

## Autoimmune und paraneoplastische Enzephalitiden

# Was ist die Ursache für Amnesie, Desorientiertheit und Epilepsie?

Die Enzephalitis als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung birgt selbst bei adäquater Therapie die Gefahr irreversibler Schädigungen des Hirnes. Häufig bleibt die Genese unklar. Autoimmune und paraneoplastisch vermittelte Enzephalitiden können erfolgreich therapiert werden, allerdings ist dazu eine hohe Expertise in der Diagnostik und Therapie erforderlich.

ROBERT WEISSERT, IVAN MIHALJEVIC, KLEMENS ANGSTWURM UND ULRICH BOGDAHN, REGENSBURG

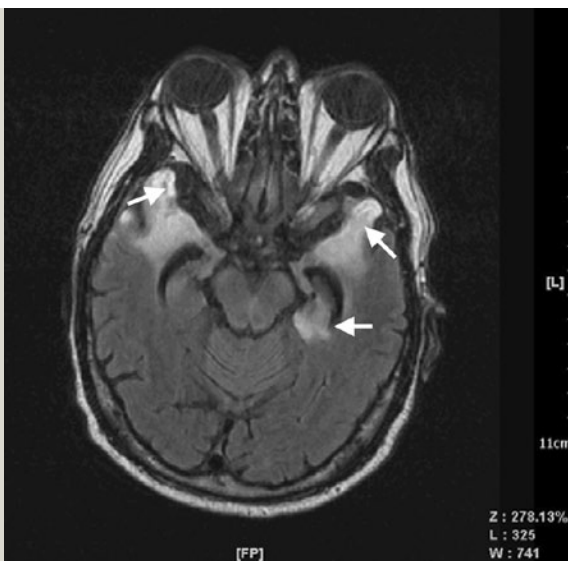
**D**ie Enzephalitis hat eine Inzidenz von 0,07 – 12,6/100.000 und ist häufig mit dem klinischen Bild einer limbischen Enzephalitis mit einer Störung des Neugedächtnisses, Temporallappenanfällen und/oder psychotischen Symptomen assoziiert [4]. Eine in Großbritannien durchgeführte populationsbasierte, prospektive Studie mit 203 Patienten ergab ein mittleres Erkrankungsalter von 30 Jahren. In lediglich 42% der untersuchten Fälle konnte eine infektiöse Ursache (HSV > VZV > Mycobacterium tuberculosis) und bei 21% der Betroffenen eine autoimmunvermittelte Genese nachgewiesen werden. Bei den restlichen 37% der Patienten blieb die Ursache unklar [3].

## Limbische Enzephalitis

Der in den letzten Jahren vermehrt geführte Nachweis einer autoimmunen und auch paraneoplastischen Genese einer Enzephalitis ist besonders durch neue Forschungsergebnisse zu den Ursachen bedingt. So konnten Autoantikörper gefunden werden, die die Bluthirnschranke passieren sowie an intra- und extrazelluläre neuronale Zielstrukturen im ZNS binden und eine Funktionsstörung verursachen (Tabelle 1) [18]. Diese Antikörper können mit unterschiedlichen und in den letzten Jahren weiterentwickelten diagnostischen Assays nachgewiesen werden. Am häufigsten werden die Autoantikörper im Zusammenhang mit Neoplasien gefunden. Sie

werden dann als paraneoplastische Phänomene sichtbar und gehen häufig längere Zeit der Diagnose einer Neoplasie voraus (Tabelle 2). Dieses bedeutet, dass bei Vorliegen der oben genannten autoimmunen Enzephalitiden und Autoantikörper eine genaue Tumorsuche erfolgen muss, wobei einzelne Formen der autoimmunen Enzephalitiden mit spezifischen Tumoren assoziiert sind wie etwa das gehäufte Vorkommen einer NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis bei jungen Frauen mit einem ovariellen Teratom. Die Behandlung der Neoplasie führt in der Folge häufig auch zu einer Reduktion der Autoantikörper und des enzephalitischen Beschwerdebildes.

Selbst für klinisch erfahrene Neurologen bereitet das variable Beschwerdebild der limbischen Enzephalitis bei der Diagnosestellung, Therapieeinleitung und Prognoseabschätzung Schwierigkeiten [18]. Leitsymptome sind subakut auftretende Amnesie, Desorientiertheit und epileptische Anfälle. Zudem können psychotische Symptome auftreten. Oft werden die Patienten nicht oder zu spät diagnostiziert und die notwendige organische Abklärung nicht durchgeführt. Dies führt dazu, dass die Patienten häufig Diagnosen aus dem rein demenziellen oder paranoid-halluzinatorischen Formenkreis erhalten. Einzelne Autoren gehen davon aus, dass bis zu 6% der psychotischen Erstepisoden von Patienten mit einer Schizophrenie durch Autoantikörper hervorgerufen werden können, die an Nervenzellen binden und eine Funktionsstörung von Signalkaskaden im ZNS



**Abbildung 1** Limbische Enzephalitis, beidseits temporomesiale und links hippocampale Signalanhebung in der FLAIR-Sequenz des MRT [20].

verursachen [13]. Auch bei rasch progredienten demenziellen Syndromen, die an eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung denken lassen, sollte an eine autoimmune Enzephalitis gedacht werden. Es sollte verstärkt daraufhin hingewirkt werden, dass diese Antikörper-vermittelten Formen von Erkrankungen mit psychiatrischen Symptomenkomplexen erkannt werden, da bei Durchführung einer adäquaten Therapie die Patienten beschwerde- und symptomfrei werden können.

**VGKC-Komplex-assoziierte limbische Enzephalitis**

Der spannungsabhängige Kaliumkanal (voltage-gated potassium channel, VGKC) besteht aus einem Komplex, der nach heutigem Kenntnisstand neben den eigentlichen Kaliumkanaluntereinheiten (Kv1) folgende Bestandteile beinhaltet: LGI1 (leucine-rich glioma inactivated protein 1), CASPR2 (contactin-associated protein-2) und Contactin-2. Antikörper gegen den VGKC-Komplex können eine Epilepsie, eine limbische Enzephalitis, eine Neuromyotonie (Isaac-Mertens-Syndrom) und ein Morvan-Syndrom (Kombination aus Neuromyotonie und ZNS-Symptomen) verursachen, wobei die limbische Enzephalitis bei erhöhten Antikörpertitern am häufigsten auftritt [5, 10, 15, 16].

Die LGI1-assoziierte limbische Enzephalitis tritt zumeist bei über 40-jährigen Männern auf (Geschlechterverhältnis M:F 2:1). In etwa 50–80% der Fälle finden sich in der kraniellen Kernspintomografie (**Abbildung 1**) eine ein- oder beidseitige Signalanhebung im mesialen Temporallappen (**Tabelle 3**). Interessanterweise haben etwa 60% der Betroffenen eine Hyponatriämie im Serum (Na < 130 mmol/L), die diagnostisch wegweisend sein kann. Der VGKC-Komplex-Antikörpertiter im Serum kann stark variieren (Werte von 105 bis über 7.000 pmol/L wurden publiziert). Der Liquor ist bei mehr als der Hälfte unauffällig; bei wenigen Patienten findet sich eine lymphozytäre Pleozytose oder eine unspezifische Schrankenstörung. Eine intrathekale Autoantikörpersynthese ist nicht obligat und kann erst mit deutlicher Verzögerung nachweisbar sein. Etwa zwei Drittel der Betroffenen zeigen Auffälligkeiten im EEG. In der Mehrzahl der Fälle findet sich

bei dieser Form der Enzephalitis keine Neoplasie. Es sind jedoch Assoziationen mit verschiedenen Malignomtypen beschrieben worden (Bronchial-, Thyroid- oder Nierenzellkarzinom, ovariellies Teratom, Thymom, **Tabelle 2**) [5, 10]. Der Nachweis von CASPR-2-Antikörpern (limbische Enzephalitis, Neuromyotonie und Morvan-Syndrom) sollte am ehesten an einen zugrunde liegenden Tumor (Thymom) denken lassen, der mit einer schlechten Prognose verbunden ist [5, 7, 19].

Interessanterweise konnten auch bei Patienten mit perakut begonnener, medikamentös therapierefraktärer, atypischer Epilepsie, deutlich erhöhte VGKC-Komplex-Antikörpertiter (speziell LGI1-Antikörper) nachgewiesen werden. Die Anfallssemilogie ist mit höherfrequenten, kurz andauernden, dystonieartige Entäu-

ßerungen zumeist eines Armes und der ipsilateralen Gesichtshälfte oft so charakteristisch, dass der Begriff faciobrachiale dystone Anfälle („faciobrachial dystonic seizures, FBDS“) eingeführt wurde. Bei nahezu allen Betroffenen konnten LGI1-Antikörper nachgewiesen werden. Die Mehrheit entwickelte nach vorangegangenen Prodromalstadium mit brachiofacial dystonen Anfällen eine Amnesie und Verwirrtheit, die dem klinischen Bild einer limbischen Enzephalitis entsprach. Im Gegensatz zu diesem klinischen Spätbild waren im Prodromalstadium das Serumnatrium und die kraniale Kernspintomografie unauffällig. Es wird angenommen, dass bei fehlendem Ansprechen auf Antiepileptika eine frühzeitige immunmodulatorische Therapie Abhilfe schaffen kann und die Entwicklung einer limbischen Enzephalitis verhindert [8]. Ein

**Erkrankungen und Autoantikörper samt diagnostischen Assays**

**Tabelle 1**

Form der Erkrankung und Autoantikörper	Lokalisation der Zielstruktur	Diagnostik (Test)
<b>Limbische Enzephalitis</b>		
— VGKC-Komplex-Antikörper (LGI1, CASPR-2, Kv1 und Contactin-2)	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
— GAD-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, WB, RIA, ELISA
— NMDA-Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
— AMPA-Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, ZBA
— GABA <sub>B</sub> -Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, ZBA
— Onkoneurale Antikörper (anti-Hu, -anti Ma1/2, Amphiphysin)	Intrazellulär	iIHC, WB
<b>Faziobrachiale dystone Anfälle (FBDS)</b>		
— VGKC-Komplex-Antikörper (LGI1)	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
<b>Morvan Syndrom</b>		
— VGKC-Komplex-Antikörper (LGI1, CASPR-2)	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
<b>Anti-NMDA Rezeptor Encephalitis</b>		
— NMDA-Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
<b>Perakut einsetzende Verhaltensstörung mit psychotischen Zuständen</b>		
— NMDA-Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, RIA, ZBA
— AMPA-Rezeptor-Antikörper	Extrazellulär	iIHC, ZBA
VGKC-Komplex = Spannungsabhängiger Kaliumkanal-Komplex; GAD = Glutamatdecarboxylase; AMPA-Rezeptoren: Ionotrope Glutamatrezeptoren; LGI1 = Leucine-rich glioma inactivated 1; CASPR-2 = Contactin associated protein 2; iIHC = Immunfluoreszenz (indirekte Immunhistochemie); RIA = Radioimmunassay, ZBA = Zellbasiertes Assay		
Modifiziert nach [18]		

**Tabelle 2**

<b>Tumoren, bei denen Autoantikörper und assoziierte Enzephalitiden gefunden wurden</b>	
<b>Neoplasie</b>	<b>Assoziierte Autoantikörper</b>
Kleinzelliges Bronchial-Ca	GABA <sub>B</sub> R, AMPAR, anti-Hu
Nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	AMPAR, LGI1
Mamma-Ca	AMPAR
Thymom, Thymus-Ca	AMPAR, LGI1, CASPR2
Ovar-Ca, ovarielles Teratom	NMDAR, LGI1
Hoden-Ca	Anti-Ma2
Nierenzell-Ca	LGI1
Thyroid-Ca	LGI1

**Tabelle 3**

<b>Diagnostische Maßnahmen</b>	
<b>Methode</b>	<b>Typische Veränderungen</b>
Kernspintomografie des Schädels	Ein- oder beidseitige temporale Auffälligkeiten in den Flair-Sequenzen, gelegentlich meningeales Enhancement, Hirndruck, Zeichen für Entmarkung (Auffälligkeiten in der kraniellen Kernspintomografie sind nicht obligat)
Liquoranalyse	Zellzahlerhöhung, oligoklonale Banden (Veränderungen im Liquor sind nicht obligat)
Andere Antikörper	ANA, TPO, GAD65, Cardiolipin, VGCC, SOX1, CRMP5, MuSK, AChR
Elektrolyte	Hyponatriämie
EEG	Diffuse Allgemeinveränderungen, Herdbefunde, epilepsietypische Potenziale
FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (fakultativ)	Erhöhter Metabolismus im Temporallappen oder im zugrunde liegendem Malignom
Erweitertes Tumorscreening in Abhängigkeit von der Enzephalitisform	Thorax-CT + KM, Abdomen-CT + KM, Abdomen-Sonografie, internistische, gynäkologische oder urologische Untersuchung

Teil der Betroffenen mit einer LGI1-assoziierten limbischen Enzephalitis entwickelt solch ein Prodromalstadium.

Unabhängig von der limbischen Enzephalitis kann eine Mutation im kodierenden Genlocus für LGI1 zu einer autosomal-dominanten vererbten Temporallapenepilepsie führen, die mit einer Erstmanifestation im jungen Alter einhergeht [9].

Die VGKC-vermittelten Enzephalitiden (LGI1-, Contactin-2-, Kv1- und CASPR-2 ohne Tumorassoziation) verlaufen unter Therapie zumeist monopha-

sich und seltener schubförmig. Die meisten Formen sind bei frühzeitig begonnener immunologischer Therapie heilbar (**Tabelle 4**). Die Prognose ist deutlich schlechter bei den paraneoplastisch verursachten Formen.

**NMDA-Rezeptor-Enzephalitis**

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis hat in den letzten Jahren das größte Aufsehen verursacht, da sie eine der ersten Erkrankungen war, bei welcher Antikörper gegen synaptische Rezeptoren an Nerven-

zellen nachgewiesen werden konnten [1, 6, 17]. Die Erkrankung kann von der frühesten Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 19 Jahren. Vornehmlich sind Frauen betroffen (etwa 80%). Die Erkrankung geht einher mit psychiatrischen Symptomen, Sprachstörungen, Bewegungsstörungen, Anfällen, Reduktion des Bewusstseinsstatus, Atemstörungen und Störungen des autonomen Nervensystems. Die Kernspintomografie zeigt in etwa 50% der Fälle pathologische Auffälligkeiten, vornehmlich in den Flairsequenzen mit gelegentlicher Kontrastmittelaufnahme an den Meningen, Hirndruckzeichen oder/und Hinweise auf Entmarkung. Bei 94% der Patienten ergeben sich Auffälligkeiten bei der Liquoruntersuchung, wobei vornehmlich der Nachweis einer Zellzahlerhöhung und von autochtoner Antikörperproduktion zu führen ist. Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist in 9–55% mit Tumoren assoziiert. Die Unterschiede in der Inzidenz sind auf Unterschiede beim Geschlechterverhältnis, Alter und ethnischer Herkunft zurückzuführen. Häufig kann ein ovarielles Teratom nachgewiesen werden. Etwa 10% der Patienten haben zusätzlich Antikörper gegen Kerne (ANA) und Schilddrüsengewebe (TPO). Die Erkrankung kann einen schubförmigen Verlauf nehmen, vor allem wenn nicht umgehend nach Diagnose aggressiv immunsuppressiv therapiert wird.

**AMPA-Rezeptor-Enzephalitis**

Diese Erkrankung betrifft vornehmlich Frauen (etwa 90%) mit einem Altersgipfel von 60 Jahren (38–87 Jahre) [18]. Die Erkrankung geht in der Mehrzahl der Fälle mit dem typischen Bild der klassischen limbischen Enzephalitis einher (Verwirrheitszustände, Depression, Reizbarkeit, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und Anfälle). Zudem können isolierte psychiatrische Auffälligkeiten auftreten. In etwa 90% der Fälle finden sich kernspintomografische Auffälligkeiten in den Flairsequenzen, die im medialen Temporallappen nachweisbar sind. Auch zeigen etwa 90% der Patienten die intrathekale Bildung von Antikörpern (oligoklonale Banden) oder/und eine Zellzahlerhöhung. Die AMPA (inoptroper Glutamatrezeptor) Rezeptor-

Enzephalitis ist vornehmlich mit Lungen-Ca, Mamma-Ca und Thymomen assoziiert. In etwa 60% der Fälle können weiteren Autoantikörper nachgewiesen werden (ANA, GAD65, Cardiolipin, VGCC, SOX1, CRMP5, TPO). Auch diese Erkrankung kann schubförmig verlaufen. Im Vergleich zu den anderen autoimmunen Enzephalitisformen ist sie seltener.

### GABA<sub>B</sub>-Rezeptor Enzephalitis

Auch die GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters mit einem mittleren Erkrankungsalter von 62 Jahren [11, 12]. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Klinisch geht sie mit den klassischen Zeichen der limbischen Enzephalitis einher und typischerweise Anfällen. Auch bei dieser Form der Enzephalitis zeigen sich Auffälligkeiten in den Flairsequenzen im mesialen Temporallappen. Dieses ist bei etwa 66% der Betroffenen der Fall. Im Liquor finden sich in etwa 90% eine Pleozytose und in vielen Fällen oligoklonale Banden als Hinweise auf eine autochthone Immunglobulinsynthese. Die Erkrankung tritt in etwa 60% der Fälle mit einem kleinzelligen Bronchial-Ca der Lunge assoziiert. Neben den Antikörpern gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren können häufig auch Antikörper gegen VGCC, GAD65, TPO und SOX1 nachgewiesen werden. Gelegentlich treten schubförmige Verläufe auf, sie sind aber eher selten.

### Weitere Antikörper, die eine limbische Enzephalitis verursachen können

Weitere Antikörper, welche zum Teil seit mehreren Jahrzehnten bekannt sind und eine limbische Enzephalitis auslösen können als auch vorwiegend mit Neoplasien assoziiert sind, sind anti-Hu, anti-Ma2 und anti-Amphiphysin [2]. Hierbei werden intrazelluläre Moleküle von den Antikörpern erkannt. Diese Enzephalitisformen werden aus Gründen der Übersicht in diesem Artikel nicht näher beschrieben.

### Therapie

Therapeutisch können die Patienten mittels Plasmapherese oder mit Immunglobulinen behandelt werden [18]. Zudem sollten sie Glukokortikoide in hoher Dosierung erhalten. Dadurch wird

### Therapeutische Ansätze\*

Tabelle 4

Therapeutischer Ansatz	Anwendung/Dosis
Plasmapherese	5 Zyklen
Immunglobuline	0,4 mg/kg KG i. v. für 5 Tage
Steroide	1.000 mg i. v. Methylprednisolon für 5 Tage (Gesamtdosis 5.000 mg), anschließend eventuell 1 mg/kg KG p. o.
Rituximab	2 x 1.000 mg i. v. im Abstand von 14 Tagen
Cyclophosphamid	2 mg/kg/d oral oder Pulstherapie 750 mg/m <sup>2</sup> i. v. pro Zyklus (ggf. Dosisanpassung notwendig)

\*Keine der Behandlungsmethoden ist für die Indikation zugelassen

eine Reduktion der Bindung der Autoantikörper an Rezeptoren von Neuronen im ZNS erreicht. Zudem kommen moderne monoklonale Antikörper wie Rituximab zum Einsatz. Rituximab führt zur Depletion von B-Zellen (anti-CD20). Auch werden aggressive chemotherapeutische Strategien zur Reduktion der Autoantikörper angewendet, wie die Gabe von Cyclophosphamid. Allerdings ist keine der in **Tabelle 4** aufgeführten Therapieansätze für die Indikation Enzephalitis zugelassen. Die Behandlung sollte von Ärzten durchgeführt werden, die auf diese Enzephalitisformen spezialisiert sind beziehungsweise unter konsiliarischem Einbezug solcher Spezialisten stattfinden.

### Ursachen für die Antikörperbildung

Die genaue Genese der Entwicklung der Autoantikörper ist nicht bekannt. Vieles deutet darauf hin, dass es zu einem Bruch von Toleranzmechanismen im Körper kommt und dass dadurch die Autoantikörper generiert werden können. Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen hier T-Zellen eine große Rolle, allerdings sind diese noch wenig untersucht. In der Folge kommt es dann zur Expansion von B-Zellen und Differenzierung von Plasmazellen sowie zur Bildung der Autoantikörper. Vieles spricht dafür, dass die T-Zellen auch direkte Effektorfunktionen ausüben (z. B. Zytotoxizität) und zur Schädigung von Nervenzellen führen [14]. Dieses ist besonders gut für paraneoplastische Antikörper gezeigt, die bei Erkrankungen gefunden werden, die mit einer paraneoplastischen Kleinhirndegeneration assoziiert sind.

### Fazit

Zusammenfassend besteht bei einer neu aufgetretenen demenziellen Entwicklung oder/und Epilepsie oder/und Psychose großer Abklärungsbedarf mittels Kernspintomografie, gegebenenfalls einer FDG-(<sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose-)Positronen-Emissions-Tomografie, Liquordiagnostik und Autoantikörperdiagnostik aus Serum und Liquor. Autoimmune oder paraneoplastisch vermittelte Enzephalitiden sind behandelbar und es kann eine Heilung der oft schwer betroffenen Patienten erreicht werden. Es ist eine hohe Expertise in der Diagnostik und Therapie der vorgestellten neuen Enzephalitisformen notwendig. Spezialisierte interdisziplinäre Teams aus Neurologen, Psychiatern, Neuroimmunologen und Onkologen sollten hier maßgeblich an der Patientenversorgung mitwirken. □

### LITERATUR

[www.springermedizin.de/neurotransmitter](http://www.springermedizin.de/neurotransmitter)

**Prof. Dr. med. Dr. Robert Weissert**  
(Korrespondenz)

**Dr. med. Ivan Mihaljevic,**

**PD Dr. med. Klemens Angstwurm**

**Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn**

Neurologische Klinik und Poliklinik am

Bezirksklinikum,

Universität Regensburg,

Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg

E-Mail: robert.weissert@klinik.uni-regensburg.de

---

## LITERATUR

1. Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R., and Balice-Gordon, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet neurology* 10, 63-74.
2. Darnell, R.B., and Posner, J.B. (2003). Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *The New England journal of medicine* 349, 1543-1554.
3. Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W., Clewley, J.P., Walsh, A.L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K.J., Solomon, T., et al. (2010a). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multi-centre, population-based prospective study. *The Lancet infectious diseases* 10, 835-844.
4. Granerod, J., Tam, C.C., Crowcroft, N.S., Davies, N.W., Borchert, M., and Thomas, S.L. (2010b). Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* 75, 924-932.
5. Irani, S.R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K.A., Pettingill, P., Zuliani, L., Peles, E., Buckley, C., Lang, B., and Vincent, A. (2010a). Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain : a journal of neurology* 133, 2734-2748.
6. Irani, S.R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., Friese, M.A., Galea, I., Kullmann, D.M., Beeson, D., et al. (2010b). N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain : a journal of neurology* 133, 1655-1667.
7. Irani, S.R., Buckley, C., Vincent, A., Cockerell, O.C., Rudge, P., Johnson, M.R., and Smith, S. (2008). Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 71, 1647-1648.
8. Irani, S.R., Michell, A.W., Lang, B., Pettingill, P., Waters, P., Johnson, M.R., Schott, J.M., Armstrong, R.J., A, S.Z., Bleasel, A., et al. (2011). Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of neurology* 69, 892-900.
9. Kalachikov, S., Evgrafov, O., Ross, B., Winawer, M., Barker-Cummings, C., Martinelli Boneschi, F., Choi, C., Morozov, P., Das, K., Teplitskaya, E., et al. (2002). Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature genetics* 30, 335-341.
10. Lai, M., Huijbers, M.G., Lancaster, E., Graus, F., Battaller, L., Balice-Gordon, R., Cowell, J.K., and Dalmau, J. (2010). Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet neurology* 9, 776-785.
11. Lancaster, E., Lai, M., Peng, X., Hughes, E., Constantinescu, R., Raizer, J., Friedman, D., Skeen, M.B., Grisold, W., Kimura, A., et al. (2010). Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet neurology* 9, 67-76.
12. Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., and Dalmau, J. (2011). Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 77, 179-189.
13. Lennox, B.R., Coles, A.J., and Vincent, A. (2012). Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 200, 92-94.
14. Roberts, W.K., Deluca, I.J., Thomas, A., Fak, J., Williams, T., Buckley, N., Dousmanis, A.G., Posner, J.B., and Darnell, R.B. (2009). Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *The Journal of clinical investigation* 119, 2042-2051.
15. Schulte, U., Thumfart, J.O., Klocker, N., Sailer, C.A., Bildl, W., Biniossek, M., Dehn, D., Deller, T., Eble, S., Abbass, K., et al. (2006). The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 49, 697-706.
16. Sirerol-Piquer, M.S., Ayerdi-Izquierdo, A., Morante-Redolat, J.M., Herranz-Perez, V., Favell, K., Barker, P.A., and Perez-Tur, J. (2006). The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Human molecular genetics* 15, 3436-3445.
17. Vincent, A., and Bien, C.G. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet neurology* 7, 1074-1075.
18. Vincent, A., Bien, C.G., Irani, S.R., and Waters, P. (2011). Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet neurology* 10, 759-772.
19. Vincent, A., Buckley, C., Schott, J.M., Baker, I., Dewar, B.K., Deter, N., Clover, L., Parkinson, A., Bien, C.G., Omer, S., et al. (2004). Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain : a journal of neurology* 127, 701-712.
20. Thomas C, Driessen M, Arolt V Diagnostic work-up and treatment of acute psycho-organic syndrome *Nervenarzt*. 2010 May;81(5):613-28