

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz antineuronaler Antikörper, kognitiver Defizite und
neurologischer Symptome bei Lymphom- und
Leukämiepatienten

Prevalence of antineuronal antibodies, cognitive deficits and
neurological symptoms in patients with lymphoma and
leukemia

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa-Maria Keim

aus Köthen (Anhalt)

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Anhangsverzeichnis	9
0 Kurzzusammenfassung	10
0.1 Abstrakt.....	10
0.2 Abstract.....	12
1 Einleitung	14
1.1 Tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (CRCI) bei Überlebenden hämatologischer Neoplasien	14
1.2 Hämatologische Krebserkrankungen: Leukämien und Lymphome	15
1.2.1 Neurologische Symptome hämatologischer Neoplasien.....	17
1.3 Antineuronale Antikörper	19
1.3.1 Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs).....	20
1.3.2 Oberflächenantikörper (ANSAbs).....	20
1.4 Tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (CRCI).....	24
1.4.1 Relevanz von CRCI.....	24
1.4.2 CRCI bei hämatologischen Neoplasien	25
1.4.3 Ursachen für CRCI.....	25
1.5 Antineuronale Antikörper und kognitive Defizite bei Tumorpatienten	26
1.6 Fragestellung	27
2 Methoden	28
2.1 Patientenrekrutierung	28
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.3 Demografische Daten	30
2.4 Antikörpertestung.....	30

2.5	Neuropsychologische Testung	32
2.5.1	Neuropsychologische Anamnese.....	32
2.5.2	Neuropsychologische Testbatterie.....	32
2.5.3	Kognitive Defizite	36
2.6	Instrumente zur Erhebung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität	36
2.7	Neurologische Untersuchung	38
2.8	Ethik.....	38
2.9	Statistische Auswertung	39
3	Ergebnisse	41
3.1	Beschreibung der Kohorten	41
3.1.1	Beschreibung aller Kohorten.....	41
3.1.2	Beschreibung der Testkohorte	44
3.2	Antikörperergebnisse	48
3.3	Kognitive Leistungsfähigkeit	52
3.3.1	Objektive kognitive Defizite (OKD).....	52
3.3.1.1	Domänendefizite	53
3.3.1.2	Testdefizite	57
3.3.1.3	Einzelergebnisse Untertests.....	58
3.3.1.4	z-Transformation	61
3.3.2	Subjektive kognitive Defizite (SKD).....	63
3.3.3	Zusammenhang zwischen patientenspezifischen Merkmalen und kognitiver Leistungsfähigkeit.....	64
3.3.3.1	Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität und objektiv kognitiven Defizite (OKD)	64
3.3.3.2	Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität und subjektiv kognitiven Defiziten (SKD).....	64

3.3.4	Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischen Merkmalen und kognitiver Leistungsfähigkeit (OKD und SKD)	65
3.4	Ergebnisse der neurologischen Untersuchung	65
4	Diskussion	67
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	67
4.2	Antikörperergebnisse	68
4.2.1	Methodik der Antikörpertestung	68
4.2.2	Prävalenz antineuronaler Antikörper	70
4.3	Tumor-assoziierte kognitive Defizite (CRCI)	73
4.3.1	Neuropsychologische Testung – Erhebung von OKD und SKD	73
4.3.2	Objektive kognitive Defizite (OKD)	75
4.3.3	Subjektive kognitive Defizite (SKD)	76
4.3.4	Assoziation kognitiver Defizite und antineuronaler Antikörper	77
4.3.5	Assoziation von kognitiven Defiziten (SKD und OKD) mit patienten- und krankheitsspezifischen Merkmalen	80
4.4	Neurologische Untersuchung	81
4.5	Zusammenfassung der Hauptaussagen dieser Arbeit und Beantwortung der Forschungsfragen	81
4.6	Limitationen und Ausblick	82
5	Literaturverzeichnis	85
6	Anhang	96
7	Eidesstattliche Versicherung	101
8	Lebenslauf	102
9	Danksagung	103
10	Bescheinigung Statistik	104

Abkürzungsverzeichnis

AkG+	Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv
AkG-	Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ
AICAbs	engl.: anti-intracellular antibodies/Antibodies against intracellular antigens, deutsch: Antikörper gegen intrazelluläre Antigene
ALL	akut lymphatische Leukämie
AML	akut myeloische Leukämie
ANSAbs	engl.: anti-neuronal surface antibodies/Antibodies against extraceullular antigens, deutsch: Oberflächenantikörper/extrazelluläre Antikörper
BDI-FS	Becks Depression Inventory - Fast Screen (Fragebogen)
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CRCI	engl.: cancer-related cognitive impairment, deutsch: tumor-assozierte kognitive Einschränkung
CSF	engl.: Cerebrospinal fluid, deutsch: Liquor
DLBCL	engl.: diffuse large B-cell lymphoma, deutsch: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance status
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (Fragebogen), deutsch: FACIT-Erschöpfung
HL	Hodgkin-Lymphom
IIF(T)	Indirekte(r) Immunfluoreszenz(-test)
IQA	Interquartilsabstand
LPS	Leistungsprüfsystem, Untertest 3
MAC-S	Memory Assessment Self Rating Scale
MWT-A	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-A
MW/MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OKD	Objektive(s) kognitive(s) Defizit(e)
2x1,5 SD	OKD-Definition: mindestens 2 Tests 1,5 SD unterhalb der Norm
1x2 SD	OKD-Definition: mindestens 1 Test 2 SD unterhalb der Norm
PNS	Paraneoplastisch neurologische(s) Syndrom(e)

PR	Prozentrang/Prozentränge
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
SKD	Subjektive(s) kognitive(s) Defizit(e)
SD	Standardabweichung
SF-12	Short-Form-12 (Fragebogen)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLMT	Verbaler Lern- und Merkttest
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studiendesign und Patientenrekrutierung.....	29
Abb. 2: Prävalenz antineuronaler Antikörper in der Gesamtkohorte (n=170)	50
Abb. 3: Objektive kognitive Defizite.....	53
Abb. 4: Domänendefizite Definition (1,5 SD oder 2 SD)	55
Abb. 5: Domänendefizite (Definition 1,5 SD)	56
Abb. 6: Domänendefizite (Definition 2 SD)	57
Abb. 7: z-Transformation.....	62
Abb. 8 Subjektive kognitive Defizite	63

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ann-Arbor-Stadien	17
Tab. 2: Klassische paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS)	19
Tab. 3: Übersicht zu antineuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs)	22
Tab. 4: Übersicht zu antineuronalen Antikörpern gegen extrazelluläre Antigene/Oberflächenantigene (ANSAbs)	23
Tab. 5: Neuropsychologische Tests sowie Untertests mit Aufgabenstellung, Ziel, erhobenen Parametern und untersuchte Fähigkeiten	34
Tab. 6: Beurteilung der Ergebnisse der Fragebögen	38
Tab. 7: Demografie: Gesamtkohorte, Leukämie-, Lymphompatienten und Testkohorte	43
Tab. 8: Demografie: Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt	45
Tab. 9: Therapieformen der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt	46
Tab. 10: Vorerkrankungen der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt	47
Tab. 11: Gesundheitszustand und Lebensqualität der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt	48
Tab. 12: Häufigkeiten antineuronaler Antikörper in der Gesamt- und Testkohorte	51
Tab. 13: Übersicht der Antikörpertiter für die Gesamtkohorte (n=170) und die Testkohorte (n=35)	52
Tab. 14: Domänendefizite der Testkohorte (n=35), Anzahl und relative Häufigkeiten	54
Tab. 15: Testdefizite, Anzahl der Defizite pro Untertest	58
Tab. 16: Ergebnisse der einzelnen Untertests (Rohwerte)	60
Tab. 17: Ergebnisse der einzelnen Untertests (normierte Werte: Prozenträge, C- und T-Werte)	61
Tab. 18: Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, Testkohorte und getrennt nach AkG-Status	66

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Anamneseerhebungsbogen.....	96
Anhang 2: Erhebungsbogen zur neuropsychologischen Testung, Seite 1	97
Anhang 3: Erhebungsbogen zur neuropsychologischen Testung, Seite 2	98
Anhang 4: Erhebungsbogen der neurologischen Untersuchung, Seite 1	99
Anhang 5: Erhebungsbogen der neurologischen Untersuchung, Seite 2	100

0 Kurzzusammenfassung

0.1 Abstrakt

Hintergrund:

Tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (Cancer-related cognitive impairment, CRCI) sind ein häufiges Problem Krebsüberlebender. Während für solide Tumorerkrankungen eine große Anzahl an Studien zu CRCI existieren, gibt es nur vereinzelt Arbeiten zu CRCI bei hämatologischen Neoplasien an erwachsenen Patientenkohorten. Die Genese von CRCI ist wahrscheinlich multifaktoriell und Gegenstand aktueller Forschung. Kürzlich konnte bei Melanom Patienten ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und antineuronalen Antikörpern gezeigt werden. Antineuronale Antikörper wurden initial bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS) beschrieben, können jedoch auch bei Tumorpatienten ohne bisher definierte PNS nachgewiesen werden. Es ist allerdings unklar, inwieweit eine Assoziation von antineuronalen Antikörpern und CRCI auch bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien besteht.

Forschungsfragen:

- (I) Wie hoch ist die Seroprävalenz antineuronaler Antikörper bei hämatologischen Neoplasien?
- (II) Ist die CRCI-Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien vergleichbar mit der bei soliden Tumoren?
- (III) Sind antineuronale Antikörper bei hämatologischen Neoplasien mit CRCI oder neurologischen Symptomen assoziiert?

Methodik:

Die durchgeführte monozentrische Querschnittstudie untersuchte die Seroprävalenz antineuronaler Antikörper von 170 Lymphom- und Leukämiepatienten (Gesamtkohorte) an einer Universitätsklinik. Zur Bestimmung des Antikörperstatus wurden indirekte Immunfluoreszenz-Verfahren (Einsatz von BIOCHIP-Mosaiken mit neuronalen Gewebeschnitten sowie transfizierten HEK293-Zellen) und Immunblots verwendet. 35 Patienten (Testkohorte) erhielten zusätzlich eine umfangreiche neuropsychologische und neurologische Testung.

Ergebnisse:

Die Prävalenz antineuronaler Antikörper lag in der Gesamtkohorte bei 17,1% (29/170). Bei 12,4% aller Patienten (21/170) konnte ein spezifischer Antikörper identifiziert werden (Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs): 5,3% (9/170) und Oberflächenantikörper (ANSAbs): 7,1% (12/170)), bei 4,7% (8/170) fand sich eine positive Gewebeanfärbung. Die Prävalenz objektiver kognitiver Defizite betrug 74,3% (26/35). Demgegenüber gaben nur 38,2% (13/34) der Patienten subjektive kognitive Veränderungen an. Ein auffälliger neurologischer Untersuchungsbefund konnte bei 17 der 35 Patienten erhoben werden (48,6%). Bei keinem der Patienten bestand ein PNS. Eine Assoziation zwischen dem Antikörperstatus und kognitiven Defiziten sowie dem neurologischen Untersuchungsbefund zeigte sich in den aktuellen Untersuchungen nicht.

Schlussfolgerung:

Antineuronale Antikörper können auch bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ohne PNS nachgewiesen werden. Kognitive Defizite sind ein häufiges Phänomen in dieser Patientenkohorte. Ein für andere Tumorkohorten beschriebener Zusammenhang zwischen antineuronalen Antikörpern und kognitiven Defizite ließ sich - auch aufgrund der geringen Stichprobengröße - in den aktuellen Analysen nicht nachweisen.

0.2 Abstract

Background:

Cancer-related cognitive impairment (CRCI) is a common issue for cancer survivors. Although studied intensively in solid tumors, research in hematological malignancies, in especially adult patients, is limited. Moreover, the pathophysiology of CRCI remains poorly understood and is subject of ongoing research. Recent studies revealed an association between cognitive deficits and antineuronal antibodies in melanoma patients. These antineuronal antibodies discovered and investigated in context of paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are also found in patients without PNS. However, it remains currently unclear whether the association between neuronal autoantibodies and cognitive impairment also exists in patients with hematological malignancies.

Research questions:

- (I) What is the seroprevalence of antineuronal antibodies in hematological malignancies?
- (II) Is the prevalence of CRCI in adult patients with hematological malignancies similar to solid tumors?
- (III) Is there an association between CRCI or neurological symptoms and antineuronal antibodies in hematological malignancies?

Methods:

This cross-sectional study investigated the seroprevalence of antineuronal antibodies of 170 patients (total cohort) with hematological malignancies in a university hospital. Antibody detection was performed by indirect immunofluorescence, applying BIOCHIP-mosaics with cryosections of brain tissue as well as a battery of transfected HEK293-cells expressing recombinant target antigen, and immunoblots. A subset of patients (test cohort) was examined neuropsychologically and neurologically.

Results:

The seroprevalence of antineuronal antibodies in hematological malignancies was 17,1% (29/170). Antibodies were detected in 12,4% (21/170; AICAbs: 5,3% (9/170) and ANSABs: 7,1% (12/170)), and in 4,7% (8/170) a positive tissue-staining was observed. Overall objective cognitive impairment was observed in 26/35 (74,3%)

neuropsychological tested patients. Only 38,2% (13/34) of these patients complained of cognitive changes. Neurological examination was abnormal in 48,6% (17/35) of patients without signs of a PNS. Antineuronal antibodies were not associated with cognitive impairment or neurological examination.

Conclusion:

Antineuronal antibodies were detected in all considered hematological malignancies. Cognitive impairment is a common issue in patients with hematological malignancies. The present analysis did not confirm an association between cognitive impairment and antineuronal antibodies in contrast to previous studies in other tumor entities, likely also due to the small sample size.

1 Einleitung

1.1 Tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (CRCI) bei Überlebenden hämatologischer Neoplasien

Krebserkrankungen und die mit ihnen assoziierten Folgeerscheinungen, insbesondere auch kognitiver Art, nehmen zu. Krebserkrankungen werden heute früher diagnostiziert, zugleich steigen Überlebensraten dank Fortschritten in der Therapie an und demnach verbessert sich die Prognose zusehends. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland rund 492.000 Menschen an Krebs. (1) Für die Subgruppe der hämatologischen Krebserkrankungen bedeutet das, dass 2016 8,1% bei den Frauen (n=18.610) und 9% bei den Männern (n=23.070) anteilig an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland auf hämatologische Neoplasien (Leukämien und Lymphome) entfielen. Damit nahmen die absoluten Zahlen für hämatologische Krebsneuerkrankungen zu, während die 10-Jahres Überlebensrate 2016 auf 31% bis 84% anstieg, je nach Geschlecht und Unterform der Erkrankungen. Bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen betragen diese sogar 64% bis 84%. (1).

Diese Ergebnisse aus Deutschland verdeutlichen, dass die Zahl der Überlebenden relevant zunimmt. Die allgemeine Aufmerksamkeit richtet sich daher zunehmend auf die „Krebsüberlebenden“ (engl. „cancer survivors“).

Seit Mitte der 1970er Jahre erstmals beschriebene neuere Forschungsschwerpunkte der „Cancer survivors“ sind die tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (engl. cancer-related cognitive impairments, kurz CRCI) (2).

Diese Arbeit untersucht CRCI bei Patienten mit systemischen Tumorerkrankungen, im Speziellen mit hämatologischen Neoplasien (Leukämien und Lymphomen). Sie soll einen Beitrag zur Bedeutung von CRCI bei hämatologischen Neoplasien leisten und untersucht aus einer Reihe möglicher Ursachen bzw. Risikofaktoren speziell die Frage einer Assoziation antineuronaler Antikörper mit CRCI.

1.2 Hämatologische Krebserkrankungen: Leukämien und Lymphome

Im folgenden Abschnitt werden die beiden Tumorerkrankungen, die in dieser Arbeit betrachtet werden, detaillierter beschrieben. Der Fokus liegt hierbei auf den Lymphomerkrankungen, da sie den Schwerpunkt der Arbeit bilden.

Leukämien und Lymphome sind maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Beide Erkrankungen haben einen überlappenden Charakter und werden nach neuen Klassifikationen der WHO (2016) gemeinsam zu hämatologischen Neoplasien gezählt. (3, 4)

Leukämien sind maligne Erkrankungen bei denen Vorläufer-Zellen der Hämatopoese entarten und am Ort ihrer Entstehung, dem Knochenmark proliferieren. Hierbei kann sowohl die myeloische als auch die lymphatische Zellreihe betroffen sein, wonach myeloische und lymphatische Leukämien unterschieden werden. Die lymphatischen Leukämien betreffen ähnlich wie Lymphome die Lymphozytopoese. Sie sind demnach biologisch eng verwandt und werden im Gegensatz zu ICD-10 nach WHO gemeinsam klassifiziert (akut lymphatische/lymphoblastische Leukämie/Lymphoblastisches Lymphom kurz ALL/LBL oder chronisch lymphatische Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom kurz CLL/SLL) (4). Neben der Einteilung nach den Zellreihen erfolgt die Unterscheidung nach dem Krankheitsverlauf in akute und chronische Formen. Die vier häufigsten Formen sind die akut myeloische Leukämie (AML), die akut lymphatische Leukämie (ALL), die chronisch myeloische Leukämie (CML) und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (1). (5)

Die Heterogenität der beschriebenen Unterformen spiegelt sich auch in deren Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie wider. Kurz zusammengefasst werden zur Diagnosesicherung die in einer Knochenmarksbiopsie oder aus dem peripheren Blut gewonnenen Zellklone nach ihrer Zelllinie, dem Reifezustand und anderen genetischen Zellmerkmalen typisiert. Somit erfolgt die Zuordnung zu einer der oben genannten Unterformen. Die Therapie richtet sich sowohl nach der Klassifizierung der unterschiedlichen Unterformen als auch nach interindividuellen Merkmalen der Erkrankung (z.B. zyto- und molekulargenetische Merkmale). Sie umfasst symptomatische Maßnahmen (z.B. Blutzellersatz mittels Transfusionen oder Zellreduktion bei Zellzytosen), Chemotherapeutika, Antikörper gegen spezifische

Strukturen entarteter Zellen, Bestrahlung großer Zellansammlungen und der Austausch kranker Knochenmarkzellen (Stammzelltherapie). (5-9)

Lymphome sind maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems. Zellen des lymphatischen Systems durchlaufen verschiedene Reifestadien (Lymphozytopoese). Entartungen können in jedem Reifungsschritt auftreten und dementsprechend das zentrale lymphatische System (Knochenmark als Ort der Hämatopoese oder Thymus als Ort der Immunzellreifung) bei Entartung in einem frühen Reifungsstadium oder das periphere lymphatische System (z.B. Lymphknoten) bei Entartung zu einem späteren Zeitpunkt der Reifung betreffen. Zu unterscheiden sind dabei die betroffenen Zellreihen, die B-Zell- und die T-Zellreihe. Entartungen können in beiden Zellreihen auftreten. Neben diesen genannten Unterscheidungen gibt es die historisch gewachsene Einteilung in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). HL sind überwiegend B-Zell-Lymphome, die durch einen geringen Teil an malignen Zellen (Reed-Sternberg-Zellen) und zahlreichen reaktiven Zellen (Bystander Zellen) charakterisiert sind.

Alle anderen Lymphome sind unter dem Begriff der NHL zusammengefasst, nach Malignität (indolent/niedrigmaligne, aggressiv/hochmaligne) und zugehöriger Zellreihe (B-Zell- und T-Zell-Lymphome) eingeteilt. Niedrigmaligne B-Zell-Lymphome sind z.B. das Follikuläre Lymphom (FL) oder das Mantelzelllymphom (ML). Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) hingegen gehört beispielsweise zu den aggressiven Lymphomen. Ähnlich wie die Leukämien sind es systemische Erkrankungen, die aufgrund dieses Charakters mit Allgemeinsymptomen bzw. „B-Symptomatik“ (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) einhergehen können. Auch Lymphknotenschwellungen oder Organomegalie (Splenomegalie) sind typische Krankheitszeichen. Wenn das Knochenmark betroffen ist, können Symptome durch Verdrängung der normalen Hämatopoese auftreten (Anämie, Blutungen, Infekte). Die Ausbreitung der Erkrankung (HL und ein Großteil der NHL) wird nach Ann-Arbor-Stadien eingeteilt (siehe Tab. 1). Diagnostischer Goldstandard ist die histologische Gewinnung und Typisierung der entarteten Zellen. Die Therapie richtet sich nach der Unterform. Die zentralen Pfeiler sind eine systemische Chemotherapie (oft inkl. integrierter Antikörpertherapie) und Bestrahlung von Tumorarealen. Die

Stammzelltransplantation kommt vor allem in der Rezidivtherapie, bei einigen Unterformen auch schon in der Primärtherapie, zur Anwendung. (1, 10-13)

Tab. 1: Ann-Arbor-Stadien

Ann-Arbor-Stadium	Befallene Regionen
Stadium I	Befall in einer Lymphknotenregion <i>oder</i> Vorliegen eines einzigen lokalisierten Befalls außerhalb des lymphatischen Systems (I, E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells <i>oder</i> lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe*
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome** vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome** vor

Erklärungen: *Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer'scher Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques. **B-Symptome: nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C; nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche) und/oder nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

Diese Abbildung wurde übernommen aus den Leitlinien zu Hodgkin-Lymphomen, veröffentlicht auf Onkopedia (10).

1.2.1 Neurologische Symptome hämatologischer Neoplasien

Leukämien und Lymphome sind systemische Erkrankungen und können sich auch am zentralen und peripheren Nervensystem manifestieren. Es existieren direkte und indirekte Schädigungsmechanismen mit Auswirkung auf das Nervensystem (14, 15). Zu den letztgenannten zählen u.a. paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) (14, 15). Eine genauere Betrachtung dieser neurologischen Syndrome ist für die Arbeit von Bedeutung, da PNS einerseits mit dem Auftreten antineuronaler Antikörper assoziiert sind und sich einige PNS andererseits mit kognitiven Defiziten präsentieren. PNS sind seltene, tumor-assoziierte, immunvermittelte neurologische Syndrome, die nicht durch direkte Effekte der malignen Grunderkrankung verursacht werden (16-18). Symptomatisch zeigt sich hier, abhängig von den betroffenen Ebenen des Nervensystems, ein breitgefächertes Bild. Es können sowohl das zentrale, periphere

oder autonome Nervensystem als auch die neuromuskuläre Endplatte oder der Muskel selbst betroffen sein (18, 19).

Grundlegend werden klassische von nicht-klassischen neurologischen Syndromen unterschieden. Die klassischen PNS sind im Vergleich zu den nicht-klassischen Syndromen häufiger mit zugrunde liegenden Tumorerkrankungen assoziiert. Die nicht-klassischen neurologischen Syndrome treten auch unabhängig von Tumorerkrankungen auf. Definiert wird ein PNS über das neurologische Syndrom (klassisch vs. nicht-klassisch), das Vorhandensein einer zum jeweiligen neurologischen Syndrom passenden Tumorerkrankung sowie ggf. assoziierter onkoneuronaler Antikörper (20). Aus der Kombination dieser drei Kriterien kann eine Aussage über die Diagnosesicherheit eines PNS getroffen werden (sicheres PNS vs. mögliches PNS). Die klassischen PNS sind die Enzephalomyelitis, die limbische Enzephalitis, die subakute zerebelläre Degeneration, das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, die subakute sensorische Neuropathie, die chronisch gastrointestinale Pseudoobstruktion, das Lambert-Eaton Myasthenie Syndrom und die Dermatomyositis. (20) Eine Übersicht der der klassischen PNS inkl. der charakteristischen klinischen Symptome findet sich Tabelle 2. Generell ist die Prävalenz der PNS mit weniger als 1% unter Patienten mit Tumorerkrankungen gering (21).

Ursächlich für PNS sind autoimmune Mechanismen. Die Tumorzellen exprimieren körpereigene und u.a. neuronale, eigentlich immunprivilegierte Antigene (onkoneuronale Antigene). Als Reaktion auf die Antigenpräsentation kann es zu einer Immunantwort kommen, die in der Bildung antineuronaler Autoantikörper resultiert. Es wird angenommen, dass diese Antikörper einerseits den Tumor selbst bekämpfen und somit das Tumorwachstum begrenzen, andererseits aber auch an der Schädigung der Nervenzellen beteiligt sind. (19, 22, 23) Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mit PNS können diese hochspezifischen Autoantikörper nachgewiesen werden (19). Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick zu antineuronalen Antikörpern. Auf ihre Bedeutung im Rahmen dieser Arbeit wird in Kapitel 1.5. eingegangen.

Tab. 2: Klassische paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS)

PNS	Symptome
Syndrome des zentralen Nervensystems	
Enzephalomyelitis:	Symptome abhängig von betroffenen Bereichen des Gehirns und/oder Rückenmarks (24)
Limische Enzephalitis (LE)	Subakute Verwirrheitszustände mit Anfällen, Gedächtnisstörungen und affektiven Symptomen (emotionale Labilität mit depressiver Verstimmung, Angst, Persönlichkeitsveränderungen, Halluzinationen usw.) (24)
Subakute zerebelläre Degeneration (PCD)	Zerebellare Ataxie des Rumpfs und der Extremitäten, zerebellare Okulomotorikstörung (Bsp. Nystagmus), Dysarthrie (24)
Opsoklonus-Myoklonus	Irreguläre, chaotische, hochamplitudige, unwillkürliche Augenbewegungen (Dacing-Eye-Syndrom), generalisierte Myoklonien (24, 25)
Syndrome des peripheren Nervensystems	
Subakute sensorische Neuropathie (SN)	Distal, asymmetrische Dysästhesien (schmerzhafte Dysästhesien, mechanische Hyperalgesien, Palhypästhesie usw.), sensorische Ataxie (26)
Chronisch gastrointestinale Pseudoobstruktion	Meteorismus, chronische Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhöen, chronische Obstruktion bis zur akuten Ileussyptomatik (27)
Syndrome der neuromuskulären Endplatte und des Muskels	
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	Schwäche und vermehrte Ermüdbarkeit v.a. der proximalen Extremitätenmuskulatur mit Phänomen der Habituation, Myalgien, Parästhesien (24)
Dermatomyositis/Polymyositis (DM/PM)	Symmetrisch, progrediente, meist proximale Paresen bei erhaltender Sensibilität und auslösbaren Reflexen, Myalgien, Arthralgien, mit oder ohne Hauterscheinungen (28)

Legende: Einteilung der PNS nach Graus et al. 2004 (20)

1.3 Antineuronale Antikörper

Generell sind antineuronale Antikörper in die Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (engl. antibodies against intracellular antigens, kurz AICAbs) und in die gegen extrazelluläre Antigene (engl. antibodies against extracellular antigens, kurz ANSAbs), auch Oberflächenantikörper genannt, zu unterscheiden. Eine Auflistung der in dieser Arbeit untersuchten Antikörper mit Zielstruktur (Antigen), dessen Funktion und assoziierter neurologischer Symptome findet sich in den Tabellen 3 und 4.

1.3.1 Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs)

Zu den AICAbs gehören die onkoneuronalen Antikörper. Diese sind gut charakterisierte, paraneoplastische Antikörper, die sich gegen intrazelluläre, bzw. im Speziellen gegen nukleäre oder zytoplasmatische, Antigene richten. Da sich diese Zielstrukturen im Inneren der Zelle befinden, sind sie für die Antikörper nicht unmittelbar zugänglich. Relevante Wirkungen entfalten sie demnach nicht über direkte Mechanismen an Zielstrukturen, sondern über T-zell-vermittelte Immunreaktionen (29). Studien zeigten, dass ihr Auftreten stark mit einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung assoziiert ist (Bsp.: Anti-Hu-Antikörper und kleinzelliges Lungenkarzinom) (29, 30). Daher erfolgte auch die Bezeichnung als onkoneuronale Antikörper. Sie treten mit einer Prävalenz von 0 bis 16% bei verschiedenen Tumorerkrankungen auf (20, 31-33). Die Identifikation solcher Antikörper stützt die Diagnose eines PNS bzw. kann die Ursache neurologischer Symptome erklären und im Rahmen dessen zur Früherkennung von Krebserkrankungen beitragen. (19, 20) Die mit diesen Antikörpern assoziierten neurologischen Symptome sprechen nur gering auf eine Therapie (Tumorthherapie oder Immuntherapie) an. Pathophysiologisch liegt dieser Beobachtung wahrscheinlich eine irreversible Schädigung mit neuronalem Zelltod zugrunde. (29)

Zur Gruppe der AICAbs gehören auch die Antikörper gegen intrazellulär synaptische Antigene. Die Zielstrukturen befinden sich primär intrazellulär, können aber durch neuronale Transmissionsprozesse an Synapsen nach extrazellulär gelangen. Schädigungsmechanismen sind deshalb sowohl wie oben beschrieben T-zell-vermittelt als auch direkt Antikörper-vermittelt durch Wirkung an den jeweiligen nach extrazellulär gelangten Zielstrukturen. (29)

1.3.2 Oberflächenantikörper (ANSAbs)

ANSAbs sind antineuronale Antikörper, deren Zielantigene extrazelluläre bzw. membrangebundene Strukturen darstellen. Diese Zielstrukturen sind für die Antikörper direkt zugänglich. Ihre Entdeckung liegt erst einige Jahre zurück (Bsp.: Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antikörper (Anti-NMDAR-Antikörper) 2007 (34) oder Anti-metabotroper-Glutamatrezeptor-5-Antikörper (Anti-mGluR5/GMR5) 2011 (35)) (29). Ihre Assoziation zu Tumorerkrankungen ist weniger stark (20, 36). Tumorassoziiert

oder idiopathisch können sie autoimmune Entzündungsreaktionen in Form von Autoimmunenzephalitiden verursachen. Beispiele sind die NMDAR-Enzephalitis (37) oder die mGluR5-assoziierte limbische Enzephalitis (bei HL-Patienten als Ophelia Syndrom beschrieben) (35, 38). Diese Autoimmunenzephalitiden können mit milden bis schweren kognitiven Defiziten einhergehen. Antineuronale Antikörper beeinflussen hierbei die neuronale Transmission u.a. in Strukturen, die für kognitive Prozesse entscheidend sind (z.B. das limbische System). (35, 37, 39, 40) Die ausgelösten Störungen sind häufiger reversibel und dementsprechend prognostisch günstiger als der durch AICA-b-verursachte T-zell-vermittelte neuronale Zelluntergang (29). Die Therapie des Tumors und immunmodulierende Behandlungen wie Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline oder Plasmapherese erzielen bei vielen Patienten gute Erfolge (41-43).

Tab. 3: Übersicht zu antineuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs)

Antikörper	Antigen	Neurales Vorkommen und Funktion des Antigens	Angewendete Nachweismethode	Assoziierte klinische Beschwerden/Syndrom	Quelle
<u>Anti-Hu (ANNA-1)</u>	Hu (Hu-Proteine: HuD, HuC, HuB)	Zellkern und Zytoplasma von Neuronen (ZNS und PNS), beteiligt an RNA Verarbeitung und Differenzierung der Neurone	Gewebeanfärbung, Immunblot	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, Zerebellares Syndrom, Sensorische Neuropathie, autonome Neuropathie, Pseudoobstruktion, Opsoklonus-Myoklonus	(44)
<u>Anti-Ma2</u>	Ma2 (Ma2/PNMA2)	Neuronale Nukleoli, Funktion unbekannt	Gewebeanfärbung, Immunblot	Limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, Zerebellares Syndrom, Polyneuropathie	(44)
<u>Anti-Ri (ANNA-2)</u>	Ri oder NOVA (Nova-1 und Nova 2)	Zellkern und Zytoplasma von Neuronen (nur im ZNS) inkl. Neuronen der Retina, Regulation des alternativen Spleißens der neuronalen RNA	Gewebeanfärbung, Immunblot	Opsoklonus-Myoklonus, Hirnstammenzephalitis, Zerebellares Syndrom	(44)
<u>Anti-Yo (Anti-PCA-1)</u>	Yo (Purkinjezell-Antigen 1)	Zytoplasma von zerebellaren Purkinjezellen und großen Hirnstammneuronen, wahrscheinlich als Transkriptionsfaktor fungierend	Gewebeanfärbung, Immunblot	Zerebellares Syndrom, Hirnstammenzephalitis	(44)
<u>Anti-CRMP5 (Anti-CV2)</u>	CV2 (CRMP5, Collapsin response mediator protein 5)	Zytoplasma von Oligodendrozyten, beteiligt am Wachstum der Neuriten und der Neurogenese	Gewebeanfärbung, Immunblot	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Chorea, Zerebellares Syndrom, sensorische/sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie, Optikusneuritis, Hirnstammenzephalitis	(44)
<u>Anti-Amphiphysin*</u>	Amphiphysin	ZNS-Neuropil, zytosolisch vorkommendes präsynaptisches Vesikel-assoziiertes Protein, beteiligt an Clathrin-assoziiierter Vesikel-Endozytose an Synapsen	Gewebeanfärbung, Immunblot	Stiff-Person-Syndrom, Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, sensorische/sensomotorische Neuropathie	(44)
<u>Anti-DNER (Anti-Tr)</u>	DNER/Tr	zerebellare Purkinjezellen (Somata und Dendriten), Ligand von NOTCH1, somit beteiligt am NOTCH-Signalweg und Neuroglia-Interaktion während der Astrozytogenese	Gewebeanfärbung, Immunblot, HEK293-Zellen	Zerebellares Syndrom	(29, 44)
<u>AntiGAD65*/Anti-GAD67</u>	GAD65/GAD67 (Glutaminsäuredecarboxylase)	GABA-Neurone, präsynaptisches Vesikel-assoziiertes Protein, beteiligt an der Bildung von GABA	Gewebeanfärbung, Immunblot, HEK293-Zellen	Stiff-Person-Syndrom, Zerebellares Syndrom, limbische Enzephalitis, Epilepsie	(44, 45)
<u>Anti-Recoverin</u>	Recoverin	Retina (Fotorezeptoren: Zapfen), Beteiligung an der Regulation der Fototransduktionskaskade	Gewebeanfärbung, Immunblot	Tumor-assoziierte Retinopathie	(44)
<u>Anti-SOX1 (AGNA, Anti-Gliazell-Nuklei Antikörper)</u>	SOX1 (Sry-like high mobility group box protein 1)	Zellkern von Bergmann Gliazellen (in zerebellarer Purkinjezellschicht, Transkriptionsfaktor (Beteiligung an Neurogenese))	Gewebeanfärbung, Immunblot	Lambert-Eaton-Myasthenie Syndrome, sensorische/sensomotorische Neuropathie, Zerebellares Syndrom	(44)
<u>Anti-Zic4</u>	Zic4 (Zink-Finger-Protein 4)	Zellkern von zerebellaren Granularzellen beteiligt an Neurogenese (v.a. zerebellar)	Gewebeanfärbung, Immunblot	Zerebellares Syndrom	(44)
<u>Anti-ARHGAP26</u>	ARHGAP26 (Rho-GTPase-aktivierendes Protein)	Zytoplasma von zerebellaren Purkinjezellen (Somata, Dendriten und Axone), Zellkern von zerebellaren Granularzellen, steuert Clathrin-assoziierte Endozytose	Gewebeanfärbung, Immunblot	Zerebellares Syndrom (Ataxie), Kognitive Einschränkungen	(44, 46, 47)
<u>Anti-Homer 3</u>	Homer3	An Rezeptor gebunden (mGluR1-Rezeptor), in dendritischen Fortsätzen der Purkinje-Zellen, beteiligt an postsynaptischer Calciumantwort (nach mGluR1-Stimulation)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Zerebellares Syndrom (zerebellare Ataxie),	(48)
<u>Anti-ITPR1</u>	ITPR1 (inositol-1,4,5-Triphosphat Rezeptor Typ 1)	Liganden gesteuerter Calciumkanal in Purkinjezellen des Kleinhirns und neuronalen Zellen des Hippocampus, auch im PNS, Kopplung über Homer 3 an mGluR1	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Kleinhirn-Ataxie, periphere Neuropathie	(45)
<u>Anti-CARPVIII</u>	CARPVIII (Carbonhydraseprotein VIII)	Purkinjezellen, Beteiligung an der Entwicklung und Reifung von Purkinjezellen, Bindung an ITPR1	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Kleinhirndegeneration	(45)
<u>Anti-Neurochondrin</u>	Neurochondrin	In Neuronen des Kleinhirns, der Amygdala und des Hippocampus (somato-dendritische Verteilung), Interaktion mit metabotropen Glutamatrezeptoren und darüber Beteiligung an der synaptischen Plastizität des Kleinhirns und des Hippocampus	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Kleinhirn-Degeneration	(45)

Tab. 4: Übersicht zu antineuronalen Antikörpern gegen extrazelluläre Antigene/Oberflächenantigene (ANSAbs)

Antikörper	Antigen	Neuronales Vorkommen und Funktion des Antigens	Angewendete Nachweismethode	Assoziierte klinische Beschwerden/Syndrom	Quelle
Anti-NMDAR (IgM, IgA, IgG)	NMDAR (N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor, Subunit NR1)	Gesamtes ZNS, vorwiegend Hippocampus (Molekularschicht, Granularzellen), glutamaterger inotroper Neurotransmitter-Rezeptor (erregend), beteiligt an synaptischer Transmission und neuronaler Plastizität (Lernen und Gedächtnis)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Anti-NMDAR-Enzephalitis	(44)
Anti-GABAR	GABAR (Gamma-Amino-Buttersäure Typ a und B, Rezeptorsubunit A1 und B3 sowie B1 und B2)	Gesamtes ZNS, vorwiegend Hippocampus, Thalamus und Zerebellum, gabaerger metabotroper Neurotransmitter-Rezeptor (hemmend), beteiligt an synaptischer Transmission und synaptischer Plastizität (Lernen und Gedächtnis)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Limbische Enzephalitis, Psychose	(44)
Anti-AMPA	AMPA (Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazolepropionsäure-Rezeptor (GluR1 und GluR2))	Gesamtes ZNS, vorwiegend Hippocampus, Zerebellum, zerebellarer Kortex und Basalganglien, glutamaterger inotroper Neurotransmitter-Rezeptor (erregend), beteiligt an synaptischer Transmission und neuronaler Plastizität (Lernen und Gedächtnis)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Limbische Enzephalitis	(44)
Anti-AQP4 (Anti-NMO-Ig)	AQP4 (Aquaporin 4)	Astrozyten im Gehirn, Rückenmark und Optikus, Pia Mater und Ependymzellen, ZNS-Wasser-Kanal zur Regulation des Wasserhaushaltes im ZNS	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Neuromyelitis optica (NMO), NMO-Spektrumserkrankung	(44)
Anti-LGLI1	LGL1 (Leukin-reich-Glioma-inaktivierendes Protein 1)	Neuronenzellkörper (gesamtes ZNS), gering auch im Neuropil, Bestandteil transsynaptischer komplexe, beteiligt an der Regulation präsynaptischer Kaliumkanäle und postsynaptischer AMPA-Rezeptoren	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Limbische Enzephalitis, Hyponatriämie, Myoklonien, Morvan Syndrom	(44, 45)
Anti-CASPR2	CASPR2 (Contactin-assoziiertes Protein 2)	Gesamtes ZNS, im Neuropil, juxtapanodale und schwach in Neuronenzellkörpern, Zelladhäsionsmolekül, reguliert juxtapanodale Kaliumkanäle	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Morvan Syndrom, Neuromyotomie, limbische Enzephalitis	(44)
Anti-GluRD2	GluRD2 (Glutamatrezeptor-Delta 2)	In Synapsen, Synapsen-Ausbildung	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Enzephalitis, transversale Myelitis	(45)
Anti-MOG	MOG (Myelin-oligodendrozyten-Glykoprotein)	Oligodendrozyten (in Zytoplasmamembranen und in äußerer Myelinschicht), Zelladhäsion, beteiligt an Myelinisierung und strukturelle Integrität der Myelinscheiden	HEK293-Zellen	ADEM (Akute disseminierte Enzephalomyelitis), multiple Sklerose, CIS (klinisch isoliertes Syndrom), Neuromyelitis optica (NMO), NMO-Spektrumserkrankung	(44)
Anti DPPX (Anti-DPPX6)	DPPX (Dipeptylpeptidase-ähnliches Protein 6)	Zerebellum (Granula- und Molekularzellschicht), Hippocampus, regulatorische Einheit des spannungsabhängigen Kaliumkanals (Kv4.2)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Enzephalitis mit Hyperexzitabilität	(44)
Anti-IgLON5	IgLON5	Zelladhäsionsprotein der Ig-Superfamilie, Funktion ist bislang unbekannt	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Paraspmie, Tauopathie	(45)
Anti-Flotillin	Flotillin	Im gesamten Gehirn und optischer Nerv, Wachstum und -Regeration geschädigter Axone retinaler Gliazellen, Beteiligung an der Endozytose, Signaltransduktion und Prezessierung des Amyloidvorläuferproteins in Neuronen	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Optikusneuritis, Multiple Sklerose	(45)
Anti-GMR1	GMR1 (metabotroper Glutamatrezeptor 1)	Dendriten der Purkinje Zellen, olfaktorischer Bulbus, G-Protein-gekoppelter Rezeptor zur synaptischen Transmission und Plastizität (Lernen und Gedächtnis)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Zerebellares Syndrom	(44)
Anti-GMR5 (Anti mGluR5)	GMR5 (metabotroper Glutamatrezeptor 5)	Hippocampus, Subiculum, zerebraler Kortex, olfaktorische bulbus, Amygdala, Basalganglien, G-Protein-gekoppelter Rezeptor zur synaptischen Transmission und Plastizität (Lernen und Gedächtnis)	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Limbische Enzephalitis (Ophelia Syndrom)	(44)
Anti-ATP1A3	ATP1A3 (neuronal Na ⁺ /K ⁺ -ATPase)	Neuronale Natrium- und Kalium-Ionenpumpe, Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials der Nervenzellen, evtl. Beteiligung an der Gedächtnisbildung und Kontrolle der Motorik	Gewebeanfärbung, HEK293-Zellen	Progressive Ataxie, Paresen	(45)
Anti-GlyR	GlyR (Glyzin-Rezeptor)	Rückenmark und Hirnstamm, inotroper Neurotransmitter-Rezeptor, steuert schnelle inhibitorische glyzerinerge synaptische Transmission	HEK293-Zellen	Progressive Enzephalomyelopathie, PERM (Rigidität und Myoklonie), Stiff-Person, Hyperekplexie	(44)

Legende: Der unterstrichene Antikörper zählt nach Graus et al 2012 (30) zu den gut charakterisierten onkoneuronalen (paraneoplastischen) Antikörpern

1.4 Tumor-assoziierte kognitive Einschränkungen (CRCI)

1.4.1 Relevanz von CRCI

Aufgrund einer verbesserten Prognose für Patienten mit Krebserkrankungen steigt auch die Häufigkeit von Folgeerscheinungen. CRCI ist eine davon und stellt eine besondere Herausforderung für Krebsüberlebende dar. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick zur Bedeutung von CRCI.

CRCI bei Patienten ohne eine primäre ZNS-Tumorerkrankung erfuhr erst innerhalb der letzten Jahrzehnte vermehrt Aufmerksamkeit. Studien zeigen, dass 12% bis 82% aller Krebspatienten (49) und 21% bis 47% der Leukämie- und Lymphompatienten (50-55) unter kognitiven Veränderungen im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung leiden. Diese kognitiven Einbußen haben einen erheblichen Einfluss auf die alltägliche Lebensqualität (50, 51) und sogar das Gesamtüberleben (56, 57). Die als CRCI bezeichneten Veränderungen werden von Betroffenen als frustrierend, entmutigend oder verängstigend beschrieben und stellen große Einschränkungen in ihrer Lebensqualität und ihrem Wohlbefinden dar (58). Sie können alle kognitiven Bereiche betreffen. Am häufigsten sind Gedächtnis, Exekutivfunktion, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit beeinträchtigt (49). Wenn bereits alltägliche Dinge wie das Lesen eines Buches, Finanzangelegenheiten regeln oder Autofahren zur Herausforderung werden, ist die das Führen eines eigenbestimmten Lebens oder die Rückkehr in den beruflichen Alltag nicht möglich und das Wiedererlangen einer Normalität nach der Erkrankung wird erheblich erschwert (58-62). Genau diese Aspekte sind jedoch wichtige Meilensteine in der Genesung nach einer Krebserkrankung (63). Auf die Ursachen von CRCI wird im Abschnitt 1.4.3 eingegangen.

Wie lang die Defizite anhalten, ist nicht abschließend geklärt. Während einerseits eine kurze Dauer von einem Jahr nach Therapieende beschrieben wird (64), zeigen andererseits andere Studien einen deutlich länger anhaltenden Effekt (55, 65-67). Zusammenfassend wird ein phasenhafter Verlauf der CRCI mit einer 30%-igen Prävalenz bereits vor Therapie, einem Anstieg auf bis zu 75% während der Therapie und langanhaltenden Effekten bei bis zu 45% der Patienten beschrieben (49, 55, 61, 65, 66, 68, 69).

1.4.2 CRCI bei hämatologischen Neoplasien

Während CRCI bei soliden Tumoren mittlerweile gut untersucht ist (70), fehlen Studien bei hämatologischen Krebserkrankungen (71). Williams et al. fasst in einem großen Review bisherige Ergebnisse zu CRCI bei hämatologischen Krebserkrankungen zusammen (71). Die erhebliche Mehrheit dieser Studien fokussiert sich auf Langzeitüberlebende (von kindlichen ALL-Erkrankungen) und primäre ZNS-Lymphome (71). Auch neuere Studien von Krolak et al. 2017 (50) und Trachtenberg et al. 2018 (55), ergänzen dieses von Williams et al gezeichnete Bild. Andere beschränken sich auf spezielle (ältere) Patientengruppen (51, 57). Studien zur objektiven Bestimmung von CRCI bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Neoplasien im Zeitraum kurz nach der Diagnose gibt es in der Literatur nur vereinzelt. Analoge Studien bei soliden Patienten konzentrieren sich allerdings auf diese Eckpunkte.

Diese Arbeit soll an der Vergleichbarkeit von CRCI bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren mitwirken.

1.4.3 Ursachen für CRCI

Obwohl CRCI wie oben beschrieben eine große Anzahl an Krebspatienten betrifft, ist die Genese nicht abschließend geklärt und immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Es werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert.

Die in dieser Arbeit untersuchte Assoziation zu antineuronalen Antikörpern ist ein neuer, erst kürzlich aufgedeckter Ansatz (47, 72, 73). Intensiver untersuchte Aspekte sind Zusammenhänge zwischen CRCI und Chemotherapie. Während man initial davon ausging, dass Chemotherapeutika die Bluthirnschranke nicht überqueren können (74, 75), zeigen neuere Studien schlechtere kognitive Leistungen nach Chemotherapie (61, 68, 69, 76). Dieses häufig als „Chemobrain“ oder „Chemofog“ bezeichnete Phänomen ist Gegenstand vieler Studien, welche eine Chemotherapeutika-induzierte Neurotoxizität als Ursache für CRCI postulieren (65, 68, 76, 77). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien aufzeigen, dass relevante kognitive Defizite schon bereits vor einer Chemotherapie bestehen (51, 53, 78, 79). Folglich existieren Annahmen, dass die Tumorerkrankung selbst eine entscheidende Rolle in der Genese von CRCI spielt. Der Beitrag weiterer Einflussfaktoren wie

krankheits-assoziierte Veränderungen (Fatigue oder Anämie) und psychosoziale Faktoren (Depression oder Angst) ist umstritten (50, 52, 55, 78, 80).

Die Genese von CRCI ist daher wahrscheinlich komplex (75). Es tragen vermutlich eine Vielzahl verschiedener Mechanismen, die in ihrer Ganzheit noch nicht bis in alle Einzelheiten verstanden und aufgedeckt sind, zum Gesamtbild der Veränderungen bei. Die Ursachenerforschung ist von entscheidender Bedeutung, da bisherige Therapieansätze, basierend auf einer Steigerung kognitiver Leistungsfähigkeit durch Training (Gedächtnistraining), Pharmaka (mittels Modafinil) oder körperliche Aktivierung um kausale Ansätze ergänzt werden könnten (70). Einen Ansatzpunkt könnten antineuronale Antikörper liefern. Der folgende Abschnitt soll bisherige Ergebnisse zu kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten und antineuronalen Antikörpern skizzieren.

1.5 Antineuronale Antikörper und kognitive Defizite bei Tumorpatienten

Antineuronale Antikörper sind im Zuge von PNS gut untersucht. Dennoch werden immer wieder neue Antikörper entdeckt, die einen Beitrag zum Auftreten von neurologischen Symptomen bei Tumorpatienten leisten. Antineuronale Antikörper können aber auch bei Tumorpatienten ohne PNS nachgewiesen werden und treten bei anderen neurologischen Erkrankungen und bei Gesunden auf (32, 81, 82).

Einige in den letzten Jahren veröffentlichte Studien zeigten eine Assoziation von kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten mit antineuronalen Antikörpern (47, 72, 73). Finke et al. 2012 legten eine hohe Prävalenz antineuronaler Antikörper von 24,5% bei über 300 Patienten verschiedener Tumorentitäten im Vergleich zu 2,5% bei Patienten ohne Tumorerkrankung dar. Dabei entfielen ca. 75% auf ANSAbs. Auch bei 9 von 72 Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurden antineuronale Antikörper (ausschließlich ANSAbs) detektiert. (73)

In der Gruppe der Tumorpatienten mit einem positiven Antikörperstatus, insbesondere mit ANSAbs, fanden sich signifikant mehr kognitive Defizite im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen wurden (73). Diese Assoziation von antineuronalen Antikörpern (vor allem der ANSAbs) zu kognitiven Defiziten konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie von Bartels et al. 2019

an Melanompatienten bestätigen; betroffene kognitive Bereiche waren vor allem Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion (72).

Prospektive Studien, die den Zusammenhang von antineuronalen Antikörpern und CRCI untersuchen, liegen jedoch für Patienten mit hämatologischen Neoplasien nicht vor. Eine Untersuchung dieses Zusammenhangs kann einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathogenese von CRCI leisten und unter Umständen auch einen Ansatzpunkt für neue Therapieoptionen darstellen.

1.6 Fragestellung

Ziel der Studie war es, (I) die Prävalenz antineuronaler Antikörper bei Leukämie- und Lymphompatienten zu bestimmen, (II) das Auftreten von CRCI und neurologischer Symptome in der Subgruppe der Lymphome (Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome) zu untersuchen und (III) Assoziationen zwischen antineuronalen Antikörpern und kognitiven Einschränkungen (CRCI) sowie neurologischen Symptomen zu evaluieren.

2 Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von September 2016 bis Februar 2017 über die hämato-onkologischen Stationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und die onkologische Ambulanz der Charité, das Charité Comprehensive Cancer Center. Insgesamt konnten, nach Anwendung der unten benannten Einschlusskriterien, 170 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen erfüllten 35 Patienten die Kriterien zur neuropsychologischen Testung inkl. neurologischer Untersuchung. Somit lässt sich die Patientengruppe in zwei Kohorten unterteilen:

1. Gesamtkohorte, bei denen eine Antikörperdiagnostik im Serum erfolgte (n=170)
2. Testkohorte, bei denen eine Antikörperdiagnostik im Serum erfolgte und zusätzlich eine neuropsychologische und neurologische Untersuchung durchgeführt wurde (n=35).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

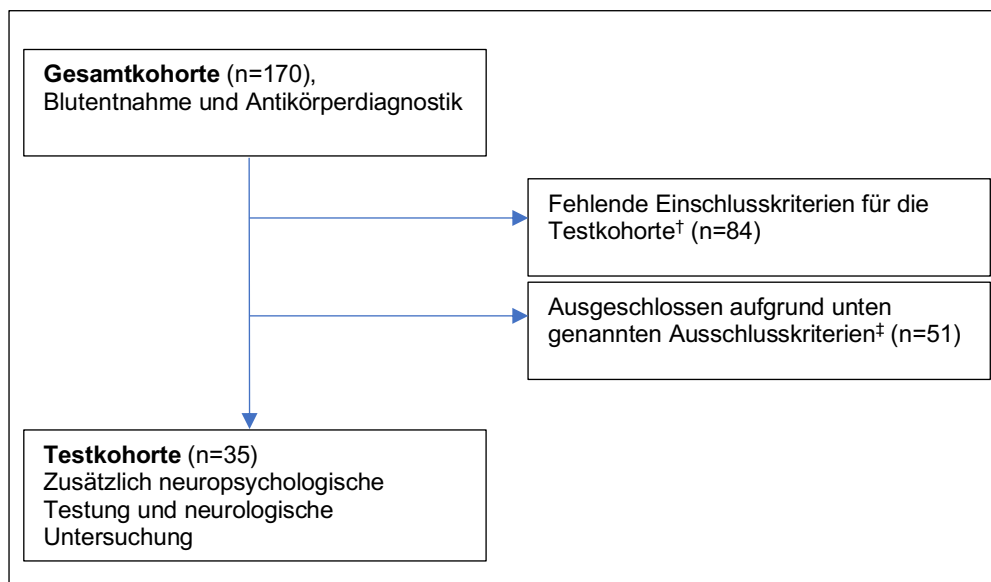
Die Ein- und Ausschlusskriterien sind zu unterteilen in Kriterien für die Entnahme einer Blutprobe zur Antikörperdiagnostik (Gesamtkohorte) und Kriterien für die zusätzliche neuropsychologische Testung sowie neurologische Untersuchung (Testkohorte).

Blutproben zur Antikörperdiagnostik wurden von allen 170 Patienten entnommen. Einschlusskriterien hierfür waren eine schriftliche Einwilligung der Patienten und die histopathologisch nachgewiesene Diagnose einer Lymphom- oder Leukämieerkrankung.

Zur neuropsychologischen Testung inkl. neurologischer Untersuchung mussten die Patienten weitere Einschlusskriterien erfüllen. Um eine höhere Homogenität innerhalb der Patientengruppe zu erreichen, wurden nur Patienten mit den häufigsten B-Zell-Lymphomen (Hodgkin-Lymphom; Follikuläres Lymphom; als Vertreter der Nicht-follikulären Lymphome: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom) eingeschlossen (1).

Ausschlusskriterien für die neuropsychologische Testung:

1. Patientenalter <18 Jahre oder > 79 Jahre
2. relevante neurologische Vorerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, aktive Epilepsie, neurodegenerative Erkrankungen, transitorisch ischämische Attacke, Schlaganfall, Hirnblutung)
3. neurologischen Manifestationen der Lymphomerkrankung (wie Meningeosis lymphomatosa, direkter ZNS-Befall des Lymphoms) oder Z.n. ZNS-Bestrahlung
4. aktive psychiatrische Begleiterkrankungen (insbesondere aktive Depression: vordiagnostiziert oder BDI \geq 9 Punkte)
5. relevante Sprachdefizite (Testdurchführung in deutscher Sprache nicht möglich)
6. Zeitlicher Abstand zum letzten Chemotherapiezyklus: \leq 24h vom Zeitpunkt der Testung zur Applikation der letzten Chemotherapie
7. Einnahme von Medikamenten, die die Kognition potenziell beeinträchtigen können (z.B. Antiepileptika, Antidepressiva, hochdosierte oder neue Opioidapplikation)



†Fehlende Einschlusskriterien: Hier waren zum großen Teil die Diagnosen anderer Lymphome als in den Einschlusskriterien definierten vier B-Zell-Lymphome oder ursächlich.

Abb. 1: Studiendesign und Patientenrekrutierung

2.3 Demografische Daten

Die Erhebung persönlicher Daten und der Krankheitsgeschichte (inkl. Alter, Bildungsjahre, Muttersprache, B-Symptomatik, Familienanamnese, Vorerkrankungen, Medikamente usw.) erfolgte durch die Anamnese mit den Patienten und aus den Krankenakten. Die Dokumentation erfolgte auf Vorlagen (siehe Anhang 1). Aus den Arztbriefen wurden weitere Informationen bzgl. Diagnose, Diagnostik und Therapie extrahiert.

2.4 Antikörpertestung

Die Blutproben wurden innerhalb von 1-3h nach der Entnahme zentrifugiert (12 min bei 3000 Umdrehungen). Das gewonnene Serum wurde in verschließbare Tubes pipettiert (je 200µl) und bei -20°C gelagert und anschließend in größeren Chargen zur Analyse an die Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG in Lübeck verschickt. Die Proben wurden dort mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) auf antineuronale Antikörper untersucht, einem Standardverfahren zur Antikörperdiagnostik. (83) Hierbei wird neuronales Gewebe in Kontakt mit dem Patientenserum gebracht. Bei dem Gewebe handelt es sich um auf BIOCHIP-Mosaiken (Euroimmun, Lübeck) angeordnete kryokonservierte Gewebsschnitte von Hippocampus (Ratte) sowie Kleinhirn (Ratte, Affe) und Antigen-exprimierende Zellen (transfizierte Human Embryonic Kidney (HEK)293-Zellen, die folgende neuronale Antigene exprimieren: NMDAR, GABAR-b (GABAR-B1/B2), GABA-a (GABARA1+GABARB3), AQP4, LGL1, CASPR2, GLuRD2, MOG, DPPX, IgLON5, Flotillin, AMPA 1/2, GRM1, GRM5, Neurochondrin, AT1A3, DNER, Yo, ZIC4, ARHGAP26, GAD65, GAD67, Amphiphysin, CV2, Hu, Ri, CARPVIII, ITPR1, Homer3, Recoverin, GlyR, Ma2 sowie Negativkontrollen (nicht transfizierte HEK293-Zellen). Sind Antikörper im Serum vorhanden und wird das entsprechende Antigen von diesem Gewebe exprimiert, bindet der Antikörper. In einem zweiten Schritt werden zu dem Gewebe fluoreszenzmarkierte Sekundärantikörper gegeben, die sich gegen die freien Segmente der gebundenen humanen Antikörper richten. Sind im ersten Schritt Antikörper gebunden worden, können auch im zweiten Schritt die markierten Antikörper binden, welche unter dem Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen werden können (ein für jedes Antigen charakteristisches Anfärbungsmuster in

Gewebsschnitten oder eine Anfärbung der HEK293-Zellen). Auf diese Weise kann ein positives Antikörper-Ergebnis in den HEK293-Zellen, welche jeweils ein spezielles Antigen exprimieren, abgelesen werden (im nachfolgenden als Antikörper-positiv bezeichnet), wohingegen eine charakteristische Anfärbung in den Gewebeschnitten wie unten beschrieben weiter verifiziert wurde. Mittels verschiedener Verdünnungen der Patientensera (1:10, 1:32, 1:100, 1:320 usw.) konnte zusätzlich die Quantität der Antikörper, dem Titer entsprechend, bestimmt werden. Die BIOCHIP-Mosaik wurden hierzu mit den entsprechenden Verdünnungen inkubiert und nach dem oben beschriebenen Vorgehen auf eine Antikörper-Antigen-Komplexbildung getestet. (44, 83)

Zur Bestätigung der in der Immunfluoreszenz nachgewiesenen Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (Amphiphysin, CV2, Ma2, Ri, Yo, Hu, Recoverin, SOX1, Zic4, GAD65, ARHGAP26) wurden Immunblots, im Speziellen Multiparameter-Linienblots (EUROLINE, Euroimmun), durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden mehrere rekombinante Antigenstrukturen als dünne Linien auf Membranstreifen fixiert und mit den Patientensera inkubiert. Befinden sich im Serum Antikörper gegen die dargebotenen Antigene können diese binden. Mittels enzymgebundener Farbreaktionen werden die Bindungen in einem zweiten Schritt sichtbar gemacht. (44, 83, 84)

Ein positives Antikörperergebnis im IIF der Gewebsschnitte wurde als solches gewertet, wenn ebenfalls ein positives Ergebnis im Immunblot vorlag (im nachfolgenden als Antikörper-positiv bezeichnet) (20). Bei einem positiven Ergebnis allein im IIF der Gewebsschnitte ohne Nachweis in den HEK293-Zellen oder im Immunblot wurde von einem positiven Befund eines bislang noch nicht identifizierten Zielantigen ausgegangen (im nachfolgenden als Gewebeanfärbung bezeichnet).

Die untersuchten Antikörper, ihre Antigene und die verwendete Nachweismethode sind in den Tabellen 3 und 4 getrennt nach AICAbs und ANSAbs aufgelistet.

2.5 Neuropsychologische Testung

2.5.1 Neuropsychologische Anamnese

Vor der eigentlichen neuropsychologischen Testung wurde die Orientierung zu Ort, Person, Zeit und Situation geprüft. Des Weiteren wurden die Patienten nach subjektiv empfundenen Veränderungen des Gedächtnisses, der Lernfähigkeit, der Aufmerksamkeit und der Konzentration im Zeitraum der Testerhebung bzw. im Vergleich zur Situation vor der Tumordiagnose befragt. Hierzu dienten festgelegte Fragen nach alltäglichen Situationen wie z.B. die Frage nach der Erinnerungsfähigkeit an Namen, Personen und Telefonnummern im Vergleich zu Ereignissen aus der Kindheit, die Frage nach der Fähigkeit neue Informationen zu behalten bzw. sich zu erinnern oder die Frage nach der Fähigkeit sich gänzlich auf eine Handlung, ein Film oder ein Buch konzentrieren zu können etc. (siehe Anhang 2).

2.5.2 Neuropsychologische Testbatterie

Zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit absolvierten die Patienten eine umfangreiche Testbatterie, deren Durchführung ca. 1,5h dauerte. Diese Testbatterie umfasste zehn standardisierte und klinisch etablierte neuropsychologische Tests (Tab. 5). Die Batterie bestand aus 23 einzelnen Untertests, die unterschiedliche Bereiche kognitiver Leistungsfähigkeit in sechs kognitiven Domänen abbilden.

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) untersuchte das verbale Gedächtnis der Patienten (85). Das räumlich-visuelle Gedächtnis wurde mithilfe der Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF, Version A) evaluiert (86, 87). Mittels Nachsprechens von Zahlenreihen vorwärts und rückwärts wurde das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis überprüft (88). Der Untertest 3 des Leistungsprüfungssystems (LPS) (89) beurteilte die flüssige Intelligenz. Die kristalline Intelligenz wurde mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-A (MWT-A) (90) erhoben. Der Aufmerksamkeitstest und der Test der geteilten Aufmerksamkeit, zwei computer-basierte Tests der TAP-Batterie (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, kurz TAP, Version 2.3), untersuchte die kognitive Domäne Aufmerksamkeit (91). Zur Aussage über die Exekutivfunktion wurden der ebenfalls computer-basierte Test der TAP-Batterie (Go/NoGo) (91), der Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop-Test) (92) und der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Tiertest) (93) verwendet.

Alle Testergebnisse wurden zur Einordnung und Vergleichbarkeit zusätzlich mittels altersabhängiger Normwerttabellen in Prozentränge, T-Werte oder C-Werte transformiert. Diese Normwerttabellen sind durch Testung gesunder Probanden ermittelt und durch die jeweiligen Testentwickler bereitgestellt worden. Die kristalline Intelligenz (ermittelt mittels MWT-A) wurde hierbei nicht als eigenständiger Parameter der Testbatterie berücksichtigt, sondern zur Bewertung bzw. Transformierung der Farbe-Wort-Interferenztest Parameter in alters - und intelligenzabhängige C-Werte verwendet. Auch der Stördurchgang beim VLMT wurde nicht als eigenständiger Parameter erhoben. Im Ergebnis bedeutet das, dass von den zehn Tests und 23 Untertests in die auszuwertenden Parameter nur neun Tests bzw. 22 Untertests eingingen.

Tab. 5: Neuropsychologische Tests sowie Untertests mit Aufgabenstellung, Ziel, erhobenen Parametern und untersuchte Fähigkeiten

Kognitive Domäne	Test: Untertest	Aufgabenstellung	Ziel	Parameter	Untersuchte Fähigkeit des Patienten	Quelle	
Verbales Gedächtnis	1	VLMT: Dg1	Merken und Wiedergeben bzw. Wiedererkennen so vieler Wörter aus der Wortliste wie möglich	Anzahl der richtig gemerkten und wiedergegebenen Wörter (je ein Punkt) getrennt für die Durchgänge und als Summe aller 5 Durchgänge	Kurz- und langfristige Merkfähigkeit neuer, verbaler Inhalte (Lernen und Abrufen), Anfälligkeit für Störeinflüsse/Einfluss von Störeinflüsse auf die Merkfähigkeit	(85) (94)	
	2	VLMT: Dg5					
	3	VLMT: Summe Dg1-5					
	4	VLMT: Dg6		Anzahl der richtig gemerkten und wiedergegebenen Wörter (je ein Punkt)			
	5	VLMT: Spätabruf (Dg7)		Ca. 30 min nach Durchgang 1-5 wurde der Pat. ohne ein erneutes Vorsprechen gebeten die Wortliste A wiederzugeben.			Anzahl der richtig gemerkten und wiedergegebenen Wörter (je ein Punkt)
	6	VLMT: Wiedererkennen		Dem Pat. wurde eine Liste mit 50 verschiedenen Wörtern mit Wörtern aus Wortliste A und B sowie 20 Distraktoren vorgelesen. Aus dieser sollte der Pat. die erlernten Wörter aus Wortliste A wiedererkennen.			Anzahl der richtig wiedererkannten Wörter (je ein Punkt) abzüglich der falsch-positiven genannten Wörter
Räumlich-visuelles Gedächtnis	7	ROCF: Sofortabruf	Zeichnen (von der Vorlage bzw. aus dem Gedächtnis der vorgegebenen Figur (komplett und mit allen Komponenten))	Punktwerte (0-2) für 18 verschiedene Teile der Gesamtfigur	Mittelfristige Merkfähigkeit neuer, visuo-konstruktiver Inhalte (Figuren)	(86) (87) (94)	
	8	ROCF: Spätabruf					Nach ca. 30 min wurde der Pat. erneut gebeten die Figur aus dem Gedächtnis zu zeichnen.
Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis	9	Zahlennachsprechen vorwärts	Wiedergeben der Zahlen in korrekter Reihenfolge	Anzahl der richtig wiedergegebenen Zahlenreihen (je ein Punkt)	Kurzfristige Merkfähigkeit	(88) (94)	
	10	Zahlennachsprechen rückwärts					Dem Pat. wurden 12 Zahlenreihen (2 bis 7 Zahlen je Reihe und je 2 Zahlenreihen gleicher Länge) vorgelesen, welche er in umgekehrter Reihenfolge wiederholen sollte. Der Test

			wurde abgebrochen, wenn 2 Zahlenreihen gleicher Länge falsch vorgelesen wurden.				
Intelligenz	11	LPS, Untertest 3	Der Pat. sollte innerhalb eines Zeitlimits von fünf Minuten in 40 Zeilen die Figur finden, die aufgrund einer Systematik (in jeder Zeile neu und nicht erklärt) nicht zu den anderen in der gleichen Zeile passt.	Erkennen so vieler „falscher“ Figuren wie möglich, die	Anzahl der richtig identifizierten „falschen“ Figur pro Zeile in fünf Minuten (je Zeile und Figur ein Punkt)	logisch-analytisches Denken, fluide Intelligenz	(89) (94)
	12	MWT-A	Aus 37 Wortreihen mit Fantasiewörtern und tatsächlich existierenden Wörtern sollte der Pat. das eine Wort identifizieren, dass in der deutschen Sprache eine Bedeutung hat.	Erkennen so vieler Wörter wie möglich	Anzahl der richtig identifizierten Wörter pro Zeile	Prämotorisches Bildungsniveau, Ableitung des Intelligenzquotienten, kristalline Intelligenz	(90) (94)
Aufmerksamkeit und Konzentration	13	TAP: Aufmerksamkeit (tonisch)	Auf einem Bildschirm wurde dem Pat. wiederholt ein Kreuz gezeigt. Seine Aufgabe war es eine Taste zu bestätigen, sobald das Kreuz gezeigt wurde. Diese Aufgabe erfolgte mit (tonisch) und ohne Warnton (phasisch) vor dem Kreuz.	Betätigen der Taste so schnell wie möglich, nachdem das Kreuz gezeigt wurde	Zeit zwischen Erscheinen des Kreuzes und dem Drücken der Taste (durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Median) für phasische und tonische Aufmerksamkeit)	Aufmerksamkeitsaktivierung (tonisch: intrinsische Aufmerksamkeitskontrolle, phasisch: Reaktionsbereitschaft nach Warnreiz), Intensität der Aufmerksamkeitszuwendung	(91) (94)
	14	TAP: Aufmerksamkeit (phasisch)					
	15	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit (Reaktionsgeschwindigkeit auditiv)	Der Pat. musste auf zwei Aufgaben gleichzeitig achten. Zum einen wurden ihm zwei verschieden hohe Töne geboten und er sollte die Taste betätigen sobald zweimal hintereinander der gleiche Ton präsentiert wurde. Zum anderen wurden ihm kleine Kreuze in einem 4x4 Punktraster gezeigt. Hier sollte er jedes Mal die Taste betätigen sobald 4 kleine Kreuze ein 2x2 Quadrat bildeten.	Betätigen der Taste so schnell wie möglich, nachdem die auditive oder visuelle Aufgabe erfüllt wurde	Zeit zwischen Ton bzw. Quadrat dem Drücken der Taste (Durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Median), Anzahl der Fehlreaktionen und fehlenden Reaktionen (Auslassungen))		
	16	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit (Reaktionsgeschwindigkeit visuell)					
	17	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)					
	18	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)					
Exekutivfunktion	19	TAP: Go/NoGo (Reaktionsgeschwindigkeit)	Dem Pat. wurden 2 verschiedene Muster gezeigt, die er sich merken sollte. Darauf folgend wurden ihm nacheinander verschiedene Muster gezeigt. Er sollte immer dann eine Taste drücken, sobald eines der beiden am Anfang gezeigten (kritischen) Muster abgebildet wurde.	Betätigen der Taste so schnell wie möglich, nachdem eines der beiden am Anfang abgebildeten Muster gezeigt wurde	Zeit zwischen Erscheinen des Musters und dem Drücken der Taste (Durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Median), Anzahl der Fehlreaktionen und fehlenden Reaktionen (Auslassungen))	Adäquate Reaktion unter Zeitdruck, Kontrolle inadäquater Verhaltensimpulse	
	20	TAP: Go/NoGo (Fehler)					
	21	TAP: Go/NoGo (Auslassungen)					
	22	Farbe-Wort-Interferenzttest (Stroop-Test)	Der Pat. sollte die Farbe benennen, in der die abgebildeten 100 Farbwörter gedruckt waren.	Ansagen der richtigen Farben so schnell und genau wie möglich	Zeit bzw. Dauer und der Fehler bei der Ansage der 100 Farben (Testzeit abzüglich der Fehler)	Adäquate Reaktion unter Zeitdruck, Kontrolle inadäquater Verhaltensimpulse (Unterdrückung einer hochüberlerten Reaktionstendenz zugunsten eines neuen, adaptiven Verhaltens)	(92) (95)
	23	Regensburger Wortflüssigkeitstest (Tiertest)	Der Pat. wurde aufgefordert so viele Tiere zu benennen, wie ihm in einer Minute einfallen.	Benennen so vieler Tiere wie möglich in einer Minute	Anzahl der Tiere in einer Minute (je ein Punkt)	Semantische Wortflüssigkeit, strategischer Abruf von Gedächtnisinhalten/ Verarbeitungsgeschwindigkeit	(93) (94)

2.5.3 Kognitive Defizite

Die einzelnen Testergebnisse wurden nach den von Wefel et al. 2011 veröffentlichten (96) Kriterien zur Bewertung kognitiver Funktion analysiert. Kognitive Defizite wurde definiert als ein Resultat von mindestens zwei Testergebnissen der Testbatterie 1,5 SD ($2 \times 1,5$ SD) oder mindestens einem Testergebnis 2 SD (1×2 SD) unterhalb der Norm (96).

Als altersabhängige Norm wurde die durch den jeweiligen Testentwickler in Normwerttabellen erfassten Mittelwerte bzw. deren transformierte Werte (Prozentrang 50, T-Wert 50, C-Wert 5) angenommen.

Mithilfe der transformierten Werte (Prozentränge, T- und C-Werte) konnte eine Einordnung der individuellen Testergebnisse der Patienten in Relation zu einer gesunden Vergleichskohorte gleichen Alters erfolgen. Dies ermöglichte eine Interpretation der Individualergebnisse.

Zudem ließen sich Grenzwerte für 1,5 bzw. 2 SD für die entsprechenden Skalen bestimmen. Ein individuelles Testergebnis befand sich demnach 1,5 SD unterhalb der Norm, wenn es unterhalb des Prozentranges 6,68, unterhalb des T-Wertes 35 oder unterhalb des C-Wertes 2 lag. Gleichermaßen war ein Testergebnis 2 SD unterhalb der Norm einzuordnen, wenn es unterhalb des Prozentranges 2,3, unterhalb des T-Wertes 30 oder unterhalb des C-Wertes 1 lag (94, 95). Auf diese Weise wurde jedes Testergebnis eines jedes Patienten nach Abweichungen von der Norm untersucht und bei Unterschreiten der Testtrennwerte als Testdefizit gewertet.

Als Domänendefizit wurde gewertet, wenn mindestens ein Testdefizit innerhalb eines kognitiven Bereichs (verbales Gedächtnis, räumlich visuelles Gedächtnis, Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktion) identifiziert wurde.

2.6 Instrumente zur Erhebung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität

Zur Erhebung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität wurden verschiedene standardisierte Skalen und Fragebögen genutzt.

Tumorspezifische Einschränkungen in der Alltagsaktivität wurden mittels ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group scale of performance status) (97) und Karnofsky-Index (98) ermittelt (siehe Tab. 6 und Anhang 1).

Eine Einschätzung der Erschöpfung erfolgte durch den FACIT-Erschöpfung Fragebogen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, Fassung 4) (99). In diesem sollten die Patienten 13 Aussagen zu erlebten Symptomen im Alltag im Rückblick auf die letzten sieben Tage bewerten (Vergabe von Punkten zwischen 0 = überhaupt keine Zustimmung und 4 = komplette Zustimmung). Die Auswertung erfolgte nach Anweisungen durch die Testentwickler. Eine höhere Gesamtpunktzahl (0-52 Punkte) entsprach einer geringen Erschöpfung und höheren Lebensqualität (siehe Tab. 6). (99)

Der BDI - Fast Screen (Becks Depression Inventory - Fast Screen) diene als Screening-Instrument auf eine Depression (100). Mittels sieben Aussagegruppen zu Traurigkeit, Pessimismus, Versagensängste, Verlust an Freude, Selbstablehnung, Selbstkritik und Suizidgedanken mit je vier Aussagen zu unterschiedlicher Ausprägung einer depressiven Symptomatik wurde die Gemütslage der Patienten in den letzten zwei Wochen beurteilt. Eine größere aufsummierte Gesamtpunktzahl (0-21 Punkte) ließ eine stärkere depressive Symptomatik annehmen (siehe Tab. 6). Zusätzlich wurden die Gesamtpunktzahlen an altersabhängigen Normtabellen zur Vergleichbarkeit und Einordnung in Prozent- und T-Werte transformiert. (101)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mithilfe des Fragebogens Short-Form 12 (SF-12) (102) erhoben. Dieser beinhaltet 12 Fragen zur Einschätzung der körperlichen (physischen) und seelischen (psychischen) Gesundheit. Die Auswertung erfolgte nach Vorgabe durch den Testentwickler (102). Ein höherer Testwert (0-100), getrennt berechnet für körperliche und seelische Gesundheit, entsprach einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Gesundheitszustand (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Beurteilung der Ergebnisse der Fragebögen

Fragebogen	Beurteilung
ECOG	Spannweite 0-5, je höher der Wert, desto größer die tumorspezifischen Alltagseinschränkungen bis zum Tod (0 = keine Beschwerden, normale uneingeschränkte Aktivität und 5 = Tod)
Karnofsky	Spannweite 0-100%, je höher der Wert, desto geringer sind die Beschwerden/Anzeichen der Erkrankung im Alltag (100% = keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit und 0% = Tod)
FACIT-Fatigue	Spannweite 0-52, je höher die Punktzahl, desto geringer die Erschöpfung und besser die Lebensqualität
BDI-FS	Spannweite 0-21, Schweregrad einer Depression (je höher die Punktzahl, desto schwerer die Depression): minimal 0-3, mild 4-8, moderat 9-12 und schwer 12-21
SF-12, psychische Gesundheit	Spannweite 0-100, je höher die Punktzahl, desto besser die Lebensqualität/der seelische Gesundheitszustand
SF-12, physische Gesundheit	Spannweite 0-100, je höher die Punktzahl, desto besser die Lebensqualität/der körperliche Gesundheitszustand

2.7 Neurologische Untersuchung

Es wurde ein umfangreicher neurologischer Status mit Beurteilung der Hirnnerven, der Motorik (inkl. Arm- und Beinvorhalteversuch, Muskeltonus- und Reflexprüfung), der Sensibilität (inkl. Berührungsempfinden-, Vibrationsempfindungsprüfung) und von Stand-, Gang- (freier Gang, Seiltänzerengang) sowie Koordinationsfähigkeit (Finger-Nase-Versuch, alternierende Bewegungen) erhoben. Eine Auflistung der einzelnen Untersuchungen im zur Erhebung dienenden Untersuchungsbogen sind in den Anhängen 4 und 5 aufgeführt.

2.8 Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin 2017 genehmigt. Die Teilnahme an der Studie beruhte auf Freiwilligkeit und erfolgte unter Voraussetzung eines schriftlichen Einverständnisses zur Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf, Zweck, Nutzen und Risiken der Studie. Die Daten wurden in pseudonymisierter Form datenschutzkonform gespeichert und ausgewertet.

2.9 Statistische Auswertung

Es wurden die Ergebnisse zweier unabhängige Gruppen (Antikörper oder Gewebefärbung-positiv und Antikörper- und Gewebefärbung-negativ) miteinander verglichen. Zur Testung auf relevante Gruppenunterschiede für stetige Variablen (z.B. Rohwerte, Prozenträge, C- und T-Werte der Testergebnisse) wurde bei kleiner Stichprobe und fehlender Normalverteilung der Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zum Vergleich von kategorialen Werten (z.B. kognitive Einschränkung) wurde beim Unterschreiten der erwarteten Häufigkeiten von 5 der Exakter Test nach Fisher verwendet, andernfalls der Chi-Quadrat-Test.

Korrelationsanalysen wurden zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen kognitiven Defiziten (SKD und OKD) und den Ergebnissen der Fragebögen zur Erhebung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie krankheitsspezifischer Merkmale (Tumorstadium und Therapieform) durchgeführt. Diese Analysen erfolgten mittels Berechnung des Eta-Koeffizienten zur Überprüfung von Korrelationen zwischen nominalen (SKD, OKD) und metrischen Merkmalen (Ergebnisse der Fragebögen). Korrelationen zwischen zwei nominalen Merkmalen, SKD oder OKD und Krankheitsstadium oder Therapieform, erfolgten mittels Errechnung des Kontingenzkoeffizienten und dessen Signifikanz.

Für die z-Transformation der Testergebnisse (Rohwerte, Parameter) wurden die z-Werte der Antikörper- und Gewebefärbung-positiven der einzelnen Untertests nach der Formel

$$z_i = \frac{(x_i - \text{Mittelwert})}{\text{Standardabweichung}}$$

berechnet. Alle Testergebnisse sollten hierbei bei einem höheren Wert ein besseres Ergebnis zeigen. Dementsprechend mussten die Testergebnisse der TAP und des Farbe-Wort-Interferenz-Testes mit dem Faktor -1 multipliziert werden. Als Referenz zur Berechnung der z-Werte der Antikörper- und Gewebefärbung-positiven dienten der Mittelwert und die Standardabweichung der Antikörper- und Gewebefärbung-negativen Gruppe. Somit ergab der Mittelwert der Antikörper- und Gewebefärbung-negativen Gruppe 0 und die Standardabweichung 1. Auf diese Weise konnten die gemittelten Testergebnisse der Antikörper- und Gewebefärbung-positiven in Relation zu den Antikörper- und Gewebefärbung-negativen gesetzt werden.

Zur Berechnung der kognitiven Gesamtleistung (Composite Cognitive Score) wurde der Mittelwert der z-Werte der 22 Testergebnisse der Antikörper- und Gewebefärbungspositiven Gruppe gebildet.

Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angenommen. Die p-Werte sind vor dem Hintergrund einer explorativen Studie zu bewerten. Eine Adjustierung für multiples Testen ist dementsprechend nicht erfolgt. Die Durchführung aller statistischen Tests erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 27.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Kohorten

3.1.1 Beschreibung aller Kohorten

In Tabelle 7 sind die demografischen Daten der Patienten, nach Kohorten unterteilt, aufgelistet. Das mediane Alter der Gesamtkohorte betrug 64 Jahre, 58,2% aller Patienten waren Männer und 41,8% Frauen. Der Median der Bildungsjahre lag bei 14,3 Jahren. Der Anteil der Leukämiepatienten an der Gesamtkohorte betrug 22,3%, während 77,7% aller Erkrankungen auf Lymphome entfielen. In der Subgruppe der Leukämien machte die AML die Mehrheit der Erkrankungen aus (57,9%). Das Auftreten der anderen Entitäten (CML, ALL, CLL) lag zwischen 5,3% und 23,7%. In der Subgruppe der Lymphome war die Verteilung zwischen HL und NHL 14,4% zu 85,6%. Die häufigsten NHL waren das DLBCL (36,4%) und das Multiple Myelom (22,7%).

Die Testkohorte stellt eine Stichprobe der Subgruppe der Lymphome dar. Hinsichtlich der Ethnie (Lymphome_{Kaukasier}: 122 von 132 vs. Testkohorte_{Kaukasier}: 35 von 35; Exakter Test nach Fisher $p=1$), des Geschlechts (Lymphome_{Männer}: 81 von 132 vs. Testkohorte_{Männer}: 24 von 35; $\chi^2(1)=1,004$; $p=0,307$) und der Bildungsjahre (Median_{Lymphome}=14 vs. Median_{Testkohorte}=13 Jahre; $U=866,5$; $Z=-0,379$; $p=0,705$) unterschied sich die Testkohorte nicht signifikant von den nicht getesteten Patienten der Subgruppe der Lymphome. In Bezug auf das Alter war die Testkohorte signifikant jünger als die nicht getesteten Patienten der Subgruppe der Lymphome (Median_{Lymphome}=64 vs. Median_{Testkohorte}=60 Jahre; $U=1206$; $Z=-2,535$; $p=0,011$). Dem Faktor des Alters wurde durch die Berücksichtigung altersabhängiger Normtabellen bei der Bewertung der neuropsychologischen Testergebnisse Rechnung getragen.

Da die Patientenauswahl zur neuropsychologischen Testung anhand der Tumorentität bzw. der Tumorsubgruppe erfolgte und dementsprechend bewusst Einfluss auf die Auswahl genommen wurde, wurde keine Analyse zu Gruppenunterschieden diesbezüglich durchgeführt. Auch im Hinblick auf das Tumorstadium (Median_{Lymphome}: Stadium I-II vs. Median_{Testkohorte}: Stadium III-IV; $U=790$; $Z=-0,896$; $p=0,370$) und die Therapie ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede erheben (Lymphome_{Therapienaiv} 24/132 vs. Testkohorte_{Therapienaiv} 9/35; $\chi^2(1)=1,817$, $p=0,178$;

Lymphome_{Chemotherapie} 107/132 vs. Testkohorte_{Chemotherapie} 30/35; $\chi^2(1)=0,672$, $p=0,412$;
Lymphom_{Strahlentherapie}: 21/132 vs. Testkohorte_{Strahlentherapie} 4/35; $\chi^2(1)=0,621$, $p=0,431$;
Lymphome_{Antikörpertherapie} 76/132 vs. Testkohorte_{Antikörpertherapie} 24/35; $\chi^2(1)=2,358$,
 $p=0,163$; Lymphome_{Immuntherapie} 15/132 vs. Testkohorte_{Immuntherapie} 2/35; Exakter Test
nach Fisher $p=0,351$; Lymphome_{Stammzelltransplantation}: 19/132 vs.
Testkohorte_{Stammzelltransplantation} 2/35; $\chi^2(1)=2,912$, $p=0,088$). Dies galt ebenfalls für den
Antikörper- und Gewebeanfärbungsstatus. Die Testkohorte unterschied sich nicht
signifikant von den nicht getesteten Patienten der Lymphomsubgruppe
(Lymphome_{Antikörper oder Gewebeanfärbung-positiv (AKG+)} 19/132 vs. Testkohorte_{AKG+} 8/35;
 $\chi^2(1)=2,769$, $p=0,096$).

Zusammenfassend wiesen die Charakteristika der Testkohorte – bis auf das Alter der
Patienten - keine relevanten Unterschiede zu der Subgruppe der Lymphome auf.

Tab. 7: Demografie: Gesamtkohorte, Leukämie-, Lymphompatienten und Testkohorte

	Gesamtkohorte n=170	Leukämien n=38	Lymphome n=132	Testkohorte n=35
Alter, Median (IQA)	64 (54-73)	71 (60-78)	64 (53-71)	60 (37-67)
Geschlecht: männlich, n (%)	99 (58,2)	18 (47,4)	81 (61,4)	24 (68,6)
Geschlecht: weiblich, n (%)	71 (41,8)	20 (52,6)	51 (38,6)	11 (31,4)
Bildungsjahre, Median (IQA)	14 (12-17)	13,5 (12-17)	14 (12-17)	13 (12-17)
Ethnie, n (%)				
Kaukasier	158 (92,9)	36 (94,7)	122 (92,4)	35 (100)
andere	2 (1,2)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)
fehlend	10 (5,9)	2 (5,3)	8 (6,1)	0 (0)
Tumortyp, n (%)				
Leukämie	38 (22,3)			
Akut myeloische Leukämie	22 (12,9)	22 (57,9)		
Chronisch myeloische Leukämie	5 (2,9)	5 (13,2)		
Akut lymphatische Leukämie	2 (1,2)	2 (5,3)		
Chronisch lymphatische Leukämie	9 (5,3)	9 (23,7)		
Lymphome	132 (77,7)			
Hodgkin-Lymphom	19 (11,2)		19 (14,4)	12 (34,3)
Non-Hodgkin-Lymphome	113 (66,5)		113 (85,6)	23 (65,7)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	48 (28,2)		48 (36,4)	12 (34,3)
Follikuläres Lymphom	13 (7,6)		13 (9,8)	8 (22,9)
Mantelzelllymphom	6 (3,5)		6 (4,5)	3 (8,6)
Multiples Myelom	30 (17,6)		30 (22,7)	
andere	16 (9,4)		16 (12,1)	
Tumorstadium (Ann-Arbor-Klassifikation), n (%)				
Stadium I			8 (6,1)	4 (11,4)
Stadium II			9 (6,8)	4 (11,4)
Stadium III			29 (22)	12 (34,3)
Stadium IV			41 (31,1)	14 (40)
fehlend			45 (34)	1 (2,9)
ZNS-Manifestation, n (%)	13 (7,6)	1 (2,6)	12 (9,1)	0 (0)
Therapienaiv, n (%)	30 (17,6)	5 (13,1)	25 (18,9)	5 (14,3)
Bereits erhaltende Therapie, n (%)				
Chemotherapie	140 (82,4)	33 (86,8)	107 (81,1)	30 (85,7)
Strahlentherapie	28 (16,5)	7 (18,4)	21 (15,9)	4 (11,4)
Antikörpertherapie	87 (51,2)	11 (28,9)	76 (57,6)	24 (68,6)
Immuntherapie	21 (12,4)	6 (15,8)	15 (11,4)	2 (5,7)
Stammzelltransplantation	26 (15,3)	7 (18,4)	19 (14,4)	2 (5,7)

Legende: AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, IQA = Interquartilsabstand

3.1.2 Beschreibung der Testkohorte

Das mediane Alter der Testkohorte lag bei 60 Jahren und die medianen Bildungsjahre bei 13 Jahren. Bezogen auf den Antikörperstatus (AkG+ vs. AkG-) ergab sich eine Altersdifferenz zwischen den Medianen beider Gruppen von 7,5 Jahren (Median_{AkG-}=55 vs. Median_{AkG+}=62,5 Jahre). In den Bildungsjahren unterschieden sich die AkG- und AkG+ nicht voneinander (Median_{AkG-}=13 vs. Median_{AkG+}=13 Jahre). 24 Patienten (68,6%) der gesamten Testgruppe waren Männer und 11 (31,4%) Frauen. Es fanden sich deutlich mehr Patienten mit NHL (23/35) im Vergleich zu HL (12/35). Die AkG-Gruppe zeigte eine vergleichbare Verteilung von NHL zu HL (NHL:19/27 vs. HL: 8/27). In der AkG+ Gruppe waren beide Lymphomentitäten gleich häufig vertreten (NHL: 4/8 vs. HL 4/8). Ähnlich wie in der Lymphomsubgruppe wurden deutlich mehr Patienten in höheren Ann-Arbor-Stadien (Stadium III und IV) untersucht. Keiner der genannten Gruppenunterschiede war statistisch signifikant (AkG+ vs. AkG-) (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Demografie: Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt

	Testkohorte n=35	AkG- n=27	AkG+ n=8	p-Wert AkG-/AkG+
Alter, Median (IQA)	60 (37-67)	55 (37-67)	62,5 (40-74)	0,432 [‡]
Geschlecht, n (%)				1 [†]
männlich	24 (68,6)	18 (66,7)	6 (75)	
weiblich	11 (31,4)	9 (33,3)	2 (25)	
Bildungsjahre, Median (IQA)	13 (12-17)	13 (12-17)	13 (7-19)	0,686 [‡]
Ethnie: Kaukasier, n (%)	35 (100)	27 (100)	8 (100)	/
Tumortyp: Lymphome, n (%)				
Hodgkin-Lymphom	12 (34,3)	8 (29,6)	4 (50)	
Non-Hodgkin-Lymphome	23 (65,7)	19 (62,9)	4 (50)	
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	12 (34,3)	10 (37)	2 (25)	
Follikuläres Lymphom	8 (22,9)	6 (22,2)	2 (25)	
Mantelzelllymphom	3 (8,6)	3 (11,1)	0 (0)	
Tumorstadium (Ann-Arbor-Klassifikation), n (%)				0,16 [‡]
Stadium I	4 (11,4)	4 (14,8)	0 (0)	
Stadium II	4 (11,4)	4 (14,8)	0 (0)	
Stadium III	12 (34,3)	9 (33,3)	3 (37,5)	
Stadium IV	14 (40)	10 (27)	4 (50)	
fehlend	1 (2,9)	0 (0)	1 (12,5)	

Legende: [‡] verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test, [†] verwendeter Test: Exakter Test nach Fisher, AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, IQA = Interquartilsabstand

Es konnten nur 14,3% der Patienten (5/35) in therapienaivem Zustand getestet werden. Der überwiegende Anteil hatte bereits eine Chemotherapie (30/35, 85,7%) erhalten und befand sich zum Zeitpunkt der Testung zwischen den Therapiezyklen (25/35, 71,4%) oder waren in Nachsorge (1/35, 2,9%). Auch hier lagen keine Gruppenunterschiede zwischen AkG- und AkG+ vor (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Therapieformen der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt

Therapieform	Testkohorte n=35 Anzahl (%)	AkG- n=27 Anzahl (%)	AkG+ n=8 Anzahl (%)	p-Wert AkG-/AkG+
Therapienaiv	5 (14,3)	5 (18,5)	0 (0)	0,315 [†]
Chemotherapie	30 (85,7)	22 (81,5)	8 (100)	0,315 [†]
Strahlentherapie	4 (11,4)	3 (11,1)	1 (12,5)	1 [†]
Antikörpertherapie*	24 (68,8)	18 (66,7)	6 (75)	1 [†]
Immuntherapie**	2 (5,7)	1 (3,7)	1 (12,5)	0,374 [†]
Stammzelltransplantation	2 (5,7)	1 (3,7)	1 (12,5)	0,41 [†]

Legende: * verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test, † verwendeter Test: Exakter Test nach Fisher, AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, *Antikörpertherapie beinhaltet die Applikation von Rituximab (23/35) oder Nivolumab (1/35), **Immuntherapie beinhaltet G-CSF-Stimulation (Granulozyten-stimulierender Faktor)

Die in Tabelle 10 aufgelisteten Vorerkrankungen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Antikörper- oder Gewebeanfärbung-Status auf (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Vorerkrankungen der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt

Vorerkrankungen	Testkohorte n=35 Anzahl (%)	AkG- n=27 Anzahl (%)	AkG+ n=8 Anzahl (%)	p-Wert AkG-/AkG+
Arterielle Hypertonie	12 (34,3)	9 (33,3)	3 (37,5)	1 [†]
Aktive Raucher	5 (14,3)	4 (14,8)	1 (12,5)	1 [†]
Diabetes	2 (5,7)	2 (7,4)	0 (0)	1 [†]
Neurologische Vorerkrankungen*	10 (28,6)	9 (33,3)	1 (12,5)	0,39 [†]
Psychiatrische Vorerkrankungen	2 (5,7)	2 (7,4)	0 (0)	1 [†]
Rheumatologische Vorerkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Autoimmunerkrankungen	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1 [†]
Hämatologische Erkrankungen	9 (25,7)	8 (29,6)	1 (12,5)	0,648 [†]
Dermatologische Erkrankungen	3 (8,6)	2 (7,4)	1 (12,5)	0,553 [†]
kardiologisch-angiologische Vorerkrankungen	8 (22,9)	5 (18,5)	3 (37,5)	0,346 [†]
Pulmonologische Vorerkrankungen	15 (42,9)	11 (40,7)	4 (50)	0,7 [†]
Gastroenterologische Vorerkrankungen	17 (48,6)	14 (51,9)	3 (37,5)	0,691 [†]
Gynäkologische Vorerkrankungen	3 (8,6)	2 (7,4)	1 (12,5)	0,553 [†]
Ophthalmologische Vorerkrankungen	2 (5,7)	1 (3,7)	1 (12,5)	0,41 [†]
Urologisch-nephrologische Vorerkrankungen	10 (28,6)	7 (25,9)	3 (37,5)	0,661 [†]
HNO-Vorerkrankungen	6 (17,1)	5 (18,5)	1 (12,5)	1 [†]
Endokrinologische Vorerkrankungen	7 (20)	7 (25,9)	0 (0)	/
Schilddrüsen-Vorerkrankungen	6 (17,1)	6 (22,2)	0 (0)	0,299 [†]

Legende: * verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test; † verwendeter Test: Exakter Test nach Fisher; AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, *Neurologische Vorerkrankungen beinhalten Migräne (1/35), Bandscheibenvorfall-/prolaps (2/35), Wirbelsäulenschmerzsyndrom bei Neuroforamenstenose (1/35), Polyneuropathie (3/35), inkomplette Querschnittslähmung (1/35), anamnestisch neurologische Symptome ohne Diagnose (3/35); **Psychiatrische Vorerkrankungen beinhalten Anpassungsstörung (1/35) und Z.n. depressiver Episode 5 Jahre vor der Testung (1/35)

Die Testkohorte befand sich in einem guten Allgemeinzustand (medianer ECOG bei 0 und medianer Karnofsky-Index bei 90%) mit minimalen depressiven Symptomen (BDI-Summe Median bei 1). Erschöpfung und der körperliche sowie seelische Gesundheitszustand waren Faktoren, die die Testkohorte kennzeichneten. Im Vergleich zu Gesunden bewegte sich die medianen Ergebnisse im Bereich und unterhalb der 25. Perzentile (25. Perzentile: FACIT-Fatigue bei 40 Punkte (103), 25. Perzentile: SF-12 physische Gesundheit bei 41,43 und 25. Perzentile: SF-12 psychische Gesundheit bei 46,39 (102)).

Hinsichtlich des Allgemeinzustandes (ECOG, Karnofsky), der Erschöpfung (FACIT-Fatigue), der depressiven Symptomatik (BDI-FS) und der Lebensqualität fanden sich

keine signifikanten Gruppenunterschieden zwischen unterschieden die Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativen und - positiven (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Gesundheitszustand und Lebensqualität der Testkohorte und nach Antikörperstatus getrennt

	Testkohorte n=35 Median (IQA)	AkG- n=27 Median (IQA)	AkG+ n=8 Median (IQA)	p[*] (AkG+/AkG-)
ECOG-Status	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,064
Karnofsky-Index	90 (80-100)	90 (80-100)	90 (90-100)	0,532
FACIT-Fatigue	37 (30-42)	37 (30-42)	37 (29-44))	0,922
BDI-FS Summe	1 (1-3)	1 (0-3)	1,5 (1-4,5)	0,688
SF-12, physische Gesundheit	39,7 (33,9-47,2)	38 (33,7-46,5)	44,9 (37,9-47,9)	0,146
SF-12, psychische Gesundheit	47,9 (40,1-55,9)	45,6 (39,2-55,9)	52,5 (43,3-56,3)	0,455

Legende: * verwendeter statistischer Test: Mann-Whitney-U-Test, AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, IQA = Interquartilsabstand

3.2 Antikörperergebnisse

Bei 17,1% (29/170) der Gesamtkohorte fand sich ein Nachweis von antineuronalen Antikörpern oder eine positive Gewebeanfärbung: Bei 12,4% (21/170) konnten in HEK293-Zellen oder im Immunblot das Antigen, gegen das sich der antineuronale Antikörper richtet, identifiziert werden. Bei 4,7% fand sich in den Gewebsschnitten eine Anfärbung i.S. eines positiven Antikörperstatus ohne Nachweis eines bisher bekannten Antigens (siehe Abb. 2).

Es wurden insgesamt mehr Antikörper gegen extrazelluläre Antigene bzw. Oberflächenstrukturen (ANSAbs, 12/170, 7,1%) als gegen intrazelluläre Antigene (AICAbs, 9/170, 5,3%) gefunden. Die ANSAbs richteten sich gegen NMADR, CAPSPR2 und mGluR5. Der am häufigsten identifizierte Antikörper war der Anti-NMDAR-Antikörper mit 5,9% (10/170) mit Antikörpertitern zwischen 1:10 und 1:100 (siehe Tab. 12 und 13). Es fanden sich dabei 3 Anti-NMDAR-Antikörper von IgM-Subtyp, 3 vom IgA-Subtyp und 2 von IgG-Subtyp. Bei einem Patienten traten 2 Anti-NMDAR-Antikörper (von IgM- und IgA-Subtyp) koinzident auf. Die ANSAbs gegen CASPR2 und mGluR5 konnten jeweils nur einmal nachgewiesen werden. Die

Zielstrukturen der AICAbs waren ARHGAP26 (n=4), Homer3 (n=2), GAD65 (n=2) und Yo (n=1) (siehe Abb. 2 und Tab. 12).

Betrachten man nur die Antikörperergebnisse, bei denen ein Antikörper identifiziert werden konnte, waren in der Untergruppe der Leukämien 18,4% der Patienten Antikörper-positiv und bei den Lymphomen 10,6%. Die Verteilung der ANSAbs zu AICAbs (13,2% zu 5,3%) zeigte in der Gruppe der Leukämien eine deutliche Verschiebung hin zu den ANSAbs. In der Gruppe der Lymphome war der prozentuale Anteil beider Antikörpergruppen (ANSAbs und AICAbs) gleich verteilt war und betrug jeweils 5,3% (siehe Tab. 12).

In der Gesamtkohorte konnte bei 11 von 170 (6,5%) Patienten eine Gewebefärbung (Hippocampus oder Kleinhirn) nachgewiesen werden. Es wurde bei 2 Patienten eine Anfärbung im Rattenhippocampus (1,2%), bei 6 im Rattencerebellum (3,6%) und bei 10 im Affencerebellum (5,9%) gefunden. Dabei wiesen 6 Patienten parallel Anfärbungen in den 3 Gewebsschnitten auf (zwei- bis dreifach). Eine Zielstruktur (Antigen) konnte zusätzlich zu den Gewebeanfärbungen bei drei Patienten identifiziert werden. Gewebeanfärbungen traten bei Antikörper-positiven nicht signifikant häufiger auf als bei Antikörper-negativen (Gewebeanfärbung vorhanden bei Antikörper-positiven 3/21 vs. bei Antikörper-negativen 8/149, Exakter Test nach Fisher $p=0,140$). Betrachtet man nur die Subgruppe der AICAbs, ließ sich feststellen, dass Gewebeanfärbungen signifikant häufiger bei AICAbs-positiven auftraten (Gewebeanfärbung vorhanden bei AICAbs-positiven 3/9 vs. bei AICAbs-negativen 8/161, Exakter Test nach Fisher $p=0,014$). Für die ANSAbs konnte wie in der Gesamtbetrachtung aller Antikörper-positiven kein Unterschied bezüglich der Gewebeanfärbung aufgezeigt werden (Gewebeanfärbung vorhanden bei ANSAbs-positiven 0/12 vs. bei ANSAbs-negativen 11/158, Exakter Test nach Fisher $p=1$).

Bei 8 von 170 (4,7%) Proben zeigten sich in den Gewebefärbungen ein Antikörpernachweis gegen Strukturen des Hippocampus bzw. des Kleinhirns ohne Nachweis eines identifizierbaren Antigen in den HEK293-Zellen oder dem Immunblot.

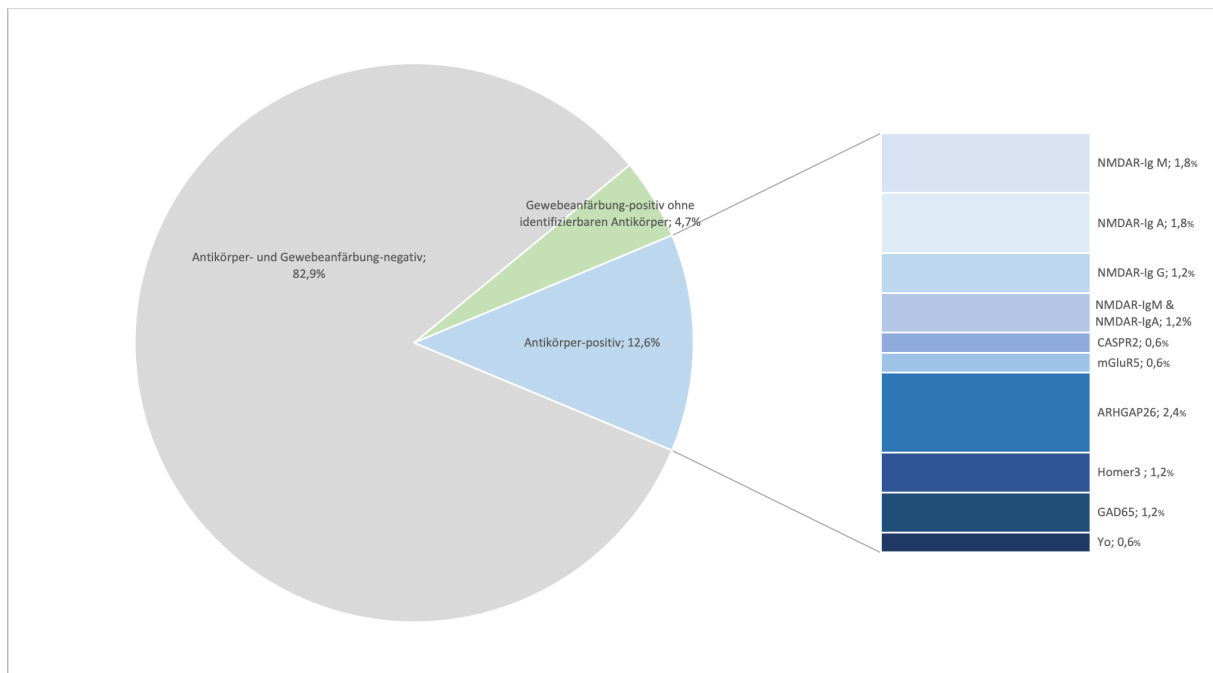


Abb. 2: Prävalenz antineuronaler Antikörper in der Gesamtkohorte (n=170)

In der Testkohorte wurden ähnliche Ergebnisse bezüglich des Antikörperstatus gefunden. Insgesamt konnte bei 8 von 35 (22,9%) Patienten eine Gewebeanfärbung oder ein positiver Antikörperbefund erhoben werden (AkG+). Gewebeanfärbungen traten bei Antikörper-positiven nicht signifikant häufiger auf als bei Antikörper-negativen (Gewebeanfärbung vorhanden bei Antikörper-positiven 1/6 vs. bei Antikörper-negativen 2/29, Exakter Test nach Fisher $p=0,442$). Die 6 identifizierten Antikörper richteten sich gegen die Antigene: NMDAR (IgM und IgA), CASPR2 und Homer3. Auch in der Testkohorte traten die ANSABs (5 von 35, 14,3%) häufiger auf als die AICABs (1/35, 2,9%).

Insgesamt konnte bei 3 Patienten ein positiver Befund im IIF in den Affencerebellumschnitten gefunden werden. Bei 2 von den 3 Gewebeanfärbungen konnte in den HEK293-Zellen bzw. im Immunblot kein Antigen nachgewiesen werden. Ein Patient wies sowohl Gewebeanfärbungen als auch einen identifizierbaren Antikörper (Homer 3) auf.

Tab. 12: Häufigkeiten antineuronaler Antikörper in der Gesamt- und Testkohorte

	Gesamtkohorte n=170 Anzahl (%)	Leukämien n=38 Anzahl (%)	Lymphome n=132 Anzahl (%)	Testkohorte n=35 Anzahl (%)
Gewebefärbung und Antikörper negativ	141 (82,9)	28 (73,7)	113 (85,6)	27 (77,1)
Gewebefärbung und/oder Antikörper positiv	29 (17,1)	10 (26,3)	19 (14,4)	8 (22,9)
Antikörper-positiv	21 (12,4)	7 (18,4)	14 (10,6)	6 (17,1)
NUR Gewebefärbung ohne identifizierbaren Antikörper	8 (4,7)	3 (7,9)	5 (3,8)	2 (5,7)
Extrazelluläre Antigene	12 (7,1)	5 (13,2)	7 (5,3)	5 (14,3)
NMDAR	10 (5,9)	5 (13,2)	5 (3,8)	4 (11,4)
NMDAR-IgM	3 (1,8)	1 (2,6)	2 (1,5)	2 (5,7)
NMDAR-IgA	3 (1,8)	1 (2,6)	2 (1,5)	1 (2,9)
NMDAR-IgG	2 (1,2)	2 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
NMDAR-IgM & IgA	2 (1,2)	1 (2,6)	1 (0,8)	1 (2,9)
CASPR2	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (2,9)
mGluR5	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
Intrazelluläre Antigene	9 (5,3)	2 (5,3)	7 (5,3)	1 (2,9)
ARHGAP26	4 (2,4)	1 (2,6)	3 (2,3)	0 (0,0)
Homer 3	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,5)	1 (2,9)
GAD65	2 (1,2)	1 (2,6)	1 (0,8)	0 (0,0)
Yo	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)

Die Antikörpertiter reichten von 1:10 bis 1:100. Eine Auflistung der einzelnen Titer findet sich in Tabelle 13.

Tab. 13: Übersicht der Antikörpertiter für die Gesamtkohorte (n=170) und die Testkohorte (n=35)

Tumorsubtyp	1. Antikörper (1. Ak)	2. Antikörper (2. Ak)	Titer 1. Ak/2. Ak
Akute myeloische Leukämie (AML)	NMDAR-IgG		1:10
AML	ARHGAP26		1:100
AML	NMDAR-IgM	NMDAR-IgA	1:10/1:32
AML	NMDAR-IgG		1:32
AML	NMDAR-IgA		1:32
AML	NMDAR-IgM		1:32
Burkitt-Lymphom	ARHGAP26		1:10
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	NMDAR-IgA		1:32
DLBCL	<u>Homer3</u>		1:10
DLBCL	GAD65		1:100
DLBCL	Yo		1:10
DLBCL (ZNS)	ARHGAP26		1:32
Follikuläres Lymphom	<u>NMDAR-IgM</u>		1:32
Follikuläres Lymphom	<u>CASPR2</u>		1:32
Hodgkin-Lymphom	<u>NMDAR-IgM</u>	<u>NMDAR-IgA</u>	1:100/1:32
Hodgkin-Lymphom	<u>NMDAR-IgA</u>		1:10
Hodgkin-Lymphom	ARHGAP26		1:10
Hodgkin-Lymphom	<u>NMDAR-IgM</u>		1:100
Immunozytom/Morbus Waldenström	mGluR5		1:32
Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom	GAD65		1:100
Mantelzelllymphom	Homer3		1:32

Legende: Die unterstrichenen Antikörper sind die der Testkohorte detektierten Antikörper (Antikörper-positiv: n=6).

3.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

3.3.1 Objektive kognitive Defizite (OKD)

Bei 26 von 35 (74,3% der Testkohorte) konnten nach der Definition von Wefel et al. (96) kognitive Defizite (2x1,5 SD oder 1x2 SD) festgestellt werden. Getrennt nach den einzelnen Definitionen betrachtet, bestanden bei 68,6% der Testkohorte für die Definition 2x1,5 SD und bei 62,9% der Testkohorte (22/35) für die Definition 1x2 SD kognitive Defizite.

In den Analysen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen AkG- und AkG+ hinsichtlich kognitiver Defizite nachgewiesen werden (2x1,5 SD oder 1x2 SD: AkG-: 70,4% vs. AkG+: 87,5%, Exakter Test nach Fisher p=0,648 // 2x1,5 SD: AkG-: 66,7%

vs. AkG+: 75%, Exakter Test nach Fisher $p=1$ // 1x2 SD: AkG-: 55,6% vs. AkG+: 87,5%, Exakter Test nach Fisher $p=0,21$; siehe Abb. 3).

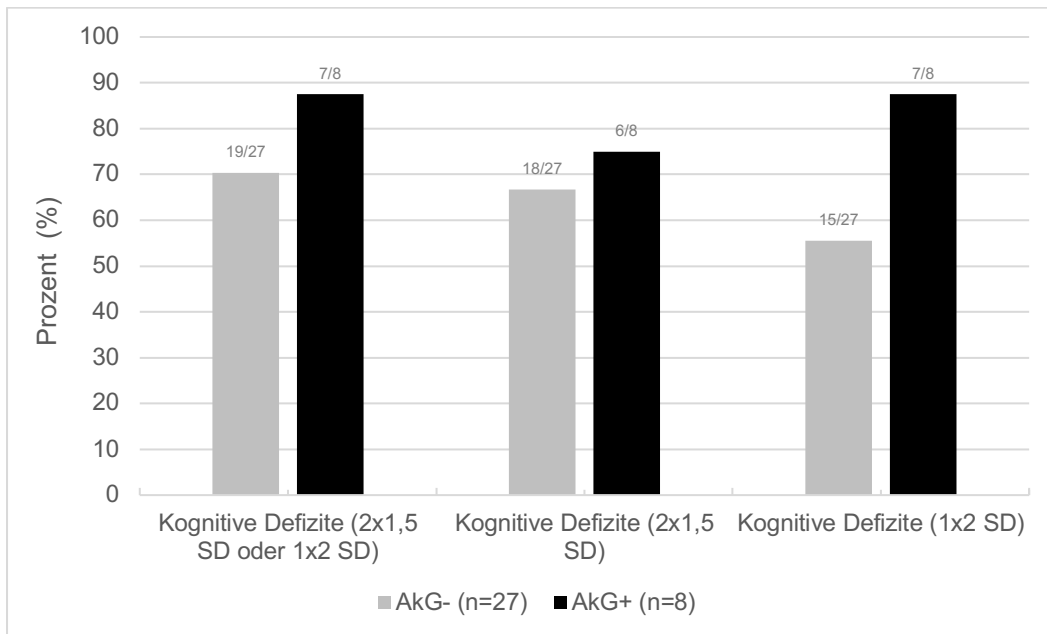


Abb. 3: Objektive kognitive Defizite

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der OKDs in den jeweiligen Gruppen (AkG- und AkG+) getrennt nach den unterschiedlichen Definitionen.

3.3.1.1 Domänendefizite

Die häufigsten Domänendefizite bestanden in den Domänen Aufmerksamkeit und Konzentration (65,7% nach der Definition für 1,5 SD oder 2 SD, siehe Tab. 14) sowie Exekutivfunktion (57,1% nach der Definition für 1,5 SD oder 2 SD, siehe Tab. 14). In allen anderen Domänen waren Defizite nur bei 2,9% bis 17,1% der Patienten messbar (siehe Tab. 14). Die erhobenen Domänendefizite sind in Tabelle 14 getrennt nach den einzelnen Definitionen abgebildet.

Tab. 14: Domänendefizite der Testkohorte (n=35), Anzahl und relative Häufigkeiten

Domäne	Domänendefizite 1,5 SD n=35 Anzahl (%)	Domänendefizite 2 SD n=35 Anzahl (%)	Domänendefizite 1,5 oder 2 SD n=35 Anzahl (%)
Verbales Gedächtnis	6 (17,1)	3 (8,6)	6 (17,1)
Räumlich-visuelles Gedächtnis	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis	5 (14,3)	2 (5,7)	5 (14,3)
Intelligenz	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)
Aufmerksamkeit und Konzentration	23 (65,7)	12 (34,3)	23 (65,7)
Exekutivfunktion	19 (54,3)	17 (48,6)	20 (57,1)

Für die Domänendefizite konnten in den aktuellen Analysen – nach allen Definitionen – keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen AkG- und AkG+ nachgewiesen werden (siehe Abb. 4, 5 und 6). In den kognitiven Domänen Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis, Intelligenz sowie Aufmerksamkeit und Konzentration wies die AkG+-Gruppe mehr Defizite im Vergleich zu der AkG-Gruppe auf (Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis: AkG-: 7,4% vs. AkG+: 37,5%, Exakter Test nach Fisher $p=0,067$; Intelligenz: AkG-: 0% vs. AkG+: 12,5%, Exakter Test nach Fisher $p=0,229$; Aufmerksamkeit und Konzentration: AkG-: 63% vs. AkG+: 75%, Exakter Test nach Fisher $p=0,685$).

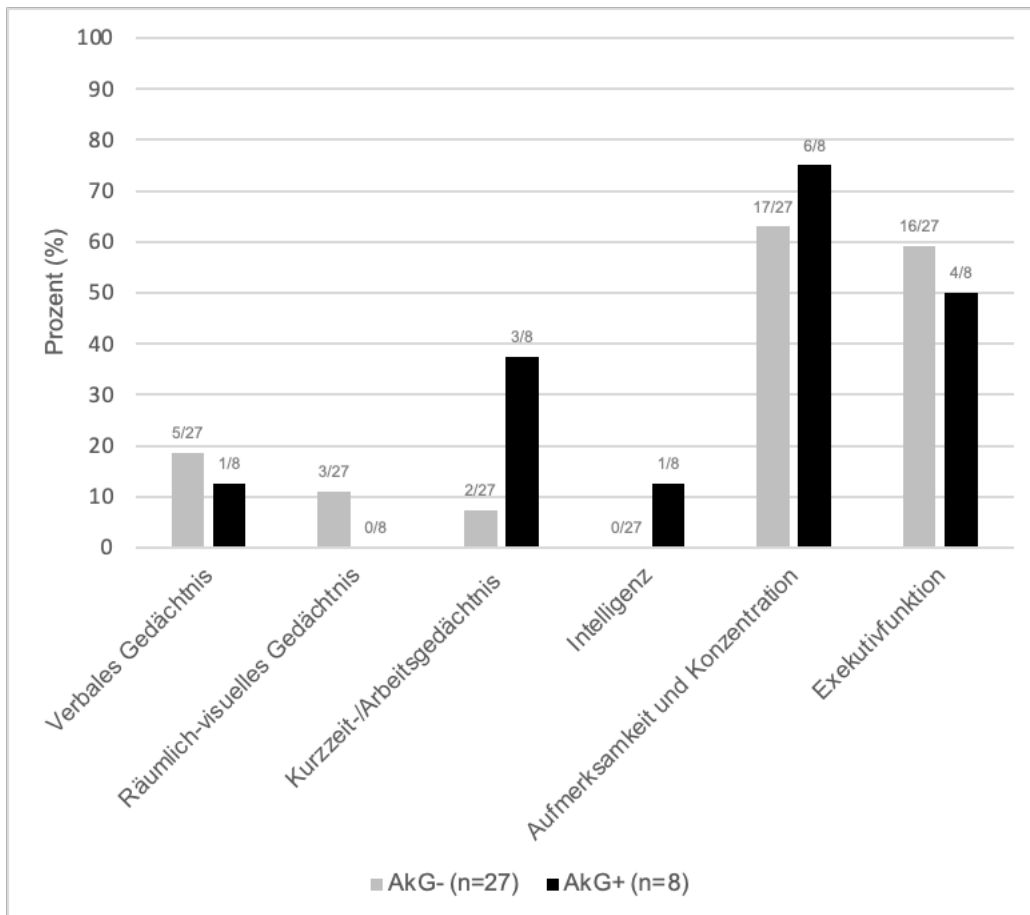


Abb. 4: Domänendefizite Definition (1,5 SD oder 2 SD)

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der Domänendefiziten in den jeweiligen Gruppen (AkG- und AkG+).

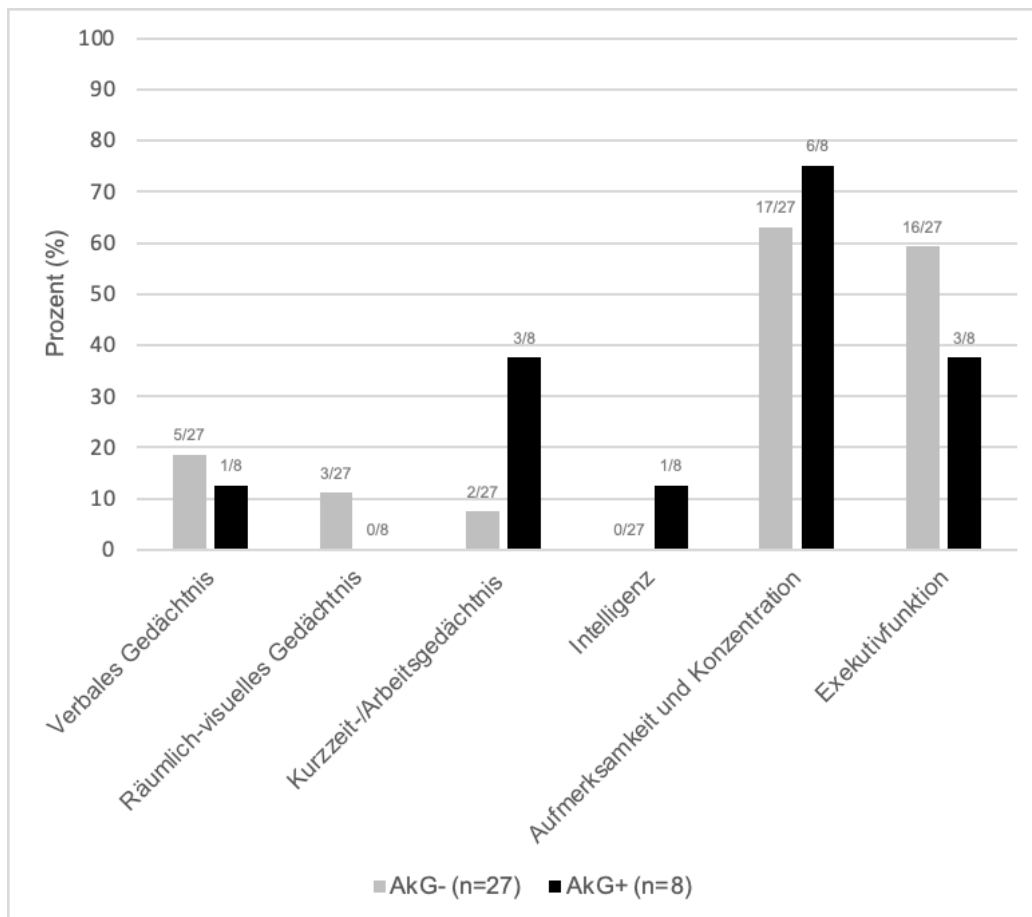


Abb. 5: Domänenendefizite (Definition 1,5 SD)

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der Domänenendefiziten in den jeweiligen Gruppen (AkG- und AkG+).

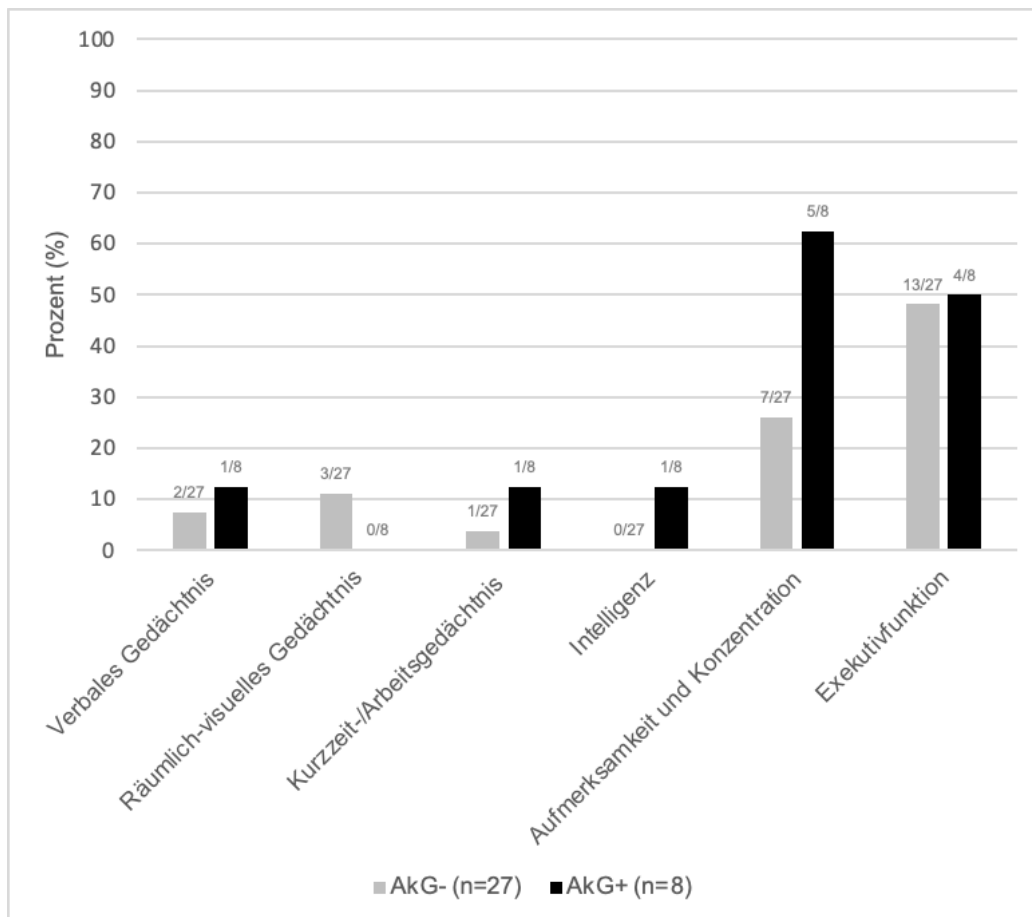


Abb. 6: Domänendefizite (Definition 2 SD)

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der Domänendefizite in den jeweiligen Gruppen (AkG- und AkG+).

3.3.1.2 Testdefizite

Die Anzahl der Defizite pro Untertest nach den beiden Definitionen findet sich in Tabelle 15. Die meisten Defizite konnten in den Untertests für Aufmerksamkeit und Konzentration sowie für Exekutivfunktion identifiziert werden.

Der Antikörperstatus (AkG) war in den aktuellen Analysen nicht mit Unterschieden in der Anzahl der Defizite in den Untertests nach den unterschiedlichen Definitionen (1,5 SD und 2 SD) assoziiert (außer für Zahlennachsprechen rückwärts PR für die Definition 1,5 SD, mit AkG- 0% vs. AkG+ 25%, Fisher Exakter Test $p=0,047$).

Auch die Summe der Testdefizite zeigten in den Gruppen (AkG- und AkG+) nach beiden Definitionen (1,5 SD und 2 SD) keine Unterschiede (Summe der Defizite 1,5 SD: Median_{AkG-}=2 vs. Median_{AkG+}=3; $U=88,5$; $Z=-0,776$; $p=0,438$ // Summe der Defizite 2 SD: Median_{AkG-}=1 vs. Median_{AkG+}=1,5; $U=73$; $Z=-1,436$; $p=0,151$).

Tab. 15: Testdefizite, Anzahl der Defizite pro Untertest

Domäne	Untertest		Testdefizit 1,5 SD	Testdefizit 2 SD
			n=35 Anzahl (%)	n=35 Anzahl (%)
Verbales Gedächtnis	1	VLMT Dg1	1 (2,9)	0 (0)
	2	VLMT Dg5	1 (2,9)	0 (0)
	3	VLMT Summe Dg1-5	1 (2,9)	1 (2,9)
	4	VLMT Dg6	3 (8,6)	2 (5,7)
	5	VLMT Spätabruf (Dg7)	3 (8,6)	2 (5,7)
	6	VLMT Wiedererkennen	3 (8,6)	3 (8,6)
Räumlich-visuelles Gedächtnis	7	ROCF Sofortabruf	3 (8,6)	3 (8,6)
	8	ROCF Spätabruf	2 (5,7)	1 (2,9)
Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis	9	Zahlennachsprechen vorwärts	4 (11,4)	2 (5,7)
	10	Zahlennachsprechen rückwärts	2 (5,7)	0 (0)
Intelligenz	11	LPS, Untertest 3	1 (2,9)	1 (2,9)
Aufmerksamkeit und Konzentration	12	TAP Aufmerksamkeit (tonisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit	10 (28,9)	5 (14,3)
	13	TAP Aufmerksamkeit (phasisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit	12 (34,3)	4 (11,4)
	14	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (auditive Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit	9 (25,7)	4 (11,4)
	15	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (visuelle Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit	2 (5,7)	1 (2,9)
	16	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Fehlreaktionen	5 (14,3)	4 (11,4)
	17	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	7 (20)	1 (2,9)
Exekutivfunktion	18	TAP Go/NoGo durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit	10 (28,6)	8 (22,9)
	19	TAP Go/NoGo Fehlreaktionen	6 (17,1)	5 (14,3)
	20	TAP Go/NoGo Auslassungen	9 (25,7)	5 (14,3)
	21	Stroop-Test	11 (31,4)	10 (28,6)
	22	Regensburger Wortflüssigkeitstest	1 (2,9)	1 (2,9)

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, PR = Prozentrang, Dg = Durchgang, ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure-Test, LPS = Leistungsprüfsystem, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

3.3.1.3 Einzelergebnisse Untertests

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde untersucht, ob zwischen den Patienten mit positiven und negativen Antikörper- und/oder Gewebeanfärbungsbefund Unterschiede in den einzelnen Untertests bestanden.

Hierbei konnten in den aktuellen Analysen zwischen den Patienten der Gruppen AkG+ und AkG- keine signifikanten Unterschiede in den Untertests bezogen auf die Rohwerte (erhobene Parameter) gefunden werden (siehe Tab. 16).

Hinsichtlich der Prozenträge konnten nur in einzelnen Untertests relevante Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Im Farbe-Wort-Interferenztest schnitten die AkG+ im Vergleich zu den AkG- signifikant schlechter ab (Median_{AKG-}=4 vs. Median_{AKG+}=1,5; U=55; Z=-2,119; p=0,034) (siehe Tab. 17). Im Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts zeigten die Antikörper- oder Gewebefärbung-positiven ebenfalls schlechtere Ergebnisse als ihre Vergleichsgruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz (Zahlennachsprechen vorwärts: Median_{AKG-}=48 vs. Median_{AKG+}=28; U=81; Z=-1,063; p=0,288; Zahlennachsprechen rückwärts: Median_{AKG-}=53 vs. Median_{AKG+}=19,5, U=64,5; Z=-1,718; p=0,086).

Mit Blick auf die gesamte Testkohorte ist festzustellen, dass alle Patienten im Bereich der TAP, im speziellen bei den Reaktionsgeschwindigkeiten fast aller TAP-Aufgaben, niedrige Prozenträge erzielten (Median der erreichten Prozenträge der durchschnittlichen Reaktionsgeschwindigkeit TAP Aufmerksamkeit bei 10 (tonisch) und bei 12 (phasisch), TAP Geteilte Aufmerksamkeit (auditiv) bei 18 und TAP Go/NoGo ebenfalls bei 18). Damit schnitten sie schlechter als 80-90% der Normwerttabellen zugrunde liegende gesunde Vergleichskohorte ab.

Tab. 16: Ergebnisse der einzelnen Untertests (Rohwerte)

Untertest		Testkohorte n=35 Median (IQA)	AkG- n=27 Median (IQA)	AkG+ n=8 Median (IQA)	p* (AkG- /AkG+)
1	VLMT Dg1 (Punkte)	6 (5-8)	6 (5-9)	5 (4-7)	0,257
2	VLMT Dg5 (Punkte)	13 (11-15)	13 (11-15)	13,5 (10-14)	0,952
3	VLMT Summe Dg1-5 (Punkte)	49 (42-62)	49 (43-65)	49 (41-57)	0,723
4	VLMT Dg6 (Punkte)	11 (8-13)	11 (28-13)	11,5 (8-12)	0,663
5	VLMT Spätabruf (Dg7) (Punkte)	10 (8-14)	12 (8-14)	9,5 (5-13)	0,285
6	VLMT Wiedererkennen (Punkte)	14 (11-15)	14 (11-15)	14,5 (10-15)	0,854
7	ROCF Sofortabruf (Punkte)	24 (21-28,5)	24 (21-30)	23,5 (21-28)	0,595
8	ROCF Spätabruf (Punkte)	24,5 (19,5-28)	25 (21-28)	22 (19-27)	0,377
9	Zahlennachsprechen vorwärts (Punkte)	7 (6-9)	7 (6-9)	6 (5-9)	0,216
10	Zahlennachsprechen rückwärts (Punkte)	6 (5-7)	6 (5-8)	5 (4-6)	0,098
11	LPS, Untertest 3 (Punkte)	21 (17-28)	22 (18-28)	17,5 (12-27)	0,162
12	TAP Aufmerksamkeit (tonisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Zeit in ms)	297 (272-330)	296 (260-330)	302,5 (286-386)	0,421
13	TAP Aufmerksamkeit (phasisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Zeit in ms)	296 (266-325)	295 (266-325)	297 (268-336)	0,694
14	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (auditive Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Zeit in ms)	631 (567-690)	631 (563-690)	636 (580-724)	0,694
15	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (visuelle Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Zeit in ms)	890 (735-957)	887 (726-948)	928,5 (777-970)	0,504
16	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Fehlreaktionen (Anzahl)	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-13)	0,952
17	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen (Anzahl)	1 (0-4)	1 (0-5)	2,5 (1-4)	0,144
18	TAP Go/NoGo durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Zeit in ms)	641 (578-685)	640 (578-689)	646,5 (558-671)	0,753
19	TAP Go/NoGo Fehlreaktionen (Anzahl)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,376
20	TAP Go/NoGo Auslassungen (Anzahl)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,344
21	Stroop-Test, (Zeit im s)	143 (112-183)	136 (109-180)	145,5 (141-193)	0,103
22	Regensburger Wortflüssigkeitstest (Punkte)	28 (23-31)	28 (23-31)	28,5 (20-31)	0,813

Legende: * verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test, * p<0,05, IQA = Interquartilsabstand, AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Dg = Durchgang, ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure-Test, LPS = Leistungsprüfsystem, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, ms = Millisekunden, s = Sekunden

Tab. 17: Ergebnisse der einzelnen Untertests (normierte Werte: Prozentränge, C- und T-Werte)

	Untertest	Testkohorte n=35 Median (IQA)	AkG- n=27 Median (IQA)	AkG+ N=8 Median (IQA)	p* (AkG- /AkG+)
1	VLMT Dg1 (PR)	57,5 (25-85)	57,5 (25-85)	37,5 (24,4-59,4)	0,343
2	VLMT Dg5 (PR)	42,5 (22,5-83)	42,5 (22,5-88)	56,3 (26,3-70)	0,812
3	VLMT Summe Dg1-5 (PR)	45 (22,5-70)	45 (20-95)	52,5 (30-78,8)	0,875
4	VLMT Dg6 (PR)	55 (25-90)	55 (22,5-77,5)	56,3 (25,6-67,5)	0,890
5	VLMT Spätabruf (Dg7) (PR)	42,5 (25-90)	42,5 (25-90)	45 (26,9-83,1)	0,813
6	VLMT Wiedererkennen (PR)	35 (15-88)	35 (12,5-75,3)	45 (11,8-88)	0,859
7	ROCF Sofortabruf (PR)	92 (69-99)	93 (62-99)	92 (82,3-99,5)	0,693
8	ROCF Spätabruf (PR)	90 (66-99)	90 (58-99)	89,5 (76,8-98,8)	0,953
9	Zahlennachsprechen vorwärts (PR)	29 (15-69)	48 (15-76)	28 (6,5-64,3)	0,288
10	Zahlennachsprechen rückwärts (PR)	42 (13-56)	53 (14-80)	19,5 (5,5-50,3)	0,086
11	LPS, Untertest 3 (T-Wert)	54 (48-61,5)	54 (50-63,5)	51,3 (42,9-60,1)	0,387
12	TAP Aufmerksamkeit (tonisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (PR)	12 (4-21)	12 (4-21)	9 (2-21,5)	0,365
13	TAP Aufmerksamkeit (phasisch) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (PR)	10 (5-16)	10 (5-16)	8,5 (4,8--16)	0,906
14	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (auditive Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (PR)	18 (5-34)	18 (5-38)	17,5 (5,3-30,8)	0,829
15	TAP Geteilte Aufmerksamkeit (visuelle Aufgabe) durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (PR)	42 (21-82)	42 (24-84)	36,5 (21-73,8)	0,709
16	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Fehlreaktionen (PR)	38 (12-62)	31 (12-62)	52 (8,5-69,3)	0,768
17	TAP Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen (PR)	46 (14-79)	54 (7-82)	25 (14-46)	0,203
18	TAP Go/NoGo durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (PR)	18 (3-34)	16 (1-34)	22,5 (8,8-61,5)	0,344
19	TAP Go/NoGo Fehlreaktionen (PR)	38 (16-43)	38 (16-43)	43 (38-43)	0,353
20	TAP Go/NoGo Auslassungen (PR)	50 (4-50)	50 (4-50)	50 (50-50)	0,384
21	Stroop-Test (C-Wert)	3 (0-5)	4 (0-6)	1,5 (0-3)	0,034*
22	Regensburger Wortflüssigkeitstest (PR)	88 (70-99)	88 (70-99)	88 (80,3-97,8)	0,678

Legende: * verwendeter Test: Mann-Whitney-U-Test, * p<0,05, IQA = Interquartilsabstand, AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, PR = Prozentrang, Dg = Durchgang, ROCF = Rey-Osterieth Complex Figure-Test, LPS = Leistungsprüfsystem, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

3.3.1.4 z-Transformation

Abbildung 7 zeigt die z-Transformation der Antikörper- oder Gewebeanfärbungs-positiven Testergebnisse in Referenz zu den Antikörper- und Gewebsantikörper-negativen. Die Patienten der AkG+ schnitten in 17 der 22 Untertests (außer in den

Tests VLMT Dg5, den drei Untertest der TAP NoGo und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest) und in der kognitiven Gesamtleistung im Mittel schlechter ab als die Bezugsgruppe der AkG-. Die Unterschiede erreichten jedoch nicht das vordefinierte Signifikanzniveau.

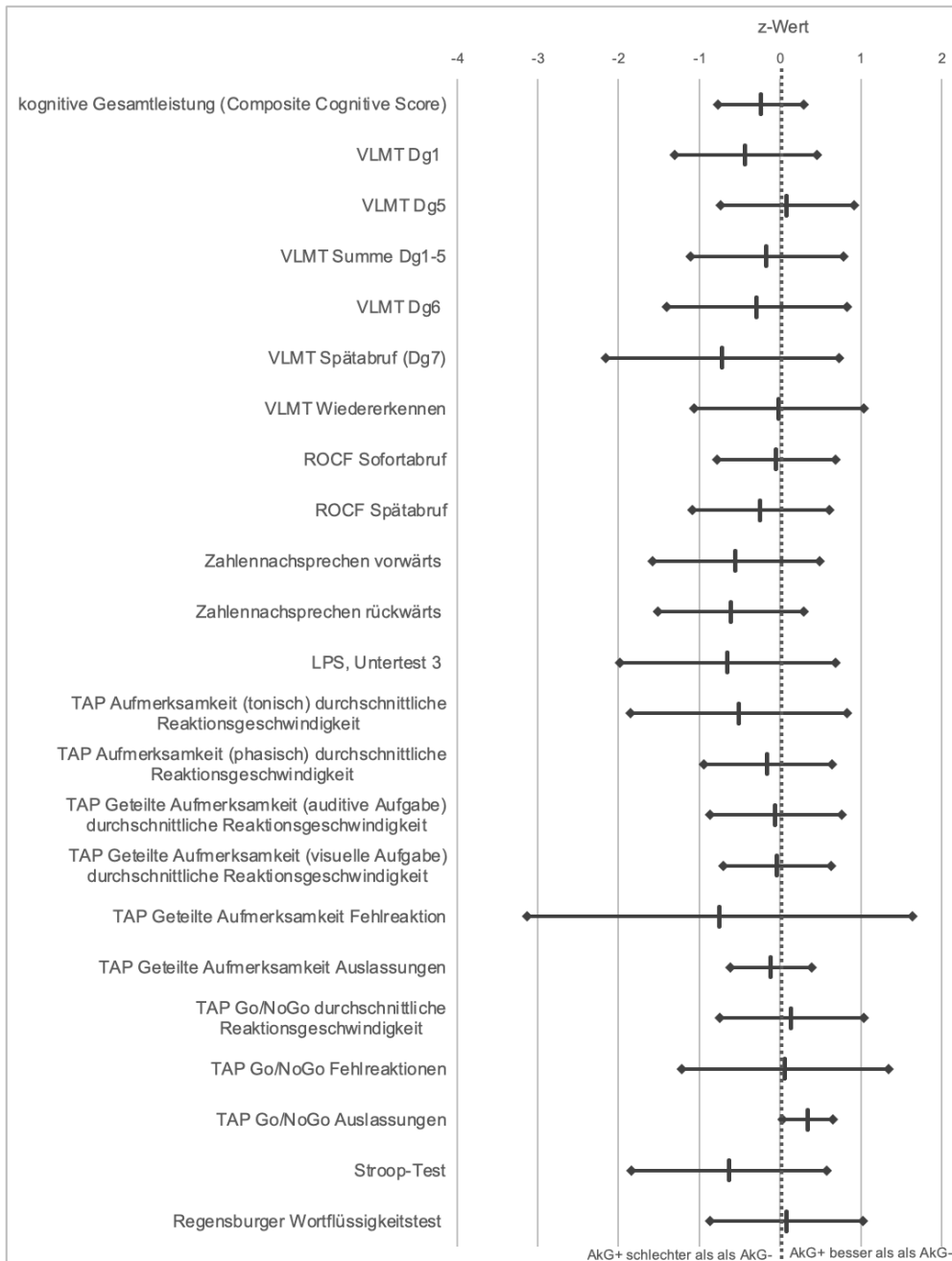


Abb. 7: z-Transformation

Dargestellt sind die Spannweiten 1 SD um die markierten Mittelwerte der AkG+ positiven z-Werte für jeden Untertest. Die AkG- dienen als Referenz. Mittelwerte kleiner 0 zeigen schlechtere Ergebnisse der AkG+ im Vergleich zu den AkG- und größer 0 bessere Ergebnisse als die Bezugsgruppe an.

3.3.2 Subjektive kognitive Defizite (SKD)

Bei 38,2% (13/34, ein fehlender Wert) der Patienten gaben an, kognitive Defizite bemerkt zu haben. Ein signifikanter Unterschied beim Auftreten von SKD zwischen den Antikörper- und Gewebeanfärbungs-positiven und -negativen konnte in den aktuellen Analysen nicht nachgewiesen werden (AkG- 29,6% vs. AkG+ 62,5%, Exakter Test nach Fisher $p=0,211$). Mit Hinblick auf die relative Verteilung ist dennoch eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von SKD bei den AkG+ zu erkennen. Bei jeweils 5 Patienten lagen die SKD im Bereich der Konzentration und Gedächtnis & Konzentration. Ausschließlich Schwierigkeiten beim Gedächtnis gaben 3 Patienten an. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der SKD nach Antikörperstatus getrennt für SKD allgemein und den einzelnen Domänen (Gedächtnis, Konzentration und Gedächtnis & Konzentration).

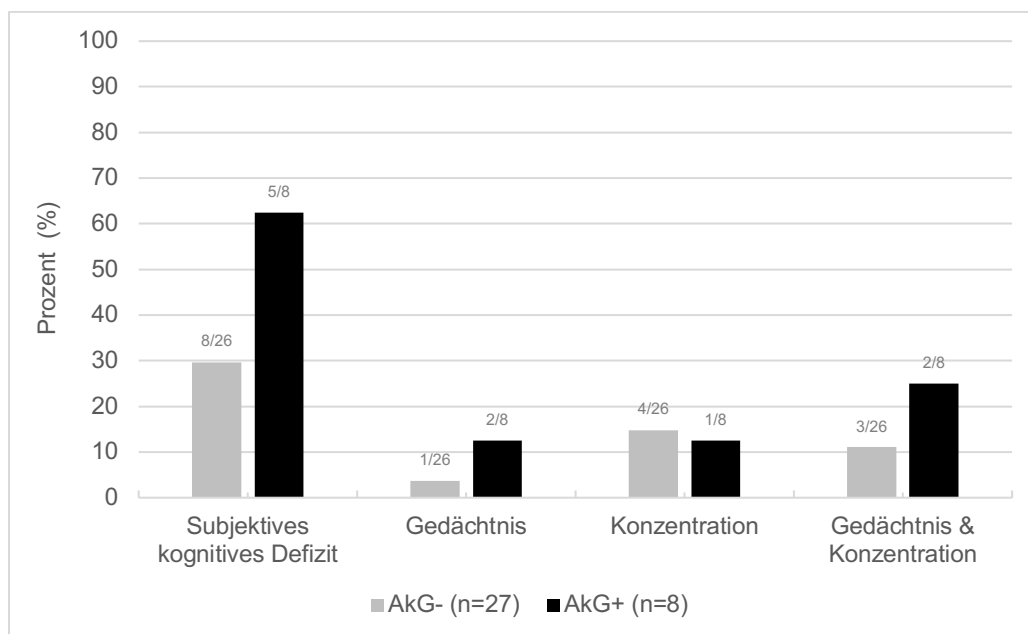


Abb. 8 Subjektive kognitive Defizite

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten in Prozent.

Von den 13 Patienten, die SKD angaben, konnte in der neuropsychologischen Testung bei 12 auch eine objektive kognitive Einschränkung (OKD) nachgewiesen werden (92,3%). Umgekehrt hatten nur 48% (12/25) der Patienten mit OKD auch subjektive Defizite (SKD) bemerkt. Insgesamt konnten zwischen den Patienten, die SKD angaben und denen, die keine Veränderungen bemerkten, hinsichtlich der identifizierten

kognitiven Einschränkung in der neuropsychologischen Testung keine signifikante Gruppenunterschiede gefunden werden (Exakter Test nach Fisher $p=0,107$).

3.3.3 Zusammenhang zwischen patientenspezifischen Merkmalen und kognitiver Leistungsfähigkeit

3.3.3.1 Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität und objektiv kognitiven Defizite (OKD)

Der Karnofsky-Index als Parameter tumorspezifischer Einschränkungen in der Alltagsaktivität war signifikant niedriger in der Gruppe der Patienten mit OKD im Vergleich zu denjenigen ohne OKD ($2 \times 1,5$ SD oder 1×2 SD, Median_{OKD+}=90/ Median_{OKD-}=100; $U=64$, $Z=-2,122$, $p=0,034$). Für die anderen Merkmale des Gesundheitszustands und der Lebensqualität (Fatigue, Depression, psychische und physische Gesundheit) konnten keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne OKD ($2 \times 1,5$ SD oder 1×2 SD) identifiziert werden. Auch die Korrelationsanalysen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von OKD und allen Merkmalen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität.

3.3.3.2 Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand sowie Lebensqualität und subjektiv kognitiven Defiziten (SKD)

Zwischen den Patienten mit SKD und ohne SKD bestand ein signifikanter Unterschied im FACIT-Fatigue Fragebogen zur Evaluation des Ausmaßes der Erschöpfung (Median_{SKD-}=40/Median_{SKD+}=30; $U=77$, $Z=-2,114$, $p=0,035$). In den weiterführenden Korrelationsanalysen konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Merkmal SKD und dem Grad der Erschöpfung aufgezeigt werden (FACIT-Fatigue: Eta-Koeffizient=0,385, $p=0,024$). Für die anderen Merkmale des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität (Karnofsky-Index, Depression, psychische und physische Gesundheit) bestand kein signifikanter Zusammenhang zu SKD, weder in den Tests auf Gruppenunterschiede noch in den Korrelationsanalysen.

3.3.4 Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischen Merkmalen und kognitiver Leistungsfähigkeit (OKD und SKD)

Die Tests auf Gruppenunterschiede und die Korrelationsanalysen ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium (Ann Arbor Stadium I & II vs. Ann Arbor Stadium III & IV) oder den unterschiedlich erhaltenden Therapieformen (Chemotherapie, Strahlentherapie, Antikörpertherapie, Immuntherapie und Stammzelltransplantation) und OKD (2x1,5 SD oder 1x2 SD) bzw. SKD.

3.4 Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Bei insgesamt 17 von 35 Patienten (48,6%) konnten in der neurologischen Untersuchung Auffälligkeiten gefunden werden. Der häufigsten Befunde waren polyneuropathische Symptome (48,6%; 17/35) mit Pallhypästhesie (45,7%; 16/35), Veränderungen der Reflexe (asymmetrische Reflexe 37,1% (13/35) bzw. fehlende Reflexe 28,6% (10/35)) und Veränderungen der Okulomotorik (28,6%; 10/35). Die AkG-positive Gruppe zeigte in den aktuellen Analysen keine signifikant höhere Rate an pathologischen neurologischen Befunden (siehe Tab. 18). Insgesamt zeigten 62,5% der AkG+ und 44,4% der AkG- Gruppe einen auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund (AkG- 44,4% vs. AkG+ 62,5%, Exakter Test nach Fisher $p=0,311$).

Die Anamnese der Patienten war leer für paraneoplastische neurologische Syndrome und auch in der neurologischen Untersuchung im Rahmen der Studie wurden keine neuen paraneoplastische neurologische Syndrome diagnostiziert.

Tab. 18: Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, Testkohorte und getrennt nach AkG-Status

		Testkohorte n=35 Anzahl (%)	AkG- n=27 Anzahl (%)	AkG+ n=8 Anzahl (%)	p AkG- /AkG+ [¥]
Auffällige neurologische Untersuchung		17 (48,6)	12 (44,4)	5 (62,5)	0,311
Hirnnerven- status	Gestörte Okulomotorik	10 (28,6)	8 (29,6)	2 (25)	1
	Gesichtsfeldausfall	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Gestörte Pupillenreflexe (direkte und konsensuelle Lichtreaktion)	3 (8,6)	3 (11,1)	0 (0)	1
	Entrundete Pupillen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Anisokorie	2 (5,7)	2 (7,4)	0 (0)	1
	Sakkadierte Blickfolgebewegungen	5 (14,3)	3 (11,1)	2 (25)	0,568
	Doppelbilder	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Verminderte/gestörte Konvergenzreaktion	4 (11,4)	4 (14,8)	0 (0)	0,553
	Augenmuskelparesen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Nystagmus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Trigeminale Hypästhesie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Fazialisparese	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Ein-/beidseitige Hypakusis	5 (14,3)	3 (11,1)	2 (25)	0,568
	Abweichung der Uvula, atrophe Zunge oder Parese der Zungenmuskulatur	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Motorische Funktion	Parese der oberen oder unteren Muskulatur (in Halteversuchen)	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1
	Veränderter Muskeltonus der oberen oder unteren Extremität	6 (17,1)	5 (18,5)	1 (12,5)	1
	Paratonie	5 (14,3)	4 (14,8)	1 (12,5)	1
	Spastik	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1
	Asymmetrische Reflexe	13 (37,1)	10 (37)	3 (37,5)	1
	Fehlende Reflexe	10 (28,6)	6 (22,2)	4 (50)	0,186
	Babinski positiv	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Sensibilität	Hypästhesie/Hyperästhesie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Thermhyp-/hyperästhesie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Pallhypästhesie (untere Extremität)	16 (45,7)	12 (44,4)	4 (50)	1
	Parästhesie (untere oder obere Extremität)	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1
	Polyneuropathische Symptome	17 (48,6)	13 (48,1)	4 (50)	1
Koordination , Stand- und Gangprüfung	Pathologischer Finger-Nase-Versuch (Dysmetrie)	3 (8,6)	3 (11,1)	0 (0)	1
	Dysdiadochokinese	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1
	Gleichgewichtsstörung	3 (8,6)	3 (11,1)	0 (0)	1
	Positiver Romberg-Versuch	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
	Zerebellares Syndrom (möglich)	5 (14,3)	5 (18,5)	0 (0)	0,315

Legende: [¥] verwendeter Test: Exakter Test nach Fisher; AkG- = Antikörper- und Gewebeanfärbung-negativ, AkG+ = Antikörper- oder Gewebeanfärbung-positiv

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Prävalenz antineuronaler Antikörper betrug in der Gesamtkohorte 17,1% (29/170), in der Subgruppe der Leukämien 26,3% und in der Subgruppe der Lymphome 14,4% (Antikörper- und Gewebeanfärbung-positiv). Bei 12,4% aller Patienten konnte ein Antikörper identifiziert werden. In der Gruppe der AICAbs wurden Anti-ARHGAP26-, Anti-Homer3-, Anti-GAD65 sowie Anti-Yo-Antikörper nachgewiesen. Bei den ANSAbs wurden Anti-NMDAR- (vom IgM, IgA und IgG-Subtyp), Anti-CAPSPR2- und Anti-mGluR5-Antikörper detektiert. ANSAbs waren in der Anzahl häufiger vertreten als die AICAbs (7,1% vs. 5,3% bzw. 12 von 170 vs. 9 von 170). Die Antikörpertiter lagen sich zwischen 1:10 und 1:100.

OKD (2x1,5 SD oder 1x2 SD) wurde bei 74,3% (26/35) der Patienten gefunden. Die am häufigsten betroffenen Domänen waren Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion, die bei 65,7% bzw. 57,1% der Patienten eingeschränkt waren. Es gaben 38,2% der Patienten (13/34) an, subjektive kognitive Defizite (SKD) bemerkt zu haben. Bei 92,3% der Patienten mit SKD konnte auch ein OKD nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen SKD und OKD bestand nicht. Die neurologische Untersuchung ergab bei 48,6% (17/35) eine Abweichung vom Normalbefund, ohne Nachweis eines paraneoplastisch neurologischen Syndroms.

Zusammenfassend konnte in den aktuellen Analysen keine Assoziation zwischen SKD, OKD oder einem auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund und einem positiven antineuronalen Antikörperstatus nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse müssen im Kontext der kleinen Stichprobengröße der Testkohorte (n=35) betrachtet werden. Ein numerisch schlechteres kognitives Outcome (ohne statistisch signifikante Gruppenunterschiede) fand sich bei positivem Antikörper- bzw. Gewebeanfärbungsstatus bei der OKD-Prävalenz (Definition 1x2 SD: AkG-: 55,6% vs. AkG+: 87,5%, Exakter Test nach Fisher p=0,21) sowie SKD-Prävalenz (SKD-Prävalenz: AkG- 29,6% vs. AkG+ 62,5%, Exakter Test nach Fisher p=0,211), bei Einzeltestanalysen der kognitiven Domänen Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis sowie Exekutivfunktion (Zahlennachsprechen vorwärts: Median_{AKG-}=48 vs. Median_{AKG+}=28; U=81; Z=-1,063; p=0,288; Zahlennachsprechen rückwärts: Median_{AKG-}=53 vs. Median_{AKG+}=19,5, U=64,5; Z=-1,718; p=0,086; Farbe-Wort-Interferenztest: Median_{AKG-}

=4 vs. Median_{AkG+}=1,5; U=55; Z=-2,119; p=0,034) und bei den Domänendefizitanalysen ebenfalls in der kognitiven Domäne Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis (AkG-: 7,4% vs. AkG+: 37,5%, Exakter Test nach Fisher p= 0,067).

Die Standardisierung mittels z-Transformation zeigte in 17 von 22 Untertests sowie der kognitiven Gesamtleistung ein schlechteres Abschneiden der AkG+ im Vergleich zu den AkG-. Hier kann eine zufällige Beobachtung jedoch nicht ausgeschlossen werden, da ein signifikanter Unterschied fehlte.

4.2 Antikörperergebnisse

4.2.1 Methodik der Antikörperbestimmung

Im folgenden Abschnitt erfolgt die methodische Einordnung der in dieser Arbeit durchgeführten Antikörperbestimmung. Dabei werden auf die angewendeten Verfahren (IIF und Immunblots), die Wertung von Antikörperbefunden (Positivwertung), das Probenmaterial (Serum) und der Messzeitpunkt im Rahmen des Studiencharakters (einmalig, Querschnittsstudie) eingegangen.

Zur Bestimmung der Seroprävalenz antineuronaler Antikörper wurden zwei Verfahren angewendet: (1) indirekte Immunfluoreszenz in Gewebeanfärbungen sowie zellbasierten Analysen (HEK293-Zellen) und (2) Immunblots (Linienblots). Während die zellbasierten Analysen und Immunblots sehr spezifisch sind, erreicht die Gewebeanfärbung eine hohe Sensitivität (83). Letztere dient als Suchtest, durch den potenziell neue Antikörper identifiziert werden können. Das begrenzte Repertoire an bekannten Zielstrukturen (in HEK293-Zellen oder im Immunblot) kann durch Gewebeschnitte, die eine Abbildung der Gesamtheit nativer neuronaler Strukturen ermöglichen, erweitert werden (83). Beide Verfahren (indirekte Immunfluoreszenz und Immunblots) sind in der Bestimmung antineuronaler Antikörper etabliert und zählen zum Goldstandard in der Antikörperbestimmung (44, 83).

In dieser Arbeit wurden die Antikörperergebnisse als positiv gewertet (Antikörperpositiv mit identifiziertem Antigen), wenn entweder ein Positivbefund aus den HEK293-Zellen oder eine Kombination aus Gewebeanfärbung und Immunblot vorlag (unabhängig vom Titer). Zu dieser Gruppe der Antikörper- oder Gewebepositiven zählten zusätzlich auch bislang unbekannte Antikörper-Befunde, die über ein bisher

nicht zugeordnetes Färbungsmuster in Gewebsschnitten identifiziert wurden (Gewebeanfärbung-positiv). Eine vergleichbare Herangehensweise führte zur Entdeckung von beispielsweise Anti-NMDAR-Antikörpern oder Anti-mGluR5-Antikörpern im Zusammenhang mit ihren spezifischen enzephalitischen Syndromen (34, 35). Wenn auffälligen Gewebeanfärbungen weitere Analysen (z.B. Westerblots) folgen, können diese letztendlich in der Entdeckung neuer Ziel-Antigene resultieren (44).

Auch das Probenmaterial aus dem Antikörperbestimmung erfolgt hat Einfluss auf das Ergebnis der Prävalenz. Zu betrachten sind Serummessungen und Bestimmungen im Liquor. Die Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit basieren auf Serumproben. Das Studiendesign sah keine Liquorentnahme vor. Somit kann diese Arbeit keine Aussage über das Vorkommen der antineuronalen Antikörper im Liquor bzw. deren Wirkung am Ort ihrer Zielstrukturen treffen. Erhebungen des Antikörperstatus in beiden Proben legen Differenzen dar. Einige Studien zeigen eine höhere Sensitivität der Antikörperbestimmung aus dem Liquor im Vergleich zu der aus dem Serum auf. (83, 104). Diese Untersuchungen bei NMDAR-Enzephalitiden weisen auf die Relevanz der Antikörperdiagnostik aus dem Liquor hin. Andere Studien bei Patienten mit kognitiven Defiziten (Tumorpatienten, Patienten mit Demenzen) konnten bei gleichzeitigen Untersuchungen des Antikörperstatus in Serum und Liquor deutlich häufiger einen positiven Befund im Serum erheben, während ein Nachweis im Liquor selten gelang (73, 81, 105). Ein Antikörpernachweis im Liquor kann auf zwei pathophysiologischen Grundlagen beruhen; einer intrathekalen Synthese oder einem Übertritt der Antikörper aus dem Blut in den Liquor. In Bezug auf die Bildung antineuronaler Antikörper wird in der Literatur ein peripherer Ursprung diskutiert (81, 106). Zu möglichen Auslösern zählen u.a. Tumorerkrankungen (106, 107). Eine Assoziation der Antikörperwirkung mit der Blut-Hirn-Schrankefunktion ist für kognitive Defizite beschrieben (73, 105). Es wurden schlechtere kognitive Funktionen beschrieben, wenn ein positiver Antikörperstatus vorlag und zugleich der Nachweis einer Störung der Blut-Hirn-Schranke vorlag (73, 105). Verschiedenen Studien gelang es, den Serum-Antikörperstatus als Risikofaktor für das Auftreten der untersuchten Pathologien zu identifizieren (72, 73, 108). Diese letztgenannten Studien zu Untersuchung der Assoziation von antineuronalen Antikörpern und CRCl verwendeten den Serumstatus und wiesen einen Zusammenhang nach (72, 108).

Zuletzt ist der Studiencharakter dieser Arbeit zu berücksichtigen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich dieser Serumstatus im zeitlichen Verlauf auch im Rahmen einer Therapie ändern kann (37, 41, 109, 110). Die durchgeführte Studie ist eine Querschnittsstudie. Der Status der Antikörperbestimmung wurde einmalig zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung inkl. der neurologischen Untersuchung erhoben.

Zusammenfassend ist hier die erhobene antineuronale Antikörperprävalenz eine Momentaufnahme der Seropositivität der Studienteilnehmer.

4.2.2 Prävalenz antineuronaler Antikörper

Diese Arbeit untersuchte ein breites Panel aller bis dato bekannten antineuronalen Antikörper, unabhängig von der vorbeschriebenen Stärke ihrer Tumor-Assoziation (AICAbs und ANSAbs) oder eines PNS, inkl. antineuronaler Antikörper gegen noch nicht identifizierte Zielstrukturen (Gewebeanfärbung), bei hämatologischen Neoplasien. Ein Großteil der Studien bei Tumorkohorten konzentriert sich auf onkoneuronale Antikörper und AICAbs, diese Arbeit erweitert diesen Blick um die geringer tumorassoziierten ANSAbs.

Klassische onkoneuronale Antikörper (Anti-Hu-, Anti-Yo-, Anti-CRMP5-, Anti-Ri, Anti-Ma2, Anti-Amphiphysin-Antikörper), die bisher überwiegend an soliden Tumoren untersucht wurden, treten in der Literatur mit einer Prävalenz zwischen 0 und 16% (ohne PNS) auf (20, 31, 32). Monstad et al. 2009 (32) untersuchte fast 1.000 Tumorpatienten (974 Patienten mit kleinzelligem Lungen-, Brust-, Ovarial-, Uteruskrebs oder Thymom) auf onkoneuronale Antikörper (Anti-Hu-, Anti-Yo-, Anti-CRMP5-, Anti-Ri, Anti-Ma2, Anti-Amphiphysin-Antikörper). Bei 10,9% der Patienten konnten onkoneuronale Antikörper gefunden werden ohne ein klinisch nachgewiesenes PNS (außer Myasthnia gravis bei Thymomen). Diese Ergebnisse zeigen die relativ hohe Prävalenz bei soliden Tumoren, die stark mit dem Auftreten onkoneuronaler Antikörper assoziiert sind (20, 31). Bei 28,5% der SCLC-Patienten konnte ein onkoneuronaler Antikörper nachgewiesen werden und bei den anderen Tumorerkrankungen bewegte sich der Nachweis zwischen 3% und 12,3% (32). In der

aktuellen Arbeit konnte in einem Fall ein onkoneuronaler Antikörper (Anti-Yo-Antikörper) nachgewiesen werden (0,6%).

Eine mögliche Ursache dieser erhobenen Befunde könnte in der Pathogenese der Antikörperbildung liegen. Die Immunreaktion auf onkoneuronale Antigene auf Tumorzellen spielt bei hämatologischen Neoplasien wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle. Bernal et al. 2013 (111) konnte zeigen, dass die Tr-Antigen-Expression auf den HL-Zellen bei 93% der untersuchten Proben trotz eines Nachweises von Anti-Tr-/Anti-DNER-Antikörper fehlte und schlussfolgerte, dass der Produktion der Antikörper folglich ein anderer Mechanismus zugrunde liegen müsse. Andere Pathomechanismen wie eine polyklonale B-Zell-Aktivierung, die in der Erzeugung von Antikörpern resultiert, werden in Betracht gezogen. (111)

Die Prävalenzen der weiteren AICAbs waren 2,4% für Anti-ARHGAP26-Antikörper, je 1,2% für Anti- Homer3- und Anti-GAD65-Antikörper. Anti-ARHGAP26-Antikörper wurden kürzlich mit dem Auftreten kognitiver Defizite in Verbindung gebracht (46, 47). Eine solche Assoziation und eine Aussage zu in der Literatur beschriebenen assoziierten zerebellaren Ataxie (46) konnte in dieser Arbeit nicht evaluiert werden, da sich die 4 Antikörper-positiven Patienten nicht in der Testkohorte befanden. Anhaltspunkte zu zerebellaren Störungen in der Anamnese der Patienten oder den Arztbriefen fanden sich ebenfalls nicht. Auch die anderen AICAbs wurden nicht im Zusammenhang zu PNS gesehen.

In den Jahren nach der Entdeckung der ACIAbs konnte eine relevante Anzahl von ANSABs identifiziert werden (29, 31, 112). Ihr Auftreten wurde u.a. auch im Zusammenhang zu Tumorerkrankungen untersucht und variiert bei diesen, je nach Antikörpertyp, zwischen 3% bis 70% (31). In Prävalenzstudien konnte gezeigt werden, dass sie bei Tumorkohorten häufiger auftreten als AICAbs. Bei der Untersuchung von über 300 Tumorpatienten verschiedener Entitäten auf antineuronale Antikörper, fanden Finke et al. 2017 (73) bei 24,5% antineuronale Antikörper. Mit 18,6% im Vergleich zu 5,9% (AICAbs) war die Prävalenz der ANSABs deutlich höher. In der Subgruppe der Leukämien und Lymphome wurden sogar nur ANSABs detektiert (Multiples Myelom 42,9% (3 von 7), chronische Leukämie 20% (2 von 10) und NHL 17,5% (7 von 40)). Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, die sich nur auf

hämatologische Neoplasien beschränkt und somit eine größere Anzahl an Patienten auf antineuronale Antikörper untersuchen konnte, zeigen eine ähnliche Verteilung. Während in der Subgruppe der Lymphome AICAbs und ANSAbs gleiche Prävalenzen zeigten (5,3% zu 5,3%), konnten ANSAbs in der Subgruppe der Leukämien (13,2% zu 5,3%) noch häufiger als in der Gesamtkohorte (7,1% zu 5,3%) detektiert werden.

In genauerer Betrachtung einzelner ANSAbs waren Anti-CASPR2-Antikörper und Anti-mGluR5 jeweils bei nur einem Patienten und ohne typische Zeichen einer limbischen Enzephalitis nachweisbar (je 0,6%). Im Vergleich zu den Anti-NMDAR-Antikörpern ist dies deutlich geringer; eine Tendenz, die auch in anderen Studien bei psychiatrisch-neurologischen Krankheitsbildern und gesunden Kontrollen aufgezeigt werden konnte (0-0,9% Anti-CASPR2-Antikörper und Anti-mGluR5-Antikörper zu 10% Anti-NMDAR-Antikörper) (113).

Die höchste Prävalenz aller Antikörper in dieser Arbeit (nicht nur der ANSAbs) bestand für Anti-NMDAR-Antikörper, mit 5,9% (10/170). Zur Einordnung dieses Ergebnis ist ein Vergleich mit den Prävalenzen in anderen Studienpopulationen aufschlussreich. Studien wurden u.a. in verschiedenen Kohorten mit neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt. Die Prävalenzen von Anti-NMDAR-Antikörpern variieren zwischen den Krankheitsbildern (unklassifizierte Enzephalopathien: 3,3% (114); Schizophrenie: 8,6% bis 9,9% (107, 115); Demenzen: 16% (81, 116); ischämischer Schlaganfall: 21,6% (117)) und wurden auch bei Blutspendern ohne dokumentierte Erkrankungen nachgewiesen (107, 116, 118). Die Pathogenese der Antikörperbildung insbesondere hinsichtlich des Auslösers ist nicht abschließend geklärt. Einige Studien zeigen einen möglichen peripheren Ursprung auf (81, 106). Auch Tumorerkrankungen werden als Ursachen diskutiert (106, 107). Bei Tumorpatienten wurde die Prävalenz der Anti-NMDAR-Antikörper mit 16% bis 17% beschrieben (72, 73). Auch in dieser Gruppe der Antikörper scheint die Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien im Vergleich zu Patientenkohorten mit soliden Tumoren geringer (5,9% zu 16-17%).

Zusammenfassend zeigte diese Arbeit etwas geringere Prävalenzen antineuronaler Antikörper bei hämatologischen Neoplasien im Verhältnis zu Patientenkohorten mit soliden Tumoren auf.

4.3 Tumor-assoziierte kognitive Defizite (CRCI)

4.3.1 Neuropsychologische Testung – Erhebung von OKD und SKD

Der folgende Abschnitt soll die angewendete Methodik zur Ermittlung der kognitiven Defizite (OKD und SKD) einordnen.

Die OKD wurden nach den Empfehlungen der International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) ermittelt (96). Die durch Wefel et al. 2011 veröffentlichten Richtlinien der ICCTF dienen der Vereinheitlichung und Standardisierung der Verfahren zur Erhebung von OKD. Dies soll eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander ermöglichen, denn die Verwendung unterschiedlicher Definitionen hat einen enormen Einfluss auf die Erhebungsprävalenz von OKD (119). Die OKD-Analysen in dieser Arbeit wurden nach den durch die ICCTF empfohlenen Definitionen mit entsprechenden Grenzwerten durchgeführt (2 x 1,5 SD oder 1 x 2 SD). Die ICCTF-Empfehlungen wurden weiterhin berücksichtigt in Bezug auf Ausschlusskriterien für die neuropsychologische Testung, die einbezogenen kognitiven Bereiche (Verbales Lernen, Exekutivfunktion, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Kurzzeit/Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit), die Normierung der erhobenen Rohdaten (Testergebnisse) an gesunden Kontrollen (veröffentlichte Normdaten/Normwerttabelle) und die Darstellung der einzelnen Testergebnisse sowie Testdefizite zusätzlich zu den OKD.

Die neuropsychologische Testbatterie muss nach den verwendeten Tests und der Anzahl der verwendeten Tests beurteilt werden. Wefel et al. schlägt eine Kernbatterie bestehend aus drei Tests vor, die oben genannte kognitive Bereiche abdeckt und um weitere Tests der eigenen Präferenz ergänzt werden soll. Die Auswahl der Tests erfolgte in Anlehnung an diese Empfehlung, orientierte sich allerdings zusätzlich an einer arbeitsgruppenintern etablierten Batterie. Ziel war es die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkohorten zu erhöhen sowie eine Gesamtanalyse dieser zu ermöglichen. Auch die Anzahl der Untertest in einer Testbatterie hat Einfluss auf die Ermittlung von OKD auf Testebene (120). Je mehr Tests sich in einer Testbatterie befinden, desto größer ist die a-priori-Wahrscheinlichkeit festgelegte Grenzwerte (OKD-Definitionen) zu über- bzw. zu unterschreiten (120).

Ein weiterer Aspekt der OKD-Ermittlung ist die Testumgebung und die daraus resultierende Validität der Ergebnisse im Verhältnis zu tatsächlichen Anforderungen

im Alltag der Patienten. Mit dieser Problematik beschäftigen sich „ökologisch valide“ neuropsychologische Tests (121). Demnach kann eine begrenzte Aussagekraft der Testung in ruhiger Krankenhausumgebung, wie sie in dieser Arbeit erfolgt ist, auf alltägliche Probleme der Patienten diskutiert werden. Kompensationsmechanismen in kognitiven Anforderungssituationen, die in ruhiger Umgebung funktionieren, könnten allerdings überreizt werden, wenn sich Patienten in alltäglichen stressigen Situationen mit Störfaktoren wiederfinden. (75, 121) Folglich ist eine Unterschätzung der OKD-Ergebnisse vor allem in Bezug auf die patientenbezogene Relevanz möglich.

Die Erhebung von CRCI erfolgte aufgrund der Patientenkohorte (seltener Tumore: Inzidenz der Leukämie- und Lymphompatienten deutlich niedriger als Brust- oder Lungenkrebs (1)) und des explorativen Charakters der Arbeit zur Überprüfung der Arbeitshypothese einmalig als prospektive Querschnittsstudie. Auf einen longitudinalen Studiencharakter wurde bewusst aus genannten Gründen verzichtet. Dieses Vorgehen wird von der ICCTF unter der Maßgabe einer verminderten Aussagekraft vorgeschlagen (96).

Die Erhebung der SKD erfolgte mittels festgelegter Fragen zu selbst wahrgenommenen Veränderungen bei kognitiven Funktionen (Gedächtnis und Konzentration). Die Ergebnisse wurden als binäre Antwortmöglichkeit (Ja/Nein) ausgewertet. Die hieraus ermittelten Ergebnisse sind nur in begrenzter Weise mit Ergebnissen aus anderen Studien vergleichbar, deren Daten auf Fragebögen beruhen. Generell gibt es keine Standardisierung zur Erfassung der SKD in der Literatur. Verschiedene Fragebögen werden genutzt und erschweren die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien. In Anbetracht der Empfehlungen der ICCTF, die eine Fokussierung auf die objektiven Messungen nahelegen, wurde die Evaluation der SKD kurzgehalten (96). Dies geschah auch in Anbetracht des zeitlichen Umfangs der neuropsychologischen Testung (ca. 1,5h).

Zusammenfassend lag der Fokus zur Beurteilung der kognitiven Funktion dieser Arbeit auf den objektiven Messungen. Diese erfolgten unter Abbildung eines breiten Spektrums kognitiver Leistungsfähigkeit mittels ausführlicher Testbatterie als punktuelle Evaluation von CRCI bei hämatologischen Neoplasien. Die OKD-Definitionen richteten sich nach aktuellen Empfehlungen der ICCTF.

4.3.2 Objektive kognitive Defizite (OKD)

In Relation zu CRCI-Raten zwischen 21% bis 47% (50-55), die in anderen Studien mit vergleichbaren Kohorten hämatologischer Neoplasien erhoben wurde, deuten die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine höhere Prävalenz kognitiver Defizite bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien hin (74,3%).

Die Interpretation der Ergebnisse zu CRCI in dieser Arbeit – vor allem der Differenz zu anderen Studien bei hämatologischen Neoplasien – muss in den Kontext von methodischer Herangehensweise und dem Testzeitpunkt gesetzt werden.

Wie bereits erwähnt hat die neuropsychologische Testung und Auswertung der Ergebnisse einen Einfluss auf die Erhebungsprävalenz von OKD (96). Zu betrachten sind hier die verwendeten OKD-Definitionen im Zusammenspiel mit der Größe der Testbatterie (119, 120). Shilling et al. legte eine deutliche Variation der OKD-Prävalenzen in Bezug auf die verwendeten Definitionen dar (zwischen 12% und 68%) (120). Eine zusammengefasste Berücksichtigung von Definitionen (z.B. $2 \times 1,5$ SD oder 1×2 SD) zeigte die höchste Prävalenz von kognitiven Defizite nach den untersuchten Definitionen (120). Nach den Empfehlungen der ICCTF berücksichtigt diese Arbeit eine zusammenfassende Definition (96), im Gegensatz zu anderen Studien zu CRCI bei hämatologischen Neoplasien, die sich auf eine Definition beschränken (50-53, 55).

Abgesehen von der Methodik ist der Zeitpunkt der Testung bei der OKD-Bestimmung entscheidend. In der Literatur wird ein phasenhafter Verlauf beschrieben, mit einem Peak von bis 75% CRCI in zeitlich engem Zusammenhang zur Krebstherapie und einem deutlich niedrigerem Prävalenzniveau vor und mit zeitlichem Abstand zur Therapie (49, 61, 70, 122, 123). Diese Evaluationen erfolgten überwiegend bei soliden Tumoren. Die Vergleichswerte anderer Studien zu CRCI-Erhebungen bei hämatologischen Neoplasien sind im Zeitrahmen vor und nach der Therapie anzusiedeln und entsprechend niedriger (21% bis 23%) (50, 53). Die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte ist hinsichtlich des Messzeitpunkts eine gemischte Gruppe und zum großen Teil bestehend aus Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Testung in Therapie befanden (allerdings in zeitlichem Intervall zwischen den Therapiezyklen, wie in der Methodik bzw. den Ausschlusskriterien beschrieben). Die hohe Prävalenz ist dementsprechend passend zu denen bei soliden Tumoren während einer Therapie.

Das Profil der betroffenen kognitiven Domänen in dieser Arbeit ist ähnlich dem in der Literatur gezeichneten Bild der CRCI. Am häufigsten sind neben Einschränkungen von Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Kurzzeitgedächtnis, die kognitiven Domänen Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit inkl. Konzentration betroffen (49, 50, 52, 55, 66, 76, 124). Die Exekutivfunktion beinhaltet kognitive Prozesse wie eine Handlungsplanung, deren Flexibilität, den Antrieb zur Durchführung von geplanten Handlungen sowie eine persönlichkeitsbestimmende Impulskontrolle (125) und hat damit eine hohe Relevanz für den Alltag der Patienten (75). Die Fähigkeit sich auf eine Aufgabe vollends zu konzentrieren und Störeinflüsse auszublenden, zählt zur kognitiven Domäne der Aufmerksamkeit und Konzentration. Eine Minderung dieser Fähigkeit wird als eine starke Beeinträchtigung in der Lebensqualität von Patienten mit CRCI geschildert (58). Generell wird ein „fronto-subkortikales Profil“ (124) mit Volumen- und Aktivitätsminderungen an Strukturen, die entscheidend für die Exekutivfunktion (z.B. der frontale Kortex) sind (126), und Veränderungen an subkortikalen Bahnen (weiße Substanz) beschrieben (75, 124). Inwieweit diese strukturellen und funktionellen Veränderungen in Zusammenhang mit objektiven Messungen von CRCI stehen, in welchem zeitlichen Verlauf sie auftreten und ob sie reversibel sind, ist noch nicht abschließend geklärt (75).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Arbeit zu OKD bei hämatologischen Neoplasien hinsichtlich der Prävalenz und des Defizitverteilungsmusters vergleichbar zu den Ergebnissen von CRCI bei soliden Tumoren.

4.3.3 Subjektive kognitive Defizite (SKD)

SKD sind regelhaft auftretende Veränderung bei Tumorpatienten generell und insbesondere in der Subgruppe hämatologischer Neoplasien (50, 55, 67, 123, 127). Patienten berichten subjektive Veränderungen deutlich häufiger als gesunde Kontrollen (67, 77, 127). Die in dieser Arbeit erhobene Prävalenz (38,2%) ist vergleichbar mit anderen Studien (8% bis 39%) (50, 55).

Es fand sich eine große Diskrepanz zwischen SKD und OKD (38,2% zu 74,3%). Eine fehlende bzw. geringe Übereinstimmung von subjektiven und objektiven Messungen ist kein ungewöhnliches Ergebnis (128), nicht nur im Bereich von CRCI (129, 130).

SKD wurde bei Brustkrebspatienten gut untersucht, da diese sehr häufig von Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit berichten (78, 80, 122, 131-133). Korrelate dieser Defizite (SKD) können allerdings nur bei einem geringen Anteil messbar dargestellt werden (OKD) (131), was vielfach auf die geringe Sensitivität der neuropsychologischen Tests zurückgeführt wird (58, 80, 132). Verschiedene Gründe hierfür werden aufgeführt. Es wird vermutet, dass Teilnehmer an Studien zu CRCI über ein hohes prämorbid intelligentes Niveau verfügen, weshalb aus einer milden Verschlechterung der kognitiven Funktion dennoch normale Testergebnisse resultieren (50, 70). Zusätzlich haben die untersuchten Patienten unterschiedlich hohe Anforderungen an ihre kognitiven Leistungen im Alltag, wodurch zum Teil kleinste Veränderungen subjektiv große Auswirkungen haben können (58, 59, 75). Patienten bemerken diese selbst und können sie retrospektiv angeben, während OKD-Erhebungen nur eine Momentaufnahme darstellen (70, 75). Auch wenn die Ausprägung der Defizite variiert, sind die kognitiven Defizite meist milder zu erwarten als im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen oder Schlaganfällen. Neuropsychologische Tests sind jedoch dazu entwickelt worden, schwerwiegende neurologische Pathologien aufzudecken. Deshalb gelingt die Abbildung milder Defizite mithilfe dieser Tests nicht immer. (70, 75, 134) Ein weiterer Aspekt ist die stärkere Beeinflussung der SKD durch emotionale Faktoren (Angst, Fatigue, Depression) im Vergleich zu OKD (80, 133). (70, 75)

Interessanterweise überragen die messbaren OKD in dieser Arbeit jedoch die selbst wahrgenommenen SKD deutlich, ein Ergebnis, was nach Wissen der Autorin dieser Arbeit in diesem Ausmaß noch nicht vorbeschrieben ist. Die Selbstwahrnehmung von kognitiven Defiziten war ein Prädiktor für das objektive Vorhandensein eines CRCI in dieser Arbeit. Andersherum wurden messbare Defizite nur von einem relativ kleinen Teil der betroffenen Patienten bemerkt, was konträr zu vorangegangenen Beschreibungen bei Brustkrebspatienten ist.

4.3.4 Assoziation kognitiver Defizite und antineuronalen Antikörper

Eine signifikante Assoziation von antineuronalen Antikörpern und kognitiven Defiziten konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Es zeigten sich dennoch Tendenzen eines schlechteren Abschneidens der AkG+ im Vergleich zu den AkG- ohne Signifikanz im Hinblick auf die OKD- und SKD-Prävalenz, die kognitive Domäne

Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis (Einzeltestanalysen und Domänenanalysen) und die z-Transformation (kognitive Gesamtleistung). Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen vor dem Hintergrund einer kleinen Stichprobengröße betrachtet werden. Kürzlich veröffentlichte Studien konnten eine Häufung kognitiver Defizite bei positivem Serumstatus für antineuronale Antikörper bei verschiedenen Tumorentitäten und speziell Melanompatienten nachweisen (72, 73). Bei den untersuchten Melanompatienten war die Wahrscheinlichkeit 3-fach erhöht bei positivem Antikörperstatus im Vergleich zur Gruppe Antikörper-negativer kognitive Defizite aufzuweisen (57% vs. 30%; Odds-ratio 3,1) (72, 73). Eine größer angelegte Studie untersuchten die Assoziation bei verschiedenen Tumorentitäten. Hier wiesen 21% der aller Antikörper-positiven im Vergleich zu 7% der Antikörper-negativen kognitive Defizite auf. (72, 73)

Die Assoziation von antineuronalen Antikörpern und kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten in den zuvor genannten Studien konnte insbesondere im Zusammenhang mit Anti-NMDAR-Antikörpern (insbesondere der Subklassen IgM und IgA) aufgezeigt werden (72, 73). Diese Antikörper stellten die mit Abstand größte Subgruppe der in dieser Arbeit detektierten antineuronalen Antikörper dar (54 von 79 allen Antikörper-positiven bzw. 25 von 35 Antikörper-positiven) (72, 73). Das gleiche galt für diese Arbeit bei Leukämie- und Lymphompatienten. 10 von 21 identifizierten antineuronalen Antikörpern in der Gesamtkohorte und 4 von 8 in der Testkohorte entfielen auf Anti-NMDAR-Antikörper. In Betrachtung der einzelnen Subklassen der Anti-NMDAR-Antikörper zeigte sich eine Verteilung zugunsten der Subklassen IgM und IgA (8/170 in der Gesamtkohorte und 4/35 in der Testkohorte), wohingegen die Unterform der IgG-Antikörper nur bei 1,2% (2/170) der Gesamtkohorte und bei keinem Patienten in der Testkohorte nachgewiesen werden konnte.

Die Subklasse der IgG-Antikörper ist mit der NMDAR-Enzephalitis assoziiert, bei der Psychosen, Gedächtnisstörungen, epileptische Anfälle, Vigilanzminderungen und autonome Instabilität auftreten können (37). Diese Symptome werden durch eine Antikörperbindung an den NMDA-Rezeptoren verursacht. Pathophysiologisch folgt einer Markierung durch die Antikörper die Internalisierung der NMDA-Rezeptoren, was zu einer verminderten Rezeptordichte im Hippocampus führt. (37, 135) Zur pathologischen Bedeutung der häufiger auftretenden IgM- und IgA-Subklassen (73, 81) gibt es diverse Meinungen in der Literatur (106, 108, 136). Während Hara et al. 2018 (136) eine ausschließliche Wirkung der IgG-Subtypen auf die NMDAR-Rezeptor-

Level nachwies, zeigten Castillo-Gómez et al. 2017 (106) und Prüss et al. 2012 (108) eine durch alle Subklassen (IgM, IgA, IgG) induzierte Rezeptorinternalisierung und eine damit verbundene Verminderung der NMDAR-Dichte auf hippocampalen Neuronen.

Prüss et al. postulierten in einer 2012 veröffentlichten Studie die Verbindung dieser Beobachtungen zu kognitiven Veränderungen (108). Der Nachweis von Anti-NMDAR-Antikörper der Subklassen IgA und IgM gelang auch bei Patienten mit milden kognitiven Defiziten und Subgruppen von Patienten mit Demenzen (81, 108). Eine Subgruppe von IgM- bzw. IgA-Anti-NMDAR-Antikörper-positiven Demenzpatienten erreichte nach Immuntherapie eine klinische Stabilisierung mit dem koinzidenten Verschwinden der Antikörper und dem Nachweis eines bildmorphologischen Korrelats für die klinische Besserung (Steigerung des Metabolismus in betroffenen Hirnbereichen) (81). In Bezug auf die kognitive Funktion bei Tumorpatienten konnten ebenfalls signifikant häufiger Defizite bei Patienten mit Anti-NMDAR-Antikörper der Subklassen IgM und IgA im Vergleich zu Antikörper-negativen Patienten nachgewiesen werden (73).

Die Auswirkung der Anti-NMDAR-Antikörper auf die Kognition scheint in Abhängigkeit vom Titer zu erfolgen (72). Ähnliche Beschreibung zu titer-abhängiger Ausprägung von Symptomen sind für die Anti-NMDAR-Enzephalitis bekannt (37, 39). Im Mausmodell konnte Planaguma et al. 2015 ein Nachlassen der Symptome durch eine Reduktion des Antikörper-Titers demonstrieren (39). Auch beim Menschen ist die klinische Besserung der Symptome mit dem Rückgang der Serum-Antikörpertiter assoziiert (37). Während bei NMDAR-Enzephalitiden hohe Serum-Titer (zwischen 1:100 und 1:3.200) nachgewiesen werden können (137), rangieren die Titer-Ergebnisse dieser Arbeit in niedrigeren Bereichen (zwischen 1:10 und 1:100). Diese sind vergleichbar mit Erhebungen zum Auftreten von Anti-NMDAR-Antikörper, insbesondere der Subklassen IgM und IgA, bei gesunden Kontrollen ohne neurologische Symptome (107).

Resümierend scheint die Pathologie der Anti-NMDAR-Antikörper komplex, mit einem breiten Spektrum an milden bis schwere Auswirkungen, an dessen Ende die Maximalausprägung der NMDAR-Enzephalitis steht (107).

Unabhängig von den Subtypen und Titern, können antineuronale Antikörper, vor allem die ANSAs, diesen beschriebenen Effekt wahrscheinlich nur erzielen, wenn sie an

ihren Wirkort gelangen. Eine klinisch relevante Wirkung ist daher abhängig von der Blut-Hirnschrankenfunktion (107). Auf diesen Beobachtungen bauen kürzlich durchgeführte Studien auf, die Anti-NMDAR-Antikörper in Assoziation zu kognitiven Defiziten untersuchten. Das Auftreten kognitiver Defizite war signifikant höher bei Patienten, welche die Antikörper und eine Schrankenstörung aufwiesen (73).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich einer Assoziation von antineuronalen Antikörpern und kognitiven Defizite vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobengröße ($n=35$) und der daraus resultierenden kleinen Gruppengröße ($n_{AKG-}=29$ vs. $n_{AKG+}=8$) zu betrachten. Indes müssen die Ergebnisse im Kontext der identifizierten Antikörper (Anti-NMDAR-Antikörper der Subklassen IgM und IgA), der Antikörpertitern und fehlenden Informationen zur Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke bewertet werden.

4.3.5 Assoziation von kognitiven Defiziten (SKD und OKD) mit patienten- und krankheitsspezifischen Merkmalen

Patienten, die ein SKD angaben, hatten einen signifikant schlechteres Ergebnis im FACIT-Fatigue und dementsprechend einen höheren Grad der Erschöpfung. Der Karnofsky-Index war signifikant schlechter bei Patienten bei denen ein OKD nachgewiesen werden konnte. Für die anderen Merkmale des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität bestanden weder für SKD noch für OKD ein Zusammenhang. Ein solcher Zusammenhang konnte auch nicht hinsichtlich des Tumorstadiums oder der Therapieform mit SKD oder OKD aufgezeigt werden.

Passend zu den Ergebnissen in dieser Arbeit werden emotionale Faktoren wie Angst, Fatigue und Depression häufiger mit SKD assoziiert, wohingegen OKD in der Literatur vermehrt unabhängig von diesen Faktoren beschrieben wird (50, 130, 133).

Auch wenn Chemotherapie als wichtige Einflussgröße auf die kognitiven Veränderungen im Zusammenhang mit einer Krebsdiagnose diskutiert wird (49, 70, 74-76, 122), konnte dies in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Ein vergleichbares Negativresultat zeigen auch andere Studien (52, 78, 138, 139).

4.4 Neurologische Untersuchung

Die häufigsten neurologischen Symptome waren veränderte Reflexe und Pallhypästhesie, passend zu polyneuropathischen Symptomen (48,6%). Zudem zeigten sich Veränderungen der Okulomotorik bei 28,6%. Es konnten keine PNS gefunden werden. Eine Assoziation der neurologischen Auffälligkeiten zum Antikörperstatus bestand nicht.

Mit einer Prävalenz von unter 1% und eines vermutlich noch geringeren Auftretens bei Leukämie- und Lymphompatienten ist es nicht überraschend, dass in dieser Arbeit kein PNS gefunden wurde (17, 19, 21). Im Hinblick auf die Titer antineuronaler Antikörper wurden in dieser Arbeit niedrig bis mäßig hohe Titer (1:10 bis 1:100) detektiert. Ob der gemessene Antikörpertiter einen Hinweis für ein PNS gibt, wird in der Literatur divers diskutiert (32, 140). Einige Studien zeigen ein Auftreten von PNS unabhängig von der Höhe des Titers (32), während andere postulieren, dass niedrig-titrige Antikörperbefunde, insbesondere niedrig-titrige onkoneuronale Antikörper, gegen das Vorhandensein eines PNS sprechen (140).

Polyneuropathische Symptome mit Pallhypästhesie und verringertem Reflexniveau, insbesondere an der unteren Extremität, sind häufige Symptome bei älteren Patienten (141) und neben Schmerzen bei denjenigen nach einer systemischen Chemotherapie (vor allem Vinka-Alkaloide bei hämatologischen Neoplasien) (142, 143). Auch die veränderte Okulomotorik, die hier zum größten Teil aus der Wertung einer sakkadierte Blickfolge resultierte, ist eine mit zunehmendem Alter häufig beobachtete Veränderung in der Neurologie (141). Schlussfolgernd lassen sich die Befunde mit einem altersentsprechenden Bild und einer Tumorthherapie vereinen.

4.5 Zusammenfassung der Hauptaussagen dieser Arbeit und Beantwortung der Forschungsfragen

(I) Antineuronale Antikörper lassen sich bei allen hier untersuchten hämatologischen Neoplasien auch ohne PNS niedrig-titrig nachweisen. Die Seroprävalenzen scheinen jedoch geringer als bei anderen soliden Tumorerkrankungen zu sein.

(II) Kognitive Defizite (OKD) treten sehr häufig bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien häufig auf. Die Prävalenz ist vergleichbar zu soliden Tumoren mit ähnlichem Zeitrahmen der Testung, bezogen auf den Therapiestatus.

(III) Einen Zusammenhang zwischen beiden, kognitiven Defizite und antineuronalen Antikörpern im Serum konnte diese Arbeit nicht nachweisen. Eine Bestätigung vorheriger Arbeiten zum selben Thema (bei anderen Tumoren) kann diese Arbeit für hämatologische Neoplasien somit nicht liefern. Auch zeigte sich keine Assoziation des Antikörperstatus zu neurologischen Symptomen.

4.6 Limitationen und Ausblick

Einige Limitationen wurden an den entsprechenden Stellen in der Diskussion bereits genannt. Die wichtigsten werden im folgenden Abschnitt noch einmal zusammengefasst. An erster Stelle ist dies die kleine Stichprobengröße der Testkohorte (n=35). Die in der Fallzahlplanung angestrebten 100 Probanden konnten im Zeitrahmen von sechs Monaten nicht rekrutiert werden. Demzufolge mussten die Gruppenanalysen (AkG-/AkG+) mit sehr kleinen Fallzahlen durchgeführt werden. Die Interpretation der Ergebnisse muss daher im Kontext der geringen Fallzahlen erfolgen. Ein einheitlicher Testzeitpunkt nach der Diagnose, idealerweise in therapienaivem Zustand, konnte aufgrund der sich abzeichnenden zu geringen Fallzahlen während der Rekrutierung nicht erfolgen, sodass eine gemischte Kohorte resultierte. Diese Heterogenität traf auf beide Gruppen (AkG-/AkG+) gleichermaßen zu, woraus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen resultierte. Ein einheitlicher Testzeitpunkt sollte in zukünftigen Studien angestrebt werden.

Bei der Beurteilung kognitiver Defizite wurden die SKD im Vergleich zu den OKD nachrangig betrachtet. Festgelegte Fragen, die nur eine binäre Beantwortungsmöglichkeit zulassen, könnten tatsächliche Defizite unterrepräsentieren. Wie aber bereits aufgeführt, sind die SKD durch das Erinnerungsvermögen der Patienten in Querschnittsstudien von besonderer Bedeutung, da OKD-Messungen nur eine Momentaufnahme darstellen.

Die Gruppe der Gesamtkohorte, die in die Antikörperanalytik einbezogen werden konnte, war dem gegenüber groß (n=170). Betrachtet man allerdings die Antikörper- und Gewebeanfärbung-positiven Patienten (n=29), ist auch hier eine geringe

Gruppengröße zu verzeichnen, weshalb Subgruppenanalysen einzelner Antikörper nicht durchgeführt wurden. Die Wirkungsweisen und Effekte der einzelnen Antikörper unterscheiden sich stark voneinander (siehe Tab. 3 und 4), weshalb eine Vereinheitlichung zu einer Gruppe möglicherweise Einfluss auf das Ergebnis und die Ablehnung der Arbeitshypothese hatte. In größer angelegten prospektiven Studien sollten solche Einzelanalysen erfolgen, um die Bedeutsamkeit der einzelnen Antikörper auf die kognitive Funktion zu untersuchen.

Als Limitation dieser Arbeit im Bereich der Antikörperdiagnostik ist die alleinige Berücksichtigung des Serumantikörperstatus und die sich daraus ergebenden fehlende Aussage zum Status der Blut-Hirn-Schranke zu nennen. Es konnte keine Assoziation der antineuronalen Antikörper zu kognitiven Defiziten festgestellt werden. Ob dies an der Nicht-Erreichbarkeit der neuronalen Antigene durch Antikörper aufgrund einer intakten Blut-Hirn-Schranke liegt oder eine Assoziation im Generellen fehlt, kann in dieser Arbeit nicht evaluiert werden. Ergebnisse anderer Studien belegen allerdings einen Zusammenhang zwischen der Blut-Hirn-Schranken-Integrität und kognitiver Defizite beim Vorhandensein antineuronaler Antikörper (73). Zukünftige Studien sollten den Liquorstatus in Relation zum Serumbefund berücksichtigen, um eine Aussage zu Blut-Hirn-Schranken-Funktion treffen zu können und das Auftreten kognitiver Defizite in dessen Zusammenhang zu untersuchen.

Auch wenn eine Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und antineuronalen Antikörper in dieser Arbeit bei hämatologischen Neoplasien nicht bestätigt werden konnte, sollte vor einer endgültigen Ablehnung der Arbeitshypothese Betrachtungen an größeren Patientengruppen mit Einzelanalysen für verschiedene Antikörper erfolgen. Die potenzielle therapeutische Konsequenz einer Assoziation von CRCI und antineuronalen Antikörpern für die Patienten - in Form einer immunwirksamen Therapie - sollte Anlass geben, weitere Studien in diesem Bereich durchzuführen.

Die hohe Prävalenz von OKD in der untersuchten Kohorte lassen kognitive Veränderungen als eine regelhaft auftretende Erscheinung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien annehmen. Als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (56) sollte nach diesen Befunden ein Screening aller Patienten mit

hämatologischen Neoplasien auf OKD, mit speziellem Fokus auf Patienten, die selbst Veränderungen wahrnehmen, angeboten werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Ergebnisse nach ICD-10. Krebs in Deutschland für 2015/2016 Korrigierte Fassung vom 17082020 12. Berlin: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut; 2019. p. 16-137.
2. Silberfarb PM. Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annu Rev Med.* 1983;34:35-46.
3. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Classification of the hematopoietic neoplasms: UpToDate; [updated 2020 September 10; cited 2021 January 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-of-the-hematopoietic-neoplasms?search=Classification%20of%20the%20hematopoietic%20neoplasms&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. revised 4th ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, J. T, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.
5. Löffler H, Haferbach T. Hämatologische Erkrankungen. Ein diagnostisches Handbuch. In: Löffler H, Haferbach T, editors. Akute Leukämien. 1 ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 135-216.
6. Gökbüget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U, Stelljes M, Topp M. Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Onkopedia Leitlinien; [updated in July 2020; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
7. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, Sauße S, Suttorp M, Wolf D. Chronische Myeloische Leukämie (CML): Onkopedia Leitlinien; [updated in June 2018; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>.
8. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Heuser M, Manz MG, Passweg J, Reinhardt D, Schlenk RF. Akute Myeloische Leukämie (AML): Onkopedia Leitlinien; [updated in January 2021; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
9. Wendtner C-M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M, Knauf WU, Pritzkuleit R, Schetelig J, Staber PB, Wörmann B, Zenz T, Stilgenbauer S. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Onkopedia Leitlinien; [updated in September 2020; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
10. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. Hodgkin Lymphom: Onkopedia Leitlinien; [updated in January 2018; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
11. Dührsen U, Fridrik MA, Klapper W, Schmitz N. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Onkopedia Leitlinien; [updated in November 2018; cited 2021 January 14]. Available from:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

12. Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W, Zenz T. Follikuläres Lymphom: Onkopedia Leitlinien; [updated in September 2019; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
13. Dreyling M, Buske C, Drach J, Herold M, Mey UJM. Mantelzell-Lymphom: Onkopedia Leitlinien; [updated in April 2019; cited 2021 January 14]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
14. Glass J. Neurologic complications of lymphoma and leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(3):342-7.
15. Demopoulos A, DeAngelis LM. Neurologic complications of leukemia. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(6):691-9.
16. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, Bertolini G, Giometto B, Euronetwork PNS. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 2011;76(8):705-10.
17. Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014;123(21):3230-8.
18. Leypoldt F, Wandinger K-P, Voltz R. New Developments in Paraneoplastic Neurological Diseases. *Akt Neurol* 2012;39:60-73.
19. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, Euronetwork PNS. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330-5.
20. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
21. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-54.
22. Maverakis E, Goodarzi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(2):135-44.
23. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Immunol*. 1997;9(5):723-9.
24. Berlit P. Klinische Neurologie. In: Berlit P, editor. *Paraneoplastische Syndrome*. 2 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 1204-12.
25. Leypoldt F, Wandinger K-P, Voltz R. New Developments in Paraneoplastic Neurological Diseases. *Akt Neurol*. 2012;39:60-73.
26. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(5):504-10.

27. Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, Stanghellini V, Thapar N, Karunaratne TB, Volta U, De Giorgio R. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1).
28. Taufeller K, Zierz S. *Klinische Neurologie.* In: Berger B, editor. *Entzündliche, endokrine und toxische Muskelerkrankungen.* 2 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 277-89.
29. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380-90.
30. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current Opinion in Neurology.* 2012;25(6):795-801.
31. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010;257(4):509-17.
32. Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(11):1795-800.
33. Storstein A, Vedeler CA. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv Clin Chem.* 2007;44:143-85.
34. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25-36.
35. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, Liebers E, Kornblum C, Bien CG, Honnorat J, Wong S, Xu J, Contractor A, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011;77(18):1698-701.
36. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol.* 2010;10(5):260-70.
37. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-8.
38. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet.* 1982;1(8276):844-5.
39. Planaguma J, Leypoldt F, Mannara F, Gutierrez-Cuesta J, Martin-Garcia E, Aguilar E, Titulaer MJ, Petit-Pedrol M, Jain A, Balice-Gordon R, Lakadamyali M, Graus F, Maldonado R, Dalmau J. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain.* 2015;138(Pt 1):94-109.
40. Simonyi A, Schachtman TR, Christoffersen GR. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonism in learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2010;639(1-3):17-25.
41. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74.

42. Hoftberger R, Armangue T, Leypoldt F, Graus F, Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol.* 2013;32(4):251-4.
43. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65.
44. Probst C, Saschenbrecker S, Stoecker W, Komorowski L. Anti-neuronal autoantibodies: Current diagnostic challenges. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;3(3):303-20.
45. Stöcker W. Autoantikörper gegen neuronale Antigene. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 326-33.
46. Doss S, Numann A, Ziegler A, Siebert E, Borowski K, Stocker W, Pruss H, Wildemann B, Endres M, Jarius S. Anti-Ca/anti-ARHGAP26 antibodies associated with cerebellar atrophy and cognitive decline. *Journal of neuroimmunology.* 2014;267(1-2):102-4.
47. Bartels F, Pruss H, Finke C. Anti-ARHGAP26 Autoantibodies Are Associated With Isolated Cognitive Impairment. *Front Neurol.* 2018;9:656.
48. Zuliani L, Sabater L, Saiz A, Baiges JJ, Giometto B, Graus F. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology.* 2007;68(3):239-40.
49. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol.* 2011;38(3):431-8.
50. Krolak D, Collins B, Weiss L, Harris C, Van der Jagt R. Cognitive function and its relationship to other psychosocial factors in lymphoma survivors. *Support Care Cancer.* 2017;25(3):905-13.
51. Aiki S, Okuyama T, Sugano K, Kubota Y, Imai F, Nishioka M, Ito Y, Iida S, Komatsu H, Ishida T, Kusumoto S, Akechi T. Cognitive dysfunction among newly diagnosed older patients with hematological malignancy: frequency, clinical indicators and predictors. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;48(1):61-7.
52. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2005;104(4):788-93.
53. Meadows ME, Chang G, Jones JA, Antin JR, Orav EJ. Predictors of neuropsychological change in patients with chronic myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013;28(4):363-74.
54. Jones D, Vichaya EG, Wang XS, Sailors MH, Cleeland CS, Wefel JS. Acute cognitive impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer.* 2013;119(23):4188-95.
55. Trachtenberg E, Mashiach T, Ben Hayun R, Tadmor T, Fisher T, Aharon-Peretz J, Dann EJ. Cognitive impairment in hodgkin lymphoma survivors. *Br J Haematol.* 2018;182(5):670-8.

56. Dubruille S, Libert Y, Roos M, Vandenbossche S, Collard A, Meuleman N, Maerevoet M, Etienne AM, Reynaert C, Razavi D, Bron D. Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(5):362-9.
57. Hshieh TT, Jung WF, Grande LJ, Chen J, Stone RM, Soiffer RJ, Driver JA, Abel GA. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):686-93.
58. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv.* 2009;3(4):223-32.
59. Munir F, Burrows J, Yarker J, Kalawsky K, Bains M. Women's perceptions of chemotherapy-induced cognitive side effects on work ability: a focus group study. *J Clin Nurs.* 2010;19(9-10):1362-70.
60. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39(1):E31-40.
61. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100(11):2292-9.
62. Reid-Arndt SA, Hsieh C, Perry MC. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology.* 2010;19(5):535-44.
63. Peteet JR. Cancer and the meaning of work. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000;22(3):200-5.
64. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology.* 2009;18(2):134-43.
65. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, Whedon MB, Bivens S, Mitchell T, Greenberg ER, Silberfarb PM. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):485-93.
66. Krull KR, Sabin ND, Reddick WE, Zhu L, Armstrong GT, Green DM, Arevalo AR, Krasin MJ, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM. Neurocognitive function and CNS integrity in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3618-24.
67. Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, Reman O, Tanguy A, Peny AM, Lebailly P, Mace-Lesec'h J, Vie B, Genot JY, Busson A, Troussard X, Leparrier M. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2444-53.
68. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer.* 2010;116(14):3348-56.
69. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011;19(10):1647-56.

70. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
71. Williams AM, Zent CS, Janelsins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol*. 2016;174(6):835-46.
72. Bartels F, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Kiecker F, Finke C. Neuronal autoantibodies associated with cognitive impairment in melanoma patients. *Ann Oncol*. 2019;30(5):823-9.
73. Finke C, Bartels F, Lutt A, Pruss H, Harms L. High prevalence of neuronal surface autoantibodies associated with cognitive deficits in cancer patients. *J Neurol*. 2017;264(9):1968-77.
74. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201.
75. Nelson WL, Suls J. New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(5):707-21.
76. Baudino B, D'Agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, Geda E, Castelli L, Mortara P, Orsi L, Cauda F, Sacco K, Ardito RB, Pinessi L, Geminiani G, Torta R, Bisi G. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(6):559-68.
77. Zimmer P, Mierau A, Bloch W, Struder HK, Hulsdunker T, Schenk A, Fiebig L, Baumann FT, Hahn M, Reinart N, Hallek M, Elter T. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(2):347-52.
78. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Munzel K. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;109(9):1905-13.
79. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer*. 2004;101(3):466-75.
80. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(1):6-15.
81. Doss S, Wandinger KP, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, Mollenhauer B, Scherzer CR, Ivinson AJ, Finke C, Schols L, Muller Vom Hagen J, Trenkwalder C, Jahn H, Holtje M, Biswal BB, Harms L, Ruprecht K, Buchert R, Hoglinger GU, Oertel WH, Unger MM, Kortvelyessy P, Bittner D, Priller J, Spruth EJ, Paul F, Meisel A, Lynch DR, Dirnagl U, Endres M, Teegen B, Probst C, Komorowski L, Stocker W, Dalmau J, Pruss H. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):822-32.
82. Busse S, Brix B, Kunschmann R, Bogerts B, Stoecker W, Busse M. N-methyl-d-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) antibodies in mild cognitive impairment and dementias. *Neurosci Res*. 2014;85:58-64.

83. Stocker W, Saschenbrecker S, Rentzsch K, Komorowski L, Probst C. [Autoantibody diagnostics in neurology using native and recombinant antigenic substrates]. *Nervenarzt*. 2013;84(4):471-6.
84. Immunblot. EUROIMMUN-Immunblot: EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; [cited 2020 Dezember 30]. Available from: <https://www.euroimmun.de/de/produkte/nachweismethoden/immunblot/>.
85. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. 1 ed. Göttingen: Beltz Test GmbH; 2001.
86. Rey A. *Manuel du test de copie d'une figure complexe de A. Rey*. . Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1959.
87. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*. 30 ed 1944. p. 206–356.
88. Härting C, Markowitsch H-J, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. *Wechsler Memory Scale – Revised Edition, German Edition*. Manual. Bern: Huber; 2000.
89. Horn W. *L-P-S Leistungsprüfsystem*. 2 ed. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 1983.
90. Lehrl S, Merz J, Burkard G, Fischer B. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-A*. Erlangen: Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft; 1991.
91. Zimmermann P, Fimm B. *TAP 2.3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3*. Herzogenrath PSYTEST; 2012.
92. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643-62.
93. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test. (RWT) - Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 2000.
94. Hennig-Fast K, Brunnauer A. Neuropsychologische Testdiagnostik. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Springer Reference Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
95. Bäumler G. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. 1 ed. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 1985.
96. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):703-8.
97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
98. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. Colimbia University Press. 1949:196.
99. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.

100. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-Fast Screen for medical patients: manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 2000.
101. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression-Inventar - FS (BDI-FS). Manual. 1 ed. Klliem S, Brähler E, editors. Frankfurt am Main Pearson; 2013.
102. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scale. 2 ed. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1995.
103. Montan I, Lowe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018;21(11):1313-21.
104. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-77.
105. Busse M, Kunschmann R, Dobrowolny H, Hoffmann J, Bogerts B, Steiner J, Frodl T, Busse S. Dysfunction of the blood-cerebrospinal fluid-barrier and N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(5):483-92.
106. Castillo-Gomez E, Oliveira B, Tapken D, Bertrand S, Klein-Schmidt C, Pan H, Zafeiriou P, Steiner J, Jurek B, Trippe R, Pruss H, Zimmermann WH, Bertrand D, Ehrenreich H, Hollmann M. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry*. 2017;22(12):1776-84.
107. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, Siren AL, Pardo LA, Sperling S, Mohd Jofry S, Gurvich A, Jensen N, Ostmeier K, Luhder F, Probst C, Martens H, Gillis M, Saher G, Assogna F, Spalletta G, Stocker W, Schulz TF, Nave KA, Ehrenreich H. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry*. 2014;19(10):1143-9.
108. Pruss H, Holtje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, Ahnert-Hilger G, Schmitz D, Terborg C, Kopp U, Klingbeil C, Probst C, Kohler S, Schwab JM, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*. 2012;78(22):1743-53.
109. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1):11-8.
110. Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, Chen L, Dalmau J. Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2011;76(7 Suppl 2):S64-6.
111. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, Honnorat J, Sillevs Smitt P, Graus F. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*. 2003;60(2):230-4.
112. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):327-40.

113. Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, Hammer C, Borowski K, Begemann M, Lemke S, Rentzsch K, Probst C, Martens H, Wienands J, Spalletta G, Weissenborn K, Stocker W, Ehrenreich H. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*. 2014;76(1):82-94.
114. Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, Lim JA, Kim S, Kim DY, Han SH, Jang H, Suh HI, Cho AH, Kim DW, Shin JW, Koo YS, Choi WC, Lee WW, Choi N, Kim S, Nam H, Koo DL, Kim M, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Jeon D, Park KI, Jung KY, Kim M, Chu K, Lee SK. Prevalence of antineuronal antibodies in patients with encephalopathy of unknown etiology: Data from a nationwide registry in Korea. *Journal of neuroimmunology*. 2016;293:34-8.
115. Steiner J, Teegen B, Schiltz K, Bernstein HG, Stoecker W, Bogerts B. Prevalence of N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in the peripheral blood: healthy control samples revisited. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(7):838-9.
116. Busse S, Busse M, Brix B, Probst C, Genz A, Bogerts B, Stoecker W, Steiner J. Seroprevalence of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(6):545-50.
117. Zerche M, Weissenborn K, Ott C, Dere E, Asif AR, Worthmann H, Hassouna I, Rentzsch K, Tryc AB, Dahm L, Steiner J, Binder L, Wiltfang J, Siren AL, Stocker W, Ehrenreich H. Preexisting Serum Autoantibodies Against the NMDAR Subunit NR1 Modulate Evolution of Lesion Size in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1180-6.
118. Lang K, Pruss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls: Estimation of disease specificity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(5):e386.
119. Shilling V, Jenkins V, Trapala IS. The (mis)classification of chemo-fog--methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(2):125-9.
120. Ingraham LJ, Aiken CB. An empirical approach to determining criteria for abnormality in test batteries with multiple measures. *Neuropsychology*. 1996;10:120-4.
121. Sbordone RJ, Purisch AD. Hazards of blind analysis of neuropsychological test data in assessing cognitive disability: the role of confounding factors. *NeuroRehabilitation*. 1996;7(1):15-26.
122. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123-38.
123. Ahles TA, Saykin A. Cognitive effects of standard dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Invest*. 2002;19:812-20.
124. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol*. 2008;19(4):623-9.
125. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1481):901-15.
126. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1447-53.

127. van der Poel MWM, Oerlemans S, Schouten HC, Mols F, Pruijt JFM, Maas H, van de Poll-Franse LV. Quality of life more impaired in younger than in older diffuse large B cell lymphoma survivors compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Annals of Hematology*. 2014;93(5):811-9.
128. O'Farrell E, Smith A, Collins B. Objective-subjective disparity in cancer-related cognitive impairment: does the use of change measures help reconcile the difference? *Psychooncology*. 2017;26(10):1667-74.
129. Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res*. 2005;136(1):43-50.
130. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, Sachdev PS. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(8):701-10.
131. Pullens MJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2010;19(11):1127-38.
132. Morse R, Rodgers J, Verrill M, Kendell K. Neuropsychological functioning following systemic treatment in women treated for breast cancer: a review. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2288-97.
133. Cimprich B, So H, Ronis DL, Trask C. Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology*. 2005;14(1):70-8.
134. Jansen CE, Miaskowski CA, Dodd MJ, Dowling GA. A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34(5):997-1005.
135. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866-75.
136. Hara M, Martinez-Hernandez E, Arino H, Armangue T, Spatola M, Petit-Pedrol M, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 2018.
137. Finke C, Kopp UA, Pruss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):195-8.
138. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, Bishop H, Hodson N, Mitra S, Sadler G, Shah E, Stein R, Whitehead S, Winstanley J. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(6):828-34.
139. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB, Zachariae R. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology*. 2009;18(3):248-57.
140. Graus F, Dalmau J, Rene R, Tora M, Malats N, Verschuuren JJ, Cardenal F, Vinolas N, Garcia del Muro J, Vadell C, Mason WP, Rosell R, Posner JB, Real FX. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2866-72.

141. Seraji-Bzorgzad N, Paulson H, Heidebrink J. Neurologic examination in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:73-88.
142. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, Ho RH, Skiles J, Chakraborty A, Bridges CM, Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(1):37-46.
143. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772-81.

6 Anhang

Patienten-ID: _____ Datum: _____ Untersucher: _____

Anamnese

Familienstand:

ledig Partnerschaft verheiratet geschieden unbekannt verwitwet

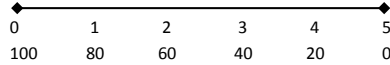
Kinder: _____

Beruf: _____

Schulabschluss: Abitur Mittlere Reife Hauptschulabschluss sonstiger

Bildungsjahre (Schule + höchstwertige Ausbildung): _____

Muttersprache: _____

ECOG/Karnofsky:  ECOG
100 80 60 40 20 0 Karnofsky

100 %	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität , kaum oder geringe Symptome.
80 %	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	ECOG = 1	Selbstversorgung . Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich .
60 %	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig , selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	ECOG = 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	ECOG = 5	Tod.

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Haushaltsführung; Selbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit; Leistungsfähigkeit

B-Symptomatik (Fieber ja , nein , Nachtschweiß ja , nein , Gewichtsverlust >10% in 6 Monaten ja , nein)

Familienanamnese: positiv negativ _____

Weitere Tumoren: _____

Neurologische Vorerkrankungen

nein

ja: _____

Sonstige Vorerkrankungen:

Medikamente

Chemotherapeutika: ja nein

Immuntherapeutika: ja nein

Antikörpertherapie: ja nein

Hormontherapie: ja nein

Sedierende Medikamente: ja nein

Andere: _____

Operationen: _____

Diabetes mellitus: ja nein art. Hypertonie: ja nein

Neuropsychologische Diagnostik

Anamnese

- Orientierung
 - zeitlich: Datum , Jahreszeit , Wochentag
 - örtlich: Stadt , Klinik , Stockwerk , Zimmer
 - episodisch: Ende 2. Weltkrieg , Bundeskanzlerin , Mauerfall
- Subjektive kognitive Verschlechterung im Vergleich zur Zeit vor der Krebsdiagnose:
 - Gedächtnis (z.B. Namen, Telefonnummern, Informationen aus Zeitungsartikeln)
 - Langzeitgedächtnis (z.B. Kindheitserlebnisse, Urlaube)
 - räumliches Gedächtnis (z.B. Weg zu einem bekannten Ort, Schlüssel)
 - Lernfähigkeit (z.B. sich neue Informationen wie Wegbeschreibung merken)
 - Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (z.B. Handlung Film/Buch, Multitasking)

Tests

1. VLMT

- Einzelne Durchgänge: 1: 2: 3: 4: 5:
- Supraspanne (DG1): PR:
- DG 5: PR:
- Interferenzliste: PR:
- DG 6: PR:
- \sum DG 1-5: PR:
- Anzahl Intrusionen : PR:

2. ROCF Kopie

- Fehleranzahl:

3. ROCF Abruf

- Punkte: PR: T-Wert:

4. Digit Span

- Vorwärts: PR:
- Rückwärts: PR:

5. LPS, Untertest 3

- Punkte: T-Wert:

6. TAP

Alertness

- Tonische Alertness (ohne Ton)
Median: PR: SD: PR:
- Phasische Alertness (mit Ton)
Median: PR: SD: PR:

Geteilte Aufmerksamkeit

- Auditiv
Median: PR:
- Visuell
Median: PR:
- Fehlreaktionen:
Anzahl: PR:
- Auslassungen
Anzahl: PR:

Go/NoGo

- Median: PR: SD: PR:
- Fehlreaktionen: PR:
- Auslassungen: PR:

7. VLMT Spätabruf

- DG 7: PR:

8. VLMT Wiedererkennen

- Richtig (W): PR:
- W-F: PR:

9. ROCF Spätabruf

- Punkte: PR: T-Wert:

10. Stroop/Farbe-Wort-Interferenztest

- Zeit: Sek.
- Fehler:
- korrigierte Zeit: Sek. C-Wert:

11. Mehrfachwortschatztest/MWT-A

- Punkte: PR: abgeleiteter IQ (bei Muttersprache Deutsch):

12. Semantische Wortflüssigkeit Untertest Tiere

- Anzahl: PR:

Fragebögen

1. FACIT-Fatigue

- Score:

2. BDI-FS

- Summe: PR: T-Wert:

3. SF-12

- Score körperliche Gesundheit:
- Score psychische Gesundheit:

Neurologische Untersuchung

Hirnnerven

N. opticus (II)

- Gesichtsfeld in allen vier Quadranten fingerperimetrisch intakt
 Gesichtsfeldausfall: _____

Okulomotorik (III, IV, VI)

- Pupillen bds. rund, mittelweit, isokor Path. Befund: _____
 Prompte direkte und konsensuelle Lichtreaktion bds.
 Pathologische Pupillenreaktion: _____
 Augenmotorik frei und koordiniert Path. Befund: _____
 Prompte Konvergenz-Reaktion Path. Befund: _____
 Kein Nystagmus Nystagmus: _____

N. Trigeminus (V)

- Sensibilität für Berührung beidseits intakt
 Sensibilitätsstörung für Berührung: _____

N. Facialis (VII)

- Willkürliche mimische Gesichtsmuskulatur bds. Intakt
 Schwäche der mimischen Muskulatur: _____

N. Vestibulocochlearis (VIII)

- Gehör bds. subjektiv ohne Beschwerden Hypakusis: _____

N. Glossopharyngeus (IX) und N. Vagus (X)

- Gaumensegel symmetrisch, Uvula mittelständig Abweichen der Uvula: _____

N. Hypoglossus (XII)

- Regelrechte Zungentrophik Auffällige Zungentrophik: _____
 Zunge wird gerade herausgestreckt Seitenabweichung: _____

Motorik

Paresen

- AHV bds. ohne Absinken Absinken / Pronation: _____
Romberg: negativ positiv
 BHV bds. ohne Absinken Absinken: _____

Muskeltonus

- Muskeltonus der oberen und unteren Extremität bds. unauffällig
 Pathologischer Muskeltonus: _____

Reflexe

	rechts	links
BSR		
PSR		
ASR		

0 fehlend; 1 (+) abgeschwächt; 2 (++) lebhaft (normal); 3 (+++) sehr lebhaft; 4 (++++) gesteigert auslösbar

- Babinski negativ (normal) Babinski positiv (Dorsalextension der Großzehe)

Sensibilität

Ästhesie (orientierend)

- Sensibilität für Berührung an oberer und unterer Extremität bds. intakt
 Path. Befund: _____

Pallästhesie (untere Extremität)

- Vibrationssinn am Großzehgrundgelenk
bds intakt (>6/8)
 Pallhypästhesie:

Zehe re:	/8	Zehe li:	/8
Malleolus re:	/8	Malleolus li:	/8
Tibia re:	/8	Tibia li:	/8
SIAS re:	/8	SIAS li:	/8

Koordination

- FNV bds. zielsicher, kein Intentionstremor
 Path. Befund: _____
 Eudiadochokinese bds. Path. Befund: _____

Gang

- Gang flüssig mit guten Mitbewegungen der Arme
 Auffälliger Gang: _____
 Seiltänzergang sicher Path. Befund: _____

Neurologischer Befund

Neurologischer Status unauffällig
 Neurologischer Befund:

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa-Maria Keim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz antineuronaler Antikörper, kognitiver Defizite und neurologischer Symptome bei Lymphom- und Leukämiepatienten“ („Prevalence of antineuronal antibodies, cognitive deficits and neurological symptoms in patients with lymphoma or leukemia“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank meinen Doktorvater Prof. Dr. Carsten Finke für die Überlassung des Themas und die Vorarbeiten zu dieser Arbeit, ohne die eine Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke auch meinem Betreuer Dr. Karl Kleinknecht für die enge Zusammenarbeit, vielen konstruktiven Treffen und Gespräche, die mich in meinem wissenschaftlichen Werdegang geprägt haben.

Weiter gilt mein Dank den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe für die nette und kompetente Hilfestellung bei der Einarbeitung in die spezifischen Themengebiete und die konstruktive Unterstützung in jeder Phase meiner Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund bedanken, die mir auf dem Weg zu dieser Arbeit jederzeit moralisch, motivierend und unterstützend zur Seite standen.

10 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Keim, Lisa-Maria
Emailadresse: lisa-maria.keim@charite.de
Matrikelnummer: 219949
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Carsten Finke
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Neurologie, CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Lisa-Maria Keim innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.11.2019
- Termin 2: 15.12.2020
- Termin 3: 25.02.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Lage- und Streuungsmaße je nach Skalenniveau und Verteilung der Variablen
- Wahl des statistischen Tests je nach Skalenniveau
- Explorative Studie- Interpretation der p-Werte als explorativ; keine Adjustierung für multiples Testen
- p-Werte sollten auf Grund der kleinen Stichproben vorsichtig interpretiert werden

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 25.02.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Alice Schneider



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel