

Limbische Encephalitis: Stellenwert der konventionellen MRT in der Routinediagnostik

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

David-Alexis Thomas Khouri

Bonn

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Elke Hattingen
2. Gutachter: Prof. Dr. Albert Johann Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.10.2021

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor*in: Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	6
1.1	Was ist eine LE?	7
1.2	Erstbeschreibung	8
1.3	Diagnostische Kriterien	10
1.4	Das limbische System	13
1.4.1	Definition	13
1.4.2	Anatomie	15
1.4.3	Funktion	18
1.5	Antikörper	20
1.5.1	Nachweisverfahren	20
1.5.2	TBA	21
1.5.3	CBA	21
1.5.4	Proteinbasierte Assay	22
1.6	Klinik	23
1.6.1	Paraneoplastische LE	23
1.6.2	Autoimmune LE	26
1.7	MRT	30
1.7.1	Verlauf	30
1.7.2	Bildmorphologische Merkmale	30
1.8	Differentialdiagnosen	34
1.8.1	Infektiöse Ursachen/HVE	34
1.8.2	Paraneoplastische Ursachen	35
1.8.3	Hippocampusklerose/Status epilepticus	36

1.8.4	Vaskuläre Ursachen/Apoplex	36
1.9.	Zielsetzung und Hypothese	37
2.	Material und Methoden	39
2.1	Patientenselektion	39
2.2	Revidierte Deklaration von Helsinki	40
2.3	Technische Details	40
2.4	Bewertungssystem	41
2.5	Auswertungsteam	41
3.	Ergebnisse	47
3.1	Alter und Geschlecht	47
3.2	Qualität und Seitenhäufigkeit	48
3.3	Überprüfen der Hypothese	49
3.3.1	X ² -Test	49
3.3.2	Einflussgrößen	50
4.	Diskussion	56
4.1	Diskussion der Methodik	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse	57
5.	Zusammenfassung	61
6.	Abbildungsverzeichnis	67
7.	Tabellenverzeichnis	68
8.	Literaturverzeichnis	69
9.	Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

ADAM	A Disintegrin And Metalloproteinase
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionionsäure-Rezeptor
CASPR2	Contactin-assoziierte Protein 2
CBA	Cell-based Assay
CV2/CRMP5	Initialen IndexpatientIn/Collapsin Response Mediator Protein 5
DAPI	4',6-Diamidino-2-phenylindol
DPPX	Dipeptidyl-peptidase-like protein 6
DWI	Diffusion-weighted imaging/diffusionsgewichtete Bildgebung
EEG	Elektroencephalogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
FBDS	Faciobrachial dystonic seizures/Faziobrachiale dystone Anfälle
GABAR	Gamma-Aminobuttersäure Rezeptor
GAD65	Glutamatdekarboxylase 65 kDa
Hu	IndexpatientIn <u>Hu</u> ll/Anti-neuronal nuclear antibody 1 (ANNA 1)
HVE	Herpesvirus-Encephalitis
IR	Interrater-Reliabilität
KM	Kontrastmittel
LE	Limbische Encephalitis
LGI1	Leucine-rich Glioma Inactivated Protein 1
Ma2/Ta	Autoantikörper gegen PNMA (Paraneoplastisches Antigen) 1/2
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PNS	Paraneoplastisches Neurologisches Syndrom
Ri	Anti-neuronal nuclear antibody 2 (ANNA 2)
SCLC	Small Cell Lung Cancer/Kleinzelliges Bronchialkarzinom
SOX	Sex-determining region Y (SRY) - box protein
TBA	Tissue-based Assay
TLE	Temporallappenepilepsie
VGKC	Voltage-gated K ⁺ channels/Spannungsabhängige Kaliumkanäle
Yo	Bezeichnung abgeleitet von der Indexpatientin Young
Zic4	Zinc finger of the cerebellum gene

1. Einleitung

Die Limbische Enzephalitis (LE) ist durch Kurzzeitgedächtnisstörungen, Wesensveränderungen und epileptische Anfälle (temporomesialer, limbischer Semiologie) charakterisiert. Anhand des Nachweises von Autoantikörpern, die entweder gegen intrazelluläre Antigene (u.a. Anti-Hu, -Ma2/Ta, -CV2/CRMP5) (Antoine et al, 1993; Dalmau et al, 1999; Graus et al, 1985; Graus et al, 1986) oder gegen Oberflächenantigene (u.a. CASPR2, LGI1) (Ances et al, 2005, Leypoldt et al, 2015) gerichtet sind, wird heutzutage die LE in eine paraneoplastische („klassische“ paraneoplastisches neurologisches Syndrom (PNS) (Graus et al, 2004)) und eine autoimmunvermittelte Form unterteilt (Ances et al, 2005; Leypoldt et al, 2015).

In der LE-Diagnostik spielen der Antikörpernachweis sowie die konventionelle MRT eine zentrale Rolle (Bien et al, 2012 b). Die jährlich zunehmende Zahl neu beschriebener Antikörper gegen Oberflächenantigene (Ances et al, 2005; Dalmau et Graus, 2018; Leypoldt et al, 2015) führt vor Augen, dass weder bei einem positiven noch bei einem negativen Antikörpernachweis mit absoluter Sicherheit das Vorhandensein unbekannter Antikörper ausgeschlossen werden kann. Vor diesem Hintergrund rückt die MRT immer mehr in den Fokus (Graus et al, 2016). Steht der Verdacht auf eine LE im Raum, findet im Zuge der Diagnostik eine visuelle Beurteilung des Volumens und der Signalstärke der Amygdala und des Hippocampus sowie der Binnenstruktur des Hippocampus in T2- und in Fluid attenuated inversion Recovery- (FLAIR) gewichteten Sequenzen statt. Die Erkrankung manifestiert sich zu Beginn mit einer Schwellung (uni- oder bilateral), die jedoch binnen Wochen bis Monate abklingen und in eine progressive Atrophie oder Sklerose übergehen kann (Urbach et al, 2006; Wagner et al, 2013; Wagner et al, 2015). Bildmorphologisch hängt das Erscheinungsbild jedoch stark vom Antikörper ab und ist oftmals unauffällig bis grenzwertig positiv in der konventionellen MRT (Dalmau et al, 2007; Dalmau et al, 2008; Heine et al, 2015; Malter et al, 2014), insbesondere bei anti-N-methyl-D-aspartat-Rezeptor-(NMDAR) (Irani et al, 2010 a) assoziierten Enzephalitiden. In der LE-Diagnostik leistet die konventionelle MRT im Ausschluss von Differentialdiagnosen einen wichtigen Beitrag, kann aber in einigen eindeutigen Fällen die Diagnose einer LE erhärten (Bien et al, 2012 b; Heine et al, 2015).

Die Unterscheidung zwischen LE-verdächtigen Patienten und gesunden Kontrollprobanden in der konventionellen MRT (T2/FLAIR) anhand der visuellen Auswertungsmethode erwies sich in einer 2019 erschienenen Studie (Schievelkamp et al, 2019) als nicht diagnostisch. Die Berufserfahrung verbesserte zwar die Auswertungsgenauigkeit, insgesamt unterschieden sich die Auswertungsergebnisse der Prüfer jedoch stark voneinander (Cohen's Kappa $\kappa = 0,25$ für einen LE-Verdacht) (Schievelkamp et al, 2019). In der vorliegenden Studie wird der Stellenwert der konventionellen MRT (T2/FLAIR) in der LE-Diagnostik tiefergehend untersucht. Neben der Feststellung, ob eine Unterscheidung zwischen Patienten mit möglicher (Antikörper negativ) und wahrscheinlicher LE (Antikörper positiv) diagnostisch ist, wird der Einfluss der Berufserfahrung und einer akribischen visuell-qualitativen Auswertung auf die Ergebnisse untersucht. Ziel ist es, ein möglichst genaues Bild über die derzeit angewandte visuelle LE-MRT-Auswertungsmethode zu gewinnen.

Zu diesem Zweck wurden die MRTs von 91 Patienten (2013-2017), die das klinische Bild einer LE aufwiesen, dreifach und unabhängig voneinander ausgewertet. Zuerst wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem nominalskalierten Antikörperstatus (positiv/negativ) und den ordinalskalierten MRT-Parametern (Signalintensität/Volumen/Binnenstruktur) mittels eines X^2 -Test der Unabhängigkeit untersucht. Anschließend wurden zwei Prüfergruppen gebildet (erfahrenere vs. unerfahrenere Prüfer). Die Interrater-Reliabilität (IR) wurde zweifach bestimmt: Einmal bei einem detaillierten (vierfache Abstufung) und einmal bei einem vereinfachten (LE-verdächtig/gesund) Bewertungsschema. Dadurch konnte eine Aussage über die Rolle der Berufserfahrung und der visuellen Auswertungsmethode auf die Ergebnisse gemacht werden.

1.1 Was ist eine LE?

Die LE wird zu den Autoantikörper-definierten Encephalitiden gezählt (Bien et al, 2012 b). Hierunter werden entzündliche Hirnerkrankungen zusammengefasst, die mit markanten psychiatrischen Symptomen und/oder epileptischen Anfällen einhergehen und bei denen Antikörper nachzuweisen sind, die gegen neuronale Oberflächenproteine, Ionenkanäle und Rezeptoren gerichtet sind (Dalmau et Graus, 2018). Neben der historischen

Klassifikation (paraneoplastisch und nicht-paraneoplastisch) wird heutzutage aufgrund der therapeutischen Konsequenz die LE dem Antigen nach eingeteilt (Dalmau et Graus, 2018; da Rocha et al, 2015; Graus et al, 2010; Kelley et al, 2017). Drei Gruppen werden dabei unterschieden (Graus et al, 2010):

- Gruppe I: Antikörper gegen intrazelluläre Antigene/PNS
- Gruppe Ic: Nicht paraneoplastische Antikörper (gegen intrazelluläre Antigene)
- Gruppe II: Antikörper gegen Oberflächenantigene/Autoimmune LE

Der Gruppe I gehören Antikörper an, die seit dem Anfang der 1980er Jahre gut beschrieben wurden (Kapitel 1.6.1) und deren sehr starke Assoziation zu spezifischen Tumoren (> 95 %) erwiesen ist. Nachfolgend wird diese Gruppe zu den Encephalitiden mit „klassischem“ PNS zusammengefasst (Graus et al, 2004; Graus et al, 2010). Charakteristisch ist ein schwaches Ansprechen auf Immunsuppressiva, das mit keinem Effekt oder mit einer Stabilisierung der Symptome einhergeht (Dalmau et Rosenfeld, 2014).

Gruppe II wird zu den autoimmunen Encephalitiden gezählt. Hier besteht eine je nach Antikörpergruppe unterschiedlich stark ausgeprägte Assoziation mit Tumoren. Typischerweise sprechen Patienten in dieser Gruppe gut auf eine immunsuppressive Therapie an (Dalmau et Rosenfeld, 2014; Graus et al, 2010).

In Gruppe Ic werden Antikörper zusammengefasst, die wie im Fall von GAD65 intrazellulär gelegen sind (formal der Gruppe I angehören), die jedoch auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen (Therapieoptionen wie in Gruppe II) (Graus et al, 2010).

1.2 Erstbeschreibung

In den 1950er Jahren häuften sich Berichte über akute und subakute Encephalitiden, die die Temporallappen als die am schwersten von der Entzündung betroffenen Hirnareale ausmachten (u.a. Aszkanazy, Tom and Zeldowicz, 1958; Greenfield, 1950; Krucke, 1957, zitiert nach Brierley et al, 1960). Die englischen Ärzte Brierley, Corsellis, Hierons und Nevins griffen dies 1960 in der Zeitschrift Brain auf: Drei Fälle von subakuter Encephalitis wurden vorgestellt, bei denen die Autopsie feststellte, dass vorwiegend das limbische

System („Limbic Lobes“) entzündet war. Letzteres umfasste den Uncus, die Amygdala, den Hippocampus, den Gyrus dentatus, das Limen insulae und die Gyri hippocampalis und cinguli. Neben jenen genannten Strukturen waren außerdem weitere Hirnareale in einem geringeren Maße von der Entzündung betroffen, so zum Beispiel das Striatum, die Insula oder auch der Thalamus und der Hypothalamus.

Klinisch boten die drei Fälle ein sehr heterogenes Bild: während im ersten Fall der Patient durch akut aufgetretene Angstzustände, Lethargie und Benommenheit auffiel, zeigten sich im zweiten Fall vorwiegend Symptome einer schweren Depression. Fall drei begann mit Schmerzen im Schultergürtel, die nach einiger Zeit in eine schwere Depression mit Apathie, Verwirrheitszuständen, Gedächtnisstörungen überging. Allen Patienten waren außerdem progressive Gedächtnisstörungen gemein:

„A progressive dementia ending in one or several brief periods of coma was common to all 3 cases “ (Brierley et al., 1960)

Drei bis vierzehn Monate nach Symptombeginn verstarben alle Patienten. Die Ätiologie der Erkrankung konnte nicht hinreichend geklärt werden.

1968 stellten Corsellis und Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen der nun als LE bekannten Erkrankung und dem gleichzeitigen Auftreten von Karzinomen her (Corsellis et al., 1968). Bereits in der 1960 erschienenen Publikation von Brierley und Mitarbeiter wies einer der drei Fälle (Fall 2) post mortem festgestellte vergrößerte mediastinale Lymphknoten auf. Die tumorverdächtigen Zellen („oat-shaped“) ähnelten denen eines anaplastischen Bronchialkarzinoms. Damals verneinten die Autoren einen möglichen Zusammenhang.

Corsellis und Mitarbeit (Corsellis et al, 1968) berichteten über drei Patienten, die die Autoren zu der oben genannten Beobachtung führten. Im ersten Fall wurde ein 60-jähriger Mann aufgrund von neu aufgetretenen epileptischen Anfällen und einem Gewichtsverlust innerhalb einiger Monate behandelt. Einige Wochen später traten zudem akute und permanente Kurzzeitgedächtnisstörungen auf. Das Langzeitgedächtnis und die Kognition waren dabei intakt. Weiterhin konnten keine neurologischen Defizite festgestellt werden. Zwei Jahre später verstarb der Patient, ohne dass sich seine Symptome verbessert hätten. Im zweiten Fall war ein 50-jähriger Mann seit Monaten ruhelos und deprimiert. Er

wurde schließlich desorientiert, verwirrt und an einer Störung seines Kurzzeitgedächtnisses leidend ins Krankenhaus eingewiesen. Nach sechs Monaten entwickelte der Patient ein Pleuraerguss, der nachfolgend mit einer basalen linken Lobektomie behandelt wurde. Nach der Operation entwickelte der Patient eine zunehmende Schwäche und eine mangelnde Koordination der Glieder, die schließlich zu einem Verlust der Gehfähigkeit führte. Nach einem Jahr verstarb der Patient desorientiert und ohne das Gedächtnis wiedererlangt zu haben. Eine 80-jährige Frau, die seit Jahren an einer schweren Depression und Gedächtnisstörung litt, wurde im dritten Fall aufgrund von Schmerzen an Händen und Füßen im Krankenhaus aufgenommen. Nach einem Jahr verstarb die Patientin dement.

Histopathologisch konzentrierten sich die entzündlich-degenerativen Prozesse hauptsächlich auf den Uncus, die Amygdala, den Hippocampus und den Gyrus parahippocampalis. Die Autoren stellten weiterhin fest, dass

- a) allen Patienten ein Tumorleiden, meist ein Bronchialkarzinom, in der Autopsie nachgewiesen werden konnte.
- b) in einigen Fällen kein Primärtumor, sondern lediglich tumoröse Infiltrate in intrathorakale Lymphknoten gefunden wurden.

Die Autoren stellten die Schwere der Symptome (Gedächtnisstörungen und Demenz) mit dem Grad der neuronalen Schädigung in der grauen Substanz des limbischen Systems in Beziehung.

1.3 Diagnostische Kriterien

In der S1-Leitlinie (Bien et al, 2012 b) zählt die LE zu den Antikörper-assoziierten Erkrankungen der Grauen Substanz im zentralen Nervensystem. Allgemeine Diagnosekriterien (mindestens 1 Punkt zu erfüllen) sind nachfolgend aufgelistet:

- Akute bis subakute Symptomevolution (< 12 Wochen)
- Potenzielle bildgebende Befunde einer Enzephalitis
- Liquor: erhöhte Zellzahl oder oligoklonale Banden
- Histopathologischer Nachweis einer Enzephalitis

Um eine LE zu diagnostizieren, muss das klinische Bild eines „limbischen“ Syndroms (mindestens 1 Kriterium) seit maximal fünf Jahren mit folgender Trias vorliegen (Bien et al, 2012 b):

- Störung des episodischen Gedächtnisses
- Anfälle temporaler Semiologie
- Affektstörungen mit prominenter Affektlabilität und -Inkontinenz

Zudem wird die Erfüllung eines der folgenden Kriterien vorausgesetzt:

- (i) Spezifische Autoantikörper
- (ii) Tumor
- (iii) Hirn-MRT
- (iv) Histopathologie

Die Diagnose einer LE ist eine Ausschlussdiagnose. Zuerst müssen nicht-autoimmunologische Ursachen wie eine infektiöse Encephalitis mittels Liquoruntersuchung ausgeschlossen werden (Kapitel 1.8).

Ad (i)

Sind die Voraussetzungen erfüllt, muss im nächsten Schritt eine Antikörperdiagnostik im Serum und idealerweise auch im Liquor sowie eine Tumordiagnostik veranlasst werden. Die Antikörperdiagnostik umfasst u.a. eine Testung der Proben auf Antikörper gegen LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR, GABA_BR, Hu, Ma2/Ta, Amphiphysin, CV2/CRMP5 und GAD65 (Kapitel 1.5. und 1.6.)

Anmerkung:

2016 erschien im Lancet Neurology ein Positionspapier eines Expertengremiums (Graus et al, 2016), das die Bedeutung der Antikörperbestimmung in der Frühdiagnostik in Frage stellte. Ärzte sind weltweit mit zwei Problemen konfrontiert: einerseits sind Antikörpertestungen in zahlreichen Laboren schwer zugänglich und andererseits kann das Warten auf Ergebnisse mitunter Wochen dauern. Zudem können negative Testergebnisse ein immunvermitteltes Geschehen nicht sicher ausschließen und ein positives Ergebnis führt nicht immer zu einer gesicherten definitiven Diagnose. Die Autoren schlugen deshalb Kriterien zur Diagnose von autoimmunen Encephalitiden unter

klinischen Gesichtspunkten und ohne Zuhilfenahme der Antikörpertestungen vor. Der Antikörperdiagnostik wurde eine wichtige Rolle in der Unterstützung der weiteren Therapieentscheidung oder in der Sicherung einer Diagnose eingeräumt, wenn das Symptomspektrum eine Zuordnung zu einem Syndrom erschwerte. Im Fall der LE bedeutet dies, dass eine LE mithilfe der Klinik und positiver MRTs (ad (iii)) diagnostiziert werden kann.

Ad (ii)

Die Tumordiagnostik empfiehlt sich dringend, wenn ein onkoneuronaler Antikörper nachgewiesen wurde, ein klassisches PNS (z.B. eine LE) (Graus et al, 2004) oder Risikofaktoren vorliegen. Zu letzteren zählen ein bereits bekannter Tumor mit Ausschluss eines Zweittumors, ein Alter über 60 Jahren und eine B-Symptomatik.

Ad (iii)

Im MRT sind temporomesiale FLAIR-/T2-Signalanhebungen erkennbar (Kapitel 1.7).

Werden weder die oben genannten Antikörper nachgewiesen, noch ein Tumor im Screeningverfahren gefunden, so bieten sich folgende Optionen an: (i) eine Hirnbiopsie, um eine entzündliche Genese zu belegen (ad (iv)), (ii) eine erneute Antikörpertestung des innerhalb der ersten Krankheitstage gewonnenen Untersuchungsmaterials und eine Tumorsuche, (iii) eine Serum- und Liquoraufbewahrung bei - 20 Grad, um in Zukunft neu entdeckte Antikörper testen zu können (Bien et al, 2012 b).

Ad (iv)

Eine lymphozytär-mikrogliale temporomesial betonte Encephalitis.

Um den Therapieerfolg im Verlauf zu beurteilen und eine Aussage über die Schwere der Erkrankung treffen zu können, wird eine Dokumentation der Defizite des Patienten vor dem Therapiebeginn empfohlen. Dies beinhaltet neben einer neurologischen Untersuchung und einer psychopathologischen Exploration auch eine Eigen- und Fremdanamnese zur Ermittlung der Anfallsfrequenz (in Kombination mit einem Langzeit-EEG) (Bien et al, 2012). Zudem sollte eine neuropsychologische Untersuchung (zur Erfassung der Störungen u.a. in den Bereichen Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Lernen

und Gedächtnis sowie Ausprägungen von Persönlichkeitseigenschaften) stattfinden. (Bien et al, 2012 b; Henning-Fast et Brunnauer, 2016).

1.4 Das Limbische System

1.4.1 Definition

Das Limbische System setzt sich aus kortikalen und subkortikalen Strukturen aus dem Telencephalon, Diencephalon und dem Hirnstamm (u.a. die Area tegmentalis ventralis, der Locus ceruleus und die dorsalen Raphe-Kerne als Teil der Regulierung des Gedächtnisspeichers) zusammen, die über assoziierte neuronale Netzwerke miteinander verbunden sind (Patestas et al, 2006). Über die Modulierung des Hypothalamus werden vegetative Funktionen wie Hunger und Durst sowie Emotionen mit Kognition und Verhalten gekoppelt (Mesulam, 2000, zitiert nach Catani et al, 2013). Der Begriff selbst war im Laufe der Jahrhunderte einem ständigen Wandel ausgesetzt. 1664 verwendete der englische Arzt Thomas Willis erstmals den Begriff „limbisch“ in seinem Werk „Cerebri Anatome“ (Willis, 1664, zitiert nach Catani et al, 2013), um den kortikalen Rand des Bereiches zu benennen, der den Hirnstamm umgab. 1878 veröffentlichte der französische Arzt und Anatom Paul Broca einen Aufsatz (Broca, 1878, zitiert nach Catani et al, 2013), in dem er den Begriff „le grand lobe limbique“ (der große Limbische Lappen) prägte: ein großer Lappen, der sich am Rande der Hemisphären und zwischen verschiedenen Lappen befand (Pessoa et Hof, 2015) und der Broca zufolge hauptsächlich eine olfaktorische Struktur war, die allen Säugetieren gemein ist, deren Funktion jedoch über das Riechen hinaus ging (Catani et al, 2013).

Brocas Aufsatz leitete den Beginn intensiver Forschung auf diesem Gebiet ein. So ergänzten schon bald Erkenntnisse über die Kontrolle des Sozialverhaltens (Brown et Schäfer, 1888, zitiert nach Catani et al, 2013), die Konsolidierung von Erinnerungen (Bechterew, 1900, zitiert nach Catani et al, 2013) und die Bildung von Emotionen (Cannon, 1927, zitiert nach Catani et al, 2013) das Wissen über die Funktionen des Limbischen Systems. Der amerikanische Neuroanatom James Papez schlug im Jahre 1937 ein ähnliches Modell vor (Papez-Neuronenkreis), das eine Handlung („action“) und

deren Wahrnehmung („perception“) mit Emotionen verband. Nach dieser Hypothese entstehen Emotionen entweder durch zerebrale Aktivitäten über den Hippocampus oder durch viszerale und somatische Afferenzen, die über den Hypothalamus in den Neuronenkreis eintreten (Papez, 1937, zitiert nach Catani et al, 2013).

Nach heutigem Wissensstand stellt sich die Steuerung emotionaler Vorgänge komplexer dar als in diesem Modell angenommen. Neuroanatomisch beschrieb Papez erstmals einen Neuronenkreis, der eine Verbindung von der Hippocampusformation über die Fimbria hippocampi, dem Fornix, dem Corpus mamillare, dem Tractus mamillothalamicus, den Nuclei anteriores des Thalamus sowie den Gyrus cinguli in den Gyrus parahippocampalis (Regio entorhinalis) und über das Präsubiculum/Subiculum zurück in den Hippocampus herstellte (Mense et al, 2010). Paul Yakovlev schlug 1948 ein Modell vor, das den orbitofrontalen Cortex, die Insula, die Amygdala und den anterioren Temporallappen zu einem Netzwerk zusammenfasste, das in enger Verbindung mit Emotion und Motivation stand (Yakovlev, 1948, zitiert nach Catani et al, 2013). Kurze Zeit später entwickelte MacLean das Konzept des Limbischen Systems, in dem er die Erkenntnisse von Papez und Yakovlev einfließen ließ. Demnach bilden der limbische Cortex und die subkortikalen limbischen Strukturen ein funktionell zusammenhängendes System, das über kurz- und langstreckige Faserbündel mit einander verbunden sind (MacLean, 1949; MacLean, 1952, zitiert nach Catani et al, 2013).

Nach heutiger Erkenntnis werden unterschiedliche Cortexgebiete, Kerne sowie Trakte und Faserbündel des limbischen Systems unterschieden: Zu den Cortexgebieten gehören der Gyrus cinguli, das Indusium griseum, die Hippocampusformation (Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum) und der Gyrus parahippocampalis mit dem Uncus. Zu den Kernen werden das Corpus amygdaloideum, die Nuclei habenulares und anteriores thalami, die Septumkerne und der Corpus mamillare gezählt. Die Trakte und Faserbündel umfassen das Cingulum, der Fornix, die Striae longitudinales medialis und lateralis, den Tractus mamillothalamicus und den Tractus mamillo tegmentalis (Mense et al, 2010).

1.4.2 Anatomie

1.4.2.1 Medialer Temporallappen

Zum medialen Temporallappen werden der Gyrus parahippocampalis, der Uncus, der Hippocampus, die Fimbria, der Gyrus dentatus und die Amygdala gezählt (DeFelipe et al, 2007).

1.4.2.1.1 Gyrus parahippocampalis

Der Gyrus parahippocampalis befindet sich im Übergangsbereich zwischen der basalen und der medialen Oberfläche des Temporallappens. Entlang des oberen Anteils des Tentorium cerebelli verlaufend umrundet besagte Windung den Hirnstamm und berührt die Cisterna ambiens. In seinem anterioren Anteil endet der Gyrus in einer Wölbung, dem Uncus. In seinem posterioren Anteil teilt sich der Gyrus parahippocampalis in einen superioren Anteil, der über einen Übergangsbereich in den Gyrus cinguli mündet, und in einen inferioren Anteil, der in den Gyrus lingualis übergeht (DeFelipe et al, 2007; Schünke et al, 2012).

Zwei wichtige Areale seien hier noch genannt: das Subiculum und die Area entorhinalis. Das Subiculum liegt am superioren medialen Rand des Gyrus parahippocampalis und neben dem Ammonshorn. Das Stratum radiatum des CA1-Segments markiert die Grenze zwischen dem Ammonshorn und dem Subiculum. Die Area entorhinalis (Brodmann Area 28) ist nicht gut abgrenzbar, befindet sich jedoch im Uncus und dem anterioren Anteil des Gyrus parahippocampalis (DeFelipe et al, 2007; Schünke et al, 2012).

1.4.2.1.2 Uncus

Der Uncus (lat. Haken) wird durch die anterioren Anteile des Gyrus parahippocampalis gebildet. Diese knicken nach medial ab und wölbt sich wieder zurück. Funktionell gesehen imponieren zwei Bereiche: (i) die posteriore Region wird dem Hippocampus zugeschrieben; (ii) die anteriore Region besteht aus zwei Vorwölbungen: dem Gyrus semilunaris und dem Gyrus ambiens (inkl. Nucleus amygdaloideum) (DeFelipe et al, 2007).

1.4.2.1.3 Hippocampusformation

Zur Hippocampusformation werden das Subiculum, das Ammonshorn (Cornu ammonis) und der Gyrus dentatus gezählt (Schünke et al, 2012). Die Hippocampusformation grenzt dabei an das Unterhorn des Seitenventrikels. Der Hippocampus proper wird in drei Bereiche unterteilt: (i) einen anterioren (Hippocampuskopf), (ii) einen intermediären (-Körper) und (iii) einen posterioren (-Schwanz) Abschnitt. Es wird dabei jeweils zwischen einem intraventrikulären und einem extraventrikulären Bereich unterschieden (DeFelipe et al, 2007; Destrieux et al, 2013).

1.4.2.1.3.1 Hippocampuskopf

Der Hippocampuskopf (anterior) ist der größte aller drei Bereiche. Der intraventrikuläre Anteil des Hippocampuskopfes ist der einzige Anteil des Hippocampus, der nicht vom Plexus choroideus bedeckt wird. Dies ist der rostralen Lage des Hippocampuskopfes zum anterioren Choroidalpunkt geschuldet. Der superiore Anteil des Hippocampuskopfes ist von den postero-inferioren Anteilen der Amygdala bedeckt, die sich in den Ventrikel vorwölben und häufig mit dem medialen Anteil des Hippocampuskopfes fusionieren. In der coronaren Ansicht imponieren Falten an der Oberfläche des Ammonshornes, die *Digitationes hippocampi*. Als extraventrikulärer Anteil wird der posteriore Anteil des Uncus bezeichnet, der am uncalen Apex kegelförmig endet. Rostral des Apex lassen sich zwei benachbarte Strukturen erkennen: das mediale Giacomini Band, das zum terminalen Anteil des Gyrus dentatus gezählt wird, und den Gyrus uncinatus (Bereich CA1), der rostral des Giacomini Bands und direkt kaudal des Gyrus ambiens liegt (Destrieux et al, 2013; DeFelipe et al, 2007).

1.4.2.1.3.2 Hippocampuskörper

Der intermediäre Bereich macht den eigentlichen Hippocampuskörper aus. Der intraventrikuläre Anteil entspricht den CA1-CA3 Segmenten des Ammonshornes und bildet den größten Teil des Bodens des Cornu temporale (inferior) des Seitenventrikels. Letzterer grenzt lateral an die Eminentia collateralis und medial an die Fimbria, die an ihrem posterioren Ende in die Crus der Fornix übergeht. Das Dach des Seitenventrikels liegt dem Hippocampuskörper gegenüber. Schwanzanteile des Nucleus caudatus bilden

seinen oberflächlichen lateralen Abschnitt und die Stria terminalis seinen medialen Abschnitt. Die tiefen Anteile führen unterschiedliche neuronale Trakte mit sich (u.a. die Meyer (temporale) Schleife der Radiatio optica). Der größte Anteil des intraventrikulären Bereichs ist mit dem Plexus choroideus, einer intraventrikulären Erweiterung der Tela choroidea, bedeckt. Der extraventrikuläre Anteil umfasst einen kleinen Teil des Hippocampuskörper mit ein: Fimbria, Sulcus fimbriodentatus, Margo denticulatus und dem Sulcus hippocampalis (Destrieux et al, 2013; DeFelipe et al, 2007).

1.4.2.1.3.3 Hippocampusschwanz

Der Hippocampusschwanz zieht nach kaudal in medialer und posteriorer Ausrichtung. Der intraventrikuläre Anteil ist eine transversale Protrusion, die ähnlich dem Hippocampuskörper durch Einkerbungen (*Digitationes hippocampi*) strukturiert ist. Medial bildet der Hippocampusschwanz den Boden des ventrikulären Atriums, der von der Fimbria bedeckt wird. Lateral wird der Hippocampusschwanz durch das Trigonum collaterale begrenzt. Der extraventrikuläre Anteil wird in einen initialen Abschnitt, der eine Fortsetzung des Hippocampuskörpers ist, einen Übergangsbereich und einen Endabschnitt, der kaudal des Spleniums des Corpus callosum liegt, eingeteilt (DeFelipe et al, 2007; Destrieux et al, 2013).

1.4.2.1.4 Fimbria

Als makroskopisch sichtbarer Streifen weißer Substanz beginnt der Alveus an der weißen subcorticalen Substanz des Gyrus parahippocampalis und verdichtet sich entlang des medialen Rands der intraventrikulären Oberfläche des Hippocampus zur Fimbria. Neben der weißen subcorticalen Substanz des hippocampalen Allocortex besteht der Alveus auch aus der weißen Substanz des Gyrus parahippocampalis. In der medialen Region trennt der Sulcus fimbriodentatus die Fimbria vom Gyrus dentatus. Anteile der Fimbria ziehen nach dorsal, um den Crus der Fornix zu bilden (DeFelipe et al, 2007).

1.4.2.1.5 Gyrus dentatus

Der Gyrus dentatus ist eine feine, konkave Cortexschicht, die parallel zum Hippocampus verläuft und das CA4-Segment des Ammonshornes ummantelt. Die zellulären Schichten

beider Strukturen sind derart miteinander verschmolzen, dass eine Unterscheidung unmöglich wird. An seinem dorsalen Ende ist der Gyrus durch den Sulcus fimbriodentatus von der Fimbria und an seinem anterioren Ende durch den Sulcus hippocampalis vom Uncus des Gyrus parahippocampalis getrennt. Die gezahnte Oberfläche seines medialen Randes (Margo denticulatus), die ihm den charakteristischen Namen verleiht, entsteht durch die Vielzahl an Blutgefäßen, die die ventrikuläre Oberfläche des Hippocampus und des Gyrus dentatus durchbohren. Die anteromediale Fortsetzung des Gyrus dentatus wird als Giacomini Band oder als Gyrus dentatus-Schwanz bezeichnet. In seinem posterioren Anteil markiert er den Beginn des Indusium griseum (DeFelipe et al, 2007; Patestas et al, 2006).

1.4.2.1.6 Corpus amygdaloideum

Neben der Hippocampusformation ist die Amygdala ein wesentlicher Bestandteil des limbischen Systems. Vier Kerngruppen werden im Corpus amygdaloideum unterschieden: die corticomediale Gruppe (Nucleus corticalis und centralis) und die basolaterale Gruppe (Nucleus basalis und lateralis). In ihrem superioren Abschnitt verschmilzt die Amygdala mit dem Globus pallidus. In ihrem inferioren Abschnitt bildet sie das Dach des Temporalhorns des Seitenventrikels und zieht zum Hippocampuskopf, mit dem sie häufig verschmilzt. An ihrem medialen Ende ist sie in direkter Nachbarschaft zu den anterioren und posterioren Segmenten des Uncus (Area entorhinalis und Gyrus semilunaris) (DeFelipe et al, 2007; Schünke et al, 2012).

1.4.3 Funktion

Das Limbische System trägt (i) zur Erhaltung der Spezies u.a. durch Beteiligung an reproduktionstypischem Verhalten und (ii) zur Selbsterhaltung durch Beeinflussung des Ernährungsverhaltens und Modulierung der Aggressivität bei. Es reguliert ebenfalls (iii) Emotionen wie Angst und Motivation sowie Gedächtnis- und Lernprozesse. Über den Hypothalamus steuert das Limbische System die endokrine hypophysäre Achse und das autonome Nervensystem. Dadurch werden viszerale Antworten (u.a. Erhöhung der Atem- und Herzfrequenz, Schwitzen) auf emotionale Trigger möglich, die vorerst im Limbischen System prozessiert wurden. Kurz: Das Limbische System ist an einer großen und sehr unterschiedlichen Anzahl an Regulierungsprozessen beteiligt. Dies erschwert die

Funktionszuordnung oftmals deutlich (Patestas et al, 2006). Ob das Konzept eines einheitlichen Limbischen Systems bestand hat, setzen einige Autoren in Frage: vielmehr sollten die Funktionen und neuronalen Anschlüsse der einzelnen limbischen Strukturen, die an den Emotions- und Gedächtnisverarbeitungsprozessen beteiligt sind, separat betrachtet und analysiert werden (Rolls, 2015, zitiert nach Roll, 2019).

Die Hippocampusformation und die Amygdala machen das Herzstück des Limbischen Systems aus. Drei große neuronale Netzwerke können unterschieden werden (Catani et al, 2013): (i) Hippocampus-Diencephalon und Parahippocampus-Area Retrosplenialis (ventrale Cingulum), (ii) Amygdala-orbitofrontaler Cortex und (iii) dorsomediales Default Mode Netzwerk (DMN). (i) Das erste Netzwerk verbindet den Hippocampus mit dem Diencephalon über den Fornix und den mammilo-thalamischen Trakt. In diesem neuronalen Netzwerk spielt der Hippocampus eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung des Kurzzeitgedächtnisses in den Langzeitgedächtnisspeicher (Markowitch, 2000, zitiert nach Catani et al, 2013; Patestas et al, 2006). Typischerweise sind Patienten mit einer anterograden Amnesie anzutreffen. Das Langzeitgedächtnis ist in der Regel intakt (Catani et al, 2013). (ii) Die Amygdala und der Cortex orbitofrontale werden über den Fasciculus uncinatus miteinander verbunden. Die Hauptfunktion besteht in der Kopplung viszeraler und emotionaler Zustände mit Kognition und Verhalten (Mesulam, 2000, zitiert nach Catani et al, 2013). Bei einer Schädigung können semantische und sprachliche Defizite sowie Wesens- und Verhaltensveränderungen (u.a. Aggressivität und Enthemmung) auftreten. (iii) Das dorsomediale DMN wird durch den anterioren Gyrus cinguli und den medialen präfrontalen Cortex sowie den posterioren Gyrus cinguli und den Precuneus gebildet. Die Aktivität dieser Areale nimmt bei zielgerichteten Aufgaben ab. Läsionen erzeugen eine emotionale Gleichgültigkeit gegenüber Schmerz, Riechstörungen, eine Unfähigkeit Emotionen auszudrücken, eine verminderte Motivation und eine reduzierte Aufmerksamkeitsspanne (Catani et al, 2013).

1.5 Antikörper

1.5.1 Nachweisverfahren

Drei Techniken werden zum Nachweis von neuronalen Autoantikörpern unterschieden (Höfberger, 2015; Wolburg et al, 2011, zitiert nach Molina et al, 2020):

- Gewebebasierte Assay (TBA)
- Zellbasierte Assay (CBA)
- Proteinbasierte Assay

Welche Nachweismethode zur Anwendung kommt, hängt davon ab, ob Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (onkoneuronal) oder Antikörper gegen Oberflächenantigene gesucht werden:

Die onkoneuronalen Antikörper richten sich gegen intrazellulär gelegene Antigene und binden bevorzugt an lineare Epitope, die anhand von Western Blot Analysen, Line Assays, ELISA, fixierter TBA/CBA oder Radioimmunoassay nachgewiesen werden können. Heutzutage kommen bevorzugt Line Assays und fixierte TBA zur Anwendung (Ricken et al, 2018). Der Nachweis von Antikörpern gegen Oberflächenantigenen setzt voraus, dass die dreidimensionale Struktur des Antigens erhalten bleibt, damit der Antikörper das entsprechende Zielantigen bindet. Hierzu werden CBA oder unfixierte/postfixierte TBA bevorzugt (Ricken et al, 2018).

Die TBA detektieren bekannte und noch unbekannte Antikörper und eignet sich somit als Screeningverfahren. Dank einer hohen Sensitivität und Spezifität werden CBA routinemäßig zum Nachweis von Oberflächenantikörpern herangezogen. Unbekannte Antikörper werden durch diese Methode jedoch nicht nachgewiesen. Es bietet sich somit idealerweise eine Kombination aus beiden Verfahren an: TBA als Screeningmethode und CBA als Bestätigungstest. Die Färbung von Neuronen im Hippocampus und die Immunopräzipitation finden eine breite Anwendung in der Forschung, können aber in einzelnen, unklaren Fällen hilfreich sein: z.B. TBA positiv, CBA negativ. Das Färbemuster von Neuronen kann hier sicherstellen, dass tatsächlich unbekannte Oberflächenantikörper nachgewiesen wurden (Höfberger, 2015).

Für den Nachweis onkoneuronaler Antikörper ist in der Regel eine Bestimmung im Serum ausreichend. Werden hingegen Antikörper gegen Oberflächenantigene gesucht, wird eine doppelte Testung im Serum und im Liquor empfohlen. In bis zu 20 Prozent der Fälle führt eine alleinige Testung im Serum zu falsch-negativen Befunden (z.B. Anti-NMDAR und Anti-GABAR Antikörper). Eine alleinige positive Serumprobe ohne Liquortestung ist in diesen Fällen nicht ausreichend. Zum Nachweis einer LGI1- oder CASPR2-Encephalitis reicht jedoch eine alleinige Serumprobe aus (Zettl, Sieb et al, 2020).

1.5.2 TBA

Diese Technik wird als Screeningmethode angewandt (Lee et Lee, 2016). Das Hirngewebe (Ratte/Maus), das mit dem Untersuchungsmaterial (Liquor/Serum) versetzt wird, kann paraformaldehyd fixiert oder unfixiert/postfixiert vorliegen. Fixierte TBA sind eine Voraussetzung, um intrazelluläre Antigene zu isolieren. Ein zweiter Antikörper, der mit einem fluoreszierenden Molekül konjugiert wurde, bindet an den primären Antikörper-Antigen-Komplex. Unter Zuhilfenahme eines Fluoreszenzmikroskops wird ein für jeden Antikörper charakteristisches Neuropil-Färbemuster im Hippocampus sichtbar (Höftberger, 2015; Ricken et al, 2018). Unfixierte/postfixierte TBA sind in der Lage, eine Mehrzahl der gut beschriebenen Oberflächenantikörper (u.a. NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2) zu detektieren. Die TBA auf tierische Gewebeschnitte hat einen großen Nachteil: Antikörper, die nur spezifische menschliche Epitope erkennen und binden, können mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden. Einen Bestätigungstest anhand eines CBA durchzuführen, bietet sich deshalb an (Ricken et al, 2018).

1.5.3 CBA

Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene werden anhand von CBA nachgewiesen (Zettl, Sieb et al, 2020). Dieses Verfahren besteht aus vier Schritten: (i) zuerst wird eine menschliche komplementäre DNA-Sequenz, die das gewünschte Antigen kodiert, in ein Plasmid eingefügt, (ii) im Anschluss beginnt die Transfektion des Plasmids in die Zielzelle (Maus oder Mensch), (iii) nachdem das gewünschte Zielantigen synthetisiert wurde, wird die Zielzelle mit einer Patientenprobe (Serum oder Liquor) versetzt, (iv) zu guter Letzt wird ein für jeden Antikörper-Antigen-Komplex typisches Färbemuster mithilfe indirekter Immunhistochemie sichtbar (Lee et Lee, 2016; Ricken et

al, 2018). Diese Methode generiert eine große Anzahl an natürlich gefalteten Proteinen in der Zellmembran (Ricken et al, 2018). CBA können entweder als individuelle Tests oder als Set erworben werden, die den Antikörpernachweis (z.B. NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2 und DPPX) in einer Versuchsreihe ermöglichen (Ricken et al, 2018; Lee et Lee, 2016).

1.5.4 Proteinbasierte Assay

1.5.4.1 ELISA

Der ELISA kommt beim Nachweis unterschiedlichster Proteine (u.a. Antikörper, Zytokine) zum Einsatz. Verschiedene Anwendungsmethoden werden dabei unterschieden: direkter ELISA, indirekter ELISA, Sandwich-ELISA. In der Regel werden Mikrotiterplatten verwendet, die mit den Zielantigenen beimpft werden. Beim indirekten ELISA wird die Mikrotiterplatte gespült, nachdem besagtes Antigen mit der Patientenprobe inkubiert wurde. Anschließend erfolgt der Zusatz eines sekundären Antikörpers, der mit einem Enzym (z.B. Meerrettichperoxidase) konjugiert wurde und der an den primären Antikörper-Antigen-Komplex bindet. Das gebundene Enzym kann einen hinzugefügten Farbstoff aktivieren. Die Enzymaktivität kann nun photometrisch anhand der generierten Farbstoffkonzentration gemessen werden (Hornbeck et al, 2015).

1.5.4.2 Line Assays

Linie-Assays können zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern eingesetzt werden. Parallel verlaufende Linien werden auf eine Nitrocellulose- oder Nylonmembran gedruckt. Diese enthalten die verschiedenen Antigene, die mit dem Patientenserum in Kontakt kommen werden. Um unerwünschte und unspezifische Nachweisreaktionen aufgrund freier Bindungsstellen zu vermeiden, werden die Antigene mithilfe von Rinderserumalbumin oder Casein abgesättigt. Im eigentlichen Nachweisschritt inkubiert die Patientenprobe dann in den einzelnen Membranlinien mit den enzymmarkierten Antikörpern und einem chromogenen Substrat. Bei positivem Antikörpernachweis wird ein präzipitierender Farbstoff gebildet, der als Linie sichtbar wird (Stöcker, Schlumberger et al, 2019).

1.5.4.3 Western Blot

Western Blots finden häufig in der molekularen Biologie zur Isolierung und Identifizierung bestimmter Proteine Anwendung. Drei Teilschritte werden durchgeführt: (i) Proteine einer bestimmten Probe werden anhand ihres molekularen Gewichtes mittels Gelelektrophorese voneinander getrennt, (ii) anschließend werden die Proteine auf eine Membran (häufig mittels Elektroblothing) übertragen, die entsprechend ihres molekularen Gewichtes eine Bande hinterlassen und (iii) die Membran wird mit spezifischen Antikörpern inkubiert, die gegen das Zielantigen gerichtet sind. Ungebundene Antikörper werden ausgewaschen, sodass nur noch eine Bande sichtbar bleibt, die den Antikörper-Antigen-Komplex enthält (Kurien et Scofield, 2006; Mahmood, Yang, 2012).

1.6 Klinik

1.6.1 Paraneoplastische LE

Als PNS werden „alle Komplikationen von Tumorerkrankungen bezeichnet, die nicht durch den Tumor selbst, Metastasen, vaskuläre, infektiöse, metabolische oder therapiebedingte Ursachen ausgelöst sind“ (Leypoldt et al, 2012).

1.6.1.1 Epidemiologie

Jeder 334. Tumorpatient (Prävalenzrate: 4,37 pro 10^5 Einwohner) weist laut einer italienischen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie (2009-2017) ein PNS auf (Vogrig et al, 2020 b). Die LE (31 %) zählt zu den häufigsten PNS neben der cerebelläre Degeneration (28 %) und der Encephalomyelitis (20 %). Insgesamt betrachtet, betrug die Inzidenzrate 0,89 / 10^5 Bewohner pro Jahr. In drei Jahreszeiträumen eingeteilt, war jedoch ein starker Anstieg von 0,62 (2009-2011) auf 1,22 (2015-2017) pro 10^5 Einwohner pro Jahr zu beobachten. Die Autoren der Studie führten diese Inzidenzzunahme auf ein gesteigertes Bewusstsein für PNS und sensiblere Nachweismethoden zurück (Vogrig et al, 2020 a; Vogrig, et al, 2020 b).

1.6.1.2 Intrazelluläre Antigene

Die paraneoplastische Form der LE ist für rund 20 % der LE-Fälle verantwortlich (Giometto et al, 2010; Leypoldt et al, 2012). Einer europäischen multizentrischen Studie (Giometto et al, 2010) zufolge werden am häufigsten Anti-Hu (38,8 %), (ii) Anti-CV2 (5 %), (iii) Anti-Ma2/Ta (5 %), (iv) Anti-Amphiphysin (5 %) in PNS nachgewiesen. Besagte Studie ermittelte außerdem eine Reihe von Tumoren, die mit der paraneoplastischen LE assoziiert sind: (i) das Kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) (38,4 % aller PNS-Fälle), (ii) der Keimzelltumor (Hoden/Ovar) (12,2 %), (iii) das Mammakarzinom (9,7 %), (iv) das Lymphom (6,4 %), (v) das Thymom (2,7 %) und (vi) das Prostatakarzinom (2,6 %). In gut zwei Drittel der Fälle trat das PNS vor der Tumordetektion (> 95 % der Fälle innerhalb von fünf Jahren nach Antikörpernachweis) auf (Giometto et al, 2010; Leypoldt et al, 2012).

1.6.1.3 Gut beschriebene onkoneuronale Antikörper

Als gut beschrieben werden onkoneuronale Antikörper bezeichnet, (i) die ein typisches Färbemuster in der Immunhistochemie aufweisen und deren Spezifität mittels Immunoblotting rekombinanter Proteine bestätigt wurde; deren Assoziation einerseits mit (ii) Tumoren in einer entsprechend großen Anzahl an Patientenserien und andererseits mit (iii) gut beschriebenen PNS (wie der LE) belegt wurde; (iv) die zweifelsfrei in unterschiedlichen Studien identifiziert wurden und (v) deren Prävalenzrate in Patienten ohne Tumornachweis ermittelt wurde (Graus et al, 2004).

1.6.1.4 Häufigste Formen der paraneoplastischen LE

1.6.1.4.1 Anti-Hu

Hu-Antigene gehört zu einer RNA-bindenden Proteinfamilie (HuD, HuC, Hu-N2), die sowohl in den Nuclei der Neuronen als auch in den Zellen des SCLC exprimiert werden und eine entscheidende Rolle in der neuronalen Entwicklung sowie in der Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion innehaben (Szabo et al, 1991, zitiert nach Graus et al, 2001). Zu den häufigsten auftretenden neurologischen Syndromen zählen die Subakute Sensorische Neuropathie (54 % der Fälle (Graus et al, 2001)), die cerebelläre Ataxie (10 %), die LE (9 %) und ein multifokales Auftreten (11 %). In der Mehrzahl der

Fälle ist ein SCLC nachweisbar, das in der Regel mehrere Monate nach dem Auftreten der neurologischen Symptome detektiert wird (Dalmau et al, 1992; Luchinetti et al, 1998, zitiert nach Graus et al, 2001).

1.6.1.4.2 Anti-Ma2/Ta

Die Anti-Ma2-Encephalitis kann isoliert oder als Kombination einer limbischen, diencephalen oder Hirnstammencephalitis auftreten (Dalmau et al, 2004; Hoffmann et al, 2008; Ortega Suero et al, 2018). Die Erkrankung geht mit einem klinisch sehr heterogenen Bild einher, das von der klassischen paraneoplastischen LE abweicht und somit die Diagnose erschwert. So berichten Patienten über (i) Kurzzeitgedächtnisstörungen, epileptische Anfälle, Wesensveränderungen bei einer LE, (ii) über Schlafstörungen (verstärkte Tagesschläfrigkeit, Narkolepsie-Kataplexie), Dysthymie und endokrine Störungen der hypothalamischen-hypophysären Axe bei Beteiligung des Diencephalons und (iii) über ein hypokinetisches-rigides Syndrom (u.a. Dysarthrie, Dysphagie, Parkinsonismus) sowie Störungen der Augenmotilität bei Beteiligung des Hirnstamms (Dalmau, et al, 2004). In einer 2016 erschienenen Studie (Ortega Suero et al, 2016) zeigten zwei Patienten eine Beteiligung des peripheren Nervensystems (bilaterale cervicale Radiculopathie und Ganglionitis). In der überwiegenden Zahl der Fälle sind Männer betroffen (Dalmau et al, 2004; Hoffmann et al, 2008; Ortega Suero et al, 2016). Die Studienlage zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Alter und Erkrankung ist unklar: Zwei frühere Studien beschrieben eine Assoziation zu jungen Männern (Dalmau et al, 2004; Hoffmann et al, 2008); eine Sachlage, die eine neuere retrospektive Studie nicht verifizieren konnte (Ortega Suero et al, 2016). Unstrittig bleibt jedoch, dass die PNS in der Mehrzahl der Fälle einer Tumordiagnose vorausgehen und dass der häufigste vergesellschaftete Tumor der Keimzelltumor des Hodens ist (Dalmau et al, 2004; Hoffmann et al, 2008; Ortega Suero et al, 2016).

1.6.1.4.3 Anti-CV2/CRMP5

Anti-CV2/CRMP5 Antikörper sind mit einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen assoziiert, am häufigsten jedoch mit einer kranialen (Verlust des Tast-/Riechsinn) und optischen Neuropathie oder einer cerebellären Ataxie. Die Neuropathie ist im Gegensatz zur Anti-Hu-assoziierten-Neuropathie häufiger sensomotorischer Art (Honorat et al, 2009;

Antoine et al, 2001, zitiert nach Antoine et Camdessanché, 2017). Seltener ist eine Assoziation mit der LE, der Chorea oder uvealen/retinalen Symptomen beschrieben. Das SCLC und das Thymom sind häufige Tumore, die in der Regel Monate nach dem Auftreten der neurologischen Symptome nachgewiesen werden (Honnorat et al, 2009; Yu et al, 2001).

1.6.2 Autoimmune LE

1.6.2.1 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz aller Arten von Encephalitis wird mit 5-8 Fällen pro 10^5 Einwohner pro Jahr beziffert (Dalmau et Graus, 2018). Einer englischen, multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie (2005-2006) zufolge werden akute immunvermittelte Encephalitiden (in 16 Patienten lagen Antikörper gegen NMDAR und spannungsabhängigen Kaliumkanälen (VGKC) vor) am dritthäufigsten (21 %, 42 Patienten) nachgewiesen. Infektiöse (HSV, VZV, Mycobacterium tuberculosis) und idiopathische Ursachen kamen dabei mit rund 40 % im Schnitt am häufigsten vor (Granerod et al, 2010). Dank der erhöhten Sensitivität der neuropathologischen Nachweismethoden konnte eine amerikanische bevölkerungsbasierte Kohortenstudie (Dubey et al, 2018) seither zeigen, dass die Inzidenzraten für infektiöse und autoimmune Encephalitiden vielmehr gleichauf liegen (rund 1 Fall/ 10^5 Einwohner pro Jahr). Die Prävalenz der autoimmunen LE wurde mit $2/10^5$ Einwohner angegeben. Die Inzidenzrate der autoimmunen LE verdreifachte sich auf 0,3 Fälle pro 10^5 Einwohner pro Jahr im Zeitraum 2006 bis 2015 gegenüber dem Zeitraum 1995 bis 2005 (Dubey et al, 2018).

1.6.2.2 Oberflächenantigene

Autoimmunen und paraneoplastischen Encephalitiden liegen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde. Während die neuronale Dysfunktion in der Gruppe der autoimmunen Encephalitiden in der Regel reversibel ist (Dalmau, Geis et Graus, 2017 zitiert nach Dalmau et Graus, 2018), führt der cytotoxischen T-Zell-Mechanismus der paraneoplastischen Gruppe zu einem irreversiblen neuronalen Untergang (Bien et al, 2012 a, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018). Die Symptome der autoimmunen Encephalitiden entwickeln sich in der Regel über Tage bis Wochen mit Ausnahme u.a.

der LGI1-Encephalitis (Ariño et al, 2016, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018) und der CASPR2-Encephalitis (van Sonderen et al, 2017 zitiert nach Dalmau et Graus, 2018), die einen milderen Verlauf nehmen. Häufig äußert sich außerdem ein Prodromalstadium mit subakutem Fieber, Unwohlsein oder Kopfschmerzen (Irani et al, 2013, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018).

1.6.2.3 Häufigste Formen der autoimmunen LE

1.6.2.3.1 Anti-NMDAR

Die NMDAR-Encephalitis betrifft vorwiegend Kinder und junge Erwachsene (Median: 21 Jahre), besonders häufig weiblichen Geschlechts (4:1). Nach dem 45. Lebensjahr ist jedoch eine Angleichung der betroffenen Geschlechter zu beobachten. Betrachtet man die Assoziation zu Tumoren, werden Frauen in über der Hälfte der Fälle mit einem ovariellen Teratom diagnostiziert. Bei Männern und Kindern hingegen ist die Assoziation zu Tumoren im Allgemeinen weniger deutlich ausgeprägt (Titulaer et al, 2013, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018). Die Klinik gestaltet sich äußerst variabel: so stehen bei Kindern typischerweise Schlafstörungen, Anfälle, anormale Bewegungen und Wesensveränderungen im Vordergrund. Bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen fallen meist psychiatrische Symptome wie Agitiertheit, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Katatonien auf. Die Erkrankung schreitet dann in der Regel binnen Tage bis Wochen voran und führt unter anderem zu Gedächtnisstörungen, Anfällen und Bewusstseinsstrübung (Montmollin et al, 2017, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018). In der überwiegenden Anzahl der Fälle (Kinder und Erwachsene) entwickelt sich binnen eines Monats nach Erkrankungsbeginn ein Syndrom, das mehrere der genannten Symptome vereint (Titulaer et al, 2013, zitiert nach Dalmau et Graus, 2018).

1.6.2.3.2 VGKC

Bis zur Entdeckung der VGKC-assoziierten Proteine LGI1 und CASPR2 (Irani et al, 2010b; Lai et al, 2010) im Jahre 2010 wurden u.a. das Morvan Syndrom (Syndrom mit Neuromyotonie, Dysautonomie und Encephalopathie mit schweren Schlafstörungen (www.orpha.net)) und die LE fälschlicherweise mit Antikörpern gegen die Shaker Familie

der VGKC in Verbindung gebracht (Barber et al, 2000; Buckley et al, 2001, zitiert nach van Sonderen et al, 2016 a; Leypoldt et al, 2015; Lancaster et al, 2012).

1.6.2.3.2.1 Anti-LGI1

LGI1 ist ein sezerniertes Protein, das vorwiegend im Hippocampus und im temporalen Cortex auf Antigene der ADAM-Familie (Metalloproteasen) agiert, indem es präsynaptische ADAM23 mit postsynaptischen ADAM22 verbindet. Dieser Schritt spielt für die Inhibition der Signalübertragung von präsynaptischen VGKC zu postsynaptischen AMPA-Rezeptoren eine wichtige Rolle (Ohkawa et al, 2013, zitiert nach van Sonderen et al, 2016 a). Eine Unterbindung der Verbindung durch eine genetische Mutation im LGI1-Gen führt im Menschen zu autosomal-dominanter lateraler Temporallappenepilepsie (Kalachikov et al, 2002, zitiert nach van Sonderen et al, 2016 a). Die LGI1-Encephalitis betrifft vorwiegend Erwachsene im mittleren Lebensabschnitt und ältere Menschen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2:1). Zu den prominentesten Symptomen zählen die Kurzgedächtnisstörungen, Verwirrtheit und häufige Anfälle (Irani et al, 2010 b; Lai et al, 2010, zitiert nach Leypoldt et al, 2015). Etwa 60 % der Patienten entwickeln eine Hyponatriämie. Patienten mit LGI1-Enzephalitis durchlaufen in der Regel zwei Stadien: Zuerst ein Prodromalstadium, das durch Faziobrachiale dystone Anfälle (FBDS, myoklonisch-ähnliche Zuckungen im Gesicht, im Arm oder Bein) charakterisiert ist (Heine et al, 2015; Irani et al, 2011; Leypoldt et al, 2015). Anschließend folgt der Übergang in das Stadium der LE (Irani et al, 2013, zitiert nach Heine et al, 2015). Eine Assoziation mit Tumoren ist sehr selten, ist aber im Zusammenhang mit einem Thymom dokumentiert (Irani et al, 2010 a; Lai et al, 2010; Lancaster et al, 2012; Leypoldt et al, 2015).

1.6.2.3.2.2 Anti-CASPR 2

CASPR2 ist ein Membranprotein, das sowohl im ZNS als auch im Peripheren Nervensystem anzutreffen ist. Dies führt dazu, dass sich die CASPR2-Encephalitis mit sehr unterschiedlichen Symptomen manifestiert: Epilepsie, kognitive Beeinträchtigung und cerebelläre Dysfunktion sprechen für eine ZNS- und neuropathische Schmerzen sowie eine autonome Dysfunktion für eine Beteiligung des Peripheren Nervensystems (van Sonderen et al, 2016 a). Histologisch gesehen, spielt seine cytoplasmatische Domäne eine zentrale Rolle in der Zusammenlagerung der VGKC am Ravier'schen

Schnürring in myelinhaltigen Neuronen (Horresh et al, 2008, zitiert nach van Sonderen, et al, 2016 a). Eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2016 (van Sonderen et al, 2016b) machte die LE (40 % der Fälle) und das Morvan Syndrom (29 %) als die am häufigsten diagnostizierten Syndrome der CASPR2-Encephalitis aus. Weitere Symptome können allgemeiner Natur sein oder einen zentralnervösen (Halluzinationen, Amnesie und Myoclonus), autonomen (Blutdruckschwankungen und Hyperhidrosis) oder einen peripheren Ursprung (schmerzhaften Krämpfen) haben (Lancaster et al, 2011, zitiert nach Heine et al, 2015; www.orpha.net). Die CASPR2-Encephalitis schreitet in ihrem Verlauf langsamer fort als andere Formen der autoimmunen Encephalitis. Es fallen zudem eine überproportionale hohe Männerbeteiligung (89 %) und eine Assoziation mit Thymomen (19 %) auf (van Sonderen, et al, 2016 b).

1.6.2.3.2.3 Anti-GAD65

Die Glutamat-Decarboxylase (GAD) katalysiert die Synthese des zentralen Neuroinhibitors Gamma Aminobuttersäure. Antikörper gegen GAD65 sind typischerweise Marker für Typ 1 Diabetes mellitus (Yoshimoto et al, 2005, zitiert nach Gagnon et Savard, 2016) und werden in hohen Titern (> 1000 U/ml) im Zusammenhang mit immunvermittelten neurologischen Syndromen nachgewiesen (Gagnon et Savard, 2016; Saiz et al, 2008, zitiert nach Heine et al, 2015): (i) Stiff-person Syndrom (Solimena et al, 1988, zitiert nach Gagnon et Savard, 2016), (ii) cerebelläre Ataxie (Birand et al, 2006, zitiert nach Gagnon et Savard, 2016; Honorat et al, 2001, zitiert nach Malter et al, 2010), (iii) pharmacoresistente Epilepsie (Vincent et al, 2011, zitiert nach Gagnon et Savard, 2016) und (iv) LE (Malter et al, 2010; Gagnon et Savard, 2016). Wird die GAD65-LE im Speziellen betrachtet (Gagnon et Savard, 2016), so lässt sich festhalten, dass (i) das Erkrankungsalter alle Generationen (1-70 Jahre) erfasst, die überwiegende Anzahl der Fälle jedoch vor allem junge Erwachsene betrifft (Median Erwachsene: 39,5 Jahre; Median Kinder: 10 Jahre), (ii) der Frauenanteil (rund 60 %) besonders hoch ist und (iii) in 10 % der Fälle ein Tumor diagnostiziert wird (SCLC und malignes Thymom). Eine statistisch signifikante direkte Tumorassoziation kann jedoch nicht festgestellt werden. Auch wenn sich kein typisches Erkrankungsmuster aus den Symptomen und den paraklinischen Daten (z.B. aus Blutbild, MRT-Befunden) herleiten lässt, so zählen meist epileptische Anfälle und Gedächtnisstörungen zu den Kardinalsymptomen einer GAD65-

LE. Eine vollständige Remission ist in seltenen Fällen möglich, in der überwiegenden Anzahl der Fälle jedoch verbleiben schwere und bleibende neurologische Defizite (Gagnon et Savard, 2016).

1.7 MRT

1.7.1 Verlauf

Die paraneoplastische LE ist durch eine uni- oder bilaterale Schwellung und eine Signalanhebung der temporomesialen Strukturen (Amygdala/Hippocampus) gekennzeichnet, die am besten in den FLAIR- und den T2- gewichteten Sequenzen (Abb. 1-4) sichtbar sind. Diese Veränderungen können über Monate bis Jahre hinweg persistieren und gehen häufig in eine progressive temporomesiale Atrophie über (Urbach et al, 2006), die das chronische Stadium der Erkrankung mit einer persistierenden schwachen Gedächtnisleistung sowie bleibender neurologischer Schäden einleitet (Bartsch et al, 2012, zitiert nach Heine et al, 2015).

1.7.2 Bildmorphologische Merkmale

1.7.2.1 Paraneoplastische LE

In bis zu 40 % der Fälle sind neben den oben genannten Veränderungen extralimbische (sub-)kortikale Veränderungen zu beobachten (Dirr et al, 1990; Gultekin et al, 2000; Lawn et al, 2003; Ances et al, 2005; Urbach et al, 2006, zitiert nach Heine et al, 2015), die nachfolgend aufgeführt sind.

1.7.2.1.1 Anti-Hu

Die Hu-Encephalitis kann Ödeme oder Atrophiezeichen im Cerebellum und im Hirnstamm aufweisen (Gultekin et al., 2000; zitiert nach Da Rocha et al, 2015; Kelley et al, 2017).

1.7.2.1.2 Anti-Ma2/Ta

In rund einem Viertel der Fälle mit Ma2/Ta-Encephalitis treten Signalanhebungen im Hypothalamus, Thalamus und/oder im Hirnstamm auf (Dalmau et al, 2004; zitiert nach Da Rocha et al, 2015). In rund drei Viertel der Fälle sind die klassischen MRT-Merkmale (Urbach et al, 2006) einer LE vorzufinden (Rosenfeld et al, 2001; Da Rocha et al, 2015).

1.7.2.1.3 Anti-CV2/CRMP5

Im Falle der CV2/CRMP5-Encephalitis sind Signalanhebungen in frontostriatalen Arealen und in den Basalganglien beschrieben (Tüzün et al, 2007; Kelley et al, 2017; da Rocha et al, 2015).

1.7.2.2 Autoimmune LE

1.7.2.2.1 Anti-NMDAR

Rund zwei Drittel der Fälle mit NMDAR-Encephalitis sind unauffällig in der konventionellen MRT (Dalmau et al, 2007; Dalmau et al, 2008, zitiert nach da Rocha et al, 2015). Meist treten unspezifische, dezent ausgeprägte Läsionen des Frontal-, Parietal- und medialen Temporallappens auf (Tüzün et al, 2007; Dalmau et al, 2008; Irani et al, 2010 a, zitiert nach Heine 2015). In einigen Patienten finden sich zudem bildmorphologische Veränderungen im Thalamus (Tojo et al, 2011, zitiert nach Heine et al, 2015), im Cerebellum, im Hirnstamm (Vitaliani et al, 2005, zitiert nach Heine et al, 2015) und in seltenen Fällen auch in den Basalganglien (Heine et al, 2015) wieder.

Trotz unauffälliger konventioneller MRT können diffuse Läsionen der weißen Substanz (hauptsächlich im Cingulum) in der Diffusion-Tensor Bildgebung (DTI) detektiert werden, die mit der individuellen Schwere der Erkrankung korrelieren (Finke et al, 2013). Die in NMDAR-Encephalitis Patienten beobachtete persistierende abnehmende Gedächtnisleistung konnte in einer Studie (Finke et al, 2013) auf eine verringerte bilaterale funktionelle Aktivität des Hippocampus mit dem anterioren DMN in der funktionellen MRT (resting state fMRI) zurückgeführt werden. Die Voxel-based morphometry (VBM) zeigte in besagter Studie keine signifikanten gruppenspezifischen (NMDAR vs. gesunde Kontrollen) Unterschiede in der Morphologie der grauen Substanz und dem Volumen des

Hippocampus (Finke et al, 2013). Bei NMDAR-Encephalitis Patienten mit atypischen Symptomen und/oder cerebralen demyelinisierenden Läsionen kann ein Overlap-Syndrom vorliegen, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Multiplen Sklerose (Fleischmann et al, 2014, zitiert nach Heine et al, 2015), einer Hirnstamm-Encephalitis, einer Leukencephalopathie nach einer Herpes-Encephalitis und einer ZNS-Demyelinisierung (Hacohen et al, 2014, zitiert nach Heine et al, 2015).

1.7.2.2.2 VGKC- typische Zeichen

In einer 2015 erschienenen Studie (Urbach et al, 2015) wurde eine supratentorielle Trübung der weißen Substanz (Blurring of the supratentorial white matter on T2 weighted-images (SWMB)) als VGKC- (LGI1- und CASPR2-LE) typisches MR-Zeichen in T2-gewichteten Aufnahmen beschrieben. SWMB konnte auch in 1,5 T MRT in coronaren FLAIR- und axialen 5 mm T2-gewichteten spin echo Aufnahmen beobachtet werden. Warum ausgerechnet VGKC-Patienten vom SWMB betroffen sind, ist bisher unklar. Vermutet wird, dass die LGI1 und CASPR2-Autoimmunität zu strukturellen Veränderungen des Myelins führen und somit eine Signalveränderungen im MRT erzeugen (Urbach et al, 2015).

Eine 2016 erschienene Studie (Wagner et al, 2016) konnte dank DTI und konventioneller MRT zeigen, dass es sich bei der VGKC-LE um eine lokalisierte Entzündung der grauen Substanz (hauptsächlich des Mesiotemporallappens) handelt, die zu keinen Läsionen in der weißen Substanz führt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass LGI1 und CASPR2 zwar holoencephal exprimiert werden, die höchste Dichte aber in den temporomesialen Strukturen wiederzufinden ist (Vincent et al, 2011, zitiert nach Wagner et al, 2016). Neben der charakteristischen Signalintensität (uni/bilateral) des Hippocampus und der Amygdala kann in bis zu 42 % der Fälle eine Diffusionsstörung, seltener eine Kontrastmittel (KM)-Anreicherung beobachtet werden (Kotsenas et al, 2014, zitiert nach Heine et al, 2015). Mithilfe einer automatischen volumetrischen Erfassung (Wagner et al, 2014, zitiert nach Heine et al, 2015) wurde in den ersten 12 Monaten nach Krankheitsbeginn eine Volumenzunahmen des Hippocampus gemessen, die sich nach 6-12 Monaten normalisierte.

1.7.2.2.1 Anti-LGI1

Das FBDS-Stadium der LGI1-Encephalitis ist typischerweise unauffällig. Die Basalganglien können jedoch im FBDS- und im LE-Stadium in T2- und FLAIR-gewichteten Sequenzen hyperintens imponieren. Im FBDS-Stadium imponiert eine hyperintense, diffusionsgestörte und/oder KM-anreichernde Läsion des Caudatuskopfes und des Globus Pallidus kontralateral zu den FBDS (Irani et al, 2013; Plantone et al, 2013; Boesebeck et al, 2013, Fidzinski et al, 2014, zitiert nach Urbach et al, 2015). Im LE-Stadium sind in 80 % der Fälle die temporomesialen Strukturen (uni/bilateral) in T2-gewichteten Sequenzen hyperintens. (Irani et al, 2010 b; Irani et al, 2013; Plantone et al, 2013; Boesebeck et al, 2013, zitiert nach Urbach et al, 2015). Im weiteren Verlauf kann die Erkrankung entweder den Hippocampus oder das gesamte Gehirn betreffen. Dies lässt sich auch bei Patienten mit initial unauffälliger MRT im FBDS-Stadium beobachten (Irani et al, 2013; Plantone et al, 2013, zitiert nach Heine et al, 2015). Die Entwicklung einer Hippocampussklerose mit bleibenden kognitiven und mnestischen Defiziten ist häufig anzutreffen (Urbach et al, 2006; Malter et al, 2014; Andrade et al, 2011; Lancaster et al, 2011; Kotsenas et al, 2014; Szots et al. 2014, zitiert nach Urbach et al, 2015).

Eine retrospektive Studie (Navarro et al, 2016) konnte zeigen, dass die Hauptsymptome der LGI1-Encephalitis auf eine Beteiligung des Motorcortex und des Hippocampus sowie (zeitgleich) des Striatums zurückzuführen sind.

1.7.2.2.2 Anti-CASPR2

Die CASPR2-assoziierte LE kann in einigen Fällen und das Morvan Syndrom in der Mehrzahl der Fälle in der konventionellen MRT unauffällig erscheinen. In rund einem Drittel der Patienten imponiert der mediale Temporallappen hyperintens (T2) (Irani et al, 2010 b, zitiert nach Urbach et al, 2015). Außerdem führt die LE in seltenen Fällen zu einer Hippocampusatrophie und typischerweise zu keiner Hippocampussklerose (Malter et al, 2014, Kotsenas et al, 2014, zitiert nach Heine et al, 2015 und Urbach et al, 2015).

1.7.2.2.4 Anti-GAD65

Die GAD65-Encephalitis weist typischerweise die oben genannten MRT-Charakteristika auf (Urbach et al, 2006). Patienten mit GAD-LE zeigten in einer Studie (Wagner et al,

2013) signifikant höhere Werte der Signalintensität in FLAIR- gewichteten Aufnahmen als Patienten mit VGKC- oder NMDAR-Antikörper. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der Hippocampus in der GAD-LE schwerer betroffen ist und eine schlechtere Prognose für Anfälle und die Gedächtnisleistung hat (Heine et al, 2015) Mithilfe der DTI konnten diffuse, holoencephale Läsionen der weißen Substanz dargestellt werden. Am stärksten betroffen war der Fasciculus uncinatus, der den anterioren Temporallappen mit den medialen und orbitalen präfrontalen Cortexregionen verbindet (Wagner et al. 2016). Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass GAD holoencephal in inhibitorischen Interneuronen exprimiert wird (Vincent et al, 2011, zitiert nach Wagner et al, 2016). In einigen Fällen kann eine Hippocampussklerose beobachtet werden (Malter et al, 2010, zitiert nach Heine et al, 2015). Durch Vermessungen der Amygdala im Krankheitsverlauf konnte gezeigt werden, dass eine starke Schwellung erst im Zuge eines Jahres rückläufig wird und sich normalisiert. Keine signifikante Volumenzunahme des Hippocampus konnte festgestellt werden (Wagner et al, 2015, zitiert nach Heine et al, 2015).

1.8 Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen, insbesondere in der Akutdiagnostik, sollten immer die infektiösen Encephalitiden, vor allem die Herpesvirus-Encephalitis (HVE), in Betracht gezogen werden. Zudem sollten paraneoplastische, anfallsbedingte (z.B. Hippocampussklerose/Status epilepticus) sowie vaskuläre (ischämischer Schlaganfall) Erkrankungen erwogen werden (Da Rocha et al, 2015, Prüß et al, 2013).

1.8.1 Infektiöse Ursachen/HVE

Die HVE machen rund 20 % der Fälle akuter LE aus. Am häufigsten werden in diesem Zusammenhang Herpes Simplex Viren (HHV1) nachgewiesen, die mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate einhergehen (Baringer et al, 2008, zitiert nach Da Rocha et al, 2015). Klinisch und bildmorphologisch sind in einigen Fällen Überlappungen zwischen HVE und autoimmunen Encephalitiden möglich. In bis zu der Hälfte der Fälle autoimmuner Encephalitiden entwickeln Patienten Fieber zu Beginn oder im Verlauf der

Erkrankung. Es lassen sich außerdem anormale Liquorbefunde feststellen. Weitere für eine HVE typische Befunde sind die Abwesenheit von psychiatrischen Symptomen und das abrupte und schnelle Fortschreiten der Erkrankung (Armangue et al, 2014, zitiert nach Da Rocha et al, 2015). In der konventionellen MRT ist bei beiden Erkrankungen der mediale Temporallappen betroffen: eine unilaterale Beteiligung des Temporallappens und der Insula sprechen eher für eine HVE (Chow et al, 2015; Oyanguren et al, 2013, zitiert nach Budram et al, 2019). Jedoch sind Läsionen in den Basalganglien seltener bei einer HVE anzutreffen als bei autoimmunen Encephalitiden (Oyanguren et al, 2013, zitiert nach Da Rocha et al, 2015). Einige Arten viraler Encephalitis können eine autoimmune LE triggern, insbesondere die NMDAR-Encephalitis (Höftberger et al, 2013, zitiert nach Da Rocha et al, 2015). Dabei sind insbesondere verlängert oder erneut auftretende atypische neurologische Symptome zu beobachten, die in Folge einer bereits erfolgreich therapierten viralen Infektion auftreten (Da Rocha et al, 2015).

1.8.2 Paraneoplastische Ursachen

Ein niedriggradiges, diffus wachsendes Gliom und eine Gliomatosis cerebri können bildmorphologisch einer LE ähneln. Typischerweise weisen sie ein langsames, diffuses und infiltratives Wachstumsmuster auf, das in der Regel unilateral (Vogrig et al, 2018, zitiert nach Budhram et al, 2019) und über die Grenzen des Limbischen Systems hinweg fortschreitet. Das Auftreten von epileptischen Anfällen und fokalen neurologischen Defiziten ist möglich (Vates et al, 2003; Demaerel et al, 2011, zitiert nach Da Rocha et al, 2015). Höhergradige Hirntumore weisen selten LE-typische Signalanhebungen im medialen Temporallappen auf, führen häufig jedoch zu nekrotischen Läsionen (Maia et al, 2004, zitiert nach Da Rocha et al, 2015), zu irregulärer Anreicherung von KM und vasogenen Ödemen (Vogrig et al, 2018, zitiert nach Budhram et al, 2019). Eine bilaterale Beteiligung der Temporallappen wurde in einer retrospektiven Studie (Vogrig et al, 2018) in mehr als der Hälfte der Fälle mit Verdacht auf eine autoimmune LE beobachtet. Im weiteren Verlauf entwickelten sich Glioblastoma (Vogrig et al, 2018, zitiert nach Budhram et al, 2019). Vor diesem Hintergrund bieten sich Verlaufskontrollen bei Fällen autoimmuner LE mit atypischem Verlauf an, um eine paraneoplastische Ursache auszuschließen (Budhram et al, 2019).

1.8.3 Hippocampussklerose/Status epilepticus

Die Hippocampussklerose gehört zu den Läsionen, die am häufigsten im Zusammenhang mit medialen Temporallappenepilepsien (TLE) gefunden werden (Camacho et al, 2007; Tarkka et al, 2003; Thom et al, 2009, zitiert nach Henry et al, 2011). Eine Sklerose des Ammonshorns (Verlust der Pyramidenzellen in CA1) ist dabei häufiger anzutreffen als ein neuronaler Verlust in CA4 und des Hilus des Gyrus dentatus. Beide Formen sind im Rahmen der Hippocampussklerose in Patienten mit schwerer TLE beschrieben (Henry et al, 2011). Die Hippocampussklerose manifestiert sich in der konventionellen MRT durch (i) eine Hippocampusatrophie, (ii) eine Signalanhebung in T2-gewichteten Aufnahmen und (iii) eine verwaschene Binnenstruktur sowie Veränderungen der Morphologie des Hippocampus (Verlust der Digitationes hippocampi im Hippocampuskopf) (Chan et al, 1997; Bronen et al, 1995; Oppenheim et al, 1998, zitiert nach Henry et al, 2011). Ob die Hippocampussklerose eine Folge von verlängerten unilateralen febrilen epileptischen Anfällen oder eines Status epilepticus ist (Cendes et al, 2004 zitiert nach da Rocha et al, 2015), bleibt kontrovers diskutiert (Camacho et al, 2007; Shinnar et al, 2003; Tarkka et al, 2003). Verlängerte epileptische Anfälle oder ein Status epilepticus können als temporale Läsionen in der konventionellen MRT imponieren. Als kortikale Signalanhebungen in der DWI, die einem postiktalen Ödem im Hippocampus zugeordnet werden kann, können sie bildmorphologisch einer LE ähneln (Förster et al, 2012; Kim et al, 2001, zitiert nach da Rocha et al, 2015). Das alleinige Ansprechen auf eine antikonvulsive Therapie, die zu einem schnellen Sistieren der Anfälle führt, das Fehlen eines Prodromalstadiums (neuropsychiatrische Symptome) und eine schnelle Remission der initial pathologischen Veränderungen im MRT deuten auf eine anfallsbedingte Veränderung im MRT (Budhram et al, 2019).

1.8.4 Vaskuläre Ursachen/Apoplex

Ischämische Schlaganfälle treten häufig akut auf, können aber auch einen subakuten Verlauf nehmen und eine klinische Abklärung verzögern. Dem entsprechend ist eine exakte anamnestische Erhebung von Nöten, um eine Unterscheidung vornehmen zu können. Die Abgrenzung zu autoimmunen LE wird durch die meist auf ein arterielles Versorgungsgebiet begrenzten pathologischen Veränderungen im MRT erleichtert

(Hosoki et al, 2018, zitiert nach Budhram et al, 2019). Des Weiteren geben anormale geformte Gefäße in der Angiographie sowie cytotoxische Ödeme in der DWI, die für gewöhnlich über das betroffene arterielle Versorgungsgebiet hinaus gehen und nicht auf das Limbische System begrenzt sind, wertvolle Informationen (Förster et al, 2012, zitiert nach da Rocha et al, 2015).

1.9 Zielsetzung und Hypothese

Die konventionelle MRT leistet im Ausschluss von Differentialdiagnosen (Kapitel 1.8) in der LE-Diagnostik einen wichtigen Beitrag. Jedoch kann sie nur in einigen eindeutigen Fällen die Diagnose einer LE erhärten (Bien et al, 2012 b; Heine et al, 2015). Bildmorphologisch hängt das Erscheinungsbild nämlich stark vom Antikörper ab und ist oftmals unauffällig bis grenzwertig positiv in der konventionellen MRT (Dalmau et al, 2007; Dalmau et al, 2008; Heine et al, 2015; Malter et al, 2014). Ziel der vorliegenden Studie ist es deshalb, den Stellenwert der konventionellen MRT in der LE-Diagnostik zu untersuchen.

In einer 2019 erschienenen Studie (Schievelkamp et al, 2019) konnte bisher gezeigt werden, dass die Unterscheidung zwischen LE-verdächtigen Patienten und gesunden Kontrollprobanden in der konventionellen MRT nicht diagnostisch ist. Die Berufserfahrung (2 Prüfer mit je 8 und 15 Jahren Berufserfahrung) verbesserte zwar die Auswertungsgenauigkeit, insgesamt unterschieden sich die Ergebnisse der Prüfer jedoch stark voneinander (Cohen's Kappa $\kappa = 0,25$ für einen LE-Verdacht) (Schievelkamp et al, 2019). Um ein vollständiges Bild des Stellenwertes der konventionellen MRT und der Grenzen der angewandten visuellen Auswertungsmethode zu bekommen, müssen folgende Sachverhalte geklärt werden: (i) Ist eine Unterscheidung zwischen möglichen (Antikörper negativ) und wahrscheinlichen (Antikörper positiv) LE-Patienten in der konventionellen MRT möglich? (ii) Kann eine steigende Berufserfahrung bzw. eine akribischere Auswertungsmethode die oben genannte Unterscheidung entscheidend verbessern?

Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde eine Nullhypothese H_0 und eine Alternativhypothese H_1 formuliert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus (positiv/negativ) und folgenden MRT-Parametern zu erforschen:

- Amygdala: Signalstärke und Volumen
- Hippocampus: Binnenstruktur, Signalstärke und Volumen.

H_0 : Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern.

H_1 : Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern angenommen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenselektion

Um ein Patientenkollektiv für die Studie zu erstellen, wurden Untersuchungsbefunde aus dem Radiologischen und Neuropathologischen Institut des Uniklinikum Bonn herangezogen. In der Datenbank des radiologischen Instituts ergab eine Volltextrecherche (August 2017) der Schlagwörter „Limbische Enzephalitis“ und „Limbische Encephalitis“ 1529 Treffer. Eine erste Auswahl anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien grenzte anschließend die Ergebnisse auf 512 ein.

Tab. 1: Selektionskriterien der Volltextrecherche in der Radiologischen Datenbank

Zeitraum 2010-2017

MRT Philips 3 Tesla MRI scanner
(Achieva, Philips Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands),
Neuroradiologie Universitätsklinikum Bonn.

Indikation V.a. Limbische Enzephalitis (Encephalitis)

Von Seiten des Instituts für Neuropathologie stellte Herr Prof. Dr. med. Becker freundlicherweise die Ergebnisse der Antikörpertestungen zur Verfügung. In einem Zeitraum von drei Jahren (2013-2016) wurden 838 Serum- und Liquorproben von Patienten untersucht, die mit dem klinischen Verdacht auf eine LE in der Klinik für Epileptologie (Universitätsklinikum Bonn) behandelt wurden. 326 Patienten (wahrscheinliche LE) konnte ein Antikörper gegen Amphiphysin, CASPR2, CV2, GAD65, LGI1, Ma2/Ta, NMDAR, Recoverin, Ri, Sox, Titin, Yo oder Zic4 nachgewiesen werden. Obwohl bei 512 Patienten (mögliche LE) die Tests negativ ausfielen, blieb der Verdacht auf eine LE dennoch stark. Ein Abgleich der beiden ermittelten Patientenlisten hob 182 Patienten hervor, die den gewünschten Kriterien entsprachen. Abschließend wurden die in Frage kommenden MRTs unter den in Tabelle 2 aufgeführten Gesichtspunkten analysiert (Kapitel 2.3). Insgesamt wurden 32 MRTs aufgrund massiver Bewegungsartefakte und 44 MRTs aufgrund ihrer Schichtdicke (> 1,8 mm) aussortiert. 15 MRTs wurden zur Erprobung des Bewertungssystems verwendet. Somit standen der

Studie 91 MRTs zur Verfügung, die während der Auswertungsphase dreifach (Doktorand, Assistenzärztin, Radiologe) und unabhängig voneinander ausgewertet wurden.

Tab. 2: Zusammenfassung der Einschlusskriterien

Zeitraum	2013 - 2017
Antikörper-Testung*	Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn
MRT*	Philips 3 Tesla MRI Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands), Neuroradiologie Universitätsklinikum Bonn. Temporomesiale Angulierung (Flip Angel : 90°) T2 / FLAIR axial, T2 / FLAIR coronar, Dünnschichtig (1,8mm)
Klinik (seit max.5 Jahre)	Temporallappenepilepsie
(mind.1 Kriterium)	Störung des episodischen Gedächtnisses Affektstörungen

*Anmerkung. * MRT und Antikörpertestung erfolgten innerhalb eines Jahres*

2.2 Revidierte Deklaration von Helsinki

Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

2.3 Technische Details

Alle neuroradiologischen Untersuchungen erfolgten am gleichen 3T MRT-Gerät (Achieva, Philips). Das durchgeführte Epilepsie-Protokoll erzeugte dünnschichtige (1,8 mm) Turbo Spinecho Sequenzen des Gehirns in temporomesialer Angulierung (Flip Angle: 90°). Zum Zwecke der Untersuchung wurden T2- und FLAIR-gewichtete Sequenzen in axialer und coronarer Ebene (ohne KM-Aufnahme) gesondert betrachtet.

2.4 Bewertungssystem

Der Beurteilung der Amygdala und des Hippocampus liegt ein visueller-qualitativer Ansatz zugrunde (Abb. 1-4). Die Einschätzung des Volumens und der Signalstärke (Amygdala und Hippocampus) sowie der Binnenstruktur des Hippocampus erfolgte anhand eines vierstufigen Bewertungssystems (Tab. 3), das anhand von 15 willkürlich ausgesuchten MRTs erprobt und bestätigt wurde.

2.5 Auswertungsteam

Der Doktorand Hr. David-Alexis Khouri und die Assistenzärztin Fr. Dr. med. Zeynep Bendella (4-jährige Berufserfahrung) wurden zuerst von den Radiologen Hr. Dr. med. Leonhardt Schreiner und Hr. Dr. med. Arndt Schievelkamp (5-jährige Berufserfahrung) jeweils eingearbeitet und werteten im Zuge dessen die selektierten 91 MRTs unabhängig voneinander aus. Die Auswertungsergebnisse von Herrn Dr. med. Schreiner ($N=19$ MRTs) flossen zu Vergleichszwecken in die statistische Analyse mit ein.

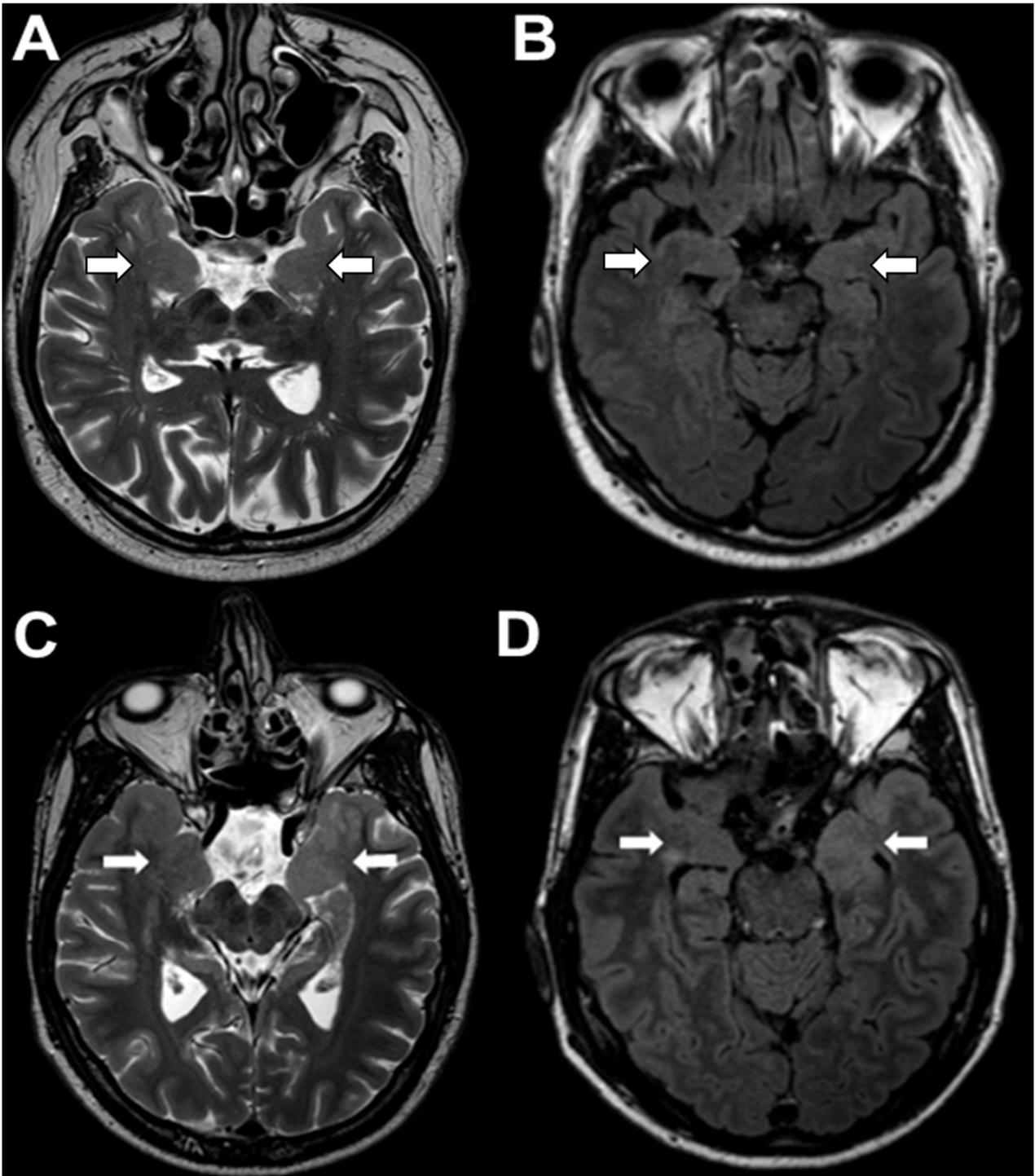


Abb. 1: konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE. Amygdala (Pfeile) unauffällig (A; B) und pathologisch (C; D). Normales Volumen und unauffällige Signalintensität der Amygdala (A;B). Stark geschwollene und stark hyperintense linke Amygdala (C;D). Axiale T2 (A; C). Axiale FLAIR (B; D) (Uniklinikum Bonn).

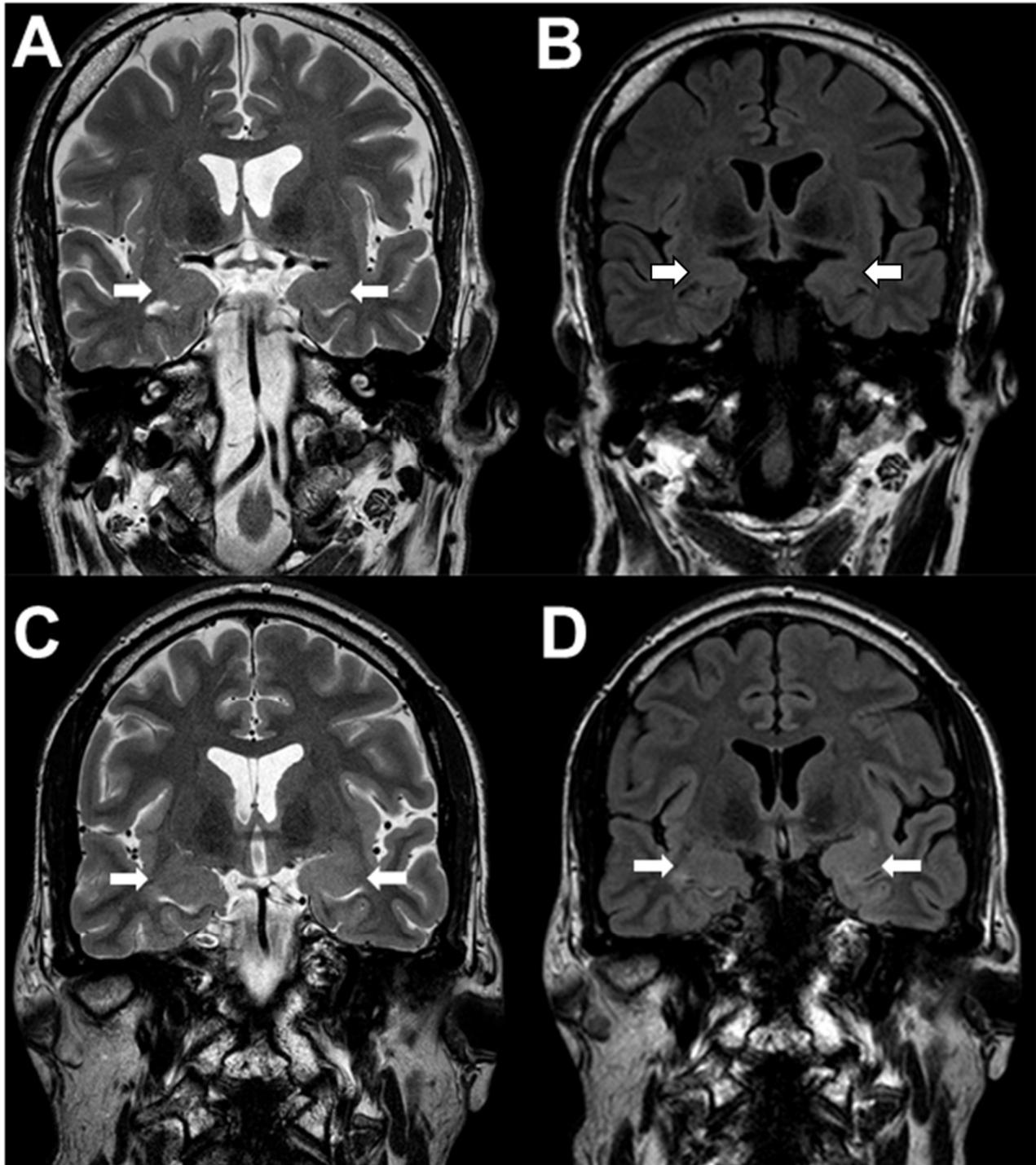


Abb. 2: konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE. Amygdala (Pfeile) unauffällig (A; B) und pathologisch (C; D). Normales Volumen und unauffällige Signalintensität der Amygdala (A;B). Stark geschwollene und stark hyperintense linke Amygdala (C;D). Coronare T2 (A;C). Coronare FLAIR (B;D) (Uniklinikum Bonn).

Tab. 3: Ordinalskaliertes Bewertungssystem

MRT-Parameter	Amygdala		Hippocampus	
	Skala	Bedeutung	Skala	Bedeutung
Signalstärke	4	stark hyperintens	4	hyperintens global
	3	hyperintens	3	hyperintens zentral
	2	dezent	2	diskret
	1	nicht	1	normal
Volumen	4	massiv geschwollen	4	stark geschwollen
	3	geschwollen	3	dezent
	2	dezent	2	normal
	1	nicht	1	atroph
Binnenstruktur			4	vollständig aufgehoben
			3	verwaschen
			2	dezent
			1	erhalten

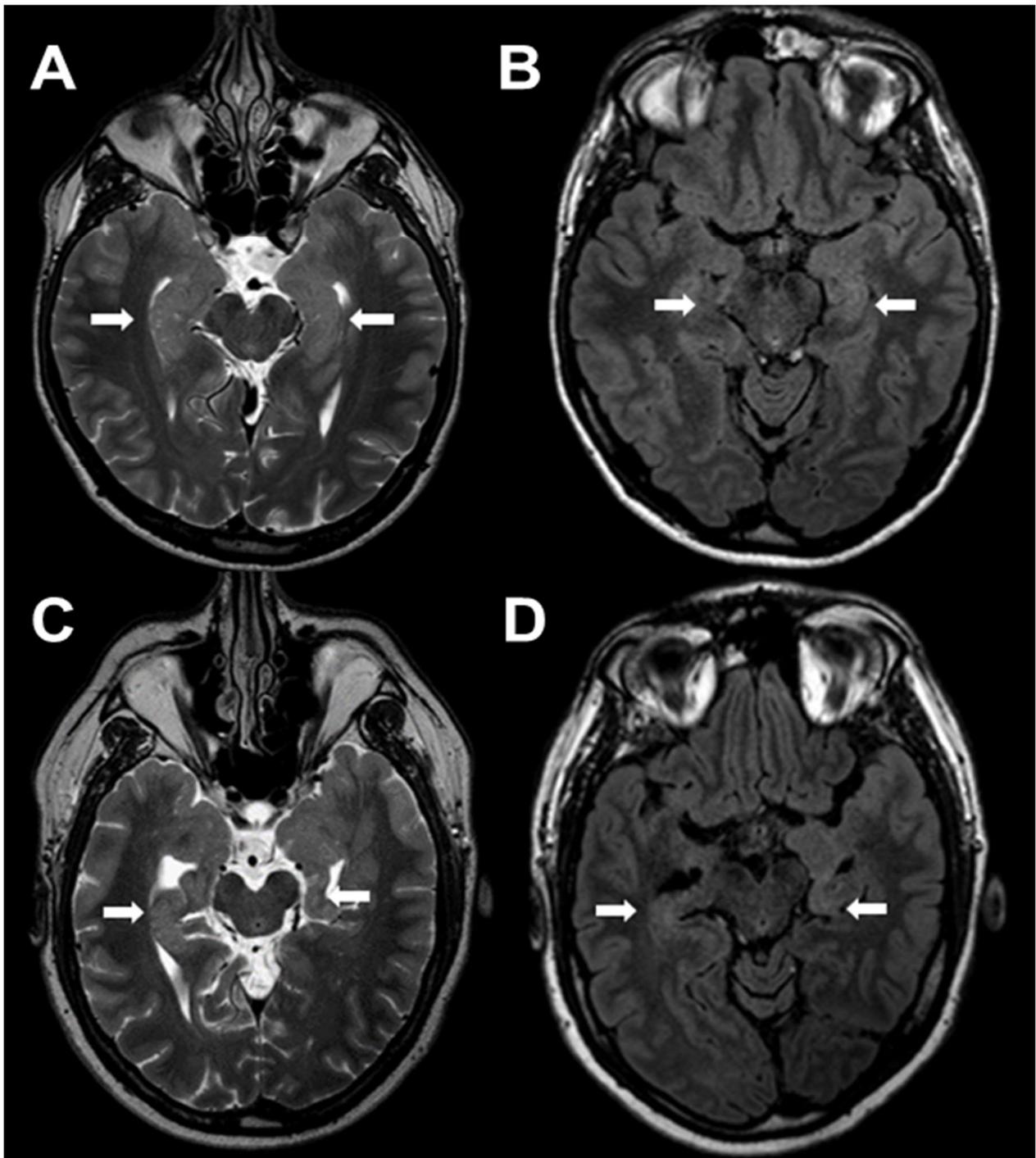


Abb. 3: konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE. Hippocampus (Pfeile) unauffällig (A;B) und pathologisch (C;D). Erhaltene Binnenstruktur, unauffällige Signalintensität, aber mit dezent vergrößertem Hippocampus (A;B). Beidseitig geschwollener, beidseitig stark hyperintenser und in seiner Binnenstruktur beidseitig verwaschener Hippocampus (C;D). Axiale T2 (A; C). Axiale FLAIR (B; D) (Uniklinikum Bonn).

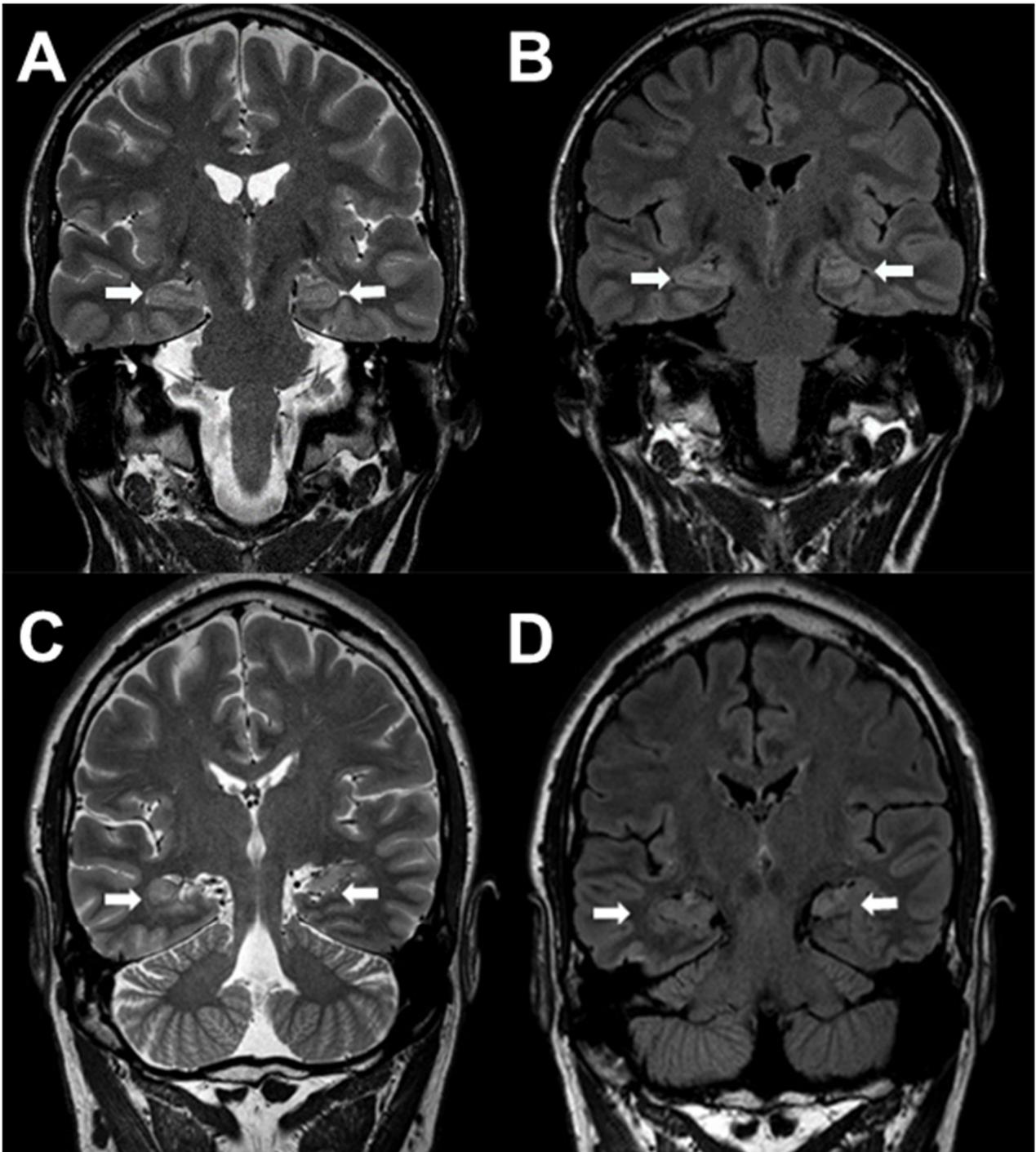


Abb. 4: konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE. Hippocampus (Pfeile) unauffällig (A;B) und pathologisch (C;D). Erhaltene Binnenstruktur, unauffällige Signalintensität, aber mit dezent vergrößertem Hippocampus (A; B). Beidseitig geschwollener, beidseitig stark hyperintenser und in seiner Binnenstruktur beidseitig verwuschener Hippocampus (C; D). Coronare T2 (A;C). Coronare FLAIR (B; D). (Uniklinikum Bonn).

3. Ergebnisse

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden in diesem Kapitel Hr. David-Alexis Khouri als Prüfer 1, Fr. Dr. med. Zeynep Bendella als Prüfer 2 und Hr. Dr. med. Leonhardt Schreiner als Prüfer 3 bezeichnet.

3.1 Alter und Geschlecht

Aufgrund der Antikörpertestergebnisse erhielten 58 Patienten (von 91, rund 64 %) die Diagnose einer definitiven LE (Antikörper positiv) und 33 Patienten (36 %) die einer möglichen LE (Antikörper negativ). In dieser Studie waren zum einen Frauen und Männer gleichhäufig von der Erkrankung betroffen (~ 1:1) und zum anderen betrug das mediane Erkrankungsalter 37 Jahre (Spannweite: 11-76 Jahre). Darüber hinaus waren die Geschlechter in den einzelnen Gruppen (definitive und mögliche LE) gleichmäßig verteilt. Das mediane Erkrankungsalter (Frauen und Männer) war bei Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern gegenüber Patienten mit einer möglichen LE insgesamt leicht erhöht (41:35 Jahre). Wenngleich das mediane Erkrankungsalter der Männer unabhängig der Diagnose bei rund 38 Jahren lag, erkrankten Frauen mit einer möglichen LE rund 14 Jahre früher als diejenigen mit einer definitiven LE (Tab. 4).

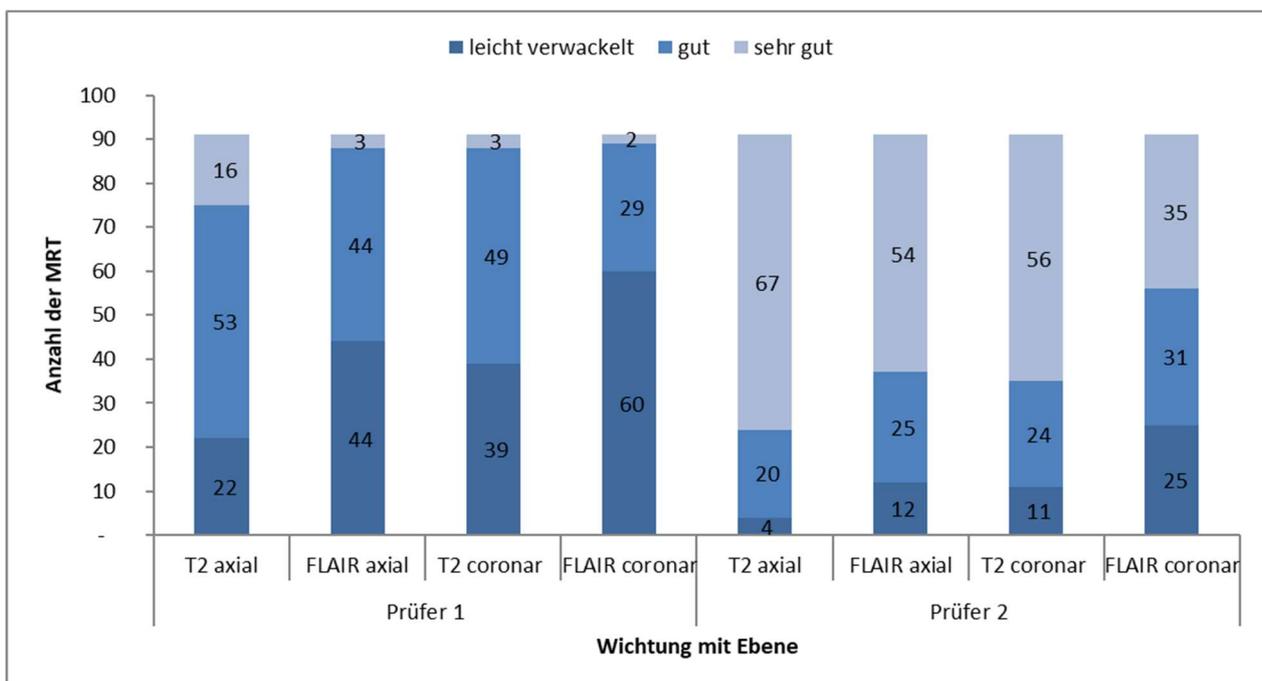
Tab. 4: Häufigkeitstabelle nach Geschlecht, Alter und Antikörperstatus

Skala	<i>N</i>	Min	Max	Median	\bar{X}	<i>SD</i>
Insgesamt	91	11	76	37	40	14
Geschlecht						
Mann	44	11	65	38	40	15
Frau	47	19	76	37	41	14
Antikörper						
positiv	58	11	72	41	41	14
negativ	33	15	76	35	39	15
Antikörper positiv						
Mann	26	11	64	37	40	15
Frau	32	19	72	44	43	13
Antikörper negativ						
Mann	18	15	65	39	40	14
Frau	15	20	76	30	37	15

3.2 Qualität und Seitenhäufigkeit

Die Qualitätsbeurteilung der MRT-Aufnahmen war abhängig vom jeweiligen Prüfer. Zudem waren die Aufnahmen in den axialen Ebenen insgesamt in geringerem Maße von Bewegungsartefakten betroffen als die Aufnahmen in den koronaren Ebenen. Während Prüfer 1 in rund 64 % der Fälle den axialen Sequenzen (T2 und FLAIR) eine mindestens gute bis sehr gute Bildqualität attestierte, urteilte Prüfer 2 in 91 % der Fälle in diesem Sinne. Im Gegensatz dazu wiesen die coronaren Aufnahmen jeweils in rund 46 % (Prüfer 1) und 80 % (Prüfer 2) der Fälle eine mindestens gute bis sehr gute Bildqualität auf. Tabelle 5 verdeutlicht die Verteilung der Qualitätseinschätzungen (absolute Zahlen, Prüfer 1 und 2).

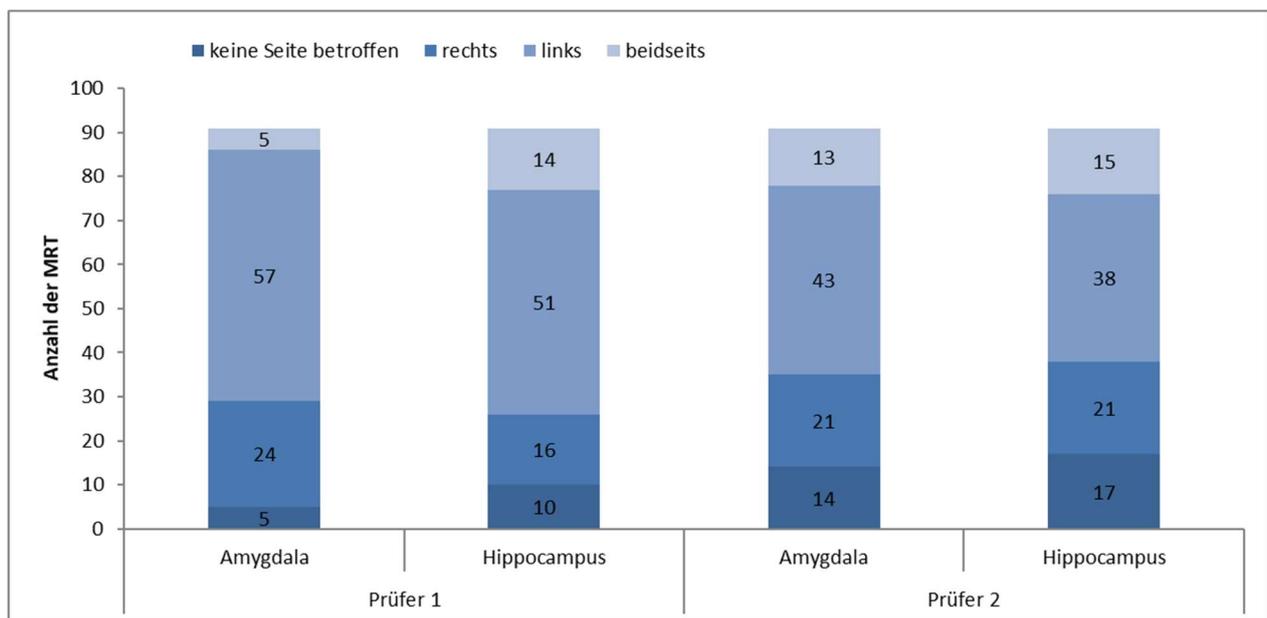
Tab. 5: Qualität der MRTs nach Prüfer (N=91 MRTs)



Während des Beurteilungsprozesses wurde(n) die von pathologischen Veränderungen betroffene(n) Seite(n) der Amygdala und des Hippocampus protokolliert (links/rechts/beidseits). Kam ein Prüfer zu der Einschätzung, dass keine pathologischen Veränderungen der Amygdala oder des Hippocampus vorlagen, wurde dies mit „keine Seite betroffen“ vermerkt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Seitenhäufigkeiten (absolute Zahlen, Prüfer 1 und 2). Eine unilaterale Beteiligung (links oder rechts) lag in

80 % (Ergebnis für die Amygdala, Prüfer 1 und 2 gemittelt) bzw. 69 % (Ergebnis für den Hippocampus, Prüfer 1 und 2 gemittelt) der Fälle vor und kam somit häufiger vor als eine bilaterale Beteiligung (5-15 % der Fälle). In rund 70 % (Ergebnis für die Amygdala und den Hippocampus, Prüfer 1 und 2 gemittelt) der Fälle war die linke Seite in den Aufnahmen mit unilateraler Beteiligung überdurchschnittlich häufig betroffen. In bis zu 17 % der Fälle (Amygdala und Hippocampus) waren die MRT-Aufnahmen unauffällig (keine Seite betroffen).

Tab. 6: Häufigkeiten der betroffenen Seiten nach Prüfer ($N=91$ MRTs)



3.3 Überprüfen der Hypothese

Um die im Kapitel 1.9. formulierte Nullhypothese zu verifizieren, wurde ein Chi-Quadrat-Test (X^2 -Test) der Unabhängigkeit durchgeführt. Wenn die erwartete Zeilenhäufigkeit kleiner als 5 oder das Patientenkollektiv (Prüfer 3, $N=19$ MRTs) kleiner als 20 Patienten betrug, wurde der exakte Test nach Fisher herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

3.3.1 X^2 -Test

In dieser Studie lagen die Parameter (Signalstärke/Volumen/Binnenstruktur) des Bewertungssystems (Tab. 3) ordinalskaliert und die Antikörper-Testergebnisse

(Antikörper positiv/negativ) nominalskaliert vor. Somit bot sich ein χ^2 -Test zur Unabhängigkeitsprüfung an, die für jeden Prüfer (Prüfer 1, 2 und 3) und für jede T2- und FLAIR-gewichtete Aufnahme in axialer und coronarer Ebene erfolgte (Tab. 8). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für den vorliegenden Datensatz ($N=91$ MRTs) kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern nachgewiesen werden konnte.

Anschließend wurde die IR für die Testergebnisse von Prüfer 1 und 2 ($N=91$ MRTs) bestimmt (Tab. 9, ordinalskaliertes Bewertungssystem, Prüfer $\frac{1}{2}$). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die mediane IR einen Wert von $\kappa^{\text{Prüfer1/2}} = 0,155$ annimmt.

3.3.2 Einflussgrößen

Nun wurde ein möglicher Einfluss der Berufserfahrung und des ordinalskalierten Bewertungssystems auf das Auswertungsergebnis weiterführend untersucht. Zwei Gruppen wurden zu Vergleichszwecken gebildet: die Gruppe der Prüfer mit kürzerer Berufserfahrung (bis zu 4-jähriger Berufserfahrung, Prüfer 1 und 2) und die Gruppe der Prüfer mit längerer Berufserfahrung (4- und 5-jährige Berufserfahrung, Prüfer 2 und 3).

3.3.2.1 Berufserfahrung

Die Berufserfahrung wurde als Einflussgröße ausgeschlossen, wenn (i) das initiale Ergebnis (Kapitel 3.3.1) anhand des exakten Tests nach Fisher (Prüfergruppe 2/3, $N=19$ MRTs) verifiziert werden konnte (Tab. 8, Prüfer 3) und (ii) $\kappa^{\text{Prüfer1/2}}$ und $\kappa^{\text{Prüfer2/3}}$ vergleichbare Werte annahmen (Tab. 9, ordinalskaliertes Bewertungssystem, Prüfer 2/3).

3.3.2.1.1 Anmerkungen

Prüfer 3 wertete 19 MRTs aus dem selektierten Patientenpool ($N=91$ MRTs) aus. Um $\kappa^{\text{Prüfer2/3}}$ zu bestimmen, wertete Prüfer 2 die gleichen 19 MRTs aus wie Prüfer 3.

3.3.2.1.2. Ergebnisse

Für den vorliegenden Datensatz wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern festgestellt (Tab. 8). Somit lässt sich die Nullhypothese nicht verwerfen. Die mediane IR war für alle drei Prüfer mit

$\kappa^{\text{Prüfer1/2}} = 0,155$ und $\kappa^{\text{Prüfer2/3}} = 0,135$ vergleichbar. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Berufserfahrung kein wesentlicher Beeinflussungsfaktor darstellt.

3.3.2.2 Bewertungssystem

Die ordinalskalierten Parameter des Bewertungssystems wurden zu Nominalskalen zusammengefasst. Fortan wurden nur noch visuell eindeutige Veränderungen als pathologisch eingestuft (Tab. 7).

Tab. 7: Überführung des ordinalskalierten Bewertungssystems in ein nominalskaliertes

MRT-Parameter	Skala		Amygdala Bedeutung	Skala		Hippocampus Bedeutung
	Ordinal	Nominal		Ordinal	Nominal	
Signalstärke	1+2	0*	nicht / dezent hyperintens	1+2	0*	nicht / dezent hyperintens
	3+4	1**	(stark) hyperintens	3+4	1**	hyperintens zentral / global
Volumen	1+2	0*	nicht / dezent geschwollen	2+3	0*	normal / dezent geschwollen
	3+4	1**	(massiv) geschwollen	1+4	1**	atroph / stark geschwollen
Binnenstruktur				1+2	0*	erhalten / dezent
				3+4	1**	verwaschen / vollständig aufgehoben

Anmerkungen. * Normales MRT. ** Pathologisch verändertes MRT.

Nachfolgend wurden zum einen erneute X^2 -Tests der Unabhängigkeit zwischen dem Antikörperstatus und den nun nominalskalierten MRT-Parametern durchgeführt. Dabei sollte ergründet werden, ob das initial erhaltene Ergebnis (Kapitel 3.3.1) durch die Nominalisierung des Bewertungssystems entscheidend verändert wurde (Tab. 10). Zum anderen wurde außerdem die IR (Tab.9, nominalskaliertes Bewertungssystem) bestimmt. Dadurch konnte der Fragen nachgegangen werden, ob und wie sich die Berufserfahrung in einem vereinfachten Bewertungsschema verändert.

3.3.2.2.1 Anmerkungen

Durch die Zusammenfassung der ordinalskalierten in nominalskalierte Kategorien entstand bei Prüfer 3 für die Binnenstruktur in T2-gewichteten coronaren Sequenzen und für die Signalstärke in T2- und FLAIR- gewichteten coronaren Sequenzen eine Konstante

(zum Beispiel nur 1 = normal). Hierdurch konnte weder $\kappa^{\text{Prüfer}2/3}$ bestimmt, noch der Exakte Test nach Fisher durchgeführt werden.

3.3.2.2 Ergebnisse

Trotz der Nominalskalierung des Bewertungssystems wurde für den vorliegenden Datensatz kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern festgestellt (Tab. 10). Als einziger Test verwarf die Signalstärke in den T2-gewichteten Aufnahmen in axialer Ebene (Prüfer 1: ordinalskaliert ($X^2(2) = 6,19$, $p = 0,045$); nominalskaliert: $X^2(1) = 5,621$, $p = 0,018$) im Hippocampus jedoch die Nullhypothese. In Anbetracht der Ergebnisse der Prüfer 2 und Prüfer 3 (jeweils $p > 0,05$) in der gleichen Kategorie (Signalstärke (Hippocampus)/T2) und der allgemeinen Tendenz der Ergebnisse ($p > 0,05$), handelt es sich um eine Ausnahme. Somit wurde die Nullhypothese angenommen.

Durch die Einführung einer Nominalskalierung verbesserte sich (i) die mediane IR zwischen den Prüfergruppen ($\kappa^{\text{Prüfer } 1/2}$ und $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3}$) und (ii) die Differenz (Δ) der medianen IR ($\Delta^{\text{IR,ordinal}}$ und $\Delta^{\text{IR,nominal}}$) zwischen den Bewertungssystemen nahm zu. Die Gruppe mit der geringeren Berufserfahrung erfuhr einen dezenten Anstieg ($\kappa^{\text{Prüfer } 1/2} = 0,155$ auf $\kappa^{\text{Prüfer } 1/2} = 0,23$) der IR im Vergleich zur Gruppe mit der längeren Berufserfahrung, die eine beinahe Verdreifachung der Werte erfuhr ($\kappa^{\text{Prüfer } 2/3} = 0,135$ auf $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3} = 0,34$). Zudem ist eine mehr als Verfünffachung der Differenz der IR zwischen dem ordinalskalierten ($\Delta^{\text{IR,ordinal}} = \kappa^{\text{Prüfer } 1/2} - \kappa^{\text{Prüfer } 2/3} = 0,02$) und dem nominalskalierten ($\Delta^{\text{IR,nominal}} = \kappa^{\text{Prüfer } 2/3} - \kappa^{\text{Prüfer } 1/2} = 0,11$) Bewertungssystem zu beobachten.

Tab. 8: Ergebnisse des X^2 -Test im ordinalskalierten Bewertungssystem

MRT-Parameter	Wichtung	Ordinales Bewertungssystem								
		Prüfer 1			Prüfer 2			Prüfer 3 ⁺		
		<i>df</i>	Fisher [*]	Signifikanz ^{**}	<i>df</i>	Fisher [*]	Signifikanz ^{**}	<i>df</i>	Fisher ¹	Signifikanz ^{**}
Amygdala										
Signalstärke	T2 axial	2	0,22	0,955	3	1,59	0,738	3	1,23	1,000
	FLAIR axial	2	0,43 ^a	0,808	3	3,02	0,385	3	1,82	0,845
	T2 coronar	2	1,93 ^a	0,381	3	2,61	0,479	3	0,96	0,805
	FLAIR coronar	3	0,50	0,955	3	4,13	0,259	3	1,10	1,000
Volumen										
Signalstärke	T2 axial	3	4,18	0,235	3	1,64	0,672	3	5,96	0,077
	FLAIR axial	2	0,23 ^a	0,891	3	1,46	0,730	3	5,08	0,138
	T2 coronar	3	4,31	0,235	3	1,45	0,716	3	0,65	1,000
	FLAIR coronar	3	2,28	0,528	3	1,58	0,661	2	0,74	1,000
Hippocampus										
Binnenstruktur	T2 axial	3	3,43	0,296	3	1,51	0,758	3	1,73	0,827
	FLAIR axial	2	2,07	0,351	3	2,03	0,585	3	1,89	0,762
	T2 coronar	3	3,87	0,246	3	1,98	0,609	1	0,05	1,000
	FLAIR coronar	3	3,24	0,315	3	2,55	0,469	2	0,89	1,000
Signalstärke	T2 axial	2	6,19 ^a	0,045	3	2,63	0,459	2	1,61	0,716
	FLAIR axial	2	3,121 ^a	0,210	3	3,05	0,388	2	1,87	0,520
	T2 coronar	3	1,60	0,762	3	2,45	0,492	1	1,13	0,386
	FLAIR coronar	3	0,77	0,908	3	4,32	0,222	1	1,13	0,386
Volumen	T2 axial	3	1,21	0,933	3	4,35	0,218	2	1,92	0,451
	FLAIR axial	3	2,20	0,649	3	5,25	0,153	2	1,11	1,000
	T2 coronar	3	0,77	0,942	3	5,57	0,128	1	0,28	1,000
	FLAIR coronar	3	2,38	0,495	3	5,25	0,153	1	0,60	1,000

Anmerkungen. Prüfer 1 und 2, $N=91$ MRT. ⁺Prüfer 3, $N= 19$ MRT. *df*=Freiheitsgrade.

* Test nach Fisher (Zellhäufigkeit < 5).

** zweiseitig

^a χ^2 -Test (Zeilenhäufigkeit > 5).

¹ Test nach Fisher (Patientenkollektiv < 20).

Tab. 9: Ergebnisse der IR (κ nach Cohen) nach Prüfergruppe und Bewertungssystem

MRT-Parameter	Wichtung	Bewertungssystem			
		Ordinalskaliert		Nominalskaliert	
		Prüfer 1/2	Prüfer 2/3 [*]	Prüfer 1/2	Prüfer 2/3 [*]
Amygdala					
Signalstärke	T2 axial	-0,08	-0,10	0,04	0,30
	FLAIR axial	0,13	0,08	0,25	0,36
	T2 coronar	0,05	0,28	0,21	0,36
	FLAIR coronar	0,14	0,32	0,38	0,58
	Median	0,09	0,18	0,23	0,36
Volumen	T2 axial	0,20	0,24	0,41	0,66
	FLAIR axial	0,05	0,21	0,15	0,49
	T2 coronar	0,26	0,06	0,43	0,12
	FLAIR coronar	0,18	0,02	0,36	0,19
	Median	0,19	0,135	0,385	0,34
Hippocampus					
Binnenstruktur	T2 axial	0,03	-0,08	0,16	0,28
	FLAIR axial	0,06	0,11	0,04	0,58
	T2 coronar	0,08	0,10	0,33	^a
	FLAIR coronar	0,05	0,08	0,24	0,34
	Median	0,055	0,09	0,20	0,34
Signalstärke	T2 axial	0,10	-0,18	0,25	-0,20
	FLAIR axial	0,17	-0,28	0,25	0,07
	T2 coronar	0,16	-0,02	0,13	^a
	FLAIR coronar	0,15	-0,11	0,25	^a
	Median	0,155	-0,145	0,25	-0,065
Volumen	T2 axial	0,04	0,24	0,12	-0,48
	FLAIR axial	0,20	0,21	0,24	-0,61
	T2 coronar	0,21	0,06	0,17	0,04
	FLAIR coronar	0,12	0,31	0,20	-0,07
	Median	0,16	0,225	0,185	-0,275
Insgesamt	Median	0,155	0,135	0,23	0,34

Anmerkungen. Prüfer 1/2, $N = 91$ MRT. ^{*} Prüfer 2/3, $N = 19$ MRT.

^a Keine Statistik zu berechnen, da MRT-Parameter eine Konstante ist.

Tab. 10: Ergebnisse des X^2 - Test im nominalskalierten Bewertungssystem

		Nominalskaliertes Bewertungssystem								
MRT-Parameter	Wichtung	Prüfer 1			Prüfer 2			Prüfer 3 ⁺		
		df	X^2	Signifikanz [*]	df	X^2	Signifikanz [*]	df	Fischer ¹	Signifikanz [*]
Amygdala										
Signalstärke	T2 axial	1	0,198 ^a	0,763	1	0,003	0,955	1	0,608	0,603
	FLAIR axial	1	0,040	0,842	1	0,009	0,923	1	0,305	1,000
	T2 coronar	1	1,832	0,176	1	0,091	0,763	1	0,305	1,000
	FLAIR coronar	1	0,174	0,677	1	0,047	0,828	1	0,130	1,000
Volumen	T2 axial	1	0,091	0,763	1	1,201	0,273	1	1,466	0,272
	FLAIR axial	1	0,219	0,639	1	1,105	0,293	1	1,466	0,272
	T2 coronar	1	0,010	0,920	1	0,599	0,439	1	0,281	1,000
	FLAIR coronar	1	0,003	0,954	1	0,795	0,372	1	0,596	1,000
Hippocampus										
Binnenstruktur	T2 axial	1	0,230 ^a	1,000	1	1,197	0,274	1	0,005	1,000
	FLAIR axial	1	1,777 ^a	0,363	1	1,449	0,229	1	0,130	1,000
	T2 coronar	1	3,121	0,077	1	0,752	0,386	1	^b	
	FLAIR coronar	1	0,452	0,501	1	1,892	0,169	1	0,323	0,530
Signalstärke	T2 axial	1	5,621	0,018	1	1,060	0,303	1	0,005	1,000
	FLAIR axial	1	3,121	0,077	1	1,540	0,215	1	0,048	1,000
	T2 coronar	1	1,286 ^a	0,318	1	0,513	0,474	1	^b	
	FLAIR coronar	1	0,219	0,639	1	2,054	0,152	1	^b	
Volumen	T2 axial	1	0,083	0,773	1	1,054	0,305	1	0,608	0,603
	FLAIR axial	1	0,108	0,742	1	1,054	0,305	1	0,101	1,000
	T2 coronar	1	0,067	0,796	1	1,054	0,305	1	0,281	1,000
	FLAIR coronar	1	1,141 ^a	0,362	1	1,054	0,305	1	0,596	1,000

Anmerkungen. Prüfer 1 und 2, $N = 91$ MRT. ⁺ Prüfer 3, $N = 19$ MRT. df = Freiheitsgrade, $X^2 = Chi^2$ -Wert .

^{*} zweiseitig

^a Exakter Test nach Fisher (Zellhäufigkeit < 5)

^b Keine Statistik zu berechnen, da MRT-Parameter eine Konstante ist

¹ Exakter Test nach Fisher ($N < 20$ Patienten)

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Studie untersucht die Rolle der konventionellen MRT in der LE-Diagnostik. Anhand der Antikörpertestergebnisse wurde zwischen einer wahrscheinlichen (Antikörper positiv) und einer möglichen (Antikörper negativ) LE unterschieden. Jedoch sollte ein fehlender Antikörpernachweis nicht synonym mit nicht vorhandenem Antikörper verstanden werden. Seit der Entdeckung der autoimmunen Encephalitis im Jahre 2005 wurden jährlich 1-2 neue Autoantikörper beschrieben (Leypoldt et al, 2015). Dem entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit einer möglichen LE zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannte Antikörper gegen Oberflächenantigene besitzen (Bien et al, 2012 b; Leypoldt et al, 2015). In diesem Kontext wäre eine Beeinflussung der Ergebnisse der statistischen Tests denkbar.

Die LE betrifft vorwiegend temporomesiale Strukturen (hauptsächlich Hippocampus und Amygdala). Die Erkrankung kann zusätzlich antikörper-spezifisch extralimbische Hirnregionen betreffen: so zum Beispiel die Basalganglien bei LGI1-Encephalitiden (Irani et al, 2011; Heine et al, 2015; Pantone et al, 2013) oder das Cerebellum bei NMDAR-Encephalitis (Heine et al, 2015; Vitaliani et al, 2005). Da die LE in der konventionellen MRT häufig unauffällig oder grenzwertig positiv (Dalmau et al, 2007; Dalmau et al, 2008; Heine et al, 2015) (Kapitel 1.7) erscheint, könnte eine holoencephale oder zumindest eine Beurteilung der prominentesten extralimbischen Hirnregionen zusätzliche gruppenspezifische Hinweise auf eine LE liefern. Zum einen sind die extralimbischen Areale nicht immer betroffen, zum anderen sind je nach Antikörper zahlreiche unterschiedliche extralimbische Areale betroffen. Somit wäre eine akribische Auswertung mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, der mit einem Mehraufwand an statistischen Test einhergehen würden. Letztendlich ist es fraglich, ob dabei die Aussagekraft der Studie gesteigert werden könnte.

MRTs von LE-Patienten wurden nach einer möglichst großen zeitlichen Nähe zur Antikörpertestung selektiert. Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass es dem therapeutischen Erfolg geschuldet ist, dass die LE in der konventionellen MRT in

dieser Studie häufig unauffällig erscheint. Dieser Zusammenhang könnten nachfolgende Studien berücksichtigen, in dem sie Patienten nach ihrem Krankheitsstadium einteilen: Neben einer Gruppe vor Therapiebeginn, sollte nach Therapiebeginn ein Cut-off (12 Monaten zum Beispiel, Ernst et al, 2019) bestimmt und ein Gruppenvergleich angestrebt werden. Hierbei könnte der Einfluss der Therapie auf die Auswertungsergebnisse im Verlauf der Erkrankung bemessen werden. Des Weiteren wird die LE je nach Antikörper unterschiedlich therapiert: Während bei den paraneoplastischen Formen eine Tumorsuche und -entfernung bei Nachweis onkoneuronaler Antikörper diagnostisch und therapeutisch ist (Dalmau et Rosenfeld, 2014), sprechen Patienten im Falle der autoimmunen LE meist auf eine immunsuppressive Therapie an (Dalmau et Graus, 2018). Somit bietet sich zum Beispiel eine Unterteilung nach Antikörpern gegen intrazelluläre und Oberflächen-Antigenen an.

Zu guter Letzt wird die diagnostische Wertigkeit der angewandten visuellen Auswertungsmethode untersucht. Aufgrund ihres subjektiven Charakters ist lediglich ein ordinal- oder nominalskaliertes Bewertungsschemata möglich. Somit kommt der nicht-parametrische χ^2 -Test zur Unabhängigkeitsprüfung in Frage. Alternativ könnte statt eines ordinalskalierten ein nominalskaliertes Bewertungsschemas Anwendung finden. Mittels einer Mehrheitsentscheidung (z.B. Prüfer 1: LE; Prüfer 2: gesund; Prüfer 3: LE; finales Ergebnis: LE) könnte eine stärkere Vereinheitlichung der Ergebnisse zu einer stärkeren, aber eingeschränkten Aussagekraft (LE/gesund) führen. Da die diagnostische Wertigkeit der Auswertungsmethode untersucht wird, ist der Vergleich der erzielten Ergebnisse anhand eines ordinalskalierten und eines nominalskalierten Bewertungsschemas notwendig.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

91 Patienten zwischen 11 und 76 Jahren wurden untersucht, die ein medianes Erkrankungsalter von 37 Jahren aufwiesen. Männer und Frauen waren außerdem gleichhäufig von der Erkrankung betroffen (~1:1). In der Literatur unterscheiden sich die Antikörper-assoziierten Encephalitiden diesbezüglich sehr stark (Kapitel 1.6): Während die LGI1-assoziierten Encephalitiden zum Beispiel doppelt so häufig Männer betreffen (Irani et al, 2010 b; Lai et al, 2010; Leypoldt et al, 2015), beschreiben Studien zur NMDAR-

Encephalitis eine hohe Beteiligung von Frauen vor dem 45. Lebensjahr (4:1). Mit steigendem Alter gleichen sich die Geschlechter jedoch einander an. Einerseits sind von NMDAR-Encephalitiden hauptsächlich junge Erwachsene (Median: 21 Jahre) betroffen (Dalmau et al, 2018; Titulaer et al, 2013). Andererseits liegt das Erkrankungsalter bei GAD65-assoziierte Encephalitiden wiederum bei 39,5 Jahren (Gagnon et Savard, 2016). Diese Diskrepanz ist dadurch zu erklären, dass Patienten in der vorliegenden Studie nicht nach den nachgewiesenen Antikörpern, sondern anhand der gestellten Diagnose selektiert wurden.

In der Literatur wird weiterhin beschrieben, dass die LE bildgebend häufig unauffällig erscheint. Im Falle der NMDAR-Encephalitis zum Beispiel trifft dies in zwei Drittel der Fälle zu (Dalmau et al, 2007; Dalmau et al, 2008; da Rocha et al, 2015). Diese Tatsache konnte in dieser Studie in bis zu 17 % der ausgewerteten MRTs verifiziert werden (Tab.6). In bis zu 80 % der Fälle überwog eine unilaterale (links häufiger als rechts) gegenüber einer bilateralen Beteiligung (bis zu rund 15 % der Fälle). Einerseits ist das komplexe Bewertungsschema (ordinalskaliert) anzuführen. Durch die dezente Abstufung sind grenzwertige Entscheidungen tendenziell eher als pathologisch eingestuft worden (z.B. dezente Schwellung beim Volumen). Die Prüfer hätten sich somit überproportional häufig für eine bzw. beide Seiten entschieden. Dieser Sachverhalt zeigt deutlich, dass die visuelle Auswertungsmethode anfällig für Interpretationen ist. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der Studie Antikörper-negative Patienten nicht doch tatsächlich unbekannte Antikörper aufweisen (Bien et al, 2012 b).

Die vorliegende Studie kam zu dem Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen den MR-Parametern und dem Antikörperstatus (positiv/negativ) besteht. Anhand der visuellen Auswertungsmethode kann demnach keine signifikante Unterscheidung zwischen einer wahrscheinlichen und einer möglichen LE in der konventionellen MRT getroffen werden. Schievelkamp et al (2019) kam außerdem zu dem Ergebnis, dass sich eine Unterscheidung zwischen gesunden und LE-Patienten in der konventionellen MRT mittels der gleichen Methode schwierig gestaltet ($\kappa=0,25$ für das Vorliegen einer LE). Offen bleibt, ob eine steigende Berufserfahrung und/oder der Anwendung eines einfachen (normal/LE) bzw. komplexen (Abstufung 1,2,3,4) Auswertungsschema zu einer genaueren Einschätzung der SI, des Volumens bzw. der Binnenstruktur im Falle der LE führt.

Um eine Aussage machen zu können, wurde zum einen die IR als Übereinstimmungsmaß zwischen zwei Prüfern herangezogen und zum anderen wurde das initial ordinalskalierte Bewertungssystem in ein nominaleskaliertes überführt. Die ermittelte IR der Prüfer fiel im ordinalskalierten Bewertungssystem insgesamt vergleichbar niedrig aus ($\kappa^{\text{Prüfer } 1/2, \text{ ordinal}} = 0,155$ und $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3, \text{ ordinal}} = 0,135$). Die niedrige IR lässt sich zum Teil mit der in der Literatur beschriebenen häufig unauffälligen bis grenzwertig und selten eindeutig positiven MRTs erklären (Kapitel 1.7). Durch die Einführung einer Nominalskalierung verbesserten sich (i) die medianen IR zwischen den Prüfergruppen ($\kappa^{\text{Prüfer } 1/2}$ und $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3}$) und (ii) die Differenz der medianen IR ($\Delta^{\text{IR, ordinal}}$ und $\Delta^{\text{IR; nominal}}$) zwischen den Bewertungssystemen nahm zu. (i) Die Gruppe mit der kürzeren Berufserfahrung erfuhr einen dezenten Anstieg ($\kappa^{\text{Prüfer } 1/2} = 0,155$ auf $\kappa^{\text{Prüfer } 1/2} = 0,23$) der IR im Vergleich zur beinahe Verdreifachung der IR der Gruppe mit der längeren Berufserfahrung ($\kappa^{\text{Prüfer } 2/3} = 0,135$ auf $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3} = 0,34$). (ii) Zudem war eine mehr als Verfünffachung der Differenz der IR zwischen dem ordinalskalierten ($\Delta^{\text{IR, ordinal}} = 0,02$) und dem nominaleskalierten ($\Delta^{\text{IR; nominal}} = 0,11$) Bewertungssystem zu beobachten. Diese schlagartige Verbesserung der IR der Prüfergruppe 2/3 lässt sich sicherlich durch (i) die geringe Probengröße ($N=19$ MRTs) erklären und dadurch, dass (ii) durch die Nominalisierung Konstanten entstanden sind, die eine statistische Berechnung verhindert haben (Tab. 9 und 10). Diese Verbesserungen des $\kappa^{\text{Prüfer } 2/3}$ sollten daher kritisch gesehen werden.

Das Studiendesign ermöglicht zwar den Zusammenhang zwischen Antikörperstatus und MR-Parametern zu beleuchten, kann jedoch die Frage nach dem Einfluss der Berufserfahrung auf die Auswertungsergebnisse nur im Ansatz nachgehen. Um diesbezüglich zu einer signifikanten Aussage zu kommen, müsste das Studiendesign angepasst werden. Zum einen müssten die Ergebnisse mehrerer Dutzend Prüfer mit unterschiedlich langer Berufserfahrung einfließen. Zum anderen müssten weitere Faktoren wie der Einfluss der Therapie oder des Krankheitsstadium auf die Ergebnisse ausgeschlossen bzw. minimiert werden. In dieser Studie werden die Ergebnisse dreier Prüfer mit 0,4 und 5 Jahren Berufserfahrung betrachtet. Die Ergebnisse der Gruppen mit kürzerer (0 und 4 Jahre) und längerer (4 und 5 Jahre) Berufserfahrung wurden miteinander verglichen. Da drei Prüfer an der Studie mitwirkten, kam Prüfer 2 als Vergleichsstandard in beiden Gruppen vor. In der Tat besitzt Prüfer 2 4 Jahre Berufserfahrung und hat außerdem 91 MRTs ausgewertet. Zu Vergleichszwecken wurden

die Ergebnisse von Prüfer 3 ($N=19$ MRTs) herangezogen. Ausschlaggebend ist jedoch, dass die Differenz an Berufserfahrung zwischen Prüfer 1 und 3 groß genug ist, um einen vorsichtigen Vergleich anzustreben.

Um die sich herauskristallisierende Tendenz zu bestätigen, kann eine vergleichbare Studie (Schievelkamp et al, 2019) mit den Ergebnissen zweier Neuroradiologen aus Bonn mit jeweils 8 und 15 Jahren Berufserfahrung herangezogen werden (Tab.11). Jedoch muss dieser Vergleich mit Vorsicht genossen werden. Zum einen wurden jeweils eine unterschiedliche Anzahl an MRTs ausgewertet (91 bzw. 19 bzw. 59 MRTs). Auch sind in der hinzugezogenen Studie (Schievelkamp et al, 2019) MRTs von 20 gesunden Probanden in die Auswertung eingeflossen, wohingegen die vorliegende Studie MRTs von Patienten mit einer möglichen und wahrscheinlichen LE betrachtet. Zum anderen wendeten die Neuroradiologen in der Schievelkamp et al-Studie ein nominalskaliertes Bewertungsschema (gesund/pathologisch) an. In der vorliegenden Studie wurden die MRTs initial anhand eines vierstufigen ordinalskalierten Bewertungsschemas ausgewertet. Erst im Nachhinein wurde eine Zusammenführung der Kategorien in ein nominalskaliertes Bewertungsschema durchgeführt. Hierdurch könnten die IR je nach gewähltem Cut-off (s. Tab.7) stark variieren. Der Cut-off wurde in unserer Studie so gewählt, dass ein möglichst starker Unterschied zwischen den Kategorien „unauffällig bzw. pathologisch verändert“ entstand, um sich einer initialen gewählten nominalen Auswertung anzugleichen. Schließlich wurde in dieser Studie eine Atrophie des Hippocampus als pathologisch verändert angesehen. In der Schievelkamp et al-Studie wurden nur vorhandene Schwellungen betrachtet.

Vor diesem Hintergrund lässt sich dennoch mit Vorsicht eine Tendenz erkennen: Ein berufserfahrener Radiologe scheint eine Hyperintensität bzw. eine ausgewaschene Binnenstruktur besser einschätzen zu können als ein unerfahrener. Bei der Einschätzung des Volumens spielt sie hingegen am wenigsten eine Rolle. Insgesamt scheint das Volumen des Hippocampus am schwierigsten einzuschätzen zu sein.

Tab. 11: IR im Vergleich

MR-Parameter	Struktur	Cohen's Kappa		
		Studie		Schievelkamp et al, 2019***
		Prüfer 1/2*	Prüfer 2/3**	
Volumenzunahme	Amygdala	0,385	0,34	0,4
	Hippocampus	0,185 ^a	(-)0,275 ^a	0,19
Hyperintensität	Amygdala	0,23	0,36	0,43
	Hippocampus	0,25	(-)0,065 ^b	0,37
ausgewaschene Binnenstruktur	Hippocampus	0,2	0,34 ^b	0,36

Anmerkungen. * N=91 MRT. ** N=19 MRT. *** N=59 MRT.

* und ** V.a. LE: Antikörper positiv vs. Antikörper negativ. *** LE: Antikörper positiv vs. gesunde Kontrolle

Berufserfahrung: Prüfer 1, keine. Prüfer 2, 4 Jahre. Prüfer 3, 5 Jahre. Schievelkamp et al, 2019, 8 bzw. 15 Jahre.

^a Atrophie und massive Schwellung sind in Cohen's Kappa miteingeflossen

^b für T2 coronar und/bzw. FLAIR coronar keine Statistik zu berechnen, da MR-Parameter eine Konstante ist

In Anbetracht der Studienergebnisse ist die konventionelle MRT nicht geeignet eine LE bildmorphologisch sicher zu diagnostizieren. Ein berufserfahrener Radiologe kommt zwar zu einer etwas besseren Einschätzung der Hyperintensität und der Binnenstruktur des Hippocampus als ein unerfahrener. Insgesamt bleibt die IR dennoch recht schwach. In diesem Zusammenhang können bei einer unauffälligen konventionellen MR-Aufnahme zusätzliche MR-Techniken ins Spiel kommen, um weitere Informationen über die Erkrankung zu gewinnen. Die DTI wird zur Detektion demyelinisierender bzw. axonaler Schäden der weißen Substanz eingesetzt (Finke et al, 2013). Im Falle der NMDAR-Encephalitis konnten DTI-MR-Untersuchungen diffuse Läsionen der weißen Substanz trotz unauffälliger konventioneller MRT nachweisen (Finke et al, 2013). Mittels der konventionellen MRT und DTI-MR-Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass es sich im Gegensatz zur GAD-LE (diffuse, holoencephale Läsionen der weißen Substanz) bei der VGKC-LE um eine lokalisierte Entzündung der grauen Substanz handelt, ohne Läsionen der weißen Substanz (Wagner et al, 2016). Die fMRT gibt Auskunft über die Konnektivität abgelegener Hirnregionen geben (Zhang et al, 2010, zitiert nach Finke et al, 2013) und somit wichtige Informationen über die Pathophysiologie der Erkrankung, auch wenn die konventionelle MRT unauffällig erscheint (Buckner et al, 2008, zitiert nach Finke et al, 2013). Mithilfe der fMRT konnte bei Patienten mit NMDAR-Encephalitis die abnehmende Gedächtnisleistung mit einer verringerten bilateralen funktionellen Aktivität des Hippocampus mit dem anterioren DMN korreliert werden (Finke

et al, 2013). Die VBM ist eine weitere MR-Technik, die Auskunft über morphologische Veränderungen der grauen Substanz geben kann. Im Zusammenhang mit der NMDAR-Encephalitis konnte sie jedoch keine signifikanten gruppenspezifischen (NMDAR vs. gesunde Probanden) Veränderungen in der Morphologie und dem Volumen des Hippocampus nachweisen (Finke et al, 2013). Neben der Kombination mit anderen MR-Techniken können auch spezielle MR-Zeichen Hinweise auf die Antikörperklasse geben. So beschrieb Urbach et al (2015) eine supratentorielle Trübung der weißen Substanz in T2-gewichteten Aufnahmen, die VGKC-LE spezifisch ist.

Neuere Forschungsansätze konzentrieren sich darauf, nach objektiven, reproduzierbaren und standardisierten Auswertungskriterien zu suchen. Eine Studie (Schievelkamp et al, 2019) untersuchte die Rolle der quantitativen Relaxationszeit T2 (qT2) als diagnostischen prädiktiven Marker einer LE. Dem ging die Überlegung voraus, dass je länger qT2 ist und je höher die Protonendichte, desto stärker sollte auch die Signalintensität in T2- und FLAIR gewichteten MR-Aufnahmen sein. Beeinflusst wird die Signalintensität in FLAIR und T2-gewichteten Aufnahmen durch Inhomogenitäten im Magnetfeld (Bewegungsartefakte...) und im Spulenprofil (coil profil). Die qT2 bleibt hingegen unverändert. Der Einfluss einer antiinflammatorischen Therapie spielt zudem auch eine Rolle: Dexamethason verändert die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und könnte dadurch die Protonendichte durch Verlust von Gewebeflüssigkeit verringern (Kotsarini et al, 2010, zitiert nach Schievelkamp et al, 2019). Letztendlich würde es zu einer Verringerung der Signalintensität führen. Vor diesem Hintergrund ist die Messung der qT2 eine objektive Methode, die leicht in die Routinediagnostik integriert werden kann. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte konnten auch signifikante erhöhte qT2-Zeiten in LE-verdächtigen Epilepsiepatienten gemessen werden. Hingegen konnte anhand der qT2-Zeiten keine Unterscheidung zwischen Patienten mit einer wahrscheinlichen und einer möglichen LE getroffen werden. Es bedarf weiterer Studien, um zu untersuchen, ob sich die qT2 in LE-Differenzialdiagnosen signifikant von LE-Patienten bzw. gesunden Probanden unterscheiden. Vor diesem Hintergrund ist fraglich, ob die qT2 ein diagnostischer Parameter der LE sein kann (Schievelkamp et al, 2019).

Mithilfe von modernen Mapping-Techniken (Diffusions-MRT; fMRT) werden Informationen über anatomische Trakte und der funktionellen Konnektivität unterschiedlicher Hirnareale

gewonnen (Rubinov et Sporns, 2010). Als „Complex network analysis“ wird eine multidisziplinäre Herangehensweise bezeichnet, die diese komplexen Hirnnetzwerke mithilfe einer geringen Anzahl an neurobiologischen Messungen modelliert (Sporns et Zwi, 2004; Achard et al, 2006; Bassett et al, 2006; He et al, 2007; Hagmann et al, 2008, zitiert nach Rubinov et Sporns, 2010). Ein Vorteil dieser Methode liegt darin, dass anatomische und funktionelle Konnektivitäten gleichzeitig erfasst werden, so dass strukturelle und funktionelle Zusammenhänge besser untersucht werden können (Zhou et al, 2006; Honey et al, 2007,2009, zitiert nach Rubinov et Sporns, 2010). Des Weiteren können Vergleiche zwischen strukturellen und funktionellen Netzwerktopologien in Population dazu beitragen, angenommene Konnektivitätsdefekte in neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen darzustellen (Stam et al, 2007,2009; Bassett et al, 2008; Leidstedt et al, 2009; Ponten et al, 2009; Wang et al, 2009, zitiert nach Rubinov et Sporns, 2010). Mittels eines Netzwerkmodells der strukturellen Konnektivität konnte Bauer et al (2020) einen Zusammenhang zwischen in silico Messungen der Netzwerktopologie und klinisch erprobten Techniken (v.a. in Bezug zur LE) wie der mesiotemporalen Volumetrie und der Testung der Gedächtnisleistung finden. Nichtsdestotrotz ist diese Methode zu zeitaufwendig für einen Einsatz in der LE-Routinediagnostik. Des Weiteren mangelt es an Wissen über die betroffenen biologischen Tiefenstrukturen bei Veränderungen der Netzwerktopologie. Nachfolgende Studien müssten dies weiter untersuchen (Bauer et al, 2020).

Die temporomesiale Volumetrie ist ein klinisch anerkannter Marker zur Diagnose und Verlaufsuntersuchung autoimmuner LE (Ernst et al, 2019; Wagner et al, 2015). Ernst et al (2019) konnte zeigen, dass temporomesiale Volumenänderungen (i) im Frühstadium der antikörper-assoziierten LE am prominentesten sind und (ii) primär in der klinisch betroffenen Hemisphäre (anhand von EEG-Untersuchungen festgelegt) anzutreffen sind. (iii) Hippocampale Volumenänderungen sind antikörper-spezifisch für GAD- (CA1 und Hippocampus-Amygdala-Transitionszone), VGKC- (Hippocampus-Amygdala-Transitionszone und Parasubiculum) und LGI1-LE und könnten zur (iv) Unterscheidung zwischen GAD und LGI1 (mittels eines decision tree classifier) eingesetzt werden. Die automatische temporomesiale Volumetrie zeichnet sich durch eine gute und zeitsparende Durchführbarkeit ohne zusätzliche Untersuchungen oder spezieller MR-Aufnahmen aus. Des Weiteren könnte sie die diagnostische Sensitivität der MRT in Bezug auf die LE

erhöhen. Eine frühzeitige Erkennung einer Volumenzunahme der Amygdala und/oder des Hippocampus könnte dazu beitragen (besonders in Antikörper-negativen Fällen), den Verdacht auf eine LE frühzeitig zu äußern und eine schnelle Antikörpertestung und im Zuge dessen einen früheren Einsatz einer antiinflammatorischen Therapie zu veranlassen (Wagner et al, 2015).

5. Zusammenfassung

Obwohl die LE in den 1960er Jahren beschrieben und ihre Assoziation mit Tumoren entdeckt wurde (Brierley et al, 1960; Corsellis et al, 1968), dauerte es bis in die 1980er Jahre, um die ersten onkoneuronalen Antikörper (u.a. Anti-Hu, Anti-Ma2/Ta, anti-CV2/CRMP5) nachzuweisen, die intrazelluläre Antigene zum Ziel nahmen (Antoine et al, 1993; Dalmau et al, 1999; Graus et al, 1985; Graus et al, 1986). Ab 2005 (Ances et al, 2005; Leypoldt et al, 2015) veränderte sich das Verständnis der Erkrankung grundlegend. Mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Oberflächenrezeptoren, Ionenkanälen oder Antigenstrukturen im Synaptischen Spalt ohne zwingende paraneoplastische Ursache (Dalmau et Graus, 2018) wurde das Feld der autoimmunen Encephalitiden begründet. Diese neuen Erkenntnisse brachten eine therapeutische Konsequenz mit sich. Während bei den paraneoplastischen Formen eine Tumorsuche und -entfernung bei Nachweis onkoneuronaler Antikörper diagnostisch und therapeutisch war (Dalmau et Rosenfeld, 2014), sprachen Patienten im Falle der autoimmunen LE meist auf eine immunsuppressive Therapie an (Dalmau et Graus, 2018).

Die konventionelle MRT nimmt in der LE-Diagnostik eine zentrale Rolle ein. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss zu untersuchen, den eine steigende Berufserfahrung und eine akribische visuell-qualitative Auswertungsmethode auf die Beurteilungsergebnisse hat. Dieser Untersuchung lagen radiologische und neuropathologische Daten (2013 bis 2017) von 91 Patienten aus dem Universitätsklinikum Bonn vor, die das klinische Bild einer LE zeigten. Die vorliegenden MRTs wurden von drei unterschiedlichen Personen (Doktorand, Assistenzärztin, Radiologe) unabhängig voneinander mittels visuell-qualitativer Beurteilungskriterien ausgewertet. Neben der Signalstärke und dem Volumen (Amygdala und Hippocampus) wurden ebenfalls die Binnenstruktur des Hippocampus in den T2- und FLAIR-gewichteten Aufnahmen (axiale und coronare Ebene) beurteilt. Die Ergebnisse der Antikörpertestungen wurden zuletzt zu statistischen Auswertungszwecken herangezogen, um zwischen einer definitiven (Antikörper positiv) und einer möglichen LE (Antikörper negativ) zu unterscheiden. Ein X^2 -Test der Unabhängigkeit zwischen dem Antikörperstatus und den MRT-Parametern bestätigte die Unabhängigkeit der einzelnen Variablen. Weder die Berufserfahrung, noch eine akribische Auswertung der vorliegenden MRTs konnten das Ergebnis beeinflussen. Somit legen die gewonnenen Ergebnisse

nahe, dass die konventionelle MRT nicht die Methode der Wahl ist, um eine LE zuverlässig zu diagnostizieren.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE.
Amygdala, axiale T2/FLAIR 42
- Abb. 2:** konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE.
Amygdala, coronare T2/FLAIR 43
- Abb. 3:** konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE
Hippocampus, axiale T2/FLAIR 45
- Abb. 4:** konventionelle MRT ohne KM im Vergleich bei Patienten mit V.a. LE.
Hippocampus, coronare T2/FLAIR 46

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Selektionskriterien der Volltextrecherche in der Radiologischen Datenbank	39
Tab. 2: Zusammenfassung der Einschlusskriterien	40
Tab. 3: Ordinalskaliertes Bewertungssystem	44
Tab. 4: Häufigkeitstabelle nach Geschlecht, Alter und Antikörperstatus	47
Tab. 5: Qualität der MRTs nach Prüfer (N=91 MRTs)	48
Tab. 6: Häufigkeiten der betroffenen Seiten nach Prüfer (N=91 MRTs)	49
Tab. 7: Überführung des ordinalskalierten Bewertungssystems in ein nominalskaliertes	51
Tab. 8: Ergebnisse des X^2 -Test im ordinalskalierten Bewertungssystem	53
Tab. 9: Ergebnisse der IR (κ nach Cohen) nach Prüfergruppe und Bewertungssystem	54
Tab. 10: Ergebnisse des X^2 - Test im nominalskalierten Bewertungssystem	55
Tab. 11: IR im Vergleich	61

8. Literaturverzeichnis

Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005. 128: 1764–1777

Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci*. 2006. 26: 63–72

Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*. 2011. 76: 1355–1357

Antoine J-C, Honnorat J, Camdessanch J-P, Magistris M, Absi L, Mosnier J-F, Petiot P, Kopp N, Michel D. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001. 49: 214–221

Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, Koenig F, Aguera M, Belin MF, Michel D. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993. 117: 215–223

Antoine J-C, Camdessanché J-P. Paraneoplastic neuropathies. *Current opinion in neurology*. 2017. 30: 513–520

Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, Lancaster E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology*. 2016. 87: 759–765

Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Current opinion in neurology*. 2014. 27: 361–368

Aszkanazy CL, Tom MI, Zeldowicz LR. Encephalitis presumably of viral origin, associated with massive necrosis of the temporal lobe. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1958. 17: 565–570

Barber PA, Anderson NE, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K⁺ channel antibodies. *Neurology*. 2000. 54: 771–772

Baringer JR. Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurologic clinics*. 2008. 26: 657-674

Bartsch T. *The clinical neurobiology of the hippocampus*. Oxford: Oxford Univ. Press. 2012

Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T, Bullmore E. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. 103: 19518–19523

Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J. Neurosci*. 2008. 28: 9239–9248

Bauer T, David B, Ernst L, Becker AJ, Witt J-A, Helmstaedter C, Wagner J, Weber B, Elger CE, Surges R, Rüber T. Structural network topology in limbic encephalitis is associated with amygdala enlargement, memory performance and serostatus. *Epilepsia*. 2020. 61: e140-e145

Bechterew W. Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurol. Centralbl.* 20. 1900: 990–991

Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, Jellinger KA, Reuss DE, Ribalta T, Schlegel J, Sutton I, Lassmann H, Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012 a. 135: 1622–1638

Bien C. 2012 b. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose (S1-Leitlinie, AWMF-Registriernummer: 030-120). Verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-120.html> (Zugriffsdatum: 18.08.2020)

Birand B, Cabre P, Bonnan M, Olindo S, Smadja D. Un nouveau cas d'ataxie cérébelleuse à anticorps anti-GAD traité par corticoïdes et initialement séronégatif. *La Revue de medecine interne*. 2006. 27: 616–619

Boesebeck F, Schwarz O, Dohmen B, Graef U, Vestring T, Kramme C, Bien CG. Faciobrachial dystonic seizures arise from cortico-subcortical abnormal brain areas. *Journal of neurology*. 2013. 260: 1684–1686

Brierley JB, Corsellis J, 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 : le grand lobe limbique. *Revue Anthropologique* 1. 1878: 385–498

Bronen RA, Fulbright RK, Kim JH, Spencer SS, Spencer DD, al-Rodhan NR. Regional distribution of MR findings in hippocampal sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1995. 16: 1193–1200

Brown S, Schäfer E.A. XI. An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 1888. 179: 303–327

Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2001. 50: 73–78

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2008. 1124: 1–38

Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2019. 191: E529-E534

Camacho DLA, Castillo M. MR imaging of temporal lobe epilepsy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2007. 28: 424–436

Cannon WB. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B. Cannon, 1927. *The American journal of psychology*. 1987. 100: 567–586

Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013. 37: 1724–1737

Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2004. 17: 161–164

Chan S, Erickson JK, Yoon SS. Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1997. 17: 1095–1110

Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, Xia D, Messenger S, Whitley R, Venkatesan A. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015. 60: 1377–1383

Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968. 91: 481–496

Da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM, do Amaral LLF. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2015. 36: 2196–2205

Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine*. 1992. 71: 59–72

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 (Pt 1): 27–39

Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology*. 2014. 16: 771–778

Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological reviews*. 2017. 97: 839–887

Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008. 7: 1091–1098

Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007. 61: 25–36

Dalmau J, 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

DeFelipe J, Fernández-Gil MA, Kastanauskaite A, Bote RP, Presmanes YG, Ruiz MT. Macroanatomy and microanatomy of the temporal lobe. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2007. 28: 404–415

Demaerel P, van Dessel W, van Paesschen W, Vandenberghe R, van Laere K, Linn J. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology*. 2011. 53: 837–851

Destrieux C, Bourry D, Velut S. Surgical anatomy of the hippocampus. *Neuro-Chirurgie*. 2013. 59: 149–158

Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, Smith M. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. *Neurology*. 1990. 40: 1304–1306

Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, Gadoth A, Smith CY, Bryant SC, Klein CJ, Aksamit AJ, Toledano M, Boeve BF, Tillema J-M, Flanagan EP. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of neurology*. 2018. 83: 166–177

Ernst L, David B, Gaubatz J, Domínguez-Narciso I, Lüchters G, Becker AJ, Weber B, Hattingen E, Elger CE, Rüber T. Volumetry of Mesiotemporal Structures Reflects Serostatus in Patients with Limbic Encephalitis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2019. 40: 2081–2089

Fidzinski P, Jarius S, Gaebler C, Boegner F, Nohr R, Ruprecht K. Faciobrachial dystonic seizures and antibodies to Lgi1 in a 92-year-old patient: a case report. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014. 347: 404–405

Finke C, Kopp UA, Scheel M, Pech L-M, Soemmer C, Schlichting J, Leyboldt F, Brandt AU, Wuerfel J, Probst C, Ploner CJ, Prüss H, Paul F. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2013. 74: 284–296

Förster A, Griebe M, Gass A, Kern R, Hennerici MG, Szabo K. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012. 33: 104–115

Fleischmann R, Prüss H, Rosche B, Bahnemann M, Gelderblom H, Deuschle K, Harms L, Kopp U, Ruprecht K. Severe cognitive impairment associated with intrathecal antibodies to the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor in a patient with multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2015. 72: 96–99

Gagnon M-M, Savard M. Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant literature. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2016. 43: 486–493

Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Archives of neurology*. 2010. 67: 330–335

Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MPT, Irani SR, Vincent A, Brown DWG, Crowcroft NS. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010. 10: 835–844

Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*. 1985. 35: 538–543

Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, Posner JB. Sensory neuronopathy and small cell lung cancer. *The American Journal of Medicine*. 1986. 80: 45–52

Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001. 124: 1138–1148

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren 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

Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade. *Brain*. 1950. 73: 141–166

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000. 123 (Pt 7): 1481–1494

Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin J-P, Pike M, Pullaperuma S, Siddiqui A, Wassmer E, Waters P, Irani SR, Buckley C, Vincent A, Lim M. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2014. 1: e2

Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, van Wvedeen J, Sporns O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLOS Biology*. 2008. 6: e159

He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*. 2007. 17: 2407–2419

Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015. 309: 68–83

Hennig-Fast K., Brunnauer A., 2016: Neuropsychologische Testdiagnostik. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature, <https://www.springermedizin.de/emedpedia/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/neuropsychologische-testdiagnostik?epediaDoi=10.1007%2F978->(Zugriffsdatum: 01.03.2021)

Henry TR, Chupin M, Lehericy S, Strupp JP, Sikora MA, Sha ZY, Ugurbil K, van de Moortele P-F. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7 T¹. *Radiology*. 2011. 261: 199–209

Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, Johannis W, La Fougere C, Newman T, Vincent A, Voltz R. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008. 79: 767–773

Höftberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity. *Front. Immunol*. 2015. 6: 206

Höftberger R, Armangue T, Leyboldt F, Graus F, Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-Daspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clinical neuropathology*. 2013. 32: 251–254

Honorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguera M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009. 80: 412–416

Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. 104: 10240–10245

Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *PNAS*. 2009. 106: 2035–2040

Honorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, Andres C de, Maestre J, Fabien N, Vighetto A, Casamitjana R, Thivolet C, Tavalato B, Antoine J, Trouillas P, Graus F. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Archives of neurology*. 2001. 58: 225–230

Hornbeck PV. Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Current protocols in immunology*. 2015. 110: 2.1.1-2.1.23

Horresh I, Poliak S, Grant S, Bredt D, Rasband MN, Peles E. Multiple molecular interactions determine the clustering of Caspr2 and Kv1 channels in myelinated axons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008. 28: 14213–14222

Hosoki S, Satoi H, Matsumoto S. Bilateral Hippocampal Infarction Mimicking Limbic Encephalitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2018. 57: 911–912

Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010 a. 133: 1655–1667

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*. 2010 b. 133: 2734–2748

Irani SR, Mitchell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJE, S Zagami A, Bleasel A, Somerville ER, Smith SMJ, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011. 69: 892–900

Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, Pettingill R, Waters P, Thomas A, Voets NL, Cardoso MJ, Cash DM, Manning EN, Lang B, Smith SJM, Vincent A, Johnson MR. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*. 2013. 136: 3151–3162

Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature genetics*. 2002. 30: 335–341

Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR*. American journal of neuroradiology. 2017. 38: 1070–1078

Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, Jeong EK. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology.* 2001. 22: 1149–1160

Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery.* 2010. 67: 1799-815; discussion 1815

Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AML, Shin C, Klein CJ. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *American Journal of Neuroradiology.* 2014. 35: 84–89

Krucke W. Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis; akute, subakute und chronisch-rezidivierende Encephalitis mit Einschlusskörperchen. *Der Nervenarzt.* 1957. 28: 289–301

Kurien BT, Scofield RH. Western blotting. *Methods (San Diego, Calif.).* 2006. 38: 283–293

Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet neurology.* 2010. 9: 776–785

Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews. Neurology.* 2012. 8: 380–390

Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, Wilson C, Jacobs D, Lai M, Walker RW, Graus F, Bataller L, Illa I, Markx S, Strauss KA, Peles E,

Scherer SS, Dalmau J. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. 2011. 69: 303–311

Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. 78: 1363–1368

Lee SK, Lee S-T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016. 6: 45–50

Leistedt SJJ, Coumans N, Dumont M, Lanquart J-P, Stam CJ, Linkowski P. Altered sleep brain functional connectivity in acutely depressed patients. *Human Brain Mapping*. 2009. 30: 2207–2219

Leyboldt F. 2012. Paraneoplastische neurologische Syndrome (S1-Leitlinie, AWMF-Registernummer 030-064). Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-064.html> (Zugriffsdatum: 18.08.2020)

Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2015. 1338: 94–114

Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology*. 1998. 50: 652–657

MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (Visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1952. 4: 407–418

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

Mahmood T, Yang P-C. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *North American journal of medical sciences*. 2012. 4: 429–434

Maia ACM, Malheiros SMF, da Rocha AJ, Stávale JN, Guimarães IF, Borges LRR, Santos AJ, da Silva CJ, Melo JGSP de, Lanzoni OP, Gabbai AA, Ferraz FAP. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. 2004. 101: 970–976

Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helmstaedter C, Wandinger KP, Stoecker W, Urbach H, Surges R, Elger CE, Vincent AV, Bien CG. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *Journal of neurology*. 2014. 261: 1695–1705

Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2010. 67: 470–478

Markowitsch H. Memory and Amnesia. In: Mesulam, M. (Ed.). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press. 2000: 257-293

Mense S. Limbisches System. In: Aumüller G, Wurzinger LJ. *Anatomie*. Stuttgart: Thieme. 2010: 1141-1142

Mesulam M-M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford, New York: Oxford University Press. 2000

Molina RD, Conzatti LP, da Silva APB, Goi LDS, da Costa BK, Machado DC, Sato DK. Detection of autoantibodies in central nervous system inflammatory disorders: Clinical application of cell-based assays. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020. 38: 101858

Montmollin E de, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailier F, Lerolle N, Navellou J-C, Schwebel C, Alves M, Cour M, Engrand N, Tonnelier J-M, Maury E, Ruckly S, Picard G, Rogemond V, Magalhaes É, Sharshar T, Timsit J-F, Honnorat J, Sonnevile R. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017. 195: 491–499

Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, Fukata M. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013. 33: 18161–18174

Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, Lehericy S, Hasboun D, Clémenceau S, Baulac M, Marsault C. Loss of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echo MR: a sign of mesial temporal sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1998. 19: 457–463

Orphanet, 2020: Morvan Syndrom. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11577&disease=Morvansyndrome&search=Disease_Search_Simple (Zugriffsdatum: 21.12.2020)

Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia*. 2018. 33: 18–27

Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, Felipe A de, Esteban L, López-Sendón JL, Garcia-Barragán N, Martínez-San Millán J, Masjuán J, Corral I. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *European journal of neurology*. 2013. 20: 1566–1570

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch NeurPsych*. 1937. 38: 725–743

Patestas MA, Gartner LP. Limbic System. In: Patestas MA, Gartner LP (Ed). A textbook of neuroanatomy. Malden, MA: Blackwell Publ. 2006: 344-360

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

Plantone D, Renna R, Grossi D, Plantone F, Iorio R. Teaching NeuroImages: Basal ganglia involvement in facio-brachial dystonic seizures associated with LGI1 antibodies. *Neurology*. 2013. 80: e183-4

Ponten SC, Douw L, Bartolomei F, Reijneveld JC, Stam CJ. Indications for network regularization during absence seizures: weighted and unweighted graph theoretical analyses. *Experimental Neurology*. 2009. 217: 197–204

Prüß H. Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. *Akt Neurol*. 2013. 40: 127–136

Ricken G, Schwaiger C, Simoni D de, Pichler V, Lang J, Glatter S, Macher S, Rommer PS, Scholze P, Kubista H, Koneczny I, Höftberger R. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology*. 2018. 9: 841

Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2015. 62: 119–157

Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain structure & function*. 2019. 224: 3001–3018

Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. 2001. 50: 339–348

Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010. 52: 1059–1069

Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vigliani MC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Psimaras D, Voltz R, Graus F. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008. 80: 404–407

Schievelkamp A-H, Jurcoane A, Rüber T, Ernst L, Müller A, Mädler B, Schild HH, Hattingen E. Limbic Encephalitis in Patients with Epilepsy-is Quantitative MRI Diagnostic? *Clinical neuroradiology*. 2019. 29: 623–630

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Telencephalon. Limbisches System In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme. 2012: 310-326, 482-483

Shinnar S. Febrile Seizures and Mesial Temporal Sclerosis. *Epilepsy Currents*. 2003. 3: 115–118

Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, Camilli P de, Vicari AM. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1988. 318: 1012–1020

Sporns O, Zwi JD. The Small World of the Cerebral Cortex. *Neuroinform*. 2004. 2: 145–162

Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2007. 17: 92–99

Stam CJ, Haan W de, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen Walsum AM, Montez T, Verbunt JPA, Munck JC de, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P.

Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009. 132: 213–224

Stöcker W, Schlumberger W. Line-Assay. In: Gressner AM, Arndt T, Hrsg. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019: 1468

Szabo A, Dalmau J, Manley G, Rosenfeld M, Wong E, Henson J, Posner JB, Furneaux HM. HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and sex-lethal. *Cell*. 1991. 67: 325–333

Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014. 343: 198–202

Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology*. 2003. 60: 215–218

Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathology*. 2009. 19: 565–572

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet neurology*. 2013. 12: 157–165

Tojo K, Nitta K, Ishii W, Sekijima Y, Morita H, Takahashi Y, Tanaka K, Ikeda S-I. A Young Man with Anti-NMDAR Encephalitis following Guillain-Barré Syndrome. *Case reports in neurology*. 2011. 3: 7–13

Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*. 2007. 13: 261–271

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

Urbach H, Rauer S, Mader I, Paus S, Wagner J, Malter MP, Prüss H, Lewerenz J, Kassubek J, Hegen H, Auer M, Deisenhammer F, Ufer F, Bien CG, Baumgartner A. Supratentorial white matter blurring associated with voltage-gated potassium channel-complex limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2015. 57: 1203–1209

van Sonderen A, Schreurs MWJ, Wirtz PW, Sillevs Smitt PAE, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity reviews*. 2016 a. 15: 970–974

van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leyboldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MWJ, Sillevs Smitt PAE, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016 b. 87: 521–528

van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nature reviews. Neurology*. 2017. 13: 290–301

Vates GE, Chang S, Lamborn KR, Prados M, Berger MS. Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. *Neurosurgery*. 2003. 53: 261-71; discussion 271

Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet neurology*. 2011. 10: 759–772

Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005. 58: 594–604

Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2020 a. 13: 1756286420932797

Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, Valent F, Fabris M, Curcio F, Brigo F, Iacono D, Passadore P, Rana M, Honnorat J, Valente M. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *Journal of neurology*. 2020 b. 267: 26–35

Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, Martinaud O, Gerardin E, Grand S, Honnorat J. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *Journal of neurology*. 2018. 265: 669–677

Wagner J, Schoene-Bake J-C, Malter MP, Urbach H, Huppertz H-J, Elger CE, Weber B. Quantitative FLAIR analysis indicates predominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia*. 2013. 54: 1679–1687

Wagner J, Witt J-A, Helmstaedter C, Malter MP, Weber B, Elger CE. Automated volumetry of the mesiotemporal structures in antibody-associated limbic encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015. 86: 735–742

Wagner J, Schoene-Bake J-C, Witt J-A, Helmstaedter C, Malter MP, Stoecker W, Probst C, Weber B, Elger CE. Distinct white matter integrity in glutamic acid decarboxylase and voltage-gated potassium channel-complex antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia*. 2016. 57: 475–483

Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, Zhong Q, Wang Y. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*. 2009. 30: 638–649

Willis T. *Cerebri Anatome*. London: Martyn & Allestry. 1664

Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, Noell S, Mack AF. Chapter one - Structure and Functions of Aquaporin-4-Based Orthogonal Arrays of Particles. In: Jeon KW, Hrsg. *International Review of Cell and Molecular Biology*: Academic Press, 2011: 1–41

Yakovlev PI. Motility, behavior and the brain; stereodynamic organization and neural coordinates of behavior. *The Journal of nervous and mental disease*. 1948. 107: 313–335

Yoshimoto T, Doi M, Fukai N, Izumiyama H, Wago T, Minami I, Uchimura I, Hirata Y. Type 1 diabetes mellitus and drug-resistant epilepsy: presence of high titer of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies in serum and cerebrospinal fluid. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2005. 44: 1174–1177

Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K-K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001. 49: 146–154

Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nature reviews. Neurology*. 2010. 6: 15–28

Zetl UK, Sieb JP, Berlit P. *Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen*: Elsevier. 2020

Zhou C, Zemanová L, Zamora G, Hilgetag CC, Kurths J. Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks. *Phys. Rev. Lett*. 2006. 97: 23810

9. Danksagung

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. med Hattingen für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med Becker für das freundliche Überlassen der Antikörperergebnisse, bei Frau Dr. med. Bendella für die schnelle und präzise Auswertung, bei Herrn Dr. med. Schreiner für das Einarbeiten und Auswerten, bei Herrn Dr. med. Schievelkamp, bei Herrn Dr. Berger und Herrn Pierre Pradat für die tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung, bei Frau Dr. rer. nat Cochems für die schnelle Unterstützung und Antwort bei technischen Fragen und bei Frau Bernabei für die schnelle und effiziente Durchsicht beim Formcheck ganz herzlich bedanken.

Ich möchte mich außerdem bei meinen Freunden und insbesondere bei Kai Finke, Melanie Becker, Jan Feder und Dr. rer. nat. Bogdan Georgiev für Ihre Unterstützung ganz herzlich bedanken.

Meinen Eltern und Geschwistern gebührt ein ganz besonders großes und herzliches Dankeschön für ihre tatkräftige Unterstützung über all die Jahre hinweg.