Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Untersuchungen zu Biomarkern der neuronalen Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Aaron Levin Juhl

aus

Hamburg

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

## Betreuungsausschuss

Betreuer: PD Dr. med. N. Hansen

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. M. Weber

## Prüfungskommission

Referent: PD Dr. med. N. Hansen

Ko-Referent/in: ..……..

Drittreferent/in: …..……..

Datum der mündlichen Prüfung: ……

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchungen zu Biomarkern der neuronalen Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 24.08.2024

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Grenzer IM, **Juhl AL**, Teegen B, Fitzner D, Wiltfang J, Hansen N (2022): Psychopathology of psychiatric patients presenting autoantibodies against neuroglial antigens. Front Psychiatry 13, 945549

Hansen N, **Juhl AL**, Grenzer IM, Hirschel S, Teegen B, Fitzner D, Bartels C, Timäus C, Wiltfang J, Malchow B (2022): Cerebrospinal Fluid Total Tau Protein Correlates With Longitudinal, Progressing Cognitive Dysfunction in Anti-Neural Autoantibody-Associated Dementia and Alzheimer's Dementia: A Case-Control Study. Front Immunol 13, 837376

Hansen N, **Juhl AL**, Grenzer IM, Teegen B, Wiltfang J, Fitzner D (2023): Cerebrospinal fluid biomarkers in psychiatric autoimmune encephalitis: a retrospective cohort study. Front Psychiatry 14, 1165153

**Juhl AL**, Grenzer IM, Teegen B, Wiltfang J, Fitzner D, Hansen N (2022): Biomarkers of neurodegeneration in neural autoantibody-associated psychiatric syndromes: A retrospective cohort study. J Transl Autoimmun 5, 100169

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis** ..... **3**

**Tabellenverzeichnis** ..... **4**

**Abkürzungsverzeichnis** ..... **5**

**1 Einleitung** ..... **7**

1.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Erkrankungen ..... 7

1.2 Psychiatrische Autoimmunenzephalitiden ..... 9

1.3 Autoimmunpsychose ..... 11

1.4 Autoimmundemenz ..... 12

1.5 Neuronale Zellschädigungsmarker bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen ..... 15

1.6 Syndromeinteilung nach AMDP ..... 16

1.7 Ziele der Arbeit ..... 17

**2 Material und Methoden** ..... **19**

2.1 Beschreibung des Patient*innenkollektivs ..... 19

2.1.1 Klinische Patient*innendaten ..... 19

2.2 Kohorte mit Alzheimer-Krankheit ..... 20

2.3 Marker einer neuronalen Zellschädigung ..... 21

2.4 Untersuchung von Biomaterial ..... 21

2.5 Bildgebung ..... 22

2.6 Elektroenzephalographische Untersuchungen ..... 23

2.7 Neurologische Untersuchung ..... 24

2.8 Einteilung der psychiatrischen Syndrome ..... 24

2.9 Einteilung der Autoimmunenzephalitis ..... 24

2.10 Einteilung des autoimmunen psychiatrischen Syndroms ..... 25

2.11 Statistische Auswertung der Daten ..... 25

**3 Ergebnisse** ..... **28**

3.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Syndromen ..... 28

3.2 Charakterisierung der Kohorte mit Alzheimer Krankheit ..... 33

3.3 Verteilung der psychiatrischen Syndrome bei Patient*innen mit und ohne Autoantikörper 33

3.4 Biomarker der neuronalen Zellschädigung ..... 34

3.4.1 Neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor bei psychiatrischen Erkrankungen mit und ohne Autoantikörper und bei der Alzheimer Krankheit ..... 34

3.5 Neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor bei psychiatrischen Syndromen ..... 36

3.6 Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis ..... 38

3.7 Patient*innen mit autoimmunem psychiatrischen Syndrom ..... 39

**4 Diskussion ..... 40**

4.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Syndromen ..... 40

4.1.1 Klinische Charakterisierung ..... 40

4.1.2 Diagnosespektrum ..... 43

4.1.3 Potentielle Biomarker ..... 43

4.1.4 Hinweise auf Autoimmunität bei psychiatrischen Erkrankungen ..... 46

4.2 Neuronale Zellschädigung und neurale Autoantikörper ..... 49

4.2.1 Psychiatrische Syndrome ..... 49

4.2.2 Autoimmun bedingte psychiatrische Syndrome ..... 50

4.2.3 Autoimmunenzephalitis ..... 55

4.2.4 Psychiatrische Autoimmunenzephalitis ..... 57

4.2.5 Neurodegenerative Demenzen ..... 58

4.2.6 Spektrum von neuralen Autoantikörpern ..... 60

4.2.7 Erklärungsmodelle ..... 65

4.2.8 Synopsis ..... 67

4.3 Limitationen ..... 71

4.4 Fazit ..... 72

**5 Zusammenfassung ..... 75**

**6 Anhang ..... 77**

**7 Literaturverzeichnis ..... 81**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kohortenvergleich der neuronalen Zellschädigungsmarker: Autoantikörper-positivePatient*innen vs. Autoantikörper-negative Patient*innen vs. Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit.....35

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien verschiedener Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen .....13

Tabelle 2: Verteilung der Autoantikörper in Serum und/oder Liquor .....29

Tabelle 3: Laborergebnisse und klinische Parameter von psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörpernachweis .....31

Tabelle 4: Diagnosenverteilung von psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörpernachweis .....32

Tabelle 5: Häufigkeiten der Syndromkombinationen bei Autoantikörper-positiven Patient*innen..33

Tabelle 6: Häufigkeiten der Syndromkombinationen bei Autoantikörper-negativen Patient*innen.34

Tabelle 7: Syndromkombinationen der Kohorte Ak-p mit neuronalen Zellschädigungsmarkern.....37

Tabelle 8: Übersicht zu Arbeiten zum Zusammenhang Autoantikörper – Neuronale Zellschädigung.....62

Tabelle 9: Gegenüberstellung Autoimmunenzephalitis – Autoimmun bedingtes psychiatrisches Syndrom .....70

Tabelle A.110: Syndromkombinationen der Kohorte Ak-n mit neuronalen Zellschädigungsmarkern .....77

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AD | Alzheimer-Krankheit |
| Ak-n | Autoantikörper-negative Patient*innen |
| Ak-p | Autoantikörper-positive Patient*innen |
| Ak-p-Serum | Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern im Serum |
| Ak-p-Serum-Liquor | Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern in Serum und Liquor |
| AMDP | Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie |
| AMPAR 1/2 | α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren 1/2 |
| ANOVA | Einfaktorielle Varianzanalyse |
| Apa | Apathisches Syndrom |
| Aβ40 | Amyloid-β-40 |
| Aβ42 | Amyloid-β-42 |
| CASPR2 | Contactin-assoziiertes Protein-2 |
| CC BY-SA 4.0 | c*reative commons attribution share-alike 4.0* |
| cMRT | Craniale Magnetresonanztomographie |
| CMV | Zytomegalievirus |
| CV2 | *cronveinten 2* |
| Depres | Depressives Syndrom |
| DPPX | Dipeptidylpeptidase-ähnliches Protein-6 |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EC | Effektstärke nach Cohen |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| ELISA | e*nzyme-linked immunosorbent assay* |
| FDG | Fluordesoxyglukose |
| FIRDA | Frontale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität |
| FLAIR | *fluid attenuated inversion recovery* |
| GABAB1/2R | Gamma-Aminobuttersäure-B1/2-Rezeptor |
| GAD65 | Glutaminsäure-Decarboxylase mit 65 kDa |

| | |
|---|---|
| GFAP | Saures Gliafaserprotein |
| Host | Hostilitätssyndrom |
| HSV | Herpes-Simplex-Virus |
| ICD-10 | 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgLON5 | *iglon family member 5* |
| KCNA2 | *potassium voltage-gated channel subfamily a member 2* |
| LGI1 | Leucinreiches Gliom-inaktiviertes Protein 1 |
| NC | Neurochondrin |
| Neurol | Neurologisches Syndrom |
| NfL | Neurofilament-Leichtketten |
| NMDAR | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor |
| Parhal | Paranoid-halluzinatorisches Syndrom |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| Psyorg | Psychoorganisches Syndrom |
| pTau181 | Phosphoryliertes Tau-Protein 181 |
| Ratio Aβ42/Aβ40 | Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40 |
| SOX1 | s*ry-like high motility group box 1* |
| TIRDA | Temporale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität |
| T-Tau | Gesamt-Tau-Protein |
| Veget | Vegetatives Syndrom |
| VZV | Varizella-Zoster-Virus |
| Zic4 | Zinkfingerprotein des Kleinhirns 4 |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| Zwang | Zwangssyndrom |

# 1 Einleitung

In der Einleitung werden zunächst neurale Autoantikörper und deren Bedeutung bei psychiatrischen Erkrankungen dargestellt. Danach wird auf den Begriff der Autoimmunenzephalitis eingegangen. Anschließend werden die Begriffe Autoimmunpsychose und Autoimmundemenz erläutert. Der darauffolgende Abschnitt behandelt neuronale Zellschädigungsmarker bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen. Es folgen die Einteilung der psychiatrischen Syndrome nach dem System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) und die Ziele der Arbeit.

## 1.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Erkrankungen

Anti-neurale Autoantikörper haben in den vergangenen Jahren im psychiatrischen Kontext stark an Bedeutung gewonnen (Bien et al. 2021; Prüß 2021a; Endres et al. 2022a). Der Begriff „neural“ beschreibt Nerven betreffende Prozesse (Scholze-Stubenrecht 1999). In diesem Kontext werden Autoantikörper verstanden, die sich gegen Strukturen von Nerven richten. Unter neuralen Autoantikörpern werden Antikörper gegen körpereigene Membranoberflächen, Ionenkanäle und onkoneurale (also paraneoplastische), intrazelluläre und intrazellulär synaptische Antigene verstanden. Verschiedene Biomarker sind in der Vergangenheit in Kombination mit Autoantikörpern untersucht worden, um psychiatrische Erkrankungen besser zu verstehen und mittels neuer Therapieansätze adäquat behandeln zu können. Autoantikörper spielen bei vielen verschiedenen Erkrankungen, wie dem systemischen Lupus Erythematodes (Nikolopoulos et al. 2020) oder der Hashimoto Thyreoiditis (Radetti 2014) bereits heute eine wichtige Rolle in der Diagnostik und der Therapie. Autoimmunität beschreibt eine fehlgeleitete Immunreaktion, wodurch Schäden an körpereigenen Strukturen entstehen können (Cooper und Stroehla 2003). Eine solche Schädigung körpereigener Strukturen kann bedingt sein durch die fehlende Fähigkeit des Körpers, körpereigene von körperfremden Antigenen zu unterscheiden (Wang et al. 2015). Infolgedessen kann es zur Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Strukturen kommen, die je nach Zielantigen mit verschiedenen klinischen Symptomen assoziiert sein können (Jernbom Falk et al. 2021). Auch in der Pathogenese psychiatrischer Patient*innen werden autoimmune Prozesse diskutiert (Prüß 2021a). Es muss berücksichtigt werden, dass auch bei gesunden Menschen positive Autoantikörpernachweise gelingen können und sie nicht auf Erkrankungen hinweisen müssen (Doss et al. 2014; Daguano Gastaldi et al. 2022). Die Autoantikörper können im Wesentlichen in zwei Gruppen eingeteilt werden: Autoantikörper gegen

Membranoberflächenantigene wie N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR), leucinreiches Gliom-inaktiviertes Protein 1 (LGI1) (Flanagan et al. 2015) oder Dipeptidylpeptidase-ähnliches Protein-6 (DPPX) (Hara et al. 2017) und Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene, zum Beispiel Glutaminsäure-Decarboxylase von 65 Kilodalton (kDa) (GAD65) (Hansen und Timäus 2020; Tanaka et al. 2020). Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene sind häufig bei Krankheitsbildern zu finden, welche vermehrt bei Tumorerkrankungen auftreten (van Sonderen et al. 2017). Daher wurden bei Patient*innen mit Verdacht auf ein sogenanntes paraneoplastisches Syndrom lange Zeit vorwiegend antineurale Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene untersucht. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass auch viele Autoantikörper gegen Oberflächenantigene mit neuropsychiatrischen Symptomen assoziiert sind (Rattay et al. 2021). Intrazelluläre Autoantikörper sind wahrscheinlich nicht direkt pathogen, können aber Immunmechanismen wie T-zelluläre Prozesse bedingen (Bien et al. 2012). Diese Mechanismen können für die Pathogenese von neuropsychiatrischen Erkrankungen wie die Autoimmunenzephalitis bedeutsam sein (Prüß 2021a). Autoantikörper gegen Oberflächenantigene sind viel häufiger pathogen als Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene (Zong et al. 2020). Autoantikörper können je nach Zielantigen mit unterschiedlichen psychiatrischen Syndromen assoziiert auftreten: Patient*innen mit Autoantikörpern gegen Zelloberflächenantigene zeigen häufig eine schizophreniforme Symptomatik und ein jüngeres Alter, Patient*innen mit Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene sind in der Regel älter und präsentieren sich mit dementiellen Symptomen (Endres et al. 2022b). In vielen Fällen können psychiatrische Autoantikörper-assoziierte Erkrankungen immunsuppressiv adäquat therapiert werden. Dies kann darauf hinweisen, dass Autoantikörper häufig relevant an der Pathogenese dieser Erkrankungen beteiligt sind (Banks et al. 2021). Es zeigen sich jedoch Unterschiede in dem Ansprechen auf eine Immuntherapie zwischen verschiedenen neuralen Autoantikörperklassen. Während bei neuropsychiatrischen Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegen Strukturen auf Membranoberflächen eine immunsuppressive Therapie häufig eine gute Wirksamkeit zeigt, ist dies bei Vorliegen von Autoantikörpern gegen intrazelluläre Strukturen häufig nicht der Fall (Dale und Ramanathan 2017). Bei Erkrankungen, welche mit Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene assoziiert sind, zeigt sich häufig ein progredienter Verlauf der Erkrankung unter immunsuppressiver Therapie (Dale und Ramanathan 2017; Banks et al. 2021). Bei Patient*innen mit Autoantikörpern gegen das Oberflächenantigen *iglon family member 5* (IgLON5) zeigt eine immunsuppressive Therapie meist ebenfalls ein geringes Ansprechen. Ein Grund hierfür kann in der Pathogenese dieser Erkrankung begründet sein wie beispielsweise ablaufende neuronale Zellschädigungsprozesse (Dale und Ramanathan 2017). Psychiatrische Patient*innen mit und ohne Autoantikörpernachweis können sich klinisch ähnlich präsentieren. Der Bedarf an diagnostischen Möglichkeiten ist daher groß,

diejenigen Patient*innen zu selektieren, bei denen Autoantikörper eine Rolle in deren Erkrankungen spielen (Schou et al. 2018). Das Ziel muss sein, eine für den oder die individuellen Patient*in optimale Therapie anzubieten. Hierfür ist eine umfassende Diagnostik obligat.

## 1.2 Psychiatrische Autoimmunenzephalitiden

Im Jahre 2007 ergab sich durch die Erstbeschreibung der NMDAR-Enzephalitis ein neuer Blickwinkel auf psychiatrische Erkrankungen (Dalmau et al. 2007). Somit können psychiatrische Symptome in organisch-entzündlichen, Autoantikörper-assoziierten Erkrankungen begründet sein. In der Zwischenzeit wurden viele Studien zu Autoantikörper-assoziierten neuropsychiatrischen Erkrankungen durchgeführt, in denen das Krankheitsbild der Autoimmunenzephalitis weiter beschrieben wurde. Eine Enzephalitis beschreibt zunächst eine entzündliche Erkrankung des Gehirns, die auf viele verschiedene Arten entstehen kann. Sie kann beispielsweise viraler oder autoimmuner Genese sein (Graus et al. 2016). Die Autoimmunenzephalitis ist eine Entzündung des Gehirns mit autoimmunem Ursprung (Graus et al. 2016), mit oft raschem Fortschreiten und einem Verlust kognitiver Funktionen (Banks et al. 2021). Autoimmunenzephalitiden können sich klinisch häufig unterschiedlich darstellen und werden daher meist anhand des Autoantikörpernachweises unterschieden (Gresa-Arribas et al. 2014; Herken und Prüß 2017; Hara et al. 2017). Der am häufigsten vorkommende Autoantikörper ist anti-NMDAR (Dalmau et al. 2008). Hier kann weiter differenziert werden in verschiedene Untereinheiten des NMDAR. Es sind sieben Untereinheiten des NMDAR bekannt: NR1, NR2A-D und NR3A-B, weshalb es je nach Zusammensetzung dieser Untereinheiten verschiedene Subtypen des NMDAR gibt (Hansen et al. 2017). Die verschiedenen Subtypen setzen sich aus den unterschiedlichen Untereinheiten zu Tetramer-Komplexen zusammen (Weber und Wünsch 2018). Diese Subtypen können unterschiedliche Funktionen haben und unterschiedlich lokalisiert sein, weshalb es, je nachdem, welche Subtypen von Autoantikörpern betroffen sind, zu verschiedenen klinischen Symptomen kommen kann (Hansen et al. 2017). Häufig richten sich die Autoantikörper gegen die Untereinheit NR1, laut neuerer Nomenklatur GluN1 genannt. Da diese Untereinheit obligatorischer Bestandteil aller NMDAR ist, sind bei Autoantikörpern gegen diese Untereinheit in der Regel alle NMDAR betroffen (Ehrenreich 2018). Patient*innen mit Autoantikörpern gegen diese Untereinheit zeigen oft Symptome wie Psychosen, kognitive Beeinträchtigungen oder epileptische Anfälle (Ehrenreich 2018). Insgesamt treten Autoantikörper gegen NMDAR gehäuft bei jüngeren Frauen mit einem Nachweis eines Ovarialteratoms und psychiatrischen Symptomen wie Halluzinationen auf (Dalmau et al. 2007). Bei Patientinnen mit NMDAR-Enzephalitis liegt häufig ein Ovarialteratom vor, weil dieses Ovarialteratom Nervengewebe mit NMDAR

exprimiert. Dagegen bildet der Körper Antikörper, welche jedoch auch gegen körpereigene NMDAR wirken und so die Symptomatik auslösen (Prüß 2021a). Ein anderes Beispiel für einen Autoantikörper, welcher häufig mit einem spezifischen klinischen Bild assoziiert ist, ist der Autoantikörper gegen das Oberflächenantigen LGI1. Patient*innen mit Autoantikörpern gegen LGI1 sind häufig ältere Männer mit Gedächtnisstörungen und faziobrachialen dystonen Anfällen (Flanagan et al. 2015; van Sonderen et al. 2017).

Zu den Diagnosekriterien der Autoimmunenzephalitis (Graus et al. 2016) gehören eine variable Ausprägung von Entzündungszeichen im Liquor und/oder Hinweise auf eine Enzephalitis in der cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) oder Funktionsstörungen in der Elektroenzephalographie (EEG). Das Muster der Affektion in der Bildgebung kann unterschiedlich sein, jedoch ist überwiegend der mesiale Schläfenlappen von der Enzephalitis betroffen (Oyanguren et al. 2013; Malter et al. 2014). Im Einzelnen können aber auch andere Regionen involviert sein wie zum Beispiel persistierende Hyperintensitäten in den Basalganglien (Flanagan et al. 2015) bei anti-LGI1-assoziierter Autoimmunenzephalitis. Es gibt zahlreiche Hypothesen und Modelle zur vermuteten Pathogenese der Autoimmunenzephalitis. Unter anderem wird eine genetische Komponente diskutiert (Mueller et al. 2018). Die Haupttrigger der Entstehung von Autoimmunenzephalitiden können nach gängigem Verständnis Viren und Tumoren sein (Bartels et al. 2019; Prüß 2021a). Es können Viren wie ein Herpes-Simplex-Virus (HSV) oder ein schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) zur Bildung neuraler Autoantikörper führen (Prüß 2021a). Neben Tumoren gelten auch Autoimmunerkrankungen als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung neuraler Autoantikörper (Bartels et al. 2019). Die Autoimmunenzephalitis kann viele psychiatrische Erkrankungen imitieren, weshalb sie eine wichtige Differentialdiagnose darstellt (Endres et al. 2022b). Beispielsweise kann sich die Autoimmunenzephalitis ähnlich wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit präsentieren. Die Abgrenzung der Erkrankungen ist wichtig, da die Autoimmunenzephalitis häufig immunsuppressiv erfolgreich zu therapieren ist (Chang et al. 2022). Allerdings kann nicht jede psychiatrische Erkrankung, bei der Autoantikörper nachgewiesen werden, als Autoimmunenzephalitis diagnostiziert werden (Dalmau und Graus 2022; Flanagan et al. 2022). Es müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein, damit die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis gestellt werden kann (Graus et al. 2016) (Tabelle 1). Für verschiedene Unterformen der Autoimmunenzephalitis gibt es unterschiedliche Diagnosekriterien. Die sogenannte mögliche Autoimmunenzephalitis kann diagnostiziert werden, sofern folgende Kriterien erfüllt sind: Ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, ein veränderter Bewusstseinszustand oder psychiatrische Symptome, zusätzlich neu aufgetretene Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems (ZNS), Anfälle ohne vorher bekannte Anfallsanamnese, eine Zellzahlerhöhung (Pleozytose) im Liquor oder cMRT-

Auffälligkeiten, die auf eine Enzephalitis hinweisen und außerdem ein Ausschluss anderer Ursachen (Graus et al. 2016) (Tabelle 1). Eine Pleozytose beschreibt den Nachweis von > 5 Leukozyten/µl (Mikroliter) im Liquor (Graus et al. 2016). Auffällige cMRT-Befunde sind in diesem Zusammenhang zum Beispiel hyperintense Signale in einer T2-gewichteten FLAIR-Sequenz (*fluid attenuated inversion recovery*) in verschiedenen Lokalisationen oder im Temporallappen (Graus et al. 2016). Mittels der FLAIR-Sequenz kann das Signal freier Flüssigkeiten wie Liquor unterdrückt werden, weshalb Flüssigkeiten im Gewebe besser sichtbar gemacht werden können (Zimmerman 1998). Die wahrscheinliche Autoimmunenzephalitis kann bei Vorliegen aller folgenden Kriterien diagnostiziert werden: Ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, epileptischen Anfällen oder psychiatrischen Symptomen, die auf das limbische System als Ursache hindeuten, zusätzlich bilaterale Signalauffälligkeiten im cMRT, zudem eine Pleozytose (Zellzahlerhöhung > 5/µl) im Liquor oder Auffälligkeiten im EEG und außerdem eine erfolgte Ausschlussdiagnostik (Graus et al. 2016) (Tabelle 1). EEG-Auffälligkeiten im Rahmen einer Autoimmunenzephalitis umfassen vorwiegend fokale Verlangsamungen von Hirnwellen im Schläfenlappen oder Epilepsie-typische Potentiale (Graus et al. 2016). Epilepsie-typische Potentiale können fokal oder generalisiert auftreten. Ein Beispiel für ein Epilepsie-typisches Potential ist eine spitze Zacke, gefolgt von einer langsameren Welle im EEG. Dieses Phänomen wird Spitze-Welle-Komplex genannt (Westmoreland 1996). Während früher die Latenz zwischen klinischer Erstmanifestation und Diagnosestellung einer Autoimmunenzephalitis relativ lang war, hat sich dies aufgrund verbesserter Diagnosemöglichkeiten deutlich reduziert. Es kann jedoch auch zu Fehldiagnosen kommen (Flanagan et al. 2022), die bei sorgfältiger Anwendung der Kriterien für eine Autoimmunenzephalitis vermieden werden können. Im Rahmen von Autoimmunenzephalitiden können Psychosen auftreten (van Elst et al. 2015; Endres et al. 2022b). Damit diese jedoch als Autoimmunpsychosen bezeichnet werden, müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein (Pollak et al. 2020), die im Folgenden erläutert werden.

## 1.3 Autoimmunpsychose

Der Begriff der Autoimmunpsychose beschreibt eine psychotische Symptomatik autoimmuner Genese mit meist gutem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie (Pollak et al. 2020). Psychosen können im Rahmen von Autoimmunenzephalitiden auftreten (van Elst et al. 2015), jedoch können sie auch als eigenständige Erkrankung vorliegen. Hierzu sind, nahezu analog zur Autoimmunenzephalitis, Diagnosekriterien definiert worden (Pollak et al. 2020) (Tabelle 1). Die Diagnose einer definitiven Autoimmunpsychose umfasst alle in Tabelle 1 genannten Kriterien einer Autoimmunpsychose. Für eine mögliche Autoimmunpsychose ist das Erfüllen der ersten

beiden Kriterien, eine subakute Psychose und verschiedene klinische Auffälligkeiten wie Bewegungsstörungen oder Blutdruckschwankungen als Hinweis auf autonome Regulationsstörungen, ausreichend (Pollak et al. 2020). Für die Diagnose einer wahrscheinlichen Autoimmunpsychose müssen zusätzlich in Tabelle 1 unter Kriterium 3 aufgeführte Auffälligkeiten in der Diagnostik und der Ausschluss anderer Ursachen erfüllt sein. Eine in der Vergangenheit abgeklungene, nicht-autoimmun bedingte Psychose schließt das Vorliegen einer aktuellen Autoimmunpsychose nicht aus (Pollak et al. 2020). Es sollte eine immunsuppressive Therapie erwogen werden, sofern zumindest die Kriterien einer wahrscheinlichen Autoimmunpsychose erfüllt sind, für eine eindeutige Indikation einer immunsuppressiven Therapie sollte ein Liquornachweis neuraler Autoantikörper vorliegen (Pollak et al. 2020). Eine weitere autoimmun bedingte Erkrankung ist die Autoimmundemenz, die im folgenden Abschnitt erklärt wird.

## 1.4 Autoimmundemenz

Die Autoimmundemenz ist im Jahre 2010 erstbeschrieben worden und zeichnet sich durch kognitive Defizite in Verbindung mit diagnostischen Auffälligkeiten in Liquor, EEG oder klinischer Symptomatik aus (Flanagan et al. 2010). Sie ist häufig gekennzeichnet durch einen Beginn im jüngeren Alter, einen rapiden Verlauf und eine untypische klinische Symptomatik im Vergleich zu Demenzerkrankungen neurodegenerativer Pathogenese (Doss et al. 2014; Flanagan et al. 2016). Dennoch kann eine Demenzerkrankung autoimmuner Genese als neurodegenerativ verkannt werden (Bastiaansen et al. 2023). Um dies zu verhindern, sind klinische Merkmale beschrieben worden, die auf eine Autoimmundemenz hinweisen sollen (Tabelle 1). Es können unter anderem Entzündungsmarker im Liquor erhöht sein oder ein für eine neurodegenerative Demenz untypisches cMRT vorliegen (Flanagan et al. 2010). Das Erkennen der Autoimmundemenz hat eine immense Bedeutung, da circa zwei Drittel der Patient*innen mit einer Autoimmundemenz von einer immunsuppressiven Therapie profitieren (Flanagan et al. 2010). Um eine autoimmune Genese von Erkrankungen zu beweisen, ist ein Nachweis von Autoantikörpern nicht ausreichend. Die Rolle von Autoantikörpern ist bisher nicht vollständig geklärt, außerdem müssen psychiatrische Symptome trotz positivem Autoantikörpernachweis nicht zwangsläufig autoimmuner Genese sein (Wang und Miller 2018). Viele Autoantikörper sind nicht symptomspezifisch, weshalb häufig nicht von der Klinik des oder der Patient*in auf den vorliegenden Autoantikörper geschlossen werden kann (Tanaka et al. 2020). Daher bedarf es weiterer Biomarker, die für die Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen genutzt werden können. Mögliche Biomarker können Biomarker der neuronalen

Zellschädigung sein. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob bei Autoantikörper-assoziierten neuropsychiatrischen Syndromen neuronale Zellschädigungsprozesse vorkommen (Tabelle 8).

**Tabelle 1: Kriterien verschiedener Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen**

| **Erkrankung** | **Kriterien** |
|---|---|
| Mögliche Autoimmunenzephalitis* | Jeweils alle Kriterien müssen erfüllt sein:<br>1. ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, ein veränderter Bewusstseinszustand oder psychiatrische Symptome<br>2. neu aufgetretene ZNS-Auffälligkeiten, epileptische Anfälle ohne vorher bekannte Anfallsanamnese, Pleozytose im Liquor oder cMRT-Auffälligkeiten, die auf eine Enzephalitis hinweisen<br>3. Ausschluss anderer Ursachen. |
| Wahrscheinliche Autoimmunenzephalitis* | Jeweils alle Kriterien müssen erfüllt sein:<br>1. ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, epileptischen Anfällen oder psychiatrischen Symptomen, die auf das limbische System als Ursache hindeuten<br>2. Bilaterale Signalauffälligkeiten im cMRT<br>3. Pleozytose oder Auffälligkeiten im EEG<br>4. Ausschluss anderer Ursachen |
| Definitive Autoimmunenzephalitis* | 1. Mindestens eines der folgenden sechs Symptome:<br>- Verhaltensstörungen oder kognitive Dysfunktionen<br>- Störungen des Sprechens (beispielweise Mutismus)<br>- epileptische Anfälle<br>- Bewegungsstörungen<br>- Störungen des Bewusstseins<br>- Autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation<br>2. zusätzlich in der Regel der Nachweis von Autoantikörpern vom Typ IgG im Liquor<br>3. Ausschluss anderer Ursachen |
| Autoimmunpsychose** | Folgende Kriterien müssen erfüllt sein für die mögliche Autoimmunpsychose:<br>1. Eine aktuelle psychotische Symptomatik mit akutem Beginn und rapider Verschlechterung in < 3 Monaten |

| **Erkrankung** | **Kriterien** |
|---|---|
| | 2. mindestens eines der folgenden Kriterien: (Aktuelle) Tumordiagnose, Bewegungsstörung (Dyskinesie, Katatonie), unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Antipsychotikagabe (Rigidität, erhöhte Creatinkinase, Hyperthemie), schwere kognitive Defizite, Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle ohne vorbekannte Anfallsanamnese, autonome Dysfunktionen (Blutdruck-, Puls- oder Temperaturveränderungen)<br><br>3. Folgende Kriterien müssen zusätzlich erfüllt sein für die wahrscheinliche Autoimmunpsychose:<br><br>Pleozytose im Liquor, bilaterale cMRT-Auffälligkeiten in T2-gewichteter FLAIR-Sequenz der medialen Temporallappen<br><br>oder<br><br>mindestens zwei der folgenden Kriterien:<br><br>EEG-Auffälligkeiten (Spitze-Wellen-Komplexe, Spitzen, rhythmisch-fokale Verlangsamungen, Delta-Brush-Phänomen), Liquor-Auffälligkeiten (oligoklonale Banden oder eine erhöhte intrathekale IgG Synthese) oder ein Nachweis von neuralen Autoantikörpern im Serum mittels zellbasiertem Assay<br><br>4. Ausschluss anderer Ursachen<br><br>5. Folgendes Kriterium muss zusätzlich erfüllt sein für die definitive Autoimmunpsychose: Nachweis neuraler Autoantikörper der Klasse IgG im Liquor |
| Autoimmundemenz*** | Kognitive Defizite und mindestens eines der folgenden Merkmale, die auf eine Autoimmundemenz hinweisen nach Flanagan et al. 2010:<br><br>subakuter Beginn, fluktuierende Symptomatik, Nachweis von anti-Thyreoperoxidase (anti-TPO), Nachweis neuraler Autoantikörper, Myoklonus oder Tremor, Auffälligkeiten in der Bildgebung, die untypisch sind für eine neurodegenerative Genese, Auffälligkeiten im Liquor (Proteinerhöhung oder Pleozytose), Epilepsietypische Aktivität im EEG<br><br>Klinische Merkmale, die auf eine Autoimmundemenz hinweisen nach Banks et al. 2021:<br><br>Kopfschmerzen, fluktuierender Krankheitsverlauf, frühzeitige Psychosen, faziobrachiale Anfälle, subakuter Beginn mit rapidem Progress, junges Alter, Nikotinabusus, Tumor- oder Autoimmunerkrankungen in der Familienanamnese, Vordiagnose einer Tumorerkrankung, Vorbehandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren |

Abkürzungen: ZNS: zentrales Nervensystem; IgG: Immunglobulin G; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; EEG: Elektroenzephalographie; FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*;

Erläuterungen: Pleozytose: Zellzahlerhöhung > 5/µl

*: Nach Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gel-fand JM, Geschwind M et al. (2016): A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15, 391–404

**: Nach Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, van Tebartz Elst L, Klein H, Stei-ner J, Frodl T, Bogerts B et al. (2020): Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. Lancet Psychiatry 7, 93–108

***: Nach Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, Drubach DA, Josephs KA, Britton JW, Mandrekar JN et al. (2010): Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. Mayo Clin Proc 85, 881–897 und Banks SA, Sechi E, Flanagan EP (2021): Autoimmune encephalopathies presenting as dementia of subacute onset and rapid progression. Ther Adv Neurol Disord 14, 1756286421998906

## 1.5 Neuronale Zellschädigungsmarker bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen

Bei verschiedenen neuropsychiatrischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis sind vermehrt pathologische neuronale Zellschädigungsmarker nachgewiesen worden (Tabelle 8). In welcher Verbindung diese unterschiedlichen Biomarker zueinander stehen, ist zumeist unklar (Giannoccaro et al. 2021). Biomarker im Liquor, wie das Tau-Protein oder die Amyloid-β-Peptide, können auf spezifische neuronale Zellschädigungsprozesse wie eine Alzheimer-Pathologie hinweisen (Jack et al. 2018). Neuerdings ist es auch möglich, Biomarker wie das Tau-Protein oder Amyloid-β im Ethylendiamintetraacetat(EDTA)-Plasma nachzuweisen (Teunissen et al. 2022). Amyloid-β lagert sich extrazellulär zu Plaques ab, welches durch Abbauprozesse von Nervenzellen entsteht und bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen pathologische Werte im Liquor annehmen kann (Selkoe 1996). Das Tau-Protein stabilisiert Zellorganellen in Nervenzellen, welches beispielsweise bei neuronalen Zellschädigungsprozessen durch starke Phosphorylierung unlösbar gemacht werden kann. So kann dies akkumulieren und vermehrt im Liquor nachgewiesen werden (Selkoe 1996). Das an Position Threonin181 hyperphosphorylierte Tau-Protein (Lewczuk et al. 2004) (pTau181), ein verringertes Amyloid-β-42 (Aβ42) und eine reduzierte Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40 (Ratio Aβ42/Aβ40) sind Teil eines typischen Biomarkerprofils im Liquor, das auf die Alzheimer-Krankheit (Jack et al. 2018), die häufigste neurodegenerative Erkrankung (Lindestam Arlehamn et al. 2019), hinweist. In der Studie von Constantinescu et al. (2016) konnte beobachtet werden, dass sich die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau und Neurofilament-Leichtketten (NfL) unter immunsuppressiver Therapie signifikant rückläufig zeigen. Eine Krankheit, bei der häufig neurale Autoantikörper, neuropsychiatrische Symptome und pathologische neuronale Zellschädigungsmarker nachgewiesen werden können, ist die beschriebene Autoimmunenzephalitis (Constantinescu et al. 2016; Hansen und Timäus 2020; Day et al. 2021). Bei Patient*innen mit der Diagnose einer

Autoimmundemenz sind neuronale Zellschädigungsmarker seltener pathologisch, als bei Patient*innen mit neurodegenerativen Demenzerkrankungen (Timäus et al. 2021; Hansen 2021). Biomarker der neuronalen Zellschädigung können auch bei psychiatrischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis auffällig sein, die nicht die Kriterien für eine Autoimmunenzephalitis oder Autoimmundemenz erfüllen. Es sind beispielsweise in einer Arbeit Patient*innen mit kognitiven Defiziten und einem Serumnachweis von anti-Recoverin erhöhte Konzentrationen von Gesamt-Tau-Protein (T-Tau) und pTau181 beschrieben worden (Hansen et al. 2021a). Verschiedene Liquor-Auffälligkeiten können je nach Alter und Autoantikörpernachweis unterschiedlich sein (Blinder und Lewerenz 2019). Es sind pathologische neuronale Zellschädigungsmarker, wie ein erhöhtes pTau181 in Kombination mit Autoantikörpern gegen Zelloberflächenantigene wie α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren 1/2 (AMPAR 1/2) (Song et al. 2021) oder Flotillin 1/2 (Hansen et al. 2021c) beschrieben. Beim Autoantikörper anti-IgLON5 sind pathologisch erhöhte Werte des hyperphosphorylierten Tau-Proteins Phospho-Tau T205 und sogar der Zelltod von Nervenzellen in einem Modell von neuronalen Zellkulturen nach Zugabe der Autoantikörper nachgewiesen worden (Ryding et al. 2021), was ein Hinweis darauf ist, dass Autoantikörper an einer neuronalen Zellschädigung beteiligt sein können. In jener Studie sind menschliche neurale Stammzellen dem IgG von einem anti-IgLON5-positiven Patienten exponiert worden (Ryding et al. 2021). Autoantikörper könnten für eine milde Enzephalitis mitverantwortlich sein, welche später zu kognitiven Störungen und axonaler Schädigung führt (Hansen et al. 2021b). Die „Milde-Enzephalitis-Hypothese“ von Karl Bechter besagt, dass eine Entzündung viraler oder autoimmuner Genese im multifaktoriellen, immunologisch-genetischen Kontext in einer Ausbildung psychiatrischer Erkrankungen münden kann (Bechter 2001). Eine „milde Enzephalitis“ könnte zu einer vorübergehenden neuronalen Zellschädigung führen. Ein dysreguliertes Immunsystem kann an der Entwicklung einer neuronalen Zellschädigung beteiligt sein (Arshad et al. 2021). Dennoch bleibt die genaue Rolle beider Faktoren, neurale Autoantikörper und neuronale Zellschädigung, bei vielen neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen wie der Autoimmunenzephalitis, Autoimmundemenz oder Alzheimer-Krankheit bislang unklar (Lindestam Arlehamn et al. 2019; Tanaka et al. 2020; Prüß 2021b).

## 1.6 Syndromeinteilung nach AMDP

In der Diagnostik psychiatrischer Patient*innen kann das AMDP-System hilfreich sein. Damit ist es möglich, Patient*innen mit verschiedenen psychiatrischen Symptomen und beispielsweise positivem Autoantikörpernachweis in Syndrome einzuteilen (Bobon und Ansseau 1986).

Hierbei handelt sich um folgende neun Syndrome, die je nach klinischem Erscheinungsbild unterteilt werden: psychoorganisches Syndrom, depressives Syndrom, paranoid-halluzinatorisches Syndrom, apathisches Syndrom, manisches Syndrom, Hostilitätssyndrom, Zwangssyndrom, vegetatives Syndrom und neurologisches Syndrom (Gebhardt et al. 1983). Die genannten Syndrome können nach Stieglitz et al. (2018) wie folgt beschrieben werden:

Das paranoid-halluzinatorische Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten von inhaltlichen Denkstörungen, Sinnestäuschungen und Ich-Störungen. Beim depressiven Syndrom zeigen sich neben gedrücktem Affekt auch Symptome eines somatischen Syndroms wie Durchschlafstörungen oder verminderter Appetit. Ein psychoorganisches Syndrom ist vor allem durch Orientierungs-, Gedächtnis- und qualitative Bewusstseinsstörungen gekennzeichnet. Ein manisches Syndrom zeigt sich unter anderem durch eine gesteigerte Stimmung mit vermehrtem Antrieb und einer Ideenflucht. Bei Patient*innen mit einem Hostilitätssyndrom zeigt sich eine dysphorische Stimmung in Kombination häufig mit einem Mangel an Krankheitseinsicht und folglich Ablehnung einer Behandlung. Ein vegetatives Syndrom präsentiert sich oft mit Beschwerden wie Übelkeit, Schwindel oder Herzklopfen. Patient*innen mit einem apathischen Syndrom zeigen sich klinisch in der Regel psychomotorisch verlangsamt, mit umständlichem, eingeengtem Denken und Störungen des Affektes. Ein Zwangssyndrom ist geprägt von Zwangsgedanken, Zwangsimpulsen und Zwangshandlungen. Das neurologische Syndrom kann sich neurologisch vielseitig präsentieren, hier sind Symptome wie ein Rigor (nicht geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung) oder Akathisie (Sitzunruhe) nur einige Beispiele (Stieglitz et al. 2018).

## 1.7 Ziele der Arbeit

Die zentrale Hypothese lautet, dass es bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen zu einer neuronalen Zellschädigung kommt, welche mittels neuronaler Zellschädigungsmarker im Liquor detektiert werden kann. Ziel dieser Arbeit ist es daher, nachzuweisen, ob Biomarker einer neuronalen Zellschädigung hilfreich dabei sein können, psychiatrische Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegenüber psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörper zu differenzieren. Diese Erkenntnis könnte für die klinische Differentialdiagnostik gewinnbringend sein.

Darüber hinaus ist die Frage zu beantworten, ob sich ein ähnliches Muster von pathologischen Markern einer neuronalen Zellschädigung wie bei der Alzheimer-Krankheit bei psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne positivem Autoantikörpernachweis finden lässt. Zur Beantwortung dieser Frage werden Marker der zellulären Hirnschädigung bei psychiatrischen

Patient*innen mit und ohne neurale Autoantikörper sowie einer Kohorte von Patient*innen mit Liquor-basierter Alzheimer-Krankheit und kognitiver Beeinträchtigung gemessen.

Zudem ist als weiteres Ziel zu untersuchen, ob bestimmte psychopathologische Syndrome im Vergleich zu anderen psychopathologischen Syndromen bei psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper pathologische neuronale Zellschädigungsmarker aufweisen und ob diese sich zwischen den Syndromen signifikant unterscheiden. Dazu werden die psychopathologischen Syndrome anhand des AMDP-Systems bei den Patient*innen mit und ohne neurale Autoantikörper charakterisiert und die neuronalen Zellschädigungsmarker untereinander verglichen.

Ein weiteres Ziel ist es, herauszufinden, ob bei Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis auch eine neuronale Zellschädigung auftritt und wenn ja, bei welcher Subform. Die Antworten auf diese Fragen könnten eine immense Bedeutung für die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte bei psychiatrischen Patient*innen haben und weiterer Forschung in größeren Kohortenstudien bedürfen.

# 2 Material und Methoden

Der folgende Abschnitt handelt vom Material und der Methodik, mit der die Untersuchungen durchgeführt wurden. Zunächst werden das Patient*innenkollektiv und die Vergleichskohorte beschrieben. Danach wird die Auswertung der einzelnen Biomarker inklusive der Nutzung der klinischen Daten näher ausgeführt. Danach folgt die Beschreibung der Anwendung der Klassifikationsschemata für die Einordnung der psychiatrischen Syndrome und für die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis. Anschließend wird die statistische Auswertung der Daten erläutert.

## 2.1 Beschreibung des Patient*innenkollektivs

Das Patient*innenkollektiv besteht aus 167 Patient*innen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Göttingen im Zeitraum zwischen 2017 und 2020. Bei 44 der 167 Patient*innen waren keine Daten zur Erhebung von neuronalen Zellschädigungsmarkern vorhanden, weshalb sie nicht für die Untersuchungen verwendet werden konnten. Für die retrospektive Studie konnten die Daten von 123 Patient*innen des Patient*innenkollektivs verwendet werden, bei denen neuronale Zellschädigungsmarker und neurale Autoantikörper im Serum und/oder Liquor untersucht wurden. Die Patient*innendaten sind dem Laborkommunikationssystem „ix.serv4“, Version R21.2 von ix.mid GmbH (übernommen durch Dedalus Labor GmbH) entnommen. Dieses Patient*innenkollektiv wurde je nach Autoantikörperstatus in Autoantikörper-positive Patient*innen (Ak-p) und Autoantikörper-negative Patient*innen (Ak-n) unterteilt. Es wurden Patient*innen als Autoantikörper-positiv bewertet, sofern ein Autoantikörper oberhalb der laborspezifischen Nachweisgrenze detektiert werden konnte. Ausreichend hierfür war ein Antikörpernachweis im Serum oder Liquor. Es war auch möglich, dass bei einem oder einer Patient*in mehrere unterschiedliche Autoantikörper gefunden werden. Sofern bei einem oder einer Patient*in bei Autoantikörpertestung von Serum und/oder Liquor keine Autoantikörper nachgewiesen werden konnten, wurden sie als Autoantikörper-negativ gewertet und der Kohorte Ak-n zugeordnet. Die Untersuchungen wurden von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Ethikantrag AZ 1/6/20) und entsprechen der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki.

### 2.1.1 Klinische Patient*innendaten

Die Patient*innendaten, die untersucht wurden, umfassten Daten des psychopathologischen Befundes, der neurologischen Untersuchung, sowie Daten von Liquor-, cMRT- und EEG-

Befunden. Neben Liquor-Parametern ist in der cMRT-Untersuchung verstärkt auf Atrophiezeichen, Gefäßläsionen und erweiterte Ventrikel geachtet worden. Die EEG-Befunde sind nach Epilepsie-typischen Aktivitäten, Geschwindigkeitsänderungen der Wellen oder dem Delta-Brush-Phänomen untersucht worden. Auf die verschiedenen EEG-Befunde wird im Laufe der Arbeit genauer eingegangen. Die Daten des psychopathologischen Befundes umfassten Störungen des formalen und inhaltlichen Denkens, des Affektes, der Psychomotorik und Zwangs-, Orientierungs- und Bewusstseinsstörungen. Jene Daten sind anhand des AMDP-Systems verschiedenen Syndromen zugeordnet worden (Bobon und Ansseau 1986; Stieglitz et al. 2018). Es wurde außerdem ein kompletter neurologischer Befund erhoben, welcher unter anderem Störungen der Koordination, der Sensibilität und der Motorik sowie mögliche Schädigungszeichen von Hirnnerven umfasste.

## 2.2 Kohorte mit Alzheimer-Krankheit

Um die neuronalen Zellschädigungsmarker der psychiatrischen Patient*innen des Patient*innenkollektivs vergleichend einordnen zu können, wurde eine repräsentative, Biomarker-basierte Vergleichskohorte gebildet. Diese bestand aus 27 Patient*innen mit jeweils erfüllten Liquor-Kriterien einer Alzheimer-Krankheit (AD) (Jack et al. 2018). Die Erfüllung der Kriterien nach Jack et al. (2018) beinhalten ein erhöhtes pTau181 und eine pathologisch erniedrigte Ratio Aβ42/40 im Liquor. Es lag bei allen 27 Vergleichspatient*innen zusätzlich eine kognitive Beeinträchtigung vor. Die Daten der 27 Patient*innen stammten aus der Biomaterialbank der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen. Die Patient*innenauswahl der Vergleichskohorte wurde nicht beeinflusst durch Faktoren wie Alter oder Geschlecht der Patient*innen. Die Vergleichskohorte ist ausgewählt worden nach einem für eine Alzheimer-Krankheit typischen Liquor-Profil und einer klinischen Präsentation, welche mit einer Alzheimer-Krankheit mit klinisch-pathologischen Kriterien nach der Internationalen Arbeitsgruppe von Dubois et al. (2021) vereinbar ist. Die Alzheimer-Krankheit präsentiert sich häufig mit fortschreitenden Störungen kognitiver Fähigkeiten mit einem Verlust der Eigenständigkeit im Verlauf (Bateman et al. 2012). Das typische Liquor-Profil für eine Alzheimer-Krankheit beschreibt ein pathologisch erhöhtes pTau181 und ein pathologisch erniedrigtes Aβ42 (Fagan and Perrin 2012; Jack et al. 2018). Die Ratio Aβ42/Aβ40 ist der alleinigen Bestimmung des Aβ42 in der Diagnostik überlegen (Hansson et al. 2019). Daher wurden eine pathologisch erhöhte pTau181-Konzentration und eine pathologisch erniedrigte Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor als Einschlusskriterien für die AD-Kohorte verwendet. Als Ausschlusskriterien für die AD-Kohorte wurden folgende Grenzwerte des Labors für Klinische Neurochemie und

Neurochemische Demenzdiagnostik des Universitätsklinikums Erlangen zugrunde gelegt: Ratio Aβ42/Aβ40 > 0,05 oder pTau181 < 50 pg/ml. Die Liquor-Befunde, die für diese Einteilung verwendet wurden, sind angefertigt worden vom Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik des Universitätsklinikums Erlangen. Dieses Labor besitzt eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189:2014 für diese Untersuchungen.

## 2.3 Marker einer neuronalen Zellschädigung

In der retrospektiven Untersuchung wurden nicht bei allen Patient*innen des psychiatrischen Patient*innenkollektivs die neuronalen Zellschädigungsmarker durch das Erlanger Labor analysiert. Aus diesem Grund wurden die statistischen Analysen mit den Liquor-Befunden des Neurochemischen Labors der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Zur Bewertung der Biomarker einer neuronalen Zellschädigung innerhalb des Patient*innenkollektivs und im Vergleich zur AD-Kohorte stützte ich mich auf (hausinterne, unveröffentlichte) folgende Grenzwerte des Neurochemischen Labors der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen: T-Tau < 450 pg/ml, pTau181 < 61 pg/ml, Aβ42 > 450 pg/ml und Ratio Aβ42/Aβ40 × 10 > 0.5.

## 2.4 Untersuchung von Biomaterial

Für die Differentialdiagnose organischer Ursachen psychischer Erkrankungen wie beispielsweise aufgrund einer autoimmunen Ätiologie können Liquor und Serum wichtige Hinweise liefern (Graus et al. 2016; Herken und Prüß 2017). Die neuralen Autoantikörper der Patient*innen wurden von Mitarbeiter*innen des Klinisch-Immunologischen Labors von Herrn Professor Stöcker bestimmt. Die spezifischen neuralen Autoantikörper wurden mittels Biochip-Mosaiken untersucht, die aus Hirngewebe und rekombinanten Zellen bestanden. Biochip-Mosaike enthielten zur Untersuchung der Proben humane embryonale Nierenzellen, angereichert mit neuralen Antigenen (Stöcker et al. 2013). Im peripheren Blut und/oder Liquor wurden Autoantikörper gegen Oberflächenantigene (AMPAR1/2, Aquaporin 4, Contactin-assoziiertes Protein-2 (CASPR2), DPPX, Myelin, Glycin, IgLON5, Gamma-Aminobuttersäure-B1/2-Rezeptor (GABAB1/2R), LGI1, NMDAR, *potassium voltage-gated channel subfamily a member 2* (KCNA2), Flotillin 1/2 und gegen intrazelluläre, meist paraneoplastische Antigene (Amphiphysin, *cronveinten 2* (CV2), GAD65, HuD, Ma1/Ma2, Neurochondrin (NC), Ri, *delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor* (DNER), Yo, ANNA3, Titin, Zinkfingerprotein des Kleinhirns 4 (Zic4), Recoverin, *sry-like high motility group box 1* (SOX1)) untersucht. Bei vier Patient*innen, alle der Patient*innenkohorte Ak-n zugeordnet, wurden nicht alle oben genannten Antigene getestet.

Bei einem Patienten sind Autoantikörper gegen folgende Antigene in Liquor und Serum, bei einer weiteren Patientin lediglich im Liquor, nicht untersucht worden: GAD65, Zic4, TR, SOX1, Ma1, Ma2, Amphiphysin, CV2, Ri, Yo und HuD. Von den oben genannten sind bei zwei Patientinnen im Serum Autoantikörper gegen folgende Antigene nicht getestet worden: NMDAR; LGI1, AMPAR 1, GABAb 1/2, AMPAR 2, DPPX, CASPR2 und Aquaporin 4. Zur Bestimmung der Autoantikörper wurden Euroline-Immunoblots für Immunfluoreszenztests und zellbasierte Assays verwendet. Die Immunfluoreszenztests wurden bei sämtlichen Autoantikörpern verwendet. Zellbasierte Assays wurden für alle Autoantikörper, außer für anti-Myelin und anti-ANNA3, durchgeführt. Die Autoantikörperuntersuchungen waren semiquantitative Messungen, es wurde im Liquorbefund zwischen schwach und stark positiv differenziert. Die Autoantikörpernachweise wurden als positiv gewertet, unabhängig davon, ob der Nachweis stark oder schwach positiv war. Die neuronalen Zellschädigungsmarker im Liquor wurden wie folgt untersucht: Die Gesamtmenge an T-Tau und pTau181 wurde manuell mit einem kommerziellen *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) von Fujirebio (Innotest Htau-Ag; Innotest Phospho Tau (181P)) untersucht. Aβ40 wurde manuell mit einem kommerziell erhältlichen ELISA von IBL International (Amyloid Beta (1-40)) gemessen. Aβ42 wurde manuell quantifiziert mit dem Innotest b-Amyloid (1-42) ELISA-Kit. Neben dem Nachweis neuraler Autoantikörper sind dem Liquorbefund der Universitätsmedizin Göttingen Daten bezüglich intrathekaler IgG-Synthese, Schrankenfunktionsstörung, T-Tau, pTau181, Aβ40, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 entnommen worden. Zusätzlich sind die Liquorparameter Gesamteiweiß, Albumin, Gesamt-IgG, Gesamt-IgA, Gesamt-IgM, Ratio Albumin Liquor/Serum, Ratio IgG Liquor/Serum, Ratio IgA Liquor/Serum, Ratio IgM Liquor/Serum, Antikörper gegen Masern, Antikörper gegen Röteln, Antikörper gegen HSV, Antikörper gegen Varizella-Zoster-Virus (VZV), Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus (EBV), Antikörper gegen Zytomegalievirus (CMV), Laktat, Zellzahl, Erythrozyten, Lymphozyten, Monozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, basophile Granulozyten, Plasmazellen und weitere Zellen zwischen den Kohorten verglichen worden. Diese Parameter sind vom Labor für Neurochemie des Universitätsklinikums Göttingen analysiert worden und können auf Prozesse der neuronalen Zellschädigung hinweisen. Folglich können sie für Autoantikörper-assoziierte Erkrankungen relevant sein.

## 2.5 Bildgebung

Die Bildgebung des Kopfes ist als cMRT-Untersuchung in der Regel in der Neuroradiologischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen oder selten in externen Krankenhäusern bei

Standardsequenzen von 1,5 Tesla durchgeführt worden. Bildgebende Verfahren sind wichtig in der Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen, da sie Hinweise auf organische Erkrankungen ergeben können und keine Strahlenbelastung für die Patient*innen darstellen. In der Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen spielen bildgebende Verfahren wie die cMRT-Untersuchung eine wichtige Rolle (Hansen et al. 2020). Häufig sind bestimmte Autoantikörper mit klinisch-anatomischen Syndromen assoziiert, die häufig mit typischen Bildgebungsbefunden im limbischen System oder im Kortex oder Subkortex einhergehen (Oyanguren et al. 2013; Malter et al. 2014; Flanagan et al. 2015). Die verschiedenen Befunde der cMRT-Untersuchungen sind nach verschiedenen Kriterien eingeteilt und mit „1“ für „vorhanden“ oder „0“ für „nicht vorhanden“ klassifiziert worden. Diese Kriterien waren Folgende: Generalisierte Atrophie, fokale Atrophie, Hippocampusatrophie, vaskuläre Läsionen und erweiterte Liquorräume.

## 2.6 Elektroenzephalographische Untersuchungen

Bei den EEG-Untersuchungen sind 20 Minuten-Ruhe-EEGs mit Hyperventilation in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt und ausgewertet worden. Mittels Methoden wie der Hyperventilation bei EEG-Untersuchungen ist es möglich, vor allem Epilepsie-typische Aktivitäten oder Verlangsamungen der Hirnwellen zu provozieren und zu detektieren. Die Entstehung der elektroenzephalographischen Veränderungen im EEG nach oder während Provokation ist nicht vollständig geklärt. Ein Erklärungsansatz ist, dass die Hyperventilationsreaktion im EEG bedingt ist durch Hypoxie infolge der zerebralen Vasokonstriktion, welche durch Hypokapnie basierend auf der Hyperventilation als Provokationsmethode verursacht wird (Patel und Maulsby 1987). EEG-Untersuchungen sind für die Diagnostik vieler psychiatrischer Erkrankungen relevant, da sie diagnostisch wegweisend für organisch bedingte psychiatrische Erkrankungen sein können. Darüber hinaus ist die EEG-Untersuchung nicht invasiv. EEGs können in der Diagnostik von Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen (Pollak et al. 2020). Die EEG-Befunde sind nach verschiedenen Kriterien eingeteilt und mit „1“ für „vorhanden“ oder „0“ für „nicht vorhanden“ beschrieben worden. Diese Kriterien waren Folgende: Temporale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität (TIRDA), frontale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität (FIRDA), Delta-Brush, temporale fokale Verlangsamung, Epilepsie-typische, temporal lokalisierte Potentiale, nicht-temporale fokale Verlangsamung und Epilepsie-typische, nicht-temporal lokalisierte Potentiale.

## 2.7 Neurologische Untersuchung

Daten bezüglich neurologischer Defizite sind der im Arztbrief dokumentierten neurologischen Untersuchung entnommen worden. Eine neurologische Untersuchung ist wichtig für die Differentialdiagnostik neuropsychiatrischer Erkrankungen. Die neurologischen Untersuchungsbefunde wurden nach verschiedenen Merkmalen sortiert. Wesentlich wurden die Untersuchungsbefunde der Untersuchung der Hirnnerven, der Nervendehnungszeichen, der Motorik, der Sensibilität, des Muskeltonus, der Reflexe, der Gang-/Standproben und der Koordination dokumentiert. Ein besonderes Augenmerk betraf klinische Hinweise für eine Autoimmunenzephalitis. Klinische Hinweise für eine Autoimmunenzephalitis sind zum Beispiel Kopfschmerzen, Sprach- oder Sprechstörungen und epileptische Anfälle (Herken und Prüß 2017).

## 2.8 Einteilung der psychiatrischen Syndrome

Die psychiatrischen Syndrome der Patient*innen wurden auf der Grundlage der Psychopathologie nach dem AMDP-System zugeordnet. Diese Daten sind den jeweiligen Arztbriefen und anderen klinischen Befunden entnommen worden. Das AMDP-System dient der Erhebung und Dokumentation des psychopathologischen Befundes, anhand dessen eine Einteilung in neun Syndrome erfolgen kann (Bobon und Ansseau 1986; Stieglitz et al. 2018). Eine „1“ markierte, dass ein Symptom vorhanden war, eine „0“ markierte, dass das Symptom nicht vorlag. Die Patient*innen konnten den in der Einleitung beschriebenen neun Syndromen zugeordnet werden. Diese waren das psychoorganische Syndrom, das depressive Syndrom, das paranoid-halluzinatorische Syndrom, das apathische Syndrom, das manische Syndrom, das Hostilitätssyndrom, das Zwangssyndrom, das vegetative Syndrom und das neurologische Syndrom (Gebhardt et al. 1983). Bei zwei Patient*innen der Autoantikörper-negativen Kohorte war eine Zuordnung zu den psychiatrischen Syndromen aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Sofern Patient*innen klinische Merkmale unterschiedlicher Syndrome aufwiesen, konnte diesen Patient*innen eine Kombination verschiedener Syndrome zugeordnet werden.

## 2.9 Einteilung der Autoimmunenzephalitis

Die Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis sind nach bereits erwähnten Diagnosekriterien einer möglichen und wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis (Graus et al. 2016) (Tabelle 1, Tabelle 9) untersucht und eingeteilt worden.

## 2.10 Einteilung des autoimmunen psychiatrischen Syndroms

Die psychiatrischen Patient*innen sind nach den Diagnosekriterien eines möglichen und eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms nach Hansen et al. (2020) eingeteilt worden, welche im Verlauf genauer erläutert werden (Tabelle 9)

## 2.11 Statistische Auswertung der Daten

Die Daten wurden mit IBM (*international business machines*) SPSS (*statistical package for social sciences*) *statistics version 28* analysiert. Die statistischen Analysen wurden teilweise mithilfe der wissenschaftlichen Serviceeinheit „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ (MBSB) durchgeführt. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik für klinische Merkmale wie cMRT-Befunde und Biomarker der neuronalen Zellschädigung durchgeführt. Anschließend wurden die Daten mittels verschiedener Tests, wie dem Mann-Whitney-U-Test, dem Kruskal-Wallis-Test, dem Chi-Quadrat-Test und der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Mit dem Chi-Quadrat-Test ist es möglich, Unterschiede in den Häufigkeiten bei nominal-skalierten Variablen, in der Regel binär, bei den jeweiligen Patient*innengruppen zu detektieren (Plackett 1983). Der Kruskal-Wallis-Test kann zur Testung auf signifikante Unterschiede bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben genutzt werden. Dazu müssen die Daten nicht normalverteilt sein. Der Kruskal-Wallis-Test setzt die verschiedenen Werte in eine Rangfolge, um die zentralen Tendenzen der zu testenden Merkmale zwischen den einzelnen Gruppen zu vergleichen (Kruskal und Wallis 1952). Bei Mehrfachtestungen, wie sie beim Kruskal-Wallis-Test durchgeführt werden können, erhöht sich das Risiko für das Vorliegen eines Fehlers erster Art, also das Ablehnen der Nullhypothese, obwohl sie korrekt ist. Um dieses Risiko zu minimieren, kann die Bonferroni-Korrektur angewandt werden (Benjamini und Hochberg 1995; Kowalski und Enck 2010). Der Mann-Whitney-U-Test ähnelt dem Kruskal-Wallis-Test, jedoch werden hier die zentralen Tendenzen von genau zwei unabhängigen Stichproben getestet. Auch hier ist ein normalverteilter Datensatz keine Voraussetzung (Kruskal und Wallis 1952). Die ANOVA kann ebenfalls zur Testung auf signifikante Unterschiede genutzt werden. Es können mittels ANOVA Mittelwerte verschiedener Stichproben untersucht werden. Eine Voraussetzung dieser Untersuchung ist jedoch, dass hier die Daten normalverteilt sein müssen (Stahle und Wold 1989). Die Patient*innen des Patient*innenkollektivs teilte ich in Diagnosegruppen nach ICD-10 (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) ein. Diese Diagnosegruppen waren nach ICD-10 organische, psychische Störungen (F00-09), psychische Störungen durch psychotrope Substanzen (F10-19,) wahnhafte Störungen wie Schizophrenie (F20-29), Störungen des Affektes

(F30-39), Störungen durch Belastungserleben (F40-49), Verhaltensstörungen (F50-59) und Persönlichkeitsstörungen (F60-69) (Tabelle 4). Es wurde untersucht, ob eine der Diagnosegruppen in einer der Patient*innengruppen (Ak-p oder Ak-n) vermehrt zu beobachten ist. Anschließend sind die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Amyloid-β-40 (Aβ40) und Ratio Aβ42/Aβ40 mittels ANOVA auf Grundlage verschiedener Faktoren verglichen worden. Die Faktoren, nach denen untersucht wurde, waren die Faktoren Kohorte, Gruppe und Syndrom > 1 Beobachtung. Der Faktor „Syndrom" bezeichnet die verschiedenen Syndromkombinationen der Patient*innen nach dem AMDP-System. Es konnten einem oder einer Patient*in auch mehrere Syndrome zugeordnet werden. Dadurch konnte es vorkommen, dass einige Kombinationen von Syndromen sehr selten vorlagen. Mittels ANOVA können Beobachtungen berechnet werden, die mehr als einmal vorliegen (Stahle und Wold 1989). Daher sind nur Syndromkombinationen einbezogen worden, deren Häufigkeit > 1 betrug, also mehr als eine Beobachtung vorlag. Dabei wurde ein post-hoc-LSD-Test durchgeführt, um auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Faktorebenen zu testen. Da die Daten in den jeweiligen Faktorebenen meist nicht normalverteilt waren und häufig eine Varianzhomogenität nicht nachgewiesen werden konnte, wurde für alle neuronalen Zellschädigungsmarker und Faktoren der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Der Faktor Kohorte unterteilte das Patient*innenkollektiv in die Kohorten Ak-p, Ak-n und AD. Der Faktor Gruppe unterteilte die Gruppe der Ak-p in Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern im Serum (Ak-p-Serum) und Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern in Serum und Liquor (Ak-p-Serum-Liquor), Ak-n und AD blieben für die Gruppenvergleiche unverändert. Da die nachgewiesene Signifikanz nicht aussagekräftig für die Stärke eines Effektes ist, ist bei signifikanten Ergebnissen die Effektstärke nach Cohen (EC) berechnet worden (Sullivan und Feinn 2012). Die Effektstärke gilt beim Kruskal-Wallis-Test unter einem Wert von 0,2 als schwach und über einem Wert von 0,8 als stark. Daraus lässt sich ableiten, wie stark der Einfluss des getesteten Parameters ist, dass sich die jeweiligen Kohorten unterscheiden (Sullivan und Feinn 2012).

Die Daten bezüglich des Vorliegens eines autoimmunen psychiatrischen Syndroms sind in den Häufigkeiten zwischen den Patient*innen mit und ohne Autoantikörper deskriptiv analysiert und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen worden. Auch beim Chi-Quadrat-Test können mittels des Phi-Koeffizienten und Cramér´s V Effektstärken nach Cohen berechnet werden (Cohen 1988). Hier lauten die Grenzwerte wie folgt: Unter 0,3 gilt der Effekt als schwach, über 0,5 gilt der Effekt als stark (Cohen 1988). Die neuronalen Zellschädigungsmarker sind bei den Untersuchungen bezüglich möglicher und wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests ausgewertet worden.

Die neuronalen Zellschädigungsmarker der Patient*innen mit der Diagnose einer möglichen und einer wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis sind mittels Kruskal-Wallis-Test analysiert worden. Es wurden die neuronalen Zellschädigungsmarker der Gruppen der Patient*innen mit möglicher und wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis jeweils mit den neuronalen Zellschädigungsmarkern der Vergleichskohorte AD und der Kohorte Ak-n verglichen.

Mittels Chi-Quadrat-Test sind die Parameter bezüglich Untersuchung der Hirnnerven, Nervendehnungszeichen, Motorik, Sensibilität, Muskeltonus, Reflexe, Gang-/Standproben, Koordination und Hinweisen auf eine Autoimmunenzephalitis wie Sprach-/Sprechstörungen, Kopfschmerzen und epileptischer Anfälle (Herken und Prüß 2017) in ihrer Häufigkeit zwischen Patient*innen mit und ohne positiven Nachweis neuraler Autoantikörper verglichen worden.

# 3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt wird über neurale Autoantikörpernachweise und weitere klinische Parameter bei den psychiatrischen Patient*innen berichtet. Anschließend wird die Vergleichskohorte der Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit beschrieben und die Verteilung der psychiatrischen Syndrome bei Patient*innen mit und ohne Autoantikörper gezeigt. Es folgen Vergleiche der neuronalen Zellschädigungsmarker zwischen psychiatrischen Patient*innen mit und ohne neurale Autoantikörper. Zuletzt werden Ergebnisse zu Autoimmunenzephalitiden in Relation zu Korrelaten einer zellulären Hirnschädigung dargestellt und Patient*innen mit autoimmunem psychiatrischen Syndrom charakterisiert.

## 3.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Syndromen

Es konnten 123 von ursprünglich 167 Patient*innen in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Diese 123 Patient*innen wurden in 28 Patient*innen der Kohorte Ak-p und 95 Patient*innen der Kohorte Ak-n unterteilt. Im Serum konnte bei 27 Patient*innen der Kohorte Ak-p ein positiver Autoantikörpernachweis gezeigt werden (Tabelle 2). Einer der 28 Patient*innen zeigte lediglich im Liquor einen positiven Autoantikörpernachweis und 10 der 28 Patient*innen hatten sowohl im Liquor, als auch im Serum einen positiven Nachweis. Die Verteilung der Autoantikörpernachweise war wie folgt: Im Serum sind Nachweise von Autoantikörpern gegenüber den Antigenen Myelin, Titin, Yo, Glycin, NMDAR, NC, GAD65, Amphiphysin, Recoverin, KCNA2, CV2, CASPR2, Zic4, SOX1, Ma1 und IgLON5 dokumentiert worden (Tabelle 2). Im Liquor ließen sich Autoantikörper gegen die Antigene IgLON5, CASPR2, NC, Titin, NMDAR, Zic4, SOX1, Ma1, CV2 und KCNA2 (Tabelle 2) nachweisen. Auch sind im Liquor und Serum Nachweise von Autoantikörpern gegen Neuropil gelungen. Ein Patient zeigte lediglich im Liquor einen Nachweis von Autoantikörpern gegen Yo, nicht im Serum. Bei den übrigen Patient*innen mit Autoantikörpernachweis im Liquor waren diese auch im Serum nachweisbar. Der Autoantikörper, der am häufigsten nachgewiesen werden konnte, war anti-NMDAR mit 5/28 oder 17,86 %. Fünf Patient*innen hatten einen Nachweis von anti-NMDAR im Serum, wovon zwei Patientinnen zusätzlich einen Nachweis von anti-NMDAR im Liquor zeigten.

**Tabelle 2: Verteilung der Autoantikörper in Serum und/oder Liquor** (Tabelle modifiziert nach Juhl et al. 2022, CC BY-SA 4.0 (creative commons attribution share-alike 4.0) (https://creativecom-mons.org/licenses/by/4.0/))

| Patient*innenzahl | Autoantikörper Serum | Autoantikörper Liquor |
|---|---|---|
| 1 | anti-CV2 | anti-CV2 |
| 2 | anti-Yo | . |
| 3 | anti-NMDAR | . |
| 4 | anti-Neurochondrin; anti-Titin | anti-Neurochondrin; anti-Titin |
| 5 | . | anti-Yo |
| 6 | anti-Neuropil | |
| 7 | anti-Glycin | . |
| 8 | anti-GAD65; anti-Recoverin | . |
| 9 | anti-KCNA2 | anti-KCNA2 |
| 10 | anti-Myelin | . |
| 11 | anti-Titin; anti-Yo | . |
| 12 | anti-NMDAR | anti-NMDAR |
| 13 | anti-NMDAR | . |
| 14 | anti-Yo | . |
| 15 | anti-Glycin | . |
| 16 | anti-Amphiphysin | . |
| 17 | anti-KCNA2 | . |
| 18 | anti-CV2 | . |
| 19 | anti-NMDAR | . |
| 20 | anti-CASPR2 | anti-CASPR2 |
| 21 | anti-Zic4; anti-SOX1; anti-Ma1 | anti-Zic4; anti-SOX1; anti-Ma1 |
| 22 | anti-NMDAR | anti-NMDAR |
| 23 | anti-Myelin | . |

| Patient*innenzahl | Autoantikörper Serum | Autoantikörper Liquor |
|---|---|---|
| 24 | anti-Titin | anti-Titin |
| 25 | anti-Neuropil | anti-Neuropil |
| 26 | anti-Recoverin | . |
| 27 | anti-Caspr2 | . |
| 28 | anti-IGLON5 | anti-IGLON5 |

Das psychiatrische Patient*innenkollektiv umfasste 55 Männer und 68 Frauen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechter- oder Altersverteilung zwischen den Kohorten Ak-n und Ak-p. Die Laborergebnisse und die klinischen Parameter waren zwischen beiden Kohorten ohne signifikante Unterschiede, auch die Diagnoseverteilung blieb ohne signifikante Unterschiede (Tabelle 4). In beiden Kohorten, Ak-p und Ak-n, zeigten die meisten Patient*innen eine Diagnose der Diagnosegruppe F00-F09. Diese Diagnosegruppe umfasst organisch bedingte, psychische Erkrankungen, wie zum Beispiel verschiedene Demenzformen. In der Kohorte Ak-n waren außerdem vermehrt Patient*innen aus der Diagnosegruppe F30-F39. Diese Gruppe umfasst affektive Erkrankungen, wie die depressive Störung. Jedoch war dieses vermehrte Auftreten ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 4). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten Ak-p und Ak-n in den Parametern bezüglich Untersuchung der Hirnnerven, der Nervendehnungszeichen, der Motorik, der Sensibilität, des Muskeltonus, der Reflexe, der Gang-/Standproben, der Koordination und der klinischen Hinweise auf eine Autoimmunenzephalitis wie Kopfschmerzen, Sprach-/Sprechstörungen und epileptische Anfälle (Herken und Prüß 2017) (Daten werden nicht gezeigt). Es waren keine signifikanten Befunde zwischen den Kohorten Ak-p, Ak-n und AD in den Liquor-Parametern Gesamteiweiß, Albumin, Gesamt-IgG, Gesamt-IgA, Gesamt-IgM, Ratio Albumin Liquor/Serum, Ratio IgG Liquor/Serum, Ratio IgA Liquor/Serum, Ratio IgM Liquor/Serum, Antikörper gegen Masern, Antikörper gegen Röteln, Antikörper gegen HSV, Antikörper gegen VZV, Antikörper gegen EBV, Antikörper gegen CMV, Laktat, Zellzahl, Erythrozyten, Lymphozyten, Monozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, basophile Granulozyten, Plasmazellen, und weitere Zellen zu detektieren (Daten werden nicht gezeigt).

**Tabelle 3: Laborergebnisse und klinische Parameter von psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörpernachweis** (Tabelle modifiziert nach Juhl et al. 2022, CC BY-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/))

| | **Parameter (Referenzbereich)** | **Ak-p** | **Ak-p (%)** | **Ak-n** | **Ak-n (%)** | **Statistik** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patient*innenzahl | | 28 | | 95 | | |
| Geschlecht | | m: 14/28<br>w: 14/28 | m: 50<br>w: 50 | m: 41/95<br>w: 54/95 | m: 43,16<br>w: 56,84 | 0,5<br>22* |
| Alter | | 63,93 ± 2,39 (12,62) | | 61,09 ± 1,40 (13,62) | | 0,398** |
| Liquor | | | | | | |
| | Zellzahl (< 5 Leukozyten/µl) | 1,04 ± 0,32 (1,67) | | 1,53 ± 0,84 (8,14) | | 0,559** |
| | Intrathekale IgG-Synthese | 3/28 | 10,71 | 9/94 | 9,57 | 0,848* |
| | Blut-Hirn-Schrankenstörung | 5/28 | 17,86 | 17/92 | 18,48 | 0,941* |
| | Gesamteiweiß (< 500 mg/dl) | 459,36 ± 33,69 (178,27) | | 420,02 ± 16,09 (153.53) | | 0,244** |
| cMRT | Generalisierte Atrophie | 7/25 | 28 | 34/84 | 40,48 | 0,522* |
| | Fokale Atrophie | 10/25 | 40 | 24/84 | 28,57 | 0,550* |
| | Hippokampale Atrophie | 1/25 | 4 | 5/84 | 5,95 | 0,924* |
| | Vaskuläre Läsionen | 14/25 | 56 | 38/84 | 45,24 | 0,633* |
| EEG | | | | | | |
| | Temporale fokale Verlangsamung | 7/18 | 38,89 | 23/55 | 41,82 | 0,885* |

| | **Parameter (Referenz-bereich)** | **Ak-p** | **Ak-p (%)** | **Ak-n** | **Ak-n (%)** | **Statistik** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Für Epilepsie typische, temporale Potenziale | 1/18 | 5,56 | 1/55 | 1,82 | 0,572* |
| | Nicht-temporale fokale Verlangsamungen | 6/18 | 33,33 | 22/55 | 40 | 0,728* |
| | Für Epilepsie typische, nicht-temporale Potenziale | 0/18 | 0 | 1/55 | 1,82 | 0,699* |

*: Chi-Quadrat-Test; **: Mann-Whitney-U-Test

Abkürzungen: Ak-p: Autoantikörper-positive Patient*innen; Ak-n: Autoantikörper-negative Patient*innen; m: männlich; w: weiblich; EEG: Elektroenzephalographie; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; IgG: Immunglobulin G

Erläuterungen: Bei Parametern, bei denen der Mann-Whitney-U-Test genutzt wurde, sind die Zahlen als Mittelwert ± Standardfehler dargestellt, die Standardabweichung steht in Klammern

**Tabelle 4: Diagnosenverteilung von psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörpernachweis** (Tabelle modifiziert nach Juhl et al. 2022, CC BY-SA 4.0)

| **ICD-10** | **Gesamtzahl (%)** | **Ak-p (%)** | **Ak-n (%)** | **Statistik*** |
|---|---|---|---|---|
| F00-F09 | 75/123 (60,98) | 21/28 (75) | 54/95 (56,84) | 0,083 |
| F10-F19 | 3/123 (2,44) | 0/28 (0) | 3/95 (3,16) | 0,341 |
| F20-F29 | 7/123 (5,69) | 1/28 (3,57) | 6/95 (6,32) | 0,582 |
| F30-F39 | 34/123 (27,64) | 4/28 (14,29) | 30/95 (31,59) | 0,072 |
| F40-F49 | 4/123 (3,25) | 2/28 (7,14) | 2/95 (2,11) | 0,187 |
| F50-F59 | 0/123 (0) | 0/28 (0) | 0/95 (0) | - |
| F60-F69 | 0/123 (0) | 0/28 (0) | 0/95 (0) | - |

*Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: ICD-10: 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; Ak-p: Autoantikörper-positive Patient*innen; Ak-n: Autoantikörper-negative Patient*innen

## 3.2 Charakterisierung der Kohorte mit Alzheimer Krankheit

Die Vergleichskohorte AD hatte einen Stichprobenumfang von 27 Patient*innen. Sie war in der Geschlechterverteilung passend zu den Kohorten des psychiatrischen Patient*innenkollektivs. Der Anteil an weiblichen Probandinnen betrug 16/27 oder 59,3 %. Im Alter unterschied sich die Vergleichskohorte signifikant von den Kohorten des psychiatrischen Patient*innenkollektivs (Kruskal-Wallis-Test, p-Werte: Ak-p versus (vs.) AD: $p < 0{,}01$, EC: 0,28; Ak-n vs. AD: $p < 0{,}05$, EC: 0,43). Es zeigte sich bei den Patient*innen der Vergleichskohorte ein im Durchschnitt etwas höheres Alter (73,78 ± 1,37 Jahre) als bei den Patient*innen der Kohorten des Patient*innenkollektivs (Ak-p: 63,93 ± 2,39 Jahre; Ak-n: 61,09 ± 1,4 Jahre).

## 3.3 Verteilung der psychiatrischen Syndrome bei Patient*innen mit und ohne Autoantikörper

Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zeigten am häufigsten die Syndromkombination aus psychoorganischem und depressivem Syndrom mit einer Häufigkeit von 35,7 % oder 10/28 (Tabelle 5). Bei allen mehr als einmal vorkommenden Syndromkombinationen innerhalb der Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis war das psychoorganische Syndrom zumindest mitbeteiligt. Am häufigsten ließen sich anti-NMDAR Autoantikörper bei 5/28 (17,86 %) Patient*innen mit verschiedenen psychiatrischen Syndromen finden. 4/5 Patient*innen mit positivem Nachweis von anti-NMDAR zeigten Anteile eines depressiven Syndroms. Von den restlichen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zeigten 16/23 (69,57 %) mit positivem Autoantikörpernachweis Anteile eines depressiven Syndroms. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines depressiven Syndroms zwischen den Patient*innen mit anti-NDMAR und den Patient*innen mit anderen Autoantikörpernachweisen als anti-NMDAR (Chi-Quadrat-Test, $p = 0{,}64$). 3/5 Patient*innen mit Nachweis von anti-NMDAR wiesen Anteile eines psychoorganischen Syndroms auf.

**Tabelle 5: Häufigkeiten der Syndromkombinationen bei Autoantikörper-positiven Patient*innen**

| Syndromkombination* | Häufigkeit absolut | Häufigkeit (%) |
|---|---|---|
| Depres; Psyorg; Parhal | 2/28 | 7,15 |
| Psyorg | 4/28 | 14,30 |
| Psyorg; Apa; Depres | 3/28 | 10,70 |
| Psyorg; Depres | 10/28 | 35,70 |

*zur besseren Übersicht werden nur Syndromkombinationen mit n > 1 dargestellt

Abkürzungen: Depres: Depressives Syndrom; Psyorg: Psychoorganisches Syndrom; Parhal: Paranoid-halluzinatorisches Syndrom; Apa: Apathisches Syndrom

Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis zeigten ebenfalls am häufigsten die Syndromkombination aus psychoorganischem und depressivem Syndrom mit einer Häufigkeit von 22,58 % (n = 21/93) (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Häufigkeiten der Syndromkombinationen bei Autoantikörper-negativen Patient*innen**

| Syndromkombination* | Häufigkeit absolut | Häufigkeit (%) |
|---|---|---|
| Depres | 5/93 | 5,38 |
| Depres; Parhal | 3/93 | 3,23 |
| Depres; Parhal; Psyorg | 3/93 | 3,23 |
| Depres; Psyorg; Neurol | 9/93 | 9,68 |
| Parhal; Psyorg | 5/93 | 5,38 |
| Psyorg | 16/93 | 17,20 |
| Psyorg; Depres | 21/93 | 22,58 |

*zur besseren Übersicht werden nur Syndromkombinationen mit n > 2 dargestellt

Abkürzungen: Depres: Depressives Syndrom; Parhal: Paranoid-halluzinatorisches Syndrom; Psyorg: Psychoorganisches Syndrom; Neurol: Neurologisches Syndrom

## 3.4 Biomarker der neuronalen Zellschädigung

### 3.4.1 Neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor bei psychiatrischen Erkrankungen mit und ohne Autoantikörper und bei der Alzheimer Krankheit

Ein Ziel dieser Arbeit war es, nachzuweisen, ob Biomarker einer neuronalen Zellschädigung hilfreich dabei sein können, psychiatrische Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegenüber psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörper zu differenzieren. Darüber hinaus war die Frage zu beantworten, ob sich ein ähnliches Muster von pathologischen Markern einer neuronalen Zellschädigung wie bei der Alzheimer-Krankheit findet. Die Daten ergaben keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen der neuronalen Zellschädigungsmarker im Liquor zwischen Ak-p- und Ak-n-Patient*innen (Abbildung 1). Die Daten ergaben signifikante Unterschiede in den Konzentrationen der getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor zwischen der Kohorte Ak-n und AD. T-Tau, pTau181 und Aβ40 waren bei AD im Vergleich zu Ak-n signifikant erhöht, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 waren bei AD im Vergleich zu Ak-n signifikant erniedrigt (Kruskal-Wallis-Test, T-Tau: $p < 0{,}01$, EC: 0,45; pTau181: $p < 0{,}01$, EC: 0,44; Aβ42: $p < 0{,}005$, EC: 0,49; Aβ40:

p < 0,05, EC: 0,26; Ratio Aβ42/Aβ40: p < 0,005, EC: 0,56) (Abbildung 1). Zwischen den Kohorten Ak-p und AD ergaben die Daten signifikante Unterschiede in den Konzentrationen der getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor, lediglich Aβ40 unterschied sich nicht signifikant zwischen Ak-p und AD. Die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau und pTau181 zeigten sich bei Patient*innen der Kohorte AD im Vergleich zu Patient*innen der Kohorte Ak-p signifikant erhöht, Ratio Aβ42/Aβ40 und Aβ42 waren bei AD im Vergleich zu Ak-p signifikant niedriger (Kruskal-Wallis-Test, T-Tau: p < 0,005, EC: 0,45; pTau181: p < 0,01, EC: 0,42; Aβ42: p < 0,001, EC: 0,59; Aβ40: p = 0,168; Ratio Aβ42/Aβ40: p < 0,005, EC: 0,73) (Abbildung 1).

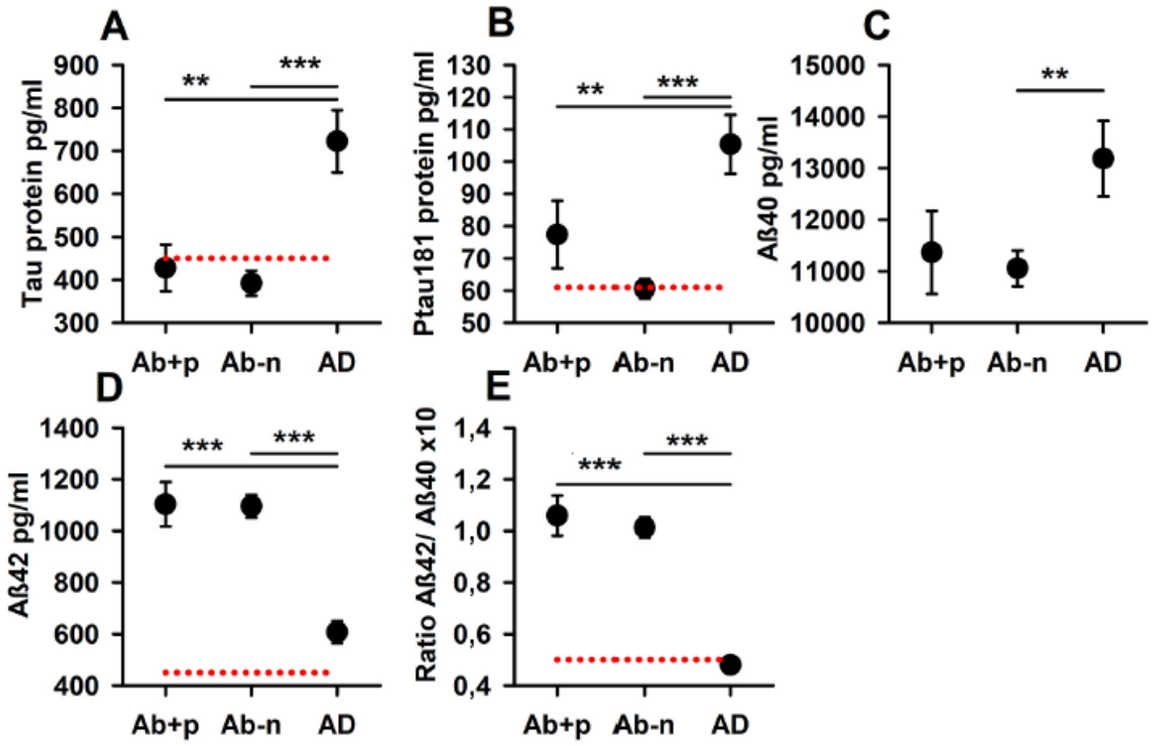


**Abbildung 1: Kohortenvergleich der neuronalen Zellschädigungsmarker: Autoantikörper-positive Patient*innen vs. Autoantikörper-negative Patient*innen vs. Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit**

Abbildung aus Juhl et al. 2022, CC BY-SA Lizenz 4.0 (https://creativecom-mons.org/licenses/by/4.0/)

Abkürzungen: T-Tau: Gesamt-Tau-Protein; pTau181: Phosphoryliertes Tau-Protein 181; Aβ42: Amyloid-β-42; Aβ40: Amyloid-β-40; Ratio Aβ42/Aβ40: Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40; Ab+p: Autoantikörper-positive Patient*innen; Ab-n: Autoantikörper-negative Patient*innen; AD: Alzheimer-Krankheit; pg: Pikogramm; ml: Milliliter

Weitere Erläuterungen: gepunktete, rote Linie: Cut-off Wert, ab dem pathologische Werte vorliegen; **: Kruskal-Wallis-Test, Signifikanzniveau p ≤ 0,01; ***: Kruskal-Wallis-Test, Signifikanzniveau p ≤ 0,001

Es ergaben sich zwischen den Gruppen Ak-p-Serum, Ak-p-Serum-Liquor und Ak-n keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen der getesteten neuronalen

Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40. Die Konzentrationen der neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen Ak-p-Serum-Liquor und AD. T-Tau, pTau181 und Aβ40 zeigten sich bei den Patient*innen der Gruppe AD im Vergleich zur Gruppe Ak-p-Serum-Liquor signifikant höher, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 waren bei AD signifikant niedriger als bei Ak-p-Serum-Liquor (Kruskal-Wallis-Test, T-Tau: $p < 0{,}05$, EC: 0,48; pTau181: $p < 0{,}05$, EC: 0,47; Aβ42: $p < 0{,}05$, EC: 0,50; Aβ40: $p < 0{,}05$, EC: 0,07; Ratio Aβ42/Aβ40: $p < 0{,}05$, EC: 0,83). Dies galt weitgehend auch für den Vergleich zwischen AD und Ak-p-Serum. Hier war T-Tau bei den Patient*innen der Gruppe AD im Vergleich zur Gruppe Ak-p-Serum signifikant höher, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 waren bei AD signifikant niedriger als bei Ak-p-Serum. Die neuronalen Zellschädigungsmarker pTau181 und Aβ40 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen Ak-p-Serum und AD (Kruskal-Wallis-Test, T-Tau: $p < 0{,}05$, EC: 0,38; pTau181: $p = 0{,}098$; Aβ42: $p < 0{,}005$, EC: 0,50; Aβ40: $p = 1$; Ratio Aβ42/Aβ40: $p < 0{,}001$, EC: 0,54).

## 3.5 Neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor bei psychiatrischen Syndromen

Ein weiteres Ziel war es, zu untersuchen, ob bestimmte psychopathologische Syndrome im Vergleich zu anderen psychopathologischen Syndromen bei psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper pathologische neuronale Zellschädigungsmarker aufweisen und ob diese sich zwischen den Syndromen signifikant unterscheiden. Bezüglich der Konzentrationen der neuronalen Zellschädigungsmarker zeigten sich innerhalb der Kohorte Ak-p keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Syndromkombinationen. Die Patient*innen mit einem psychoorganischen Syndrom zeigten die am stärksten pathologischen Werte von den Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis (Tabelle 7). Die Konzentrationen der neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181 und Ratio Aβ42/Aβ40 der verschiedenen Syndromkombinationen der Kohorte Ak-n unterschieden sich signifikant (Kruskal-Wallis-Test, T-Tau: $p \leq 0{,}01$, pTau181: $p \leq 0{,}05$, Aβ42: $p = 0{,}296$, Aβ40: $p = 0{,}325$, Ratio Aβ42/Aβ40: $p \leq 0{,}05$). Nachdem die Bonferroni-Korrektur durchgeführt wurde, um falsch-positive Signifikanzen zu verhindern, bestanden bei der Kohorte Ak-n keine signifikanten Unterschiede zwischen den Syndromkombinationen mehr. Auch bei den Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis zeigten diejenigen Patient*innen mit einem psychoorganischen Syndrom oder mit einer Syndromkombination aus psychoorganischem und apathischem Syndrom die am stärksten pathologischen Werte (Tabelle A.110). Die Interaktion zwischen Syndrom und

Patient*innenkohorten (Ak-p, Ak-n und AD) zeigte in einer zweifaktoriellen ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den neuronalen Zellschädigungsmarkern im Liquor. Die neuronalen Zellschädigungsmarker der Patient*innen der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich bis auf Aβ40 nicht signifikant zwischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis und pathologischem cMRT und Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis und unauffälligem cMRT (Mann-Whitney-U-Test, T-Tau: $p = 0{,}183$; pTau181: $p = 0{,}075$; Aβ42: $p= 0{,}303$; Aβ40: $p \leq 0{,}05$; Ratio Aβ42/Aβ40: $p = 0{,}148$).

**Tabelle 7: Syndromkombinationen der Kohorte Ak-p mit neuronalen Zellschädigungsmarkern**

| **Neuronaler Zellschädigungs-marker** | **Syndromkombination** | **Mittelwert** | **Standard-fehler** |
|---|---|---|---|
| T-Tau (pg/ml) | Depres, Parhal, Psyorg | 296,50 | 73,50 |
| | Depres, Psyorg | 500,11 | 76,32 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 306,67 | 110,16 |
| | Psyorg | 853,25 | 150,73 |
| pTau181 (pg/ml) | Depres; Parhal, Psyorg | 51,50 | 6,50 |
| | Depres, Psyorg | 88,11 | 15,22 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 44,00 | 14,19 |
| | Psyorg | 158,75 | 35,43 |
| Aβ42 (pg/ml) | Depres, Parhal, Psyorg | 1222,00 | 83,0 |
| | Depres, Psyorg | 978,80 | 137,39 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 1250,67 | 238,47 |
| | Psyorg | 710,00 | 30,91 |
| Aβ40 (pg/ml) | Depres, Parhal, Psyorg | 9212,50 | 199,50 |
| | Depres, Psyorg | 12099,50 | 1399,78 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 10298,00 | 3911,82 |
| | Psyorg | 13597,25 | 1519,52 |

| Neuronaler Zellschädigungs-marker | Syndromkombination | Mittelwert | Standard-fehler |
|---|---|---|---|
| Ratio Aβ42/Aβ40 | Depres, Parhal, Psyorg | 1,35 | 0,05 |
| | Depres, Psyorg | 0,85 | 0,10 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 1,40 | 0,26 |
| | Psyorg | 0,55 | 0,07 |

Abkürzungen: Psyorg: Psychoorganisches Syndrom; Depres: Depressives Syndrom; Apa: Apathisches Syndrom; Parhal: Paranoid-halluzinatorisches Syndrom; T-Tau: Gesamt-Tau-Protein; pTau181: phosphoryliertes Tau-Protein 181; Aβ42: Amyloid-β-42; Aβ40: Amyloid-β-40; Ratio Aβ42/Aβ40: Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40

## 3.6 Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis

Ein weiteres Ziel war es, herauszufinden, ob bei Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis vermehrt neuronale Zellschädigungsprozesse ablaufen. Es erfüllten von den Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis 71,4 % die Kriterien für eine mögliche und 25 % die Kriterien für eine wahrscheinliche Autoimmunenzephalitis nach Graus et al. (2016). Mit Ausnahme von Aβ40 unterschieden sich alle getesteten, neuronalen Zellschädigungsmarker der Patient*innen mit der Diagnose einer möglichen Autoimmunenzephalitis signifikant von den Biomarkern der neuronalen Zellschädigung der Vergleichskohorte AD. Patient*innen der Kohorte AD zeigten im Vergleich zu Patient*innen mit möglicher Autoimmunenzephalitis ein signifikant höheres T-Tau und pTau181 und signifikant niedrigere Konzentrationen an Aβ42 und eine signifikant niedrigere Ratio Aβ42/Aβ40 (Kruskal Wallis Test, T-Tau: $p \leq 0{,}005$, EC: 0,48; pTau181: $p \leq 0{,}01$, EC: 0,46; Aβ42: $p \leq 0{,}05$, EC: 0,68; Aβ40: $p = 0{,}236$; Ratio Aβ42/Aβ40: $p \leq 0{,}01$, EC: 0,73). Die neuronalen Zellschädigungsmarker der Patient*innen mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis unterschieden sich, ähnlich wie bei der möglichen Autoimmunenzephalitis, signifikant von den neuronalen Zellschädigungsmarkern der Vergleichskohorte AD, mit Ausnahme von Aβ40. Auch hier waren T-Tau und pTau181 bei den Patient*innen der Kohorte AD im Vergleich zu Patient*innen mit wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis signifikant höher, während Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 signifikant niedriger waren (Kruskal Wallis Test, T-Tau: $p \leq 0{,}005$, EC: 0,58; pTau181: $p \leq 0{,}01$, EC: 0,52; Aβ42: $p \leq 0{,}005$, EC: 0,62; Aβ40: $p = 0{,}302$; Ratio Aβ42/Aβ40: $p \leq 0{,}005$, EC: 0,73). Die genannten neuronalen Zellschädigungsmarker unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Kohorte Ak-n und Patient*innen mit möglicher oder wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis.

## 3.7 Patient*innen mit autoimmunem psychiatrischen Syndrom

89,3 % der Autoantikörper-positiven Patient*innen erfüllten die Kriterien (Hansen et al. 2020) eines möglichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms und 85,3 % der Autoantikörper-negativen Patient*innen. Die Häufigkeiten des Vorliegens eines möglichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patient*innen mit und ohne Autoantikörper (Chi-Quadrat-Test, $p = 0{,}588$). 64,3 % der Autoantikörper-positiven Patient*innen erfüllten die Kriterien eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms (Hansen et al. 2020), 16,8 % der Autoantikörper-negativen Patient*innen erfüllten diese Kriterien. Die Häufigkeiten des Vorliegens eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms unterschieden sich signifikant zwischen den Patient*innen mit und ohne Autoantikörper (Chi-Quadrat-Test, $p \leq 0{,}01$, EC: 0,44). Von den Autoantikörper-positiven Patient*innen des vorliegenden Patient*innenkollektivs erfüllten 28,6 % die Kriterien für ein definitives autoimmunes psychiatrisches Syndrom.

# 4 Diskussion

Zunächst wird das Spektrum der neuralen Autoantikörper, die mit psychiatrischen Syndromen assoziiert sind, erläutert. Darauffolgend werden das Diagnosespektrum und potentielle Biomarker von psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörper beschrieben. Danach werden Hinweise auf Autoimmunität bei psychiatrischen Patient*innen dargelegt. Anschließend werden verschiedene neuronale Zellschädigungsmarker bei der Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen und psychiatrischer Autoimmunenzephalitiden dargestellt. Des Weiteren werden mögliche Erklärungsansätze zur Entstehung von vorübergehender oder persistierender Schädigung des ZNS als mögliche Folge einer Autoantikörper-vermittelten autoimmunen Entzündung im ZNS diskutiert. Zuletzt folgt eine Gegenüberstellung der beiden Krankheitsbilder der Autoimmunenzephalitis und des autoimmun bedingten psychiatrischen Syndroms.

Die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 unterschieden sich nicht signifikant zwischen psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper. Dieser Befund zeigt, dass psychiatrische Patient*innen mit Nachweis neuraler Autoantikörper keine detektierbar stärkere neuronale Zellschädigung zeigen, als Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis. Ein weiteres Ergebnis ist, dass pTau181 sich nicht signifikant zwischen der Gruppe Ak-p-Serum und der Vergleichskohorte AD unterschied. Dieser Befund deutet daraufhin, dass eine neuroaxonale Schädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen beteiligt sein kann. Es gibt jedoch keinen Hinweis auf eine massive neuronale Schädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen, da die Konzentration von T-Tau im Liquor bei den Patient*innen der Vergleichskohorte AD signifikant höher war, als bei Autoantikörper-positiven Patient*innen. Auch ist bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen nicht von einer vorliegenden Alzheimer-Pathologie auszugehen, da das Aβ42 und die Ratio Aβ42/40 bei Patient*innen der Vergleichskohorte AD signifikant niedriger war, als bei psychiatrischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis.

## 4.1 Neurale Autoantikörper bei psychiatrischen Syndromen

### 4.1.1 Klinische Charakterisierung

Autoantikörper sind in den vergangenen Jahren vielfach bei psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden und haben hier in der Diagnostik und Therapie an Bedeutung gewonnen

(Hansen et al. 2020; Hansen und Timäus 2020; Endres et al. 2022b). Es wurden diverse neurale Autoantikörper beschrieben, die mit neuropsychiatrischen Symptomen assoziiert sind (Escudero et al. 2017; Jernbom Falk et al. 2021). Ein wesentliches Ergebnis der Untersuchungen ist, dass neurale Autoantikörper bei verschiedenen psychiatrischen Syndromen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen und -symptomen in Liquor und/oder Serum detektiert werden können. Die am häufigsten vorkommende Syndromkombination, sowohl bei Patient*innen mit, als auch ohne positiven Autoantikörpernachweis war eine Kombination aus psychoorganischem und depressivem Syndrom. Es zeigten Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zu 35,7 % diese Syndromkombination. Bei Patient*innen ohne positiven Autoantikörpernachweis betrug die Häufigkeit für diese Kombination 22,58 % (Tabelle 5, Tabelle 6). Am häufigsten ließen sich anti-NMDAR-Autoantikörper bei psychiatrischen Syndromen finden (17,86 %). Dies verwundert nicht, in der Literatur ist dies ebenfalls der häufigste und am besten beschriebene neurale Autoantikörper (Dahm et al. 2014; Herken und Prüß 2017). 80 % der Patient*innen mit positivem Nachweis von anti-NMDAR zeigten Anteile eines depressiven Syndroms. Von den restlichen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zeigten 69,57 % mit positivem Autoantikörpernachweis Anteile eines depressiven Syndroms. Es zeigte sich in der Häufigkeit eines depressiven Syndroms kein signifikanter Unterschied zwischen den Patient*innen mit anti-NDMAR und den Patient*innen mit anderen Autoantikörpernachweisen als anti-NMDAR (Chi-Quadrat-Test, $p = 0{,}64$). 60 % der Patient*innen mit Nachweis von anti-NMDAR hatten psychopathologisch Anteile eines psychoorganischen Syndroms. Ansonsten kamen Anteile eines paranoid-halluzinatorischen, eines neurologischen, eines vegetativen und eines Hostilitätsyndroms bei Patient*innen mit Nachweis von anti-NMDAR jeweils einmal vor. Eine typische Klinik für den Autoantikörper anti-NMDAR ist das weibliche Geschlecht und der Nachweis eines Ovarialteratoms in Kombination mit einem jungen Patientinnenalter (Ramanathan et al. 2021). Die Patient*innen mit Nachweis von anti-NMDAR in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit waren meist höheren Alters (Durchschnittsalter: 59 Jahre) mit relativ ausgeglichener Geschlechterverteilung und unterschiedlichen psychiatrischen Krankheitsbildern. Auch gab es keinen Hinweis auf ein Ovarialteratom in der Vorgeschichte bei diesen Patientinnen. Die häufigsten Syndrome bei Patient*innen mit Nachweis von anti-NMDAR in den Untersuchungen waren, ähnlich zum gesamten Patient*innenkollektiv, das depressive, paranoid-halluzinatorische und psychoorganische Syndrom. Die Patient*innen mit positivem Nachweis zeigten ähnlich zum gesamten Patient*innenkollektiv ein breites Spektrum psychiatrischer Erkrankungen, wie eine Depression oder Schizophrenie. Jene Erkrankungen werden auch in der Literatur in Kombination mit positiven Autoantikörpernachweisen beschrieben (Steiner et al. 2013; Kruse et al. 2015). Es kann vorkommen, dass Fälle von Autoantikörper-

assoziierten psychiatrischen Erkrankungen initial als nicht-organisch bedingte Schizophrenie oder Depression verkannt werden und folglich, wenn überhaupt, zu einem späteren Zeitpunkt erst einer möglichen sinnvollen Immuntherapie in Kombination zur antipsychotischen Standardtherapie als individuellem Heilversuch zugeführt werden (Moldavski et al. 2021), was die Bedeutung einer umfassenden Diagnostik unterstreicht. Ein spezifisches klinisches Syndrom lässt sich bei vielen neuralen Autoantikörpern nicht zuordnen (Tanaka et al. 2020). Oft sind lediglich Assoziationen bekannt wie beispielsweise, dass anti-CASPR2 gehäuft bei Patient*innen mit einem bekannten Marfan Syndrom vorkommt (Irani et al. 2012). Die Patient*innen mit Nachweis von anti-CASPR2 des Patient*innenkollektivs der vorliegenden Arbeit zeigten keinen Hinweis auf ein assoziiertes Marfan-Syndrom.

Patient*innen verschiedenen Alters mit Autoantikörpernachweis können sich klinisch unterschiedlich präsentieren. Jüngere Patient*innen mit Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen zeigen oft einen Nachweis von anti-NMDAR-Autoantikörpern mit Schizophrenie-typischen Symptomen wie Sinnestäuschungen oder Wahn. Ältere Patient*innen präsentieren sich häufiger mit Autoantikörpern gegen *voltage-gated potassium channel* (VGKC) und dementiellen Symptomen (Endres et al. 2022b). Da in dem Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit viele unterschiedliche Altersklassen vertreten sind und je nach Alter verschiedene Autoantikörper gehäuft auftreten (Blinder und Lewerenz 2019), ist eine heterogene Ausprägung von Symptomen und Autoantikörpern bei den Patient*innen der vorliegenden Arbeit nicht ungewöhnlich. Das Durchschnittsalter jener Patient*innen lag bei über 60 Jahren. Jedoch waren in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit auch deutlich jüngere Patient*innen involviert. Es zeigten sich in der vorliegenden Arbeit viele Patient*innen mit Demenzerkrankungen und weniger mit psychotischen Störungen.

Escudero et al. (2017) beschrieben in einer weiteren Studie Autoantikörper-positive Patient*innen mit einem ähnlichen Durchschnittsalter wie in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit. Beispielsweise konnten bei Patient*innen mit progressiven Gedächtnisstörungen Nachweise von anti-IgLON5, anti-DPPX oder anti-CASPR2 gelingen. Auch kam es zu Schlafstörungen bei anti-IgLON5, Gangstörungen bei anti-DPPX oder zu einer rein-amnestischen Symptomatik ohne andere klinische Auffälligkeiten bei anti-CASPR2 (Escudero et al. 2017). Insgesamt zeigen sich somit bei psychiatrischen Patient*innen unterschiedliche Nachweise neuraler Autoantikörper mit variabler klinischer Symptomatik. Ob einzelne Autoantikörper mit spezifischen klinischen Merkmalen assoziiert sind, sollte in weiteren Studien geklärt werden.

### 4.1.2 Diagnosespektrum

Ein weiteres Ergebnis der Arbeit ist, dass sich die Patient*innen der Kohorten Ak-p und Ak-n meist mit Demenzerkrankungen präsentieren (Tabelle 4). Patient*innen der Kohorte Ak-n hatten alternativ oft eine affektive Störung, die sich jedoch in der Häufigkeit nicht signifikant von Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis unterschied (Tabelle 4, Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,072). Dies zeigt, dass das Patient*innenkollektiv repräsentativ für psychiatrische Patient*innen im Allgemeinen stehen kann, weil auch in der Literatur dementielle und affektive Erkrankungen zu den häufigsten Krankheitsbildern der Psychiatrie zählen (Wittchen et al. 2011). Circa 10 % der Menschen im Alter von 65 Jahren oder älter sind an einer Demenz erkrankt (Georges et al. 2023). Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz der Demenz exponentiell an, sodass circa 30 % der Menschen über 90 Jahre an einer Demenz erkrankt sind (Georges et al. 2023). Von Angststörungen sind circa 14 % und von Depressionen circa 7 % der Menschen in Europa betroffen (Wittchen et al. 2011). Da die Prävalenzen dieser verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen derartig hoch sind, ist es nicht überraschend, dass auch viele Patient*innen des vorliegenden psychiatrischen Patient*innenkollektivs diese Erkrankungen zeigen. In anderen Arbeiten zu Patient*innen mit positivem Nachweis neuraler Autoantikörper bestätigt sich dieses Ergebnis (Endres et al. 2022b).

### 4.1.3 Potentielle Biomarker

In der Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen sind neben den Autoantikörpern und weiteren fluiden Biomarkern im Liquor und Serum weitere nicht-fluide Biomarker wie das EEG oder die cMRT von Interesse (Hansen et al. 2020), auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Anhand dieser Diagnostikmethoden ist es häufig möglich, einen Therapieverlauf zu dokumentieren (Malter et al. 2014; Banks et al. 2021). Im EEG können verschiedene Epilepsie-typische Muster oder verlangsamte Wellen hinweisend auf eine fokale Funktionsstörung des Gehirns sein, die im Rahmen von Autoantikörper-vermittelten neuropsychiatrischen Erkrankungen vorkommen kann (Pollak et al. 2020). Ein Delta-Brush-Phänomen ist beispielsweise ein pathognomonisches EEG-Muster, das bei anti-NDMAR-vermittelter Enzephalitis auftreten kann (Baykan et al. 2018). Jenes Delta-Brush-Phänomen beschreibt rhythmische Delta-Aktivitäten mit unregelmäßig überlagernden β-Wellen im EEG (Schmitt et al. 2012). Dieses Phänomen ist jedoch bei keinem der Patient*innen des Patient*innenkollektivs nachgewiesen worden. Außerdem ist es denkbar, dass dieses Muster auch bei anderen Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen als der NMDAR-Enzephalitis und bei Hirntumoren nachgewiesen werden kann (Baykan et al. 2018). Das EEG kann zwar Auffälligkeiten bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen zeigen (Banks et al. 2021), jedoch gibt es

wenige spezifische Biomarker zur Differenzierung verschiedener Autoantikörper-assoziierter Autoimmunenzephalitiden (Hansen und Timäus 2020). Der häufigste Anfallstyp bei Autoimmunenzephalitiden ist der Temporallappenanfall, welcher im EEG nachgewiesen werden kann (Kaplan und Sutter 2013; Hansen und Timäus 2020). In dem psychiatrischen Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit war der häufigste EEG-Befund bei den Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis eine temporale fokale Verlangsamung (38,89 %). Viele Patient*innen mit positivem Nachweis neuraler Autoantikörper des Patient*innenkollektivs der vorliegenden Arbeit hatten unauffällige EEG-Befunde (61,11 %).

Diagnostikmethoden wie EEG, cMRT oder Liquor zeigen bei psychiatrischen Patient*innen häufig unauffällige Befunde. Daher wird kontrovers diskutiert, ob jene Untersuchungen in der Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen überhaupt hilfreich sind (Bastiaansen et al. 2021). Andererseits sind in der Literatur verschiedene differentialdiagnostische Befunde beschrieben, die auf neuropsychiatrische Autoantikörper-assoziierte Erkrankungen hindeuten können (Graus et al. 2016; Hansen et al. 2020). Im cMRT zum Beispiel gibt es Atrophien im Bereich des Temporallappens wie eine Hippocampusatrophie, welche bei verschiedenen Autoantikörper-assoziierten neuropsychiatrischen Erkrankungen vermehrt nachgewiesen werden kann (Flanagan et al. 2015; Hansen et al. 2021b). Weitere Beispiele sind der Nachweis von persistierenden Hyperintensitäten in den Basalganglien bei LGI1-Autoantikörpern (Flanagan et al. 2015) oder eine generalisierte Atrophie bei Nachweis von anti-Glycin Autoantikörpern (Hansen et al. 2021b).

56 % der Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zeigten als häufigste Pathologie in der Bildgebung vaskuläre Läsionen. Dies ist jedoch eher als Co-Pathologie zu werten und nicht als Folge einer autoimmunen Entzündung des ZNS. Fokale oder generalisierte Atrophiezeichen waren seltener zu finden, sind jedoch eher im Rahmen einer Autoantikörper-assoziierten ZNS-Schädigung zu sehen. Diese Beobachtungen decken sich mit anderen Arbeiten (Hansen et al. 2021a; Hansen et al. 2021c). In weiteren Untersuchungen hatten psychiatrische Patient*innen mit limbischer Enzephalitis und positivem Autoantikörpernachweis temporale Hyperintensitäten im cMRT (Olberg et al. 2013; Malter et al. 2014). Patient*innen mit LGI1-assoziierter Autoimmunenzephalitis zeigen im cMRT häufig eine Hippocampusatrophie, welche typischerweise mit Gedächtnisstörungen einhergeht. In einer Arbeit von Finke et al. (2017) sind die klinischen Befunde inklusive Bildgebung mittels cMRT von 30 Patient*innen mit LGI1-assoziierter Autoimmunenzephalitis mit denen von gesunden Kontrollen verglichen worden. Es zeigten 73 % der Patient*innen mit LGI1-assoziierter Autoimmunenzephalitis uni- oder bilaterale Hippocampusatrophien, dies war signifikant häufiger als bei gesunden Kontrollen

(Finke et al. 2017). Eine Studie von Deng et al. (2022) beschreibt Patient*innen mit anti-GABAAR-assoziierter Autoimmunenzephalitis, welche im cMRT multifokale oder konfluierende Läsionen in den Bereichen des limbischen Systems oder des Frontal- oder Temporallappens zeigten. Es wurden in der beschriebenen Arbeit die klinischen Befunde und die cMRT-Aufnahmen von zehn Patient*innen mit anti-GABAAR-assoziierter Autoimmunenzephalitis untersucht (Deng et al. 2022). Einerseits kann das limbische System in der Bildgebung bei psychiatrischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis mitbetroffen sein, andererseits ist das cMRT bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis auch häufig unauffällig, weshalb es wichtig ist, alle klinischen Befunde gesammelt zu betrachten (Kelley et al. 2017). Es können, je nach Autoantikörpernachweis, unterschiedliche Pathologien in der Bildgebung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen vorliegen, obligat sind sie jedoch nicht (Bastiaansen et al. 2021). Dass bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen keine Pathologien in der Bildgebung vorliegen müssen, zeigt sich auch in vielen cMRT-Befunden der Patient*innen der vorliegenden Arbeit. Sofern doch Auffälligkeiten detektiert werden, müssen diese nicht im Zusammenhang mit den Autoantikörpern stehen (Endres et al. 2022b). Neben den bisher genannten Diagnostikmethoden können auch neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor mit dem Nachweis neuraler Autoantikörper assoziiert sein. Es gibt Quellen, in denen davon berichtet wird, dass Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis und auffälligem cMRT häufiger erhöhte T-Tau-Konzentrationen im Liquor hätten, als Patient*innen mit unauffälligem cMRT (Day et al. 2021). Hier gibt es Arbeiten, die dieser Aussage widersprechen und in denen keine Korrelation zwischen Bildgebung und neuronalen Zellschädigungsmarkern im Liquor gesehen wird (Constantinescu et al. 2016). Die neuronalen Zellschädigungsmarker der Patient*innen der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich bis auf Aβ40 nicht signifikant zwischen Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis und pathologischem cMRT und Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis und unauffälligem cMRT.

In der Diagnostik Autoantikörper-assoziierter psychiatrischer Erkrankungen hat der Liquor eine maßgebliche Bedeutung (Graus et al. 2016; Bien et al. 2021). Im Liquor können Parameter wie das Vorliegen einer Pleozytose hinweisgebend auf das Vorliegen von Autoantikörpern sein (Hansen et al. 2020; Endres et al. 2022b). Bei Schrankenfunktionsstörungen sind eher Autoantikörper im Serum, als im Liquor zu detektieren. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Gehirn Autoantikörper binden kann, die die beeinträchtigte Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch Strukturen im Gehirn schädigen können (Castillo-Gomez et al. 2016). Somit sind in einer solchen Konstellation im Liquor jene Autoantikörper kaum nachweisbar. Ein Beispiel für einen solchen Autoantikörper ist anti-NMDAR (Castillo-Gomez et al. 2016; Teller et al. 2022). Schrankenfunktionsstörungen, die Zellzahl und das Vorhandensein einer intrathekalen IgG-

Synthese waren bei Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis in der vorliegenden Arbeit nicht häufiger nachzuweisen, als bei denen ohne Autoantikörpernachweis. Diese Ergebnisse stützen die Aussage, dass nicht bei allen Patient*innen mit Autoantikörpern eine sichere Autoimmunenzephalitis vorliegt, sondern dass bei einzelnen Patient*innen nur Autoantikörper zu dem klinischen Syndrom als Biomarker nachgewiesen werden und somit die Bedeutung der neuralen Autoantikörper unklar bleibt. Gleichzeitig deutet dies auf die Notwendigkeit hin, weitere Biomarker zu finden, um die Differentialdiagnostik zu ermöglichen. Ein Beispiel für einen solchen Marker könnten freie Kappa-Leichtketten sein. In der Diagnostik der Erkrankung Multiple Sklerose gewinnt dieser Marker an Bedeutung. Mittels der freien Kappa-Leichtketten ist es möglich, Prozesse einer intrathekalen IgG-Synthese präziser und schneller als bisher detektieren zu können (Hegen et al. 2023). Die intrathekale IgG-Synthese ist auch bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen relevant (Pollak et al. 2020; Endres et al. 2022b), da sie auf Immunreaktionen im ZNS hinweist (Hegen et al. 2023). Es sollten Studien zu freien Kappa-Leichtketten bei diesen Erkrankungen folgen, da jene Immunreaktionen auch bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen ablaufen können.

### 4.1.4 Hinweise auf Autoimmunität bei psychiatrischen Erkrankungen

Verschiedene diagnostische Befunde sind als Hinweise auf Autoimmunität bei psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden. Demnach sind das Vorliegen von Hirnverletzungen und eine genetische Prädisposition für autoimmune Prozesse mit Serumnachweisen neuraler Autoantikörper assoziiert (Daguano Gastaldi et al. 2022). Hierbei sei es unerheblich, ob diese Menschen psychiatrisch vorerkrankt oder gesund seien. In jener Arbeit war signifikant häufiger bei Männern ein positiver Serumnachweis verschiedener neuraler Autoantikörper zu detektieren. Auch das Alter sei stark hinweisend auf das Vorliegen von Autoantikörpern im Serum gewesen. Es war zu beobachten, dass die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Autoantikörpernachweis zu haben, mit dem Lebensalter signifikant ansteigt (Daguano Gastaldi et al. 2022). Ein Grund dafür kann das häufige Vorliegen von anti-NMDAR gewesen sein, da ohne das Einbeziehen der Patient*innen mit anti-NMDAR diese erhöhte Wahrscheinlichkeit nur noch marginal war (Daguano Gastaldi et al. 2022). Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass der Nachweis neuraler Autoantikörper nicht hinweisend auf Erkrankungen sei, da auch bei gesunden Menschen neurale Autoantikörper nachgewiesen werden könnten. Auch die Immunglobulinklasse oder der Immunglobulintiter gäben keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Erkrankung (Daguano Gastaldi et al. 2022). Im Weiteren werden Studien zu prädisponierenden Faktoren wie vorbestehende Hirnverletzungen oder eine genetische Prädisposition als mögliche Auslöser von autoimmunen Vorgängen näher untersucht. Giannoccaro et al. (2021) postulieren in ihrer Arbeit

als Hinweise auf eine Autoantikörper-assoziierte Pathologie eine unklassifizierte neurodegenerative Erkrankung und einen untypischen Krankheitsverlauf. Jernbom Falk et al. (2021) haben Risikofaktoren bei psychiatrischen Patient*innen herausgearbeitet, die auf einen hohen positiven Autoantikörpertiter hindeuten sollen; das weibliche Geschlecht, eine Fettleibigkeit oder das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen in der Familienanamnese wurden in dieser Arbeit als Hinweise auf hohe Autoantikörpertiter identifiziert. Weniger häufig detektierte Autoantikörper wie Autoantikörper gegen *adaptor-related protein complex 3, beta 2 subunit* (AP3B2) oder Olfactomedin 1 (OLFM1) sind in dieser Studie mit spezifischen psychopathologischen Symptomen assoziiert, während häufiger vorkommende Autoantikörper wie anti-NMDAR nicht mit spezifischen psychopathologischen Symptomen auftreten (Jernbom Falk et al. 2021).

Bei Patient*innen mit NMDAR-Enzephalitis können psychotische Störungen oder ein veränderter Affekt zwar als typische Psychopathologie gewertet werden, jedoch kann diese Psychopathologie auch einer erheblichen Variationsbreite unterliegen (Al-Diwani et al. 2019). Aufgrund der komplexen Psychopathologie ist auf andere klinische Elemente mehr zu achten wie das typische Erscheinungsbild einer jungen Frau mit positiver Tumoranamnese und relativ akuter Symptomatik über Tage bis Wochen (Al-Diwani et al. 2019). Bastiaansen et al. (2021) beschreiben den rapide verlaufenden Verlust kognitiver Fähigkeiten, geringfügige, einfach-fokale Anfälle und unauffällige Befunde in Zusatzuntersuchungen wie Liquor- oder cMRT-Untersuchungen als Hinweise auf eine Autoimmunenzephalitis und weniger auf eine neurodegenerativ bedingte Demenz.

In anderen Arbeiten wird der affektiven Psychopathologie psychiatrischer Patient*innen eine wichtige Rolle als Indikator für das Vorliegen neuraler Autoantikörper zugeschrieben (Grenzer et al. 2022). Für die Einordnung dieser psychopathologischen Symptome und zur Differenzierung ebendieser Psychopathologie zwischen Patient*innen mit oder ohne positivem Autoantikörpernachweis ist das AMDP-System ein passendes Instrument. In jener Arbeit zeigen Patient*innen mit positivem Serumnachweis von Autoantikörpern im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörper signifikant seltener einen abgestumpften und starren Affekt, Patient*innen mit einem Autoantikörpernachweis im Liquor präsentieren sich im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörper signifikant häufiger mit Insuffizienzgefühlen (Grenzer et al. 2022). Auch ist ein manisches Syndrom bei Patient*innen mit Autoantikörpernachweis im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörper signifikant häufiger (Grenzer et al. 2022). Einschränkend zu erwähnen ist, dass es sich in dieser Arbeit um eine sehr heterogen zusammengesetzte, psychiatrische Kohorte im Rahmen einer retrospektiven Studie handelt. Perspektivisch sollten hier weitere groß angelegte Kohortenstudien folgen, um diese Aussagen zu stützen.

Auch ist eine initial klinisch-neurologische Symptomatik mit Anfällen oder Sprachstörungen als Erstmanifestation einer Autoimmunenzephalitis möglich (Herken und Prüß 2017). Als sogenannte *red flags* gelten in diesem Zusammenhang starke Indikatoren für das Vorliegen einer autoimmunen Genese bei Patient*innen mit einer neu aufgetretenen Psychose und sollten zu einer umgehenden Autoantikörperdiagnostik führen (Herken und Prüß 2017). Einige dieser Indikatoren sind einerseits klinische Auffälligkeiten wie epileptische Anfälle oder der Verdacht auf ein malignes neuroleptisches Syndrom und andererseits Auffälligkeiten in Zusatzdiagnostikmethoden wie eine lymphozytäre Pleozytose im Liquor ohne das Vorliegen einer zugrunde liegenden infektiösen Erkrankung, Atrophiezeichen im cMRT oder Verlangsamungen im EEG (Herken und Prüß 2017). Befunde in Zusatzdiagnostikmethoden wie Liquor, EEG oder cMRT, die auf autoimmune Prozesse hindeuten könnten, sind jedoch umstritten, da häufig jene Befunde bei Autoimmunenzephalitiden unauffällig sind (Graus et al. 2016; Bastiaansen et al. 2021). *Yellow flags* beschreiben klinische Hinweise, die zumindest an eine autoimmune Genese denken und eine Autoimmunenzephalitis als Differentialdiagnose in Betracht ziehen lassen sollten. Diese Hinweise sind unter anderem ein herabgesetztes Bewusstsein oder eine Hyponatriämie (Herken und Prüß 2017). Immer wieder werden neue Autoantikörper entdeckt, die mit verschiedenen psychopathologischen Symptomen in Verbindung gebracht werden. Diese Beobachtungen könnten in Zukunft für Diagnostik und Therapie dieser psychiatrischen Patient*innen eine zunehmend wichtigere Rolle spielen. In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der zellulären Hirnschädigung, untersucht anhand der Befunde aus der apparativen Diagnostik mittels cMRT-, EEG- und Liquoranalyse zwischen den Patient*innen mit oder ohne positivem Autoantikörpernachweis. Zur frühzeitigen Detektion von neuralen Autoantikörpern ist eine umfassende Diagnostik, die eine körperliche Untersuchung, den Liquor, das EEG und das cMRT beinhaltet, unabdingbar.

Zwar ist die Wichtigkeit dieser Diagnostika zwecks diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen für die Patient*innen in vielerlei Hinsicht unterstrichen worden (Irani et al. 2012; Graus et al. 2016; Hansen et al. 2020; Bien et al. 2021; Endres et al. 2022b), jedoch zeigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und auch andere Untersuchungen (Bastiaansen et al. 2021), dass jene diagnostischen Hilfsmittel nicht zwangsläufig hilfreich in der Differenzierung Autoantikörper-positiver und Autoantikörper-negativer Patient*innen sind und somit keinen Hinweis auf Autoimmunität geben müssen. Daher ist ein wohl überlegter Einsatz dieser diagnostischen Methoden sinnvoll und zielführend (Conen 2016).

## 4.2 Neuronale Zellschädigung und neurale Autoantikörper

Wie beschrieben, gibt es verschiedene Hinweise und Biomarker, welche auf Autoimmunität bei psychiatrischen Patient*innen hindeuten können (Herken und Prüß 2017; Daguano Gastaldi et al. 2022). Es können unter anderem eine genetische Prädisposition oder eine Hirnschädigung (Daguano Gastaldi et al. 2022), ein untypischer Krankheitsverlauf (Giannoccaro et al. 2021), eine psychiatrische Erkrankung in der Familienanamnese (Jernbom Falk et al. 2021) oder eine definierte Psychopathologie (Al-Diwani et al. 2019; Grenzer et al. 2022) auf autoimmune Prozesse hinweisen. Erste Symptome, die auf autoimmune Prozesse hindeuten, können sich teilweise je nach vorliegendem Autoantikörpernachweis unterscheiden und unter anderem psychiatrisch sein, wie beispielsweise akute Verhaltensänderungen, Halluzinationen oder depressive Symptome (Herken und Prüß 2017). Hierzu sind die erwähnten *red flags* und *yellow flags* definiert worden (Herken und Prüß 2017). Auch neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor werden seit einiger Zeit immer wieder mit neuralen Autoantikörpern in Verbindung gebracht (Tabelle 8). Im Folgenden wird ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neuralen Autoantikörpern und einer zellulären Hirnschädigung im ZNS erläutert.

### 4.2.1 Psychiatrische Syndrome

Nach der AMDP gibt es neun psychiatrische Syndrome, denen psychiatrische Patient*innen je nach klinischer Präsentation zugeordnet werden können: psychoorganisches Syndrom, depressives Syndrom, paranoid-halluzinatorisches Syndrom, apathisches Syndrom, manisches Syndrom, Hostilitätssyndrom, Zwangssyndrom, vegetatives Syndrom und neurologisches Syndrom (Gebhardt et al. 1983; Stieglitz et al. 2018). Ein Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob bestimmte psychopathologische Syndrome im Vergleich zu anderen psychopathologischen Syndromen bei psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper pathologische neuronale Zellschädigungsmarker aufweisen und ob diese sich zwischen den Syndromen signifikant unterscheiden. Daraus könnten sich weitere diagnostische Möglichkeiten ergeben und Rückschlüsse auf die Pathogenese der Erkrankungen gezogen werden. Die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 der Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis unterschieden sich jedoch in dieser Arbeit nicht zwischen den Syndromen nach AMDP.

Somit kann bei psychiatrischen Patient*innen mit Autoantikörpernachweis nicht vom psychiatrischen Syndrom auf eine mögliche zugrundliegende neuronale Zellschädigung geschlossen werden. Das Syndrom mit den auffälligsten neuronalen Zellschädigungsmarkern von den Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis ist, ohne sich von den anderen Syndromen

signifikant zu unterscheiden, das psychoorganische Syndrom. Dies ist nicht überraschend, da die Symptome, die ein psychoorganisches Syndrom definieren, stark mit denen einer Alzheimer-Krankheit überlappen (Stieglitz et al. 2018), die auf einer spezifischen Alzheimer-Pathologie bedingten neuronalen Zellschädigung beruht (Jack et al. 2018).

Die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 der Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis unterschieden sich in dieser Arbeit nach Bonferroni-Korrektur ebenfalls nicht zwischen den Syndromen nach AMDP. Eine Korrektur wie die Bonferroni-Korrektur wird genutzt, um das Risiko für das Vorliegen eines Fehlers erster Art, also das Ablehnen der Nullhypothese, obwohl sie korrekt ist, zu senken (Benjamini und Hochberg 1995). Bei Mehrfachtestungen, wie sie beim Kruskal-Wallis-Test durchgeführt werden können, erhöht sich das Risiko für das Vorliegen eines Fehlers erster Art (Kowalski und Enck 2010). Somit kann bei psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis ebenfalls nicht vom psychiatrischen Syndrom auf eine mögliche neuronale Zellschädigung geschlossen werden. Auch bei Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis zeigte meist das psychoorganische Syndrom die am ehesten pathologischen neuronalen Zellschädigungsmarker. Auch hier kann argumentiert werden, dass die Symptome eines psychoorganischen Syndroms sehr ähnlich zu denen einer Alzheimer-Krankheit sind (Stieglitz et al. 2018), bei der neuronale Zellschädigungsprozesse ablaufen (Jack et al. 2018).

### 4.2.2 Autoimmun bedingte psychiatrische Syndrome

Verschiedene psychiatrische Erkrankungen, wie Schizophrenie, Angststörungen oder Suchterkrankungen können mit Autoantikörpern assoziiert sein, ohne die Kriterien einer Autoimmunenzephalitis zu erfüllen (Kruse et al. 2015; Hansen et al. 2020). Die meisten Autoantikörper-positiven Patient*innen der vorliegenden Arbeit hatten andere Diagnosen, als die einer Autoimmunenzephalitis. Wie die Syndromverteilung des untersuchten Patient*innenkollektivs zeigt, sind die Patient*innen der vorliegenden Arbeit vorwiegend von affektiven oder psychoorganischen Erkrankungen betroffen. Die Daten ergaben signifikante Unterschiede in den Konzentrationen der getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor zwischen der Kohorte der Ak-n-Patient*innen und AD. Dies gilt weitgehend auch für die Patient*innen der Kohorte Ak-p. Die Effektstärken nach Cohen zeigten sich bei den verschiedenen Untersuchungen ähnlich. Der stärkste Effekt war bei den Untersuchungen jeweils bei der Ratio Aβ42/Aβ40 zu beobachten (Ak-p vs. AD: EC: 0,73; Ak-n vs. AD: EC: 0,56). In beiden Untersuchungen ist somit ein starker Effekt nachweisbar. Bei fast allen restlichen neuronalen Zellschädigungsmarkern war ein Effekt mittlerer Stärke zu sehen.

Zwischen Ak-n und AD war beim neuronalen Zellschädigungsmarker Aβ40 zwar ein signifikanter Unterschied zu detektieren, jedoch war die Effektstärke nach Cohen schwach (Aβ40: $p < 0{,}05$, EC: 0,26). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Ak-p und AD bei diesem Biomarker. Aβ40 ist im Gegensatz zu Aβ42 nicht maßgeblich an der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit beteiligt (Roher et al. 1993). Aβ40 ist bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit, im Gegensatz zu Aβ42, in der Regel unverändert (Mehta et al. 2000) und korreliert, weil es den Großteil des Gesamtamyloids ausmacht, gut mit der Gesamtamyloid-Konzentration (Dovey et al. 1993). Aus genannten Gründen bietet es sich an, mittels Aβ40 Aβ42 in ein Verhältnis zu setzen, weshalb die Ratio Aβ42/Aβ40 einen weiteren Parameter im Liquor darstellt. Die Ratio Aβ42/Aβ40 stellt einen besseren diagnostischen Biomarker, als Aβ42 alleine in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit dar, weshalb die Bestimmung von Aβ40 mittlerweile Routine in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit ist (Lewczuk et al. 2015).

In einer Studie von Hansen et al. (2021d) sind, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, keine signifikanten Unterschiede bei den neuronalen Zellschädigungsmarkern T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor zwischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörpernachweis beschrieben worden. In jener Arbeit unterschieden sich die Ratio Aβ42/Aβ40 und das Aβ42 im Liquor von Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit signifikant von psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper. T-Tau, pTau181 und Aβ40 unterschieden sich in jener Arbeit nicht signifikant zwischen den genannten Gruppen. Es wurden insgesamt 154 Patient*innen mit kognitiven Defiziten und Hinweisen auf Autoimmunität untersucht und mit Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit verglichen (Hansen et al. 2021d). In der genannten Arbeit sind Serum und Liquor bei denjenigen Patient*innen auf Autoantikörper getestet worden, die genannte Hinweise auf Autoimmunität wie epileptische Anfälle oder einen Nachweis einer Pleozytose im Liquor (Herken und Prüß 2017) zeigten (Hansen et al. 2021d). Diese Studie bestätigt, dass es verschiedene valide Hinweise gibt, die in der Diagnostik einer möglichen Autoimmunität hilfreich sein können , da über 50 % der Patient*innen mit Hinweis auf Autoimmunität in der Diagnostik einen positiven Autoantikörpernachweis zeigten (Hansen et al. 2021d).

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich das pTau181 und Aβ40 bei ausschließlich seropositiven Patient*innen und der Vergleichskohorte nicht, ansonsten unterschieden sich die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 jedoch signifikant. Es fand sich in der vorliegenden Arbeit eine typische Alzheimer-Pathologie bei den Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit, die sowohl bei den Patient*innen mit, als auch ohne Autoantikörper nicht nachgewiesen werden konnte. Zwar unterschieden sich die genannten neuronalen

Zellschädigungsmarker signifikant zwischen Ak-p und AD, jedoch ist anzumerken, dass pTau181 bei Ak-p im Mittel 77,37 pg/ml betrug. Dies ist angesichts des Grenzwertes von 61 pg/ml bereits eine pathologisch erhöhte Konzentration, weshalb in einigen Fällen bei Patient*innen mit Autoantikörpernachweis auf eine neuronale Zellschädigung geschlossen werden kann. Jedoch ist eine solche neuronale Zellschädigung nicht in dem Maße vorhanden, wie bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit. Die Gruppe Ak-p-Serum zeigte einen stärker pathologischen Durchschnittswert für pTau181, als die Gesamtkohorte Ak-p (pTau181 bei Ak-p-Serum: 82,56 pg/ml). Zwischen der Gruppe Ak-p-Serum und der Vergleichskohorte AD unterschied sich pTau181 nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test, Ak-p-Serum vs. AD: $p = 0{,}098$). Ein pathologisches pTau181 ist ein Hinweis auf eine ablaufende axonale Schädigung (Alonso et al. 2018). Da pTau181 bei der Gruppe Ak-p-Serum im Durchschnitt pathologisch erhöht war, ist von einer ablaufenden axonalen Schädigung bei jenen Patient*innen auszugehen. Im Durchschnitt betrug pTau181 bei der Vergleichskohorte AD 105,037 pg/ml. Somit war pTau181 zwar im Schnitt bei AD höher, als bei Ak-p-Serum, unterschied sich jedoch nicht signifikant. Die Rolle von Autoantikörpern im Serum bei Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen bleibt unklar (Wang und Miller 2018). Ob Autoantikörper im Serum pathogen sind, wird infrage gestellt, weil sie ähnlich häufig bei Gesunden und Erkrankten vorkommen können (Dahm et al. 2014). Es gibt einige Untersuchungen, die eine neuronale Zellschädigung bei Patient*innen mit Serumnachweis neuraler Autoantikörper beschreiben und somit das letztgenannte Ergebnis der vorliegenden Arbeit stützen (Giannoccaro et al. 2021; Hansen et al. 2021a; Hansen et al. 2021b; Hansen et al. 2021c; Ryding et al. 2021; Ma et al. 2022). Diese Literaturnachweise werden in Tabelle 8 und im Verlauf genauer erläutert.

Da sich Aβ42 und die Ratio Aβ42/Aβ40 signifikant zwischen der Gruppe Ak-p-Serum und AD unterschieden, ist bei jenen Patient*innen der Gruppe Ak-p-Serum nicht von einer bestehenden Alzheimer-Pathologie auszugehen. Die Amyloid-β-Pathologie beginnt bei der Alzheimer-Krankheit nach aktuellem Kenntnisstand vor einer Tau-Pathologie (Jack et al. 2013; Rostamzadeh und Jessen 2020). Die Amyloid-Hypothese wird durch diese Kenntnisse gestützt und besagt, dass Amyloid-β maßgeblich an der Krankheitsentstehung der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist und die Tau-Pathologie mitinduziert (Selkoe und Hardy 2016; Kametani und Hasegawa 2018). Diese These wird weiterhin viel diskutiert (Kepp et al. 2023). Eine Arbeit von Düzel et al. (2022) besagt, dass eine beeinträchtigte Kognition mit den Biomarkern nur in Verbindung steht, wenn beide Biomarker, Tau-Protein und Amyloid-β, pathologisch sind. Ein pathologisches Tau-Protein alleine sei demnach nicht ausreichend, um einen Zusammenhang zu herabgesetzten kognitiven Leistungen herzustellen (Düzel et al. 2022). In jener Arbeit sind die cMRT- und Liquorbefunde von Patient*innen mit unterschiedlich schwerer kognitiver

Beeinträchtigung verglichen worden (Düzel et al. 2022). Ein pathologischer Marker alleine reicht nach der Klassifikation für Amyloid-β, Tau und Neurodegeneration (ATN-Klassifikation) für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit nicht aus (Jack et al. 2018).

Eine andere Studie kommt zu dem Schluss, dass ein pathologisches Tau im Vergleich zu pathologischem Amyloid-β stärker mit einem Verlust kognitiver Defizite korreliert (Boccalini et al. 2024). In dieser Arbeit sind 94 Patient*innen mit verschiedensten kognitiven Defiziten anhand von Mini-Mental-Status-Test, Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und cMRT untersucht worden (Boccalini et al. 2024). Es wurden ein Fluordesoxyglukose (FDG)-PET, Amyloid-β-PET und Tau-PET verwendet. Alle Patient*innen mit pathologischem Tau zeigten in jener Arbeit eine kognitive Beeinträchtigung, während 17,6 % der Patient*innen mit Amyloid-β-Pathologie kognitiv unbeeinträchtigt waren (Boccalini et al. 2024). Anzumerken ist hier, dass vor allem das Tau-PET dem cMRT in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit überlegen ist (Ossenkoppele et al. 2021). In einer weiteren Arbeit mit FDG-, Tau- und Amyloid-β-PET-Diagnostik wird ebenfalls gezeigt, dass das Tau-Protein auch in späteren Stadien der Alzheimer-Krankheit besser mit kognitiven Defiziten korreliert, als Amyloid-β (Dang et al. 2023). Insgesamt kann das Tau-Protein somit auf kognitive Defizite hinweisen.

Hansen et al. (2020) beschrieben für die Fälle, die zwar positive Autoantikörpernachweise haben, jedoch häufig nicht die Kriterien einer Autoimmunenzephalitis erfüllen, ein mögliches, ein wahrscheinliches und ein definitives autoimmunes psychiatrisches Syndrom (Tabelle 9). Für ein mögliches autoimmunes Syndrom muss ein subakutes oder subchronisches psychiatrisches Syndrom (zum Beispiel paranoid-halluzinatorisches Syndrom) in Kombination mit neuralen Autoantikörpern vorliegen. Alternativ sollten Symptome wie eine ausgeprägte kognitive Einschränkung oder Schlafstörungen bestehen. Außerdem sollte eines von neun Merkmalen erfüllt sein, wie ein Tumor in der Anamnese, optische Halluzinationen oder das Vorliegen schwerer kognitiver Einschränkungen (Hansen et al. 2020). Das wahrscheinliche autoimmune psychiatrische Syndrom benötigt zur Diagnosestellung eines der oben genannten neun Merkmale und Auffälligkeiten in den verschiedenen Diagnostikmethoden, beispielsweise einen Serumnachweis neuraler Autoantikörper oder eine Pleozytose im Liquor. Auch haben neuronale Zellschädigungsmarker wie T-Tau oder NFL bereits Einklang in die Forschungskriterien des autoimmun bedingten psychiatrischen Syndroms gefunden (Hansen et al. 2020). Für ein definitives autoimmunes psychiatrisches Syndrom muss ein Nachweis neuraler IgG-Autoantikörper im Liquor vorliegen (Hansen et al. 2020). Von den Patient*innen des vorliegenden Patient*innenkollektivs erfüllten 28,6 % der Patient*innen die Kriterien für ein definitives autoimmunes psychiatrisches Syndrom. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass die Kriterien eines möglichen und

eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms bei Autoantikörper-positiven Patient*innen relativ einfach zu erfüllen sind. Der Serumnachweis neuraler Autoantikörper gilt als Kriterium eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms, wodurch einem positiven Autoantikörpernachweis eine hohe Bedeutung beigemessen wird. Dies kann am vorliegenden Patient*innenkollektiv veranschaulicht werden: 64,3 % der Autoantikörper-positiven Patient*innen erfüllten die Kriterien eines wahrscheinlichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms (Hansen et al. 2020), während nur 16,8 % der Autoantikörper-negativen Patient*innen diese Kriterien erfüllten und sich somit signifikant in der Häufigkeit unterschieden (Chi-Quadrat-Test, $p \leq 0{,}01$, EC: 0,44). Die Effektstärke nach Cohen von 0,44 untermauert die Signifikanz des Ergebnisses.

Bei einem möglichen autoimmunen psychiatrischen Syndrom spielt der positive Autoantikörpernachweis keine Rolle (Hansen et al. 2020). Im vorliegenden Patient*innenkollektiv erfüllten 85,3 % der Autoantikörper-Negativen die Kriterien eines möglichen autoimmunen psychiatrischen Syndroms, die Häufigkeit der Autoantikörper-Positiven war ähnlich (89,3 %) und unterschied sich nicht signifikant in der Häufigkeit (Chi-Quadrat-Test, $p = 0{,}588$). An den Ergebnissen des vorliegenden Patient*innenkollektivs ist zu sehen, dass die Kriterien von Hansen et al. (2020) vor allem wichtig für diejenigen psychiatrischen Erkrankungen sind, die zwar einen Autoantikörpernachweis zeigen, jedoch nicht vollständig die Kriterien einer Autoimmunenzephalitis erfüllen. Diese Fälle treten häufig auf und haben daher eine hohe Relevanz. Diese Forschungskriterien sind Bestandteil eines Konsensuspapiers eines regionalen Konsortiums (CAP = *cerebrospinal fluid analysis in psychiatry*) (Hansen et al. 2020). Diese Konsensuskriterien sollten in Zukunft weiter verbessert und angepasst werden.

Die genannten Biomarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 sind nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht hilfreich dabei, zwischen psychiatrischen Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegenüber psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörper zu differenzieren. Dass sich die Konzentration von pTau181 bei einer Untergruppe Autoantikörper-Positiver nicht signifikant von der Konzentration von Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit unterscheidet, kann als Hinweis auf eine neuroaxonale Schädigung gewertet werden. Dieses Ergebnis stützt die zentrale Hypothese, dass eine neuronale Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen beteiligt ist und mittels neuronaler Zellschädigungsmarker wie pTau181 im Liquor detektiert werden kann. Mehrheitlich kann sogar neben der Erhöhung von pTau181 in verschiedenen Arbeiten eine neuroaxonale Schädigung bei mit neuralen Autoantikörpern assoziierten neuropsychiatrischen Erkrankungen belegt werden (Tabelle 8). Auf diese Literaturnachweise wird im Folgenden weiter eingegangen. Es kann somit

die Frage, ob sich ein ähnliches Muster von pathologischen Markern einer neuronalen Zellschädigung bei Autoantikörper-positiven psychiatrischen Patient*innen wie bei der Alzheimer-Krankheit findet, zumindest in Teilen bejaht werden.

### 4.2.3 Autoimmunenzephalitis

Graus et al. (2016) definierten verschiedene Formen der Autoimmunenzephalitis. Ein Nachweis neuraler Autoantikörper ist für die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis nicht zwingend notwendig, weil es auch die Entität der seronegativen Autoimmunenzephalitis gibt (Graus et al. 2016). Die Diagnose einer möglichen Autoimmunenzephalitis kann gestellt werden, wenn psychiatrische Symptome, Auffälligkeiten in der Diagnostik wie eine Pleozytose im Liquor oder Abnormalitäten in der EEG oder Bildgebung und der Ausschluss anderer Ursachen zur Diagnose vorliegen (Graus et al. 2016) (Tabelle 9). Die bei der wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis vorkommenden Kriterien unterscheiden sich von denen der möglichen Autoimmunenzephalitis unter anderem dadurch, dass bei der wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis im cMRT zusätzlich bilaterale Signalauffälligkeiten vorhanden sein sollten. Die Gewichtung der klinischen Kriterien der Autoimmunenzephalitis kann sich etwas durch die Tatsache ändern, dass ein positiver Nachweis neuraler Autoantikörper auch als ein erfülltes Kriterium gewertet werden kann (Graus et al. 2016) (Tabelle 9). Klinisch kann sich eine neurodegenerative Demenz ähnlich wie eine progrediente Autoantikörper-vermittelte kognitive Störung als Folge einer Autoimmunenzephalitis präsentieren. Daher ist es wichtig, Autoantikörper im Liquor und Serum als Bestandteil der Differentialdiagnostik zu untersuchen, wenn weitere klinische Hinweise vorliegen, wie epileptische Anfälle oder ein fluktuierender Krankheitsverlauf (Bastiaansen et al. 2023). In der Literatur sind einige Arbeiten beschrieben, in denen neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis pathologisch sind (Constantinescu et al. 2016; Körtvelyessy et al. 2018; Bastiaansen et al. 2021). Inwieweit eine neuronale Zellschädigung bei der Autoimmunenzephalitis eine Rolle spielt, ist bisher nicht vollkommen verstanden (Song et al. 2021). Ein Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob bei Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis eine verstärkte neuronale Zellschädigung vorliegt. Wenn dies zutreffen sollte, war eine weitere Frage, bei welcher Form der Autoimmunenzephalitis eine verstärkte neuronale Zellschädigung auftritt. Die Konzentrationen der neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 unterschieden sich zwischen Patient*innen mit möglicher Autoimmunenzephalitis und wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis jeweils von denen der Vergleichskohorte AD signifikant. Lediglich bei Aβ40 gab es keine signifikanten Unterschiede. Körtvelyessy et al. (2018) beschrieben bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis signifikant erhöhte T-Tau-Konzentrationen im Vergleich zu Patient*innen

mit neurodegenerativen Erkrankungen, welche sich unter immunsuppressiver Therapie häufig normalisierten. Eine Studie von Bastiaansen et al. (2021) untersuchte, wie häufig eine Autoimmunenzephalitis eine dementielle Erkrankung imitiert. Knapp die Hälfte der Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis dieser Studie zeigte ein erhöhtes T-Tau oder ein erniedrigtes Aβ42 im Liquor (Bastiaansen et al. 2021). Constantinescu et al. (2016) beschrieben, dass Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis häufig erhöhte Konzentrationen an T-Tau und NfL im Liquor zeigen und diese Marker die Krankheitsaktivität im Verlauf dokumentieren können. Jedoch beschreibt eine andere Arbeit, dass verschiedene neuronale Zellschädigungsmarker im Liquor inklusive T-Tau sich nicht signifikant zwischen Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis und gesunden Kontrollen unterscheiden müssen (Day et al. 2021). Eine Ausnahme war NfL, welches bei Patient*innen mit NMDAR-Enzephalitis im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht war (Day et al. 2021). Es sind in jener Arbeit Patient*innen mit drei unterschiedlichen Autoantikörpern eingeschlossen worden: anti-NMDAR und anti-LGI1/anti-CASPR2. Das Patient*innenkollektiv hatte ein niedriges Durchschnittsalter von circa 47 Jahren mit nur selten auftretenden kognitiven Defiziten. Neben dem Patient*innenalter kann die überschaubare Anzahl an untersuchten Autoantikörpern Grund dafür sein, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient*innen mit Autoantikörpernachweis und gesunden Kontrollen in den T-Tau-Konzentrationen detektiert wurden. Eine Studie von Lardeux et al. (2022) bestätigte diese Ergebnisse, hier zeigten Patient*innen mit einer LGI1-Enzephalitis im Vergleich zu Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise eine Depression keine signifikanten Unterschiede in den neuronalen Zellschädigungsmarkern T-Tau, PTau181 und Aβ42. Jedoch war auch hier NfL bei Patient*innen mit LGI1-Enzephalitis im Vergleich zu psychiatrischen Patient*innen mit ansonsten unauffälligem Liquor-Profil und ohne Autoantikörper signifikant erhöht. Die neuronalen Zellschädigungsmarker pTau181, T-Tau und Aβ42 unterschieden sich zwischen Patient*innen mit LGI1-Enzephalitis und Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit signifikant, NfL war jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den genannten untersuchten Patient*innengruppen (Lardeux et al. 2022). Bei dieser Arbeit wurden die neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42 und NfL im Liquor von 24 Patient*innen mit LG1-Enzephalitis mit denen von psychiatrischen Patient*innen mit depressiven Episoden und Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit verglichen (Lardeux et al. 2022). NfL im EDTA-Plasma ist ein Marker, der bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht sein kann, wie eine Studie von Ma et al (2022) bestätigte. NfL im Liquor könnte ein Marker sein, der prognostische Relevanz hat, wie sich in einer Studie von Nissen et al. (2021) zeigte, da die NfL-Konzentrationen bei Patient*innen mit primärer NMDAR-Enzephalitis signifikant niedriger waren, als bei Patient*innen mit sekundärer

NMDAR-Enzephalitis nach HSV-Enzephalitis. Chang et al. (2022) beschrieben in ihrer Arbeit, dass Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis meist unauffällige Konzentrationen an neuronalen Zellschädigungsmarkern zeigen. Mittels des T-Tau konnte zwischen Autoimmunenzephalitis und der neurodegenerativen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung differenziert werden. Dies war in über 90 % der Fälle bei Patient*innen mit Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung erhöht, bei Autoimmunenzephalitis jedoch nur selten (Chang et al. 2022).

Diese Studien bestätigen einerseits, dass eine neuronale Zellschädigung bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis durchaus vorkommen kann, es jedoch andererseits auch einige Untersuchungen gibt, die keinen Zusammenhang zwischen neuronaler Zellschädigung und Autoantikörpern feststellen. Kleine Unterschiede in der Methodik zwischen verschiedenen Arbeiten, wie unterschiedliche Cut-Off-Werte der neuronalen Zellschädigungsmarker oder der Einschluss verschiedener neuronaler Zellschädigungsmarker, können zu diesen differierenden Ergebnissen beigetragen haben (Chang et al. 2022). NfL als Marker einer neuroaxonalen Schädigung deutet in verschiedenen genannten Arbeiten darauf hin, dass eine verstärkte neuronale Zellschädigung bei mindestens einem Teil der Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis abläuft. Patient*innen mit erfüllten Kriterien einer möglichen oder wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis der vorliegenden Arbeit zeigen im Vergleich zu Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit keine nennenswerten Prozesse einer neuronalen Zellschädigung. Insgesamt ist das Untersuchen einer potentiellen neuronalen Zellschädigung bei Autoimmunenzephalitiden ein interessanter Ansatz, beispielsweise, um herauszufinden, ob eine frühzeitige immunsuppressive Therapie auch eine bleibende Hirnschädigung verhindern kann (Dale und Ramanathan 2017). Ob rückläufig erhöhte neuronale Zellschädigungsmarker im EDTA-Plasma und/oder Liquor bei der Autoimmunenzephalitis auf eine immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind, bleibt unklar (Hansen und Timäus 2020; Chang et al. 2022) und sollte in prospektiven Studien untersucht werden.

### 4.2.4 Psychiatrische Autoimmunenzephalitis

Wenn das Symptomspektrum bei einer Autoimmunenzephalitis hauptsächlich durch psychiatrische Symptome gekennzeichnet ist, liegt eine psychiatrische Autoimmunenzephalitis vor (Hansen et al. 2023). Zur Diagnose einer psychiatrischen Autoimmunenzephalitis sind Kriterien definiert worden, nach denen eine mögliche oder wahrscheinliche Form beschrieben ist: Für eine mögliche psychiatrische Autoimmunenzephalitis müssen demnach psychiatrische Symptome in Kombination mit entweder verschiedenen Autoantikörpern, ein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie oder Entzündungszeichen im Liquor vorliegen (Endres et al. 2022a). Eine wahrscheinliche psychiatrische Autoimmunenzephalitis liegt demnach vor, sofern

psychiatrische Symptome in Kombination von Autoantikörpern des Typs IgG nachgewiesen werden können (Endres et al. 2022a). Diese Kriterien sind ein Ansatz, um jene unterschiedlichen Autoimmunenzephalitiden zu differenzieren, jedoch verbesserungsbedürftig. Auffällig ist, dass bei den Kriterien von Endres et al. (2022a) der Autoantikörpernachweis bei der wahrscheinlichen psychiatrischen Autoimmunenzephalitis eine zentrale Bedeutung hat, während Entzündungszeichen wie eine Pleozytose eine untergeordnete Rolle spielen. Zumindest bei der möglichen psychiatrischen Autoimmunenzephalitis können zusätzlich zum Autoantikörpernachweis Entzündungszeichen im Liquor herangezogen werden. Es fehlt bei jenen Kriterien vielfach der Bezug zu einer möglichen zugrundeliegenden Hirnschädigung oder Hirnentzündung (Hansen et al. 2023), zudem fehlen weitere Hinweise auf Autoimmunität wie die bereits beschriebenen Merkmale einer Autoimmunenzephalitis (Herken und Prüß 2017).

### 4.2.5 Neurodegenerative Demenzen

Mit circa 50 % ist die Alzheimer-Krankheit die häufigste Ursache für eine Demenz, weitere neurodegenerative Demenzen sind unter anderem die Lewy-Body Erkrankung und die frontotemporale Demenz (Wiltfang 2014). Es wird davon ausgegangen, dass die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit auf der Amyloid-β-Pathologie basiert (Selkoe und Hardy 2016). Die Amyloid-β-Peptide lagern sich zu extrazellulär lokalisierten Plaques in verschiedenen Bereichen des Gehirns ab und führen dadurch zu Funktionsstörungen und weiteren Abbauprozessen (Selkoe 1996). Das Tau-Protein kann durch eine Phosphorylierung unlösbar gemacht werden, sich im Gehirn vermehrt ablagern und im Liquor nachgewiesen werden (Selkoe 1996). Das erhöhte pTau181, das verringerte Aβ42 und die reduzierte Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor sind Teil eines für neurodegenerative Demenzen wie die Alzheimer-Krankheit typischen Biomarker-Profils (Jack et al. 2018). In der Literatur sind Studien beschrieben, in denen Autoantikörpern bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit eine Rolle in der Pathogenese ihrer Erkrankung zugeschrieben wird (Gibson et al. 2021). Bisher ist jedoch nicht geklärt, wie autoimmune Vorgänge zu einer neuronalen Zellschädigung führen und was Faktoren oder Bedingungen für das Auftreten neuronaler Zellschädigungsprozesse sein können (Lindestam Arlehamn et al. 2019; Hansen 2021; Chatanaka et al. 2023). In Untersuchungen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass keine für die Alzheimer-Krankheit typische Pathologie bei Patient*innen mit Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen zu finden ist, wenngleich eine Tau-Pathologie als Hinweis auf eine axonale Hirnschädigung bei Autoantikörper-positiven Patient*innen mit ausschließlich Serumnachweis neuraler Autoantikörper detektiert werden konnte.

In einer anderen Arbeit sind bei 174 Patient*innen mit neurodegenerativen Demenzen die Autoantikörper im Serum bestimmt worden. Hier zeigten sich bei 18,9 % der Patient*innen

positive Autoantikörpernachweise von unter anderem anti-Scl-70 oder anti-Ro-52 (Arshad et al. 2021). Die Rolle dieser genannten Autoantikörper ist bisher unklar, sie werden jedoch bei rheumatologischen Erkrankungen gefunden (Santos et al. 2023). Borroni et al. (2017) konnten beim Krankheitsbild einer frontotemporalen Demenz in Kombination mit Nachweis von anti-AMPAR in Serum und Liquor eine axonale Zellschädigung detektieren. Es zeigten sich in jener Arbeit in Neuronen, die gegenüber anti-AMPAR exponiert waren, signifikant erhöhte Tau-Konzentrationen, im Vergleich zu Neuronen, die dies nicht waren (Borroni et al. 2017). Im Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit hatte keiner der Patient*innen einen positiven Nachweis von anti-AMPAR, jedoch zeigten Patient*innen mit Autoantikörpern wie anti-NMDAR oder anti-IgLON5 erhöhte Tau-Konzentrationen. Dass Autoantikörper eine neuronale Zellschädigung bedingen können, ist in einer anderen Arbeit beschrieben worden (Ryding et al. 2021): Nach Zugabe des Autoantikörpers anti-IgLON5 zu menschlichen neuralen Stammzellen sind pathologisch erhöhte Werte von Phospho-Tau T205 und der Zelltod von Nervenzellen beobachtet worden (Ryding et al. 2021).

Im Unterschied zu neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit sind der frühe Krankheitsbeginn und der rapide Verlust kognitiver Leistungen typisch für eine Autoimmundemenz (Hansen 2021). Auch sind bei Patient*innen mit der Diagnose einer Autoimmundemenz neuronale Zellschädigungsmarker wie Aβ42 oder pTau181 seltener pathologisch, als bei Patient*innen mit neurodegenerativen Demenzerkrankungen (Hansen 2021). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei einer Untergruppe von Patient*innen mit Autoantikörpern eine verstärkte neuronale Zellschädigung anhand von pTau181 detektiert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit ist mittels pTau181 keine reine Tau-Pathologie, sondern eine Amyloid-β-Protein-abhängige Tau-Pathologie bei den Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis zu detektieren, wie dies bei Patient*innen mit pathologischen Konzentrationen des Biomarkers Phospho Tau 205 der Fall wäre (Lantero-Rodriguez et al. 2024). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei den untersuchten Autoantikörper-positiven Patient*innen eine Alzheimer-Krankheit vorliegt: Zum einen fehlt bei den Autoantikörper-positiven Patient*innen der klinische Phänotyp (Dubois et al. 2021), zum anderen war bei den meisten Autoantikörper-positiven Patient*innen keine für die Alzheimer-Krankheit typische Amyloid-β-Positivität im Sinne einer reduzierten Ratio Aβ42/Aβ40 nachweisbar (Jack et al. 2018).

Die weiteren getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker der vorliegenden Arbeit sind nicht zielführend gewesen, um eine neuronale Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen aufzuzeigen. Insgesamt gibt es weiteren Forschungsbedarf, um das

Verständnis zur neuronalen Zellschädigung zu verbessern, die durch Autoimmunprozesse bei spezifischen Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen entstehen kann.

### 4.2.6 Spektrum von neuralen Autoantikörpern

Das Spektrum neuraler Autoantikörper, die mit einer neuronalen Zellschädigung assoziiert sein können, ist vielfältig (Tabelle 8). In der Literatur sind Unterschiede in der Schwere einer detektierbaren neuronalen Zellschädigung, je nach Autoantikörpernachweis, beschrieben worden. So sollen Autoantikörper wie anti-Hu, anti-Ma2 oder anti-GAD65 mit einer starken neuronalen Zellschädigung assoziiert sein, während diese bei anderen Autoantikörpern geringer ist (Bien et al. 2012).

Ein Ziel dieser Arbeit war es, zu klären, ob Biomarker einer neuronalen Zellschädigung hilfreich sein können, psychiatrische Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegenüber psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörper zu differenzieren. Da sich die neuronalen Zellschädigungsmarker zwischen Patient*innen mit Autoantikörpern und Patient*innen ohne Autoantikörper nicht signifikant unterschieden, sind die getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 demnach nicht hilfreich, um zwischen den verschiedenen Patient*innenkohorten zu differenzieren. Es sind bereits verschiedene Autoantikörper-assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen beschrieben worden, bei denen eine neuronale zelluläre Schädigung mittels erhöhter Konzentrationen von T-Tau und pTau181 bei Nachweisen von beispielsweise anti-IgLON5 (Grüter et al. 2023) oder anti-Recoverin (Hansen et al. 2021a) detektiert wurde. Diese Beobachtungen decken sich mit Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, da Patient*innen mit Nachweis von anti-IgLON5 oder anti-Recoverin ebenfalls solche neuronalen Zellschädigungsmuster aufwiesen. Giannoccaro et al. (2021) untersuchten in ihrer Studie, ob und wenn ja, wie häufig Patient*innen mit der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung wie Parkinson einen positiven Autoantikörpernachweis gegen Oberflächenantigene zeigen. Knapp 14 % der Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen hatten einen positiven Serumnachweis von Autoantikörpern gegenüber neuralen Oberflächenantigenen, am häufigsten anti-Glycin- und anti-GABAR-Antikörper (Giannoccaro et al. 2021). Eine gesunde Kontrollperson zeigte einen positiven Nachweis von anti-NMDAR (Giannoccaro et al. 2021). Auch Patient*innen des Patient*innenkollektivs der vorliegenden Arbeit mit Nachweis von anti-Glycin zeigten pathologische pTau181- und T-Tau-Konzentrationen. Kein Patient der vorliegenden Arbeit hatte einen Nachweis von anti-GABAR. Bezüglich gesunder Kontrollgruppen sind anhand der vorliegenden Arbeit keine Aussagen zu treffen, da alle Patient*innen der vorliegenden Arbeit psychiatrisch erkrankt waren. Jedoch ist es nicht

unüblich, dass auch gesunde Kontrollen positive Autoantikörpernachweise zeigen (Dahm et al. 2014; Daguano Gastaldi et al. 2022).

Ryding et al. (2021) beschrieben in ihrer Arbeit eine neuronale Zellschädigung bei Patient*innen mit positivem anti-IgLON5-Nachweis anhand von neuronalen Zellschädigungsmarkern. Hierbei wird eine Assoziation zwischen dem Auftreten jener Autoantikörper und erhöhten Konzentrationen von Phospho-Tau T205 im Liquor postuliert. Es sind menschliche Stammzellen entweder gegenüber IgG von anti-IgLON5-positiven Patient*innen oder IgG von gesunden Kontrollen exponiert worden. Insgesamt war Phospho-Tau T205 stärker bei denjenigen Stammzellen erhöht, die gegenüber anti-IgLON5 exponiert waren. Dies kann als Hinweis auf eine axonale Hirnschädigung gedeutet werden und stärkt die These, dass Autoantikörper zu einer neuronalen Hirnschädigung führen können (Ryding et al. 2021). In einer anderen Studie zeigten Patient*innen mit Serumnachweis von anti-Glycin und kognitiven Defiziten erhöhte pTau181- und T-Tau-Konzentrationen (Hansen et al. 2021b). Jene Patient*innen waren höheren Alters, im Durchschnitt 72 Jahre und zeigten meist eine generalisierte Atrophie oder vaskuläre Läsionen im cMRT (Hansen et al. 2021b), ähnlich wie beim Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit. In einer weiteren Untersuchung wurden erhöhte Konzentrationen von T-Tau und pTau181 bei Patient*innen mit Serumnachweis von anti-Recoverin und kognitiven Defiziten beschrieben (Hansen et al. 2021a).

Insgesamt gibt es somit von Kohortenstudien hergeleitete Evidenz, die die Hypothese unterstützt, dass ein breites Spektrum neuraler Autoantikörper bei psychiatrischen Patient*innen zu einer neuronalen Zellschädigung führen kann und dies über verschiedene Biomarker zu quantifizieren ist. Diese Studien entsprechen dem Untersuchungsergebnis, dass sich der neuronale Zellschädigungsmarker pTau181 nicht signifikant zwischen der Vergleichskohorte AD und Ak-p-Serum unterscheidet und damit eine neuroaxonale Zellschädigung bei Patient*innen mit Autoantikörpern beobachtet werden kann. Neben den genannten Studien sind einige Einzelfälle beschrieben, deren Evidenzlevel gering ist, die aber dennoch wegweisende Befunde hinsichtlich des Vorliegens einer klassisch neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimer-Krankheit und zusätzlich auftretenden neuralen Autoantikörpern enthalten könnten. In diesen Fällen werden psychiatrische Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis und pathologischen neuronalen Zellschädigungsmarkern dargestellt: Hansen et al. (2022b) beschreiben den Fall einer an Alzheimer-Krankheit erkrankten Patientin, bei der in Liquor und Blut anti-NC nachgewiesen wurde. Gleichzeitig zeigte die Patientin erhöhte pTau181- und T-Tau-Konzentrationen und eine erniedrigte Ratio Aβ42/Aβ40 (Hansen et al. 2022b). Ein anderer Fall handelt von einer 65-jährigen Patientin, die sich mit kognitiven Defiziten, Sprachstörungen und depressiver

Symptomatik vorstellte. Bei dieser Patientin wurden im Serum Autoantikörper gegen Flotillin 1/2 und pathologisch erhöhte pTau-181-Konzentrationen im Liquor detektiert. Außerdem waren im cMRT vaskuläre Läsionen und Hyperintensitäten in den Basalganglien zu sehen. Unter immunsuppressiver Therapie besserte sich der Zustand, was dafür spricht, dass neurale Autoantikörper bei der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle gespielt haben können (Hansen et al. 2021c). Song et al. (2021) berichten von psychiatrischen Patient*innen, die einen Autoantikörpernachweis von anti-AMPAR1/2 und pathologische Konzentrationen von pTau181, T-Tau und Aβ42 zeigten. Wichtig ist es, gerade die Krankheitsbilder einer Autoimmunenzephalitis und Alzheimer-Krankheit zu differenzieren, da diese in einem chronischen Stadium mit einer erheblichen kognitiven Störung mit Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion eine klinische Überlappung zeigen können.

In vielen Studien sind bei einem Großteil psychiatrischer Patient*innen weder Autoantikörper noch pathologische neuronale Zellschädigungsmarker zu detektieren. Auch beim Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit sind in vielen Fällen weder positive Autoantikörpernachweise, noch pathologische Marker einer neuronalen Zellschädigung nachweisbar. Dies deutet darauf hin, dass Autoantikörper-assoziierte Erkrankungen insgesamt selten sind. Zusätzlich ist das Spektrum an Autoantikörpern, das an Prozessen der neuronalen Zellschädigung beteiligt sein kann, sehr breit. Dies kann eine zielführende Diagnosestellung weiter erschweren. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, ist es wichtig, etwaige hinweisende Biomarker, wie neuronale Zellschädigungsmarker im Hinblick auf jene Erkrankungen zu beschreiben und in weiteren Studien zu untersuchen.

**Tabelle 8: Übersicht zu Arbeiten zum Zusammenhang Autoantikörper – Neuronale Zellschädigung**

| Untersuchte Biomarker | Patient*innenkohorte (n) | Studiendesign | Autoantikörper | Kernaussage | Autoren |
|---|---|---|---|---|---|
| NfL, T-Tau und GFAP im Liquor | 25 Patient*innen mit der Diagnose einer Autoimmunenzephalitis mit Verfolgung des Krankheitsverlaufes | Retrospektiv | - anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-GAD65, anti-Ma2 und anti-GABABR in Serum und/oder Liquor | - T-Tau ↑ und NfL ↑, GFAP nicht signifikant verändert | (Constantinescu et al. 2016) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42 und TDP43 im Liquor | 175 Patient*innen mit frontotemporaler Demenz mit oder ohne Nachweis von anti-AMPAR Antikörpern | Retrospektiv | - anti-AMPAR in Serum und Liquor | - T-Tau, pTau181 und Aβ42 unterscheiden sich nicht signifikant bei Patient*innen mit frontotemporaler Demenz mit und ohne Nachweis von anti-AMPAR<br>- T-Tau ↑ bei menschlichen Nervenzellen bei Exponierung gegenüber anti-AMPAR | (Borroni et al. 2017) |
| Progranulin in EDTA-Plasma und Liquor, T-Tau und NfL im Liquor | 38 Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis und Patient*innen mit neurologischen, nicht-degenerativen Erkrankungen | Retrospektiv | anti-NMDAR, anti-Caspr2, anti-LGI-1, anti-GABABR, anti-AMPAR in Serum und Liquor | - T-Tau ↑, NfL ↑ und Progranulin ↑ bei Autoimmunenzephalitis + Normalisierung unter immunsuppressiver Therapie<br>- T-Tau ↑ mit hippocampaler Sklerose assoziiert<br>- T-Tau ↑ mit auffälligem cMRT bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis assoziiert | (Körtvelyessy et al. 2018) |

| Untersuchte Biomarker | Patient*innenkohorte (n) | Studiendesign | Autoantikörper | Kernaussage | Autoren |
|---|---|---|---|---|---|
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Ratio T-Tau/pTau181, Ratio Aβ42/Aβ40 und Ratio T-Tau/Aβ42 | 67 Patient*innen mit der Diagnose einer Autoimmunenzephalitis | Retrospektiv | - anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-CASPR2 und anti-GABABR in Serum und/oder Liquor | - T-Tau ↑ bei 45 %, Aβ42 ↓ bei 41 %, pTau181 ↑ bei 16 % | (Bastiaansen et al. 2021) |
| NfL, T-Tau, YKL-40, VILIP-1 visinin-like protein-1 Neurogranin und SNAP-25 | 45 Patient*innen mit Diagnose einer Autoimmunenzephalitis<br>39 Kontrollen | Retrospektiv | - anti-NMDAR, anti-LGI1 und anti-CASPR2 in Serum und/oder Liquor | - T-Tau und VILIP-1 unterscheiden sich nicht signifikant bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis im Vergleich zu Kontrollen<br>- NfL ↑ und YKL-40 ↑ bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis im Vergleich zu Kontrollen | (Day et al. 2021) |
| - | 93 Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer-Krankheit<br>50 Kontrollen | Retrospektiv | - anti-Glycin, anti-GABAAR, anti-CASPR2, anti-GABABR, anti-AMPAR und anti-LGI1 im Serum | - 14 % der Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen zeigten einen positiven Autoantikörpernachweis | (Giannoccaro et al. 2021) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 5 Patient*innen mit kognitiven Defiziten und Serumnachweis von anti-Recoverin | Retrospektiv | - anti-Recoverin im Serum | - T-Tau ↑ und pTau181 ↑ bei 40 % | (Hansen et al. 2021a) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 5 Patient*innen mit kognitiven Defiziten und Nachweis von anti-Glycin | Retrospektiv | - anti-Glycin im Serum | - T-Tau ↑ und pTau181 ↑ 75 % | (Hansen et al. 2021b) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40, Ratio Aβ42/Aβ40 und Autoantikörper im Liquor | 1 Patientin mit Depression, Demenz und Sprachstörungen | Fallbericht | - anti-Flotillin 1/2 im Serum | - pTau181 ↑ | (Hansen et al. 2021c) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40, Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 154 Patient*innen mit kognitiven Defiziten und positivem Autoantikörpernachweis, kognitiven Defiziten und negativem Autoantikörpernachweis und Patient*innen, die die Kriterien einer Alzheimer-Krankheit erfüllen | Retrospektiv | anti-CASPR2, anti-CV2, anti-Recoverin, anti- KCNA2, anti-Glycin,anti-anti-Yo, anti-ITPR1,<br>- anti-IgLON5, anti-Titin, anti-Yo, anti-IgLON5 und anti-MOG in Serum und/oder Liquor | - Patient*innen mit und ohne Autoantikörpernachweis unterscheiden sich nicht signifikant in der neuronalen Zellschädigung<br>- Aβ42 ↓ und Ratio Aβ42/Aβ40 ↓ bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit, als bei Autoantikörper-positiven Patient*innen/Autoantikörper-negativen Patient*innen<br>- T-Tau, pTau181 und Aβ40 unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Kohorten | (Hansen et al. 2021d) |
| T-Tau im Liquor | 26 Patient*innen mit limbischer Enzephalitis und Nachweis von anti-AK5 | Retrospektiv | - anti-AK5 im Liquor | - T-Tau ↑ bei 78,5 % | (Muñiz-Castrillo et al. 2021) |
| NfL im Liquor | 53 Patient*innen mit LGI1- oder NMDAR-assoziierter Autoimmunenzephalitis (bei 21 Patient*innen waren zusätzlich Folge-Liquor-Befunde verfügbar) | Retrospektiv | - anti-LGI1 und anti-NMDAR in Serum und/oder Liquor | - NfL ↑ → schlechter klinischer Verlauf<br>- NfL ↑ bei LGI1-Autoimmunenzephalitis, stärker als bei NMDAR-Autoimmunenzephalitis | (Nissen et al. 2021) |
| Phospho-Tau T205 in post mortem Hirngewebe | Menschliche neurale Stammzellen sind entweder IgG von anti-IgLON5-positiven Patient*innen oder von gesunden Kontrollen über verschiedene Zeiträume exponiert worden | Prospektiv | - anti-IgLON5 im Serum | - Phospho-Tau T205 ↑ bis hin zum Zelltod von menschlichen Nervenzellen bei Exponierung von anti-IgLON5 | (Ryding et al. 2021) |
| pTau181, T-Tau und Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 1 Patient mit rapiden kognitiven Verlusten seit einer Woche und Nachweis von anti-AMPAR in Serum und Liquor | Fallbericht | - anti-AMPAR in Serum und Liquor | - pTau181 ↑, T-Tau ↑ und Aβ42 ↓ | (Song et al. 2021) |

| Untersuchte Biomarker | Patient*innenkohorte (n) | Studiendesign | Autoantikörper | Kernaussage | Autoren |
|---|---|---|---|---|---|
| T-Tau, pTau181 und Aβ42 im Liquor | 15 Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis<br>11 Kontrollen mit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung | Retrospektiv | - anti-LGI1, anti-NMDAR, anti-INA, anti-CASPR2, anti-DPPX und anti-IgLON5 in Serum und/oder Liquor | - T-Tau und, pTau181 jeweils unverändert, Aβ42 ↓ im Median bei Autoimmunenzephalitis | (Chang et al. 2022) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 28 Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit und Patient*innen mit Autoantikörper-assoziierter Demenz | Retrospektiv | - anti-Recoverin, anti-KCNA2, anti-GFAP, anti-IgLON5, anti-Zic4, anti-Glycin, anti-CASPR2, anti-Ma2, anti-SOX1, anti-Titin, anti-Flotillin 1/2, anti-Yo und anti-Neuropil Serum und/oder Liquor | - T-Tau ↑ bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit, als bei Patient*innen mit Autoantikörpern<br>- pTau181 unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit und Patient*innen mit Autoantikörper-assoziierter Demenz<br>- T-Tau ↑ und pTau181 ↑ in 71,4 % der Fälle bei Autoantikörper-assoziierter Demenz | (Hansen et al. 2022a) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40, Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor | 1 Patientin mit kognitiven Defiziten | Fallbericht | - anti-Neurochondrin in Serum und Liquor | - pTau181 ↑, T-Tau ↑, Ratio Aβ42/Aβ40 ↓ | (Hansen et al. 2022b) |
| NfL im EDTA-Plasma | 64 Patient*innen mit NMDAR-Enzephalitis<br>84 gesunde Kontrollen | Retrospektiv | - anti-NMDAR im Serum | - NfL ↑ bei NMDAR-Enzephalitis<br>- je höher NfL bei Patient*innen mit NMDAR-Enzephalitis, desto schlechter die Prognose und das Therapieansprechen | (Ma et al. 2022) |
| T-Tau, pTau181, Aβ42 und NfL im Liquor | 24 Patient*innen mit LGI1-Enzephalitis<br>39 Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit<br>20 Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depression ohne Autoantikörpernachweis<br>20 Patient*innen mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit | Retrospektiv | - anti-LGI1 in Serum und/oder Liquor | - kein signifikanter Unterschied bei T-Tau, pTau181 und Aβ42 zwischen Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis und psychiatrischen Kontrollen<br>- NfL ↑ bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis im Vergleich zu psychiatrischen Kontrollen<br>- T-Tau ↑, pTau181 ↑, Aβ42 ↓ bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu Patient*innen mit Autoantikörpern<br>- NfL unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit und Autoimmunenzephalitis | (Lardeux et al. 2022). |
| T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40, Ratio Aβ42/Aβ40 im Liquor und NfL,, GFAP, UCH-L1 und T-Tau im EDTA-Plasma | 53 Patient*innen mit anti-IgLON5 | Retrospektiv | - anti-IgLON5 in Serum und/oder Liquor | - T-Tau ↑ bei 4 %, pTau181 ↑ bei 15 %, Aβ42 ↓ bei 7,4 % und Ratio Aβ42/Aβ40 ↓ bei 6,3 %<br>- NfL ↑ und GFAP ↑ | (Grüter et al. 2023) |

| Untersuchte Biomarker | Patient*innenkohorte (n) | Studiendesign | Autoantikörper | Kernaussage | Autoren |
|---|---|---|---|---|---|
| Vergleich von Proteinen | 26 Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis (anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-GAD65)<br>9 entzündliche Kontrollen (MS-Patient*innen)<br>10 nicht-entzündliche Kontrollen (Patient*innen mit Somatisierungsstörung) | Retrospektiv | - anti-NMDAR, anti-LGI1 und anti-GAD65 in Serum und/oder Liquor | - Proteine, die neuronale Zellschädigungsprozesse im Liquor fördern, sind bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis ↑ (zum Beispiel *protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2* (PACSIN2), NfL)<br>- Proteine, die neuronale Zellschädigungsprozesse hemmen, sind bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis ↓ (*glutathione S-transferase P* (GSTP1) | (Räuber et al. 2023) |

Abkürzungen: T-Tau: Gesamt-Tau-Protein; pTau181: phosphoryliertes Tau-Protein 181; Aβ42: Amyloid-β-42; Aβ40: Amyloid-β-40; Ratio Aβ42/40: Ratio Aβ42/Aβ40 Amyloid-β-42/Amyloid-β-40; NfL: Neurofilament-Leichtketten; GFAP: saures Gliafaserprotein; YKL-40: chitinase-3-like protein; visinin-like protein-1: VILIP-1; SNAP-25: Synaptosomal-Associated Protein, 25 kDa; UCH-L1: Ubiquitin-Carboxyl-Terminal-Hydrolase; NMDAR: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; GAD65: Glutaminsäure-Decarboxylase mit 65 kDa; LGI1: leucinreiches Gliom-inaktiviertes Protein 1; ITPR1: Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1; INA: *internexin neuronal intermediate filament protein, alpha*; TDP43: tar *dna-binding protein 43*

### 4.2.7 Erklärungsmodelle

Es gibt verschiedene Ansätze, wie neurale Autoantikörper und neuronale Zellschädigungsprozesse bei psychiatrischen Erkrankungen miteinander in Beziehung stehen. Ein Großteil der Forschenden zu diesem Thema ist sich zumindest dahingehend einig, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Determinanten vorliegen kann. Die Konkretisierung solcher Pathomechanismen wird bislang kontrovers diskutiert. Ein Ansatz ist, dass Aggregate von Proteinen wie die Amyloid-β-Ablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit eine Kaskade von Immunprozessen initiieren und T-Zellen aktivieren, was im Verlauf zur Autoantikörperbildung führen soll (Lindestam Arlehamn et al. 2019). Ein anderer Ansatz ist, dass Autoantikörper des Typs IgG die Akkumulation von Aβ42 fördern (Goldwaser et al. 2020). Auch ist es möglich, dass bei älteren Patient*innen eine Alzheimer-Krankheit komorbid zur Autoimmunenzephalitis vorliegt (Chang et al. 2022). Die eingangs beschriebene Hypothese, dass Autoantikörper für eine milde Enzephalitis mitverantwortlich sein können (Bechter 2001), welche später zu kognitiven Störungen und axonaler Schädigung führt (Hansen et al. 2021b), ist ein weiterer Erklärungsansatz. Die „Milde-Enzephalitis-Hypothese“ beschreibt, dass eine Entzündung viraler oder autoimmuner Genese zur Ausbildung psychiatrischer Erkrankungen führen kann (Bechter 2001). Hiernach könnte eine Infektion mit Viren wie dem Bornavirus

(BoDV-1) zu einer Entzündung im ZNS und einer Störung der Neurotransmitter führen, woraufhin es zur Manifestation psychiatrischer Erkrankungen, vorwiegend affektiver Störungen oder Schizophrenie, kommen kann (Bechter 2001). Auch die neuen Erkenntnisse rund um Autoimmunenzephalitis und Autoimmunpsychose werden durch diese Hypothese bestärkt (Bechter 2020). Es gibt Arbeiten, in denen beschrieben wird, dass beispielsweise die Autoantikörper gegen NMDAR selbst Synapsen verändern und somit die Funktion von Neuronen stören können (Prüß 2021a). Autoantikörper gegen den NMDAR können die Konzentration von NMDAR an der Oberfläche senken. Dies hängt von der Konzentration von anti-NMDAR ab und ist reversibel. Die NMDAR werden nach jener Arbeit Autoantikörper-vermittelt internalisiert, ohne die Struktur der Neurone zu beeinträchtigen (Hughes et al. 2010). Eine anti-NMDAR-assoziierte Immunreaktion mit Internalisierung von NMDAR scheint, sofern eine Enzephalitis vorliegt, die psychotische Symptomatik bei Patient*innen verstärken zu können. Sofern keine Entzündung vorliegt, ist es unerheblich, ob anti-NMDAR nachgewiesen wird oder nicht, da sich die klinische Symptomatik nicht unterscheidet und anti-NMDAR laut aktuellem Stand nicht selbstständig zu einer Entzündung führt (Wilke et al. 2021). Autoantikörper können Prozesse einer neuronalen Zellschädigung induzieren, indem sie für synaptische Dysfunktionen und folglich Mikroglia- und Astrozytenaktivierung in Kombination mit Oligodendrozytendysfunktion sorgen. In der Folge könnte es somit zu einer neuroaxonalen Schädigung mit neuronaler Zellschädigung kommen (Giannoccaro et al. 2023). Zudem ist es wahrscheinlich wichtig, gegen welches Antigen die Autoantikörper gerichtet sind, ob eine neuronale Zellschädigung entsteht (Sim et al. 2020). Autoantikörper gegen synaptische Strukturen wie IgLON5 können zu Störungen der neuronalen Übertragung von Signalen und zu Tau-Ablagerungen führen, was wiederum eine neuronale Zellschädigung bedingen kann (Hansen et al. 2021d; Ryding et al. 2021).

Autoantikörper sollen somit zum einen Prozesse einer neuronalen Zellschädigung mitinduzieren, sollen diese auf der anderen Seite jedoch auch verhindern können (Sim et al. 2020). Somit können Autoantikörper auf der einen Seite pathogen, auf der anderen Seite neuroprotektiv gegenüber einer neuronalen Zellschädigung wirken (Sim et al. 2020). Dies wird dadurch ermöglicht, dass die Autoantikörper verschiedene Rezeptoren aktivieren, welche an der Pathogenese einer neuronalen Zellschädigung beteiligt sein können (Sim et al. 2020). Bei der Alzheimer-Krankheit zum Beispiel sollen menschliche IgG unter anderem eine protektive Rolle haben, indem sie die Akkumulation von Amyloid-β verhindern und für eine verstärkte Phagozytose von Amyloid-β durch Mikrogliazellen sorgen (Sim et al. 2020). Dass Autoantikörper nicht immer pathogen wirken, ist auch daran zu sehen, dass Autoantikörper wie anti-NMDAR bei circa 10 % gesunder Kontrollen nachgewiesen werden können (Dahm et al. 2014). Bisher sind diese

Zusammenhänge nicht abschließend geklärt und bedürfen weiterer Forschung (Tanaka et al. 2020; Giannoccaro et al. 2021; Prüß 2021b). Da positive Autoantikörpernachweise und pathologische neuronale Zellschädigungsmarker vermehrt gleichzeitig auftreten, hätte in der vorliegenden Arbeit erwartet werden können, dass Patient*innen mit positivem Autoantikörpernachweis im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörper signifikant pathologische neuronale Zellschädigungsmarker zeigen. Es wurden das T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und die Ratio Aβ42/Aβ40 untersucht. Hier zeigte sich, dass bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen zwar eine neuroaxonale Schädigung auftreten kann, jedoch findet sich keine typische Alzheimer-Pathologie. Verschiedene Faktoren scheinen für eine neuroaxonale Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten neuropsychiatrischen Erkrankungen verantwortlich zu sein. Eine neuronale Zellschädigung könnte reversibel sein und sich nach Rückbildung der Entzündung ebenfalls zurückbilden, wodurch sich diese neuronale Schädigung von der Neurodegeneration bei einer primär neurodegenerativen Erkrankung unterscheidet.

### 4.2.8 Synopsis

Sowohl für eine Autoimmunenzephalitis, als auch für ein autoimmunes psychiatrisches Syndrom ist für die jeweils mögliche Form zunächst eine subakute psychiatrische Symptomatik notwendig. Zusätzlich können beim autoimmunen psychiatrischen Syndrom klinische Auffälligkeiten wie eine Medikamentenunverträglichkeit, Sprach- oder Bewegungsstörungen oder eine Tumordiagnose wegweisend sein (Hansen et al. 2020). Bei der Autoimmunenzephalitis sind neben den subakut auftretenden psychiatrischen Symptomen Auffälligkeiten in der Diagnostik wie eine Pleozytose oder Befunde in der Bildgebung weitere Kriterien (Graus et al. 2016). Die Diagnosestellung einer wahrscheinlichen Form beider Erkrankungen ist etwas strenger: Neben der subakuten klinischen Symptomatik sind bei der Autoimmunenzephalitis mehrere Befunde in der weiteren Diagnostik nötig. Dies können neben Auffälligkeiten in Liquor oder cMRT auch Befunde im EEG sein. Zu erwähnen ist außerdem, dass bei Nicht-Erfüllen eines der Kriterien einem Autoantikörpernachweis eine besondere Rolle zuteilwird, indem der Autoantikörpernachweis eines der Kriterien ersetzen kann (Graus et al. 2016). Eine solch hervorgehobene Rolle des Autoantikörpernachweises liegt beim autoimmunen psychiatrischen Syndrom nicht vor. Auffällig ist hier, dass die neuronalen Zellschädigungsmarker NfL und T-Tau zur Diagnosestellung beitragen können (Hansen et al. 2020). Ansonsten ähneln sich die Kriterien stark denen der wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis. Zur Diagnosestellung einer definitiven Autoimmunenzephalitis ist neben klinischen Auffälligkeiten wie Bewegungs- oder Bewusstseinsstörungen in der Regel ein Autoantikörpernachweis nötig (Graus et al. 2016). Zur Diagnosestellung eines autoimmunen psychiatrischen Syndroms müssen die Kriterien eines wahrscheinlichen

autoimmunen psychiatrischen Syndroms und ebenfalls ein positiver Autoantikörpernachweis vorliegen (Hansen et al. 2020).

Eine frühere Tendenz, dass Autoimmunenzephalitiden eher zu wenig diagnostiziert wurden, hat sich möglicherweise gewandelt. Vielfach werden Patient*innen bei positivem Autoantikörpernachweis bereits immunsuppressiv therapiert, ohne dass im Vorhinein eine ausführliche klinische Differentialdiagnostik erfolgt (Flanagan et al. 2022). Auf diese Art und Weise könne es zu Fehldiagnosen kommen, die bei Autoimmunenzephalitiden nahezu ein Drittel betragen (Flanagan et al. 2022). Häufig werden demnach die Diagnosekriterien einer Autoimmunenzephalitis nicht korrekt angewendet (Dalmau und Graus 2022). Letztlich ist eine Optimierung der Kriterien für die Autoimmunenzephalitis ein wichtiger, zukunftsweisender Schritt, um denjenigen Patient*innen, die von einer Immuntherapie profitieren würden, diese zu ermöglichen. Hier ist entscheidend, dass die Diagnose einer Autoimmunenzephalitis gestellt werden kann, auch wenn nicht alle derzeitigen Kriterien wie Befunde in Bildgebung, EEG und Liquor erfüllt sind. Ein Kritikpunkt zu den Kriterien selbst ist, dass auch cMRT-Befunde als ein Diagnosekriterium der Autoimmunenzephalitis herangezogen werden können. Gleichzeitig zeigen Studien, dass bildgebende Verfahren in der Diagnostik der Autoimmunenzephalitis häufig unspezifisch sind (Bastiaansen et al. 2021). Andere Diagnostikmethoden, wie das EEG oder der Liquor sind ebenfalls häufig bei Autoimmunenzephalitiden unauffällig. Dies beschreiben die Autoren der Autoimmunenzephalitis-Kriterien (Graus et al. 2016). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Autoantikörper-assoziierte psychiatrische Erkrankungen, die die Kriterien einer möglichen oder wahrscheinlichen Autoimmunenzephalitis erfüllen, häufig unauffällige Befunde in cMRT, EEG oder Liquor haben.

Auf der einen Seite soll die Diagnose der Autoimmunenzephalitis mit Methoden möglich sein, die in vielen Kliniken zur Grundausstattung gehören, auf der anderen Seite ist für die definitive Diagnosestellung in der Regel ein Autoantikörpernachweis aus dem Liquor notwendig. Ein spezifisches Instrumentarium zur Autoantikörperbestimmung in Serum und Liquor gehört häufig nicht zur Grundausstattung einer psychiatrischen Klinik. Die Diagnostik einer definitiven Autoimmunenzephalitis kann somit nicht in jedem Krankenhaus gestellt werden. Auch bei den Kriterien von Hansen et al. (2020) gehört zur Diagnosestellung eines definitiven, autoimmunen psychiatrischen Syndroms ein Liquor-Nachweis neuraler Autoantikörper vom Typ IgG. Bei den Kriterien für die Diagnosestellung einer Autoimmunenzephalitis ist ebenfalls ein Autoantikörpernachweis der Immunglobulinklasse IgG nötig, obwohl auch Nachweise von Autoantikörpern anderer Immunglobulinklassen im Zusammenhang mit Autoimmunenzephalitiden beschrieben sind (Schou et al. 2016). Um der Fehldiagnose einer Autoimmunenzephalitis

entgegenzuwirken, sollten die detektierten Autoantikörper in Liquor oder Serum kritisch betrachtet werden. Neben den positiven Autoantikörpernachweisen müssen die restlichen klinischen Parameter der Patient*innen, wie Alter, Geschlecht, Symptomatik und die Autoantikörper-Konzentrationen betrachtet werden (Bien 2018). Insgesamt scheinen die Kriterien von Graus et al. (2016) zur Diagnose einer Autoimmunenzephalitis, trotz der Kritik, gut geeignet. Die häufig funktionierende immunsuppressive Therapie infolge einer korrekten Diagnose mithilfe der Autoimmunenzephalitis-Kriterien belegt deren Wirksamkeit. Es ist nicht ganz einfach den Spagat zwischen der Diagnosestellung einer solch komplexen Erkrankung wie der Autoimmunenzephalitis und dem Anspruch, dies mit Basisdiagnostikmethoden durchzuführen, zu bewerkstelligen. Die Kriterien zeigen lediglich kleine Schwächen, wie zum Beispiel die einschränkende Immunglobulinklasse. Dass ausschließlich Autoantikörper der Klasse IgG in den Kriterien erwähnt sind, kann damit begründet werden, dass laut aktueller Datenlage zumindest bei der NMDAR-Enzephalitis Autoantikörper vom Typ IgM und IgA wahrscheinlich nicht pathogen wirksam sind (Hara et al. 2018). Hara et al. (2018) untersuchten hierzu Serumproben von 300 Patient*innen mit verschiedenen Erkrankungen, wie unter anderem NMDAR-Enzephalitis, Schizophrenie oder Demenz. Es zeigte sich, dass anti-NMDAR vom Typ IgG lediglich bei Patient*innen mit einer NMDAR-Enzephalitis nachweisbar war und auch ausschließlich Antikörper vom Typ IgG. Antikörper der Typen IgM und IgA kommen nach dieser Studie unregelmäßig bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen vor und beeinflussen die Konzentrationen an NMDAR nicht (Hara et al. 2018).

Es sollten weitere prospektive Studien zur Optimierung der Diagnostikmethoden folgen, um die Diagnostik noch präziser zu gestalten. Auch im Hinblick darauf, dass eine folgende immunsuppressive Therapie zukünftig nicht mehr nur als individueller Heilversuch gewertet wird. Mögliche Fehldiagnosen einer Autoimmunenzephalitis können eher durch eine fehlerhafte Klassifikation als durch fehlerhafte Klassifikationskriterien entstehen (Flanagan et al. 2022). Daher ist eine sorgfältige Anwendung der jeweiligen Kriterien für eine Autoimmunenzephalitis, eine psychiatrische Autoimmunenzephalitis oder ein autoimmun bedingtes psychiatrisches Syndrom wesentlich.

**Tabelle 9: Gegenüberstellung Autoimmunenzephalitis – Autoimmun bedingtes psychiatrisches Syndrom**

| **Diagnose-sicherheit** | **Kriterien Autoimmunenzephalitis*** | **Kriterien Autoimmun bedingtes psychiatrisches Syndrom**** |
|---|---|---|
| Mögliche Erkrankung | 1. Ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, ein veränderter Bewusstseinszustand oder psychiatrische Symptome<br>2. Neu aufgetretene ZNS-Auffälligkeiten, Anfälle ohne vorher bekannte Anfallsanamnese, Pleozytose im Liquor oder cMRT-Auffälligkeiten, die auf eine Enzephalitis hinweisen<br>3. Ausschluss anderer Ursachen. | 1. Ein subakutes oder subchronisches psychiatrisches Syndrom, entweder mit einer der folgenden Diagnosen:<br>Psychose, Schizophrenie, Störung des Affektes, Angststörung, neurokognitive Störung, Zwangsstörung, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, Suchterkrankung, Autismus-Spektrum-Störung, Essstörung<br>oder mit einem der folgenden Symptome: gestörtes Bewusstsein, Desorientierung, Kognitive Dysfunktion, Schlafstörungen, Verhaltensstörungen, Katatonie, affektive Dysfunktion, Angst<br>2. Zusätzlich eines der folgenden neun Merkmale:<br>aktuelle Tumordiagnose oder in der Anamnese, Bewegungsstörungen wie Katatonie, Unverträglichkeit von Antipsychotika oder Antidepressiva, schwere kognitive Störungen, gestörtes Bewusstsein, Anfälle, optische Halluzinationen, Fieber in der unmittelbaren Vergangenheit, Störungen des Sprechens (Aphasie, Dysarthrie, Mutismus) |
| Wahrscheinliche Erkrankung | Jeweils alle Kriterien müssen erfüllt sein:<br>1. ein subakuter Beginn (< 3 Monate) von Gedächtnisstörungen, epileptischen Anfällen oder psychiatrischen Symptomen, die auf das limbische System als Ursache hindeuten<br>2. Bilaterale Signalauffälligkeiten im cMRT<br>3. Zellzahlerhöhung > 5/µl oder Auffälligkeiten im EEG<br>4. Ausschluss anderer Ursachen<br>(wenn eines der Kriterien 1 - 3- nicht erfüllt ist, kann dies durch einen positiven Autoantikörpernachweis ersetzt werden) | 1. Eines der oben genannten neun Merkmale und<br>2. Zusätzlich entweder eines der folgenden zwei Kriterien:<br>- im Liquor eine Pleozytose oder intrathekale IgG-Synthese<br>- im FLAIR-cMRT (T2-gewichtet) hyperintense Läsionen im Temporallappen außerhalb des limbischen Systems<br>oder zwei der folgenden drei Kriterien:<br>- Veränderung im EEG (Spitze-Wellen-Komplexe, rhythmische Verlangsamungen, Extremes Delta Brush-Phänomen, FIRDA, TIRDA)<br>- Vorliegen von Autoantikörpern im Serum<br>- Hohes T-Tau oder NfL-Veränderungen in der Akutphase |

| **Diagnose-sicherheit** | **Kriterien Autoimmunenzephalitis*** | **Kriterien Autoimmun bedingtes psychiatrisches Syndrom**** |
|---|---|---|
| Definitive Erkrankung | 1. Mindestens eines der folgenden sechs Symptome:<br>- Verhaltensstörungen oder kognitive Dysfunktionen<br>- Störungen des Sprechens (beispielweise Mutismus)<br>-Anfälle<br>- Bewegungsstörungen<br>- Störungen des Bewusstseins<br>- Autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation<br>2. Zusätzlich in der Regel der Nachweis von Autoantikörpern vom Typ IgG im Liquor<br>3. Ausschluss anderer Ursachen | Ein wahrscheinliches autoimmunes psychiatrisches Syndrom und Autoantikörper vom Typ IgG im Liquor<br>(eine vorher beendete anderweitig begründete psychiatrische Episode schließt ein nun autoimmunes Geschehen nicht aus) |

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; EEG: Elektroenzephalographie; IgG: Immunglobulin G; FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*; FIRDA: Frontale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität; TIRDA: Temporale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität; T-Tau: Gesamt-Tau-Protein; NfL: Neurofilament-Leichtketten

*: Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gel-fand JM, Geschwind M et al. (2016): A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15, 391–404

**: Hansen N, Lipp M, Vogelgsang J, Vukovich R, Zindler T, Luedecke D, Gingele S, Mal-chow B, Frieling H, Kühn S et al. (2020): Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults: A narrative review and proposed diagnostic approach. Brain Behav Immun 9, 100154

## 4.3 Limitationen

Die Vergleichskohorte AD unterscheidet sich im Alter signifikant von der psychiatrischen Patient*innenpopulation. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Alzheimer-Krankheit und andere neurodegenerative, kognitiv einschränkende Erkrankungen meist ältere Menschen betreffen (Li et al. 2018; Rabinovici 2019), während die Patient*innenpopulation des psychiatrischen Patient*innenkollektivs der vorliegenden Arbeit einen Querschnitt verschiedener Altersgruppen mit psychiatrischen Erkrankungen darstellt. Das AMDP-System arbeitet mit Abstufungen. Um eine Graduierung vorzunehmen, wie sie vom AMDP-System gewünscht wird, wären mehrere

Tage persönlicher Erfahrung des oder der Erhebenden des psychopathologischen Befundes für einen einzelnen Patienten oder eine einzelne Patientin erforderlich (Stieglitz et al. 2018), die aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht gewährleistet werden kann. Zusätzlich sind bei einigen Patient*innen nicht Liquor und Serum zusammen untersucht worden.

Das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe mit Lumbalpunktion kann als weitere Einschränkung der Arbeit diskutiert werden. Alle Patient*innen, die zum Patient*innenkollektiv und zur Kontrollgruppe gehören, wurden nur mit klinischer Indikation lumbalpunktiert. Damit steht eine Kontrollgruppe ohne klinische Indikation zur Lumbalpunktion nicht zur Verfügung. Diese Einschränkung lässt sich kaum vermeiden, da die Lumbalpunktion mit verschiedenen Risiken verbunden ist und eine Durchführung ohne medizinische Indikation fahrlässig wäre (Evans 1998). Eine weitere Limitation ist, dass nicht alle verfügbaren neuronalen Zellschädigungsmarker bei allen Patient*innen durchgehend untersucht wurden. Es gibt Arbeiten, in denen NfL bei Patient*innen mit Autoantikörpernachweis im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörpernachweis signifikant erhöht ist, während T-Tau keine signifikanten Unterschiede zeigt (Day et al. 2021; Nissen et al. 2021; Lardeux et al. 2022; Ma et al. 2022). Die verschiedenen Biomarker wurden zu einem Zeitpunkt betrachtet und analysiert. In folgenden Arbeiten sollten Kontrolluntersuchungen der Autoantikörper und neuronalen Zellschädigungsmarker stattfinden, um zu untersuchen, ob im Krankheitsverlauf erkennbar ist, ob eine vorliegende neuronale Zellschädigung und das Vorliegen von neuralen Autoantikörpern reversibel ist und ob diese Vorgänge eine Assoziation aufweisen. Marker wie NfL oder GFAP wurden in dieser Arbeit nicht betrachtet und sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Auch sollten in folgenden Studien bei psychiatrischen Patient*innen mit Autoantikörpernachweis Biomarker wie pTau181 im EDTA-Plasma untersucht werden, da diese bei der Alzheimer-Krankheit (Teunissen et al. 2022) und auch in der Diagnostik von Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen diagnostisch hilfreich sein könnten.

## 4.4 Fazit

Die zentrale Fragestellung, ob eine neuronale Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen beteiligt ist und mittels neuronaler Zellschädigungsmarker im Liquor detektiert werden kann, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur bedingt für den neuronalen Zellschädigungsmarker pTau181 bestätigt werden.

Ziel dieser Arbeit war es zum einen, nachzuweisen, ob Biomarker einer neuronalen Zellschädigung hilfreich sein können, psychiatrische Patient*innen mit neuralen Autoantikörpern gegenüber psychiatrischen Patient*innen ohne Autoantikörper zu differenzieren. Da sich T-Tau,

pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 nicht signifikant zwischen den psychiatrischen Patient*innen mit oder ohne Autoantikörper unterscheiden, lässt sich daraus schließen, dass jene getesteten neuronalen Zellschädigungsmarker nicht hilfreich dabei sind, um zwischen Patient*innen mit und ohne neurale Autoantikörper zu differenzieren. Jedoch sind weitere Studien erforderlich, um dies in größeren Kohorten und mit anderen Biomarkern wie NfL oder GFAP zu untersuchen. Auch sollten neben Biomarkern im Liquor auch Biomarker im EDTA-Plasma weiter untersucht werden.

Außerdem war die Frage zu beantworten, ob sich ein ähnliches Muster von pathologischen Markern einer neuronalen Zellschädigung bei den psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörpernachweis wie bei der Alzheimer-Krankheit findet. Das Muster der neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 unterscheidet sich zwischen Patient*innen mit einer Alzheimer-Krankheit und psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörpern weitgehend signifikant. Eine Ausnahme bildet hier pTau181, welches sich zwischen Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit und Patient*innen mit Nachweis von neuralen Autoantikörpern im Serum nicht signifikant unterscheidet. Dies kann als Hinweis auf eine mögliche neuronale Zellschädigung mit positivem Autoantikörpernachweis gewertet werden.

Zudem war als weiteres Ziel zu untersuchen, ob bestimmte psychopathologische Syndrome im Vergleich zu anderen psychopathologischen Syndromen bei psychiatrischen Patient*innen mit und ohne Autoantikörper pathologische neuronale Zellschädigungsmarker aufweisen und ob diese sich zwischen den Syndromen signifikant unterscheiden. Dazu kann festgehalten werden, dass bei den psychiatrischen Patient*innen mit und ohne positiven Autoantikörpernachweis keine signifikanten Unterschiede in der neuronalen Zellschädigung zwischen den verschiedenen psychiatrischen Syndromen zu detektieren sind. Somit kann bei psychiatrischen Patient*innen nicht von der klinischen Präsentation auf eine zugrunde liegende neuronale Hirnschädigung geschlossen werden. Das psychoorganische Syndrom zeigte sowohl bei Patient*innen mit, als auch ohne Autoantikörper die am ehesten pathologischen neuronalen Zellschädigungsmarker, ohne sich signifikant von den anderen Syndromen zu unterscheiden. Dies kann darin begründet sein, dass die Merkmale eines psychoorganischen Syndroms häufig aufgrund einer klinischen Manifestation der Alzheimer-Krankheit auftreten.

Ein weiteres Ziel war es, herauszufinden, ob bei Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis eine verstärkte neuronale Zellschädigung vorliegt. Wenn dies zutreffen sollte, ist eine weitere Frage, bei welcher Form der Autoimmunenzephalitis vermehrt eine neuronale Zellschädigung auftritt. Die genannten neuronalen Zellschädigungsmarker zwischen Patient*innen mit

möglicher und wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis unterschieden sich weitgehend signifikant von den Biomarkern der Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit. Das liegt einerseits daran, dass sich keine typische Alzheimer-Pathologie bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis finden lässt und andererseits daran, dass die neuronale Zellschädigung bei Autoimmunenzephalitis möglicherweise deutlich geringer ausgeprägt ist, als bei der Alzheimer-Krankheit. Insgesamt sind die Entwicklungen rund um neuronale Zellschädigungsmarker in der Diagnostik und folglich auch in der Therapie psychiatrischer Patient*innen eine spannende und nicht umfassend beantwortete Thematik. Es sollten prospektive Studien zu Autoantikörper-vermittelten psychiatrischen Syndromen mit anderen Biomarkern folgen. Weitere Marker der neuronalen Zellschädigung wie NFL oder Marker zur Detektion einer ZNS-Inflammation wie Kappa-Leichtketten sollten zusammen mit den in der vorliegenden Arbeit analysierten Standardmarkern der neuronalen Zellschädigung T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 untersucht werden. Auch könnte es hilfreich sein, die genannten Biomarker nicht nur im Liquor, sondern auch im EDTA-Plasma zu untersuchen. Neue Erkenntnisse könnten dabei helfen, die Bedeutung neuraler Autoantikörper in Bezug auf eine neuronale Zellschädigung besser zu beurteilen.

# 5 Zusammenfassung

Es wird derzeit kontrovers diskutiert, ob psychiatrische Erkrankungen, welche mit neuralen Autoantikörpern assoziiert sind, zu einer neuronalen Zellschädigung führen. Daher diente die Arbeit der Beantwortung der Fragestellung, ob sich psychiatrische Patient*innen mit einem Nachweis neuraler Autoantikörper von psychiatrischen Patient*innen ohne Nachweis neuraler Autoantikörper im Muster der neuronalen Zellschädigung unterscheiden und ob sich dieses Muster von dem einer Alzheimer-Krankheit differenzieren lässt.

Es wurden bei 123 Patient*innen aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen im Zeitraum zwischen 2017 und 2020 klinische Daten zur Psychopathologie, zur Kognition, zur Elektroenzephalographie und zur cranialen Magnetresonanztomographie, zu den neuronalen Zellschädigungsmarkern Gesamt-Tau-Protein (T-Tau), phosphoryliertes Tau-Protein 181 (pTau181), Amyloid-β-42 (Aβ42), Amyloid-β-40 (Aβ40) und Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40 (Ratio Aβ42/Aβ40) im Liquor und zu neuralen Autoantikörpern im Liquor und/oder Serum erhoben und im Vergleich zu einer Kohorte mit 27 Patient*innen mit erfüllten Kriterien einer Alzheimer-Krankheit ausgewertet. Zudem erfolgten eine Einteilung der Patient*innen in Syndrome nach dem System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie und eine Prüfung auf das Vorliegen einer Autoimmunenzephalitis mit Vergleich der neuronalen Zellschädigungsmarker. Es wurden je nach Fragestellung neben einer rein deskriptiven Statistik weitere unterschiedliche statistische Methoden angewandt (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test und einfaktorielle Varianzanalyse).

Es ist keine verstärkte neuronale Zellschädigung anhand der genannten neuronalen Zellschädigungsmarker T-Tau, pTau181, Aβ42, Aβ40 und Ratio Aβ42/Aβ40 bei Patient*innen mit Autoantikörpern im Vergleich zu Patient*innen ohne Autoantikörper nachweisbar. Im Vergleich zur Vergleichskohorte mit erfüllten Kriterien einer Alzheimer-Krankheit unterscheidet sich die Konzentration von pTau181 im Liquor bei Patient*innen mit Serumnachweis neuraler Autoantikörper nicht. Die verschiedenen Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndrome unterscheiden sich nicht signifikant in den genannten neuronalen Zellschädigungsmarkern. Das psychoorganische Syndrom zeigt sowohl bei Patient*innen mit, als auch ohne Autoantikörpernachweis die am ehesten pathologischen neuronalen Zellschädigungsmarker im Liquor, ohne sich signifikant von den anderen psychiatrischen Syndromen zu unterscheiden. Bei

Patient*innen mit möglicher und wahrscheinlicher Autoimmunenzephalitis ist keine verstärkte neuronale Zellschädigung im Liquor feststellbar.

Neuronale Zellschädigungsmarker sind differentialdiagnostisch für die Unterscheidung zwischen psychiatrischen Syndromen mit und ohne Autoantikörper nicht hilfreich. Jedoch zeigte sich eine neuroaxonale Zellschädigung bei Patient*innen mit Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Syndromen als ein Hinweis auf eine mögliche organische Genese. Des Weiteren ist eine neuroaxonale Zellschädigung bei Autoimmunenzephalitiden in der Literatur zwar beschrieben, lässt sich jedoch durch diese Untersuchungen nicht bestätigen. Dieses Ergebnis kann durch Unterschiede in der Kohorte mit unterschiedlichen Autoantikörperklassen und unterschiedlicher Dauer der Erkrankung erklärt werden. Weitere Studien mit anderen Zellschädigungsmarkern wie Neurofilament-Leichtketten sollten folgen, um die Art und das Ausmaß der neuronalen Zellschädigung bei Autoantikörper-assoziierten psychiatrischen Erkrankungen besser beurteilen zu können.

# 6 Anhang

**Tabelle A.110: Syndromkombinationen der Kohorte Ak-n mit neuronalen Zellschädigungsmarkern**

| Neuronaler Zellschädigungsmarker | Syndromkombination | Mittelwert | Standardfehler |
|---|---|---|---|
| T-Tau (pg/ml) | Depres | 221,00 | 29,10 |
| | Depres, Parhal | 202,00 | 31,50 |
| | Depres, Parhal, Neurol | 158,00 | 50,00 |
| | Depres, Parhal, Psyorg | 221,00 | 48,00 |
| | Depres, Psyorg | 444,76 | 64,70 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 408,50 | 257,50 |
| | Depres, Psyorg, Neurol | 416,78 | 127,20 |
| | Depres, Psyorg, Veget | 448,50 | 114,50 |
| | Depres, Zwang | 176,50 | 63,50 |
| | Parhal | 144,00 | 4,00 |
| | Parhal, Host | 230,00 | 66,00 |
| | Parhal, Psyorg | 231,00 | 55,30 |
| | Psyorg | 615,44 | 80,00 |
| | Psyorg, Apa | 582,00 | 158,00 |
| | Psyorg, Depres, Veget, Neurol | 430,50 | 83,50 |
| pTau181 (pg/ml) | Depres | 37,80 | 4,60 |
| | Depres, Parhal | 44,00 | 4,60 |
| | Depres, Parhal, Neurol | 39,50 | 7,50 |
| | Depres, Parhal, Psyorg | 33,50 | 6,50 |
| | Depres, Psyorg | 64,28 | 6,10 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 63,00 | 17,00 |
| | Depres, Psyorg, Neurol | 67,44 | 13,50 |

| Neuronaler Zellschädigungsmarker | Syndromkombination | Mittelwert | Standardfehler |
|---|---|---|---|
| | Depres, Psyorg, Veget | 67,0 | 2,00 |
| | Depres, Zwang | 50,00 | 16,00 |
| | Parhal | 31,50 | 5,50 |
| | Parhal, Host | 40,50 | 7,50 |
| | Parhal, Psyorg | 46,20 | 8,60 |
| | Psyorg | 87,56 | 7,40 |
| | Psyorg, Apa | 73,50 | 17,50 |
| | Psyorg, Depres, Veget, Neurol | 52,00 | 3,00 |
| Aβ42 (pg/ml) | Depres | 1309,20 | 82,50 |
| | Depres, Parhal | 1371,00 | 249,40 |
| | Depres, Parhal, Neurol | 1088,00 | 131,00 |
| | Depres, Parhal, Psyorg | 1172,33 | 190,70 |
| | Depres, Psyorg | 1060,57 | 99,50 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 1795,50 | 575,50 |
| | Depres, Psyorg, Neurol | 1088,44 | 165,70 |
| | Depres, Psyorg, Veget | 1139,00 | 283,00 |
| | Depres, Zwang | 1304,00 | 369,00 |
| | Parhal | 1106,00 | 177,00 |
| | Parhal, Host | 1324,00 | 236,00 |
| | Parhal, Psyorg | 1261,40 | 270,70 |
| | Psyorg | 847,93 | 101,60 |
| | Psyorg, Apa | 587,00 | 107,00 |
| | Psyorg, Depres, Veget, Neurol | 1081,50 | 104,50 |
| Aβ40 (pg/ml) | Depres | 11943,60 | 692,30 |
| | Depres, Parhal | 9692,00 | 280,00 |
| | Depres, Parhal, Neurol | 9461,50 | 446,50 |

| Neuronaler Zellschädigungsmarker | Syndromkombination | Mittelwert | Standardfehler |
|---|---|---|---|
| | Depres, Parhal, Psyorg | 9766,33 | 2781,70 |
| | Depres, Psyorg | 12171,21 | 863,10 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 17575,00 | 6557,00 |
| | Depres, Psyorg, Neurol | 11068,78 | 543,50 |
| | Depres, Psyorg, Veget | 14145,00 | 3893,00 |
| | Depres, Zwang | 11089,00 | 4723,00 |
| | Parhal | 8171,00 | 1046,00 |
| | Parhal, Host | 8676,00 | 330,00 |
| | Parhal, Psyorg | 9759,80 | 1952,70 |
| | Psyorg | 11048,81 | 697,50 |
| | Psyorg, Apa | 9141,00 | 56,00 |
| | Psyorg, Depres, Veget, Neurol | 10935,50 | 998,50 |
| Ratio Aβ42/Aβ40 | Depres | 1,09 | 0,04 |
| | Depres, Parhal | 1,15 | 0,10 |
| | Depres, Parhal, Neurol | 1,15 | 0,10 |
| | Depres, Parhal, Psyorg | 1,29 | 0,20 |
| | Depres, Psyorg | 0,91 | 0,10 |
| | Depres, Psyorg, Apa | 1,04 | 0,10 |
| | Depres, Psyorg, Neurol | 0,96 | 0,10 |
| | Depres, Psyorg, Veget | 0,81 | 0,02 |
| | Depres, Zwang | 1,30 | 0,20 |
| | Parhal | 1,35 | 0,10 |
| | Parhal, Host | 1,50 | 0,20 |
| | Parhal, Psyorg | 1,36 | 0,20 |
| | Psyorg | 0,78 | 0,10 |
| | Psyorg, Apa | 0,65 | 0,10 |

| Neuronaler Zellschädigungsmarker | Syndromkombination | Mittelwert | Standardfehler |
|---|---|---|---|
| | Psyorg, Depres, Veget, Neurol | 0,99 | 0,01 |

Abkürzungen: Psyorg: Psychoorganisches Syndrom; Depres: Depressives Syndrom; Apa: Apathisches Syndrom; Parhal: Paranoid-halluzinatorisches Syndrom; Veget: Vegetatives Syndrom; Neurol: Neurologisches Syndrom; Zwang: Zwangssyndrom; Host: Hostilitätssyndrom; T-Tau: Gesamt-Tau-Protein; pTau181: phosphoryliertes Tau-Protein 181; Aβ42: Amyloid-β-42; Aβ40: Amyloid-β-40, Ratio Aβ42/Aβ40: Ratio Amyloid-β-42/Amyloid-β-40

# 7 Literaturverzeichnis

Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, Lennox BR, Okai D, Manohar SG, Irani SR (2019): The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. Lancet Psychiatry 6, 235–246

Alonso AD, Cohen LS, Corbo C, Morozova V, ElIdrissi A, Phillips G, Kleiman FE (2018): Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. Front Cell Neurosci 12, 338

Arshad F, Varghese F, Paplikar A, Gangadhar Y, Ramakrishnan S, Chaudhuri JR, Mahadevan A, Alladi S (2021): Role of autoantibodies in neurodegenerative dementia: an emerging association. Dement Geriatr Cogn Disord 50, 153–160

Banks SA, Sechi E, Flanagan EP (2021): Autoimmune encephalopathies presenting as dementia of subacute onset and rapid progression. Ther Adv Neurol Disord 14, 1756286421998906

Bartels F, Strönisch T, Farmer K, Rentzsch K, Kiecker F, Finke C (2019): Neuronal autoantibodies associated with cognitive impairment in melanoma patients. Ann Oncol 30, 823–829

Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, Bruijn MAAM de, Crijnen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Nühn MM, Verbeek MM, Schreurs MWJ, Sillevis Smitt PAE et al. (2021): Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 8, e1039

Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, Te Vaarwerk ES, van der Flier WM, Teunissen C, Graaff E de, Nagtzaam MMP, Paunovic M, Franken SC, Schreurs MWJ et al. (2023): Antibodies associated with autoimmune encephalitis in patients with presumed neurodegenerative dementia. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 10, e200137

Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM et al. (2012): Clinical and biomarker changes in dominantly inherited alzheimer's disease. N Engl J Med 367, 795–804

Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, Baysal Kirac L, Gundogdu G, Bebek N, Gurses C, Altindag E, Tuzun E (2018): Delta brush pattern is not unique to NMDAR encephalitis: evaluation of two independent long-term EEG cohorts. Clin EEG Neurosci 49, 278–284

Bechter K (2001): Mild encephalitis underlying psychiatric disorder - a reconsideration and hypothesis exemplified on borna disease. Neurol Psychiatry Brain Res 9, 55–70

Bechter K (2020): The challenge of assessing mild neuroinflammation in severe mental disorders. Front Psychiatry 11, 773

Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B Stat Methodol 57, 289–300

Bien CG (2018): Overinterpretation and overtreatment of low-titer antibodies against contactin-associated protein-2. Front Immunol 9, 703

Bien CG, Rohleder C, Mueller JK, Bien CI, Koethe D, Leweke FM (2021): Neural autoantibodies in cerebrospinal fluid and serum in clinical high risk for psychosis, first-episode psychosis, and healthy volunteers. Front Psychiatry 12, 654602

Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, Jellinger KA, Reuss DE, Ribalta T, Schlegel J et al. (2012): Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. Brain 135, 1622–1638

Blinder T, Lewerenz J (2019): Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis - a systematic analysis. Front Neurol 10, 804

Bobon D, Ansseau M (1986): The AMDP-system in clinical psychopharmacology. Pharmacopsychiatry 19, 55–57

Boccalini C, Ribaldi F, Hristovska I, Arnone A, Peretti DE, Mu L, Scheffler M, Perani D, Frisoni GB, Garibotto V (2024): The impact of tau deposition and hypometabolism on cognitive impairment and longitudinal cognitive decline. Alzheimers Dement 20, 221-233

Borroni B, Stanic J, Verpelli C, Mellone M, Bonomi E, Alberici A, Bernasconi P, Culotta L, Zianni E, Archetti S et al. (2017): Anti-AMPA GluA3 antibodies in frontotemporal dementia: a new molecular target. Sci Rep 7, 6723

Castillo-Gomez E, Kästner A, Steiner J, Schneider A, Hettling B, Poggi G, Ostehr K, Uhr M, Asif AR, Matzke M et al. (2016): The brain as immunoprecipitator of serum autoantibodies against N-Methyl-D-aspartate receptor subunit NR1. Ann Neurol 79, 144–151

Chang BK, Day GS, Graff-Radford J, McKeon A, Flanagan EP, Algeciras-Schimnich A, Mielke MM, Nguyen A, Jones DT, Toledano M et al. (2022): Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers differentiate patients with creutzfeldt-jakob disease and autoimmune encephalitis. Eur J Neurol 29, 2905–2912

Chatanaka MK, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I (2023): Beyond the amyloid hypothesis: how current research implicates autoimmunity in alzheimer's disease pathogenesis. Crit Rev Clin Lab Sci 60, 398–426

Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral Sciences, 2. Auflage; Taylor and Francis, Hoboken 1988

Conen D (2016): Überdiagnostik – Risiken und Gefahren. Ther Umsch 73, 695–700

Constantinescu R, Krýsl D, Bergquist F, Andrén K, Malmeström C, Asztély F, Axelsson M, Menachem EB, Blennow K, Rosengren L et al. (2016): Cerebrospinal fluid markers of

neuronal and glial cell damage to monitor disease activity and predict long-term outcome in patients with autoimmune encephalitis. Eur J Neurol 23, 796–806

Cooper GS, Stroehla BC (2003): The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2, 119–125

Daguano Gastaldi V, Bh Wilke J, Weidinger CA, Walter C, Barnkothe N, Teegen B, Luessi F, Stöcker W, Lühder F, Begemann M et al. (2022): Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects. Brain Behav Immun 108, 135–147

Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, Hammer C, Borowski K, Begemann M, Lemke S et al. (2014): Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. Ann Neurol 76, 82–94

Dale RC, Ramanathan S (2017): Cell surface antibody-associated neurodegeneration: the case of anti-IgLON5 antibodies. Neurology 88, 1688–1690

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

Dalmau J, Graus F (2022): Autoimmune encephalitis - misdiagnosis, misconceptions, and how to avoid them. JAMA Neurol 80, 12–14

Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D et al. (2007): Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 61, 25–36

Dang M, Chen Q, Zhao X, Chen K, Li X, Zhang J, Lu J, Ai L, Chen Y, Zhang Z (2023): Tau as a biomarker of cognitive impairment and neuropsychiatric symptom in alzheimer's disease. Hum Brain Mapp 44, 327–340

Day GS, Yarbrough MY, Körtvelyessy P, Prüss H, Bucelli RC, Fritzler MJ, Mason W, Tang-Wai DF, Steriade C, Hébert J et al. (2021): Prospective quantification of CSF biomarkers in antibody-mediated encephalitis. Neurology 96, e2546-e2557

Deng B, Cai M, Qiu Y, Liu X, Yu H, Zhang X, Huang H, Zhao X, Yang W, Dong S et al. (2022): MRI characteristics of autoimmune encephalitis with autoantibodies to GABAA receptor: a case series. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 9, e1158

Doss S, Wandinger KP, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, Mollenhauer B, Scherzer CR, Ivinson AJ, Finke C et al. (2014): High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. Ann Clin Transl Neurol 1, 822–832

Dovey HF, Suomensaari-Chrysler S, Lieberburg I, Sinha S, Keim PS (1993): Cells with a familial alzheimer's disease mutation produce authentic beta-peptide. Neuroreport 4, 1039–1042

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M et al. (2021): Clinical diagnosis of alzheimer's disease: recommendations of the international working group. Lancet Neurol 20, 484–496

Düzel E, Ziegler G, Berron D, Maass A, Schütze H, Cardenas-Blanco A, Glanz W, Metzger C, Dobisch L, Reuter M et al. (2022): Amyloid pathology but not APOE ε4 status is permissive for tau-related hippocampal dysfunction. Brain 145, 1473–1485

Ehrenreich H (2018): Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease. Curr Opin Neurol 31, 306–312

Endres D, Lüngen E, Hasan A, Kluge M, Fröhlich S, Lewerenz J, Bschor T, Haußleiter IS, Juckel G, Then Bergh F et al. (2022a): Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from germany. Mol Psychiatry 27, 1479–1489

Endres D, Maier V, Leypoldt F, Wandinger KP, Lennox B, Pollak TA, Nickel K, Maier S, Feige B, Domschke K et al. (2022b): Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases. Psychol Med 52, 1135–1146

Escudero D, Guasp M, Ariño H, Gaig C, Martínez-Hernández E, Dalmau J, Graus F (2017): Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. Neurology 89, 1471–1475

Evans RW (1998): Complications of lumbar puncture. Neurol Clin 16, 83–105

Fagan AM, Perrin RJ (2012): Upcoming candidate cerebrospinal fluid biomarkers of alzheimer's disease. Biomark Med 6, 455–476

Finke C, Prüß H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, Then Bergh F, Koch S, Jansen O, Münte T et al. (2017): Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. JAMA Neurol 74, 50–59

Flanagan EP, Drubach DA, Boeve BF (2016): Autoimmune dementia and encephalopathy. Handb Clin Neurol 133, 247–267

Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, Zitser J, Gelfand JM, Day GS, Dunham SR et al. (2022): Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. JAMA Neurol 80, 30–39

Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, Boeve BF, Lowe V, Ahlskog JE, Shin C et al. (2015): Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2, e161

Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, Drubach DA, Josephs KA, Britton JW, Mandrekar JN et al. (2010): Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. Mayo Clin Proc 85, 881–897

Gebhardt R, Pietzcker A, Strauss A, Stoeckel M, Langer C, Freudenthal K (1983): Skalenbildung im AMDP-System. Arch Psychiatr Nervenkr (1970) 233, 223–245

Georges D, Rakusa E, Holtz AV, Fink A, Doblhammer G (2023): Demenzerkrankungen in Deutschland: Epidemiologie, Trends und Herausforderungen. J Health Monit 8, 32–52

Giannoccaro MP, Gastaldi M, Rizzo G, Jacobson L, Vacchiano V, Perini G, Capellari S, Franciotta D, Costa A, Liguori R et al. (2021): Antibodies to neuronal surface antigens in patients with a clinical diagnosis of neurodegenerative disorder. Brain Behav Immun 96, 106–112

Giannoccaro MP, Verde F, Morelli L, Rizzo G, Ricciardiello F, Liguori R (2023): Neural surface antibodies and neurodegeneration: clinical commonalities and pathophysiological relationships. Biomedicines 11, 666

Gibson LL, McKeever A, Cullen AE, Nicholson TR, Aarsland D, Zandi MS, Pollak TA (2021): Neuronal surface autoantibodies in dementia: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 268, 2769–2779

Goldwaser EL, Acharya NK, Wu H, Godsey GA, Sarkar A, DeMarshall CA, Kosciuk MC, Nagele RG (2020): Evidence that brain-reactive autoantibodies contribute to chronic neuronal internalization of exogenous amyloid-β1-42 and key cell surface proteins during alzheimer's disease pathogenesis. J Alzheimers Dis 74, 345–361

Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M et al. (2016): A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15, 391–404

Grenzer IM, Juhl AL, Teegen B, Fitzner D, Wiltfang J, Hansen N (2022): Psychopathology of psychiatric patients presenting autoantibodies against neuroglial antigens. Front Psychiatry 13, 945549

Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D et al. (2014): Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. The Lancet Neurology 13, 167–177

Grüter T, Möllers FE, Tietz A, Dargvainiene J, Melzer N, Heidbreder A, Strippel C, Kraft A, Höftberger R, Schöberl F et al. (2023): Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. Brain 146, 600–611

Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Menniti FS, Traynelis SF (2017): NMDA receptors in the central nervous system. Methods Mol Biol 1677, 1–80

Hansen N (2021): Current nosology of neural autoantibody-associated dementia. Front Aging Neurosci 13, 711195

Hansen N, Bartels C, Rentzsch K, Stöcker W, Fitzner D (2021a): Dysfunctional learning and verbal memory in patients with elevated tau protein levels and serum recoverin autoantibodies - case series and review. Brain Sci 12, 15

Hansen N, Bartels C, Stöcker W, Wiltfang J, Fitzner D (2021b): Impaired verbal memory recall in patients with axonal degeneration and serum glycine-receptor autoantibodies-case series. Front Psychiatry 12, 778684

Hansen N, Bartels C, Stöcker W, Wiltfang J, Timäus C (2021c): Case report: anti-flotillin 1/2 autoantibody-associated atypical dementia. Front Psychiatry 12, 626121

Hansen N, Juhl AL, Grenzer IM, Hirschel S, Teegen B, Fitzner D, Bartels C, Timäus C, Wiltfang J, Malchow B (2022a): Cerebrospinal fluid total tau protein correlates with longitudinal, progressing cognitive dysfunction in anti-neural autoantibody-associated dementia and alzheimer's dementia: a case-control study. Front Immunol 13, 837376

Hansen N, Lipp M, Vogelgsang J, Vukovich R, Zindler T, Luedecke D, Gingele S, Malchow B, Frieling H, Kühn S et al. (2020): Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults: a narrative review and proposed diagnostic approach. Brain Behav Immun 9, 100154

Hansen N, Lüdecke D, Maier HB, Steiner J, Neyazi AN (2023): Psychiatrische Autoimmunenzephalitis – Diagnose und therapeutische Ansätze. PSYCH up2date 17, 13–28

Hansen N, Malchow B, Teegen B, Wiltfang J, Bartels C (2022b): Case report: alzheimer's dementia associated with cerebrospinal fluid neurochondrin autoantibodies. Front Neurol 13, 879009

Hansen N, Malchow B, Zerr I, Stöcker W, Wiltfang J, Timäus C (2021d): Neural cell-surface and intracellular autoantibodies in patients with cognitive impairment from a memory clinic cohort. J Neural Transm (Vienna) 128, 357–369

Hansen N, Timäus C (2020): Neues zu biologischen Markern bei Autoimmunenzephalitis. Z. Epileptol. 33, 288–293

Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P (2019): Advantages and disadvantages of the use of the CSF amyloid β (aβ) 42/40 ratio in the diagnosis of alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 11, 34

Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, Schreurs MWJ, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J (2017): DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects. Neurology 88, 1340–1348

Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangué T, Spatola M, Petit-Pedrol M, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J (2018): Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. Neurology 90, e1386-e1394

Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, Teunissen C, Tumani H, Villar LM, Willrich MAV et al. (2023): Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Mult Scler 29, 182–195

Herken J, Prüß H (2017): Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. Front Psychiatry 8, 25

Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ (2010): Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurosci 30, 5866–5875

Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C et al. (2012): Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol 72, 241–255

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J et al. (2018): NIA-AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease. Alzheimers Dement 14, 535–562

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al. (2013): Tracking pathophysiological processes in alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol 12, 207–216

Jernbom Falk A, Galletly C, Just D, Toben C, Baune BT, Clark SR, Liu D, Nilsson P, Månberg A, Schubert KO (2021): Autoantibody profiles associated with clinical features in psychotic disorders. Transl Psychiatry 11, 474

Kametani F, Hasegawa M (2018): Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in alzheimer's disease. Front Neurosci 12, 25

Kaplan PW, Sutter R (2013): Electroencephalography of autoimmune limbic encephalopathy. J Clin Neurophysiol 30, 490–504

Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B (2017): Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol 38, 1070–1078

Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, Sensi SL, Vissel B (2023): The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. Brain 146, 3969–3990

Körtvelyessy P, Prüß H, Thurner L, Maetzler W, Vittore-Welliong D, Schultze-Amberger J, Heinze H-J, Reinhold D, Leypoldt F, Schreiber S et al. (2018): Biomarkers of neurodegeneration in autoimmune-mediated encephalitis. Front Neurol 9, 668

Kowalski A, Enck P (2010): Statistische Methoden bei Mehrfachtestung - Die Bonferroni-Korrektur. Psychother Psychosom Med Psychol 60, 286–287

Kruse JL, Lapid MI, Lennon VA, Klein CJ, Toole OO, Pittock SJ, Strand EA, Frye MA, McKeon A (2015): Psychiatric autoimmunity: N-Methyl-D-Aspartate receptor IgG and beyond. Psychosomatics 56, 227–241

Kruskal WH, Wallis WA (1952): Use of ranks in one-criterion variance analysis. J AM Stat Assoc 47, 583

Lantero-Rodriguez J, Montoliu-Gaya L, Benedet AL, Vrillon A, Dumurgier J, Cognat E, Brum WS, Rahmouni N, Stevenson J, Servaes S et al. (2024): CSF p-tau205: a biomarker of tau pathology in alzheimer's disease. Acta neuropathol 147, 12

Lardeux P, Fourier A, Peter E, Dorey A, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, Picard G, Rogemond V, Verdurand M, Formaglio M et al. (2022): Core cerebrospinal fluid biomarker profile in anti-LGI1 encephalitis. J Neurol 269, 377–388

Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, Beck G, Maler JM, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J (2004): Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in alzheimer's disease: original data and review of the literature. J Mol Neurosci 23, 115–122

Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J (2015): Amyloid-β 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of alzheimer's disease: validation of two novel assays. J Alzheimers Dis 43, 183–191

Li X, Sundquist J, Zöller B, Sundquist K (2018): Dementia and alzheimer's disease risks in patients with autoimmune disorders. Geriatr Gerontol Int 18, 1350–1355

Lindestam Arlehamn CS, Garretti F, Sulzer D, Sette A (2019): Roles for the adaptive immune system in parkinson's and alzheimer's diseases. Curr Opin Immunol 59, 115–120

Ma X, Lu Y, Peng F, Wang Y, Sun X, Luo W, Shen S, Liu Z, Kermode AG, Qiu W et al. (2022): Serum NfL associated with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurol Sci 43, 3893–3899

Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helmstaedter C, Wandinger KP, Stoecker W, Urbach H, Surges R, Elger CE, Vincent AV et al. (2014): Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. J Neurol 261, 1695–1705

Mehta PD, Pirttilä T, Mehta SP, Sersen EA, Aisen PS, Wisniewski HM (2000): Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in alzheimer disease. Arch Neurol 57, 100–105

Moldavski A, Wenz H, Lange BE, Rohleder C, Leweke FM (2021): Case report: severe adolescent major depressive syndrome turns out to be an unusual case of anti-NMDA receptor encephalitis. Front Psychiatry 12, 679996

Muñiz-Castrillo S, Hedou JJ, Ambati A, Jones D, Vogrig A, Pinto A-L, Benaiteau M, Broucker T de, Fechtenbaum L, Labauge P et al. (2021): Distinctive clinical presentation and pathogenic specificities of anti-AK5 encephalitis. Brain 144, 2709–2721

Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, Karageorgas T, Tseronis D, Chavatza K, Flouda S, Rapsomaniki P, Banos A, Kremasmenou E et al. (2020): Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'attikon' cohort. Lupus 29, 514–522

Nissen MS, Ryding M, Nilsson AC, Madsen JS, Olsen DA, Halekoh U, Lydolph M, Illes Z, Blaabjerg M (2021): CSF-neurofilament light chain levels in NMDAR and LGI1 Encephalitis: a national cohort study. Front Immunol 12, 719432

Olberg H, Haugen M, Storstein A, Vedeler CA (2013): Neurological manifestations related to level of voltage-gated potassium channel antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84, 941–943

Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlgren N, Groot C, Leuzy A, Strandberg O, Palmqvist S, Olsson T, Jögi J, Stormrud E et al. (2021): Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal alzheimer disease: a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging. JAMA Neurol 78, 961–971

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 (2013): Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. Eur J Neurol 20, 1566–1570

Patel VM, Maulsby RL (1987): How hyperventilation alters the electroencephalogram: a review of controversial viewpoints emphasizing neurophysiological mechanisms. J Clin Neurophysiol 4, 101–120

Plackett RL (1983): Karl pearson and the chi-squared test. Int Stat Rev 51, 59–72

Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, van Tebartz Elst L, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B et al. (2020): Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. Lancet Psychiatry 7, 93–108

Prüß H (2021a): Antikörper-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems – von Enzephalitis bis Demenz. Trillium Immunologie 5, 168–171

Prüß H (2021b): Autoantibodies in neurological disease. Nat Rev Immunol 21, 798–813

Rabinovici GD (2019): Late-onset alzheimer disease. Continuum (Minneap Minn) 25, 14–33

Radetti G (2014): Clinical aspects of hashimoto's thyroiditis. Endocr Dev 26, 158–170

Ramanathan S, Al-Diwani A, Waters P, Irani SR (2021): The autoantibody-mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis. J Neurol 268, 1689–1707

Rattay TW, Martin P, Vittore D, Hengel H, Cebi I, Tünnerhoff J, Stefanou M-I, Hoffmann JF, Ehe K von der, Klaus J et al. (2021): Cerebrospinal fluid findings in patients with psychotic symptoms-a retrospective analysis. Sci Rep 11, 7169

Räuber S, Schroeter CB, Strippel C, Nelke C, Ruland T, Dik A, Golombeck KS, Regner-Nelke L, Paunovic M, Esser D et al. (2023): Cerebrospinal fluid proteomics indicates immune dysregulation and neuronal dysfunction in antibody associated autoimmune encephalitis. J Autoimmun 135, 102985

Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, Woods AS, Cotter RJ, Gowing E, Ball MJ (1993): beta-amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 90, 10836–10840

Rostamzadeh A, Jessen F (2020): Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung Zusammenfassung aktueller Empfehlungen. Nervenarzt 91, 832–842

Ryding M, Gamre M, Nissen MS, Nilsson AC, Okarmus J, Poulsen AAE, Meyer M, Blaabjerg M (2021): Neurodegeneration induced by anti-IgLON5 antibodies studied in induced pluripotent stem cell-derived human neurons. Cells 10, 837

Santos CS, Morales CM, Castro CÁ, Álvarez ED (2023): Clinical phenotype in scleroderma patients based on autoantibodies. Rheumatol Adv Pract 7, i26-i33

Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D (2012): Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 79, 1094–1100

Scholze-Stubenrecht W (Hrsg.) (1999): Duden, Das große Wörterbuch der deutschen Sprache: In zehn Bänden, 3. Auflage; Dudenverl., Mannheim 1999

Schou M, Sæther SG, Borowski K, Teegen B, Kondziella D, Stoecker W, Vaaler A, Reitan SK (2016): Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. Psychol Med 46, 3303–3313

Schou MB, Sæther SG, Drange OK, Krane-Gartiser K, Reitan SK, Vaaler AE, Kondziella D (2018): The significance of anti-neuronal antibodies for acute psychiatric disorders: a retrospective case-controlled study. BMC Neurosci 19, 68

Selkoe DJ (1996): Amyloid beta-protein and the genetics of alzheimer's disease. J Biol Chem 271, 18295–18298

Selkoe DJ, Hardy J (2016): The amyloid hypothesis of alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 8, 595–608

Sim KY, Im KC, Park SG (2020): The functional roles and applications of immunoglobulins in neurodegenerative disease. Int J Mol Sci 21, 5295

Song Y, Chen S, Gao J, Lu J, Xu W, Lin X, Chen J (2021): Case report: coexistence of anti-AMPA receptor encephalitis and positive biomarkers of alzheimer's disease. Front Neurol 12, 673347

Stahle L, Wold S (1989): Analysis of variance (ANOVA). Chemometr Intell Lab Syst 6, 259–272

Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, Vielhaber S, Kästner A, Skalej M, Jordan W, Schiltz K et al. (2013): Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. JAMA Psychiatry 70, 271–278

Stieglitz RD, Haug A, Kis B, Kleinschmidt S, Thiel A (Hrsg.) (2018): Praxisbuch AMDP: Psychopathologische Befunderhebung - Grundlagen und Anwendungsbeispiele; Hogrefe, Göttingen 2018

Stöcker W, Saschenbrecker S, Rentzsch K, Komorowski L, Probst C (2013): Autoantikörperdiagnostik in der Neurologie mittels nativer und rekombinanter Antigensubstrate. Nervenarzt 84, 471–476

Sullivan GM, Feinn R (2012): Using effect size-or why the p value is not enough. J Grad Med Educ 4, 279–282

Tanaka K, Kawamura M, Sakimura K, Kato N (2020): Significance of autoantibodies in autoimmune encephalitis in relation to antigen localization: an outline of frequently reported autoantibodies with a non-systematic review. Int J Mol Sci 21, 4941

Teller J, Jung C, Wilke JBH, Schimmelpfennig SD, Hindermann M, Hinken L, Gabriel MM, Fegbeutel C, Schäfer A, Laser H et al. (2022): Autoantibodies against NMDAR subunit NR1 disappear from blood upon anesthesia. Brain Behav Immun Health 24, 100494

Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, van der Flier WM, Mielke MM, Del Campo M (2022): Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol 21, 66–77

Timäus C, Gottberg P von, Hirschel S, Lange C, Wiltfang J, Hansen N (2021): KCNA2 autoimmunity in progressive cognitive impairment: case series and literature review. Brain Sci 11, 89

van Elst LT, Stich O, Endres D (2015): Depressionen und Psychosen bei immunologischen Enzephalopathien. PSYCH up2date 9, 265–280

van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ (2017): The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. Nat Rev Neurol 13, 290–301

Wang AK, Miller BJ (2018): Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. Schizophr Bull 44, 75–83

Wang L, Wang FS, Gershwin ME (2015): Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med 278, 369–395

Weber F, Wünsch B (2018): NMDA-Rezeptoren: Seiltanz zwischen Lernen und Demenz. Pharm Ztg (1856) 163, 26–33

Westmoreland BF (1996): Epileptiform electroencephalographic patterns. Mayo Clin Proc 71, 501–511

Wilke JBH, Hindermann M, Berghoff SA, Zihsler S, Arinrad S, Ronnenberg A, Barnkothe N, Steixner-Kumar AA, Röglin S, Stöcker W et al. (2021): Autoantibodies against NMDA receptor 1 modify rather than cause encephalitis. Mol Psychiatry 26, 7746–7759

Wiltfang J (2014): Klinisch-validierte molekulare Biomarker neurodegenerativer Demenzerkrankungen. Nervenarzt 85, 1372–1381

Zimmerman RA (1998): Recent advances in MR imaging: FLAIR imaging. Crit Rev Neurosurg 8, 188–192

Zong S, Correia-Hoffmann C, Mané-Damas M, Kappelmann N, Molenaar PC, van Grootheest G, Penninx BWJH, Rouhl RPW, Losen M, Martinez-Martinez P (2020): Novel neuronal surface autoantibodies in plasma of patients with depression and anxiety. Transl Psychiatry 10, 404

# Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Niels Hansen und meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. Martin Weber. Auch danke ich Herrn Prof. Dr. Jens Wiltfang, der diese Arbeit ermöglicht hat. Zusätzlich danke ich Frau Insa Grenzer, die mit mir in der Arbeitsgruppe stets zusammengearbeitet hat. Außerdem danke ich Frau Maxi Schulz von der wissenschaftlichen Serviceeinheit „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ für Unterstützung durch Beratung im Betreuten Arbeiten.