

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neuropsychologische Störungen bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden

Heidler MD

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (4), 170-176

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Neuropsychologische Störungen bei Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden

M.-D. Heidler

Kurzfassung: Autoimmune Enzephalitiden sind die Folge zirkulierender Autoantikörper gegen intrazelluläre oder an der Zelloberfläche liegende Antigene neuronaler Strukturen. Die Immunreaktion kann durch einen okkulten Tumor ausgelöst werden, der neuronale Antigene exprimiert (paraneoplastisch), oder ohne Anzeichen für einen Tumor (nichtparaneoplastisch). Die immunologische Reaktion führt zu Entzündungsreaktionen in verschiedenen Hirnarealen, beispielsweise im medio-temporalen Teil der limbischen grauen Substanz (limbische Enzephalitis), was zu zahlreichen kognitiven, affektiven und Verhaltensauffälligkeiten führt, oder im Kleinhirn (subakute zerebelläre Degeneration), wo ein Verlust von Purkinje-Zellen ein zerebelläres kognitiv-affektives Syndrom verursachen kann. Während Patienten mit autoimmunen Enzephalitiden infolge von Antikörpern gegen Oberflächenantigene (z. B. Anti-NMDAR-Enzephalitis) relativ gut auf eine Immuntherapie ansprechen, haben Pa-

tienten mit Enzephalitiden durch Antikörper gegen intrazelluläre Antigene eine eher schlechte Prognose im Hinblick auf eine Remission kognitiver, affektiver und neurologischer Störungen.

Schlüsselwörter: Autoimmune Enzephalitis, paraneoplastische neurologische Syndrome, subakute zerebelläre Degeneration, limbische Enzephalitis, Anti-NMDAR-Enzephalitis

Abstract: Neuropsychological Disorders in Patients Suffering from Autoimmune Encephalitis. Autoimmune encephalitis results from circulating auto-antibodies against intracellular antigens or antigens in the cell membrane of neuronal structures. Immune reaction can be triggered by an occult tumor expressing neuronal antigens (paraneoplastic) or occur in the absence of cancer (non-paraneoplastic). It causes inflammatory damage of different

brain regions, eg, in the mediotemporal part of the limbic gray matter (limbic encephalitis) leading to different cognitive, affective, and behavioral disorders. The cerebellum can be affected as well (subacute cerebellar degeneration), and a loss of Purkinje cells can induce a cerebellar cognitive affective syndrome. Patients with autoimmune encephalitis due to antibodies against antigens in the cell membrane (such as anti-NMDAR encephalitis) respond well to immunotherapy, whereas patients with encephalitis due to antibodies against intracellular antigens have a poor prognosis concerning remission of cognitive, affective, and neurologic impairments. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (4): 170–6.**

Key words: autoimmune encephalitis, paraneoplastic neurologic syndromes, subacute cerebellar degeneration, limbic encephalitis, anti-NMDAR encephalitis

■ Einleitung

Enzephalitiden führen zu zerebralen Dysfunktionen infolge eines entzündlichen Prozesses des Hirnparenchyms und stellen einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar [1]. Sie können einerseits infektiös bedingt (z. B. durch eine Herpes-simplex-Virus-Infektion) oder andererseits Folge einer Autoimmunreaktion sein – um letztere soll es im Folgenden gehen.

Der Begriff „autoimmune Enzephalitiden“ beschreibt eine heterogene Gruppe von antikörperassoziierten, nicht erregerbedingten entzündlichen Erkrankungen der grauen Substanz [2]. Autoimmune Prozesse können hierbei zum einen paraneoplastischer Genese sein (wenn irgendwo im Körper ein Tumor/Neoplasie heranwächst und eine immunologische Reaktion hervorruft) oder nichtparaneoplastisch (wenn kein zugrunde liegender Tumor gefunden werden kann).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche, diagnostisch und prognostisch relevante Autoantikörper entdeckt, die zu immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen des ZNS führen. Diese binden sich an so genannte Antigene (*antibody generating*), die eine Immunantwort auslösen können und bei denen es sich insbesondere um Proteine, Lipide und Kohlenhydrate handelt. Lymphozyten produzieren B- und T-Zell-Rezeptoren für zahlreiche Antigene; die Bindung von Antigen-Rezeptoren und von Antikörpern an Antigene ist ein an sich

bedeutsamer Bestandteil von adaptiver Immunität gegen Pathogene. Diese richtet sich bei autoimmunen Enzephalitiden jedoch fälschlicherweise gegen das ZNS. In Bezug auf die Lokalisation der Antigene wird aktuell unterschieden zwischen

- Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Antigene (im Inneren von Hirnzellen) und
- Antikörpern gegen prä- und postsynaptische Oberflächenproteine, d. h. gegen Antigene, die sich nicht im Inneren der Zelle, sondern in der Zellmembran befinden und bei denen es sich vor allem um Rezeptoren und Ionenkanäle handelt [3].

In beiden Fällen kann es zu funktionellen und/oder strukturellen neuronalen Schädigungen mit entsprechenden neuropsychologischen Beeinträchtigungen kommen: Funktionell können Antikörper die neuronale Aktivität beeinträchtigen, ohne dabei die Neuronen selbst zu schädigen (z. B. stören Antikörper gegen Oberflächenproteine die synaptische Übertragung), sodass diese ihre Funktion wiedererlangen können, wenn die Antikörper beseitigt sind. Antikörper können jedoch auch zu strukturellen Schäden mit neuronalem Zelltod und damit zu einem irreversiblen Verlust an neuronaler Aktivität und zu stabilen neuropsychologischen Defektsyndromen führen [4].

Die Einteilung der Antikörper hat neben ihrer diagnostischen eine wichtige prognostische Bedeutung, da autoimmune Enzephalitiden mit Antikörpern gegen Oberflächenproteine relativ gut auf Immuntherapie ansprechen, Enzephalitiden mit intrazellulären Antigenen jedoch nicht [5].

■ Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS)

PNS sind Autoimmunerkrankungen, die charakterisiert sind durch immunologische Reaktionen gegen Antigene in Tumor-

Eingelangt am 23. Jänner 2014; angenommen am 7. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 28. April 2014

Aus der Brandenburg-Klinik, Bernau-Waldsiedlung und der Professur für Rehabilitationswissenschaften, Universität Potsdam, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. phil. Maria-Dorothea Heidler, Neurologisches Rehabilitationszentrum (NRZ-N1), Brandenburg-Klinik, D-16321 Bernau-Waldsiedlung, Brandenburgallee 1; E-Mail: heidler@brandenburgklinik.de

Tabelle 1: Klassische und nichtklassische, paraneoplastische neurologische Syndrome. Nach [6, 7, 10].

	Klassische PNS (Antikörper gegen intrazelluläre Antigene)	Nichtklassische PNS (Antikörper gegen Oberflächenantigene in der Zellmembran)
Zentrales Nervensystem	Limbische Enzephalitis Subakute zerebelläre Degeneration Enzephalomyelitis Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (unwillkürliche, arrhythmische multidirektionale Sakkaden, die oft von Myoklonien im Rumpf und in den Extremitäten, Ataxie, Tremor und Enzephalopathie begleitet werden)	Hirnstammenzephalitis Optikusneuritis Paraneoplastische Retinopathie <i>Stiff-Person-Syndrom</i> (progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien) Nekrotisierende Myelopathie Myelitis Extrapyramidale Störungen/Chorea Motoneuronerkrankungen Behandlungsresistenter Status epilepticus
Peripheres Nervensystem	Subakute sensorische Neuronopathie Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion	Akute sensomotorische Neuropathie Autonome Neuropathie Akute und chronische Polyradikulitis Mononeuritis multiplex (paraneoplastische Vaskulitis peripherer Nerven) Plexusneuritis Motoneuronerkrankungen Akute Pandysautonomie (sympathische und parasympathische Dysautonomie) Neuropathie mit Vaskulitis
Neuromuskuläre Endplatte/Muskel	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom Dermatomyositis	Myasthenia gravis Erworbene Neuromyotonie Akute nekrotisierende Myopathie Hyperexzitabilitätssyndrome (Übererregbarkeit)

zellen oder Neuronen. Sie kommen hauptsächlich bei Lungen-, Brust- und Ovarialkarzinomen, Thymomen und Hodgkin-Erkrankungen vor und manifestieren sich oft schon Jahre, bevor die zugrunde liegende Krebserkrankung überhaupt erkannt wird. Die geschätzte Prävalenz liegt bei mindestens 1:10.000, wahrscheinlich entwickeln aber deutlich mehr Tumorpationen ein PNS als bislang vermutet, da diese Erkrankungen noch nicht allzu lange diagnostiziert und wahrscheinlich auch noch nicht alle PNS als solche identifiziert werden können [6].

Es wird vermutet, dass PNS infolge ektopischer Expression durch Tumorzellen eines (onkoneuronalen) Antigens verursacht werden, das identisch ist mit jenem im Gehirn. Eine im lymphatischen System induzierte Immunreaktion (vermittelt durch antigenspezifische zytotoxische T- und B-Zellen) führt hierbei zu entzündlichen Infiltraten sowohl im Nervensystem als auch im Tumorgewebe. Die Immunattacke richtet sich zuerst direkt gegen die Tumorzellen und erst später fälschlicherweise auch gegen neuronales Gewebe [7].

Von einem paraneoplastischen Syndrom können verschiedene Organsysteme (das Nervensystem, die Retina, die neuromuskuläre Endplatte oder die Muskulatur) betroffen sein. Besonders schwere Störungen entwickeln sich bei Patienten, bei denen das zentrale und/oder periphere Nervensystem betroffen ist – hier bestimmt oft das PNS und nicht der zugrunde liegende Tumor die Prognose. Einige PNS betreffen hauptsächlich bestimmte zerebrale Areale (z. B. die limbische Enzephalitis oder die Hirnstammenzephalitis), andere einen bestimmten Zelltyp (z. B. die Purkinje-Zellen des Kleinhirns),

oft sind aber verschiedene Areale und Zelltypen betroffen [8]. Die meisten PNS haben einen subakuten, raschen progressiven Verlauf und entwickeln sich über Wochen oder Monate [9].

Aktuell wird zwischen klassischen und nichtklassischen PNS unterschieden (Tab. 1): Zu den klassischen PNS gehören jene mit Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Antigene und zu den nichtklassischen PNS werden Autoimmunenzephalitiden mit fakultativ-paraneoplastischer Genese und Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene gezählt [10].

Das aktuelle Management paraneoplastischer neurologischer Syndrome umfasst vor allem die Diagnostik und möglichst frühe Therapie des Tumors, während die Beschreibung und Definition neuer Syndrome ein wichtiger Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Drei der bislang bekanntesten Syndrome sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden, wobei der Fokus auf die neuropsychologischen Störungen der betroffenen Patienten gelegt werden soll.

Subakute zerebelläre Degeneration

Kennzeichen der subakuten zerebellären Degeneration (mit Yo-Antikörpern) ist ein irreversibler Verlust von Purkinje-Zellen. Dieser wird mit entzündlichen Infiltraten in Zusammenhang gebracht und die Patienten sprechen in der Regel schlecht auf eine immunmodulatorische Therapie an [11]. Neben Ataxie, Diplopie, ataktischer Dysarthrie und Dysphagie können dysexekutive und affektive Störungen im Sinne des von Schmahmann und Sherman 1998 beschriebenen zere-

bellären kognitiv-affektiven Syndroms bestehen [12]. Dieses umfasst:

- Gestörte Exekutivfunktionen (z. B. Defizite im Planen, Sequenzieren und Kontrollieren von Handlungen, im schlussfolgernden, abstrakten und divergenten Denken, im verbalen Arbeitsgedächtnis sowie in der mentalen Flexibilität)
- Räumlich-kognitive Störungen (z. B. Defizite in der räumlich-konstruktiven Verarbeitung und bei visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen)
- Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Affektverflachung, enthemmtes oder unangemessenes Verhalten)
- Sprachstörungen (z. B. zerebellärer Agrammatismus sowie leichte Anomie unter anderem als Folge beeinträchtigter divergenter Denkleistungen)

Neuroanatomische Grundlage des kognitiv-affektiven Syndroms sind reziproke Faserverbindungen vom Kleinhirn zum Kortex, unter anderem zum Präfrontal- und posterioren Parietalkortex via zerebello-thalamo-kortikale und kortiko-ponto-zerebelläre Schleifen [13, 14]. Fallbeispiele subakuter zerebellärer Degeneration [15] und Läsionsstudien zeigen, dass das Kleinhirn Bestandteil eines komplexen funktionalen Systems ist, welches Aspekte von Sprechplanung, Exekutivfunktionen, visuell-räumlichen Leistungen, Sprachfunktionen und Verhaltensregulation unterstützt [16]. Da das Kleinhirn eine Art innerer Taktgeber für sowohl motorische als auch perzeptuelle Leistungen zu sein scheint [17], führt eine subakute zerebelläre Degeneration nicht nur zu einer motorischen, sondern häufig auch zu einer kognitiven Dysmetrie im Sinne einer Art „Denkataxie“ mit Störungen bei der Koordination und zeitlichen Modulation kognitiver Prozesse sowie bei der Zeitwahrnehmung. Diese Leistungen sind unter anderem Basis einer effektiven Sprachperzeption und -produktion [18]. Im Rahmen der Timing-Hypothese wird außerdem angenommen, dass das Kleinhirn auch für die zeitliche Organisation des inneren Sprechens sehr bedeutsam ist [19], von dem wiederum zahlreiche andere kognitive Funktionen abhängen – z. B. das verbale Arbeitsgedächtnis.

Daneben ist das Kleinhirn an der Affektregulation beteiligt, weshalb sich bei subakuter zerebellärer Degeneration Affektverflachung, Enthemmung oder unangemessene Verhaltensweisen zeigen können [12]. Aufgrund der Verbindungen des Vermis über Kleinhirnerkerne mit dem limbischen Kortex [20] zeigen einige Patienten psychiatrische Auffälligkeiten wie Angststörungen, Panikattacken, schizophrene Symptome, Depression, Persönlichkeitsveränderungen, Phobien oder Zwangserkrankungen [21]. Da eine paraneoplastische zerebelläre Degeneration oft gleichzeitig mit einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis besteht, zeigen die Patienten neben dem kognitiv-affektiven Syndrom häufig noch weitere neuropsychologische Defizite.

Limbische Enzephalitis

Eine limbische Enzephalitis kann nichtparaneoplastisch (ohne Tumornachweis) oder paraneoplastisch (mit Tumornachweis) sein. Da sie meistens mit einem Tumor assoziiert ist (vor allem mit Lungen-, Hoden- und Brustkrebs), gehört sie zu den klassischen PNS.

Die paraneoplastische limbische Enzephalitis ist Folge einer Immunreaktion gegen ektop im Tumor exprimierte neuronale

Proteine und einer Kreuzreaktivität gegen Antigene in Hirnstrukturen, in denen diese Proteine vorkommen [22]. Von den entzündlichen Prozessen ist vor allem die graue Substanz limbischer Areale betroffen (Hippokampusformation im medialen Temporallappen, Amygdala, Gyrus cinguli und frontobasale Regionen), häufig aber auch darüber hinausgehend der Hirnstamm, die Basalganglien und/oder das Kleinhirn [23, 24]. Bei einigen Patienten können Antikörper gegen intrazelluläre Antigene vorliegen (onkoneuronale Antikörper wie Hu, Ma₂, Amphiphysin, CV₂/CRMP₅), sodass diese trotz aggressiver, kombinierter antineoplastischer und immunmodulatorischer Therapie oft eine eher schlechte Prognose haben. Bei anderen Patienten bestehen Antikörper gegen neuronale Zelloberflächen-Antigene, z. B. NMDA (N-Methyl-D-Aspartat), AMPA (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure), GABA_B (γ -Amino-Buttersäure-B), LGI₁ (*leucine-rich glioma-inactivated 1*) oder Glycin-Rezeptoren [25]. Diese Patienten haben unter immunmodulatorischer Therapie und (bei paraneoplastischer Genese) nach Tumorentfernung eine relativ gute Prognose im Hinblick auf eine Remission neuropsychologischer Defizite [26, 27].

Verdacht auf autoimmune limbische Enzephalitis besteht dann, wenn ein zuvor unauffälliger Patient subakut „limbische Symptome“ mit typischen, kognitiven affektiven und Verhaltensauffälligkeiten entwickelt [28]. Zu diesen gehören Gedächtnisstörungen, verbal-semantische Defizite, psychiatrische Auffälligkeiten (Reizbarkeit, Halluzinationen, Wahn, inhaltliche und formale Denkstörungen), zeitlich-räumliche und topographische Desorientiertheit, Persönlichkeitsveränderungen, Angstzustände sowie Temporallappenanfälle [6, 24, 29, 30], die oft schlecht auf Antiepileptika, jedoch in vielen Fällen prompt auf eine Immuntherapie ansprechen [31]. Da auch der Frontallappen betroffen ist, sind zudem zahlreiche kognitive und soziale Exekutivfunktionen beeinträchtigt (z. B. die Planung, Sequenzierung und Kontrolle von verbalen und anderen Handlungen, selektive Aufmerksamkeitsfunktionen, diskurspragmatische Leistungen oder Empathievermögen). Kardinalsymptom der limbischen Enzephalitis ist jedoch ein schweres amnestisches Syndrom mit anterograder sowie (oft geringer ausgeprägter) retrograder Amnesie bei gleichzeitig oft intaktem Kurzzeitgedächtnis (KZG). Vielfach wurde die limbische Enzephalitis als „Modellerkrankung“ zur Erforschung der Hippokampusformation für das menschliche Gedächtnis angesehen: Der deutliche Kontrast zwischen einem erhaltenen KZG und einem massiv gestörten semantischen und/oder episodischen Langzeitgedächtnis (je nachdem, ob der Temporallappen uni- oder bilateral geschädigt ist) bestätigt zum einen die Hypothese einer Repräsentation des KZG im Assoziationskortex (verbales KZG temporo-parietal links, visuell-räumliches KZG parietal rechts) sowie zum anderen die Bedeutung der Hippokampusformation für die Enkodierung und Konsolidierung von deklarativen Informationen in das semantische und episodische Langzeitgedächtnis in den lateralen Temporallappen [32].

Patienten mit einer schweren bilateralen Schädigung des mediobasalen Temporallappens können ein so genanntes Klüver-Bucy-Syndrom entwickeln mit Hyperoralität (zwanghaftem In-den-Mund-Stecken und Essen beliebiger Gegenstände), Hypersexualität (z. B. permanentes Masturbieren),

Tabelle 2: Formen der limbischen Enzephalitis. Nach [36, 37].**Paraneoplastische Antikörper und assoziierte Tumoren bei limbischer Enzephalitis**

Hu-Antikörper	Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Seminom (Keimzelltumor des Hodens), Neuroblastom
Ta-Antikörper	Seminom
Ma ₁ -Antikörper	Bronchial-, Mamma-, Kolon- und Parotiskarzinom
Ma ₂ -Antikörper	Hodenkarzinom
CV ₂ /CRMP ₅ -Antikörper	Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Uteruskarzinom, malignes lymphoepitheliales Thymom
Amphiphysin-Antikörper	Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Morbus Hodgkin, Thymom, Mamma- und Kolonkarzinom
ANNA-3-Antikörper	Tumor der Lunge
NMDA-Rezeptor-Antikörper	Ovartumor (Teratom) bei jungen Frauen, Seminom bei jungen Männern

Nichtparaneoplastische limbische Enzephalitis

VGKC-Antikörper (*voltage-gated potassium channel*), z. B. LGI₁-Antikörper (*leucine-rich glioma inactivated 1*)
 NMDA-Rezeptor-Antikörper (A-Methyl-D-Aspartat)
 AMPA-Rezeptor-Antikörper (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure)
 GABA_B-Rezeptor-Antikörper (γ -Amino-Buttersäure-B)
 Non-herpetische, akute limbische Enzephalitis
 Hashimoto-Enzephalopathie (Steroid-responsive Enzephalopathie mit assoziierter Autoimmun-Thyroiditis)

Infektiöse limbische Enzephalitis bei Befall limbischer Strukturen

Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis
 Humane-Herpes-Virus-6-Enzephalitis bei Immunsuppression
 Zytomegalie-Virus-Enzephalitis
 HIV-Enzephalitis

multimodaler Agnosie, enthemmter motorischer Beschäftigung mit Objekten und pathologischem Greifen [33].

Neben Amnesie wird häufig eine Wernicke-Aphasie beschrieben mit neologistischem Jargon, semantischen Defiziten, Anomie und Sprachverständnisstörungen [34]. Aufgrund der umfassenden kognitiven und affektiven Defizite besteht jedoch primär eine kognitive Dysphasie [35], bei der Störungen der Aufmerksamkeitsselektivität (erschwerter Fokussierung), mnestic Defizite (gestörte Enkodierung/Konsolidierung in das semantische und/oder episodische Langzeitgedächtnis) sowie eine visuelle oder multimodale Agnosie zu Anomie und Sprachverständnisdefiziten führen können (Abb. 1).

Unklarheit herrscht darüber, ob infektiös bedingte Enzephalitiden (z. B. die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis), bei denen ebenfalls limbische Regionen befallen sein können, auch den limbischen Enzephalitiden zugeordnet werden sollten [36] oder nicht [37]. Im Hinblick auf die Symptome ist dies sicher sinnvoll, da die Diagnosekriterien bei Verdacht auf limbische Enzephalitis (neu aufgetretene Gedächtnisstörungen, Temporalappenepilepsie, Affektstörung und temporo-mediale Signalanhebung im MRT) für alle Formen zutreffen. Für eine effektive Therapie ist allerdings wichtig, ob die limbische Enze-

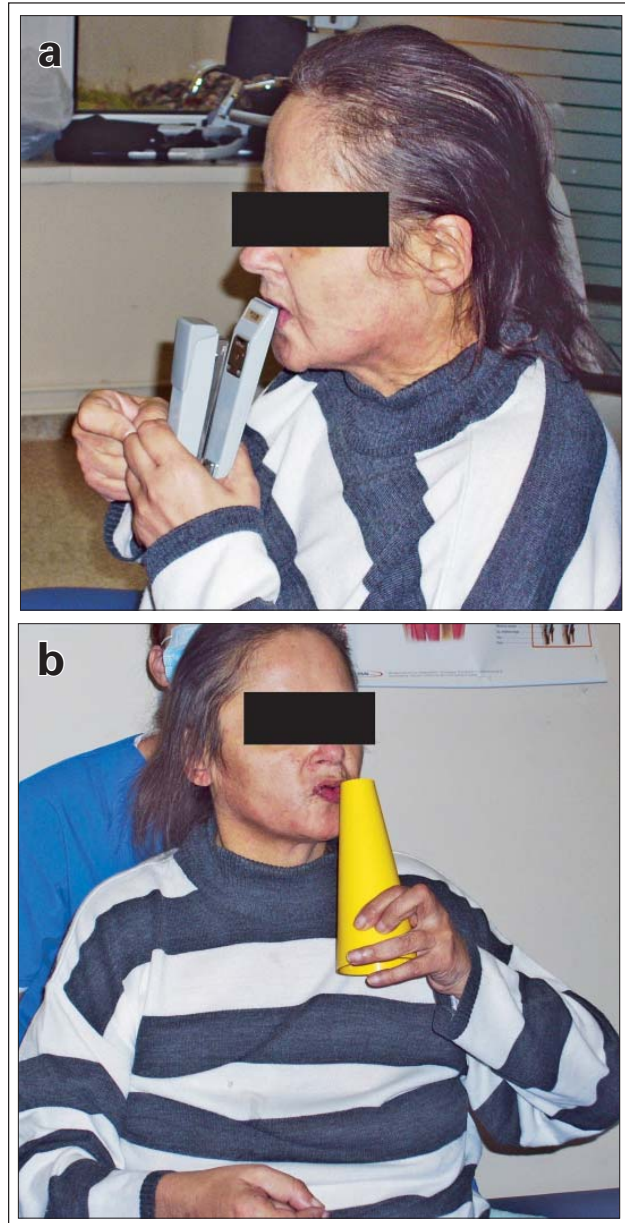


Abbildung 1: 53-jährige Patientin mit limbischer Enzephalitis nichtparaneoplastischer Genese (3 Monate postakut). Klüver-Bucy-Syndrom mit exzessiver oraler Tendenz: Ausnahmslos alle Gegenstände werden zum Mund geführt (a) und lösen reflektorische Ess- und Trinkbewegungen aus (b). Keinerlei adäquates Hantieren mit Objekten möglich. Außerdem affektive Indifferenz, moderate Antriebsminderung, schwere antero- und retrograde Amnesie, schwer eingeschränkte Aufmerksamkeitsselektivität (starke Ablenkbarkeit durch Außenreize, nur wenige Sekunden auf Objekte fokussierbar), zu allen Qualitäten desorientiert, visuelle Agnosie und kognitive Dysphasie mit neologistisch-konfabulatorischer Spontansprache.

phalitis paraneoplastisch ist (d. h. ob ein Tumor gefunden und gegebenenfalls entfernt werden kann), nichtparaneoplastisch mit nachweisbaren Antikörpern (beispielsweise gegen neuronale Zelloberflächenantigene), die auf eine Immuntherapie ansprechen, oder aber Folge einer Virusinfektion, die dann gezielt medikamentös behandelt werden kann. Allerdings sind ätiologische Überschneidungen möglich: So kann ein Tumor oder eine im Rahmen der Krebstherapie stattfindende Bestrahlung das Immunsystem empfindlich stören, sodass beispielsweise Herpes-Viren aktiv werden können (vgl. Tabelle 2 für einen Überblick sämtlicher Formen limbischer Enzephalitiden, inklusive infektiös bedingter).

Im Gegensatz zu Patienten mit limbischer Enzephalitis paraneoplastischer Genese zeigen Patienten mit infektiöser limbischer Enzephalitis (z. B. Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis) häufig ausgeprägtere neuropsychologische Defizite in Bezug auf Gedächtnisfunktionen, verbal-semantische sowie visuo-perzeptuelle Leistungen [38], da hier die strukturellen Schädigungen oft auch den inferioren medialen Temporallappen, den inferioren Frontallappen und den Gyrus cinguli erfassen, die auf das umliegende Hirngewebe drücken [39]. Eine Studie zu den kognitiven Langzeitfolgen nach akuter infektiöser Enzephalitis zeigte, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten unter Störungen im Antrieb und in den Exekutivfunktion leidet und der wichtigste negative Prädiktor für eine kognitive Erholung die Entwicklung einer postenzephalitischen Epilepsie ist [40].

Anti-NMDAR-Enzephalitis

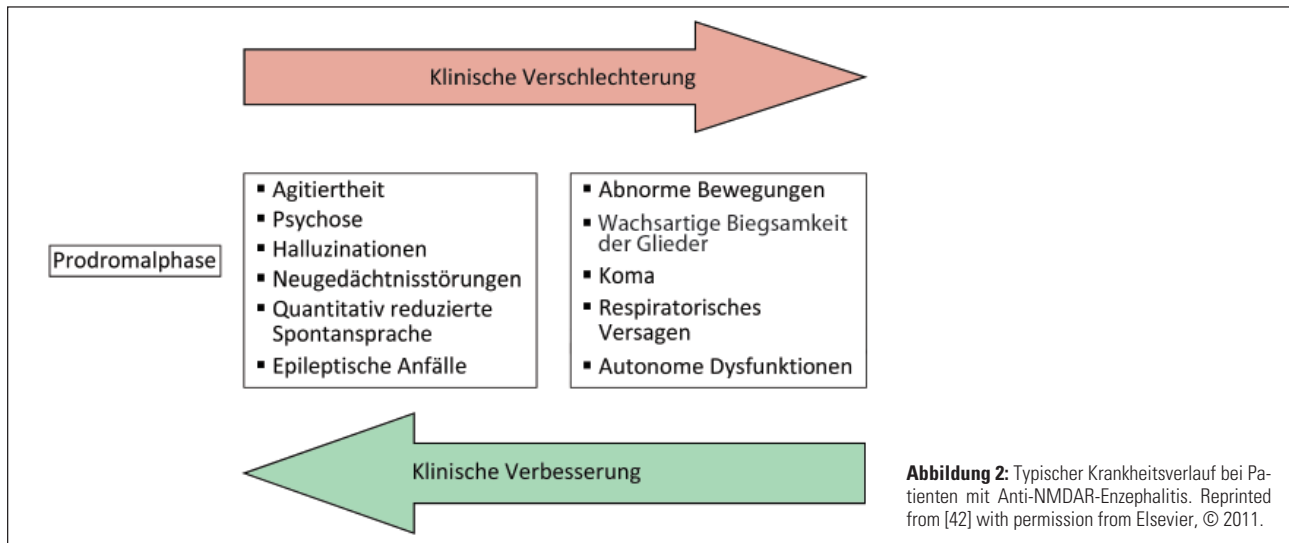
Die Anti-NMDAR-Enzephalitis ist die häufigste immunvermittelte, oft paraneoplastische und grundsätzlich behandelbare Erkrankung [2] – vor allem durch Immuntherapie mit hochdosierten Steroiden oder intravenösen Immunglobulinen. Sie tritt oft bei jungen Frauen mit Ovarialteratomen auf [41] und ihre Diagnose erfolgt serologisch durch den Nachweis von Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren. Das MRT ist meist unauffällig, allerdings zeigt sich bei der Hälfte der Patienten eine leichte FLAIR-Signal-Hyperintensität im Hippokampus, im zerebellären Kortex, frontobasal, insulär, in den Basalganglien, im Hirnstamm und manchmal auch im Rückenmark; im EEG zeigen sich unspezifische Verlangsamungen [42].

NMDA-Rezeptoren sind durch den Liganden Glutamat gesteuerte Kationenkanäle, die eine wichtige Rolle bei der synaptischen Übertragung und Plastizität spielen. Eine Überaktivität der NMDA-Rezeptoren führt zur Exzitotoxizität – ein Prozess, bei dem Neurotransmitter so zahlreich ausgeschüttet werden, dass ein neuronaler Selbstzerstörungsmechanismus ausgelöst wird, der möglicherweise auch einigen Epilepsien, Demenzen und Schlaganfällen zugrunde liegt. Eine Unteraktivität von NMDA-Rezeptoren ruft hingegen Schizophreniesymptome hervor [41]. Der Pathomechanismus der Anti-NMDAR-Enzephalitis ist in den vergangenen Jahren differenziert untersucht worden: Die Antikörper kreuzvernetzen NMDA-Rezeptoren und veranlassen dadurch ihren Rückzug von der Zelloberfläche in das Zellinnere, sodass sich die Rezeptordichte auf der Zellmembran verringert und weniger Rezeptoren für die Signalübertragung zur Verfügung stehen. Die NMDAR-Unterfunktion ist potenziell reversibel und Neurone und Synapsen werden nicht zerstört [43]. Solch eine funktionelle rezeptorvermittelte Signalübertragungsstörung erinnert an pathophysiologische Mechanismen, wie sie auch bei anderen PNS (z. B. bei der Myasthenia gravis oder beim Lambert-Eaton-Syndrom) vorkommen und möglicherweise spielen sie auch bei der Entstehung der Schizophrenie eine Rolle [44]. Studien zeigen, dass eine pharmakologische Blockade der NMDA-Rezeptoren schizophrenieähnliche psychotische Symptome und Halluzinationen hervorruft [45]. Aktuell ist daher eine NMDAR-Unterfunktion als Hauptmechanismus funktioneller Diskonnektivität eine viel diskutierte Theorie im Hinblick auf die Entstehung einer Schizophrenie und autoimmune Mechanismen könnten bei einigen Schizophreniepatienten durchaus eine Rolle spielen [46]. Aufgrund der sich überschneidenden Symptome ist es nicht verwunderlich, dass

eine Anti-NMDAR-Enzephalitis häufig als katatone Schizophrenie, schwere depressive Episode mit katatonen Merkmalen, psychogener Stupor im Sinne einer dissoziativen somatoformen Störung oder (aufgrund des meist geringen Alters der Patienten) als drogeninduzierte Psychose fehlagnostiziert wird [25]. Im Gegensatz zu anderen psychiatrischen Erkrankungen bestehen bei der NMDAR-Enzephalitis neben den kognitiven Auffälligkeiten jedoch noch zahlreiche neurologische und vegetative Symptome, häufig ein grippeähnliches Prodromalstadium, eine Delta-Theta-Verlangsamung im EEG, bei der Hälfte der Patienten ein duales Kontrastmittel-Enhancement beidseits frontal im MRT und die Patienten sprechen nicht auf Neuroleptika an. Zudem sind von der NMDAR-Enzephalitis im Jugendalter mehr Frauen betroffen und die schizophrenieähnlichen Symptome entwickeln sich subakut innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen [47].

Obwohl der klinische Verlauf der Anti-NMDAR-Enzephalitis variabel sein kann mit einem diffusen Störungsbild aus subkortikalen, limbischen und fronto-striatalen Symptomen, haben viele Patienten einen ähnlichen stadienhaften Verlauf [48]: 70 % der Patienten zeigen eine Prodromalphase mit Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Abgeschlagenheit, Diarrhöen und Beschwerden der oberen Atemwege. In den darauffolgenden Wochen entwickeln sie kortikal assoziierte neuropsychologische Störungen, beispielsweise psychiatrische Auffälligkeiten wie Angstzustände, aggressives, stereotypes, agitiertes und bizarres Verhalten, psychotische Symptome (Wahnerleben, Paranoia, Halluzinationen, inhaltliche und formale Denkstörungen), kognitive Dysphasie mit desorganisierter, amorpher und echolalischer Spontansprache (*language disintegration*), Akalkulie, Agraphie, Orientierungsstörungen sowie mnestic Defizite – vor allem episodische Neugedächtnisstörungen durch Unterdrückung der Langzeitpotenzierung im Hippokampus durch die NMDAR-Autoantikörper, was die Amnesie der Patienten für die akute Krankheitsphase erklärt [49]. Auch Symptome eines Klüver-Bucy-Syndroms sind möglich. In der anschließenden Phase sind dann zunehmend tiefer gelegene (subkortikale und infratentorielle) Regionen beeinträchtigt [50]: Die Patienten werden zunehmend mutistischer und antriebsärmer bis hin zum Stupor, d. h. sie sind wach, reagieren aber weder auf Ansprache noch auf andere äußere Reize und zeigen einen erhöhten Muskeltonus im Sinne einer *Flexibilitas cerea* [42]. Häufig werden sie in dieser Phase vorrangig psychiatrisch betreut und erst wenn weitere neurologische Symptome wie Epilepsie, orofaziale Dyskinesen (Grimassieren, Kaubewegungen), Bewusstseinseinschränkungen (bis hin zum Koma) sowie autonome Dysfunktionen (z. B. Herzrhythmusstörungen, Asystolie, Blutdruck- und Temperaturschwankungen, Harninkontinenz oder respiratorisches Versagen) auftreten, erfolgt ein intensivmedizinischer Aufenthalt mit einer weiterführenden Diagnostik [22]. Im EEG zeigt sich in diesem Stadium eine tiefgreifende Hirnfunktionsstörung [50]. Bei adäquater Behandlung bilden sich die Symptome in der Regel in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens zurück (Abb. 2).

Erstaunlicherweise zeigen sich trotz der schweren klinischen Beeinträchtigungen nur bei 50 % der Patienten entsprechende Korrelate im MRT, die sich als T2- oder FLAIR-Signal-Hyperintensität im medio-temporalen Kortex, frontobasal, insulär, im Hirnstamm, in den Basalganglien oder im Klein-



hirn manifestieren [51]. Bei einigen Patienten entwickelt sich zudem eine medio- und/oder fronto-temporale Atrophie [52]. Die Restitution erfolgt aber oft ohne strukturelle Defizite [50]. Dalmau et al. untersuchten 100 Patienten mit Anti-NMDAR-Enzephalitis, von denen 91 weiblich waren und von denen 60 % einen Tumor hatten [41]. Je früher dieser behandelt wurde, desto besser war das Outcome und desto weniger neurologische Rezidive zeigten sich. Unter Immuntherapie persistierten bei 25 % schwere Störungen oder die Patienten verstarben. 75 % der Patienten zeigten jedoch eine gute Remission (in Verbindung mit einer Abnahme der Serum-Antikörpertiter), wobei bei rund 10 % weiterhin subtile exekutive Dysfunktionen bestanden, vor allem im Bereich von selektiver Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und Impulskontrolle. Die Anti-NMDAR-Enzephalitis ist demnach potenziell (weitgehend) reversibel und sogar Monate oder Jahre nach dem Akutereignis sind noch spontane Besserungen möglich. Fallbeispiele zeigen, dass selbst eine fronto-temporale Hirnatrophie bei Anti-NMDAR-Enzephalitis reversibel sein kann (im Gegensatz zu klassischen PNS mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene, die meist zu irreversibler Atrophie und persistierenden neurologischen und neuropsychologischen Defiziten führen), allerdings sind die Mechanismen einer heilbaren Atrophie bislang ungeklärt [53].

■ Zusammenfassung

Autoimmune Enzephalitiden sind eine heterogene Gruppe antikörperassoziiierter entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz, die paraneoplastisch (als immunologische Reaktion auf einen Tumor) oder nichtparaneoplastisch sein können.

Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sind tumorferne immunvermittelte Nervensystemerkrankungen, bei denen paraneoplastische Antikörper mit neuronalen Antigenen (vor allem Proteinen) reagieren, die durch den Tumor freigesetzt werden [6]. Die Therapie der PNS umfasst Tumorbehandlung, Immun- und symptomatische Therapie [54], zu der auch Neuropsychologie und Sprachtherapie gehören.

In Abhängigkeit von der Lokalisation der Antigene kann es zu strukturellen und/oder funktionellen neuronalen Schädigungen

kommen. Sehr oft ist der Temporallappen beziehungsweise der limbische Kortex betroffen – am bekanntesten ist daher die limbische Enzephalitis. Allerdings involvieren autoimmune Schädigungen auch extralimbische Strukturen [26], weshalb sich bei diesen Patienten meist zahlreiche neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Auffälligkeiten zeigen. „Limbische“ Symptome entwickeln sich bei autoimmune limbischer Enzephalitis subakut (und nicht allmählich über Monate und Jahre hinweg wie beispielsweise bei Patienten mit Alzheimer-Demenz). Bei paraneoplastischer limbischer Enzephalitis sind neuropsychologische und psychiatrische Auffälligkeiten oft das erste manifeste klinische Anzeichen, sodass diese Patienten initial oft durch Psychiater oder Psychologen betreut werden [55], wodurch kostbare Zeit für eine adäquate (z. B. Immun-) Therapie verlorengehen kann. Falls also ein Patient ohne psychiatrische Vorgeschichte und fehlenden Suchtmittelkonsum plötzlich unter „limbischen“ neuropsychologischen Defiziten sowie einer akuten Psychose leidet, die nicht auf Antipsychotika anspricht, sollte eine autoimmune Enzephalitis unbedingt differenzialdiagnostisch abgeklärt werden [56].

Limbische Regionen sind ebenfalls häufig bei der Anti-NMDAR-Enzephalitis betroffen. Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren verursachen hierbei eine Immunreaktion funktioneller (und nicht struktureller) Art mit einer selektiven und potenziell reversiblen Reduktion der NMDA-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und der NMDA-Rezeptordichte in verschiedenen Regionen – vor allem im Hippokampus, Frontal- und Kleinhirn [42]. Da NMDA-Rezeptor-Antikörper die glutamaterge Übertragung verändern, wird die Enzephalitis auch als autoimmune synaptische Störung aufgefasst [57]. Charakteristisch für Patienten, die sich gut erholen, ist eine persistierende Amnesie für den Zeitraum der Enzephalitis. Diese ist erklärbar durch eine Unterbrechung der synaptischen Plastizität als Voraussetzung von Gedächtnis- und Lernprozessen, bei denen NMDA-Rezeptoren eine Schlüsselrolle spielen [41]. Von der Anti-NMDA-Enzephalitis sind zu 80 % junge Frauen betroffen, sie kann aber ebenfalls bei älteren Patienten, Männern und Kindern auftreten. Je älter die Patienten sind, desto wahrscheinlicher geht die Erkrankung mit einem Teratom einher, Tumoren anderen Ursprungs (z. B. Neuroblastome, Hodgkin-Lymphome oder Bronchialkarzinome) sind eher selten.

Angaben zur Inzidenz autoimmuner Enzephalitiden sind derzeit noch ungenau [36], allerdings lässt die rasch zunehmende Anzahl an Fallbeschreibungen vermuten, dass es sich um eine bislang unterdiagnostizierte Erkrankung handelt.

■ Relevanz für die Praxis

Autoimmune Enzephalitiden führen zu zahlreichen neuropsychologischen Defiziten in Abhängigkeit davon, welche Hirnregionen von der Entzündungsreaktion primär betroffen sind. Bei der limbischen Enzephalitis ist durch Befall des medialen Temporallappens vor allem das Gedächtnis beeinträchtigt, zudem entwickeln sich subakute psychiatrische Auffälligkeiten wie Halluzinationen, Wahn oder inhaltliche und formale Denkstörungen. Bei der subakuten zerebellären Degeneration kommt es zu einem kognitiv-affektiven Syndrom mit primär beeinträchtigten Exekutivfunktionen und kognitiver Dysmetrie. Wenn ein Patient ohne psychiatrische Vorgeschichte plötzlich unter neuropsychologischen Störungen und einer nicht auf Antipsychotika ansprechenden akuten Psychose leidet, sollte im Hinblick auf eine möglichst rasch einsetzende effektive Therapie eine autoimmune Enzephalitis differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol* 2012; 259: 2019–30.
- Ehrlich S, Fassbender CM, Blaes C, et al. Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis. Eine bundesweite Datenerhebung. *Nervenarzt* 2012; 84: 498–507.
- Graus F, Bonnat A, Xifró X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010; 74: 857–9.
- Bien CG, Bauer J. Pathophysiologie antikörperassoziierter ZNS-Erkrankungen. *Nervenarzt* 2013; 84: 466–70.
- Gneiss C, Hegen H, Deisenhammer F. Autoimmune Enzephalitiden. 2012. <http://neurologie-psychiatrie.universimed.com/artikel/autoimmune-enzephalitiden> [gesehen 10.02.2014].
- Dalmay J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327–40.
- Rosillo T, Graus F. Paraneoplastic neurological syndromes. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin E (eds). *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 421–6.
- Bauer J, Bien C. Encephalitis and epilepsy. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 537–44.
- Vernino S. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 193–9.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–40.
- Borisov N, Prüss H, Paul F. Therapieoptionen bei immunvermittelten Enzephalomyelitiden. *Nervenarzt* 2013; 84: 461–5.
- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561–79.
- Willert C, Schaumann-Kuchling C, Adamaszek M, et al. Neuropsychologische Defizite nach Kleinhirninfrakt. *Nervenarzt* 2005; 76: 988–91.
- Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 2012; 11: 352–65.
- Collinson SL, Anthonisz B, Courtenay D, et al. Frontal executive impairment associated with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case study. *Neurocase* 2006; 12: 350–4.
- Marvel CL, Desmond JE. The contributions of cerebro-cerebellar circuitry to executive verbal working memory. *Cortex* 2010; 46: 880–95.
- Ackermann H, Gräber S, Hertrich I, et al. Categorical speech perception in cerebellar disorders. *Brain Lang* 1997; 60: 323–31.
- Timmann D, Richter S, Schoch B, et al. Kleinhirn und Kognition – Eine Übersicht. *Akt Neurol* 2006; 33: 70–80.
- Riecker A, Wildgruber D, Grodd W, et al. Funktionell-kernspintomographische Aktivitätsstudien zur zerebralen Organisation der Sprechmotorik. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 177–83.
- Schmahmann JD. Cerebellar cognitive affective syndrome and the neuropsychiatry of the cerebellum. In: Manto M, Gruol DL, Schmahmann JD, et al. (eds). *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Springer, Dordrecht, 2013; 1717–51.
- Margolis RL. Psychiatry of the cerebellum. In: Jeste DV, Friedman JH (eds). *Psychiatry for Neurologists*. Current Clinical Neurology. Humana Press, Totowa, NJ, 2006; 241–54.
- Prüss H. Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. *Akt Neurol* 2013; 40: 127–36.
- Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481–96.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
- Frieze MA, Magnus T. Autoimmune synaptische Enzephalopathien. *Nervenarzt* 2011; 82: 1239–49.
- Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, et al. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology* 2011; 53: 837–51.
- Rubio-Agusti I, Salavert M, Bataller L. Limbic encephalitis and related cortical syndromes. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 169–84.
- Camara EG, Chelune GJ. Paraneoplastic limbic encephalopathy. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 349–55.
- Bak TH, Antoun N, Balan KK, et al. Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 40–7.
- Hirayama K, Taguchi Y, Sato M, et al. Limbic encephalitis presenting with topographical disorientation and amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 110–2.
- Kramme C, Bien CG. Immunvermittelte Epilepsien und Enzephalopathien. *Nervenarzt* 2013; 84: 442–9.
- Lehner-Baumgartner E, Serles W, Prayer D, et al. Neuropsychologischer und klinischer Verlauf bei nichtneoplastischer limbischer Enzephalitis. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4: 24–8.
- Berlit P. Basiswissen Neurologie. 6. Aufl. Springer, Berlin, 2014.
- Lilly R, Cummings JL, Benson DF, et al. The human Klüver-Bucy syndrome. *Neurology* 1983; 33: 1141–5.
- Heidler MD. „Kognitive Dysphasien“ – ein Klassifikationsmodell für nichtaphasische zentrale Sprachstörungen. *Neurol Rehabil* 2010; 16: 217–22.
- Pedrosa DJ, Geyer C, Klosterkötter J, et al. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis: Ein neurologisch-psychiatrischer Notfall. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012; 80: 29–35.
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. PNS Euronetwork. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–5.
- Hokkanen L, Poutiainen E, Valanne L, et al. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 478–84.
- Teixeira AL, Malheiros JA, de Oliveira JT, et al. Limbic encephalitis manifesting as a psychotic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 163–4.
- Hahn K, Baumeister CX, Schielke E. Kognitive Langzeitfolgen nach einer akuten Enzephalitis. *Z Neuropsychol* 2011; 22: 157–66.
- Dalmay J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–8.
- Dalmay J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30: 5866–75.
- Prüss H, Dalmay J, Arolt V, et al. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. *Nervenarzt* 2010; 81: 396–408.
- Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1421–9.
- Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 37.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9: 318–30.
- Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–67.
- Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 610–5.
- Bien CG. Antikörperassoziierte Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS. Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 2011; 82: 986–93.
- Wingfield T, McHugh C, Vas A, et al. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *Q J Med* 2011; 104: 921–31.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Auto-antibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–72.
- Iizuka T, Yoshii S, Kan S, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol* 2010; 257: 1686–91.
- Leypoldt F, Wandinger KP, Voltz R. Neues bei paraneoplastischen Syndromen in der Neurologie. *Akt Neurol* 2012; 39: 60–73.
- Voltz R. Neuropsychological symptoms in paraneoplastic disorders. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 2): II/84–II/86.
- Kirchner H, Siegmund A, Arolt V. NMDAR-Enzephalitis nach ovarieller Zystektomie mit den Symptomen einer akut polymorph psychotischen Störung. *Akt Neurol* 2013; 40: 279–81.
- Manto M, Dalmay J, Didelot A, et al. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 31.

Dr. phil. Maria-Dorothea Heidler

Studium der Sprechwissenschaft an der Humboldt-Universität zu Berlin, seit 1996 in der neurologischen Rehabilitation als akademische Sprachtherapeutin tätig. 2005 Promotion zum Thema „Kognitive Dysphasien“ (nichtaphasische Sprachstörungen), seit 2012 neben ihrer klinischen Tätigkeit wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Professur für Rehabilitationswissenschaften an der Universität Potsdam.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)