

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

DISSERTATION

Evaluation neuronaler Autoantikörper als Risikofaktor für
verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patientinnen mit
Mammakarzinom

Evaluation of neuronal autoantibodies as a risk factor for
impaired cognitive function in patients with breast cancer

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aliena Nele Anna Marie Arnemann

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abstrakt	V
Abstract	VII
1 Einleitung	1
1.1 Das Mammakarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	2
1.1.3 Symptome.....	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Therapie.....	4
1.1.6 Prognose und Langzeitfolgen.....	5
1.2 Kognitive Defizite bei Tumorpatienten/innen	6
1.2.1 Prävalenz und Relevanz.....	6
1.2.2 Potenzielle Ursachen kognitiver Defizite bei Tumorpatienten/innen.....	7
1.3 Neuronale Autoantikörper bei Tumorpatienten/innen	9
1.3.1 Prävalenz und Relevanz.....	9
1.3.2 Intrazelluläre Antikörper (AICAbs).....	10
1.3.3 Antikörper gegen Antigene der Zelloberfläche (NSAbs).....	11
1.3.4 Neuronale Autoantikörper bei Patientinnen mit Mammakarzinom.....	15
1.4 Ziel der Arbeit	15
2 Material und Methodik	16
2.1 Studiendesign und Ablauf der Datenerhebung- und Auswertung	16
2.2 Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis	18
2.3 Untersuchung auf neuronale Autoantikörper	18
2.4 Neuropsychologische Testung	20
2.4.1 Neuropsychologische Einzeltests.....	20

2.5	Neurologische Untersuchung	24
2.6	Erhebung weiterer Daten mit möglichem Einfluss auf die Kognition	26
2.6.1	Depression	26
2.6.2	Fatigue	26
2.6.3	Lebensqualität.....	26
2.6.4	Karnofsky-Index/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	27
2.7	Datenauswertung und Statistik	27
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Demografie	30
3.2	Antikörperstatus	33
3.3	Neuropsychologische Testergebnisse	34
3.3.1	Auswertung der Prozentwerte/ T-Werte/ C-Werte in den Einzeltests	34
3.3.2	Ergebnisse der Z-Transformation	36
3.3.3	Auswertung der kognitiven Defizite	39
3.4	Subjektive kognitive Defizite	44
3.5	Neurologische Untersuchung	44
3.6	Weitere Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Kognition	47
4	Diskussion.....	49
4.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	49
4.2	Die Studienkohorte	49
4.3	Der Antikörperstatus	50
4.3.1	Die Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor	50
4.3.2	Weitere neuronale Antikörper	53
4.3.3	Bedeutung der Gewebeanfärbungen im indirekten Immunfluoreszenztest ..	54
4.3.4	Die Methodik der Antikörpertestung	55
4.3.5	Fazit zur Bedeutung des Antikörperstatus	55
4.4	Die neuropsychologischen Testergebnisse	57
4.4.1	Aussage der neuropsychologischen Ergebnisse	57
4.4.2	Diskussion der Ergebnisse im Kontext der verwendeten Methodik	59
4.4.3	Fazit über die neuropsychologischen Testergebnisse	61

4.5	Die neurologischen Untersuchungsergebnisse	61
4.6	Die subjektiven kognitiven Defizite.....	62
4.7	Therapieansätze für Tumor-assoziierte kognitive Defizite	63
4.8	Die Aussage dieser Arbeit	65
4.9	Limitationen und Ausblick.....	65
	<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>a</i>
	<i>Eidesstattliche Versicherung.....</i>	<i>A</i>
	<i>Lebenslauf</i>	<i>B</i>
	<i>Danksagung.....</i>	<i>D</i>
	<i>Bescheinigung über statistische Beratung.....</i>	<i>E</i>

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aromataseinhibitor
AICAbs	Antibodies against intrazellular antigens
Ak-pos.	Antikörper positiv
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BET	Brust-erhaltende Therapie
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BRCA 1,2	Breast Cancer 1,2
Chi ²	Chi-Quadrat-Test
CRCI	Cancer related cognitive impairment
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FE	Fishers exakter Test
GABA	gamma-Aminobutyric acid
GAD 65	glutamic acid decarboxylase
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Gewebe/Ak-pos.	Gewebeanfärbung oder Antikörper positiv
HEK	human embryonic kidney cells
ICCTF	International Cognition and Cancer Task Force
Ig	Immunglobulin
ITPR	Inositol-Triphosphat-Rezeptor
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LPS	Leistungsprüfsystem
MAC-S	Memory Assessment Clinics Self Rating Scale
MWT-A	Mehrfachwortschatztest A
MWU	Mann-Whitney-U-Test
mGlur	Metabotroper Glutamatrezeptor
MRT	Magnetresonanztomografie
N.	Nervus
NMDA-R	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NSAb	Neuronal surface antibody
PNS	Paraneoplastisches neurologisches Syndrom

PR	Progesteronrezeptor
ROCF	Rey-Osterrieth Complex-Figure
SERM	Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form 12
TAKD	Tumor-assoziierte kognitive Dysfunktion
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VLMT	Verbal Learning Memory Test
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beschreibung des Studiendesigns	18
Abbildung 2: Antikörperstatus der Gesamtkohorte	33
Abbildung 3: Z-transformierte Einzeltests der Gewebe/Ak-pos. Testgruppe im Verhältnis zur Kontrollgruppe.....	38
Abbildung 4: Kognitive Defizite in neuropsychologischer Testung.....	39
Abbildung 5: Milde und moderate Domänendefizite	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: neuronale Autoantikörper gegen extrazelluläre Antigene, assoziierte Syndrome und Tumore	13
Tabelle 2: neuronale Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene, assoziierte Syndrome und Tumore	14
Tabelle 3: Übersicht über die neuropsychologische Testbatterie	21
Tabelle 4: Umfang des neurologischen Untersuchungsstatus.....	25
Tabelle 5: Demografie der gesamten Studienkohorte und Testkohorte.....	32
Tabelle 6: Antikörperstatus der Gesamten Studienkohorte und der Testkohorte	34
Tabelle 7: Aufwertung der altersgenormten Prozentränge/ C-Werte/ T-Werte	36
Tabelle 8: Milde und moderate Gesamt- und Domänendefizite	41
Tabelle 9: Milde kognitive Defizite, Auswertung der Einzeltests	42
Tabelle 10: Moderate kognitive Defizite, Auswertung der Einzeltests	43
Tabelle 11: Neurologischer Untersuchungsstatus der Testkohorte	46
Tabelle 12: Auswertung weiterer Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung	48

Abstrakt

Hintergrund

In den Industrienationen erkrankt jede achte Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. Durch Fortschritte in Früherkennung und Therapie hat sich die Prognose dieses Karzinoms deutlich gebessert, sodass die Langzeiteffekte der Tumorerkrankung immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Ein relevanter Anteil der Patientinnen berichtet über kognitive Einschränkungen, die jedoch nur teilweise mit neuropsychologisch messbaren Defiziten korrelieren. Während die bisherige Ursachenforschung sich vor allem mit den Therapien der Tumorerkrankung beschäftigte, wurden kürzlich neuronale Autoantikörper als potenzielle Faktoren für tumor-assoziierte kognitive Defizite beschrieben. Diese Arbeit evaluiert ein breites Spektrum neuronaler Antikörper als möglichen neuen Risikofaktor für kognitive Defizite bei Brustkrebspatientinnen.

Methoden

In dieser prospektiven Querschnittsstudie wurde die Prävalenz eines breiten Spektrums neuronaler Antikörper im Serum von 105 Brustkrebspatientinnen ermittelt. Die kognitive Leistung wurde mittels neuropsychologischer Testbatterie untersucht, durch welche die kognitiven Domänen verbales Gedächtnis, visuell-räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, fluide Intelligenz, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion überprüft wurden. Subjektive kognitive Defizite sowie Aspekte der Lebensqualität wurden mittels Fragebögen erhoben. Die Ergebnisse wurden in Bezug auf den Antikörperstatus analysiert.

Ergebnisse

Die Sera von 25 der 105 Patientinnen (23,8 %) wiesen eine positive Gewebe-Anfärbung oder einen positiven Antikörperstatus auf. Ein spezifischer neuronaler Antikörper wurde bei 16 Patientinnen (15,2 %) identifiziert. Mit einer Prävalenz von 10,5 % war der größte Anteil der Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor gerichtet.

In der neuropsychologischen Testung zeigten 57 % der Patientinnen ein kognitives Defizit (Gewebe/ Antikörper positiv = 59 %, Kontrollgruppe = 57 %, $p = 0,859$).

Innerhalb der kognitiven Domänen wiesen Patientinnen mit positivem Antikörperstatus eine zum Teil signifikante Leistungsminderung in den Untertests des verbalen Gedächtnisses auf.

Subjektive kognitive Defizite wurden mit 81 % sehr häufig angegeben, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Sie waren nicht mit objektiven kognitiven Defiziten assoziiert.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen neuronalen Autoantikörpern und einer Leistungsminderung des verbalen Gedächtnisses bei Patientinnen mit Mammakarzinom hin. Eine höhere Rate an manifesten kognitiven Defiziten wurde bei Antikörper-positiven Patientinnen jedoch nicht gefunden.

Neuronale Antikörper könnten einen neuen, potenziell behandelbaren Risikofaktor für eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Brustkrebspatientinnen darstellen. Zur weiterführenden Evaluierung der klinischen Relevanz sollte eine Verlaufsuntersuchung der Patientinnen erfolgen.

Abstract

Background

In industrialized countries, one in eight women will develop breast cancer in her lifetime. Due to advances in early detection and therapy, the prognosis of this carcinoma has improved significantly, so that the long-term effects of the disease are becoming increasingly important.

A relevant proportion of patients report cognitive impairment, which, however, only partially correlates with neuropsychologically measurable deficits. Whereas previous research for underlying causes was primarily concerned with cancer therapies, neuronal autoantibodies have recently been described as potential factors for tumor-associated cognitive deficits. This work evaluates a broad spectrum of neuronal antibodies as a potential new risk factor for cognitive deficits in breast cancer patients.

Methods

In this prospective cross-sectional study, the prevalence of a broad spectrum of neuronal antibodies was determined in the serum of 105 breast cancer patients. Cognitive performance was assessed by a neuropsychological test battery, through which the cognitive domains of verbal memory, visuospatial memory, working memory, fluid intelligence, attention, and executive function were tested. Subjective cognitive deficits and aspects of quality of life were assessed by questionnaires. Results were analyzed in relation to antibody status.

Results

Sera from 25 of the 105 patients (23.8 %) showed positive tissue staining or antibody status. A specific neuronal antibody was identified in 16 patients (15.2 %). With a prevalence of 10.5 %, the largest proportion of antibodies was directed against the NMDA receptor.

In neuropsychological testing, 57 % of patients showed a cognitive deficit (tissue/antibody positive group = 59 %, control group = 57 %, $p = 0.859$).

Within the cognitive domains, patients with positive antibody status showed a partially significant decrease in performance in the subtests of verbal memory.

Subjective cognitive deficits were very frequently reported at 81 %, with no significant difference between groups. They were not associated with objective cognitive deficits.

Conclusion

The results of this study suggest a possible association between neuronal autoantibodies and reduced performance of verbal memory in patients with breast carcinoma. However, a higher rate of manifest cognitive deficits was not found in antibody-positive patients.

Neuronal antibodies may represent a new, potentially treatable risk factor for decreased cognitive performance in breast cancer patients. Follow-up of patients should be performed for further evaluation of clinical relevance.

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache der Frau [1]. Auch in Deutschland ist Brustkrebs die Krebserkrankung mit der höchsten Inzidenz [2]. Diese ist weltweit ansteigend, was die Relevanz der Erkrankung für das Gesundheitssystem unterstreicht [3]. Gleichzeitig hat sich auch die Überlebensrate der Brustkrebspatientinnen deutlich gebessert: In den USA beispielsweise stieg die 5-Jahres Überlebensrate von ca. 75% im Jahr 1975 auf 90% zwischen 2010 und 2016 [4]. Dies lässt sich vor allem durch das erhöhte Angebot an Früherkennungsmaßnahmen sowie durch Verbesserungen der Therapieoptionen erklären [5]. Nicht zuletzt aufgrund dieser unter den Krebserkrankungen guten Prognose gewinnt die Betrachtung der Langzeitfolgen der Erkrankung selbst und auch der Therapienebenwirkungen immer mehr an Bedeutung. Dies umfasst insbesondere auch neuropsychologisch messbare sowie von den Patientinnen wahrgenommene kognitive Einschränkungen [6,7], auf die in Kapitel 1.2 genauer eingegangen wird.

In den Industrienationen entwickelt ca. eine von acht Frauen während ihrer Lebenszeit ein Mammakarzinom [5]. Hierfür wurden bereits zahlreiche Risikofaktoren identifiziert, welche sich unterteilen lassen in 1) nicht-genetische, nicht modifizierbare Risikofaktoren, 2) nicht genetische, modifizierbare Risikofaktoren und 3) genetische Risikofaktoren. Zu den nicht-genetischen, nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören das Alter, die Ethnizität, ein langer hormonell aktiver Zeitraum mit frühem Beginn der Menarche und später Menopause sowie ein Mammakarzinom oder Risikoläsionen (unter anderem das duktale Carcinoma in situ, DCIS und die lobuläre intraepitheliale Neoplasie, LIN) in der Vorgeschichte. Die modifizierbaren Risikofaktoren beziehen sich vor allem auf den Lebensstil. Hier sind insbesondere Rauchen, Alkohol, Übergewicht und ein erhöhter Blutglucosespiegel zu nennen. Weiterhin wird das Mammakarzinom auch als Nonnenkarzinom bezeichnet, da Nullipara, nicht stillende Frauen und Frauen mit später erster Schwangerschaft ebenfalls ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen. Auch eine postmenopausale Hormontherapie und die Einnahme von Kontrazeptiva stehen im Verdacht, das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Schließlich besteht für einen Teil der

Brustkrebserkrankungen eine genetische Prädisposition, unter anderem durch eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 und 2. [8]

Nach der „*Global Burden of Disease Study*“ wurde zwischen 1990 und 2017 als relevantester Risikofaktor Alkohol identifiziert, gefolgt von hohen Body Mass Indices, erhöhten Blutglucosespiegeln, körperlicher Inaktivität, Rauchen und Passivrauchen [9].

1.1.2 Klassifikation

Das Mammakarzinom lässt sich nach der World Health Organisation (WHO) histologisch in das häufigere invasive Mammakarzinom ohne speziellen Typ und das seltenere invasive Mammakarzinom mit speziellem Typ einteilen. Letzteres wird unter anderem weiter unterteilt in das invasiv-lobuläre Karzinom, welches den größten Anteil der invasiven Mammakarzinome mit speziellem Typ ausmacht, sowie das tubuläre Karzinom, das kribiforme Karzinom, das muzinöse Karzinom, das inflammatorische Karzinom und neuroendokrine Tumoren. [10] Eine vertiefende histologische Klassifikation kann den S3-Leitlinien zum Mammakarzinom entnommen werden [11].

Neben diesen bereits invasiven Karzinomtypen existieren auch Risikoläsionen, die die Entstehung eines Mammakarzinoms unterschiedlich stark begünstigen. Hierzu zählen das DCIS, die atypische duktale Hyperplasie (ADH), die flache epitheliale Atypie (FEA), die LIN und das Milchgangspapillom. [10]

Meist sind die Risikoläsionen asymptomatisch und werden zum Beispiel im Rahmen einer Screening-Mammografie entdeckt. Durch das erhöhte Karzinomrisiko besteht jedoch auch hier ein weiterer Abklärungs- und ggf. Therapiebedarf. [11]

Immunhistochemisch werden außerdem der Östrogenrezeptor- (ER) und Progesteronrezeptor- (PR) Status sowie der Her2/neu-Status und der Ki67-Proliferationsindex bestimmt, da diese Marker Einfluss auf Therapieregime und Prognose der Patientinnen haben [11].

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (TNM steht hierbei als Akronym für Tumor, Nodus, Metastasen) sowie der UICC (Union Internationale Contre le Cancer; Union for International Cancer Control), nach der sich auch die Therapieempfehlungen richten [11].

1.1.3 Symptome

Die Klinik des Mammakarzinoms lässt sich in lokal begrenzte Symptome, Symptome infolge einer Metastasierung oder im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms unterteilen.

Lokale Veränderungen können sich durch unscharf begrenzte, nicht verschiebliche Verhärtungen bzw. tastbare Knoten der Mamma äußern. Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms ist der obere äußere Quadrant. Zudem kann es zu Rötungen, Einziehungen, einer Größenänderung der Brust, einer sogenannten Orangenhaut (Peau d' Orange), einer Retraktion der Mamille oder auch einer einseitigen Sekretion kommen. In fortgeschrittenen Stadien kann auch eine Exulzeration des Tumors eintreten. Metastasiert das Karzinom lymphogen, können unter Umständen nicht verschiebliche, schmerzlos vergrößerte axilläre Lymphknoten tastbar sein. Weiterhin kann es zu einem Lymphödem des Armes kommen. [12]

Die Fernmetastasierung erfolgt am Häufigsten in das Skelettsystem, die Leber, die Lunge und das zentrale Nervensystem (ZNS) - mit entsprechend vielfältiger Symptomatik [12].

1.1.3.1 Paraneoplastische neurologische Syndrome

Im Rahmen einer Tumorerkrankung kann es in seltenen Fällen auch zur Entwicklung eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms (PNS) kommen (dies betrifft nach einer Studie von Vogrig et. al. einen von 334 Tumorpatienten/innen) [13]. PNS sind Erkrankungen, die im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung auftreten, jedoch nicht direkt durch den Tumor oder eine Metastasierung verursacht werden. Es handelt sich um durch den Tumor induzierte Immunreaktionen mit vielfältigen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus, die sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem betreffen können. Ein PNS kann in jedem Stadium der Erkrankung, zum Teil bereits vor der Diagnose des Tumors auftreten und damit überhaupt erst zur Entdeckung eines zuvor okkulten Karzinoms führen. [14] In einer retrospektiven Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigte sich das PNS bei 57 % der Patientinnen bereits vor der Karzinomdiagnose [15]. Ein PNS kann schwer zu diagnostizieren sein und eine große therapeutische Herausforderung darstellen [16].

Die am stärksten mit dem Mammakarzinom assoziierten paraneoplastischen neurologischen Syndrome sind die zerebelläre Degeneration, das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, das Stiff-Person-Syndrom, Enzephalomyelitiden, die paraneoplastische Retinopathie sowie sensorische und motorische Neuropathien [16].

Im Falle der paraneoplastischen zerebellären Degeneration kann es akut oder subakut zu einer Kleinhirnsymptomatik mit ausgeprägter Stand-, Gang-, und Rumpfataxie sowie Nystagmen und Dysarthrie kommen. Beim Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom besteht die Symptomatik aus unwillkürlichen, ruckartigen Augenbewegungen („Dancing-Eyes“) sowie Myoklonien der Extremitäten. Das Stiff-Person-Syndrom zeichnet sich durch eine generalisierte vermehrte Muskelrigidität sowie Muskelkrämpfe aus. Enzephalomyelitiden können sich je nach Manifestationsort mit unterschiedlichen Symptomen äußern: bei der limbischen Enzephalitis stehen psychische Symptome wie Wesensveränderung, Affektlabilität, Angst und Depressionen im Vordergrund. Es kann ebenfalls zu mnestischen Störungen sowie epileptischen Anfällen kommen. Ist der Hirnstamm betroffen, können unter anderem Störungen der Blickmotorik, eine Ataxie und auch zentrale Atemstörungen die Folge sein. Ebenso können bei Befall des Myelons Paresen oder Sensibilitätsstörungen auftreten. Bei der paraneoplastischen Retinopathie kommt es zu Nachtblindheit, Verschwommensehen und visuellen Phänomenen wie Flimmern und Farbsinnstörungen. Paraneoplastische Neuropathien können sich mit sensiblen oder sensomotorischen Störungen (Schmerzen, Ataxie, Paresen) äußern. [17]

Die oben genannten Syndrome sind zum Teil mit neuronalen Autoantikörpern assoziiert, auf deren Relevanz genauer in Kapitel 1.3 eingegangen wird.

1.1.4 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik bei suspekten Befunden der Mamma gehören, neben der Anamnese und der klinisch-gynäkologischen Untersuchung, die Mammografie und die Mammasonografie. Bei allen suspekten bzw. malignitätsverdächtigen Läsionen sollte weiterhin eine minimalinvasive histologische Befundsicherung angestrebt werden. Bereits bei In-situ-Karzinomen erfolgt eine Untersuchung der kontralateralen Brust mittels Mammografie. Liegen axilläre Lymphknotenmetastasen vor, erfolgt eine erweiterte Staging-Untersuchung zum Ausschluss von Fernmetastasen, mindestens mittels Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie und Skelett-Szintigrafie. [11]

1.1.5 Therapie

Insgesamt ist das Therapieregime des Mammakarzinoms sehr umfangreich und wie bei allen Karzinomen von vielen Faktoren wie der Operabilität des Tumors, der funktionellen Operabilität der Patientin, einer Fernmetastasierung und dem Hormonrezeptorstatus abhängig. Nachfolgend sind die wichtigsten Therapiegrundsätze zusammengefasst.

In der Regel besteht für das nicht metastasierte, lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Mammakarzinom ein kurativer, für das metastasierte Mammakarzinom ein palliativer Therapieansatz. Beim nicht metastasierten Mammakarzinom wird nach Möglichkeit eine operative Entfernung des Tumors angestrebt. Diese erfolgt bei günstigem Tumor-Brust-Verhältnis standardmäßig als brusterhaltende Therapie (BET), alternativ wird eine Mastektomie durchgeführt. Im Anschluss an die brusterhaltende Operation wird standardmäßig eine Bestrahlung der Restbrust sowie der Brustwand durchgeführt; nach Mastektomie erfolgt eine Bestrahlung nur bei Vorliegen von Risikofaktoren. [11]

Auch die Systemtherapie stellt einen wichtigen Therapiebestandteil dar. Sie kann in Form einer Chemotherapie, einer Antihormon- und Antikörpertherapie erfolgen. Die Chemotherapie wird in der Regel mittels Kombinationstherapie mit antrazyklin- und taxanhaltigen Wirkstoffen durchgeführt und kann entweder neoadjuvant oder adjuvant sequenziell zur Bestrahlung erfolgen. Bei sehr niedrigem Risiko kann ggf. auf eine Chemotherapie verzichtet werden. [11]

Eine Anti-Hormontherapie wird bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren durchgeführt. Sie erfolgt in der Regel adjuvant. Die Art der Substanz hängt dabei vom Status der Menopause ab; bei prämenopausalen Frauen erfolgt die Gabe von Tamoxifen, einem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), während bei postmenopausalen Frauen im Verlauf von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer (AI) wie Letrozol gewechselt wird. Die Dauer der Therapie beträgt standardmäßig 5 Jahre und wird bei entsprechendem Risikoprofil auf 10 Jahre verlängert. Bei Patientinnen mit Her2/neu-positivem Mammakarzinom besteht zudem eine Indikation für eine einjährige Therapie mit Trastuzumab, einem Antikörper gegen den Her2/neu-Rezeptor. Auch beim metastasierten Mammakarzinom werden je nach Risikofaktoren die oben genannten Systemtherapien, zum Teil in modifizierter Form und auch kombiniert, eingesetzt. Zusätzlich kann die Radiotherapie eine Rolle in der Bestrahlung von Metastasen, insbesondere Knochen- und Hirnmetastasen, spielen. [11]

1.1.6 Prognose und Langzeitfolgen

Die Prognose des Mammakarzinoms ist individuell abhängig von vielen Faktoren wie dem Tumorstadium, dem Hormonrezeptorstatus, dem Her2/neu-Status und der genetischen Prädisposition. Wie bereits erwähnt hat sich die Überlebensrate der Patientinnen in den letzten Jahrzehnten aufgrund diagnostischer und therapeutischer Fortschritte deutlich verbessert. Das fünf-Jahres-Überleben beträgt derzeit ca. 90 % für

Patientinnen im UICC-Stadium I, im Stadium IIIA ca. 65 % und im Stadium IV ca. 15 %.
[18]

Dies verdeutlicht die Relevanz von möglichen Langzeiteffekten für die Patientinnen und Patienten, die potenziell sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch die verschiedenen erhaltenen Therapien hervorgerufen werden können. Die häufigsten Langzeitsymptome von überlebenden Brustkrebspatientinnen sind: Fatigue, Schlaflosigkeit, Depressionen, Infertilität, menopausale Symptome, Lymphödeme und auch die kognitive Dysfunktion [19]. Auf die Bedeutung der kognitiven Defizite wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen. Die Erkennung und Behandlung dieser Symptome kann entscheidend zur Lebensqualität der Patientinnen beitragen und spielt daher eine wichtige Rolle in der Behandlung und Tumornachsorge.

1.2 Kognitive Defizite bei Tumorpatienten/innen

1.2.1 Prävalenz und Relevanz

Die Tumor-assoziierte kognitive Dysfunktion (engl. auch Cancer-related cognitive impairment, CRCI) ist ein in der Fachliteratur seit den 1990ern zunehmend beschriebenes und bereits vielfach untersuchtes Phänomen [20]. Unterschieden werden kann zwischen subjektiven, von Patienten/innen im Alltag wahrgenommenen kognitiven Defiziten und in neuropsychologischen Tests objektivierbaren kognitiven Defiziten.

In einer auf einer Online-Umfrage basierenden Studie von Lange et. al. gaben 75 % von 1610 Tumorpatienten/innen (85 % hiervon waren Brustkrebspatientinnen) therapie-assoziierte kognitive Defizite an; bei 76 % dieser Patienten/innen hatten diese auch einen Einfluss auf den Wiedereinstieg in das Berufsleben. Ca. drei Viertel der Patienten/innen wünschten sich zudem eine Unterstützung im Umgang mit diesen wahrgenommenen Defiziten, insbesondere die Möglichkeit eines kognitiven Trainings. [21] Diese Zahlen verdeutlichen die Relevanz der Tumor-assoziierten kognitiven Dysfunktion für die Patienten/innen. Studienabhängig gaben Brustkrebspatientinnen subjektive kognitive Defizite mit einer hohen Varianz von 21-90 % an [22]. Dagegen fanden sich Prävalenzen zwischen 15-45 % für objektive, in neuropsychologischen Tests messbare kognitive Defizite bei Tumorpatienten [23]. Es besteht eine Diskrepanz zwischen subjektiven und objektiven kognitiven Defiziten: Ein Review von Hutchinson et. al. zeigte eine Korrelation dieser nur in einem Drittel der eingeschlossenen Studien (8 von 24), während zwei Drittel keinen Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven kognitiven Defiziten fanden

[24]. Es wird postuliert, dass auch psychologische Faktoren zu subjektiven kognitiven Defiziten beitragen könnten: es zeigte sich eine Assoziation von subjektiven kognitiven Defiziten und Depressionen, Fatigue, Angststörungen und schlechter Schlafqualität [25]. Auf weitere mögliche Ursachen für die Tumor-assoziierte kognitive Dysfunktion wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

1.2.2 Potenzielle Ursachen kognitiver Defizite bei Tumorpatienten/innen

Um tumor-assoziierte kognitive Defizite gezielt behandeln oder ihnen perspektivisch sogar vorbeugen zu können, ist ein Verständnis der ihnen zugrundeliegenden Mechanismen essenziell. Grundsätzlich kann in der Pathogenese zwischen therapie-assoziierten Mechanismen und tumor-assoziierten Mechanismen unterschieden werden.

Im Bereich der therapie-assoziierten kognitiven Defizite bei Tumorpatienten/innen ist der Einfluss der Chemotherapie auf die Kognition bereits vielfach untersucht, insbesondere auch für Brustkrebspatientinnen [23,26–34]. Die Beeinträchtigung der kognitiven Funktion scheint nach aktueller Studienlage sowohl abhängig von der kumulativen Dosis der Chemotherapeutika als auch vom Abstand zum Therapieende abhängig zu sein [6,27]; Einige longitudinale Studien zeigten eine kognitive Verschlechterung direkt im Anschluss an die Chemotherapie, die teilweise zum Zeitpunkt der anschließenden Untersuchungen nach einigen Monaten rückläufig war [34,35]. Die am schwersten betroffenen Kognitionsdomänen sind hierbei Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die exekutive Funktion [6]. Auch in Tierversuchen mit Ratten wurden kognitive Defizite im Anschluss an die Gabe von Chemotherapeutika nachgewiesen, verbunden war dies mit einer Dysfunktion hippocampaler Strukturen [26,36].

Für dieses Phänomen wurde der Begriff des sogenannten „Chemofog“ oder auch „Chemobrain“ verwendet. Ein Review von Hurria et. al. mit dem Titel „Renaming Chemobrain“ zeigt allerdings potentielle Störfaktoren in einigen dieser Studien auf, z.B. den gleichzeitigen Erhalt weiterer Therapien wie Tamoxifen, und weist darauf hin, weitere therapie- und tumorassoziierte Mechanismen im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Kognition zu untersuchen [37]. Tatsächlich beschäftigen sich bereits einige Studien mit dem potentiellen Einfluss weiterer Tumortherapien, wie z.B. der antihormonellen Therapie, auf die Kognitionsleistung [6].

Lange bekannt ist eine Modulation der neuronalen Plastizität durch Östrogen, wobei altersabhängig sowohl positive als auch negative Effekte diskutiert wurden, was zu der Hypothese führte, dass Therapien mit Einfluss auf den Östrogenhaushalt wie SERM oder AI die Kognitionsleistung ebenfalls beeinflussen könnten [38–40]. Die bisherigen Ergebnisse klinischer und präklinischer Studien zu diesem Thema sind allerdings inkonklusiv. Während die Einnahme von Aromataseinhibitoren eher keinen relevanten negativen Einfluss auf die Kognition zu haben scheint, zeigen Studien zum Einfluss von SERM auf die Kognition gemischte Ergebnisse. Die Einnahme von SERM könnte vor allem für die Subgruppe älterer Patientinnen einen Risikofaktor für eine kognitive Verschlechterung darstellen. [39]

Auch therapie-unabhängige Faktoren für die Tumor-assoziierte kognitive Dysfunktion sind Gegenstand aktueller Forschung, da ein relevanter Anteil der Tumorpatienten/innen bereits vor Einleitung einer Tumorthherapie kognitive Defizite aufweist [20,41]. Neben den oben bereits erwähnten potenziellen psychologischen Faktoren existieren Studien zum Einfluss inflammatorischer Marker, die im Rahmen einer Tumorerkrankung vermehrt exprimiert werden können, auf die Kognition, wie beispielsweise Interleukine und Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) [41,42]. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen verringerten Konzentrationen von Interleukin 7 und einer erhöhten psychomotorischen Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung [42]. Nicht alle inflammatorischen Proteine waren mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert, so korrelierte Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) bei Brustkrebspatientinnen positiv mit den Testergebnissen zur psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit [42].

Einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf die Kognitionsleistung von Tumorpatienten/innen stellen neuronale Autoantikörper (teilweise paraneoplastischer, teilweise autoimmuner Genese; siehe unten) dar. Eine Studie von Finke et. al. zeigte eine Assoziation dieser Antikörper zu kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten mit gestörter Blut-Hirn-Schranke [43]. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie zur Assoziation neuronaler Antikörper mit kognitiven Defiziten bei Patienten/innen mit Melanom zeigte ebenfalls eine signifikant schlechtere kognitive Leistung von Antikörper-positiven Patienten/innen in den Kognitionsdomänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion im Vergleich zu einer Antikörper-negativen Kontrollgruppe [44]. Während

kognitive Defizite im Rahmen paraneoplastischer sowie autoimmuner Enzephalitiden konsistent beschrieben sind [16,45,46], besteht aktuell noch wenig Evidenz über die Auswirkungen neuronaler Autoantikörper bei Patienten/innen ohne klassisches neurologisches paraneoplastisches Syndrom.

Zusammenfassend ist die Ätiologie der Tumor-assoziierten kognitiven Defizite weiterhin nicht ausreichend verstanden. Die zahlreichen Studien zu vielfältigen potenziellen pathogenetischen Mechanismen suggerieren jedoch insgesamt eine multifaktorielle Genese der kognitiven Defizite bei Tumorpatienten/innen.

1.3 Neuronale Autoantikörper bei Tumorpatienten/innen

1.3.1 Prävalenz und Relevanz

Neuronale Autoantikörper können bei Tumorpatienten/innen im Rahmen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms auftreten, sind aber auch bei Patienten/innen mit anderen neurologischen Erkrankungen (z.B. Herpes-Simplex-Enzephalitis, Morbus Parkinson, Schizophrenie) und bei gesunden Probanden/innen beschrieben [14,47,48]. Eine Studie von Finke et. al. zeigte eine hohe Prävalenz neuronaler Antikörper bei 24,5% der Teilnehmer/innen einer Studienkohorte mit 323 Tumorpatienten/innen (verschiedener Tumorentitäten) im Blutserum, in Kontrast zu einer Prävalenz von 2,5% bei den 105 Personen der Kontrollgruppe ohne Karzinom [43].

Anhand ihrer Pathogenese bzw. ihres Wirkmechanismus können neuronale Antikörper in drei Gruppen weiter untergliedert werden: es existieren neuronale Antikörper gegen an der Oberfläche der Zelle liegende (engl. neuronal surface Antibodies, NSAbs), intrazelluläre (engl. antibodies against intracellular antigens, AICAbs) sowie intrazellulär-synaptische Antigene. Während viele AICAbs bereits gut charakterisiert sind und eine wegweisende Rolle in der Diagnostik paraneoplastischer Syndrome sowie der zugrundeliegenden Tumorentität spielen können, ist die Beschreibung der NSAbs noch vergleichsweise neu und deren Assoziation mit paraneoplastischen Syndromen sowie Tumoren weniger konsistent. [49]

Von den 24,5% der antikörper-positiven Patienten/innen der Studie von Finke et. al. hatten 75% einen Antikörper gegen ein Zelloberflächenantigen [43]. NSAbs scheinen also einen erheblichen Anteil des gesamten neuronalen Antikörperspektrums bei Tumorpatienten/innen auszumachen.

Mehrere Studien zeigten zudem die wahrscheinliche Abhängigkeit der Pathogenität der NSAbs von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke [43,47].

Im klinischen Alltag kann der Befund eines positiven neuronalen Antikörpers ein diagnostisches Dilemma auslösen: bei einem Teil der Patienten/innen mit neuronalen Antikörpern wird letztendlich dennoch eine andere, Antikörper unabhängige Diagnose gestellt [50]. Ein positiver Antikörperbefund muss also kritisch hinterfragt werden.

Die Rolle der verschiedenen Antikörperentitäten wird im Folgenden genauer charakterisiert.

1.3.2 Intrazelluläre Antikörper (AICAbs)

Zytoplasmatische und nukleäre Zellstrukturen, die sowohl von Tumorzellen als auch von Neuronen exprimiert werden können, können durch eine Kreuzreaktion zur Produktion neuronaler Antikörper gegen diese intrazellulären Zielstrukturen führen. Durch die starke Assoziation dieser Antikörper mit Tumoren werden diese auch als paraneoplastische oder onkoneuronale Antikörper bezeichnet. Die pathogene Wirkung scheint allerdings nicht direkt von den AICAbs auszugehen, vielmehr stellen diese eher ein Epiphänomen im Rahmen einer zytotoxisch vermittelten T-Zellreaktion dar. Daher sind die AICAbs vor allem von hoher diagnostischer Relevanz. Das Therapieansprechen von mit intrazellulären Antikörpern assoziierten neurologischen Syndromen ist häufig schlecht, vermutlich weil die T-Zell-Antwort einen irreversiblen Zelltod triggert. [51]

1.3.2.1 Intrazellulär-synaptische Antikörper

Intrazellulär-synaptische Antikörper sind eine Untergruppe der intrazellulären Antikörper und werden gegen Antigene gebildet, die sich präsynaptisch in der Zelle befinden, bei Ausschüttung von Vesikeln und bei deren Wiederaufnahme allerdings auch nach extrazellulär gelangen können. Im Gegensatz zu den ausschließlich intrazellulären Targets können diese Antigene also den gebildeten Autoantikörpern direkt zugänglich sein. Dementsprechend scheinen die Mechanismen, die hier zu neurologischen Symptomen führen, teilweise T-Zell vermittelt und teilweise auch direkt durch Antikörper vermittelt zu sein. Wichtige intrazellulär-synaptische Antikörper sind Antikörper gegen die Antigene Glutamatdecarboxylase (engl. *glutamic acid decarboxylase*, GAD 65) und Amphiphysin. Die GAD65 spielt eine wichtige Rolle in der Synthese von Gamma-Aminobuttersäure (engl. *gamma-Aminobutyric acid*, GABA), einem inhibitorischen

neuronalen Transmitter; Amphiphysin ist an der Endozytose und dem Recycling von synaptischen Vesikeln beteiligt. Die Funktion beider Antigene ist relevant für inhibitorische Neurone. Passend hierzu sind Antikörper beider Antigene mit dem Stiff-Person-Syndrom assoziiert, bei dem es zu einer verhältnismäßigen Überaktivität der exzitatorischen Neurone und somit einer vermehrten Muskelrigidität kommen kann. [51]

1.3.3 Antikörper gegen Antigene der Zelloberfläche (NSAbs)

Werden Antikörper gegen Zelloberflächen-Proteine gebildet, so sind diese Antigene den Antikörpern potenziell direkt zugänglich. Beispielsweise kann das Besetzen des N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) durch Antikörper zu einer Funktionsstörung durch sogenanntes *cross-linking* führen sowie eine Internalisierung des Rezeptors verursachen. Dem NMDA-Rezeptor, einem Glutamat-gesteuerten Ionenkanal, der in der postsynaptischen Membran lokalisiert ist, kommt eine wichtige Rolle bei der Langzeitpotenzierung neuer Gedächtnisinhalte zu; eine NMDA-Rezeptor-assoziierte Enzephalitis kann demnach neben psychiatrischen Symptomen, epileptischen Anfällen und Bewusstseinsstörungen auch zu relevanten Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Kognition führen. [51]

Seit der Erstbeschreibung der NMDA-Rezeptor-Antikörper 2007 konnten Enzephalitiden zuvor unklaren Ursprungs zum Teil auf eine autoimmune Genese assoziiert mit diesen Antikörpern zurückgeführt werden [52]. In den Folgejahren wurden immer mehr Antikörper gegen Antigene der Zelloberfläche entdeckt. Im Gegensatz zu den AICAbs scheint der Wirkmechanismus der NSAbs reversibel zu sein – die Prognose von Patienten/innen mit NMDA-Rezeptor assoziierten Enzephalitiden ist besser als die Prognose von Patienten/innen mit Enzephalitiden verursacht durch intrazelluläre Antikörper, wie beispielsweise Anti-Hu. Es scheint eher zu einer reversiblen Störung der neuronalen Transmission zu kommen als zu einem irreversiblen T-Zell-getriggerten neuronalen Zelltod. [51]

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Pathogenität der NMDA-Rezeptor-Antikörper im Rahmen der NMDA-R-Enzephalitis für die Antikörpersubklasse Immunglobulin (Ig) G belegt, die Rolle der Antikörpersubklassen IgA und IgM wird diskutiert: beispielsweise zeigte eine Studie von Hara et. al. nur eine Verminderung der NMDA-Rezeptoren nach Zugabe von IgG bei kultivierten Neuronen, dagegen führten die Subklassen IgA und IgM nicht zu einer Veränderung des Rezeptorstatus in vitro [53]. Gegenteilige Ergebnisse zeigte eine Studie

von Castillo-Gomez et. al., bei der in vitro Antikörper der Subklassen IgG, IgA und IgM zu einer Verminderung des NMDA-Rezeptors führten [54].

Im Gegensatz zu intrazellulären Antikörpern sind Antikörper gegen Oberflächenantigene seltener mit Tumoren assoziiert und können auch idiopathisch auftreten [55].

Tabelle 1 und 2 stellen eine Übersicht der in dieser Arbeit getesteten Antikörper mit Targets und Assoziation zu paraneoplastischem Syndrom und Tumorentität dar.

Tabelle 1: neuronale Autoantikörper gegen extrazelluläre Antigene, assoziierte Syndrome und Tumore, modifiziert nach dem Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik [56]

Antikörper	Antigen	Antigen-lokalisierung	Assoziiertes Syndrom	Assoziierte Tumore
Anti-AMPA-Rezeptoren^a	GluR1- und GluR2-Untereinheit des Rezeptors, Glutamatrezeptoren, Vorkommen ubiquitär im ZNS, wichtig für synaptische Plastizität	extrazellulär	limbische Enzephalitis	Mammakarzinom , Thymom, Bronchialkarzinom
Anti-AQP-4^b (NMO-IgG)^c	Aquaporin-4-Protein, ZNS-Wasserkanal auf Astrozyten	extrazellulär	Neuromyelitis optica, longitudinale extensive transverse Myelitis, rezidivierende Optikusneuritis	Mammakarzinom , Lungenkarzinom, Thymom
Anti-CASPR2^d	mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen (VGKC) assoziiertes Protein, an Zellpolarisation beteiligt	extrazellulär	Limbische Enzephalitis, Neuromyotomie, Morvan-Syndrom	Thymom, Uteruskarzinom
Anti-DPPX^e	Untereinheit eines Kaliumkanals	extrazellulär	Enzephalitis, Enzephalomyelitis	B-Zell-Neoplasie
Anti-GABA-a (GABARA1+GABARB3), Anti-GABA-b (GABAR-B1/B2)^f	extrazelluläre Domänen der GABA-Untereinheiten des Rezeptors, neuronale Inhibition	extrazellulär	Limbische Enzephalitis	SCLC ^m , Thymom
Anti-GRM1/ mGluR1^g	metabotropher Glutamatrezeptor 1	extrazellulär	Kleinhirndegeneration	Morbus Hodgkin, Adenokarzinom
Anti-GRM5/ mGluR5^g	metabotropher Glutamatrezeptor 5	extrazellulär	Ophelia-Syndrom	Morbus Hodgkin
Anti-IgLON5^h	Zelladhäsionsprotein der Ig-Superfamilie	extrazellulär	Parasomnie, Tauopathie	nicht beschrieben
Anti-LGI1ⁱ	mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen assoziiertes Protein, an Zellpolarisation beteiligt	extrazellulär	Limbische Enzephalitis	SCLC, Ovarialteratom, Thymom, verschiedene Tumore
Anti-MOG^j	Membranprotein des ZNS-Myelins	extrazellulär	ADEM ⁿ , Multiple Sklerose, NMO ^o , LETM ^o , rez. ON ^p	nicht beschrieben
Anti-NMDA-R IgG,A,M^k	extrazelluläre Domäne der NR1-Untereinheit des Rezeptors, Glutamatrezeptoren, wichtig für synaptische Plastizität	extrazellulär	Anti-Glutamat-Rezeptor-(Typ NMDA)-Enzephalitis	Teratome (Ovarien, Testes)
Anti-pre-GLRA1b^l	beteiligt an postsynaptische Inhibition	extrazellulär	erweitertes Stiff-Person-Syndrom, progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonie	nicht beschrieben
Anti-Tr (DNER)^q	Ligand von NOTCH1	extrazellulär	Kleinhirndegeneration	Morbus Hodgkin

^a AMPA = engl. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, ^b AQP-4 = Aquaporin-4, ^c NMO = Neuromyelitis Optica, ^d CASPR2 = Contactin-associated protein-like 2, ^e DPPX = Dipeptidyl-aminopeptidase-like protein 6, ^f = gamma-aminobutyric acid, ^g mGluR = metabotropher Glutamatrezeptor, ^h IgLON5 = IgLON family member 5, ⁱ LGI1 = Leucine-rich Glioma Inactivated Protein 1, ^j MOG = Myelin-Oligodendrocyten-Glykoprotein, ^k NMDA-R = N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, ^l GLRA1b = Glycin-Rezeptor alpha 1, ^m SCLC = small cell lung cancer, ⁿ ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis, ^o LETM = longitudinale extensive transverse Myelitis ^p ON = Opticusneuritis ^q DNER = Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-related Receptor

Tabelle 2: neuronale Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene, assoziierte Syndrome und Tumore, modifiziert nach dem Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik [56]

Antikörper	Antigen	Antigen-lokalisierung	Assoziiertes Syndrom	Assoziierte Tumore
Anti-Amphiphysin	Amphiphysin, an der Endozytose synaptischer Vesikel beteiligt	intrazellulär-synaptisch	Stiff-Person-Syndrom	Mammakarzinom , SCLC ¹¹
Anti-ARHGAP26 ¹	im Zytoplasma von Purkinjezellen des Kleinhirns	intrazellulär	Kleinhirnsyndrom	Ovarialkarzinom
Anti-CARPVIII ²	im Zytoplasma der Purkinjezellen des Kleinhirns	intrazellulär	Kleinhirnsyndrom	Ovarialkarzinom, Melanom
Anti-CV2 ³	Collapsin response mediator protein 5, wichtig für neuronale Entwicklung	intrazellulär	Limbsche Enzephalitis	SCLC, Thymom
Anti-GAD65, 67 ⁴	Glutamatdecarboxylase, Neurotransmitter-Synthese von GABA ¹²	intrazellulär-synaptisch	Stiff-Person-Syndrom, Diabetes Mellitus Typ 1	Mammakarzinom , SCLC, Kolonkarzinom
Anti-Homer3	Homer-3, zytoplasmatisch, moduliert die Aktivität metabotroper Glutamatrezeptoren	intrazellulär	Kleinhirnsyndrom	nicht beschrieben
Anti-Hu (ANNA-1) ⁵	Hu-Protein in neuronalen Zellkernen	intrazellulär	Enzephalomyelitis, sensible Neuropathie	SCLC, Neuroblastom, Prostatakarzinom
Anti-ITPR1 ⁶	in Purkinjezellen und hippocampalen Neuronen, auch in Neuronen und Gliazellen des peripheren Nervensystems	intrazellulär	Kleinhirnsyndrom, periphere Neuropathie	Adenokarzinom der Lunge, Multiples Myelom
Anti-PNMA2 (Ma2/Ta) ⁷	Ma-Protein in den Nucleoli der neuronalen Zellkerne	intrazellulär	Rhombenzephalitis (Hirnstamm), limbische Enzephalitis	Testiskarzinom
Anti-Recoverin	Recoverin, Photorezeptorprotein	intrazellulär	Retinopathie	SCLC
Anti-Ri (ANNA-2) ⁸	NOVA1 und 2, Proteine im neuronalen Zellkern	intrazellulär	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Mammakarzinom , SCLC
Anti-Yo (PCA-1) ⁹	Proteine im Zytoplasma der Purkinjezellen des Kleinhirns	intrazellulär	Kleinhirndegeneration	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom , Uteruskarzinom
Anti-ZIC4 ¹⁰	Zinkfingerprotein, DNS-Bindung	intrazellulär	Kleinhirndegeneration	SCLC

¹ ARHGAP = Rho GTPase activating protein, ² CARP = carbonic anhydrase-related protein, ³ CV = Collapsin response mediator protein 5 ⁴ GAD = Glutamat-Decarboxylase, ⁵ ANNA = anti-neuronuclear antibody ⁶ ITPR = Inositol-Triphosphat-Rezeptor, ⁷ PNMA = paraneoplastic Ma antigen, ⁸ ANNA = anti-neural nuclear antibody, ⁹ PCA = purkinje cell antibody, ¹⁰ ZIC = Zinc finger protein ¹¹ small cell lung cancer, ¹² GABA = gamma-aminobutyric acid

1.3.4 Neuronale Autoantikörper bei Patientinnen mit Mammakarzinom

In einer retrospektiven Studie konnten bei 53,6 % der untersuchten Brustkrebs-Patientinnen mit einem paraneoplastischen neurologischen Syndrom neuronale Antikörper identifiziert werden; die häufigsten Antikörper waren in dieser Studie Anti-Yo, Anti-Amphiphysin und Anti-Ri [15]. Eine Studie von Finke et. al. fand bei 25,6 % einer Kohorte von Brustkrebspatientinnen einen neuronalen Antikörper. Der Hauptanteil bestand aus extrazellulären Antikörpern (17,1 %), hiervon hauptsächlich NMDA-R-Antikörper der Subklassen IgA und IgM. Von intrazellulären Antikörpern trat ebenfalls am häufigsten Anti-Yo auf. In dieser Studie waren NSAbs bei Tumorpatienten/innen zwar mit kognitiven Defiziten assoziiert, es erfolgte jedoch keine Subgruppenanalyse für die verschiedenen Tumorentitäten, sodass die Aussagekraft für die Brustkrebskohorte begrenzt ist. [43] Systematische, prospektive Studien zu den Auswirkungen neuronaler Autoantikörper auf die Kognition bei Patientinnen mit Mammakarzinom fehlen bis jetzt.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit beinhaltet eine Prävalenzerhebung neuronaler Antikörper sowie eine Vertiefung des Verständnisses ihrer pathogenetischen Rolle in Bezug auf kognitive Defizite sowie neurologische Symptome bei Patientinnen mit Mammakarzinom *ohne* vorbekanntes paraneoplastisches Syndrom.

Es wurden hierfür insbesondere folgende Aspekte untersucht:

- Die Art sowie Prävalenz neuronaler Antikörper bei einer Kohorte von Studienteilnehmerinnen mit Mammakarzinom wurde bestimmt.
- Die subjektive und objektive kognitive Leistung der Studienteilnehmerinnen wurde untersucht.
- Der klinisch-neurologische Status der Studienteilnehmerinnen wurde erhoben.
- Die subjektive und objektive kognitive Leistung sowie der körperliche neurologische Status der Studienteilnehmerinnen wurden im Hinblick auf eine mögliche Assoziation mit neuronalen Antikörpern analysiert.

Auf der Basis dieser Untersuchungen soll eine Einschätzung der Relevanz des neuronalen Antikörperstatus für Diagnostik, Therapie und Prävention kognitiver Defizite und körperlicher neurologischer Symptome bei Patientinnen mit Mammakarzinom ermöglicht werden.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Ablauf der Datenerhebung- und Auswertung

Die Studie wurde als prospektive Querschnittsstudie angelegt. Weder Untersucher/in noch Patientinnen hatten zum Untersuchungszeitpunkt Kenntnis des Antikörperstatus (= doppelblindes Studiendesign).

Insgesamt 105 Studienteilnehmerinnen wurden im Zeitraum von April 2015 bis Januar 2017 aus der onkologischen Ambulanz sowie einer Selbsthilfegruppe für Brustkrebs der Charité Campus Mitte (CCM), dem Helios Klinikum Berlin Buch, dem Martin-Luther-Krankenhaus sowie einigen weiteren Kliniken oder Ambulanzen in und um Berlin rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge und Flyer sowie teilweise durch aktiven Hinweis durch die vor Ort behandelnden Ärzte/innen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit histologisch bestätigtem Brustkrebs aller UICC-Stadien, die sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung entweder in Behandlung der aktiven Erkrankung oder in Nachsorge befanden.

Allen Patientinnen wurde Blut für die Testung auf neuronale Autoantikörper abgenommen und es erfolgte eine körperliche neurologische sowie eine neuropsychologische Untersuchung. Weiterhin wurden relevante Daten mit möglichem Einfluss auf die Kognition (z.B. Depression und Fatigue) durch ein semi-strukturiertes Interview sowie Fragebögen erhoben. Die klinisch-onkologischen Daten wurden durch die SAP-Datenbank der Charité, weiteren Arztbriefen oder den entsprechenden Arztpraxen, in denen die Patientinnen angebunden waren, erhoben.

Die Auswertung des Antikörperstatus erfolgte für alle 105 Patientinnen.

Von der Auswertung der neuropsychologischen und körperlich neurologischen Untersuchung **ausgeschlossen** wurden:

- 1) Patientinnen mit Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf die Kognition oder das Nervensystem (Epilepsie, Multiple Sklerose, Demenz, Hirninfarkt, Hirnmetastasen, moderate-schwere Depression)
- 2) Patientinnen mit erfolgter Hirnbestrahlung
- 3) Patientinnen, die stark sedierende Medikamente einnahmen
- 4) Patientinnen, die nicht fließend deutsch sprachen
- 5) Patientinnen unter 18 Jahren und über 85 Jahren
- 6) Männliches Geschlecht

Diese Ausschlusskriterien waren zutreffend für insgesamt 15 Patientinnen; somit waren 90 Patientinnen für die Auswertung der neuropsychologischen und neurologischen Daten geeignet. Die abschließende Auswertung der Neuropsychologie und der Neurologie erfolgte folgendermaßen:

Patientinnen mit positiver Gewebeanfärbung oder positivem Antikörperstatus (Gewebe/Ak-pos.) wurden gegen eine Gewebeanfärbungs- und Antikörper-negative Kontrollgruppe getestet.

Da Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und die Kontrollgruppe sich initial relevant bezüglich des Alters unterschieden (Gewebe/Ak-pos. Patientinnen waren signifikant älter), erfolgte vor der Auswertung zur Altersangleichung ein Ausschluss der 10 jüngsten Patientinnen der Kontrollgruppe. Der Bildungsstand zwischen den Gruppen war von Beginn an gleichwertig, sodass diesbezüglich keine weitere Anpassung der Gruppen notwendig war.

Ergänzend erfolgte für die Testkohorte eine Auswertung weiterer Daten mit potenziellem Einfluss auf die Kognition, unabhängig vom Antikörperstatus.

Abbildung 1 stellt den Studienablauf als Flussdiagramm dar.

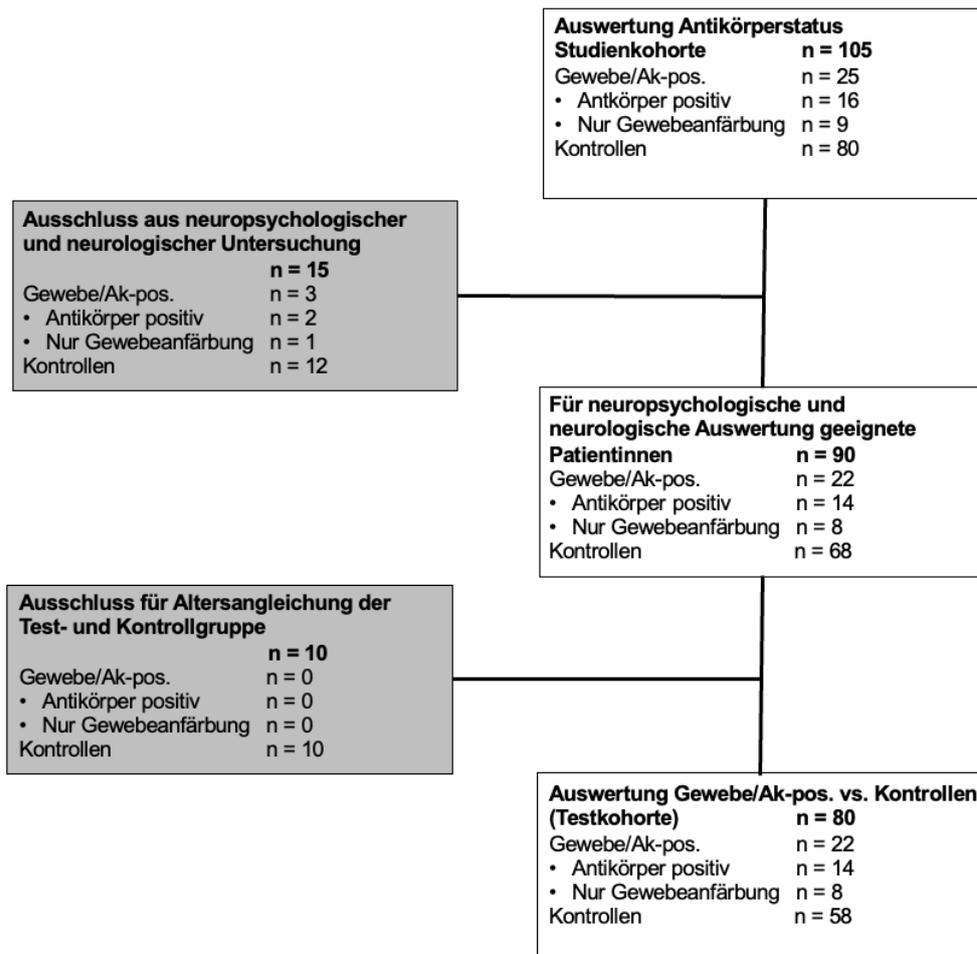


Abbildung 1: Beschreibung des Studiendesigns

Die Erläuterung zur genauen Bedeutung des Gewebe- und Antikörperstatus folgt in Kapitel 2.3 (Untersuchung auf neuronale Antikörper).

2.2 Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis

Für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen liegt eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme und Datenerhebung vor; die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité bewilligt. Alle Studiendaten der Patientinnen wurden aus Gründen des Datenschutzes pseudonymisiert in eine Datenbank des Programms Access von *Microsoft* eingetragen. Die „Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ wurde beachtet und eingehalten [57].

2.3 Untersuchung auf neuronale Autoantikörper

Bei allen Patientinnen wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Im Anschluss wurde die Blutprobe zentrifugiert und das Serum zur Verlängerung der Haltbarkeit gefroren bis zum

Transport in das Analyselabor (Institut für experimentelle Immunologie der Euroimmun AG, Lübeck, Deutschland) aufbewahrt. Die Serumanalysen erfolgten durch die Euroimmun AG.

Als Screening-Methode auf neuronale Antikörper wurde der indirekte Immunfluoreszenztest angewandt. Hierbei wurden auf Biochips aufgetragene Gefrierschnitte mit Rattenhippocampus, Rattencerebellum und Affencerebellum mit verdünntem Patientenserum inkubiert; enthielt das Serum einen neuronalen Antikörper, band dieser an sein spezifisches Antigen. Im zweiten Schritt wurden nicht gebundene Antikörper ausgewaschen. Zur Kenntlichmachung der gebundenen Antikörper wurden den Schnitten Zweitantikörper gegen den jeweiligen humanen Antikörper zugefügt, die zur Detektion mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert waren. Nach erneuter Auswaschung nicht gebundener Zweitantikörper wurde das Immunfluoreszenzmuster unter dem Mikroskop untersucht; dieses kann für einige Antikörper bereits sehr typisch sein. Weiterhin erfolgte der monospezifische Antikörpernachweis mittels transfizierter HEK293-Zellen (engl. human embryonic kidney cells), die rekombinant jeweils ein bestimmtes neuronales Antigen exprimierten und sich ebenfalls auf den Biochips befanden. Die Biochips wurden zur Konzentrationsbestimmung der Antikörper mit unterschiedlichen Verdünnungen des Patientenserums inkubiert. Als Negativkontrollen dienten mit einem leeren Vektor transfizierte HEK-Zellen. [58–60]

Die Antikörper gegen folgende neuronale Antigene wurden für diese Studie überprüft: NMDAR-NR1a/NR1a, GABA-b (GABAR-B1/B2), GABA-a (GABARA1+GABARB3), AQP4, LGI1, CASPR2, MOG, DPPX, IgLON5, AMPA1/2, GRM1, GRM5, DNER, Yo, ZIC4, ARHGAP26, GAD65, GAD67, Amphiphysin, CV2, Hu, Ri, CARPVIII, ITPR1, Homer3, Recoverin, pre-GLRA1b, Ma2. Eine Übersicht über die einzelnen Antikörper zeigen Tabelle 1 und 2.

Positive Testergebnisse intrazellulärer Antikörper auf den Biochips wurden durch EUROLINE-Linienblots bestätigt. Diese Linienblots beinhalteten Membranen mit rekombinanten Antigenen der entsprechenden Antikörper, die nach Inkubation mit dem antikörperhaltigen Patientenserum, enzymmarkierten Zweit-Antikörpern und einem präzipitierenden Substrat eine Farbreaktion zeigten. [61]

Als Antikörper-positiv (Ak-pos.) wurden in dieser Studie Patientinnen bewertet, bei denen monospezifisch ein Antikörper nachgewiesen werden konnte. Patientinnen, die eine Gewebeanfärbung aufwiesen, bei denen aber mittels Zell-basiertem Assay kein spezifischer Antikörper identifiziert werden konnte, galten als Gewebeanfärbung-positiv

(Gewebe-pos.). Dies entspricht einer Gewebeanfärbung durch einen möglicherweise noch nicht identifizierten Antikörper mit unklarer Relevanz.

Den Laboranten/innen, die den Antikörperstatus bestimmten, lagen zum Zeitpunkt der Analyse keine Informationen über die neuropsychologischen Testergebnisse der untersuchten Studienteilnehmerinnen vor.

2.4 Neuropsychologische Testung

Es erfolgte zunächst eine Überprüfung der Orientierung (zeitlich, örtlich und episodisch). Nur bei orientierten Patientinnen wurde die neuropsychologische Untersuchung durchgeführt; alle Studienteilnehmerinnen zeigten sich zum Untersuchungszeitpunkt voll orientiert. Insgesamt bestand die Untersuchung aus einer neuropsychologischen Testbatterie mit 10 Tests, die folgende Domänen der Kognition untersuchte: verbales Gedächtnis, visuell-räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, fluide und kristalline Intelligenz, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion. Die 10 Tests sind in 23 Einzeltests weiter untergliedert. Die verschiedenen Tests werden in 2.4.1 näher erläutert. Der zeitliche Umfang der neuropsychologischen Testung belief sich auf ca. 1-2 Stunden.

Vor Beginn der neuropsychologischen Testbatterie erfolgte zudem ein kurzes semistrukturiertes Interview mit der Frage nach subjektiven kognitiven Defiziten im Vergleich zu der Zeit vor der Krebsdiagnose. Es wurde anhand von Beispielen aus dem Alltag nach den Domänen Gedächtnis, Langzeitgedächtnis, räumliches Gedächtnis, Lernfähigkeit sowie Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit gefragt. Die Fragen waren angelehnt an den *Memory Assessment Clinics Self Rating Scale* (MAC-S), einen Fragebogen zur Abfrage subjektiver kognitiver Defizite [62]. Subjektiv bemerkte Defizite wurden in die Kategorien Gedächtnis, Lernen und Konzentration unterteilt.

2.4.1 Neuropsychologische Einzeltests

Eine Übersicht der 10 durchgeführten neuropsychologischen Tests mit Referenz und den 23 ausgewerteten Einzeltests ist in Tabelle 3 dargestellt. Der Mehrfachwortschatztest A wurde nur zur orientierenden Ableitung des Intelligenzquotienten verwendet und geht zwar in die demografische Auswertung ein, nicht jedoch in die Auswertung der neuropsychologischen Untersuchung. Weiterhin folgt eine Kurzbeschreibung über den

Ablauf des jeweiligen Tests. Die Erläuterung zur Auswertung der neuropsychologischen Testergebnisse folgt in Kapitel 2.7 „Datenauswertung und Statistik“.

Tabelle 3: Übersicht über die neuropsychologische Testbatterie

Domäne der Kognition	Test und Referenz	Ausgewertete Einzeltests
Verbales Gedächtnis	1) Verbal Learning Memory Test (VLMT) Helmstaedter, Lendt, Lux, 2001, 1. Auflage, Version A	1. VLMT Supraspanne Durchgang 1 2. VLMT Durchgang 5 3. VLMT Durchgang 6 4. VLMT Summe Durchgang 1 bis 5 5. VLMT Spätabruf nach 30min/ Durchgang 7 6. VLMT Spätabruf nach 30min wahr/ falsch
Visuell-räumliches Gedächtnis	2) Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) Test Osterrieth, 1944	7. ROCF sofortiger Abruf 8. ROCF Spätabruf nach 30min
Arbeitsgedächtnis	3) Digit Span aus dem Wechsler Gedächtnistest revidierte Fassung, Härting et al., 2000	9. Zahlennachsprechen vorwärts 10. Zahlennachsprechen rückwärts
Fluide Intelligenz	4) Leistungsprüfsystem (LPS), Untertest 3 Horn, 1983	11. LPS Untertest 3
Aufmerksamkeit	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) computerbasiert Zimmermann, Fimm, 2012 unterteilt in 5), 6), 7) 5) TAP tonische Alertness 6) TAP phasische Alertness	12. TAP tonische Aufmerksamkeit 13. TAP phasische Aufmerksamkeit 14. TAP geteilte Aufmerksamkeit auditiv 15. TAP geteilte Aufmerksamkeit visuell 16. TAP geteilte Aufmerksamkeit Fehlreaktionen 17. TAP geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen
Exekutive Funktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit	7) TAP Go/NoGo 8) Stroop = Farb-Wort-Interferenztest Strauss, Spreen, A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press; 2006 9) Regensburger Wortflüssigkeitstest Aschenbrenner, Tucha, Lange, 2001	18. TAP Go/NoGo 19. TAP Go/NoGo Fehlreaktionen 20. TAP Go NoGo Auslassungen 21. Stroop
Kristalline Intelligenz	10) Mehrfachwortschatztest A (MWT-A) Lehrl, 2005	22. Untertest Tiere 23. Ableitung des IQ aus MWT-A (nur demografische Auswertung)

Verbal Learning Memory Test (VLMT), Version A

Mittels VLMT [63] werden das verbale Gedächtnis, genauer Kurzzeitgedächtnis- bzw. Arbeitsspeicherprozesse, Prozesse der Langzeitkonsolidierung bzw. des Langzeitgedächtnisses sowie Wiedererkennungsprozesse, erfasst. Er besteht aus einer Wortliste A von 15 semantisch unabhängigen Wörtern, die insgesamt 5 mal durch den Untersucher/ die Untersucherin vorgelesen und nach jedem Durchgang von der Testperson wiederholt werden soll. Daraufhin wird einmalig eine zweite Wortliste B als Interferenz vorgelesen, die ebenfalls einmalig von der Testperson wiedergegeben wird. Im Anschluss wird erneut Wortliste A durch die Testperson aufgesagt. Nach einer 30-minütigen Pause erfolgt ein erneutes Aufsagen der noch erinnerten Wörter von Wortliste A sowie eine Wiedererkennung der Wörter selbiger Wortliste aus einer Liste von 50 Wörtern, die sowohl alle Wörter aus Wortliste A und B sowie unabhängige Wörter enthält. Die Testergebnisse werden altersnormiert bewertet.

Rey-Osterrieth Complex-Figure-Test (ROCF)

Der ROCF Test [64,65] überprüft die visuelle Gedächtnisleistung sowie die Fähigkeiten zur visuell-räumlichen Konstruktion.

Die Testperson bekommt zu Beginn des Testes eine komplexe, aus 18 Einzelementen bestehende Figur vorgelegt, die so genau wie möglich abgezeichnet werden soll. Anschließend erfolgt eine erneute Zeichnung der Figur aus dem Gedächtnis. Nach einer halbstündigen Pause wird die Testperson erneut um eine Zeichnung der Figur aus dem Gedächtnis gebeten. Alle Einzelemente der sofort und verzögert gezeichneten Kopie werden nach Korrektheit in der Zeichnung sowie Korrektheit der Lage bewertet. Die Auswertung des Testes erfolgt altersnormiert.

Digit Span

Der Digit-Span Test aus dem *Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung (WMS-R)* [66] überprüft das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis. Es wurden die Untertests Zahlennachsprechen vorwärts und Zahlennachsprechen rückwärts durchgeführt. Beim Untertest Zahlennachsprechen vorwärts sollte eine Zahlenliste von drei aufeinander folgenden Zahlen wiederholt werden. Bei korrekter Wiedergabe erfolgte im nächsten Schritt das Vorlesen und die Wiedergabe einer um eine Zahl verlängerten Liste usw.; maximal sollte eine Zahlenliste mit acht Ziffern erinnert werden. Konnte eine Zahlenfolge nicht korrekt wiedergegeben werden, erfolgte ein zweiter Versuch mit einer Zahlenliste

mit gleicher Zifferanzahl, konnte auch diese nicht wiedergegeben werden, erfolgte ein Abbruch der Untersuchung.

Analog erfolgte der Untertest Zahlennachsprechen rückwärts; diesmal sollten die Ziffern in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden. Es wurde mit einer Zahlenfolge von zwei Zahlen begonnen, maximal sollte eine Folge von sieben Zahlen rückwärts wiedergegeben werden. Auch diese Tests wurden altersnormiert bewertet.

Leitungsprüfungssystem, Untertest 3

Der Untertest drei des Leitungsprüfungssystems [67] überprüft die fluide Intelligenz. Aus insgesamt 40 Reihen mit bestimmten Mustern sollte mit aufsteigendem Schwierigkeitsgrad jeweils das Muster ausgewählt werden, dass nicht in das jeweilige Schema der anderen Muster passt. Für die Durchführung des Testes hatten die Studienteilnehmerinnen insgesamt drei Minuten Zeit, ausgewertet wurden Anzahl sowie Korrektheit der gelösten Musterreihen. Die Auswertung erfolgte altersnormiert.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die TAP [68] ist eine computerbasierte Testbatterie mit mehreren Untertests zur Prüfung von Aufmerksamkeit sowie exekutiver Funktion.

Beim ersten Untertest *tonische Alertness* erscheint auf einem schwarzen Hintergrund in variablen Zeitabständen ein weißes Kreuz; sobald das Kreuz erscheint, soll so schnell wie möglich eine Taste gedrückt werden.

Beim darauffolgenden Untertest *phasische Alertness* erscheint vor dem weißen Kreuz jeweils in unterschiedlichen Zeitabständen ein Ton; die Taste soll jedoch wieder erst bei Erscheinen des Kreuzes gedrückt werden. Beim Untertest *geteilte Aufmerksamkeit* werden gleichzeitig auditive und visuelle Reize präsentiert, auf die reagiert werden soll: auf einem schwarzen Hintergrund erscheinen wechselnd Muster aus Kreuzen und die Testperson wird gebeten, immer eine Taste zu drücken, wenn die Kreuze ein Quadrat bilden; gleichzeitig erscheinen unterschiedliche Töne – immer, wenn derselbe Ton zweimal hintereinander erscheint, soll ebenfalls die Taste gedrückt werden.

Schließlich geht es im letzten Untertest *Go/NoGo* um die exekutive Funktion: es werden aufeinanderfolgend fünf ähnliche Muster präsentiert, wobei die Taste nur bei zwei aus diesen fünf Mustern gedrückt werden soll. Reaktionszeiten, Fehler und Auslassungen werden hierbei ausgewertet. Die Testauswertung erfolgt altersnormiert.

Farb-Wort-Interferenztest/ Stroop-Test

Beim Stroop-Test [69] geht es ebenfalls um die Bewertung der exekutiven Funktion. Hintereinander sind verschiedene Farbnamen als Worte in verschiedenen Farben gedruckt – die gedruckten Farben entsprechen jedoch nicht den geschriebenen Worten. Die Aufgabe besteht darin, so schnell wie möglich die Farben zu sagen, in denen das Wort gedruckt ist (es soll also nicht das Wort vorgelesen werden). Ausgewertet wird die Gesamtzeit, die benötigt wird, um alle Worte vorzulesen. Die Auswertung des Testes ist altersnormiert.

Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest [70] bewertet die Exekutivfunktion. Innerhalb einer Minute sollen so viele Tiernamen wie möglich aufgezählt werden. Bewertet wird die Anzahl der genannten Tiere. Der Test wird altersnormiert bewertet.

Mehrfachwortschatztest A (MWA-A)

Beim MWT-A [71] wird die kristalline Intelligenz getestet. Aus einer Zeile mit mehreren ähnlich geschriebenen Worten soll nur das Wort ausgewählt werden, welches tatsächlich existiert. Aus diesem Test kann der Intelligenzquotient (IQ) orientierend abgeleitet werden.

2.5 Neurologische Untersuchung

Die körperliche neurologische Untersuchung beinhaltet eine orientierende Überprüfung der Hirnnerven, der Motorik, der Reflexe, der Sensibilität, der Koordination und des Gangbildes. Im Einzelnen wurden die in Tabelle 5 dargestellten Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4: Umfang des neurologischen Untersuchungsstatus

Neurologisches System	Untersuchter Bereich	Untersuchung
Hirnnerven	Nervus (N.) optikus (II)	Gesichtsfeldprüfung mittels Fingerperimetrie
	N.okulomotorius (III), N.trochlearis (IV), N.abduzens (VI)	Überprüfung der Pupillen (rund, mittelweit, isokor), Überprüfung der Lichtreaktion, Konvergenzreaktion, Okulomotorik, Prüfung eines Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus
	N.trigeminus (V)	Testung der Gesichtssensibilität im Seitenvergleich
	N.fazialis (VII)	Überprüfung der willkürlichen mimischen Gesichtsmuskulatur beidseits
	N.vestibulocochlearis (VIII)	Orientierende Hörprüfung beidseits mittels Fingerreiben
	Nn.glossopharyngeus (IX) und vagus (X)	Überprüfung der Gaumensegelsymmetrie und der Mittelständigkeit der Uvula
	N.hypoglossus (XII)	Überprüfung der Zungentrophik und Motorik
Motorik	Paresen	Beidseitige Durchführung des Arm- und Beinhalteversuches
	Muskeltonus	Überprüfung des Muskeltonus der oberen und unteren Extremitäten
	Reflexe (fehlend, abgeschwächt, lebhaft, sehr lebhaft, gesteigert auslösbar)	Biceps-Sehnen-Reflex, BSR Patella-Sehnen-Reflex, PSR Achilles-Sehnen-Reflex, ASR
	Babinskireflex	negativ oder positiv
Sensibilität	Ästhesie (orientierend)	Überprüfung der Sensibilität für Berührung an oberer und unterer Extremität beidseits
	Pallästhesie (untere Extremität)	Überprüfung des Vibrationssinnes am Großzehengrundgelenk beidseits mittels Stimmgabel, bei pathologischem Befund (<6/8) auch Malleolus medialis, Tibia, Spina Iliaca anterior superior
Koordination	Finger-Nase-Versuch beidseits	
	Diadochokinese beidseits	
Gang	Normales Gangbild	
	Seiltänzergang	

Wurde eine neurologische Untersuchung als auffällig befundet, wurde der neurologische Status insgesamt als auffällig bewertet.

2.6 Erhebung weiterer Daten mit möglichem Einfluss auf die Kognition

Neben den Therapiedaten, die durch Arztbriefe der Patientinnen erhoben wurden, erfolgte eine Erhebung des psychischen und körperlichen Gesundheitszustandes anhand mehrerer Fragebögen (hier im Folgenden aufgeführt). Diese Daten wurden einerseits erhoben, um die Vergleichbarkeit der Testgruppen in Bezug auf diese Parameter beurteilen zu können und andererseits, um deren mögliche Einflüsse auf die kognitive Leistung zu überprüfen, unabhängig vom Antikörperstatus der Patientinnen.

2.6.1 Depression

Ob die Patientinnen Symptome einer Depression zeigten, wurde mit dem *Beck-Depressions-Inventar Fast Screen* [72] ermittelt, einer Kurzform des standardmäßigen BDI-Fragebogens. Dieser enthält 7 Fragen, für deren Antwort jeweils null bis drei Punkte vergeben werden. Eine Gesamtpunktzahl von 0-3 spricht gegen eine Depression, 4-8 deutet auf eine milde Depressionssymptomatik hin, ab 9 Punkten wird die Symptomatik als moderat bewertet und mehr als 12 Punkte sprechen für eine schwere Depression.

2.6.2 Fatigue

Zur Erhebung des Grades an Fatigue erhielten die Patientinnen den Fragebogen *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, Version 4 (FACIT-F)* [73,74]. Dieser enthält 13 Fragen, die jeweils auf einer Skala von Null (= überhaupt nicht) bis Vier (= sehr) beantwortet werden konnten. Die mögliche Ergebnisspanne reicht von 0-52; ein hoher Wert bedeutet hierbei ein geringes Maß an Fatigue.

2.6.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen *Short-Form 12 (SF-12)* [75], einer Kurzversion des SF-36, erhoben. Dieser enthält sowohl Fragen zur psychischen als auch körperlichen Gesundheit; zur Auswertung wird jeweils ein getrennter Wert für beide Bereiche erstellt. Die Errechnung erfolgt über eine bestimmte Wichtung der jeweiligen Antwortmöglichkeiten nach Herausgeberangaben [76]. Ein hoher Wert zeigt jeweils eine gute psychische/ physische Lebensqualität; die mögliche Ergebnisspanne reicht von 0-100.

2.6.4 Karnofsky-Index/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Um die körperliche Gesundheit auch objektiv zu evaluieren, wurde für alle Patientinnen zudem der Karnofsky-Index [77] erhoben. Dieser Index erhebt die Höhe der Einschränkung, die im Alltag durch erkrankungsbezogene Symptome entsteht. Er reicht von 0% (Tod) bis 100% (keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit). Der ECOG [78] entspricht dem Karnofsky-Index mit anderer Skalierung (ECOG 0 = keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit, ECOG 5 = Tod).

2.7 Datenauswertung und Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, Version 27 für Mac. Es wurden zwei unabhängige Patientinnengruppen verglichen: die Gewebe/Ak-pos. Patientinnen gegen eine Gewebeanfärbungs- und Antikörper-negative Kontrollgruppe.

Die primär zu überprüfende Forschungshypothese lautete:

- 1) H_0 = es besteht kein Unterschied zwischen Gewebe/Antikörper-positiven und negativen Patientinnen (der Kontrollgruppe) in Bezug auf das Auftreten kognitiver Defizite

Als Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit ein p-Wert $< 0,05$ (zweiseitig) definiert.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie erfolgte für die Auswertung der weiterhin erhobenen Variablen (= sekundäre Forschungshypothesen) keine Adjustierung des p-Wertes für multiples Testen.

Für die Demografie wurden absolute Häufigkeiten, Prozentwerte und Mittelwerte ermittelt; zudem wurden die demografischen Daten auf Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe untersucht. Dies erfolgte für metrische Variablen mittels nicht parametrischem Mann-Whitney-U-Test (MWU) und für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2). Waren die Voraussetzungen zur Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt, wurde stattdessen Fishers exakter Test (FE, in Tabellen dann gekennzeichnet durch §) verwendet.

Die Auswertung des Antikörperstatus erfolgte ebenfalls über eine Häufigkeitsanalyse (absoluter Häufigkeiten und Prozentwerte).

Die Auswertung der neuropsychologischen Daten berücksichtigte drei Aspekte:

- 1) Die Rohwerte der Patientinnen (die im Test erreichte Punktzahl oder auch die benötigten Sekunden, um eine Aufgabe zu lösen) wurden in altersgenormte Werte

standardisierter Skalenniveaus umgewandelt, die vom Herausgeber des jeweiligen Testes zur Verfügung gestellt wurden. Das Skalenniveau war für die meisten Tests die Prozentskala, einzelne Tests nutzten auch die C-Skala und die T-Skala. Die Prozentskala wird mit 0-100 skaliert und der Mittelwert entspricht 50 %. Die T-Skala ist von der Skalierung her unbegrenzt, der Mittelwert entspricht einem T-Wert von 50. Die C-Skala ist ebenfalls unbegrenzt, der Mittelwert entspricht einem C-Wert von 5. Die altersgenormten Prozentwerte/ T-Werte/ C-Werte der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen vs. Kontrollgruppe wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

- 2) Die verschiedenen Untertests wurden nach zuvor vergebenen Defiziten mittels Chi-Quadrat-Test (bzw. Fishers exakter Test) auf signifikante Unterschiede zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und Kontrollgruppe überprüft.

Die Definition und Vergabe der Defizite erfolgten folgendermaßen:

als mildes Testdefizit wurden Testergebnisse der Einzeltests mit einem Ergebnis von 1,5 Standardabweichungen (-1,5 SD) unterhalb der Ergebnisse der normativen Kontrollgruppe des jeweiligen Tests gewertet; ein moderates Testdefizit wurde vergeben, wenn das Testergebnis 2 Standardabweichungen (-2 SD) unterhalb der Ergebnisse der normativen Kontrollgruppe lag. Für milde Testdefizite entsprach dies den erreichten Prozentwerten von < 6,7, T-Werten von < 35 und C-Werten < 2. Moderate Testdefizite wurden bei Prozentwerten von < 2,3, T-Werten von < 30 und C-Werten von < 1 vergeben.

In einem Bereich von $\pm 1,5$ SD befinden sich statistisch gesehen ca. 87 % aller Testergebnisse, in einem Bereich von ± 2 SD ca. 95 %.

Ein mildes oder moderates Domänendefizit wurde vergeben, wenn mindestens ein Test der jeweiligen getesteten Kognitionsdomäne den oben beschriebenen Kriterien von - 1,5 bzw. - 2 SD entsprach.

Ein mildes Gesamtdefizit wurde vergeben, wenn mindestens zwei Einzeltests - 1,5 SD unter den Werten der normativen Kontrollgruppen lagen; ein moderates Gesamtdefizit, wenn mindestens 1 Einzeltest - 2 SD abwich.

Ein kognitives Gesamtdefizit (= die finale Auswertung für kognitives Defizit ja/nein) wurde vergeben, wenn entweder 2 der neuropsychologischen Einzeltests ein unterdurchschnittliches Ergebnis von - 1,5 SD ergaben oder wenn ein neuropsychologischer Einzeltest - 2 SD von der normativen Kontrollgruppe abwich.

Diese Auswertung entspricht den Empfehlungen der International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) zur Auswertung neuropsychologischer Tests. [79]

- 3) Die Rohwerte der einzelnen Untertests der Gewebe/Ak-pos. Gruppe wurden zudem z-transformiert. Die z-Transformation diente der Erhöhung der Vergleichbarkeit der einzelnen, zuvor unterschiedlich skalierten Test-Variablen. Sie stellt die Abweichung der Testergebnisse der Gewebe/Ak-pos. Gruppe vom Erwartungswert, welcher den Testergebnissen der negativen Kontrollgruppe entsprach, in einem dimensionslosen Maß dar. Alle z-transformierten Werte nahmen den Erwartungswert 0 und die Varianz 1 an.

Die Berechnung der einzelnen z-Werte erfolgte, indem von den Rohwerten der jeweiligen Einzeltests der Gewebe/Ak-pos. Gruppe die Mittelwerte der negativen Kontrollgruppe abgezogen und diese durch die Standardabweichungen der negativen Kontrollgruppe dividiert wurden:

Formel 1: z-Transformation

$$z = \frac{x - x^*}{SD}$$

x = Rohdaten der Gewebe/Ak-pos. Gruppe

x = Mittelwert der Rohdaten der Kontrollgruppe*

SD = Standardabweichung der Rohdaten der Kontrollgruppe

Eine positive Abweichung der Testergebnisse vom Erwartungswert sollte für eine bessere Vergleichbarkeit immer auch ein besseres Ergebnis darstellen. Daher wurden Rohwerte, bei denen ein höherer Wert einem schlechteren Ergebnis entspricht, mit – 1 multipliziert. Dies war der Fall bei den Rohwerten der TAP und des Stroop-Testes (hier entsprach eine hohe Sekundenanzahl einer langsameren Reaktionsgeschwindigkeit).

Aus diesen z-transformierten Werten wurde die kognitive Gesamtleistung im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe berechnet, indem der Mittelwert und die Standardabweichung aus allen z-transformierten Testergebnissen gebildet wurden. Die Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Ob der neurologische Untersuchungsstatus signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Testgruppen zeigte, wurde mittels Chi-Quadrat-Test (bzw. Fishers exakter Test) ausgewertet.

Die Auswertung weiterer Einflussfaktoren auf die subjektiven und objektiven kognitiven Defizite erfolgte mittels Korrelationsanalyse nach Spearman. Diese ist geeignet, um lineare Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen dazustellen. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein Wert von 0 entspricht überhaupt keinem Zusammenhang, Werte von -1 einem komplett gegenläufigen und Werte von 1 einem komplett gleichläufigen Zusammenhang.

3 Ergebnisse

3.1 Demografie

Die demografischen Daten wurden für zwei Kohorten erhoben:

- 1) für die Gesamtkohorte (n = 105)
- 2) für die an Alter und Bildungsstand angepasste Testkohorte mit Gewebe/Ak-pos. Patientinnen vs. negativer Kontrollgruppe (n = 80, Testkohorte)

In Tabelle 5 sind die wichtigsten demografischen Daten für die Gesamtkohorte sowie für die Testkohorte dargestellt.

Das Durchschnittsalter lag in allen Gruppen zwischen 50 und 60 Jahren; die Bildungszeit bei durchschnittlich 15-16 Jahren. Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und negative Kontrollen unterschieden sich in keinem der erhobenen demografischen Merkmale signifikant.

Ein Großteil der Patientinnen hatte eine Tumorerkrankung in den niedrigeren UICC-Stadien 0-II. Der Hauptteil der Patientinnen (ca. 90 %) wurde chirurgisch therapiert und ebenfalls ein großer Anteil von 50-70 % der Patientinnen erhielt eine Chemotherapie, beziehungsweise eine Bestrahlung. Ca. 50 % der Patientinnen erhielten zudem eine hormonelle Therapie und ca. 30% der Patientinnen eine Antikörpertherapie (siehe Tabelle 5).

Karnofski-Index und ECOG lagen zwischen 80-90 % bzw. zwischen 0 und 1; die meisten Patientinnen waren also selbstversorgend im Alltag mit keiner oder geringer Krankheitssymptomatik. Die Fragebögen zur psychischen Gesundheit ergaben einen BDI zwischen 2 und 3, dies entspricht einer nicht vorhandenen bis geringen depressiven Symptomatik. Der Fatigue-Subscale-Score lag im mittleren Bereich zwischen 30 und 32, was eine milde-moderate Fatigue-Symptomatik der Patientinnen anzeigt. Der SF12-

Fragebogen zur Lebensqualität erbrachte durchschnittlich Werte um 38 für die physische und Werte um 46 für die psychische Gesundheit, was jeweils einer mild-moderaten Einschränkung dieser entspricht (der Mittelwert der zur Normierung genutzten gesunden amerikanischen Probanden lag bei 50).

Tabelle 5: Demografie der gesamten Studienkohorte und Testkohorte (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollgruppe)

Demografische Daten	Gesamt- kohorte [n =105] (%)	Gesamte Testkohorte [n=80] (%)	Kontrollen [n=58] (%)	Gewebe/ Ak-pos. [n=22] (%)	p-Wert MWU	p-Wert Chi ² / FE
Alter in Jahren, Mittelwert min-max	53,4 25-85	55,8 38-85	54,4 38-75	59,5 41-85	0,195	
Bildungsjahre, Mittelwert IQ, Mittelwert	15,8 119,2	15,5 120,1	15,6 118,7	15,3 123,5	0,652 0,311	
Onkologische Daten						
UICC-Tumorstadium						0,704
0	13 (12,4)	9 (12,3)	7 (13,2)	2 (10,0)		
I	32 (30,5)	24 (32,9)	16 (30,2)	8 (40,0)		
IIA	20 (19,0)	15 (20,5)	11 (20,8)	4 (20,0)		
IIB	15 (14,3)	12 (16,4)	8 (15,1)	4 (20,0)		
IIIA	4 (3,8)	4 (5,5)	3 (5,7)	1 (5,0)		
IIIB	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (1,9)	0 (0)		
IIIC	4 (3,8)	4 (5,5)	3 (5,7)	1 (5,0)		
IV	6 (5,7)	4 (5,5)	4 (5,7)	0 (0)		
Therapieregime						
Chirurgie erfolgt	94 (89,5)	72 (90,0)	52 (89,7)	20 (90,9)		1,000 [§]
Chemotherapie erfolgt	77 (73,3)	54 (68,4)	42 (73,7)	12 (54,5)		0,101
Radiatio erfolgt	65 (61,9)	52 (66,7)	36 (64,3)	16 (72,7)		0,761
Antikörpertherapie erfolgt	31 (29,5)	21 (28,4)	14 (25,9)	7 (35,0)		0,442
Hormontherapie erfolgt	56 (53,3)	44 (58,1)	30 (53,6)	14 (70,0)		0,366
Körperliche und geistige Gesundheit (Mittelwerte)						
Fatigue_Subscale_Score	30,7	32,2	31,7	33,6	0,477	
BDI_FS_Summe	2,9	2,5	2,3	2,9	0,298	
SF12_Score_koerperliche _Gesundheit	37,3	38,0	38,1	37,5	0,625	
SF12_Score_psychische_ Gesundheit	45,6	46,7	46,9	46,4	0,746	
Karnofsky	87,3	87,0	86,0	89,6	0,335	
ECOG	0,4	0,4	0,5	0,3	0,300	
MWU: Mann-Whitney-U-Test; Chi ² : Chi-Quadrat-Test; FE: Fishers exakter Test, gekennzeichnet durch [§] ; p < 0.05 ist signifikant, dies gilt für alle folgenden Tabellen						

3.2 Antikörperstatus

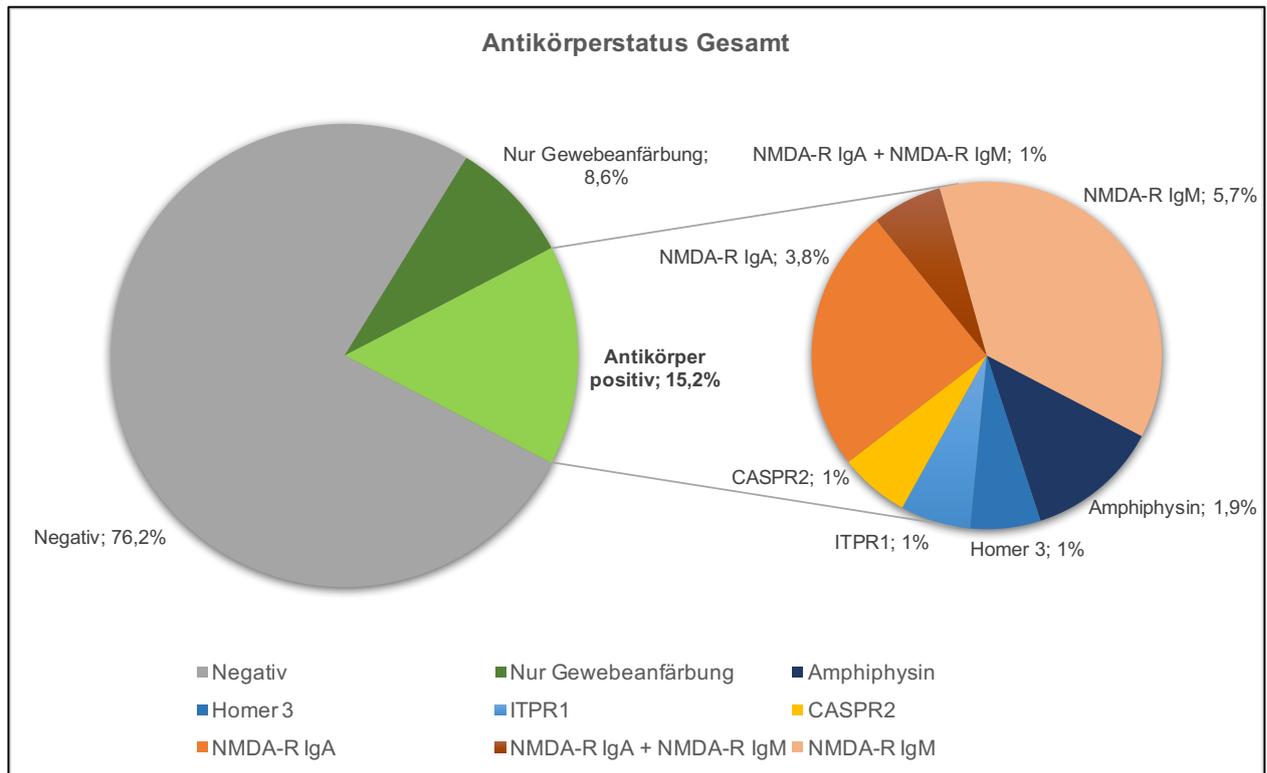


Abbildung 2: Antikörperstatus der Gesamtkohorte [n=105]

In der Gesamtkohorte (n = 105) wiesen 25 Patientinnen (23,8 %) eine positive Gewebeanfärbung oder einen positiven Antikörperstatus auf. Ein spezifischer neuronaler Antikörper konnte bei 16 Patientinnen (15,2 %) detektiert werden. Der Hauptteil dieser Antikörper war gegen ein extrazelluläres Antigen gerichtet (12 von 16 Patientinnen; 11,4 % der Gesamtkohorte, 75 % aller Antikörperbefunde). Mit Ausnahme einer Patientin, die positiv für Anti-CASPR2 war, wiesen alle Patientinnen mit einem NSAb einen Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor auf. Die Antikörpersubklassen waren IgM (n = 6, 5,7 %) und IgA (n = 4, 3,8 %); eine Patientin war zudem positiv für beide Subklassen (1,0 %). Keine Patientin war positiv für die Subklasse IgG. Intrazelluläre Antikörper wurden in 4 von 16 Patientinnen (3,8 % der Gesamtkohorte, 25 % der Antikörperbefunde) detektiert; sie waren gegen die Antigene Amphiphysin (n = 2), Homer 3 (n = 1) und ITPR1 (n = 1) gerichtet. Die Antikörpertiter lagen in einem Bereich zwischen 1:10 und 1:100.

Bei 9 Patientinnen (8,6 %) stellte sich im indirekten Immunfluoreszenztest eine Gewebeanfärbung dar, ohne dass ein spezifischer neuronaler Antikörper im Zellbasierten Assay nachgewiesen werden konnte.

In der Testkohorte (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollen) wurden 14 der Antikörper-positiven Patientinnen eingeschlossen.

Eine Übersicht über den Antikörperstatus zeigen Abbildung 2 sowie Tabelle 6.

Tabelle 6: Antikörperstatus der gesamten Studienkohorte und der Testkohorte

Antigen	Antikörper Gesamt- kohorte [n = 105] (%)	Antikörper Testkohorte (Gewebe/AK-pos.) [n = 80] (%)	Antikörper- Titer, in Verdünnung 1:X noch nachweisbar
Intrazellulär	4 (3,8)	4 (5,0)	
Amphiphysin	2 (1,9)	2 (2,5)	32, 100
Homer 3	1 (1,0)	1 (1,3)	10
ITPR1	1 (1,0)	1 (1,3)	32
Extrazellulär	12 (11,4)	10 (12,5)	
CASPR2	1 (1,0)	1 (1,3)	10
NMDA-R IgA	4 (3,8)	3 (3,8)	10, 10, 10, 32
NMDA-R IgA + NMDA-R IgM	1 (1,0)	1 (1,3)	32 (IgA), 100 (IgM)
NMDA-R IgM	6 (5,7)	5 (6,3)	10, 10, 10, 32, 32, 32
Positiv gesamt	16 (15,2)	14 (17,5)	
Nur Gewebeanfärbung	9 (8,6)	8 (10,0)	
Negativ	80 (76,2)	58 (72,5)	
Anzahl insgesamt	105 (100)	80 (100)	

3.3 Neuropsychologische Testergebnisse

3.3.1 Auswertung der Prozentwerte/ T-Werte/ C-Werte in den Einzeltests

Es erfolgte eine Auswertung der in den Einzeltests erreichten altersgenormten Werte. In den Einzeltests konnten jeweils mindestens 0 und maximal 100% erreicht werden. Die Auswertung des LPS, Untertest 3 zur fluiden Intelligenz erfolgte mittels T-Wert (Skala T-Wert minimal 20, maximal 80) und die Auswertung des Stroop-/Farbe-Wort-Interferenztests mittels C-Wert (Skala C-Wert minimal 0, maximal 10).

Prozentränge über 50% (bzw. T-Werte über 50 im LPS) wurden durch die Patientinnen in den Einzeltests des verbalen Gedächtnisses und räumlichen Gedächtnisses sowie der fluiden Intelligenz erreicht. Die Auswertung der Untertests zum Arbeitsgedächtnis ergab durchschnittliche Prozentwerte. Eher unterdurchschnittliche Prozentränge wurden in den

meisten Tests zur Aufmerksamkeit und exekutiven Funktion erreicht. Dies spiegelt sich auch in den weiter unten aufgeführten Domänendefiziten wider.

Die Prozent- bzw. T- und C-Werte wurden zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und der Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-U Test verglichen.

Hierbei wurde durch die Gewebe/Ak-pos. Patientinnen im Median in allen Untertests des verbalen Gedächtnisses ein um mindestens 10% geringerer Prozentwert erzielt als durch die Kontrollgruppe. In Summe der einzelnen Durchgänge (VLMT_PR_Summe_Dg1_bis_5) war das erreichte Ergebnis der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen signifikant schlechter als jenes der Kontrollgruppe (Gewebe/Ak-pos. = 70 %, Kontrollen = 92,5 %, $p = 0,016$). Auch im Untertest zum Spätabruf (= Prüfung des Langzeitgedächtnisses) wurden durch die Gewebe/Ak-pos. Patientinnen deutlich geringere Prozentränge erzielt als durch die Patientinnen der Kontrollgruppe (82,5 % vs. 55,0 %, $p = 0,094$).

Diese Unterschiede fanden sich in den Einzeltests der übrigen Kognitionsdomänen nicht: in den Domänen Visuell-räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, fluide Intelligenz und Exekutive Funktion erzielten Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und Kontrollgruppe im Median nahezu identische Prozentränge; in der Domäne Aufmerksamkeit erreichten Gewebe/Ak-pos. Patientinnen in 4/6 Untertests leichtgradig höhere und in 2 Tests leichtgradig geringere Prozentränge als die Kontrollgruppe, wobei sich kein weiterer Untertest signifikant unterschied.

Zusammenfassend stellen die Ergebnisse eine auf das verbale Gedächtnis beschränkte Leistungsminderung der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe dar.

Tabelle 7: Aufwertung der altersgenormten Prozenträge/ C-Werte/ T-Werte der Testkohorte

Kognitionsdomäne und Untertests, Auswertung der altersgenormten Prozenträge (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollgruppe)	Median Gesamt [n=80]	Median Kontrollen [n=58]	Median Gewebe/ Ak-pos. [n=22]	p-Wert MWU
Verbales Gedächtnis				
VLMT_PR_Supraspanne_Dg1	85,00	91,25	77,50	0,099
VLMT_PR_Dg5	70,00	79,00	67,50	0,130
VLMT_PR_Dg6	77,50	77,50	62,50	0,185
VLMT_PR_Summe_Dg1_bis_5	90,00	92,50	70,00	0,016*
VLMT_PR_Spaetabruf_nach_30min_Dg7	72,50	82,50	55,00	0,094
VLMT_PR_Spaetabruf_nach_30min_WF	62,50	88,00	62,50	0,478
Visuell-räumliches Gedächtnis				
ROCF_PR_sofortiger_Abruf	82,00	80,50	84,00	0,260
ROCF_PR_Spaetabruf_nach_30min	84,00	83,00	87,00	0,257
Arbeitsgedächtnis				
Zahlennachsprechen_vorwaerts_PR	57,00	57,00	60,00	0,564
Zahlennachsprechen_rueckwaerts_PR	53,00	52,00	53,00	0,440
Fluide Intelligenz				
LPS_Untertest3_T_Wert	60,00	60,00	60,00	0,460
Aufmerksamkeit				
TAP_PR_tonische_Alertness_Median	18,00	16,00	24,00	0,560
TAP_PR_phasische_Alertness_Median	10,00	10,00	15,00	0,364
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_auditiv	14,00	10,00	18,50	0,255
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_visuell	62,00	58,00	69,00	0,376
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_Fehlreaktionen	24,00	24,00	21,00	0,307
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_Auslassungen	34,00	42,00	34,00	0,875
Exekutive Funktion				
TAP_PR_Go_NoGo	31,00	31,00	27,00	0,546
Tap_PR_Go_NoGo_Fehlreaktionen	43,00	43,00	43,00	0,974
TAP_PR_Go_NoGo_Auslassungen	50,00	50,00	50,00	0,903
Stroop_C_Wert	5,00	5,00	4,50	0,996
Untertest_Tiere_PR	93,00	93,00	95,00	0,487

3.3.2 Ergebnisse der Z-Transformation

Abbildung 3 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der z-transformierten Rohwerte der 22 neuropsychologischen Einzeltests der Gewebe/Ak-pos. Gruppe im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe dar. Für die kognitive Gesamtleistung wurde der Mittelwert (und die Standardabweichung) aller gemittelten z-Werte der Einzeltests

berechnet. Diese stellt sich für die Gewebe/Ak-pos. Gruppe im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe schlechter dar (Mittelwert Gewebe-/Ak-pos. - 0,2, $p = 0,173$). Insgesamt ergab sich für 13 Untertests eine negative Abweichung der Gewebe/Ak-pos. Gruppe vom Erwartungswert (d.h. ein schlechteres Testergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe) und für 9 Untertests eine positive Abweichung (ein besseres Ergebnis als die Kontrollgruppe). Wie bereits in der Auswertung der Prozentwerte gezeigt wurde, besteht auch nach z-Transformation der Daten eine negative Abweichung der Ergebnisse aller Untertests des VLMT, wobei der Untertest VLMT_Summe_Dg1_bis_5 wieder signifikant schlechter war (z-Wert = - 0,5, $p = 0,032$). Auch der zWert_VLMT_Punkte_Dg1 (z-Wert = - 0,46, $p = 0,06$) sowie der zWert_VLMT_Punkte_Dg7 (z-Wert = - 0,44, $p = 0,053$) zeigten eine relevant negative Abweichung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Kein weiterer Untertest zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe.

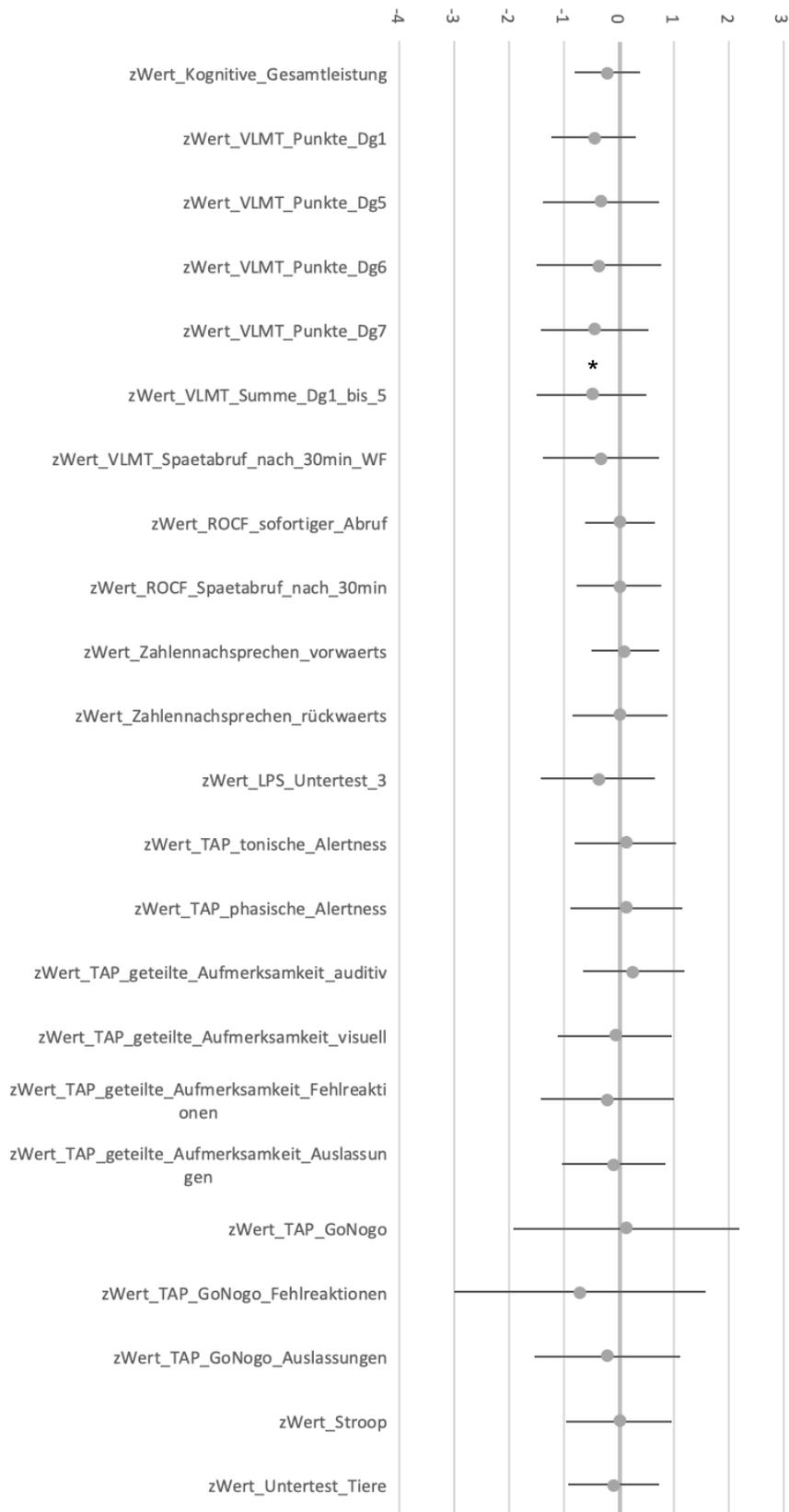


Abbildung 3: Z-transformierte Einzeltests der Gewebe/Ak-pos. Testgruppe im Verhältnis zur Kontrollgruppe. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Werte unter 0 entsprechen schlechteren Ergebnissen der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe, Werte über 0 entsprechen besseren Ergebnissen. Zur Generierung des Parameters „kognitive Gesamtleistung“ wurden der Mittelwert und die Standardabweichung aller 22 z-transformierten Tests berechnet.

3.3.3 Auswertung der kognitiven Defizite

Nach den ICCTF Kriterien wiesen für die Testkohorte der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen vs. Kontrollgruppe insgesamt 46 von 80 (57,7 %) der Teilnehmerinnen ein kognitives Gesamt-Defizit auf (d.h. entweder 2 Testergebnisse $-1,5$ SD oder 1 Testergebnis -2 SD im Vergleich zur normativen Kontrollgruppe des jeweiligen Testes). Hiervon waren 33/58 Patientinnen der Kontrollgruppe (56,9 %) sowie 13/22 Patientinnen der Gewebe/Ak-pos. Studienteilnehmerinnen (59,1 %) betroffen. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,859$). Dieses Ergebnis entspricht der Beantwortung der primären Forschungsfrage, für die somit die Nullhypothese beibehalten wurde.

Die Kriterien für ein mildes kognitives Defizit (mind. 2 Tests $-1,5$ SD) erfüllten 36 Patientinnen (45 %; Gewebe/Ak-pos. = 45,5 %, Kontrollen = 44,8 %, Unterschied mit $p = 0,960$ nicht signifikant); die Kriterien für ein moderates kognitives Defizit (mind. 1 Test -2 SD) wurden von 37 Patientinnen (46,3 %; Gewebe/Ak-pos. = 50 %, Kontrollen = 44,8 %, Unterschied mit $p = 0,679$ nicht signifikant) erfüllt. Diese Ergebnisse veranschaulicht auch Abbildung 4.

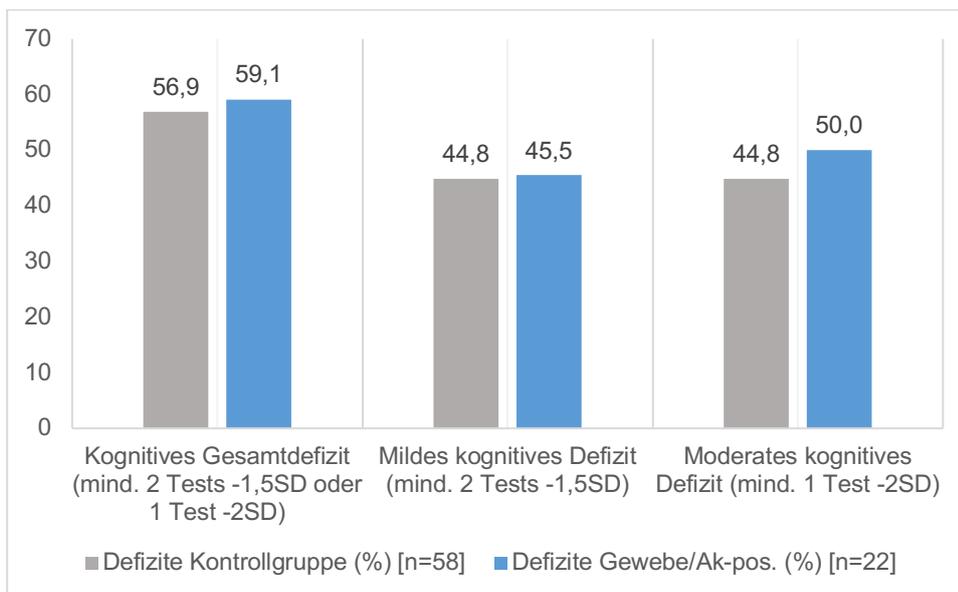


Abbildung 4: Kognitive Defizite in neuropsychologischer Testung

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und der negativen Kontrollgruppe weder in der Gesamtauswertung der Defizite noch in einem der für die Einzeltests vergebenen Defizite. Am häufigsten wurden sowohl milde als auch moderate Defizite in den Kognitionsdomänen Aufmerksamkeit und exekutive Funktion vergeben.

Ein mildes Defizit für die Domäne Aufmerksamkeit lag bei 45/80 (56,3 %) der Patientinnen (Gewebe/Ak-pos. = 54,5 %, Kontrollen = 56,9 %, $p = 0,850$) vor, während die exekutive Funktion bei 24/80 (30 %) der Patientinnen (Gewebe/Ak-pos. = 36,4 %, Kontrollen = 27,6 %, $p = 0,444$) eingeschränkt war. Moderate Defizite trafen für die Domäne Aufmerksamkeit noch auf 24/80 (30 %) der Studienteilnehmerinnen (Gewebe/Ak-pos. = 31,8 %, Kontrollen 29,3 %, $p = 0,827$) und für die exekutive Funktion auf 18/80 (22,5 %) zu (Gewebe/Ak-pos. = 27,3 %, Kontrollen = 20,7 %, $p = 0,557$). Keine der Patientinnen zeigte ein mildes oder moderates Defizit in den Domänen verbales Gedächtnis oder fluide Intelligenz. Ein Defizit des visuell-räumlichen Gedächtnisses lag bei 4/80 Patientinnen (5 %, Gewebe/Ak-pos. = 0 %, Kontrollen = 6,9 %, $p = 0,571$) im Bereich der milden Defizite und bei 2/80 Patientinnen (2,5 %, Gewebe/Ak-pos. = 0 %, Kontrollen 3,4 %, $p = 1,000$) im Bereich der moderaten Defizite vor. Eine grafische Darstellung dieser Ergebnisse zeigt Abbildung 5.

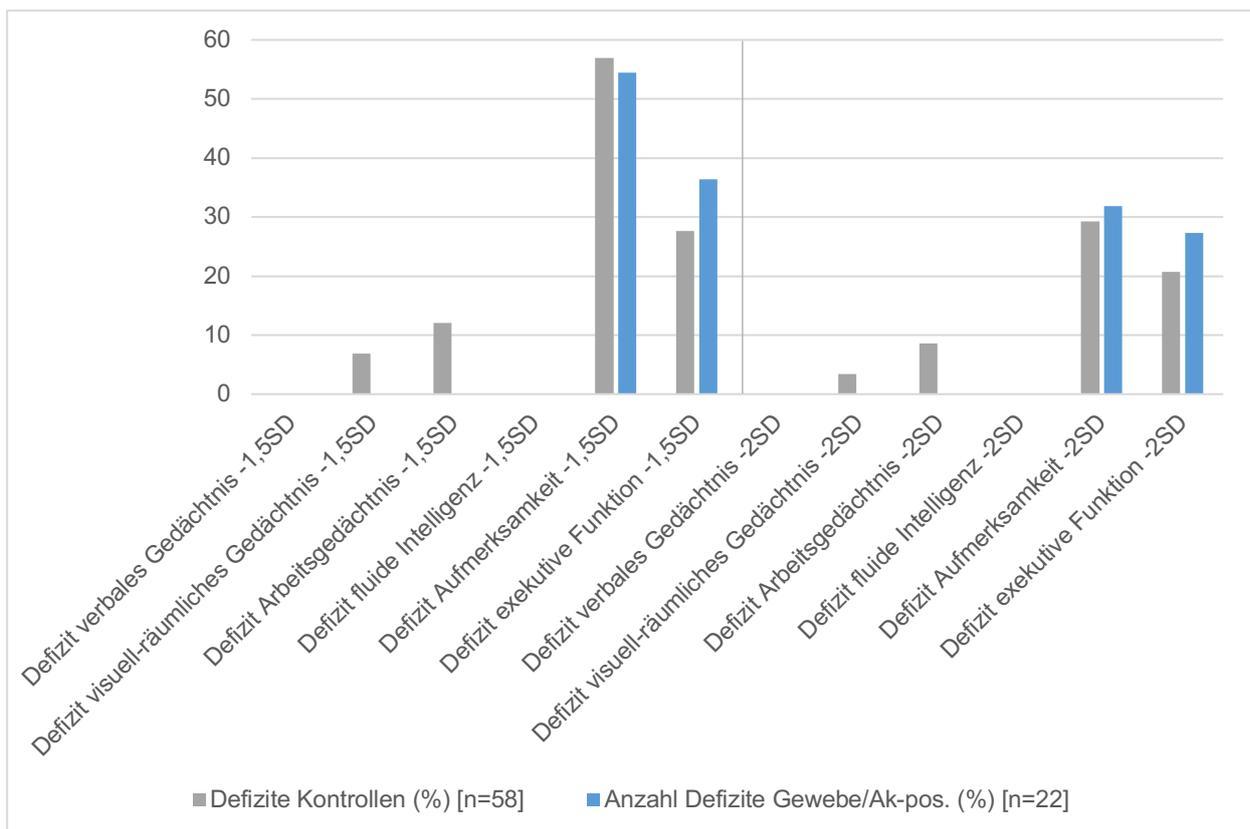


Abbildung 5: Milde und moderate Domänendefizite

Die Zusammenfassung der Hauptergebnisse zeigt Tabelle 8, die in den Einzeltests vergebenen Defizite spiegeln im Wesentlichen die Ergebnisse der Domänendefizite wider und sind in Tabelle 9 und 10 aufgelistet. Signifikant mehr Defizite zeigten die Gewebe/Ak-

pos. Patientinnen isoliert im Einzelttest TAP_Go_NoGo_Fehlreaktionen (Gewebe/Ak-pos. = 22,7%, Kontrollen = 3,4%, p = 0,015).

Tabelle 8: Milde und moderate Gesamt- und Domänendefizite

Kognitives Defizit, Gesamtauswertung (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollgruppe)	Anzahl Defizite Gesamtkohorte [n=80] (%)	Anzahl Defizite Kontrollen [n=58] (%)	Anzahl Defizite Gewebe/Ak-pos. [n=22] (%)	p-Wert Chi ² /FE
Kognitives Defizit nach ICCTF Kriterien				
Kognitives Gesamtdefizit (mind. 2 Tests -1,5SD oder 1 Test -2SD)	46 (57,7)	33 (56,9)	13 (59,1)	0,859
Milde kognitive Defizite, -1,5SD				
Mildes kognitives Defizit (mind. 2 Tests -1,5SD)	36 (45,0)	26 (44,8)	10 (45,5)	0,960
Milde Domänendefizite (mind. 1 Test -1,5SD)				
Defizit verbales Gedächtnis -1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Defizit visuell-räumliches Gedächtnis -1,5SD	4 (5,0)	4 (6,9)	0 (0)	0,571 [§]
Defizit Arbeitsgedächtnis -1,5SD	7 (8,8)	7 (12,1)	0 (0)	0,181 [§]
Defizit fluide Intelligenz -1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Defizit Aufmerksamkeit -1,5SD	45 (56,3)	33 (56,9)	12 (54,5)	0,850
Defizit exekutive Funktion -1,5SD	24 (30,0)	16 (27,6)	8 (36,4)	0,444
Moderate kognitive Defizite, -2SD				
Moderates kognitives Defizit (mind. 1 Test -2SD)	37 (46,3)	26 (44,8)	11 (50,0)	0,679
Moderate Domänendefizite (mind. 1 Test -2SD)				
Defizit verbales Gedächtnis -2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Defizit visuell-räumliches Gedächtnis -2SD	2 (2,5)	2 (3,4)	0 (0)	1,000 [§]
Defizit Arbeitsgedächtnis -2SD	5 (6,3)	5 (8,6)	0 (0)	0,315 [§]
Defizit fluide Intelligenz -2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Defizit Aufmerksamkeit -2SD	24 (30,0)	17 (29,3)	7 (31,8)	0,827
Defizit exekutive Funktion -2SD	18 (22,5)	12 (20,7)	6 (27,3)	0,557 [§]

Tabelle 9: Milde kognitive Defizite, Auswertung der Einzeltests

Einzeltests, Ergebnisse mit milder kognitiver Dysfunktion (-1,5SD) (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollgruppe)	Anzahl Defizite Gesamt- kohorte [n=80] (%)	Anzahl Defizite Kontrollen [n=58] (%)	Anzahl Defizite Gewebe/ Ak-pos. [n=22] (%)	p-Wert Chi ² / FE
Verbales Gedächtnis				
VLMT_PR_Supraspanne_Dg1_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Dg5_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Dg6_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Summe_Dg1_bis_5_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Spaetabruf_nach_30min_Dg7_- 1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Rekognition_nach_30min_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Visuell-räumliches Gedächtnis				
ROCF_PR_sofortiger_Abruf_-1,5SD	2 (2,5)	2 (3,4)	0 (0)	1,000 [§]
ROCF_PR_Spaetabruf_nach_30min_-1,5SD	2 (2,5)	2 (3,4)	0 (0)	1,000 [§]
Arbeitsgedächtnis				
Zahlennachsprechen_vorwaerts_PR_-1,5SD	7 (8,8)	7 (12,1)	0 (0)	0,181 [§]
Zahlennachsprechen_rueckwaerts_PR_-1,5SD	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
Fluide Intelligenz				
LPS_Untertest_3_T_Wert_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Aufmerksamkeit				
TAP_PR_tonische_Alertness_Median_-1,5SD	12 (15,0)	8 (13,8)	4 (18,2)	0,728 [§]
TAP_PR_phasische_Alertness_Median_-1,5SD	26 (32,5)	20 (34,5)	6 (27,3)	0,539
TAP_geteilte_Aufmerksamkeit_auditiv_-1,5SD	27 (33,8)	21 (36,2)	6 (27,3)	0,451
TAP_geteilte_Aufmerksamkeit_visuell_-1,5SD	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (4,5)	0,477 [§]
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_ Fehlreaktionen_-1,5SD	15 (18,8)	11 (19,0)	4 (18,2)	1,000 [§]
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_ Auslassungen_-1,5SD	3 (3,8)	3 (5,2)	0 (0)	0,557 [§]
Exekutive Funktion				
TAP_PR_Go_NoGo_-1,5SD	9 (11,3)	6 (10,3)	3 (13,6)	0,700 [§]
TAP_PR_Go_NoGo_Fehlreaktionen_-1,5SD	7 (8,8)	2 (3,4)	5 (22,7)	0,015*[§]
TAP_PR_Go_NoGo_Auslassungen_-1,5SD	14 (17,5)	10 (17,2)	4 (18,2)	1,000 [§]
Stroop_C_Wert_-1,5SD	7 (8,8)	5 (8,6)	2 (9,1)	1,000 [§]
Untertest_Tiere_PR_T2_-1,5SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/

Tabelle 10: Moderate kognitive Defizite, Auswertung der Einzeltests

Einzeltests, Ergebnisse mit moderater kognitiver Dysfunktion, -2SD (Gewebe/Ak-pos. vs. Kontrollgruppe)	Anzahl Defizite Gesamt kohorte (n=80) (%)	Anzahl Defizite Kontrollen [n=58] (%)	Anzahl Defizite Gewebe/ Ak-pos. [n=22] (%)	p-Wert Chi ² / FE
Verbales Gedächtnis				
VLMT_PR_Supraspanne_Dg1_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Dg5_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Dg6_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Summe_Dg1_bis_5_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Spaetabruf_nach_30min_Dg7_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
VLMT_PR_Rekognition_nach_30min_WF_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Visuell-räumliches Gedächtnis				
ROCF_PR_sofortiger_Abruf_-2SD	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
ROCF_PR_Spaetabruf_nach_30min_-2SD	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
Arbeitsgedächtnis				
Zahlennachsprechen_vorwaerts_PR_-2SD	5 (6,3)	5 (8,6)	0 (0)	0,315 [§]
Zahlennachsprechen_rueckwaerts_PR_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Fluide Intelligenz				
LPS_Untertest_3_T_Wert_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Aufmerksamkeit				
TAP_PR_tonische_Alertness_Median_-2SD	8 (10,0)	5 (8,6)	3 (13,6)	0,677 [§]
TAP_PR_phasische_Alertness_Median_-2SD	7 (8,8)	5 (8,6)	2 (9,1)	1,000 [§]
TAP_geteilte_Aufmerksamkeit_auditiv_-2SD	10 (12,5)	8 (13,8)	2 (9,1)	0,719 [§]
TAP_geteilte_Aufmerksamkeit_visuell_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_Fehlreaktionen_-2SD	10 (12,5)	6 (10,3)	4 (18,2)	0,450 [§]
TAP_PR_geteilte_Aufmerksamkeit_Auslassungen_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Exekutive Funktion				
TAP_PR_Go_NoGo_-2SD	5 (6,3)	5 (8,6)	0 (0)	0,315 [§]
TAP_PR_Go_NoGo_Fehlreaktionen_-2SD	7 (8,8)	2 (3,4)	5 (22,7)	0,015*[§]
TAP_PR_Go_NoGo_Auslassungen_-2SD	9 (11,3)	6 (10,3)	3 (13,6)	0,700 [§]
Stroop_C_Wert_-2SD	2 (2,5)	2 (3,4)	0 (0)	1,000 [§]
Untertest_Tiere_PR_T2_-2SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/

3.4 Subjektive kognitive Defizite

Von den in der Testkohorte befragten Personen gaben insgesamt 65 von 80 (81,3 %) eine im Vergleich zu der Zeit vor der Tumorerkrankung neu bemerkte kognitive Einschränkung an. Subjektiv betrafen kognitive Einschränkungen also deutlich mehr Patientinnen, als nach den ICCTF Kriterien in der kognitiven Testung objektivierbar war. Von den abgefragten Bereichen (Gedächtnis, Lernen und Konzentration) gab der Hauptteil der Patientinnen Einschränkungen in mehreren Domänen, ca. ein Drittel der Patientinnen sogar in allen drei Domänen an, siehe Abbildung 6.

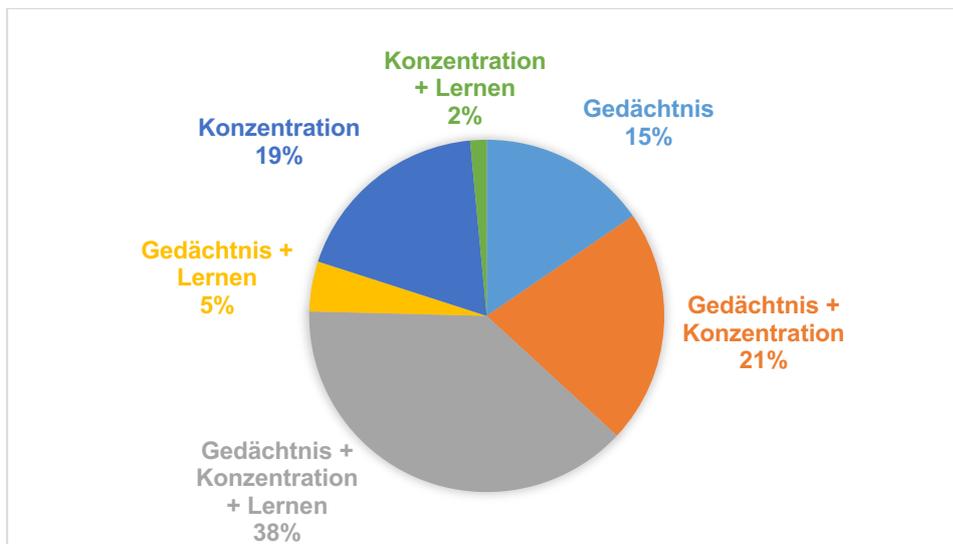


Abbildung 6: Domänen der subjektiven kognitiven Defizite der Gesamt-Kohorte in Prozent

Von den Gewebe/Ak-pos. Patientinnen gaben 72,7 % eine neu bemerkte kognitive Einschränkung an, von den negativen Kontrollen 84,5 %. Gewebe/Ak-pos. Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf subjektive kognitive Defizite nicht signifikant von der negativen Kontrollgruppe ($p = 0,229$).

Subjektive vs. objektive kognitive Defizite korrelierten in dieser Studie nicht miteinander ($p = 0,132$).

3.5 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung ergab für 39/80 Patientinnen (48,8 %) der Testkohorte einen auffälligen Untersuchungsbefund. Hiervon waren 11/22 der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen (50 %) sowie 28/58 Kontrollen (48,3 %) betroffen, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,890$).

Während sich die Hirnnerven bei dem Hauptteil der Patientinnen unauffällig zeigten, waren vor allem das motorische und sensorische System von Auffälligkeiten betroffen. Beispielsweise erwies sich der Reflexstatus bei 66,7 % der Patientinnen als auffällig, zudem lag bei 32,5 % der Patientinnen eine Pallhypästhesie vor. Bei 19 % der Patientinnen zeigte sich weiterhin ein auffälliger Seiltänzerengang. Kein Untersuchungsbefund zeigte signifikante Unterschiede zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und der negativen Kontrollgruppe.

Weiterhin zeigte keine der Patientinnen zu einem neurologischen paraneoplastischen Syndrom passende Auffälligkeiten.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Neurologischer Untersuchungsstatus der Testkohorte

Neurologische Untersuchung [n=80]	Gesamt [n=80] (%)	Kontrollen [n=58] (%)	Gewebe/ Ak-pos. [n=22] (%)	p-Wert Chi ² / FE
Neurologischer Untersuchungsstatus auffällig	39 (48,8)	28 (48,3)	11 (50,0)	0,890
Hirnnerven				
Einschränkung des Gesichtsfeldes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Pupillenreflex nicht intakt	1 (1,3)	1 (1,8)	0 (0)	1,000 [§]
Pupillen entrundet	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Pupillen anisokor	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
Konvergenzreaktion gestört	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Sakkadierte Blickfolge	2 (3,2)	2 (4,2)	0 (0)	1,000 [§]
Doppelbilder	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)	1,000 [§]
Augenmuskelparese	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)	1,000 [§]
Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
trigeminale Hypästhesie	2 (2,5)	2 (3,4)	0 (0)	1,000 [§]
Fazialisparese	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
Uni-/Bilaterale Hypakusis	10 (12,5)	9 (15,5)	1 (4,5)	0,270 [§]
Uvula nicht mittelständig	5 (6,3)	5 (8,6)	0 (0)	0,315 [§]
Zungenatrophie oder Abweichung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Motorisches System				
Absinken im Arm- oder Beinhalteversuch	2 (2,5)	2 (3,5)	0 (0)	1,000 [§]
Muskeltonus der Extremität(en) erhöht	1 (1,3)	0 (0)	1 (4,5)	0,278 [§]
Reflexstatus auffällig	52 (66,7)	38 (66,7)	14 (66,7)	1,000
Babinski Zeichen positiv	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/
Sensorisches System				
Pallhypästhesie	26 (32,5)	18 (31,0)	8 (36,4)	0,650
Hypästhesie der oberen/unteren Extremität(en)	14 (17,5)	12 (20,7)	2 (9,1)	0,328 [§]
Koordination und Gangbild				
Finger-Nase-Versuch dysmetrisch	1 (1,3)	1 (1,7)	0 (0)	1,000 [§]
Bradydiadochokinese	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (4,5)	0,477 [§]
Gangbild auffällig	9 (11,3)	6 (10,3)	3 (13,6)	0,700 [§]
Seiltänzerengang unsicher	15 (19,0)	11 (19,3)	4 (18,2)	1,000 [§]
Romberg positiv	3 (3,8)	3 (5,2)	0 (0)	0,557 [§]
Kleinhirnsyndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/

3.6 Weitere Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Kognition

Weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Kognition (körperlicher und psychischer Gesundheitszustand sowie Tumortherapien) wurden mittels Korrelationsanalyse nach Spearman für alle Patientinnen der Testkohorte ausgewertet (n = 80).

Die für diese Studie ausgewerteten Daten zu körperlicher und psychischer Gesundheit korrelierten nicht signifikant mit den objektiv erhobenen kognitiven Gesamt-Defiziten. Auch der Erhalt tumorspezifischer Therapien (insbesondere auch einer Chemotherapie) korrelierte nicht signifikant mit objektiven kognitiven Defiziten.

Hingegen korrelierten subjektive kognitive Defizite signifikant mit dem Fatigue Subscale Score (= Patientinnen mit Fatigue gaben häufiger an, unter subjektiven kognitiven Defiziten zu leiden). Eine relevante Korrelation zwischen den verschiedenen Tumortherapien und subjektiven kognitiven Defiziten lag nicht vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Auswertung weiterer Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung der nicht ausgeschlossenen Patientinnen mittels Korrelationsanalyse nach Spearman. Signifikante Werte wurden mittels * markiert.

Einflussfaktoren auf die Kognition [n=80]	Korrelationskoeffizient nach Spearman	p-Wert
Objektives kognitives Defizit		
Korrelation mit Gesundheitszustand		
BDI_FS_Summe	-0,021	0,852
Fatigue_Subscale_Score	-0,099	0,384
SF12_Score_körperliche Gesundheit	0,036	0,754
SF12_Score_psychische Gesundheit	-0,077	0,496
Karnofsky_Index	0,042	0,714
ECOG	-0,063	0,578
Korrelation mit Therapieregime		
Chemotherapie	-0,152	0,182
Radiatio	0,080	0,526
Chirurgie	-0,034	0,767
Antikörpertherapie	0,005	0,967
Hormontherapie	0,005	0,969
Subjektives kognitives Defizit		
Korrelation mit Gesundheitszustand		
BDI_FS_Summe	0,188	0,095
Fatigue_Subscale_Score	-0,221	0,048*
SF12_Score_körperliche Gesundheit	0,106	0,352
SF12_Score_psychische Gesundheit	-0,177	0,117
Karnofsky_Index	-0,089	0,430
ECOG	0,025	0,825
Korrelation mit Therapieregime		
Chemotherapie	0,087	0,446
Radiatio	-0,016	0,898
Chirurgie	-0,053	0,638
Antikörpertherapie	-0,002	0,986
Hormontherapie	-0,140	0,260

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Diese Studie zeigt eine Prävalenz von 15,2 % für neuronale Autoantikörper bei einer Stichprobe von 105 Brustkrebspatientinnen. Drei Viertel dieser Autoantikörper waren gegen ein extrazelluläres und ein Viertel gegen ein intrazelluläres bzw. intrazellulär-synaptisches Antigen gerichtet. Der Hauptteil der extrazellulären Antikörper richtete sich gegen den NMDA-Rezeptor (insgesamt 10,5 % der untersuchten Sera). Die Antikörpertiter befanden sich in einem niedrigen Bereich zwischen 1:10 und 1:100. Bei 8,6 % der Patientinnen zeigte sich zudem eine Gewebeanfärbung im indirekten Immunfluoreszenztest, ohne dass ein monospezifischer Antikörper identifiziert werden konnte.

81,3 % der Patientinnen gaben an, seit der Diagnose ihrer Krebserkrankung neue Einschränkungen des Gedächtnisses, der Lernfähigkeit und/oder der Konzentration bemerkt zu haben. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung zeigten ein objektivierbares kognitives Defizit bei insgesamt 57,7 % der Studienteilnehmerinnen. Subjektive und objektive kognitive Defizite korrelierten nicht miteinander.

Die neurologische Untersuchung ergab einen auffälligen Untersuchungsstatus für 48,8 % der Patientinnen, hauptsächlich waren dies Auffälligkeiten des Reflexstatus und/ oder der Pallästhesie; klassische paraneoplastische neurologische Syndrome wurden nicht gefunden.

Positive Gewebeanfärbungen und neuronale Antikörper gingen in dieser Studie mit einer Leistungsminderung in den Untertests des verbalen Gedächtnisses einher; eine Assoziation zu manifesten kognitiven Defiziten oder einem auffälligen neurologischen Untersuchungsstatus zeigte sich jedoch nicht.

4.2 Die Studienkohorte

Die in dieser Studie untersuchte Stichprobe von 105 Patientinnen befand sich zum Untersuchungszeitpunkt in verschiedenen UICC- sowie Therapiestadien und bildete somit das breite Spektrum an Brustkrebspatientinnen im klinischen Alltag ab. Ein Großteil der Patientinnen erhielt bereits vor Studienteilnahme das in der Einleitung beschriebene Therapieregime in Form von chirurgischer Therapie, Chemotherapie und Radiatio sowie antihormoneller bzw. Antikörpertherapie je nach Rezeptorstatus. Die Verteilung der für die Kognition potenziell relevanten Daten, insbesondere das Tumorstadium, der Erhalt

einer Chemotherapie, einer antihormonellen Therapie und des körperlichen sowie psychischen Gesundheitszustandes unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den einzelnen untersuchten Testgruppen, sodass von einer Vergleichbarkeit dieser ausgegangen werden kann. Weiterhin wurden Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und die Kontrollgruppe in Bezug auf das Alter einander angepasst, um die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erhöhen.

Alle Patientinnen meldeten sich aus eigener Initiative für die Studie, weshalb von einer guten Motivation zur Studienteilnahme ausgegangen werden kann. Gleichzeitig kann diese selbstmotivierte Teilnahme auch mit zur hohen Anzahl der subjektiv angegebenen kognitiven Defizite beigetragen haben, im Sinne eines Selektionsbias.

Der Umfang der Stichprobe ist vergleichbar mit ähnlich aufgebauten Studien, die weitere Ursachen für Tumor-assoziierte kognitive Defizite bei Brustkrebspatientinnen untersuchten [32,80,81].

4.3 Der Antikörperstatus

4.3.1 Die Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor

Bei 10,5 % der Patientinnen (= 69 % der antikörperpositiven Patientinnen) waren die Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor gerichtet, mit einer vergleichbaren Verteilung zwischen den Subklassen IgM (5,7 %) und IgA (3,8 %). Eine Patientin war zudem positiv für beide Subklassen (1 %). Keine Patientin zeigte sich seropositiv für die Subklasse IgG. NMDA-Rezeptoren sind eine Untergruppe der ionotropen Glutamaterezeptoren und spielen durch ihre Funktion der spannungs- und ligandenabhängig gesteuerten exzitatorischen Neurotransmission eine zentrale Rolle in der synaptischen Plastizität des ZNS inklusive Lern- und Gedächtnisprozessen [82].

Die Seroprävalenz der NMDA-R-Antikörper wurde bereits für verschiedenste Patientengruppen untersucht. Beispielsweise ergab sich eine Prävalenz von 13 % bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen, bei akuten Aufnahmen in die Psychiatrie (ohne bereits gestellte Diagnose) zeigte sich eine Prävalenz von 7,6 %, für eine Stichprobe von Patienten mit Herpes-Simplex Enzephalitis waren es sogar 56% Seropositivität und für eine Stichprobe von Parkinson-Patienten 13,3 % [47,48,83,84].

Eine Studie von Finke et. al. zeigte eine Seroprävalenz von 16,7 % für NMDA-R-Antikörper bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen und eine Studie von Bartels et.al. eine Prävalenz von 15,9% bei Patienten mit malignem Melanom [43,44]. Die

hier durchgeführte Studie zeigte für Brustkrebspatientinnen also geringfügig niedrigere, aber durchaus mit anderen Tumorerkrankungen vergleichbare Seroprävalenzen des NMDA-R-Antikörpers.

Für gesunde Personen wurden weiterhin verschiedene NMDA-R- Antikörperprävalenzen, je nach Studie schwankend zwischen 1,1 % und 10,8 %, ermittelt [47,85]. Das Auftreten der NMDA-Rezeptor-Antikörper ist also durchaus nicht als spezifisch für Tumorerkrankungen zu sehen. Vielmehr treten sie auch im Rahmen weiterer neurologischer Erkrankungen sowie bei gesunden Probanden/innen auf. Initial wurden sie bei Patientinnen mit Autoimmunenzephalitiden und zu Grunde liegenden Ovarialteratomen beschrieben [52].

Zudem wurde ein altersabhängiger Anstieg der Prävalenz der NMDA-Rezeptor-Antikörper beobachtet (ca. 10 % Prävalenz bei 40 jährigen Personen vs. 20 % bei 80 jährigen Personen) [86]. Das Durchschnittsalter dieser Stichprobe lag bei 53,4 Jahren und die Antikörperprävalenz entsprach dieser Einordnung.

Die pathogene Rolle der einzelnen Antikörper-Subklassen IgM, IgA und IgG wird derzeit kontrovers diskutiert. Eine Arbeit von Hara et. al. zeigte eine Internalisierung des NMDA-Rezeptors in vitro nur konsistent für die IgG-Subklasse, wohingegen es durch die Subklassen IgM und IgA nur inkonsistent zu einer Interaktion mit dem Rezeptor kam und die Anzahl der Rezeptoren nicht verringert wurde. Diese Arbeit postuliert eine isotypenspezifische Pathogenität für IgG. [53]

Hingegen zeigte eine weitere experimentelle Studie von Castillo-Gomez et. al. eine Rezeptorinternalisation in vitro nach Zugabe aller NMDA-Rezeptor-Subklassen und plädiert für die potenziell pathogene Rolle von IgM, IgA und IgG [54]. Bei NMDA-Rezeptor positiven Patienten/innen mit Herpes Simplex Enzephalitis wurde ebenfalls eine Veränderung der Rezeptordichte in vitro durch alle drei Antikörper-Subklassen gezeigt [87]. Eine weitere Studie von Westman et. al. untersuchte die Prävalenz von NMDA-Rezeptor-Subklassen und ihre Assoziation zu kognitiven Defiziten bei Patienten mit Herpes-Simplex Enzephalitis. Die Antikörperprävalenz lag bei diesen Patienten sogar bei 56 %, mit ähnlicher Verteilung der einzelnen Subklassen (IgG 25 %, IgA 27 %, IgM 29 %). In dieser Studie war jedoch nur IgG assoziiert mit einer verzögerten kognitiven Erholung. [48] Die hohe neuronale Antikörperprävalenz bei Herpes-Simplex-Enzephalitiden lässt eine virus-getriggerte Autoimmunreaktion vermuten. Dafür spricht eine weitere Studie, in der sich bei 5 Patienten mit initial vermutetem „Rückfall“ einer

Herpes-Simplex-Enzephalitis eine NMDA-R-Antikörper Positivität ca. 1-4 Wochen nach den initialen Symptomen einstellte [88].

In einer Arbeit von Prüss et al. kam es zu einer Verminderung des NMDA-Rezeptors in vitro durch IgA Antikörper. Die Teilnehmer dieser Studie zeigten klinisch eine bis dahin nicht erklärte, progressive kognitive Dysfunktion. Beim Indexpatienten (mit sehr hohem Antikörpertiter im Serum) kam es nach Plasmapherese zu einer deutlichen Reduktion des Antikörper-Titers sowie zu einer Stabilisierung der klinischen Symptomatik. Auch diese Ergebnisse sprechen also für eine klinische relevante Pathogenität der IgA-Subklasse. [89]

Weiterhin konnte bei einer Untersuchung von Demenzpatienten eine relevante Prävalenz von NMDA-Rezeptoren der Subklassen IgM (9,5 %) und IgA (4,9 %) nachgewiesen werden. Die Autoren dieser Studie diskutieren, dass die jeweiligen Antikörpersubklassen durch unterschiedliche Pathomechanismen (divergierende Bindungsaffinität sowie die Bindung an andere Epitope) vermutlich an verschiedenen Krankheitsbildern beteiligt sind (IgG assoziierte Enzephalitis vs. langsamer progrediente IgA/M assoziierte kognitive Dysfunktion). [90]

In einer Studie von Dalmau et. al. wurden 100 Patienten/innen mit einer Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis klinisch und laborchemisch untersucht, alle Patientinnen wiesen zum initialen Untersuchungszeitpunkt einen Antikörper Titer (IgG) von mindestens 1:4000 im Serum auf (sowie teilweise deutlich höhere Titer im Liquor). Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten/ innen wiesen psychiatrische Symptome und Gedächtnisprobleme auf, zudem bestand ein Symptomkomplex aus epileptischen Anfällen, Vigilanzminderung, Dyskinesien und Störungen des vegetativen Nervensystems. Eine Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten/innen war mit einem Abfall des Antikörper-Titers assoziiert. [91]

Eine weitere Studie mit NMDA-Rezeptor-Antikörper positiven vs. negativen Schlaganfallpatienten zeigte keinen Gruppenunterschied in Bezug auf das funktionelle Ergebnis nach einem Jahr. Wie in der hier durchgeführten Studie waren die Patienten nur positiv für Antikörper der Subklassen IgM und IgA, nicht jedoch für IgG. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings ein höherer Antikörpertiter (1:320 – 1:1000) assoziiert mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis. [83] Eine vom NMDA-R-Antikörper Titer abhängige Verschlechterung der kognitiven Leistung bei Melanompatienten zeigte ebenfalls die bereits erwähnte Studie von Bartels et. al. Auch wenn sich diese Ergebnisse auf sehr geringe Fallzahlen stützten, war ein Titer-

abhängiger Anstieg der Defizite schon bei vergleichsweise niedrigen Titern zu verzeichnen (28,6 % der NMDA-R-Antikörper positiven Patienten hatten ein kognitives Defizit bei einem Titer von 1:10 (n = 2 von 7), bei einem Titer von 1:100 waren es 100 % der Patienten (n = 2)). [44]

Höhere Antikörpertiter zeigten sich ebenfalls bei von der Enzephalitis schwerer betroffenen Patienten/innen oder Patientinnen mit Ovarialteratomen [92].

In dieser Studie befanden sich die Antikörpertiter in einem niedrigen Bereich zwischen 1:10 und maximal 1:100, sodass die Patientinnen in der hier durchgeführten Studie nicht von höhergradigen neuropsychologischen oder körperlichen neurologischen Auswirkungen der Antikörper betroffen waren, auch wenn subtile Effekte auf die Tests des verbalen Gedächtnisses bereits vorhanden gewesen sind.

Ergänzend suggeriert die aktuelle Studienlage eine Abhängigkeit der NMDA-Rezeptor-Antikörper bedingten Pathogenität von der Funktion der Blut-Hirn-Schranke (BHS) [43,47]. Normalerweise können Antikörper aus dem Serum bei intakter BHS nur in sehr begrenztem Maß (von ca. 0,1 %) in das ZNS gelangen [93,94]. Durch (nicht immer bekannte) Trigger, wie zum Beispiel Infekte oder eine genetische Prädisposition, kann es jedoch auch zu einer Einwanderung von B-Lymphozyten in das ZNS kommen, was eine intrathekale Immunglobulinsynthese zur Folge haben kann [95].

Weder über die Funktion der BHS noch über den Antikörperstatus im Liquor lagen in dieser Studie Informationen vor. Der Antikörper-Liquorstatus ist im Rahmen von Enzephalitiden sensitiver für die Erkrankung als der Serumstatus (100 % der NMDA-Enzephalitis Patientinnen hatten in einer retrospektiven Studie NMDA-Rezeptor-Antikörper im Liquor, jedoch nur 85,6 % im Serum) [92]. Andererseits ist eine Liquorpunktion ein deutlich invasiveres Verfahren als eine Blutentnahme, weshalb sich diese Studie auf die Serumanalyse der Antikörper beschränkte.

4.3.2 Weitere neuronale Antikörper

Neben den NMDA-Rezeptor-Antikörpern zeigte sich als einzig weiterer extrazellulärer Antikörper Anti-CASPR2 (Contactin-assoziiertes Protein 2) bei einer Patientin. CASPR2 ist ein Zelladhäsionsprotein an den ranvierschen Schnürringen von Neuronen des ZNS und PNS. Es ist wichtig für die Komplexbildung spannungsgesteuerter Kaliumkanäle und damit für die Erregungsübertragung von Nervenzellen. [96] Patienten/innen mit diesem Antikörper können ein breites Spektrum an neurologischen Symptomen entwickeln, einschließlich einer limbischen Enzephalitis, einer Kleinhirnsymptomatik, einer

Hyperexzitabilität des peripheren Nervensystems (auch Neuromyotonie), Insomnie und einer autonomen Dysregulation [97]. Die Patientin in dieser Studie zeigte eine Gleichgewichtsstörung im Seiltänzerengang sowie Symptome einer Polyneuropathie.

Antikörper gegen intrazelluläre Antigene fanden sich bei einem geringen Anteil der Patientinnen (3.8 %), vergleichbar mit einer Prävalenz von 5,9 % bei Tumorpatienten in einer Studie von Finke et. al. [43]. Sie waren bei zwei Patientinnen gegen Amphiphysin gerichtet. Amphiphysin ist ein präsynaptisches Protein, das eine wichtige Funktion bei der Endozytose und dem Recycling von Vesikeln übernimmt [97]. Anti-Amphiphysin ist ein intrazellulär-synaptischer Antikörper und assoziiert mit dem Stiff-Person-Syndrom, eines der häufigsten paraneoplastischen neurologischen Syndrome bei Patientinnen mit Mammakarzinom [97]. Für beide Patientinnen mit diesem Antikörper wurde der neurologische Untersuchungsbefund allerdings als unauffällig bewertet, d.h. es lag kein erhöhter Muskeltonus vor.

Autoantikörper gegen Homer3 sind am häufigsten im Zusammenhang mit einem Kleinhirnsyndrom beschrieben [98], ein solches lag bei der einzigen Patientin mit diesem Antikörper jedoch nicht vor. Ein gehäufter Zusammenhang zum Mammakarzinom oder Tumoren generell ist bis jetzt nicht bekannt [56]. Homer3 wird besonders stark in den Purkinjezellen des Kleinhirns exprimiert und bildet Komplexe mit metabotropen Glutamatrezeptoren (mGlu1) und Inositol-Triphosphat-Rezeptoren 1,4,5 (ITPR). Diese Komplexe regulieren die postsynaptische Kalziumausschüttung nach Stimulation des mGlu-Rezeptors. [49]

Bei einer Patientin lag mit Anti-ITPR-1 ein Antikörper gegen einen weiteren Teil dieses Komplexes vor. Anti-ITPR-1 ist im Zusammenhang mit Adenokarzinomen und dem Multiplen Myelom beschrieben. Mögliche assoziierte Syndrome sind das Kleinhirnsyndrom und die periphere Neuropathie. [99] Die anti-ITPR-1 positive Patientin in dieser Studie zeigte allerdings keine Symptome dieser Art.

4.3.3 Bedeutung der Gewebeanfärbungen im indirekten Immunfluoreszenztest

Eine positive Gewebeanfärbung im indirekten Immunfluoreszenztest ohne Identifikation des genauen ursächlichen Antikörpers durch die transfizierten HEK293-Zellen oder Linienblots zeigte sich bei einem relevanten Anteil von 8,6% der Patientinnen. Dies spricht für das Vorkommen von bis jetzt noch nicht identifizierten neuronalen Antikörpern, daher wurden diese Patientinnen ebenfalls der Testkohorte zugeordnet.

Zeigt ein Patient/ eine Patientin neurologische Symptome und eine Gewebeanfärbung, ohne dass mittels monospezifischer Verfahren ein neuronaler Antikörper detektiert werden kann, ist es möglich, diese neuen Antikörper mit Hilfe aufwendiger Verfahren (Immunopräzipitation und Massenspektrometrie) zu identifizieren [100]. Diese Verfahren waren jedoch nicht Teil dieses Studiendesigns. Die klinische Relevanz einer isoliert positiven Gewebeanfärbung bleibt unklar, in der aktuellen Studie zeigte keine der Patientinnen mit isoliert positiver Gewebeanfärbung suspektes neurologische Symptome im klinischen Untersuchungsbefund.

4.3.4 Die Methodik der Antikörpertestung

Die hier angewandte Methodik zum monospezifischen Antikörpernachweis im Serum mittels Zell-basierter Assays ist inzwischen ein Standardverfahren in der neuronalen Antikörperdiagnostik [51,59,60]. Vor allem bei niedrigen Antikörpertitern können durch Artefakte jedoch falsch positive Ergebnisse entstehen [51,95], was auch für die Ergebnisse dieser Studie nicht auszuschließen ist. Im klinischen Alltag kann es bei Patienten/innen mit niedrig-titrig positiven Antikörpern im Serum und neurologischer Symptomatik daher sinnvoll sein, auch den Liquorstatus zu erheben, um die Sensitivität und Spezifität des Testergebnisses zu erhöhen [51,95].

Weiterhin wurden die Antikörper für diese Studie unabhängig vom Titer als positiv oder negativ bewertet, also rein qualitativ. Offiziell existieren für die verschiedenen Antikörper jedoch *Cut-off* Werte des jeweiligen Analyse-Labors bezüglich der Titer, ab denen ein Antikörper als positiv bewertet wird (semi-quantitativ).

Der hier ebenfalls erfolgte Antikörpernachweis mittels Gewebe-basierter Assays ist sehr sensitiv für die Antikörper, jedoch nicht spezifisch. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass neue, bislang nicht identifizierte Antikörper miterfasst werden, was bei Zell-basierten Assays und Linienblots nicht der Fall ist. [60]

4.3.5 Fazit zur Bedeutung des Antikörperstatus

Zusammenfassend fanden sich bei den Brustkrebspatientinnen in dieser Studie hauptsächlich NMDA-R-Antikörper - ein positiver Gewebe/Ak-Status war trotz des niedrigen Titers bereits mit einer verminderten Leistung in den Testergebnissen des verbalen Gedächtnisses assoziiert; höhergradige kognitive Defizite oder Auffälligkeiten im neurologischen Untersuchungsstatus wurden bei den Gewebe/Ak-pos. Patientinnen

im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht vermehrt gefunden; dies erscheint plausibel im Kontext der oben zitierten Studien, sofern die Art der hier vorliegenden Antikörper - hauptsächlich NMDA-R-Antikörper der Subklassen IgA und IgM mit langsam progredienten Effekten - und der niedrige Antikörpertiter betrachtet werden.

Es existiert die These, dass die Bildung neuronaler Autoantikörper an sich ein physiologischer Prozess ist: B-Zellen, die zufällig Antikörper gegen Autoantigene produzieren, werden normalerweise zwar im Zuge ihrer Reifung selektiert, dieser Prozess könnte jedoch durch die Nicht-Erreichbarkeit neuronaler Antigene im Zuge der Blut-Hirn-Schranke nur eingeschränkt funktionieren [101]. Diese „physiologische Autoimmunität“ würde auch die Produktion neuronaler Antikörper bei gesunden Probanden/innen und Patienten/innen mit verschiedensten neuropsychiatrischen Erkrankungen mit vergleichbaren Antikörper-Prävalenzen erklären [102,103]. Entscheidend für eine pathologische Wirkung der neuronalen Antikörper ist nach dieser These eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke [43,47,101,103].

Unter bestimmten Voraussetzungen (bei einer zu hohen Glutamat-Ausschüttung im Gehirn) könnten NMDA-Rezeptor-Antikörper sogar eine protektive Wirkung besitzen: im Tierversuch wurde gezeigt, dass eine Impfung mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern im Epilepsie- und Schlaganfall-Modell eine antiepileptische sowie neuroprotektive Wirkung besaß [104]. Interessanterweise konnten diese Ergebnisse von einer klinischen Studie mit Schlaganfallpatienten bestätigt werden: bei NMDA-R-Antikörper positiven Patienten mit zuvor intakter BHS war die durch den ischämischen Schlaganfall entstandene Läsion signifikant geringer als bei Antikörper negativen Patienten. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit ApoE4 (Apolipoprotein E4) Mutation, also chronisch durchlässiger BHS und positivem Antikörperstatus eine signifikante Vergrößerung der Läsionsgröße im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe. [86]

Risikofaktoren für eine klinisch bedeutsame Affektion der Kognition durch neuronale Antikörper, insbesondere NMDA-R-Antikörper, scheinen nach aktueller Studienlage vor allem ein hoher Antikörpertiter, eine gestörte Blut-Hirn-Schranke und der Subtyp IgG zu sein [43,47,53,86,92,101–103].

4.4 Die neuropsychologischen Testergebnisse

4.4.1 Aussage der neuropsychologischen Ergebnisse

Nach ICCTF-Kriterien bestand trotz der eigentlich hohen kognitiven Reserve ein kognitives Gesamt-Defizit für 57,7 % der Patientinnen. Hierbei unterschied sich der Anteil der Gewebe/Ak-pos. Patientinnen mit kognitiven Defiziten nicht signifikant von der Kontrollgruppe (Gewebe/Ak-pos. 59,1 %, Kontrollen 56,9 %, $p = 0,859$). Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu anderen Studien eher im oberen Bereich einzuordnen: Ein Review von Ahles et. al. beschrieb für Tumorpatienten nach Chemotherapie eine Prävalenz an kognitiven Defiziten zwischen 17-75% in verschiedenen Querschnittsstudien sowie eine Prävalenz von 15-61% nach Tumorthherapie in longitudinalen Studien [105].

Während Defizite des verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisses sowie der fluiden Intelligenz in dieser Studie nur vereinzelt auftraten bzw. überhaupt nicht vorhanden waren, waren die drei am häufigsten von Defiziten betroffenen Domänen das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie die exekutive Funktion. Auch in der Literatur finden sich insbesondere in den Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Arbeitsgedächtnis und Konzentration bei Tumorpatienten/innen häufig Defizite [6,7,105]. Die Domäne Aufmerksamkeit umfasst die Fähigkeit einer Person, aus ihrer Umwelt die für sie aktuell wichtigen Informationen zu selektieren. Diese Funktion wird dem präfrontalen Kortex zugeschrieben [106]. Neben kortikalen Arealen benötigt man für die exekutive Funktion auch subkortikale Areale wie die Basalganglien zur Ausführung einer zuvor geplanten Handlung. Für beide Domänen spielen Glutamat und sein korrespondierender Rezeptor, der NMDA-Rezeptor, eine essenzielle Rolle in der Signalübertragung. In Tierversuchen war die Administration von NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie Ketamin mit deutlichen Defiziten von Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion assoziiert. [107] Auch wenn das Vorhandensein von NMDA-Rezeptor-Antikörpern eine interessante Erklärung für Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktion darstellen könnte, so zeigte sich zwischen Antikörper-positiven Patientinnen und negativer Kontrollgruppe in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Defizite. In Tierversuchen wurde nach Administration von Cisplatin, einem Chemotherapeutikum, eine relevante Veränderung der synaptischen Integrität des präfrontalen Kortex festgestellt, die assoziiert mit Defiziten der Aufmerksamkeit war [108]. Die kontroverse Diskussion über den Einfluss einer

Chemotherapie auf die Kognition wurde bereits ausführlich in der Einleitung besprochen (Kapitel 1.2.2). Durchaus nicht in allen Studien waren Chemotherapeutika mit einer kognitiven Dysfunktion assoziiert [29,32,80]. Auch in der hier durchgeführten Studie korrelierte der Erhalt einer Chemotherapie nicht signifikant mit den kognitiven Gesamt-Defiziten. Letztendlich ist die Affektion von Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion bei Tumorpatienten noch nicht hinreichend verstanden.

Die Auswertung von Einzeltests und z-Transformation zeigte insgesamt geringe Abweichungen der Testergebnisse zwischen Gewebe/Ak-pos. Gruppe und Kontrollgruppe.

Die deutlichste negative Abweichung von den Testergebnissen der Kontrollgruppe zeigte die Gewebe/Ak-pos. Gruppe in den Untertests zum verbalen Gedächtnis. Für die Gedächtniskonsolidierung im Hippokampus spielen NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle [109], sodass hier vor allem ein Effekt der NMDA-Rezeptor-Antikörper ursächlich sein kann. Dieses Ergebnis ist konsistent mit bereits veröffentlichten Studien mit Tumorpatienten/innen anderer Tumorentitäten (Lungenkarzinom, Melanom), bei welchen ebenfalls eine Antikörper-assoziierte Verschlechterung der Gedächtnisfunktion bei vergleichbar niedrigen Titern gezeigt wurde [44,110].

Psychologische Faktoren (Fatigue, milde Depressionen, psychische Gesundheit) korrelierten in dieser Studie nicht signifikant mit objektiven kognitiven Defiziten. Im Gegensatz hierzu fand eine Studie von Gullett et. al. Fatigue und objektive kognitive Leistung in einer Longitudinalstudie mit Brustkrebspatientinnen signifikant miteinander assoziiert [111]. Die Studie untersuchte kognitive Defizite und Fatigue jeweils vor, während und nach Chemotherapie. Während die Fatigue erst assoziiert zur Chemotherapie auftrat, waren kognitive Defizite bereits vor Beginn der Chemotherapie vorhanden. Die Autoren postulieren daher zwar einen Zusammenhang zwischen Fatigue und kognitiven Defiziten, jedoch einen unterschiedlichen Ursprung beider Symptome. [111] Eine Studie von Biglia et. al. hingegen fand nur subjektive kognitive Defizite mit psychologischen Faktoren assoziiert (Angst und Depressionen), wohingegen diese Faktoren keinen Einfluss auf die objektive kognitive Leistung zeigten, was mit den Ergebnissen der hier erhobenen Befunde übereinstimmt [112]. Ein Review von Yang und Hendrix zeigte insgesamt gemischte Ergebnisse in Bezug auf psychologische Faktoren und objektive kognitive Leistung in verschiedenen Longitudinal- und Querschnittsstudien [113]. Auch wenn diese Faktoren einen modulierenden Faktor für die kognitive Leistung

darstellen könnten, scheinen sie jedoch keine Hauptursache für Tumor-assoziierte kognitive Defizite zu sein.

Weiterhin korrelierten auch der Erhalt einer Antikörpertherapie und einer Antihormontherapie nicht mit den objektiven kognitiven Defiziten, wobei Dauer der Gabe der einzelnen Substanzen, Therapiezeitpunkt sowie Dosierungen jedoch nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist daher sehr limitiert. Die differenzierte Untersuchung des Einflusses dieser Faktoren auf die kognitive Leistung erfolgte jedoch bereits in weiteren Studien (siehe auch Einleitung, Punkt 1.2.2) und war nicht Hauptfokus dieser Arbeit.

4.4.2 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der verwendeten Methodik

Die kognitive Funktion wurde mittels einer arbeitsgruppenintern zusammengestellten, ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht.

Derzeit existiert kein „Goldstandard“ für eine neuropsychologische Testbatterie, was die Vergleichbarkeit von Studien mit neuropsychologischen Untersuchungen erheblich erschwert [114]. Die in dieser Studie genutzten Tests decken jedoch die von der ICCTF (International Cognition and Cancer Task Force) empfohlenen zu testenden Kognitionsdomänen (Lernen, Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktion) ab [79]. Im Einzelnen untersucht wurden in dieser Studie die kognitiven Domänen: verbales Gedächtnis, visuell-räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, fluide Intelligenz, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion.

Die Patientinnen verfügten über eine hohe durchschnittliche Bildungszeit von 15-16 Jahren und hatten einen hohen durchschnittlichen IQ-Wert von 119, orientierend abgeleitet aus dem MWT-A. Patientinnen mit moderaten-schweren Depressionen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der ECOG lag zwischen 0 und 1, was gegen eine starke körperliche Beeinträchtigung sprach. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Studienteilnehmerinnen für eine Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit geeignet waren. Die Auswertung der Testergebnisse folgte den Empfehlungen der ICCTF zur Auswertung neuropsychologischer Tests [79].

Mit steigendem Umfang der neuropsychologischen Testbatterie erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, zufällig ein abnormales Testergebnis zu erzielen [115]. Ingraham und Aiken entwickelten daher 1996 ein Modell, mit dem die a priori Wahrscheinlichkeit, ein kognitives Defizit zu erhalten, je nach Kriterien für ein kognitives Defizit und Testanzahl errechnet werden kann. Das Modell nimmt eine Normalverteilung der Daten sowie eine

Unabhängigkeit der Tests voneinander an, sodass es im Fall der hier genutzten Testbatterie nicht praktisch anwendbar ist. Dennoch zeigt es auf, dass die Länge der Testbatterie sowie die genutzten Kriterien für ein kognitives Defizit bei der Auswertung der Ergebnisse mitberücksichtigt werden sollte. Eine Erhöhung der Testanzahl und eine Verringerung der *Cut-off* Kriterien für ein kognitives Defizit erhöht die Sensitivität der Testbatterie, verringert jedoch ihre Spezifität und umgekehrt. Auch die ICCTF empfiehlt daher eine Betrachtung des Modells bei der Auswahl der Testbatterie. [79] Für die hier durchgeführte Studie sollte die Testbatterie in der Lage sein, auch subtile Effekte der Antikörper aufzuzeigen, daher wurde sie sehr umfangreich und damit sensitiv angelegt. Weiterhin wurden die Gewebe/Ak-pos. Patientinnen gegen eine ebenfalls an Brustkrebs erkrankte Kontrollgruppe getestet. Eine gesunde Probandinnengruppe entsprechender demografischer Daten war nicht Teil dieser Studie. Anhand der für jeden Einzeltest ermittelten altersgenormten Prozentwerte bzw. C- und T-Werte konnte jedoch eine Einschätzung der durchschnittlichen Testergebnisse dieser Stichprobe im Verhältnis zur altersnormierten Kontrollgruppe des jeweiligen Einzeltests vorgenommen werden. Unterdurchschnittliche Testergebnisse wurden in Tests der TAP zur Aufmerksamkeit und exekutiven Funktion erreicht, während die Ergebnisse des verbalen, visuell-räumlichen und Arbeitsgedächtnisses sowie der fluiden Intelligenz die Durchschnittswerte eher überstiegen. Dies spiegelte sich auch in den Test- und Domänendefiziten wider. Eine Studie von Clapp et. al. untersuchte den Einfluss verschiedener Referenzgruppen (1. ebenfalls an Brustkrebs erkrankte Kontrollen, 2. veröffentlichte normative Daten der Tests, 3. gesunde Kontrollen) auf die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse bei Brustkrebspatientinnen und fand keine signifikant unterschiedlichen Assoziationen der kognitiven Defizite zwischen getesteter Patientengruppe und jeweils genutzter Kontrollgruppe, es erwiesen sich also alle Kontrollgruppen als geeignet zum Vergleich [116]. Dementsprechend kann also von einer Eignung der hier genutzten Referenzgruppe ausgegangen werden.

Das Design dieser Studie ließ weiterhin keine Aussage zum Beginn der Defizite zu (prä-/post-Diagnosestellung, prä-/posttherapeutisch). Für zukünftige Studien wären ein einheitlicher Testzeitpunkt und ein longitudinaler Vergleich wünschenswert.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass messbare Defizite der neuropsychologischen Untersuchung nicht mit alltagsrelevanten Schwierigkeiten gleichzusetzen sind. Jedoch zeigen Studien mit überlebenden Brustkrebspatientinnen nach deren Rückkehr zur Arbeit, dass sich von den Patientinnen wahrgenommene kognitive Defizite durchaus

auch in einer verminderten Arbeitsleistung (zum Beispiel in der Gedächtnisleistung und der exekutiven Funktion) widerspiegeln [117]. Im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe werden von überlebenden Brustkrebspatientinnen zudem deutlich häufiger kognitive Probleme auf der Arbeit angegeben [117,118]. Auch wenn es nicht trivial ist, alltagsrelevante kognitive Defizite zu messen, so zeigen diese Studien doch Hinweise für eine alltagsrelevante kognitive Dysfunktion bei einem Teil der überlebenden Tumorpatienten/innen.

4.4.3 Fazit über die neuropsychologischen Testergebnisse

Zusammenfassend war bei den Antikörper-positiven Brustkrebspatientinnen dieser Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe eine isolierte Leistungsminderung in den Untertests des verbalen Gedächtnisses nachweisbar. Dies suggeriert einen Effekt neuronaler Antikörper auf die Gedächtniskonsolidierung schon bei niedrigen Titern. Am stärksten von kognitiven Defiziten betroffen waren (Antikörper-unabhängig) die Kognitions-Domänen Aufmerksamkeit und exekutive Funktion. Insgesamt erscheint eine multifaktorielle Genese der kognitiven Dysfunktion bei Tumorpatienten/innen wahrscheinlich.

4.5 Die neurologischen Untersuchungsergebnisse

Der neurologische Untersuchungsstatus wurde für ca. die Hälfte der Patientinnen (48,8 %) als auffällig gewertet, ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,890$) zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen (50,0 %) und ihrer Kontrollgruppe (48,3 %).

Die häufigsten Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung betrafen das sensorische System im Sinne einer Hypästhesie (17,5 %) oder Pallhypästhesie (32,5 %). Zudem zeigte sich bei der Mehrheit der Patientinnen (66,7 %) ein auffälliger Reflexstatus. Ein weiterer häufiger Befund war eine Gangstörung bzw. ein erschwert oder nicht durchführbarer Seiltänzerengang (19,0 %).

Die Kombination aus Hypästhesie, Pallhypästhesie, abgeschwächten Reflexen und Gangataxie ist vereinbar mit einem polyneuropathischen Syndrom. Eine Polyneuropathie tritt im Rahmen von Tumorerkrankungen häufig als Nebenwirkung einer Taxan-basierten Chemotherapie auf (je nach Alter und Dosis ca. bei ca. 20-36 % der Patientinnen), die unter bestimmten Voraussetzungen als Erstlinientherapie des Mammakarzinoms eingesetzt wird [119]. Ein Großteil der Patientinnen (73,3 %) hatte zum

Untersuchungszeitpunkt bereits eine Chemotherapie erhalten. Eine Polyneuropathie kann auch paraneoplastisch bedingt sein [120], allerdings unterschieden sich die zu einer Polyneuropathie passenden Auffälligkeiten nicht signifikant zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen und ihrer Kontrollgruppe. In einer Studie von Tschernatsch et. al. war nur bei der Hälfte aller untersuchten Patienten mit einer Polyneuropathie mutmaßlich paraneoplastischen Ursprungs ein neuronaler Antikörper nachweisbar [121]. Am häufigsten assoziiert mit einer paraneoplastischen Neuropathie waren Hu-Antikörper, für die in dieser Studie keine Patientin positiv war. Interessanter Weise war ein Teil der Patienten in der Studie von Tschernatsch et. al., die keine neuronalen Autoantikörper aufwiesen, jedoch positiv für anti-nukleäre Antikörper (ANA). ANA waren besonders mit Brustkrebs assoziiert. Diese Antikörper gehörten jedoch nicht zum Spektrum der hier bestimmten Antikörper. [121] Die Assoziation paraneoplastischer Neuropathien zu Hu-Antikörpern ist in weiteren Studien bestätigt [120]. Zusammen mit Anti-CV2 und seronegativen Befunden stellen sie den Hauptanteil der Antikörperbefunde bei paraneoplastischen Neuropathien dar [120].

In Summe wäre eine paraneoplastische Genese der polyneuropathischen Symptome bei einzelnen Patientinnen trotz Seronegativität für neuronale Antikörper durchaus möglich. Außer den mit einer Polyneuropathie assoziierten Symptomen zeigte keine Patientin Befunde für ein Mammakarzinom assoziiertes paraneoplastisches Syndrom (Kleinhirndegeneration, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Stiff-Person-Syndrom, Enzephalomyelitiden, paraneoplastische Retinopathie [16]).

4.6 Die subjektiven kognitiven Defizite

Der Anteil der Patientinnen mit subjektiven kognitiven Defiziten war in dieser Studie mit 81,3 % sehr hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen Gewebe/Ak-pos. Patientinnen (72,7 %) und der negativen Kontrollgruppe (84,5 %, $p = 0,229$). In der Literatur ist eine hohe Varianz von 21-90 % an subjektiven kognitiven Defiziten bei Brustkrebspatientinnen beschrieben [22]. Problematisch hierbei ist ein fehlender Goldstandard zur Erhebung subjektiver kognitiver Defizite, sodass diese mittels Interviews oder unterschiedlichen Fragebögen erhoben werden. Dies erschwert eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Studien. In dieser Studie wurden subjektive kognitive Defizite nur durch ein kurzes Interview mit Beispielfragen zu Gedächtnis, Lernen und Konzentration im alltäglichen Leben abgefragt, angelehnt an den MAC-S Fragebogen [62]. Mit 38 % gab ein großer Anteil an

Patientinnen neu bemerkte Einschränkungen in allen drei Kognitionsbereichen an. Wie auch in vorherigen Studien zu diesem Thema korrelierten subjektive kognitive Defizite nicht mit objektiven kognitiven Defiziten [23]. Ebenfalls konsistent zu vorherigen Studien war die signifikante Korrelation von subjektiven kognitiven Defiziten mit psychischen Faktoren (Fatigue) [25].

4.7 Therapieansätze für Tumor-assoziierte kognitive Defizite

Die Evidenzlage für Therapieansätze der Tumor-assoziierten kognitiven Defizite ist bislang gering.

Aktuell sind im Wesentlichen drei Therapieansätze zur Behandlung dieser untersucht worden:

1) Körperliche Aktivität

Einige Studien mit Tumorpatienten/innen konnten einen Einfluss körperlicher Aktivität auf die Kognitionsleistung nachweisen. Eine Studie von Bedillion et. al. zeigte die negative Auswirkung von Brustkrebstherapien (Chemotherapie, Tamoxifen, Anastrozol) auf die Kognition der Patientinnen – dieser Einfluss war allerdings in der Gruppe der Frauen, die moderaten bis intensiven Sport betrieben, geringer. Weiterhin zeigten sich in dieser Gruppe auch weniger Depressionen als in der Vergleichsgruppe mit geringer physischer Aktivität. [122]

Eine weitere Studie von Hartman et. al. untersuchte die subjektive sowie objektive Kognitionsleistung im Rahmen einer 12-wöchigen Interventionsstudie mit physischer Aktivität und fand in einer Subgruppe der Patientinnen, die innerhalb der letzten zwei Jahre mit Brustkrebs diagnostiziert worden war, eine signifikante Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit. In dieser Studie zeigte sich allerdings keine signifikante Verbesserung der subjektiven kognitiven Leistung, auch wenn ein Trend zu beobachten war. [123] Schließlich ergab eine Studie mit acht Yoga-Sitzungen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der subjektiven Gedächtnisleistung bei Tumorpatienten/innen [124].

2) Interventionen des Verhaltens: Verhaltenstherapie und kognitives Training

Schuurs und Green führten eine Interventionsstudie zu kognitiver Rehabilitation bei Tumorpatienten/innen mit vielversprechenden Ergebnissen durch. Untersucht wurden sowohl subjektive als auch objektive kognitive Defizite. Die

Rehabilitationsinterventionen bestanden aus einer Mischung von psychoedukativen Sitzungen und einem Gedächtnistraining. In der Interventionsgruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der mittels neuropsychologischer Tests gemessenen kognitiven Gesamtleistung. Es verbesserten sich im Einzelnen die konstruktiven Fähigkeiten, das Kurz- und das Langzeitgedächtnis. Weiterhin hatte die kognitive Rehabilitation auch einen positiven Einfluss auf die subjektive kognitive Leistung, verminderte psychischen Stress und verbesserte die soziale Funktion. [125]

Eine ähnlich designte Studie von Cherrier et. al. konnte nach mehreren ebenfalls gruppenbasierten kognitiven Rehabilitationssitzungen eine Verbesserung der Aufmerksamkeit sowie der kognitions-bezogenen Lebensqualität zeigen [126]. Eine Metaanalyse von Zeng et. al. bestätigt ebenfalls den positiven Einfluss neuropsychologischer Interventionen auf die Kognitionsleistung von Tumorpatienten/innen [127].

3) Pharmakologische Intervention

Ein Review von Karschnia et. al. unterstreicht die aktuell fehlende Evidenz für eine pharmakologische Intervention bei Tumor-assoziierten kognitiven Defiziten. Die in bisherigen Studien untersuchten Pharmaka (unter anderem Psychostimulantien wie Methylphenidat und Modafinil, Antidementiva wie Donepezil und Memantine sowie Erythropoetin) hätten bis jetzt keine konklusiven Ergebnisse erbracht, größere Studien würden benötigt oder seien aktuell bereits laufend. [128]

Weiterhin existieren einige Studien mit Versuchstieren und pharmakologischen Substanzen, die die Wirkung auf die Kognitionsleistung nach Chemotherapie untersuchen [36,129]; Beispielsweise untersuchte eine Studie den Einfluss von Fluoxetin auf durch 5-Fluoruracil verursachte Defizite in der räumlichen Orientierung bei Ratten und konnte zeigen, dass eine Gabe von Fluoxetin nach Abschluss der Chemotherapie zwar zu keiner Veränderung der kognitiven Leistung führte, eine Gabe vor und während der Chemotherapie jedoch den kognitiven Defiziten vorbeugen konnte. Weiterhin kam es im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht zu einer verminderten Proliferation von Zellen des Hippocampus, der eine wesentliche Rolle in der Gedächtnisbildung einnimmt [130]. Diese Ergebnisse könnten also einen möglichen Ansatz für die Prävention kognitiver Defizite durch Chemotherapie darstellen. [36]

Zusammenfassend zeigen alle drei Therapieansätze das Potential zur Therapie bzw. Prävention von Tumor-assoziierten kognitiven Defiziten. Zukünftig könnte prinzipiell auch ein multimodaler Therapieansatz mit einer Kombination z.B. aus physischer Aktivität und kognitiver Rehabilitation verfolgt werden.

Neuronale Autoantikörper könnten zukünftig ein weiteres potenziell behandelbares Target in der Therapie von Patienten/innen mit „paraneoplastischem kognitivem Syndrom“ darstellen.

4.8 Die Aussage dieser Arbeit

Diese Studie zeigt eine Seroprävalenz von 15,2 % für neuronale Autoantikörper bei Brustkrebspatientinnen ohne vorbekanntes paraneoplastisches Syndrom. Diese ist vergleichbar mit der Prävalenz neuronaler Antikörper bei weiteren Tumorentitäten. Antikörper gegen Oberflächenantigene machten mit 75 % den Hauptanteil neuronaler Antikörper aus und waren deutlich häufiger vertreten als Antikörper gegen intrazelluläre Antigene. Mit einer Prävalenz von 10,5 % (= 69 % aller Antikörper) war der am häufigsten auftretende Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor (Antikörpersubklassen IgM und IgA) gerichtet.

Neuronale Antikörper gingen in dieser Studie mit einer leichtgradig verminderten Leistungsfähigkeit des verbalen Gedächtnisses einher, führten bei niedrigen Titern (<1:320) jedoch nicht zu höhergradigen kognitiven Defiziten oder Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung. Die alleinige Seropositivität eines Patienten/ einer Patientin ohne neurologische Symptomatik bedarf nach aktuellem Wissensstand keiner therapeutischen Konsequenz. Daten zu möglichen Langzeitauswirkungen neuronaler Antikörper bei diesen seropositiven Patienten/innen liegen bis jetzt jedoch nicht vor.

Tumor-assoziierte kognitive Defizite können mit einem hohen subjektiven Leidensdruck für Brustkrebs- und Tumorkranken einhergehen [21]. Weitere Forschung zu Ursachen und Management mit dem Ziel der Entwicklung kausaler Therapie- und Präventionsansätze ist daher essenziell.

4.9 Limitationen und Ausblick

Diese Studie war nach Wissen der Autorin die erste prospektive Querschnittsstudie zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen kognitiven Defiziten und neuronalen Antikörpern bei Brustkrebspatientinnen. Die wichtigsten Limitationen bestanden:

- 1) in der Heterogenität der Stichprobe bezüglich der bereits erhaltenen Tumorthherapie
- 2) in der fehlenden Information über den Antikörperstatus im Liquor und die Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke
- 3) in dem bis jetzt fehlenden Goldstandard zur Auswertung subjektiver und objektiver kognitiver Defizite.

Zukünftige Studien sollten ihre Stichproben möglichst zu einem einheitlichen Zeitpunkt bezüglich der Tumorthherapie untersuchen (z.B. therapienaiv, post-Chemotherapie, vor/nach Hormontherapie) und nach Möglichkeit den Liquorstatus mitberücksichtigen. Eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien zu Tumor-assoziierten kognitiven Defiziten könnte zukünftig durch die Verwendung einheitlicher neuropsychologischer Testbatterien erzielt werden.

Weiterhin wäre eine Verlaufsuntersuchung seropositiver Patientinnen sinnvoll, um die Entwicklung des Antikörpertiters sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit im Langzeitverlauf darstellen zu können und die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention zu prüfen.

Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1. April 2017;26(4):444–57.
2. 276-germany-fact-sheets.pdf [Internet]. [zitiert 13. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf>
3. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol.* 1. April 2017;3(4):524–48.
4. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [zitiert 13. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
5. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* Dezember 2016;59(4):651–72.
6. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, Winocur G, De Ruyter MB, Castel H. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol.* 1. Dezember 2019;30(12):1925–40.
7. Joly F, Giffard B, Rigal O, Ruyter MBD, Small BJ, Dubois M, LeFel J, Schagen SB, Ahles TA, Wefel JS, Vardy JL, Pancré V, Lange M, Castel H. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage.* 1. Dezember 2015;50(6):830–41.
8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 1. November 2017;13(11):1387–97.
9. Li N, Deng Y, Zhou L, Tian T, Yang S, Wu Y, Zheng Y, Zhai Z, Hao Q, Song D, Zhang D, Kang H, Dai Z. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 21. Dezember 2019;12(1):140.
10. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care.* 2013;8(2):149–54.
11. S3-Leitlinie Mammakarzinom. 2020;212.
12. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe: mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online; + campus.thieme.de. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 732 S. (Duale Reihe).
13. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, Valent F, Fabris M, Curcio F, Brigo F, Iacono D, Passadore P, Rana M, Honnorat J, Valente M.

- Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 1. Januar 2020;267(1):26–35.
14. Leyboldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol*. März 2014;175(3):336–48.
 15. Murphy BL, Zalewski NL, Degnim AC, McKeon A, Flanagan EP, Pittock SJ, Habermann EB. Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease. *Breast Cancer Res Treat*. 1. Februar 2018;167(3):771–8.
 16. Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. *Exp Hematol Oncol*. 24. Oktober 2016;5(1):29.
 17. Berlit P. Paraneoplastische Syndrome. In: Berlit P, Herausgeber. *Klinische Neurologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 [zitiert 15. Dezember 2020]. S. 1339–48. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-16920-5_52
 18. Stöver I, Feyer P, Springer-Verlag GmbH. *Praxismanual Strahlentherapie*. 2018.
 19. Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms. *Maturitas*. 1. Dezember 2011;70(4):343–8.
 20. 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*. März 2015;65(2):123–38.
 21. Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X, Grellard J, Tron L, Joly F. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Med*. 18. März 2019;8(5):2654–63.
 22. Pullens MJJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 1. November 2010;19(11):1127–38.
 23. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1. September 2007;63(3):183–202.
 24. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. November 2012;38(7):926–34.
 25. Von Ah D, Tallman EF. Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *J Pain Symptom Manage*. April 2015;49(4):697–706.
 26. Dubois M, Lapinte N, Villier V, Lecointre C, Roy V, Tonon MC, Gandolfo P, Joly F, Hilber P, Castel H. Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: Role of glucose as adjuvant. *Neuropharmacology*. 1. April 2014;79:234–48.

27. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology*. Juli 2013;22(7):1517–27.
28. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Münzel K. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1905–13.
29. 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*. 27. März 2006;94(6):828–34.
30. Schagen SB, van Dam FSAM, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1. Februar 1999;85(3):640–50.
31. Weis J, Poppelreuter M, Bartsch HH. Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: ‘subjective’ complaints and ‘objective’ neuropsychological test results. *Psychooncology*. 1. Juli 2009;18(7):775–82.
32. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive Functioning after Adjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy for Early-Stage Breast Carcinoma. *Cancer*. 1. Dezember 2005;104(11):2499–507.
33. 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*. 15. Januar 2002;20(2):485–93.
34. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 1. Juni 2004;100(11):2292–9.
35. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer—preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast*. 1. April 2005;14(2):142–50.
36. Lyons L, ELBeltagy M, Bennett G, Wigmore P. Fluoxetine Counteracts the Cognitive and Cellular Effects of 5-Fluorouracil in the Rat Hippocampus by a Mechanism of Prevention Rather than Recovery. *PLOS ONE*. 17. Januar 2012;7(1):e30010.
37. Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming “Chemobrain”. *Cancer Invest*. 1. Januar 2007;25(6):373–7.
38. Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends Endocrinol Metab TEM*. Dezember 2011;22(12):467–73.

39. Buwalda B, Schagen SB. Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? *Life Sci.* 17. Oktober 2013;93(17):581–8.
40. Duckles SP, Krause DN. Mechanisms of Cerebrovascular Protection: Estrogen, Inflammation and Mitochondria. *Acta Physiol Oxf Engl.* September 2011;203(1):149–54.
41. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment—Mechanisms and Outlook. *Cancers.* Mai 2019;11(5):687.
42. Lyon DE, Cohen R, Chen H, Kelly DL, McCain NL, Starkweather A, Ahn H, Sturgill J, Jackson-Cook CK. Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function over two years in women with early stage breast cancer. *J Neuroimmunol.* 15. Dezember 2016;301:74–82.
43. Finke C, Bartels F, Lütt A, Prüss H, Harms L. High prevalence of neuronal surface autoantibodies associated with cognitive deficits in cancer patients. *J Neurol.* 1. September 2017;264(9):1968–77.
44. Bartels F, Strönisch T, Farmer K, Rentzsch K, Kiecker F, Finke C. Neuronal autoantibodies associated with cognitive impairment in melanoma patients. *Ann Oncol.* Mai 2019;30(5):823–9.
45. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 1. Juli 2000;123(7):1481–94.
46. Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry [Internet].* 1. September 2020 [zitiert 4. Februar 2021];10. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463161/>
47. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, Sirén AL, Pardo LA, Sperling S, Mohd Jofry S, Gurvich A, Jensen N, Ostmeier K, Lühder F, Probst C, Martens H, Gillis M, Saher G, Assogna F, Spalletta G, Stöcker W, Schulz TF, Nave KA, Ehrenreich H. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood–brain barrier integrity. *Mol Psychiatry.* Oktober 2014;19(10):1143–9.
48. Westman G, Sohrabian A, Aurelius E, Ahlm C, Schliamser S, Sund F, Studahl M, Rönnelid J. Clinical significance of IgM and IgA class anti-NMDAR antibodies in herpes simplex encephalitis. *J Clin Virol.* 1. Juni 2018;103:75–80.
49. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 1. April 2010;257(4):509–17.
50. Abboud H, Rossman I, Mealy MA, Hill E, Thompson N, Banerjee A, Probasco J, Levy M. Neuronal autoantibodies: differentiating clinically relevant and clinically irrelevant results. *J Neurol.* 1. November 2017;264(11):2284–92.

51. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 19. Juni 2012;8(7):380–90.
52. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. Januar 2007;61(1):25–36.
53. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangué 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*. 17. April 2018;90(16):e1386–94.
54. Castillo-Gómez E, Oliveira B, Tapken D, Bertrand S, Klein-Schmidt C, Pan H, Zafeiriou P, Steiner J, Jurek B, Trippe R, Prüss 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*. Dezember 2017;22(12):1776–84.
55. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 12. Juli 2011;77(2):179–89.
56. Stöcker W. Autoantikörper gegen neuronale Antigene. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 11. Januar 2021]. S. 326–33. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_425
57. Gute wissenschaftliche Praxis: Charité – Universitätsmedizin Berlin [Internet]. [zitiert 11. Januar 2021]. Verfügbar unter: https://www.charite.de/forschung/service_fuer_forschende/gute_wissenschaftliche_praxis/#c30027276
58. Stöcker W. Immunfluoreszenz, indirekte. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 13. Januar 2021]. S. 1204–5. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1526
59. Stöcker W, Saschenbrecker S, Rentzsch K, Komorowski L, Probst C. Autoantikörperdiagnostik in der Neurologie mittels nativer und rekombinanter Antigensubstrate. *Nervenarzt*. 1. April 2013;84(4):471–6.
60. Probst C, Saschenbrecker S, Stoecker W, Komorowski L. Anti-neuronal autoantibodies: Current diagnostic challenges. *Mult Scler Relat Disord*. 1. Mai 2014;3(3):303–20.
61. Stöcker W, Schlumberger W. Immunblot. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 10. Februar 2021]. S. 1194–5. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1517

62. Crook TH, Larrabee GJ. A self-rating scale for evaluating memory in everyday life. *Psychol Aging*. März 1990;5(1):48–57.
63. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test; 2001.
64. Rey A. Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Paris: Editions du centre de psychologie appliquée; 1959.
65. Osterrieth PA. Le Test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire... [Neuchâtel]: Delachaux & Niestlé; 1944.
66. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Memory Scale – Revised Edition, German Edition. Bern: Huber; 2000.
67. Horn W. Leistungsprüfsystem: L-P-S. Göttingen: Verl. für Psychologie, Hogrefe; 1983.
68. Zimmermann P, Fimm B. TAP 2.3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3. Herzogenrath PSYTEST; 2012.
69. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol Gen*. 1992;121(1):15.
70. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange T. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. (RWT) - Handanweisung. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 2000.
71. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-A;(Parallelfarm zum MWT-B). Perimed-Fachbuch-Verlag-Ges.; 1991.
72. Beck AT, Brown GK, Kliem S, Steer RA. Beck-Depressions-Inventar - FS: deutsche Bearbeitung ; Manual. Frankfurt am Main: Pearson; 2013.
73. 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*. 1. Februar 1997;13(2):63–74.
74. FACIT-F [Internet]. FACIT Group. [zitiert 5. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>
75. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 deutsche Version des Short form-36 health survey: Manual. 2011.
76. Ware J, Kosinski M, Turner-Bowker D, Gandek B. How to score SF-12 items. *SF-12 V2 Score Version 2 SF-12 Health Surv*. 1. Januar 2002;29–38.
77. Karnofski D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press; 1949. S. 196.

78. 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*. Dezember 1982;5(6):649–55.
79. 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*. 1. Juli 2011;12(7):703–8.
80. 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*. 1. März 2009;18(3):248–57.
81. Von Ah D, Harvison KW, Monahan PO, Moser LR, Zhao Q, Carpenter JS, Sledge GW, Champion VL, Unverzagt FW. Cognitive Function in Breast Cancer Survivors Compared to Healthy Age- and Education-Matched Women. *Clin Neuropsychol*. Mai 2009;23(4):661–74.
82. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, Traynelis SF. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*. 6. August 2018;150(8):1081–105.
83. Sperber Pia S., Siegerink Bob, Huo Shufan, Rohmann Jessica L., Piper Sophie K., Prüss Harald, Heuschmann Peter U., Endres Matthias, Liman Thomas G. Serum Anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartate)-Receptor Antibodies and Long-Term Clinical Outcome After Stroke (PROSCIS-B). *Stroke*. 1. November 2019;50(11):3213–9.
84. Schou M, Sæther SG, Borowski K, Teegen B, Kondziella D, Stoecker W, Vaaler A, Reitan SK. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychol Med*. Dezember 2016;46(16):3303–13.
85. Lang K, Prüss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 18. Juli 2017 [zitiert 28. Dezember 2020];4(5). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515597/>
86. Zerche Maria, Weissenborn Karin, Ott Christoph, Dere Ekrem, Asif Abdul R., Worthmann Hans, Hassouna Imam, Rentzsch Kristin, Tryc Anita B., Dahm Liane, Steiner Johann, Binder Lutz, Wiltfang Jens, Sirén Anna-Leena, Stöcker Winfried, Ehrenreich Hannelore. Preexisting Serum Autoantibodies Against the NMDAR Subunit NR1 Modulate Evolution of Lesion Size in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1. Mai 2015;46(5):1180–6.
87. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol*. Dezember 2012;72(6):902–11.
88. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes Simplex Virus Encephalitis is a Trigger of Brain Autoimmunity. *Ann Neurol*. Februar 2014;75(2):317–23.

89. Prüss H, Höltje 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*. 29. Mai 2012;78(22):1743–53.
90. Doss S, Wandinger KP, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, Mollenhauer B, Scherzer CR, Iverson AJ, Finke C, Schöls L, Müller vom Hagen J, Trenkwalder C, Jahn H, Höltje M, Biswal BB, Harms L, Ruprecht K, Buchert R, Höglinger GU, Oertel WH, Unger MM, Körtvélyessy P, Bittner D, Priller J, Spruth EJ, Paul F, Meisel A, Lynch DR, Dirnagl U, Endres M, Teegen B, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Dalmau J, Prüss H. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol*. Oktober 2014;1(10):822–32.
91. 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*. Dezember 2008;7(12):1091–8.
92. 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. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. *Lancet Neurol*. Februar 2014;13(2):167–77.
93. Poduslo JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7. Juni 1994;91(12):5705–9.
94. Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. Juli 2013;10(3):459–72.
95. Wandinger KP, Leypoldt F, Junker R. Autoantibody-Mediated Encephalitis. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]*. 5. Oktober 2018 [zitiert 10. Februar 2021]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0666>
96. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. Januar 2018;83(1):40–51.
97. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. April 2017;97(2):839–87.
98. Zuliani L, Sabater L, Saiz A, Baiges JJ, Giometto B, Graus F. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology*. 16. Januar 2007;68(3):239–40.
99. Stöcker W, Fraune J. Autoantikörper gegen ITPR1 (Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1). In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 5. Februar 2021]. S. 303–4. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_3644

100. van Coevorden-Hameete MH, Titulaer MJ, Schreurs MWJ, de Graaff E, Sillevs Smitt PAE, Hoogenraad CC. Detection and Characterization of Autoantibodies to Neuronal Cell-Surface Antigens in the Central Nervous System. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 31. Mai 2016 [zitiert 11. Februar 2021];9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885853/>
101. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol*. Juni 2009;9(6):449–56.
102. 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, Stöcker W, Ehrenreich H. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*. 2014;76(1):82–94.
103. Levin EC, Acharya NK, Han M, Zavareh SB, Sedeyn JC, Venkataraman V, Nagele RG. Brain-reactive autoantibodies are nearly ubiquitous in human sera and may be linked to pathology in the context of blood–brain barrier breakdown. *Brain Res*. 23. Juli 2010;1345:221–32.
104. During MJ, Symes CW, Lawlor PA, Lin J, Dunning J, Fitzsimons HL, Poulsen D, Leone P, Xu R, Dicker BL, Lipski J, Young D. An Oral Vaccine Against NMDAR1 with Efficacy in Experimental Stroke and Epilepsy. *Science*. 25. Februar 2000;287(5457):1453–60.
105. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J Clin Oncol*. 20. Oktober 2012;30(30):3675–86.
106. Lebedev MA, Messinger A, Kralik JD, Wise SP. Representation of Attended Versus Remembered Locations in Prefrontal Cortex. *PLoS Biol* [Internet]. November 2004 [zitiert 11. Februar 2021];2(11). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524249/>
107. Carli M, Invernizzi RW. Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits* [Internet]. 11. Juni 2014 [zitiert 11. Februar 2021];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052821/>
108. Huo X, Reyes TM, Heijnen CJ, Kavelaars A. Cisplatin treatment induces attention deficits and impairs synaptic integrity in the prefrontal cortex in mice. *Sci Rep* [Internet]. 27. November 2018 [zitiert 11. Februar 2021];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258730/>
109. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, Blümcke I, Pezer N, Kurthen M, Fernández G, Van Roost D, Heinze HJ, Kutas M, Elger CE. Evidence relating human verbal memory to hippocampal N-methyl-d-aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12. Oktober 1999;96(21):12085–9.
110. Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, Strönisch T, Farmer K, Rentzsch K, Tessmer A, Grohé C, Finke C. Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive

- Impairment in Patients With Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1. September 2021;7(9):1302–10.
111. Gullett JM, Cohen RA, Yang GS, Menzies VS, Fieo R, Kelly DL, Starkweather AR, Jackson-Cook CK, Lyon DE. Relationship of Fatigue with Cognitive Performance in Women with Early-Stage Breast Cancer over Two Years. *Psychooncology.* Mai 2019;28(5):997–1003.
 112. Biglia N, Bounous VE, Malabaila A, Palmisano D, Torta DME, D'alonzo M, Sismondi P, Torta R. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(4):485–92.
 113. Yang Y, Hendrix CC. Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: Influences of Psychological Variables. *Asia-Pac J Oncol Nurs.* 2018;5(3):296–306.
 114. Lambert M, Ouimet LA, Wan C, Stewart A, Collins B, Vitoroulis I, Bielajew C. Cancer-related cognitive impairment in breast cancer survivors: An examination of conceptual and statistical cognitive domains using principal component analysis. *Oncol Rev [Internet].* 28. August 2018 [zitiert 7. Januar 2021];12(2). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170883/>
 115. Ingraham L, Aiken C. An empirical approach to determining criteria for abnormality in test batteries with multiple measures. *Neuropsychology.* 1. Januar 1996;10:120–4.
 116. Clapp JD, Luta G, Small BJ, Ahles TA, Root JC, Graham D, Hurria A, Jacobsen PB, Jim H, McDonald BC, Stern RA, Saykin AJ, Mandelblatt JS. The Impact of Using Different Reference Populations on Measurement of Breast Cancer-Related Cognitive Impairment Rates. *Arch Clin Neuropsychol.* 17. Februar 2018;33(8):956–63.
 117. Calvio L, Peugeot M, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Measures of Cognitive Function and Work in Occupationally Active Breast Cancer Survivors. *J Occup Environ Med.* Februar 2010;52(2):219–27.
 118. Todd BL, Feuerstein EL, Feuerstein M. When Breast Cancer Survivors Report Cognitive Problems at Work. *Int J Psychiatry Med.* 1. Oktober 2011;42(3):279–94.
 119. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Progress. *Gynecol Oncol.* Januar 2016;140(1):176–83.
 120. Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* Oktober 2017;30(5):513–20.
 121. Tschernatsch M, Stolz E, Strittmatter M, Kaps M, Blaes F. Antinuclear antibodies define a subgroup of paraneoplastic neuropathies: clinical and immunological data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. Dezember 2005;76(12):1702–6.

122. Bedillion MF, Ansell EB, Thomas GA. Cancer treatment effects on cognition and depression: The moderating role of physical activity. *The Breast*. 1. April 2019;44:73–80.
123. Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, Natarajan L, Sears DD, Palmer BW, Weiner LS, Parker BA, Patterson RE. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: The Memory & Motion study. *Cancer*. 1. Januar 2018;124(1):192–202.
124. Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE, Kesler SR, Sprod LK, Atkins J, Melnik M, Kamen C, Giguere J, Messino MJ, Mohile SG, Mustian KM. YOCAS® Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial. *Integr Cancer Ther*. September 2016;15(3):263–71.
125. Schuurs A, Green HJ. A feasibility study of group cognitive rehabilitation for cancer survivors: enhancing cognitive function and quality of life. *Psychooncology*. Mai 2013;22(5):1043–9.
126. Cherrier MM, Anderson K, David D, Higano CS, Gray H, Church A, Willis SL. A randomized trial of cognitive rehabilitation in cancer survivors. *Life Sci*. 17. Oktober 2013;93(17):617–22.
127. Zeng Y, Cheng ASK, Chan CCH. Meta-Analysis of the Effects of Neuropsychological Interventions on Cognitive Function in Non-Central Nervous System Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. Dezember 2016;15(4):424–34.
128. Karschnia P, Parsons MW, Dietrich J. Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *Lancet Oncol*. 1. Februar 2019;20(2):e92–102.
129. Iarkov A, Appunn D, Echeverria V. Post-treatment with cotinine improved memory and decreased depressive-like behavior after chemotherapy in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1. November 2016;78(5):1033–9.
130. Lisman J, Buzsáki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci*. 26. Oktober 2017;20(11):1434–47.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aliena Arnemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Evaluation neuronaler Autoantikörper als Risikofaktor für verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patientinnen mit Mammakarzinom/ Evaluation of neuronal autoantibodies as a risk factor for impaired cognitive function in patients with breast carcinoma* 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

Lebenslauf

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

Danksagung

Hiermit möchte ich mich für das Gelingen dieser Doktorarbeit herzlich bei den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, den Studienteilnehmerinnen, meinen Freunden und meiner Familie bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Casten Finke für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe sowie die umfassende Erstbetreuung während der gesamten Dissertationszeit.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Karl Kleinknecht für die Zweitbetreuung, die stetige Ansprechbarkeit bei Fragen und die Unterstützung bei der Lösung von Problemen bedanken.

Mein Dank gilt auch den weiteren Doktoranden/innen meiner Arbeitsgruppe, insbesondere Mona-Marie Wandrey, Leonie Duda und Lisa-Maria Keim für den stetigen Austausch und die gegenseitige Unterstützung während der Promotion.

Zudem bedanke ich mich herzlich für das geduldige Korrekturlesen bei meinem Vater Uwe Scholz und bei Karsten Parczyk.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern Vera Arnemann und Uwe Scholz, meinen Mitbewohnern Leonard Parczyk und Jonathan Hanto sowie meinen Freunden dafür bedanken, dass sie mich jederzeit und auch in schwierigen Phasen unterstützt und motiviert haben.

Bescheinigung über statistische Beratung



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: Arnemann, Aliena
Emailadresse: aliena.arnemann@charite.de
Matrikelnummer: 220095
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med Carsten Finke
Promotionsinstitution/ Klinik: CC15 Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Arnemann 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: 26.02.2021

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

- *Chi-Quadrat Test: auf erwartete Häufigkeiten achten*
- *Spearman Korrelationskoeffizient bei nicht normalverteilten Daten*
- *Multiples Testen: klare Definition von Haupt- und Sekundärhypothesen*

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: 26.02.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Maja Krajewska



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58