Liquor- und Serumproben des ersten Untersuchungsdatums eingefroren werden und eine einheitliche Auswertung mit dem aktuellen Stand der Immunpathologie vorgenommen werden. Derartig archivierte Proben liegen allerdings nicht vor.

Die verhältnismäßig kleine Patientenzahl limitiert die Aussagekraft der erbrachten Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden keine differenzierteren Untersuchungen für die jeweiligen LE Untergruppen, wie zum Beispiel der VGKC-Rezeptor Enzephalitis, angestellt. Auch die Untersuchungen zum GK-PET-CT sind dadurch nur eingeschränkt repräsentativ und sollten lediglich als Tendenz verstanden werden.

Diese Studie orientiert sich nicht nach internationalen Empfehlungen. Sie soll ausschließlich die in Deutschland geltenden Empfehlungen zur LE überprüfen. In einer parallelen Veröffentlichung der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn (Hansen et al., 2018) wurden auf Basis derselben Patientenkohorte die Diagnosekriterien für definitive und mögliche Autoimmunenzephalitis nach Graus (Graus et al., 2016) zur Klassifikation der Patienten angewandt.

Da bisher keine vergleichbaren Untersuchungen an der isolierten Patientengruppe der Epileptologie vorgenommen wurden, müssen für den Vergleich Studien der PNS herangezogen werden, welche die LE mit beinhalten. Die PNS Studien untersuchen heterogene Patientenfälle aus internationalen Datenbanken von breit gefächerten Fachrichtungen. Überdies fassen die PNS viele neurologische Erkrankungen zusammen. Dieser Umstand lässt eine Verzerrung der hier dokumentierten Ergebnisse im Vergleich zu der Korrelation mit gleichartigen Studien erklären.

#### 4.3 Einteilung Patientengut

Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist homogen bezüglich der Erkrankung und beschränkt sich auf die Datenbank einer deutschen epileptologischen und neurologischen Klinik. Es steht im klaren Kontrast zu Patienten aus den Metaanalysen verschiedener internationaler Zentren mit abweichenden Leitlinien und Spezialisierungen. Zudem untersucht beispielsweise Giometto et al. 2010 das

heterogene, weit gefasste Kollektiv der Paraneoplastischen neurologischen Syndrome welches die LE nur als Unterkategorie einschließt.

#### 4.4 Antikörperverteilung

Im Patientenkollektiv konnten in 41 % der Fälle AK nachgewiesen werden, was bestehende Literaturwerten bestätigt (Gultekin et al., 2000; Zhang et al., 2013). Auf die gesamte Patientenkohorte gesehen, dominieren VGKC, GAD65 und NMDA. Alle drei gehören zu den primär nicht paraneoplastischen AK. Zusammen machen sie mit 47 % bereits fast die Hälfte aller AK Nachweise aus. Bei den tumorassoziierten AK führen wie auch in vergleichbaren Studien (Giometto et al., 2010; Zhang et al., 2013) Ma2 und Hu-D das Feld an. Die hohe Zahl an primär nicht paraneoplastischen AK beeinflusst den niedrigen PLE Anteil von 6,73 %.

Die Verteilung auf Tumor positive und Tumor negative Fälle innerhalb der AK Klassen macht deutlich, dass eine Vielzahl der gut charakterisierten onkoneuralen AK wie etwa Ma2, Yo oder CRMP5 auch bei NPLE nicht selten zu finden sind. Besonders auffällig ist dabei die Verteilung von Ma2 AK. Lediglich zwei aus sechs Patienten (33 %) konnte ein Tumor nachgewiesen werden, im Kontrast zu 83 % aus 43 Patienten einer vergleichbaren Studiengruppe (Dalmau et al., 2004). Die Kohorte von Ma2 positiven Fällen der gesamten vorliegenden Untersuchung ist mit acht Patienten jedoch zu klein um repräsentativ zu sein.

#### 4.5 Abhängigkeit von Tumor- und Antikörperbefund

Wie die Statistik zeigt, sind AK Befund und Tumorbefund voneinander abhängig. Das Risiko einer vorliegenden Krebserkrankung steigt um mehr als das 9-fache an, wenn ein positiver AK Befund vorliegt. Bei einer differenzierteren Betrachtung der beiden AK Unterklassen zeigt sich, dass obige Aussage zwar auf intrazelluläre AK, nicht jedoch auf Oberflächen-AK zu übertragen ist. Es besteht statistisch kein signifikanter Zusammenhang von Nachweis eines Oberflächen-AK und einem positiven Tumorbefund. Diese Tatsache impliziert, dass ein negativer AK Nachweis ein höheres

Risiko einer paraneoplastisch bedingten LE bergen kann, als ein Nachweis von Oberflächen-AK. Diese Ergebnisse können allerdings nicht das Problem der sicheren Differenzierung zwischen PLE und NPLE lösen. Um in Zukunft eine Lösung zum Beispiel im Sinne eines Biomarkers oder spezifischeren Leitsymptomen zu finden, reichen die Untersuchungen nicht aus. Die Frage nach eindeutigen Kriterien ist von besonderem Interesse, da Zeit und diagnostischer Aufwand minimiert werden könnten. Die vorliegenden Ergebnisse untermauern jedoch die bisher geltenden Handlungsempfehlungen bei Verdacht auf LE mit AK Nachweis.

#### 4.6 Tumorverteilung und Konfidenzintervall

Die in dieser Studie dokumentierten malignen Tumore entsprechen bis auf eine Ausnahme, dem Azinuszellkarzinom, den klassischen PNS assoziierten Tumoren mit den dazu passenden klassischen intrazellulären onkoneuralen AK.

Patient 100 weist ein Prostatakarzinom in Kombination mit VGKC AK auf. Dies ist der einzige Nachweis eines Oberflächen-Antikörpers im Zusammenhang mit einem malignen Tumor in dieser Untersuchung. VGKC AK sind der aktuellen Literatur nach selten tumorassoziiert, aktuelle Angaben liegen bei 5 % Tumorwahrscheinlichkeit, differieren jedoch stark von Studie zu Studie (Dalmau und Graus, 2018).

In zwei Fällen ist die PLE assoziiert mit einem SCLC. Während bei einem Patienten Hu-D und SOX1 positiv getestet wurden, blieb bei Patient 98 der AK Befund negativ. Sollten tatsächlich keine AK vorliegen, so ist dies möglicherweise ein Hinweis auf die Notwendigkeit eines engmaschig durchzuführenden Follow-ups bei LE Verdacht mit negativem AK Nachweis mittels wiederholter Immunpathologie und ggf. Bildgebung. Eine erneute Serum- oder Liquorprobe wurde bei Patient 98 nicht entnommen. Zu demselben Ergebnis kommen auch Zhang et al 2013, sowie Honnorat und Antoine bereits 2007. In beiden Reviews wird beschrieben, dass Hu-D AK bei 50 % aller LE Patienten mit assoziiertem SCLC nachzuweisen sind. Bei rund der Hälfte der Patienten mit SCLC bleibt der AK Nachweis negativ (Honorat und Antoine, 2007; Zhang et al., 2013). In der vorliegenden Untersuchung liegen nur zwei Fälle mit SCLC vor, die Ergebnisse sind somit nicht als repräsentativ zu bewerten.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass die AK Konzentration zu gering für einen Nachweis ist, oder es sich um einen AK handelt der bisher noch unbekannt ist. Als Beispiel für einen solchen Fall seien die VGKC AK genannt. Sie wurden erst 2007 bekannt und zogen eine Welle von Publikationen nach sich, welche nur erahnen lässt wie viele Patienten in der Vergangenheit als unklare Verdachtsdiagnosen mit negativem AK Befund geführt werden mussten.

Der Anteil der PLE in dieser Untersuchung liegt mit 6,73 % deutlich unterhalb des zu vergleichenden Literaturwertes von 20 % (Giometto et al., 2010). Eine aktuelle Studie befasst sich, anders als Giometto et al., gezielter mit der aus den PNS isolierten LE. Bei von 32 % aus 25 LE Patienten einer neurologischen Intensivstation in Minnesota (USA) konnten Tumore nachgewiesen werden (Mittal et al., 2016). Auf Intensivstationen werden ausschließlich Fälle mit stark eingeschränktem Allgemeinzustand behandelt. Der Umstand, dass die PLE in der Mehrheit progressivere und sich klinisch stärker manifestierende Krankheitsverläufe als die NPLE aufweist, kann einen erhöhten PLE Anteil der oben genannten Studien begründen.

Die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie zeigen, dass maligne Tumore bei LE Patienten mit Temporallappenepilepsie und epileptogenen Symptomen weitaus weniger häufig assoziiert zu sein scheinen als bisher angenommen. Diese Erkenntnis widerlegt die Theorie der rein paraneoplastischen Immunreaktion als Auslöser für LE, wie sie noch zu Anfang dieses Jahrhunderts vermutet wurde.

Auch die Untersuchungen zum oben genannten Paper von Hansen et al. 2018, durchgeführt auf derselben Datengrundlage wie die vorliegende Studie, kommen zum gleichen Ergebnis. Die Einteilung der LE Patienten wurde nach den international gültigen Graus Kriterien durchgeführt (Graus et al., 2016). Der dort ermittelte PLE Anteil von 7,5 % weicht signifikant von Giometto et al. 2010 (20 %) und einem kombinierten Datensatz verschiedener Studien [39%, (Hansen et al., 2018)] ab. Überdies kann nachgewiesen werden, dass das durchschnittliche altersabhängige Verteilungsmuster der malignen Tumorerkrankungen bei LE nicht signifikant von dem der regionalen Bevölkerung Nordrhein-Westfalens abweicht (Information und Technik Nordrhein-Westfalen, Geschäftsbereich Statistik, 2016; Landeskrebsregister NRW, 2016).

Es bleibt zu diskutieren, dass ein paraneoplastischer Auslöser einer LE wohlmöglich nicht zwangsläufig mit bildgebenden diagnostischen Verfahren darzustellen ist. Ein fehlender Tumornachweis ist also möglicherweise kein Ausschlusskriterium für eine paraneoplastische Genese der LE. Es ist möglich, dass maligne Zellenformationen durch die Immunabwehr klein gehalten oder zerstört werden, sodass sie nicht mit herkömmlichen Methoden darzustellen sind. So kann auch eine Streuung mit anschließender Metastasierung über lange Zeit verhindert werden.

Diese Studie wurde in einem Schwerpunktzentrum der Epileptologie durchgeführt. Einschlusskriterium aller Patienten dieser Studie ist die Temporallappenepilepsie. Es ist wahrscheinlich, dass Patienten welche im Verlauf einer bestehenden Tumorerkrankung eine LE entwickeln primär in onkologischer und nicht in epileptologischer Betreuung sind. Dieser Umstand kann ebenfalls eine Erklärung für die niedrige vorliegende Tumorratesein.

#### 4.7 GK-PET-CT

Zur Ermittlung der diagnostischen Güte des GK-PET-CT werden gezielt nur Patienten ausgewählt, welche keine bekannte maligne Vorerkrankung aufweisen. So wird gewährleistet, dass es sich ausschließlich um Erstbefunde handelt.

Die ermittelte Spezifität von 76,28 % ist beeinflusst durch einen hohen Anteil an in Folgeuntersuchungen wiederlegten Verdachtsdiagnosen und benignen Tumoren. Da nur eine sehr kleine Kohorte von 4 Patienten mit einem malignen Tumor vorhanden ist, verursacht bereits ein falsch negativer PET-CT Befund eine starke Reduktion der Sensitivität auf 75 %.

Ein guter Vergleich zu diesen Ergebnissen lässt sich zu einer Publikation von Sheikhbahaei et al aus dem Jahr 2017 ziehen. Hier wurden GK-PET-CT Untersuchungen aus 13 Studien mit insgesamt 895 Patienten mit PNS in einer Metaanalyse ausgewertet. Mit einer gemittelten Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 89 % (Sheikhbahaei et al., 2017) gehen Ergebnisse weitestgehend konform mit der in dieser Dissertation ermittelten diagnostischen Güte des GK-PET-CT.

Lediglich in der Quote der falsch negativen Befunde weicht der Literaturwert mit 19 % deutlich von den 1 % der hier untersuchten LE Fälle ab. Abweichungen der Ergebnisse entstehen durch den Vergleich von Patienten mit heterogenen Krankheitsbildern im Feld der PNS (N=895) mit einer deutlich kleineren, homogenen ausschließlich an LE erkrankten Patientengruppe (n=101). Zudem ist nicht nachzuvollziehen, ob alle Bildgebungen der zitierten Studie nach einem einheitlichen Protokoll ähnlich dem der Nuklearmedizin in Bonn durchgeführt wurden.

Einige Untersuchungen anderer Autoren zeigen, dass die Sensitivität des PET-CT zur Diagnostik von Tumoren in der tiefen Beckenregion eingeschränkt ist. Testikuläre Tumore, speziell nicht-Seminome, sowie Zervikalkarzinome und Subtypen der Ovarial-Karzinome können durch andere bildgebende Verfahren wie z.B. Sonographie noch sicherer erfasst werden (Ambrosini et al., 2014; Driscoll et al., 2015; Son et al., 2011).

Ein weiteres Problem stellen Tumore dar, welche keine Glukose verstoffwechseln und somit vom 16F-FDG-PET nicht dargestellt werden können. Ein Beispiel sind Teratome, welche häufig mit NMDA-Rezeptor Enzephalitis vergesellschaftet sind (Bost et al., 2018). Bei parallel durchgeführter Computer-Tomographie sollten diese Raumforderungen bei hinreichender Größe dennoch sichtbar sein.

Trotz Allem lassen die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse eine Bestätigung der bereits durch oben genannte Autoren formulierten Schlussfolgerung zu: Das GK-PET-CT nimmt im Tumorscreening bei PNS und speziell bei der LE aufgrund seiner moderat-hohen bis hohen Sensitivität und Spezifität, sowie seiner genauen hoch auflösenden Darstellung einer großen Körperfläche eine zentrale Rolle ein (Sheikhabaei et al., 2017). Die dokumentierten falsch negativen Befunde zeigen die Notwendigkeit 1.) bei unauffälliger Bildgebung nach wie vor ein engmaschiges Follow-up einzuhalten und 2.) der Ergänzung der Diagnostik durch anderen Bildgebungen, wie beispielsweise Ultraschalluntersuchungen der Beckenregion. Die aktuellen Empfehlungen geben ein wiederholtes Screening alle 3-6 Monate für einen Zeitraum von vier Jahren vor (Titulaer et al., 2011). Pat 102 mit Prostatakarzinom nach einjährigem Follow-up zeigt die Wichtigkeit dieser Kontrolluntersuchungen auch in dieser Studie deutlich.

Bisher fehlen ausreichende Studien zu einem direkten Vergleich mit alternativen Bildgebungen sowohl bezüglich Effektivität und Strahlenbelastung, als auch zu ökonomischen Aspekten. Die Ergebnisse der bereits vorliegenden Auswertungen sind weit gestreut und bedürfen einer Konkretisierung in Zukunft. Im Zuge dessen empfiehlt sich gegebenenfalls ein Überdenken der in der aktuellen Leitlinie empfohlenen abgestuften Tumordiagnostik, welche sich nach AK Befund und klinischen Symptomen orientiert. Alle diagnostizierten malignen Tumore wären zwar auch in den vielfältigen dort empfohlenen Untersuchungen sichtbar gewesen, jedoch wäre ein Fall wie Pat 98 mit kleinzelligem Bronchialzellkarzinom bei negativem AK Befund und bis auf TLE unauffälliger Symptomatik erst deutlich später in den Screening Prozess aufgenommen worden.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es den Anteil der paraneoplastisch bedingten limbischen Enzephalitis (PLE) an dem Kollektiv der an limbischer Enzephalitis (LE) erkrankten Patienten mit Temporallappenepilepsie zu ermitteln und mit Literaturwerten zum Patientenkollektiv der Paraneoplastischen neurologischen Syndrome zu vergleichen. In dem Zusammenhang erfolgt ebenso eine Zusammenstellung und Auswertung der vorhandenen AK Nachweise. Zudem ist es das Ziel den diagnostischen Wert des GK-PET-CT zwecks Tumorscreenings in solchen Fällen zu untersuchen.

Retrospektiv wurden 104 Patientenfälle ausgewertet, welche bei nach S1 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie gesicherter LE-Diagnose eine GK-PET-CT Untersuchung zwecks Tumorscreenings erhalten haben. Es erfolgt eine Aufteilung nach Subtyp der LE, also paraneoplastisch oder nicht paraneoplastisch, und eine Kategorisierung der nachgewiesenen Antikörper.

Mittels Chi-Quadrat Test wird eine mögliche Abhängigkeit von Tumor-Befund und AK Nachweis überprüft. Da die relativen Häufigkeiten in zwei Fällen unter 5 liegen, wird der exakte Test nach Fischer angewendet um Verzerrungen durch den Chi-Quadrat Test zu vermeiden. Um den Literaturwert der S1 Leitlinie zum PLE-Anteil an limbischen Enzephalitiden zu überprüfen, werden aus der vorhandenen Stichprobe mittels Bootstrap-Methode 50000 weitere Stichproben generiert und ein 95 prozentiges Konfidenzintervall berechnet. Es folgt ein Vergleich mit dem in der Leitlinie zitierten 20 % PLE-Anteil an der LE Gesamtheit nach Giometto et al. 2010. Zur Ermittlung von Spezifität und Sensitivität der GK-PET-CT Untersuchung wird ebenfalls der Chi-Quadrat Test genutzt. Die Fallzahl wird auf n=101 reduziert, da in drei Fällen Tumore bereits vor dem Tumor-Screening bekannt waren.

In dieser Stichprobe liegt der Anteil der PLE bei 6,75 %. Der Literaturwert weicht mit einem Anteil von 20 % stark signifikant von der Stichprobe und dem generierten Konfidenzintervall (1.92 % - 11.54 %) ab.

Ein Antikörpernachweis konnte in 41 % der Fälle erbracht werden. Die häufigsten nachgewiesenen AK gehören zur Gruppe der VGKC-Komplex AK, wobei in der Gesamtheit die intrazellulären AK dominieren.

Es ist eine deutliche Abhängigkeit von Nachweis intrazellulärer AK und positivem Tumorbefund abzuleiten. Werden bei einer LE AK nachgewiesen, besteht ein um 9,54-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines malignen Tumors. Eine statistische Abhängigkeit von Oberflächen-AK und Tumorbefund besteht hingegen nicht.

Für die Effektivität des GK-PET-CT im Tumorscreening dieser Stichprobe werden eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 76,28 % errechnet. Es zeigt sich also, dass die Bildgebung einen vorhandenen Tumor relativ sicher erkennen lässt, jedoch durch benigne Tumore und Verdachtsdiagnosen viele falsch positive Befundungen angestellt werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass maligne Tumore bei LE Patienten mit Temporallappenepilepsie weitaus weniger häufig assoziiert zu sein scheinen als bisher angenommen. Diese Erkenntnis stellt die Theorie der paraneoplastischen Immunreaktion als Hauptauslöser für LE weiter in Frage. Der geringe PLE Anteil implementiert isoliert für die LE bei Epilepsiepatienten aufgrund der besseren Therapieoptionen bei NPLE eine bessere Prognose. Dennoch kann die vorliegende Untersuchung keinen differenzierten LE Phänotyp mit erhöhtem Tumorrisiko klassifizieren. Da die Datenauswertung kein alternatives Diagnosekriterium für PLE erbracht hat, ist ein Tumorscreening bei jedem Verdacht auf LE, sei er AK positiv oder negativ, zu befürworten. Das GK-PET-CT stellt, ergänzt von auf die Beckenregion fokussierter Sonographie und ggf. MRT, ein adäquates Mittel zum initialen Tumorscreening, sowie im Follow-up bei Tumorverdacht dar. Die bisherige abgestufte Tumordiagnostik sollte nach diesen Ergebnissen gegebenenfalls überdacht werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

## 6. Anhang

**Tabelle 9:** Patientenkollektiv der Studie: Tabelle 9 zeigt alle Patientenfälle der vorliegenden Untersuchung. In den Anmerkungen sind auch Tumorerkrankungen gelistet, die mehr als 5 Jahre vor Beginn der LE-Symptomatik diagnostiziert wurden.

**Tab. 9:** Patientenkollektiv der Studie

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
1	M	78	24.02.2012	AK neg	LE	kein Tumor		
2	W	75	25.07.2008	AK neg	LE	kein Tumor		
3	M	31	20.03.2014	AK neg	LE	kein Tumor		
4	M	69	12.04.2006	AK neg	LE	kein Tumor		
5	W	67	30.11.2012	AK neg	LE	kein Tumor		
6	M	59	19.03.2014	AK neg	LE	kein Tumor		
7	W	32	31.05.2010	AK neg	LE	kein Tumor		
8	W	42	13.04.2007	AK neg	LE	kein Tumor		
9	W	47	27.03.2007	AK neg	LE	kein Tumor		
10	M	75	05.02.2014	AK neg	LE	kein Tumor		
11	W	50	18.12.2013	AK neg	LE	kein Tumor	Z.n. Plattenepithel- CA 2005	
12	M	74	15.07.2013	AK neg	LE	kein Tumor		
13	W	37	20.02.2014	AK neg	LE	kein Tumor		
14	W	64	26.04.2015	AK neg	LE	kein Tumor		
15	W	27	01.07.2013	AK neg	LE	kein Tumor		

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
16	M	73	23.02.2005	AK neg LE	kein Tumor			
17	M	74	13.08.2007	AK neg LE	kein Tumor			
18	M	64	12.01.2006	AK neg LE	kein Tumor			
19	M	77	03.06.2008	AK neg LE	kein Tumor			
20	M	36	15.03.2013	AK neg LE	kein Tumor			
21	W	79	07.07.2006	AK neg LE	kein Tumor			
22	W	68	15.07.2005	AK neg LE	kein Tumor			
23	M	35	07.09.2010	AK neg LE	kein Tumor			
24	M	73	18.06.2014	AK neg LE	kein Tumor			
25	W	63	04.05.2006	AK neg LE	kein Tumor			
26	M	60	10.10.2013	AK neg LE	kein Tumor			
27	W	55	14.01.2009	AK neg LE	kein Tumor			
28	M	77	01.09.2006	AK neg LE	kein Tumor			
29	M	52	16.09.2014	AK neg LE	kein Tumor			
30	M	64	29.04.2005	AK neg LE	kein Tumor			
31	M	76	13.10.2005	AK neg LE	kein Tumor			

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
32	M	77	03.11.2005	AK neg LE	kein Tumor			
33	W	49	11.06.2014	AK neg LE	kein Tumor			
34	M	64	25.10.2012	AK neg LE	kein Tumor			
35	W	77	02.05.2006	AK neg LE	kein Tumor			
36	M	47	09.05.2007	AK neg LE	kein Tumor			
37	M	62	04.02.2011	AK neg LE	kein Tumor			
38	W	33	01.06.2007	AK neg LE	kein Tumor			
39	M	78	18.11.2008	AK neg LE	kein Tumor			
40	M	52	25.04.2007	AK neg LE	kein Tumor			
41	W	60	14.12.2004	AK neg LE	kein Tumor			
42	W	17	06.03.2012	AK neg LE	kein Tumor			
43	W	26	02.12.2013	AK neg LE	kein Tumor			
44	M	53	11.11.2014	AK neg LE	kein Tumor			
45	W	74	26.05.2008	AK neg LE	kein Tumor			
46	M	58	29.05.2013	AK neg LE	kein Tumor			
47	W	71	21.06.2012	AK neg LE	kein Tumor			

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
48	W	54	31.05.2010	AK neg LE	Tumor (benigne)	Colon-Polyp		
49	W	40	30.10.2012	AK neg LE	Tumor (benigne)	Nieren-Adenom		
50	M	78	08.12.2004	AK neg LE	Tumor (benigne)	Nieren-Unterpoltumor		
51	W	52	25.10.2006	AK neg LE	Tumor (benigne)	Leber-Hämangiom		
52	M	71	31.03.2014	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
53	W	38	20.11.2009	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
54	W	64	30.07.2010	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
55	M	76	13.01.2009	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
56	M	74	10.11.2005	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
57	M	71	06.06.2007	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
58	W	64	18.07.2005	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
59	W	65	10.03.2014	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
60	M	55	21.03.2007	AK neg LE	Verdacht wiederlegt			
61	W	50	25.11.2011	AK pos LE	kein Tumor			NMDA
62	M	38	12.11.2004	AK pos LE	kein Tumor			GAD65
63	W	25	15.12.2011	AK pos LE	kein Tumor			GAD65

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
64	W	46	27.09.2010	AK pos LE	kein Tumor			NMDA
65	W	57	05.03.2007	AK pos LE	kein Tumor			VGKC
66	M	48	26.06.2013	AK pos LE	kein Tumor			CASPR2
67	W	35	15.07.2013	AK pos LE	kein Tumor			NMDA
68	W	55	09.09.2004	AK pos LE	kein Tumor			VGKC
69	M	57	12.09.2014	AK pos LE	kein Tumor			LGI1
70	M	39	03.04.2007	AK pos LE	kein Tumor			Ma2
71	W	46	28.07.2013	AK pos LE	kein Tumor			NMDA
72	M	51	04.06.2012	AK pos LE	kein Tumor			TPO
73	M	47	28.03.2014	AK pos LE	kein Tumor			Yo, Hu
74	M	57	26.05.2011	AK pos LE	kein Tumor			VGKC, CASPR2
75	M	48	04.06.2013	AK pos LE	kein Tumor			LGI1
76	M	56	15.02.2006	AK pos LE	kein Tumor			Ma2
77	W	54	27.06.2013	AK pos LE	kein Tumor			GAD65
78	W	74	22.08.2009	AK pos LE	kein Tumor			NMDA
79	W	29	16.04.2014	AK pos LE	kein Tumor			GAD65

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
80	M	56	27.02.2014	AK pos LE	kein Tumor			CV2
81	W	72	07.03.2015	AK pos LE	kein Tumor			GAD65, ANA, SOX1, TPO
82	M	53	24.09.2014	AK pos LE	kein Tumor			CASPR2
83	M	24	01.04.2015	AK pos LE	kein Tumor			CV2
84	M	30	06.10.2011	AK pos LE	kein Tumor			GAD65, TPO
85	M	27	22.01.2014	AK pos LE	kein Tumor			GAD65
86	W	83	13.07.2006	AK pos LE	kein Tumor		Z.n 1997	Mamma-CA ANA
87	W	78	03.08.2012	AK pos LE	kein Tumor			VGKC, ANA NMDA, GAD65
88	M	60	04.07.2013	AK pos LE	Tumor (benigne)	Pleura-Fibrom		
89	M	66	05.02.2014	AK pos LE	Tumor (benigne)	Colon-Adenom	Pat verstorben	2017 LGI1
90	M	45	17.12.2008	AK pos LE	Tumor (benigne)	Colon-Adenom		VGKC
91	M	54	22.04.2013	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			VGKC
92	W	33	21.05.2007	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			NMDA
93	M	59	17.02.2015	AK pos LE	Verdacht wiederlegt		Z.n. SCLC 2001	Ma2
94	W	30	13.10.2011	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			GAD65

Nr.	Geschl.	Alter	PET-CT Datum	LE	Befund GK-PET-CT	Befund Details	Maligner Vorbefund/ Anmerkungen	AK Befund
95	M	74	09.04.2015	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			VGKC
96	M	51	13.12.2012	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			Ma2
97	M	49	20.07.2009	AK pos LE	Verdacht wiederlegt			VGKC
98	M	74	22.09.2004	PLE AK neg	Tumor (maligne)	SCLC		-
99	W	25	23.10.2009	PLE AK pos	kein Tumor		Z.n. Azinuszell-CA 2004	Ma2
100	M	65	12.09.2011	PLE AK pos	kein Tumor		Z.n. Prostata-CA 2010	VGK
101	M	46	18.07.2007	PLE AK pos	kein Tumor		Z.n Hoden-CA 2004	Ma2
102	M	65	18.03.2015	PLE AK pos	Kein Tumor		Prostata-CA im Follow up 2016	ANA, Zic4 SOX1, Hu
103	W	61	13.07.2004	PLE AK pos	Tumor (maligne)	SCLC		Yo
104	W	64	09.08.2013	PLE AK pos	Tumor (maligne)	Ovarial-CA		

## 7. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Sagittalschnitt des limbischen Systems (rechte Hemisphäre)

**Abbildung 2:** Neuronenkreis Papez (1937), Sagittalschnitt rechte Hemisphäre

**Abbildung 3:** Intrahippocampale neuronale Verschaltung

**Abbildung 4:** Übersicht der onkoneuralen, gut charakterisierten AK bei PLE und assoziierte Tumore

**Abbildung 5:** Diagnoseschema bei Verdacht auf paraneoplastische limbische Enzephalitis

**Abbildung 6:** Kriterien für die LE Diagnose

**Abbildung 7:** Detailansicht Antikörper bei NPLE

**Abbildung 8:** Limbische Enzephalitis Differentialdiagnosen

**Abbildung 9:** Therapieverfahren und Dosierung bei LE

**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der Selektion und Einteilung des Patientengutes

**Abbildung 11:** Altersverteilung aller Patienten in Jahren

**Abbildung 12:** Altersverteilung der PLE Patienten in Jahren

**Abbildung 13:** Tumorbefunde bezogen auf AK Befund

**Abbildung 14:** Antikörperverteilung der Patientengesamtheit

**Abbildung 15:** Statistische Auswertung zu Tabelle 4

**Abbildung 16:** Statistische Auswertung zu Tabelle 5

**Abbildung 17:** Statistische Auswertung zu Tabelle 6

**Abbildung 18:** Bootstrap Verteilung des PLE-Anteils

**Abbildung 19:** Statistische Auswertung zu Tabelle 8

## 8. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Aufteilung der Patienten nach Art der Erkrankung

**Tabelle 2:** Diagnostizierte maligne Tumore und zugehörige AK Nachweise

**Tabelle 3:** Patienten mit multiplem AK Nachweis

**Tabelle 4:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von AK Nachweis und Tumorbefund

**Tabelle 5:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von Oberflächen-AK Nachweis und Tumorbefund

**Tabelle 6:** Kreuztabelle zur Berechnung der Abhängigkeit von intrazellulärem AK Nachweis und Tumorbefund

**Tabelle 7:** Einteilung der PET-CT Befunde für die Erstellung einer Kreuztabelle

**Tabelle 8:** Kreuztabelle zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität des GK-PET-CT

**Tabelle 9:** Patientenkollektiv der Studie

## 9. Literaturverzeichnis

Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation. *Neuroscience*. 1989. 31: 571–591

Ambrosini V, Zucchini G, Nicolini S, Berselli A, Nanni C, Allegri V, Martoni A, Rubello D, Cricca A, Fanti S. 18F-FDG PET/CT impact on testicular tumours clinical management. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014. 41: 668–673

Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*. 1988. 38: 1391–1398

Antoine JC, Absi L, Honnorat J, Boulesteix JM, Brouker T de, Vial C, Butler M, Camilli P de, Michel D. Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Archives of neurology*. 1999. 56: 172–177

Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990. 53: 1084–1088

Beckstead RM. Afferent connections of the entorhinal area in the rat as demonstrated by retrograde cell-labeling with horseradish peroxidase. *Brain research*. 1978. 152: 249–264

Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2007. 10: 529–538

Bien CG, Rüegg S, Schmutzhard E, Sturzenegger M. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. In: Diener H-C, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme, 2012: 476–487

Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, Schaller C, Elger CE. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000. 55: 1823–1828

Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011. 76: 795–800

Bost C, Chanson E, Picard G, Meyronet D, Mayeur M-E, Ducray F, Rogemond V, Psimaras D, Antoine J-C, Delattre J-Y, Desestret V, Honnorat J. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. *Journal of neurology*. 2018

Brierley JB, Corsellis JAN, HIERONS R, NEVIN S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960. 83: 357–368

Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. s.n.: s.l. 1878

Bronen RA. Hippocampal and limbic terminology. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1992. 13: 943–945

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hoboken: Taylor and Francis. 2013

Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. “Limbic Encephalitis” and its association with carcinoma. *Brain*. 1968. 91: 481–496

Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer--a quantitative western blot analysis. *Annals of neurology*. 1990. 27: 544–552

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. *The Lancet. Neurology*. 2008. 7: 1091–1098

Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England journal of medicine*. 2018. 378: 840–851

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, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, Batchelor T, Gerstner E, Eichen J, Frennier J, Posner JB, Rosenfeld MR. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999. 122: 27–39

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011. 10: 63–74

Darnell RB, Posner JB. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain : a journal of neurology*. 2005. 128: 1745–1746

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diener H-C, Reg. Stuttgart: Georg Thieme. 2012

Driscoll DO, Halpenny D, Johnston C, Sheehy N, Keogan M. 18F-FDG-PET/CT is of limited value in primary staging of early stage cervical cancer. *Abdominal imaging*. 2015. 40: 127–133

Duvernoy HM, Bourguoin P. *The human hippocampus*. Berlin: Springer. 1998

Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. Two functional components of the hippocampal memory system. *Behav Brain Sci*. 1994. 17: 449–472

Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M. *Statistik und Forschungsmethoden*. Weinheim, Basel: Beltz. 2017

Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Archives of neurology*. 2010. 67: 330–335

Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*. 1985. 35: 538

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuren JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended

diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004. 75: 1135–1140

Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of neurology*. 2010. 257: 509–517

Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger K-P, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2016. 15: 391–404

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Brain*. 2000. 123 ( Pt 7): 1481–1494

Hansen N, Widman G, Stuff S. Cancer frequency detected by positron emission tomography-computed tomography in limbic encephalitis. *Epilepsy & Behavior*. 2018. 89: 105–111

Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, Morris C, Newsom-Davis J. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Annals of neurology*. 1997. 41: 238–246

Heidler M. Neuropsychologische Störungen bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden. 2015

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Hofgrefe. 2000

Helmstaedter C, Pohl C, Elger CE. Eine modifizierte Version des Diagnostikums für Cerebralschäden (DCS) zur Diagnostik räumlich-visueller Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Reinbek: Einhorn Presse. 1991

Hjorth-Simonsen A, Jeune B. Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. *The Journal of comparative neurology*. 1972. 144: 215–232

Honorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with

paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996. 61: 270–278

Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007. 2: 22

Information und Technik Nordrhein-Westfalen, Geschäftsbereich Statistik, 2016. Statistische Berichte Bevölkerung in Nordrhein-Westfalen 2014 nach Alter und Geschlecht. Verfügbar unter

[https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/NWHeft\\_derivate\\_00009034/A133201400.pdf;jsessionid=95C0480132E374B79357D143C84A0C70](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/NWHeft_derivate_00009034/A133201400.pdf;jsessionid=95C0480132E374B79357D143C84A0C70)  
(Zugriffsdatum: 28.02.2018)

Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain : a journal of neurology*. 2010. 133: 2734–2748

Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome. *Annals of neurology*. 2012. 72: 241–255

Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, Lücking CH. Limbic Encephalitis Investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *Journal of Neuroimaging*. 2001. 11: 55–59

Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels. *Brain : a journal of neurology*. 2006. 129: 1570–1584

Kletter K, Becherer A. FDG-PET in der Onkologie. *Der Radiologe*. 1999. 39: 600–609

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

Landeskrebsregister NRW, 2016. Jahresbericht 2016. Verfügbar unter [http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR\\_Jahresbericht\\_2016.pdf](http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf) (Zugriffsdatum: 28.02.2018)

LeDoux JE. The emotional brain. New York, NY: Simon & Schuster. 1998

Leyboldt F, Blaes F, Grisold W, Rauer S, Roelke U, Voltz R, Wandinger K-P, Weller M, Grabbe M, Hübner J, Kleeberg R, Krege S, Singer S, Stummer W, Schreckenberger M, Wörmann B. Paraneoplastische neurologische Syndrome. In: Diener H-C, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme, 2012: 966–979

Leyboldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012b. 83: 681–686

Mac Lean PD. Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic medicine*. 1949. 11: 338–353

Mark LP, Daniels DL, Naidich TP, Borne JA. Limbic system anatomy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1993. 14: 349–352

McNaughton BL, Barnes CA, Meltzer J, Sutherland RJ. Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Experimental brain research*. 1989. 76: 485–496

Mittal MK, Rabinstein AA, Hocker SE, Pittock SJ, Wijdicks EFM, McKeon A. Autoimmune Encephalitis in the ICU. *Neurocritical care*. 2016. 24: 240–250

Neumeister B, Braun R, K. Geiss H, Kimmig P. *Mikrobiologische Diagnostik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2009

Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. 2012

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch NeurPsych*. 1937. 38: 725

Pessoa L, Hof PR. From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *The Journal of comparative neurology*. 2015. 523: 2495–2500

Prüß H. *Neuroimmunologie. Akt Neurol*. 2013. 40: 127–136

Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010. 81: 42–45

Rankowitz S, Robertson JS, Higinbotham WA, Rosenblum MJ. Positron Scanner for locating brain tumors. Moskau: Institute of Radio-engineering and Electronics. 1961

Rey C, Koric L, Guedj E, Felician O, Kaphan E, Boucraut J, Ceccaldi M. Striatal hypermetabolism in limbic encephalitis. *Journal of neurology*. 2012. 259: 1106–1110

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2015

Sheikhabahaei S, Marcus CV, Fragomeni RS, Rowe SP, Javadi MS, Solnes LB. Whole-Body 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Paraneoplastic Syndrome. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017. 58: 1031–1036

Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L, Machac J, Heiba S, Kostakoglu L. Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011. 31: 569–583

Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996. 93: 13515–13522

Suzuki WA, Miller EK, Desimone R. Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *Journal of neurophysiology*. 1997. 78: 1062–1081

Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004. 62: 1177–1182

Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevis Smitt PAE, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren

JJGM. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes. *European journal of neurology*. 2011. 18: 19-e3

Trepel M. *Neuroanatomie*. München: Elsevier Urban & Fischer. 2015

Urbach H, Sassen R, Soeder BM, Flacke S, Becker A, Bien CG. Serial MRI in Patients with Acquired Hippocampal Sclerosis. *Clin Neuroradiol*. 2006a. 16: 47–52

Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006b. 48: 380–386

Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar B-K, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy. *Brain*. 2004a. 127: 701–712

Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar B-K, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy. *Brain*. 2004b. 127: 701–712

Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. A Serologic Marker of Paraneoplastic Limbic and Brain-Stem Encephalitis in Patients with Testicular Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1999. 340: 1788–1795

Willis T. *Cerebri anatome : cui accessit nervorum descriptio et usus*: Londini : typis Ja. Flesher, impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry apud insigne Campanae in Coemeterio D. Pauli. 1664

Witter MP, Ostendorf RH, Groenewegen HJ. Heterogeneity in the Dorsal Subiculum of the Rat. Distinct Neuronal Zones Project to Different Cortical and Subcortical Targets. *Eur J Neurosci*. 1990. 2: 718–725

Yeo T, Chen Z, Yong KP, Wong PYW, Chai JYH, Tan K. Distinction between anti-VGKC-complex seropositive patients with and without anti-LGI1/CASPR2 antibodies. *Journal of the neurological sciences*. 2018. 391: 64–71

Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain : a journal of neurology*. 2004. 127: 2331–2338

Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K-K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody. *Annals of neurology*. 2001. 49: 146–154

Zhang H, Zhou C, Wu L, Ni F, Zhu J, Jin T. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators of inflammation*. 2013. 2013: 172986

## 10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. C. E. Elger und meinem Betreuer Dr. G. Widman für ihre persönliche wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Entstehungsphase dieser Dissertation.

Im Weiteren bedanke ich mich bei Prof. H. Ahmadzadehfar für die Bereitstellung sämtlicher nuklearmedizinischer Daten und die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei dem Verein zur Förderung der Epilepsieforschung e.V. der Klinik für Epileptologie Bonn für die bereitgestellten Fördermittel, welche die professionelle Umsetzung dieser Doktorarbeit und eines zugehörigen Papers erst ermöglicht haben.

Besonders möchte ich mich bei Eike Büllingen für die unermüdliche Stärkung, Motivierung und Beistand auch in schwierigen Situationen bedanken.