

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

DISSERTATION

Assoziation neuronaler Autoantikörper mit kognitiven Defiziten
bei Patienten mit Lungenkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mona-Marie Wandrey

aus Langenhagen/Hannover

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Frederik Bartels*, Mona-Marie Wandrey*, Timo Strönisch, Kimberley Farmer, Kristin Rentzsch, Antje Tessmer, Christian Grohé, Carsten Finke. “Neuronal autoantibodies and cognitive impairment in lung cancer patients”. JAMA Oncology. 08.01.2021.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abstract (Deutsch)	7
Abstract (English)	9
1. Einleitung	11
1.1. Cancer-related cognitive impairment.....	11
1.1.1. Prävalenz von CRCI und betroffene Tumortypen.....	11
1.1.2. Pathophysiologie	12
1.1.3. Diagnostik und Therapie	13
1.2. Neuronale Autoantikörper.....	15
1.2.1. Neuronale Autoantikörper bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen.....	15
1.2.2. Neuronale Autoantikörper ohne PNS-Diagnose	17
1.2.3. Neuronale Autoantikörper in Assoziation mit kognitiven Defiziten.....	18
1.3. Lungenkarzinom	19
1.3.1. Epidemiologie und Klassifikation	19
1.3.2. Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie	19
1.3.3. CRCI und neuronale Autoantikörper bei Lungenkarzinom	20
1.4. Zielsetzung	22
2. Methoden	23
2.1. Studiendesign und Patienten	23
2.2. Serumanalyse auf neuronale Autoantikörper.....	23
2.2.1. Zellbasierte indirekte Immunfluoreszenz.....	24
2.2.2. Gewebebasierte indirekte Immunfluoreszenz	25
2.3. Neuropsychologische Untersuchung.....	26
2.3.1. Neuropsychologische Testverfahren	26
2.3.2. Erfassung subjektiver kognitiver Defizite.....	28
2.4. Neurologische Untersuchung.....	28
2.5. Fragebögen zu körperlicher und psychischer Gesundheit	28
2.6. Einordnung der neuropsychologischen Testergebnisse	29
2.7. Statistische Analyse	30

3. Ergebnisse	31
3.1. Klinische Charakteristika der Patienten	31
3.2. Prävalenz und Profil neuronaler Autoantikörper	32
3.2.1. Antikörper mit bekannter Zielstruktur	33
3.2.2. Antikörper mit unbekannter Zielstruktur	33
3.3. Ergebnisse der neuropsychologischen Testung	36
3.3.1. Prävalenz von kognitiven Defiziten	36
3.3.2. Prävalenz von subjektiven kognitiven Beschwerden	37
3.4. Ergebnisse der Patientenfragebögen	37
3.5. Korrelation von neuronalen Autoantikörpern mit CRCI	38
3.5.1. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten	38
3.5.2. Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren bei NSCLC-Patienten	42
3.5.3. Antikörper mit unbekannter Zielstruktur bei allen Lungenkarzinompatienten.....	44
3.6. Andere Einflussfaktoren auf CRCI	46
3.7. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung	47
3.7.1. Nachweis von paraneoplastischen neurologischen Syndromen	47
4. Diskussion	49
4.1. Einordnung der Ergebnisse	49
4.1.1. Prävalenz neuronaler Autoantikörper im Vergleich mit anderen Studien.....	49
4.1.2. Prävalenz von CRCI im Vergleich mit anderen Studien.....	50
4.2. Möglicher Einfluss von neuronalen Antikörpern auf CRCI	52
4.2.1. Möglicher Einfluss von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene	53
4.2.2. Möglicher Einfluss von Antikörpern gegen Oberflächenantigene.....	54
4.2.3. Möglicher Einfluss von Antikörpern mit unbekanntem Zielstrukturen	56
4.3. Limitationen	57
4.4. Konklusion	59
5. Literaturverzeichnis	60
Eidesstattliche Versicherung	66
Lebenslauf	67
Publikationsliste	69
Danksagung	70

Tabellenverzeichnis

Titel	Beschreibung	Seite
Tabelle 1	Klinische Charakteristika der Patienten	31
Tabelle 2a	Prävalenz neuronaler Autoantikörper bei allen Patienten (N=167)	34
Tabelle 2b	Prävalenz neuronaler Autoantikörper bei neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97)	35
Tabelle 3	Vergleich von Einflussfaktoren auf Kognition zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten	46

Abbildungsverzeichnis

Titel	Beschreibung	Seite
Abbildung 1	Prävalenz von CRCI und kognitiven Defiziten (%)	36
Abbildung 2A	Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Iz-AK-positiven SCLC-Patienten (N=6) und Antikörper-negativen SCLC-Patienten (N=13)	39
Abbildung 2B	Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen Iz-AK-positiven SCLC-Patienten (N=6) und Antikörper-negativen SCLC-Patienten (N=13)	40
Abbildung 3A	Vergleich der VLMT-Scores zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven NSCLC-Patienten (N=3) und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten (N=47)	42
Abbildung 3B	Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven NSCLC-Patienten (N=3) und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten (N=47)	43
Abbildung 4A	Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen u-AK-positiven Patienten (N=17) und Antikörper-negativen Patienten (N=60)	44
Abbildung 4B	Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen u-AK-positiven Patienten (N=17) und Antikörper-negativen Patienten (N=60)	45

Abstract (Deutsch)

Einleitung

Kognitive Beeinträchtigungen sind ein häufiges Symptom bei malignen Erkrankungen (Cancer-related cognitive impairment, CRCI). Die Pathomechanismen für CRCI abseits von Chemotherapie sind weitestgehend unklar. Auch unabhängig von der Therapie können relevante kognitive Defizite auftreten. Erste Hinweise suggerieren eine mögliche Assoziation von CRCI mit dem Vorliegen neuronaler Autoantikörper. Diese sind bisher vor allem bei Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen untersucht worden, können jedoch auch bei Tumorpatienten ohne manifeste neurologische Syndrome auftreten. Das Lungenkarzinom ist die Tumorart, die am häufigsten mit dem Vorliegen neuronaler Autoantikörper assoziiert ist. Ziel dieser Arbeit ist, bei Patienten mit Lungenkarzinom i) die Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern, ii) die kognitive Funktion sowie iii) die Korrelation von Antikörpern mit kognitiven Defiziten systematisch zu untersuchen.

Methoden

Das Serum von 167 Patienten mit Lungenkarzinom (davon 127 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und 40 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC)) wurde mittels indirekter Immunfluoreszenz in zellbasierten und gewebebasierten Verfahren auf das Vorliegen neuronaler Autoantikörper untersucht. Nach dem Ausschluss von Patienten mit möglichen Störfaktoren auf die kognitive Funktion (z.B. Gehirnmastasen, Ganzhirnbestrahlung) wurden 97 Patienten mit detaillierten neuropsychologischen Testverfahren in allen kognitiven Domänen untersucht. Das Vorliegen von CRCI wurde nach den Kriterien der International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) bestimmt.

Ergebnisse

Neuronale Autoantikörper fanden sich bei 60/167 (35,9%) aller Lungenkarzinompatienten: bei 31/167 (18,6%) Antikörper mit bekannter Zielstruktur (Nachweis in zellbasierten Verfahren) und bei 29/167 (17,4%) mit bisher unbekannter Zielstruktur (Nachweis in gewebebasierten Verfahren). Die Prävalenz von Antikörpern mit bekannter Zielstruktur war bei SCLC-Patienten signifikant höher als bei NSCLC-Patienten (30% vs. 15%, $p=0,033$), insbesondere von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (25% vs. 3,1%, $p<0,001$).

Von den neuropsychologisch getesteten Patienten erfüllten 57,7% die Kriterien für CRCI. Das Vorliegen neuronaler Autoantikörper korrelierte dabei signifikant mit dem Auftreten kognitiver Defizite: So zeigten SCLC-Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene häufiger CRCI als Antikörper-negative SCLC-Patienten (100% vs. 46,2%, $p=0,024$). NSCLC-Patienten mit Antikörpern gegen den NMDA-Rezeptor vom Subtyp IgA hatten häufiger kognitive Defizite im verbalen Gedächtnis als Antikörper-negative NSCLC-Patienten (100% vs. 23,3%, $p=0,002$). Weiterhin wiesen Lungenkarzinompatienten mit Antikörpern gegen bisher unbekannte neuronale Antigene häufiger CRCI auf als Antikörper-negative Patienten (88,2% vs. 61,7%, $p=0,039$).

Diskussion

Neuronale Autoantikörper lassen sich bei mehr als einem Drittel aller Patienten mit Lungenkarzinom nachweisen, wobei SCLC-Patienten signifikant häufiger betroffen sind. Das Vorliegen neuronaler Autoantikörper ist dabei signifikant mit dem Auftreten kognitiver Defizite assoziiert. Diese Ergebnisse zeigen, dass neuronale Autoantikörper einen relevanten Einfluss in der Entstehung von CRCI haben könnten und ihr Effekt in longitudinalen Studien analysiert werden sollte.

Abstract (English)

Introduction

Cancer-related cognitive impairment (CRCI) is a frequent symptom in cancer patients. The pathomechanism apart from chemotherapy remains unknown, cognitive deficits can occur independent of any treatment. First studies suggest a possible association of CRCI with neuronal autoantibodies. These antibodies have been mainly investigated in patients with paraneoplastic neurologic syndromes, but can also be detected in cancer patients without neurologic disorders. Lung cancer is the tumor most frequently associated with neuronal autoantibodies. The aim of this study is to i) investigate the prevalence of neuronal autoantibodies in lung cancer patients, ii) examine their cognitive function and iii) analyze a possible correlation between neuronal autoantibodies and CRCI.

Methods

The serum of 167 lung cancer patients (127 non-small cell lung cancer patients (NSCLC) and 40 small-cell lung cancer patients (SCLC)) was analyzed for the presence of neuronal autoantibodies using indirect immunofluorescence in cell-based assays and brain tissue sections. After exclusion of patients with potential confounders of cognitive performance (e.g. brain metastases, cranial irradiation), 97 patients were tested for cognitive deficits using a comprehensive neuropsychological test battery for all cognitive domains. Presence of CRCI was defined according to the International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) criteria.

Results

Brain-directed autoantibodies were found in 60/167 (35.9%) of all lung cancer patients: 31/167 (18.6%) against known antigens and 29/167 (17.4%) against yet unknown antigens. Prevalence of antibodies against known antigens was significantly higher in SCLC patients than in NSCLC patients (30% vs. 15%, $p=0.033$), especially antibodies against intracellular antigens (25% vs. 3.1%, $p<0.001$). Of the neuropsychologically tested patients, 57.7% fulfilled the criteria for CRCI. Presence of neuronal autoantibodies was significantly correlated with cognitive impairment: CRCI was more frequent in SCLC patients with antibodies against intracellular antigens than in antibody-negative SCLC patients (100% vs. 46.2%, $p=0.024$). In addition, verbal memory deficits were more frequent in NSCLC patients with antibodies against the NMDA-receptor (subtype IgA) than in antibody-negative NSCLC patients (100% vs. 23.3%,

p=0.002). Finally, CRCI was more frequent in lung cancer patients with antibodies against yet unknown neuronal antigens than in antibody-negative lung cancer patients (88.2% vs. 61.7%, p=0.039).

Discussion

Neuronal autoantibodies can be detected in more than a third of lung cancer patients. Antibodies are significantly more prevalent in SCLC patients than in NSCLC patients. Detection of neuronal antibodies significantly correlates with cognitive impairment. These results indicate that neuronal autoantibodies could be an important pathomechanism in the development of CRCI. Their effect should be analyzed in longitudinal studies.

1. Einleitung

1.1. Cancer-related cognitive impairment

Kognitive Beeinträchtigungen sind ein häufiges Symptom bei malignen Erkrankungen, das je nach Tumorart ca. ein Drittel bis über die Hälfte der Patienten betrifft (1,2). Kognitive Defizite können sowohl im Rahmen der Tumortherapie, insbesondere bei Chemotherapie, als auch unabhängig davon auftreten und werden unter dem Namen Cancer-related cognitive impairment (CRCI) zusammengefasst (3). CRCI ist durch kognitive Einschränkungen vor allem in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion gekennzeichnet. Diese können für die Patienten eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität darstellen (1,3). Die Ursachen für CRCI - abgesehen von Chemotherapie - sind weitestgehend unbekannt. Ein besseres Verständnis der beteiligten Pathomechanismen ist erforderlich, um Therapieansätze entwickeln zu können und so die Lebensqualität und Autonomie der betroffenen Patienten zu erhalten (1,3).

1.1.1. Prävalenz von CRCI und betroffene Tumortypen

Bei Patienten mit Tumoren, die nicht das zentrale Nervensystem betreffen, wurden kognitive Beschwerden erst spät systematisch erforscht (4). Mit dem verbesserten Überleben von Krebspatienten in den letzten Jahrzehnten sind jedoch zunehmend auch die mit Krebs und Krebstherapien verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität in den Fokus der Forschung gerückt und in den letzten 20-30 Jahren hat eine wachsende Anzahl an klinischen Studien die klinische Relevanz von CRCI bestätigt (1). Die Einschätzung der Prävalenz von CRCI variiert aufgrund heterogener Studiendesigns stark. Verschiedene Reviews gehen von einer Prävalenz von bis zu 30% vor Therapiebeginn, bis zu 75% während der Therapie und bis zu 35% im späteren Verlauf aus (1,2). Dies verdeutlicht die hohe klinische Relevanz, die ein besseres Verständnis der Mechanismen von CRCI für die Lebensqualität und Behandlung von Tumorpatienten hat.

Ein Großteil der Forschung zu CRCI konzentriert sich auf Brustkrebspatientinnen, bei denen kognitive Defizite unter den am häufigsten berichteten Beschwerden sind (1,2,4,5). Die Patientinnen leiden vor allem unter Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, die als sehr belastend empfunden werden. In den letzten Jahren wurde CRCI jedoch auch bei Patienten mit Lungenkarzinom, kolorektalem Karzinom, Lymphom, multiplen Myelom, Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom, Melanom und Hodenkarzinom beschrieben, meist jedoch in Studien mit

geringer Gruppengröße (1,2,6–8). Die Mechanismen und Prävalenz von CRCI in diesen Populationen sind daher bisher deutlich weniger erforscht als bei Brustkrebspatientinnen. Eine detaillierte Schilderung von CRCI bei Lungenkarzinom folgt unter Abschnitt 1.3.3.

1.1.2. Pathophysiologie

Die Ursachen für die Entstehung von CRCI sind multifaktoriell und noch nicht umfassend verstanden. Sowohl die maligne Erkrankung selbst, als auch unterschiedliche Therapieformen und psychologische Faktoren tragen vermutlich zur Entstehung bei (1).

Eine der häufigsten und am besten erforschten Ursachen für CRCI ist die Chemotherapie. Die mit CRCI verknüpften kognitiven Defizite wurden initial vor allem im Rahmen von Chemotherapie beschrieben, weshalb das Beschwerdebild auch unter dem Namen „Chemobrain“ bekannt ist (4). Zahlreiche Studien haben eine signifikante kognitive Verschlechterung von Patienten während und nach Chemotherapie gezeigt, mit einer variierenden CRCI-Prävalenz von 17% bis über 70% (1). Als Ursache hierfür werden direkte neurotoxische Effekte von Chemotherapeutika angenommen. Neurotoxische Effekte sind grundsätzlich für alle Klassen von Zytostatika bekannt, in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten sind unter anderem 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Taxane näher erforscht worden (9,10). Zu den in Tiermodellen belegten neurotoxischen Mechanismen gehören Apoptose, Suppression von Neurogenese, Neuroinflammation und oxidativer Stress (1,3). Die resultierenden Defekte spiegeln sich in strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen wider, die mittels MRT nachgewiesen werden können (11).

Abgesehen von Chemotherapie wurden in den letzten Jahren auch andere Tumorthérapien mit der Entstehung von CRCI in Zusammenhang gebracht. So zeigen einige Studien bei Brustkrebspatientinnen eine potentielle Korrelation von kognitiven Defiziten mit Hormontherapien wie Aromatase-Inhibitoren oder Anti-Östrogenen. Insbesondere subjektive kognitive Beschwerden nehmen unter Hormontherapie zu, während eine neuere longitudinale Studie keine objektive kognitive Verschlechterung in neuropsychologischen Testverfahren zeigen konnte (3,12).

Auch einige Formen von Targeted Therapy und Immuntherapie könnten zur Entstehung von CRCI beitragen. So wurde bei Patienten mit Nierenzellkarzinom unter antiangiogener Therapie eine signifikante kognitive Verschlechterung beobachtet (13). Für Therapien mit Immun-

Checkpoint-Inhibitoren werden in bis zu 1-5% der Fälle neurologische Nebenwirkungen beschrieben, wie zum Beispiel Kopfschmerzen und myasthene Syndrome, aber auch Enzephalopathie (14). Kognitive Defizite sind im Rahmen dieser neurologischen Nebenwirkungen bisher nicht systematisch untersucht worden, Tiermodelle zeigen jedoch, dass die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren signifikant mit kognitiver Verschlechterung assoziiert ist und von erhöhten Leveln proinflammatorischer Zytokine und mikroglialer Aktivierung begleitet ist (15).

Eine Reihe von Studien konnte darüber hinaus zeigen, dass CRCI auch unabhängig von Chemotherapie und anderen Therapieformen auftreten kann. Dies wurde initial bei longitudinalen Studien an Brustkrebspatientinnen deutlich, bei welchen kognitive Defizite vor und nach Chemotherapie untersucht wurden und CRCI bereits bei therapienaiven Patientinnen mit einer Prävalenz von 20-30% beobachtet wurde (16,17).

Dies verdeutlicht, dass es auch unabhängig von der Therapieform Faktoren geben muss, die zur Entstehung kognitiver Defizite beitragen. Es wird unter anderem vermutet, dass die maligne Erkrankung selbst durch eine erhöhte Freisetzung inflammatorischer Zytokine zu kognitiver Verschlechterung führen kann (18,19).

Zusätzlich trägt auch die mit der Tumordiagnose verbundene psychische Belastung unabhängig von der Therapieform signifikant zu kognitiven Beschwerden bei: Faktoren wie Angst, Depressivität, Belastungsstörung, Fatigue und Schlaflosigkeit konnten in zahlreichen Studien als Risikofaktoren für CRCI belegt werden (20–23). Auch höheres Alter und körperliche Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes, sind mit einem höheren Risiko für CRCI assoziiert (24).

Jedoch können die erwähnten Faktoren das Auftreten von CRCI unabhängig von Therapie nicht hinreichend erklären. Dies legt nahe, dass auch weitere, bisher nicht identifizierte Pathomechanismen zur Entstehung von CRCI beitragen müssen.

1.1.3. Diagnostik und Therapie

Die verlässliche und objektive Detektion von CRCI ist eine Herausforderung, da verschiedene Studien zum Teil sehr unterschiedliche neuropsychologische Testverfahren und Definitionskriterien anwenden (2). Die International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) hat daher 2015 Richtlinien verabschiedet, welche die Qualität und Sensitivität von Studien zu CRCI erhöhen und untereinander vergleichbar machen sollen (25). Diese Richtlinien

empfehlen die Verwendung standardisierter neuropsychologischer Tests in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion. CRCI wird anhand eines Testergebnis von $\geq 1,5$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert der normativen Kontrollgruppe in mindestens zwei Untertests verschiedener kognitiver Domänen bzw. anhand eines Testergebnis von ≥ 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der normativen Kontrollgruppe in mindestens einem Untertest einer kognitiven Domäne definiert. Je umfangreicher die neuropsychologische Testung ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, CRCI zu detektieren (3).

Zudem wird die Erfassung von subjektiv empfundenen kognitiven Beeinträchtigungen empfohlen. Häufig sind die von Patienten subjektiv empfundenen kognitiven Defizite ausgeprägter, als es in der objektiven neuropsychologischen Testung nachweisbar ist (3). Hierfür werden psychologische Faktoren wie Stress und Fatigue diskutiert, die die subjektive Beeinträchtigung für den Patienten ausgeprägter erscheinen lassen könnten. Auch vom Patienten angewandte Kompensationsmechanismen oder zu geringe Sensitivität der neuropsychologischen Testverfahren könnten zu dieser Diskrepanz beitragen (3,25). Der Unterschied zwischen subjektiv empfundenen und objektiv messbaren kognitiven Defiziten verdeutlicht aber auch, dass schon eine subtile kognitive Verschlechterung für den Patienten eine gravierende Einschränkung in seinem Alltag und seiner Lebensqualität bedeuten kann (1).

Aufgrund der belastenden Auswirkungen von kognitiven Defiziten ist der Wunsch von Patienten nach Therapiemöglichkeiten für CRCI groß. Es wurden verschiedene Strategien untersucht, unter anderem pharmakologische Ansätze mit Neurostimulantien wie Methylphenidat oder Antidementiva wie Donepezil (3). Bisher gibt es jedoch keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit dieser Medikamente bei CRCI und die Verwendung abseits von klinischen Studien wird nicht empfohlen.

Der einzige erfolgversprechende Ansatz liegt daher aktuell in der kognitiven Rehabilitation, für die in mehreren Studien eine signifikante Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten und Lebensqualität nachgewiesen werden konnte (1,3,26). Kognitive Rehabilitation bezeichnet eine therapeutische Intervention, die auf die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und die Entwicklung von Kompensationsstrategien im Alltagsleben abzielt. Dieses Training kann stationär oder ambulant durchgeführt werden und beinhaltet typischerweise Psychoedukation, Elemente kognitiv-behavioraler Therapie und gezieltes kognitives Training in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion (1).

Kausale Therapieansätze für CRCI sind bisher nicht bekannt. Ein besseres Verständnis der Faktoren, die an der Entstehung von CRCI beteiligt sind, sowie die Identifikation möglicher weiterer ätiologischer Mechanismen, sind daher erforderlich.

1.2. Neuronale Autoantikörper

Ein möglicher Mechanismus für die Entstehung von CRCI, der bisher kaum erforscht ist, ist das Auftreten neuronaler Autoantikörper im Rahmen von Tumorerkrankungen. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl neuer Antikörper identifiziert, vor allem im Rahmen von paraneoplastischen neurologischen Syndromen und Autoimmunenzephalitiden (27,28). Die hohe klinische Relevanz dieses Forschungsfeldes führt zur stetigen Identifikation weiterer neuronaler Antikörper (29–31). Einige explorative Studien zeigen, dass die Präsenz neuronaler Autoantikörper mit kognitiven Defiziten assoziiert ist (6,32–34). Dies legt nahe, dass neuronale Antikörper eine relevante Rolle in der Entstehung von CRCI spielen könnten.

1.2.1. Neuronale Autoantikörper bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen

Neuronale Autoantikörper wurden initial vor allem im Rahmen von paraneoplastischen neurologischen Syndromen untersucht. Paraneoplastische Syndrome sind Krankheitsbilder, die im Rahmen einer malignen Erkrankung auftreten, aber nicht unmittelbar durch die raumfordernde Wirkung des Tumors oder seiner Metastasen zu erklären sind (27). Tatsächlich werden paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) durch eine Immunreaktion gegen neuronale Antigene vermittelt. Der Pathomechanismus für die Entstehung von PNS ist die ektope Expression von neuronalen Antigenen auf Tumorzellen, die zur Bildung von neuronalen Autoantikörpern führt (27,35). Der häufigste zugrunde liegende Tumor ist das kleinzellige Lungenkarzinom, mit knapp 40% aller PNS-Diagnosen, gefolgt von Ovarialkarzinom, Brustkrebs und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (36). Die neurologische Symptomatik ist abhängig von den betroffenen neuronalen Zielstrukturen und reicht von sensiblen und cerebellären Syndromen bis hin zu schweren Enzephalitiden mit ausgeprägten kognitiven Defiziten, epileptischen Anfällen, Koma und Tod (27,37).

Die Einteilung von PNS erfolgt anhand der assoziierten neuronalen Autoantikörper, welche je nach Antigenlokalisierung in zwei Gruppen unterschieden werden: Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (Gruppe I) und Antikörper gegen Oberflächenantigene (Gruppe II) (38).

Während Antikörper gegen intrazelluläre Antigene nahezu ausschließlich im Rahmen von PNS vorkommen, treten Antikörper gegen Oberflächenantigene auch unabhängig von Tumoren auf, beispielsweise im Rahmen von Autoimmunenzephalitiden. Im Folgenden sollen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen näher erläutert werden.

Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (Gruppe I):

Antikörper gegen intrazelluläre Antigene sind seit mehreren Jahrzehnten im Zusammenhang mit PNS bekannt und weisen eine starke Tumorassoziation auf. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Antikörper gegen Hu, Yo, Ma2, CRMP-5/CV-2, Amphiphysin und Ri (38). Diese werden auch als gut charakterisierte onkoneurale Antikörper bezeichnet, da sie nahezu ausschließlich im Rahmen von malignen Erkrankungen auftreten. Bei Nachweis dieser Antikörper im Zusammenhang mit neurologischer Symptomatik ist die Diagnose eines PNS definitiv, selbst wenn bisher keine maligne Erkrankung bekannt ist (39).

Antikörper gegen intrazelluläre Antigene sind mit unterschiedlichen neurologischen Syndromen assoziiert. Am häufigsten sind Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, paraneoplastische cerebelläre Degeneration und sensorische Neuropathie (40). Aufgrund der intrazellulären Antigenlokalisation wird der pathogene Effekt auf die neuronalen Antigene vermutlich nicht direkt durch die Antikörper bewirkt, sondern durch die Effekte zytotoxischer T-Zellen vermittelt, die zu irreversiblen Untergang von Neuronen führen (35,38). Diese Syndrome sind häufig nur wenig responsiv auf Immuntherapien und haben eine schlechte Prognose (35).

Antikörper gegen Oberflächenantigene (Gruppe II):

Gruppe II der neuronalen Antikörper wird von Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene wie NMDA-, AMPA- und GABA-B-Rezeptoren gebildet (38). Diese sind erst in den letzten zehn Jahren systematisch erforscht worden, nach Erstbeschreibung der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis im Jahr 2007 (41). Ihre Identifikation hat zu einer deutlichen Erweiterung in der Erforschung und dem Verständnis von neuroimmunologischen Syndromen geführt (38).

Im Gegensatz zu den Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene sind sie deutlich seltener mit malignen Erkrankungen assoziiert. Die Tumorassoziation variiert je nach Antikörpertyp, ist aber in der Regel nicht höher als 70%, das heißt die resultierenden Krankheitsbilder können auch nicht-paraneoplastischer Genese sein (38). So kann z.B. die anti-NMDA-Rezeptor-

Enzephalitis paraneoplastisch bei Patientinnen mit Ovarialteratom auftreten, aber auch postinfektiös nach Herpes-Simplex-Enzephalitis (38,42,43).

Aufgrund der extrazellulären Lokalisation der Antigene wird der pathogene Effekt in dieser Gruppe durch die Antikörper direkt vermittelt. So führen beispielsweise IgG-Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren zur Internalisierung des Rezeptors, wodurch die synaptische Übertragung unterbrochen wird (35). Das resultierende Krankheitsbild der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist durch schwere psychiatrische Symptome, kognitive Defizite, Bewusstseinsstörungen und epileptische Anfälle gekennzeichnet (35,41). Die Blockade und Internalisierung der NMDA-Rezeptoren ist potentiell reversibel, weshalb dieses Krankheitsbild in der Regel sehr gut auf Immuntherapien wie Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese oder andere Immunsuppressiva, wie z.B. Rituximab, anspricht (35,38).

1.2.2. Neuronale Autoantikörper ohne PNS-Diagnose

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass neuronale Autoantikörper auch bei einem relevanten Anteil von Tumorpatienten ohne PNS-Diagnose vorliegen können (32,44). In einer Studie an 974 Patienten mit verschiedenen Tumorarten (kleinzelliges Lungenkarzinom, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom und Thymom) ohne bekannte neurologische Symptomatik wurden bei knapp 10% der Patienten neuronale Antikörper im Serum identifiziert. Es wurden nur Antikörper gegen intrazelluläre Antigene untersucht. Die Prävalenz war bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom am höchsten, mit 28,5% positiven Patienten (44).

Eine neuere retrospektive Analyse bei 323 Patienten mit verschiedenen Tumorarten ohne bekannte PNS-Diagnose, jedoch mit neurologischen Erkrankungen anderer Ursache, zeigte ebenfalls eine hohe Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern bei 24,5% der Patienten (32). Ein Großteil der Antikörper (75,9%) war dabei gegen Oberflächenantigene gerichtet, am häufigsten gegen den NMDA-Rezeptor. Die Prävalenz von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene lag bei 5,9% (32). Auch eine prospektive Studie bei 264 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom ergab eine Antikörperprävalenz von 43,3%, während nur bei 9,4% der Patienten eine PNS-Diagnose vorlag (45).

Zusätzlich wurden neuronale Autoantikörper auch im Serum von Patienten ohne Tumorerkrankungen detektiert. In einer großen Studie an 4236 Versuchspersonen, die aus gesunden Individuen und Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen

bestand, wurden bei annähernd 10% der Patienten Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor detektiert (vorwiegend vom Subtyp IgA und IgM) und bei ca. 2% der Patienten Antikörper gegen andere Oberflächenantigene und intrazelluläre Antigene (46).

Diese Befunde verdeutlichen, dass das Vorliegen von neuronalen Autoantikörpern im Serum nicht zwangsläufig zu gravierender neurologischer Symptomatik führen muss. Die Mechanismen, welche bei manchen Patienten zur Entwicklung eines PNS führen, während ein deutlich größerer Anteil keine neurologischen Symptome aufweist, sind unklar (35). Es wird jedoch angenommen, dass neuronale Autoantikörper nur pathogen wirken können, wenn sie die Blut-Hirn-Schranke in relevantem Ausmaß übertreten (46,47). Eine Disruption der Blut-Hirn-Schranke zum Beispiel im Rahmen von Entzündungen, Stress oder genetischer Prädisposition scheint daher relevant daran beteiligt zu sein, ob neuronale Autoantikörper lediglich im Serum nachweisbar sind oder eine neurologische Symptomatik verursachen (32,47).

1.2.3. Neuronale Autoantikörper in Assoziation mit kognitiven Defiziten

Bemerkenswerterweise gibt es auch bei Patienten ohne PNS-Diagnose Hinweise auf eine signifikante Korrelation zwischen neuronalen Antikörpern und dem Vorliegen von kognitiven Defiziten. In erwähnter retrospektiver Studie an 323 Tumorpatienten, die ein kursorisches neuropsychologisches Screening beinhaltete, hatte ein signifikant höherer Anteil von Antikörper-positiven Patienten kognitive Defizite (21% vs. 7%) (32). Auch in einer neuen prospektiven Studie bei Melanompatienten, die eine ausführliche neuropsychologische Testung beinhaltete, konnte eine signifikante Assoziation von neuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten in allen relevanten Domänen nachgewiesen werden, mit 57,1% CRCI-Prävalenz in der Antikörper-positiven Gruppe vs. 30,2% in der Antikörper-negativen Gruppe (6). Diese Studien legen nahe, dass neuronale Autoantikörper auch ohne das Vorliegen einer klassischen PNS-Diagnose zu leichten bis milden kognitiven Einschränkungen führen könnten, die eventuell sogar eine bisher undefinierte Form eines paraneoplastischen kognitiven Syndroms darstellen könnten (32).

Zusätzlich wurde auch bei Patienten ohne Tumorerkrankungen eine Assoziation von neuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten nachgewiesen. So wurden beispielsweise bei Patienten mit langsamer kognitiver Verschlechterung und Demenz NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA identifiziert, welche zu einer Abnahme der NMDA-Rezeptordichte und synaptischen Transmission führten (33,34). Diese Assoziationen von neuronalen

Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten verdeutlichen, dass Antikörper bei der Entstehung von CRCI eine relevante pathophysiologische Rolle spielen könnten, die einer systematischen Untersuchung bedarf.

1.3. Lungenkarzinom

1.3.1. Epidemiologie und Klassifikation

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Tumorarten in Deutschland, mit einer jährlichen Inzidenz im Jahr 2016 von 35.960 Fällen bei Männern (zweithäufigstes Karzinom nach Prostatakarzinom) und 21.500 Fällen bei Frauen (dritthäufigstes Karzinom nach Mammakarzinom und kolorektalem Karzinom). Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren, die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 21% und für Männer bei 15% (48). Weltweit ist das Lungenkarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache (49).

Histopathologisch wird das Lungenkarzinom nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2015 in zwei Entitäten unterteilt: Erstens die neuroendokrinen Tumoren/Karzinome der Lunge (NET/NEC), zu denen das kleinzellige Lungenkarzinom (Small-cell lung cancer, SCLC), das typische und atypische Karzinoid und das großzellige neuroendokrine Karzinom gehören. Zweitens die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (Non-small cell lung cancer, NSCLC), zu denen das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Karzinom gehören (49).

Klinisch wird aufgrund der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten und Prognose vor allem zwischen SCLC und NSCLC unterteilt. Das SCLC macht dabei ca. 15-20% der Erkrankungsfälle aus und hat aufgrund des aggressiven Wachstums und der frühen Metastasierungsneigung die schlechteste Prognose (48).

1.3.2. Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Bei über 50% der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium. Symptome können durch lokales Tumorwachstum, Fernmetastasen oder paraneoplastische Syndrome verursacht werden. Unter

den häufigsten initialen Symptomen sind Husten, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Hämoptysen (49).

Bei allen Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom muss die Sicherung der Diagnose mittels Biopsie erfolgen. Tumorgewebe kann je nach Tumorlokalisation minimalinvasiv bronchoskopisch oder per CT-gestützter perkutaner Biopsie gewonnen werden.

Zum Staging erfolgt eine umfangreiche Bildgebung mit CT-Thorax, PET-CT und ggf. cerebralem MRT (49). Ausgehend von diesen Befunden wird das Lungenkarzinom mittels TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien eingeteilt, welche für die Therapieentscheidung und Prognose bedeutsam sind. Die TNM-Klassifikation beurteilt Tumorgöße (T), Lymphknotenbeteiligung (N=Node) und Metastasierung (M) und teilt das Lungenkarzinom je nach Ausprägung dieser Merkmale in vier Stadien ein. Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung werden je nach Größe des Primärtumors in Stadium I oder II eingeteilt, Patienten mit ausgedehnter Lymphknotenbeteiligung oder invasivem Tumorwachstum in Stadium III und Patienten mit Fernmetastasen in Stadium IV. Fernmetastasen werden nach Lokalisation in M1a (thorakal) und M1b (extrathorakal) unterschieden. Extrathorakale Fernmetastasen betreffen vor allem Leber, Gehirn, Knochen und Nebenniere (49).

Die therapeutischen Optionen unterscheiden sich je nach Stadium. In Stadium I und II ist die operative Resektion das Verfahren der Wahl, ggf. in Kombination mit Chemotherapie und Radiotherapie. Im fortgeschrittenen Stadium III und metastasierten Stadium IV erfolgt meist eine platinbasierte Chemotherapie. Diese kann ggf. mit Radiotherapie, Immuntherapie (Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab) und Targeted Therapy (Angiogenesehemmer wie Bevacizumab, Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Erlotinib) kombiniert werden. Bei SCLC-Patienten ohne Fernmetastasen wird aufgrund der hohen Neigung zu cerebraler Metastasierung bei gutem Ansprechen auf die Initialtherapie eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung vorgenommen (49).

1.3.3. CRCI und neuronale Autoantikörper bei Lungenkarzinom

Kognitive Defizite sind auch bei Patienten mit Lungenkarzinom eine häufige Komplikation und sind sowohl im Zusammenhang mit Chemotherapie und Ganzhirnbestrahlung als auch unabhängig von Therapie beschrieben worden (7,8,50–54). Die Prävalenz von CRCI bei Lungenkarzinom wird auf ca. 30-35% geschätzt und unterscheidet sich nicht signifikant zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten (7,8).

Die Pathomechanismen für CRCI bei Lungenkarzinom sind nicht systematisch erforscht. Ein Faktor, der signifikant mit kognitiven Defiziten assoziiert ist, ist die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI). Mehrere Studien belegen eine signifikante kognitive Verschlechterung nach PCI, vor allem in den Domänen verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit (50,51,54). Diese sind zum Teil mit strukturellen Gehirnveränderungen assoziiert (50). Als ursächlich wird ein kombinierter neurotoxischer Effekt von Bestrahlung und Chemotherapie angenommen.

Kognitive Defizite wurden aber auch bei Patienten ohne PCI und Chemotherapie beschrieben. Zwei Querschnittstudien, die SCLC- und NSCLC-Patienten mit und ohne Chemotherapie untersuchten, fanden eine vergleichbare CRCI-Prävalenz unabhängig von der Therapieform (7,8). Dies legt nahe, dass weitere Pathomechanismen beteiligt sein müssen.

Ein denkbarer Mechanismus ist die Präsenz neuronaler Autoantikörper, wie in Abschnitt 1.2. erläutert. Jedoch gibt es bisher keine Studien bei Patienten mit Lungenkarzinom, die eine mögliche Assoziation untersuchen. Das Lungenkarzinom ist die Tumorart, die am häufigsten mit dem Auftreten von PNS und neuronalen Antikörpern assoziiert ist (36). Dies betrifft insbesondere SCLC aufgrund der starken Expression von neuronalen Antigenen durch Tumorzellen. Die Prävalenz von PNS bei SCLC wird auf 3-9% geschätzt (45). Die häufigsten PNS sind das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (vermittelt über Antikörper gegen spannungsabhängige Calciumkanäle), die limbische Enzephalitis (vermittelt über Antikörper gegen verschiedene intrazelluläre Antigene, unter anderem Anti-Hu, Anti-Ma2, Anti-CV2), sensorische Neuropathie (meist Anti-Hu-vermittelt) und die paraneoplastische cerebelläre Degeneration (meist Anti-Yo vermittelt) (45,55).

Die Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern bei SCLC liegt deutlich über der Prävalenz von PNS und wird auf bis zu 40% geschätzt (45). Am häufigsten liegen Antikörper gegen intrazelluläre Antigene vor. Für NSCLC-Patienten gibt es keine Studien, die die Prävalenz und das Profil neuronaler Antikörper systematisch untersuchen. Aufgrund der hohen Prävalenz neuronaler Autoantikörper bei Patienten mit Lungenkarzinom ist eine systematische Analyse einer möglichen Korrelation mit kognitiven Defiziten gerade für diese Tumorart von besonders hoher klinischer Relevanz.

1.4. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, eine mögliche Korrelation von neuronalen Autoantikörpern und CRCI bei Patienten mit Lungenkarzinom zu untersuchen. Hierzu sollen (i) die Prävalenz und das Profil neuronaler Autoantikörper im Serum von Patienten mit Lungenkarzinom analysiert werden, (ii) die kognitiven Fähigkeiten mittels neuropsychologischer Testung auf das Vorliegen von CRCI und kognitiven Defiziten untersucht werden und (iii) eine Korrelation und ein möglicher Einfluss von Antikörpern auf kognitive Defizite mittels statistischer Analysen festgestellt werden.

2. Methoden

2.1. Studiendesign und Patienten

In einem prospektiven monozentrischen Studiendesign wurden Patienten mit Lungenkarzinom im Zeitraum von Juni 2015 bis April 2016 in der Evangelischen Lungenklinik Berlin für die Studie rekrutiert. Allgemeines Einschlusskriterium war eine histologisch gesicherte Diagnose eines Lungenkarzinoms, unabhängig von histologischem Subtyp, Stadium oder Behandlungsform.

Es wurden 167 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden Serumproben für die Diagnostik auf neuronale Autoantikörper entnommen. Bei einer Untergruppe von 97 geeigneten Patienten wurde zusätzlich eine ausführliche neuropsychologische Testung und neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei 70 Patienten wurde keine neuropsychologische Testung durchgeführt - 27 Patienten lehnten die Untersuchung ab und bei 43 Patienten bestanden potentielle Störfaktoren auf die kognitive Leistung: Hirnmetastasen (N=15), neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen mit möglichem Einfluss auf die Kognition (z.B. Hirninfarkt, Epilepsie, dementielle Syndrome, akute Depression; N=13), Z.n. prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (N=13) und Alter über 80 Jahre (N=2). Medizinische Daten über Tumordiagnose, Therapie, Begleiterkrankungen und Medikamente wurden aus den Entlassungsbriefen der Patienten gewonnen.

Neuropsychologische Untersucher und Patienten waren für die Ergebnisse der Antikörperdiagnostik verblindet. Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Teilnahme ein. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt (EA1/095/12).

2.2. Serumanalyse auf neuronale Autoantikörper

Die Serumproben der Patienten wurden im Institut für experimentelle Immunologie eines kooperierenden Labors (Euroimmun AG, Lübeck) mittels indirekter Immunfluoreszenz auf neuronale Autoantikörper analysiert. Als Substrate für die indirekte Immunfluoreszenz wurden zum einen rekombinante HEK293-Zellen verwendet, die verschiedene neuronale Antigene exprimierten, zum anderen wurden Gehirngewebeschnitte von Ratten und Affen genutzt. Durch die gleichzeitige Verwendung der zellbasierten und gewebebasierten indirekten

Immunfluoreszenz war es möglich, sowohl Antikörper gegen bereits bekannte neuronale Antigene zu identifizieren, als auch neuartige neuronale Antikörper gegen bisher unbekannte Zielstrukturen zu detektieren.

Die indirekte Immunfluoreszenz wurde mittels BIOCHIP-Mosaik-Technik durchgeführt. Für diese wurden die unterschiedlichen Substrate (rekombinante Zellen und Gehirngewebeschnitte) auf Deckgläser aufgebracht und in millimetergroße Fragmente unterteilt, welche anschließend als Mosaik auf dem Testfeld eines Objektträgers angeordnet wurden. Die BIOCHIP-Mosaiken wurden mit dem Patientenserum in einer initialen Dilution von 1:10 inkubiert, gewaschen und anschließend mit Fluoreszein-markiertem Antiserum (enthält anti-humanes Immunglobulin IgG, IgM oder IgA) inkubiert. Nach erneuter Waschung und Bedeckung mit Eindeckmedium wurde die Fluoreszenz mit dem Mikroskop beurteilt. Die Technik der indirekten Immunfluoreszenz beruht auf der Bindung und Sichtbarmachung von potentiellen Antikörpern an Antigene. Wenn das Patientenserum Antikörper gegen eines der exprimierten neuronalen Antigene der HEK-293-Zellen und/oder Antigene in den Gehirngewebeschnitten enthält, binden diese an die Antigene. Die Waschung und Inkubation mit dem Fluoreszein-markierten Antiserum führt dazu, dass diese gebundenen Antikörper durch Fluoreszenz unter dem Mikroskop sichtbar sind (56).

Die Untersucher waren für die Patientendaten und kognitiven Testergebnisse verblindet.

2.2.1. Zellbasierte indirekte Immunfluoreszenz

Als Substrat für die zellbasierte indirekte Immunfluoreszenz wurde eine Batterie transfizierter rekombinanter HEK293-Zellen verwendet. HEK293-Zellen sind eine humane Zelllinie, die aus embryonalen Nierenzellen gewonnen wird (HEK=Human embryonic kidney cells). Mittels Transfektion wird rekombinante DNA, die die genetische Sequenz für ein bestimmtes gewünschtes Merkmal enthält, in die HEK293-Zellen eingebracht, welche dieses Merkmal dann exprimieren (31). Die hier verwendeten HEK293-Zellen exprimierten jeweils eines von unterschiedlichen neuronalen Antigenen, die als Zielstrukturen neuronaler Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen und Autoimmunenzephalitiden bekannt sind. In vorliegender Analyse wurden für alle Antigene Antikörper der Klasse IgG bestimmt, für NMDA-Rezeptoren zusätzlich auch Antikörper der Klassen IgA und IgM. Die untersuchten neuronalen Antigene lassen sich nach Lokalisation in Oberflächenantigene und intrazelluläre Antigene unterteilen und werden im Folgenden im Detail aufgeführt:

Untersuchte Oberflächenantigene:

NMDAR (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor), **AMPA** (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor), **GRM1/GRM5** (metabotroper Glutamatrezeptor 1/5), **GABA-A/GABA-B** (Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor A/B), **DPPX** (Dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6), **LGI-1** (Leucin-rich glioma inactivated protein 1), **CASPR2** (Contactin-associated protein 2), **MOG** (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein), **IgLON5** (IgLON-family-member 5), **pre-GLRA1b** (Glycinrezeptor-Alpha).

Untersuchte intrazelluläre Antigene:

Hu (ANNA1/Antinuclear neuronal antibody 1), **Ri** (ANNA2/Antinuclear neuronal antibody 2), **Yo** (PCA1/ Purkinje cell antibody 1), **Ma2** (PNMA2/Paraneoplastic antigen Ma2), **CV2/CRMP5** (Collapsin response mediated protein 5), **ZIC4** (Zinc finger protein 4), **Homer3** (Homer scaffold protein 3), **DNER** (Delta/Notch Like EGF Repeat Containing), **ARHGAP26** (Rho GTPase activating protein 26), **GAD65/GAD67** (Glutamat-Decarboxylase 65/57), **CARPVIII** (Carbonic anhydrase related protein VIII), **ITPR1** (Inositol-Triphosphat-Rezeptor 1), **Amphiphysin**, **Recoverin**.

2.2.2. Gewebebasierte indirekte Immunfluoreszenz

Als Substrat für die gewebebasierte indirekte Immunfluoreszenz wurden gefrorene Gehirngewebeschnitte von Ratten (Hippocampus und Cerebellum) und Affen (Cerebellum) verwendet. Diese wurden mittels oben beschriebener Technik auf Antikörper der Klasse IgG analysiert. Durch die Verwendung von Gewebeschnitten zusätzlich zu den rekombinanten HEK293-Zellen konnten auch neuronale Antikörper detektiert werden, deren Zielstrukturen bisher unbekannt sind. Wenn Patientenserum nur bei den Gehirngewebeschnitten, nicht jedoch in den HEK293-Zellen eine positive Immunfluoreszenz bewirkte, war davon auszugehen, dass neuronale Autoantikörper vorlagen, die sich gegen bisher nicht identifizierte neuronale Antigene richteten. In diesen Fällen wurde das mikroskopische Fluoreszenzmuster beurteilt, um eine mögliche Lokalisation der neuronalen Antigene zu erfassen. Eine genauere Identifikation der neuartigen neuronalen Antigene war über dieses Verfahren jedoch nicht möglich.

2.3. Neuropsychologische Untersuchung

Zur Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten wurde eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung durchgeführt, die eine Batterie von standardisierten Tests in allen relevanten kognitiven Domänen (verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen) beinhaltet. Die Untersuchung wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes vorgenommen und dauerte ca. 1,5 Stunden. Untersucher und Patienten waren im Rahmen der neuropsychologischen Testung für die Ergebnisse der Antikörperdiagnostik verblindet.

2.3.1. Neuropsychologische Testverfahren

Verbales Gedächtnis

Zur Untersuchung des verbalen Gedächtnisses wurde der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) verwendet (57). Beim VLMT soll eine Wortliste erlernt und erinnert werden. Der Untersucher liest dafür eine Wortliste aus 15 Wörtern insgesamt fünfmal vor, nach jedem Durchgang soll der Patient die erinnerten Wörter wiederholen. Anschließend wird eine andere Wortliste zur Ablenkung vorgelesen, nach welcher in einem sechsten Durchgang erneut die ursprüngliche Wortliste erinnert werden soll, ohne erneutes Vorlesen. In einem zeitlichen Abstand von 30 Minuten soll die Wortliste ein siebtes Mal reproduziert werden. Abschließend wird die Wiedererkennungsleistung geprüft, bei der auch fremde Wörter präsentiert werden. So können verbales Kurzzeitgedächtnis (Durchgang 1), Lernleistung (Durchgang 1-5), Störanfälligkeit (Durchgang 6) und verbales Langzeitgedächtnis (Durchgang 7 und Wiedererkennung) beurteilt werden.

Räumliches Gedächtnis

Zur Untersuchung des räumlichen Gedächtnisses wurde der Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) angewandt, der räumliches Kurzzeitgedächtnis und räumliches Langzeitgedächtnis mittels Nachzeichnen einer komplexen Figur überprüft (58). Die Figur beinhaltet 18 komplexe geometrische Elemente. Der Patient soll diese zunächst abzeichnen, anschließend wird die Vorlage entfernt und der Patient soll die Figur aus dem Gedächtnis erneut zeichnen. Nach 30 Minuten zeichnet der Patient die Figur erneut ohne Vorlage.

Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis wurde mittels Zahlenspanne vorwärts und rückwärts getestet, einer Teilaufgabe der Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS) (59). Bei dieser Aufgabe sollen Zahlenfolgen in zunehmender Länge vorwärts und rückwärts wiederholt werden.

Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit wurde mit der computerbasierten Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) getestet, bei der die Reaktionszeit und Reaktionsstabilität auf visuelle und auditive Reize überprüft wird (60).

Bei der TAP wird zum einen die Alertness („Wachsamkeit“) untersucht, eine basale Aufmerksamkeitsfunktion, die als allgemeiner Zustand von Wachheit und Reaktionsbereitschaft beschrieben werden kann (61). Alertness wird in tonische und phasische Alertness unterteilt. Die tonische Alertness bezeichnet den intrinsischen Wachsamkeitszustand und wird anhand der Reaktionszeit auf einen einfachen visuellen Reiz gemessen. Die phasische Alertness bezeichnet eine kurzfristige Veränderung der Aufmerksamkeit, hierbei geht dem visuellen Reiz ein auditives Warnsignal voraus, wodurch die Reaktionszeit typischerweise verkürzt wird (61).

Zweitens wird mit der TAP die geteilte Aufmerksamkeit untersucht, eine komplexe Aufmerksamkeitsfunktion, mit der die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit auf simultan ablaufende Prozesse bezeichnet wird. Dafür wird die Reaktionszeit auf gleichzeitig dargebotene auditive und visuelle Reize gemessen und Fehlerrate und Auslassungen erfasst.

Exekutivfunktion

Zur Untersuchung der Exekutivfunktion wurde ein computerbasierter Go/NoGo-Test angewandt, ebenfalls eine Teilaufgabe der TAP, bei der der Patient nur auf bestimmte visuelle Reize reagieren darf und die Reaktion bei anderen visuellen Reizen unterdrücken muss. Der Go/NoGo-Test prüft Reaktionszeit, Fehlerrate und Auslassungen.

Zur weiteren Untersuchung der Exekutivfunktion wurden außerdem der Stroop-Interferenztest angewandt, bei dem der Patient automatisierte Reaktionen beim Benennen der Farben von Farbwörtern unterdrücken muss, und die Reaktionszeit bestimmt wird, sowie der Wortflüssigkeitstest, bei dem möglichst viele Wörter einer Kategorie in einer Minute aufgezählt werden müssen.

Intelligenzniveau

Zur Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus der Patienten wurden der Untertest 3 des Leistungsprüfungssystems (LPS) benutzt, bei dem Regelmäßigkeiten in einer Reihe geometrischer Figuren erkannt werden müssen und so fluide Intelligenz und Fähigkeiten zum schlussfolgernden Denken eingeschätzt werden können (62). Zur Einschätzung der kristallinen Intelligenz anhand des Wortschatzes wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-A (MWT-A) angewandt, bei welchem real existierende Wörter in zunehmender Schwierigkeit aus einer Reihe von ähnlich geschriebenen, aber erfundenen Wörtern ausgewählt werden sollen (63).

Diese Testverfahren wurden benutzt, um das kognitive Ausgangsniveau der Patienten besser von eventuell pathologisch bedingten kognitiven Defiziten abgrenzen zu können. Die Leistung in diesen Testverfahren wurde nicht in die Definition von CRCI einbezogen.

2.3.2. Erfassung subjektiver kognitiver Defizite

Ergänzend zu den objektiven neuropsychologischen Testverfahren wurden die Patienten nach subjektiv empfundenen kognitiven Beeinträchtigungen in den Bereichen Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit befragt.

2.4. Neurologische Untersuchung

Zusätzlich zur neuropsychologischen Testung wurde eine komplette neurologische körperliche Untersuchung (Hirnnerven, Sensibilität, Motorik, Reflexe, Koordination, Stand und Gang) durchgeführt.

2.5. Fragebögen zu körperlicher und psychischer Gesundheit

Da der physische und psychische Allgemeinzustand des Patienten einen relevanten Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben kann, wurden Fragebögen zur Selbsteinschätzung des Patienten (Patient-reported outcomes) verwendet.

Zur Einschätzung des subjektiv erlebten physischen und mentalen Gesundheitszustands wurde der SF-12 Fragebogen (Short-Form-12 Health Survey Scale) benutzt (64). Zur subjektiven Bewertung von Fatigue wurde der Fragebogen FACIT-Fatigue-Scale (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, Version 4) angewandt (65). Zur Einschätzung von Depression wurde der BDI-FS (Beck-Depression-Inventory Fast Screen) benutzt (66). Zur Fremdeinschätzung des körperlichen Allgemeinzustandes des Patienten wurde vom Untersucher zusätzlich der ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) erhoben, bei dem die Fähigkeiten zu Aktivitäten des täglichen Lebens und Selbstversorgung beurteilt werden.

2.6. Einordnung der neuropsychologischen Testergebnisse

Zur Analyse der neuropsychologischen Testergebnisse der Patienten auf das Vorliegen von CRCI und kognitiven Defiziten wurden die empfohlenen Kriterien der International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) angewandt (25). Ein CRCI liegt laut ICCTF-Definition vor, wenn ein Patient in mindestens zwei Untertests verschiedener kognitiver Domänen ein kognitives Testergebnis erzielt, das mindestens 1,5 Standardabweichungen oder mehr unter dem Mittelwert der normativen Kontrollgruppe liegt. Kognitive Defizite in den einzelnen Domänen (verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen) wurden anhand eines Testergebnis von ≥ 2 Standardabweichungen unter der normativen Kontrollgruppe in mindestens einem Untertest der betreffenden Domäne definiert. Zur Einschätzung der Standardabweichung wird das individuelle Testergebnis des Patienten mit einer von den Verfassern der neuropsychologischen Tests angegebenen Kontrollgruppe verglichen, die jeweiligen Standardabweichungen sind alterskorrigiert.

Um die kognitiven Fähigkeiten der Patienten in verschiedenen kognitiven Domänen und Tests zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten vergleichen zu können, wurden die Rohwerte der neuropsychologischen Testergebnisse mittels Z-Transformation in Z-Scores umgewandelt. Dabei wurden Mittelwert und Standardabweichung der Antikörper-negativen Patienten als Referenzgruppe verwendet, das heißt der Mittelwert dieser Gruppe liegt immer bei 0 und die Standardabweichung bei ± 1 . Die in Z-Scores umgewandelten Mittelwerte und Standardabweichungen der Antikörper-positiven Gruppe repräsentieren dann jeweils die Abweichung von der Antikörper-negativen Gruppe (bei einer schlechteren kognitiven Leistung sind die Z-Scores negativer, bei einer besseren kognitiven Leistung positiver).

Zusätzlich wurde ein Z-Score für die kognitive Gesamtleistung der Patienten gebildet, der den Mittelwert der Z-Scores aller kognitiven Untertests darstellt.

2.7. Statistische Analyse

Die Daten aller eingeschlossenen Patienten (N=167) wurden mittels deskriptiver Statistik auf demografische Verteilung, klinische Charakteristika und Prävalenz neuronaler Antikörper analysiert. Dieses Vorgehen wurde für die Untergruppe der neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97) wiederholt.

Die Daten der neuropsychologisch getesteten Patienten wurden auf Gruppenunterschiede in den neuropsychologischen Testergebnissen und in der Prävalenz kognitiver Defizite untersucht. Hierfür wurden kontinuierliche Variablen zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test und Q-Q-Plots auf Normalverteilung überprüft. Gruppenunterschiede in kontinuierlichen Variablen (Rohwerte beziehungsweise Z-Scores der neuropsychologischen Tests) wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Gruppenunterschiede in kategorialen Variablen (Präsenz von kognitiven Defiziten und CRCI) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen (z.B. Alter) und kategorialen Variablen wurden mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson analysiert.

Für alle statistischen Testergebnisse wurden p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant gewertet. Angepasste p-Werte wurden für t-Tests verwandt, wenn der Levene-Test auf Varianzhomogenität signifikant war. Aufgrund des explorativen Designs der Studie wurde keine Korrektur für multiples Testen angewandt.

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Charakteristika der Patienten

Es wurden 167 Lungenkarzinompatienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 66,0 Jahren, 62/167 (37,1%) waren weiblich. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über Details zur Diagnose, Behandlung und Vorerkrankungen für alle Patienten (N=167) sowie die Gruppe der neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97). Etwa ein Viertel der Patienten hatte ein SCLC als histopathologischen Subtyp. Über die Hälfte der Patienten befand sich im metastasierten Stadium. Die Mehrheit der Patienten wurde mit Chemotherapie behandelt, gefolgt von Radiotherapie und operativer Therapie; etwa ein Viertel der Patienten war therapienaiv. Über 90% der Patienten waren Raucher, über die Hälfte der Patienten hatten kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen. Sechs Patienten (3,6%) hatten ein vordiagnostiziertes paraneoplastisches neurologisches Syndrom, die Mehrzahl assoziiert mit Anti-Hu-Antikörpern.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten

	Alle Patienten (N=167)		Neuropsychologisch getestete Patienten (N=97)	
	N	%	N	%
Alter				
Median (Spannweite)	66,0 (38-88)		64,0 (38-80)	
Geschlecht				
Weiblich	62	37,1	41	42,3
Männlich	105	62,9	56	57,7
Histopathologie				
Small Cell Lung Cancer (SCLC)	37	22,2	24	24,7
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)				
<i>Adenokarzinom</i>	62	37,1	37	38,1
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	43	25,7	21	21,6
<i>NSCLC nicht näher spezifiziert</i>	22	13,8	13	13,4
Kombiniertes Karzinom (SCLC+NSCLC) ^a	3	1,8	2	2,1
Klinisches Stadium				
Stadium I	17	10,2	13	13,4
Stadium II	12	7,2	8	8,2
Stadium III	42	25,1	27	27,8
Stadium IV (Metastasen)	93	55,7	47	48,5
Unbekannt	3	1,8	2	2,1

Lokalisation von Metastasen				
Lunge / Pleura / Perikard (M1a)	67	40,1	36	37,1
Gehirn	13	7,8	0	0
Andere Fernmetastasen	56	33,5	25	25,8
Behandlung^b				
Therapienaiv	45	26,9	37	38,1
Chemotherapie	91	54,5	34	35,1
Lokale Radiotherapie	47	28,1	26	26,8
Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung	10	6,0	0	0
Operative Therapie	38	22,8	25	25,8
Targeted Therapy ^c	6	3,6	3	3,1
Vorerkrankungen				
Nikotinabusus	148	93,1	84	91,3
Arterielle Hypertonie	110	65,9	61	62,9
Pulmonale Erkrankungen	90	53,9	50	51,5
Kardiovaskuläre Erkrankungen	84	50,3	42	42,3
Diabetes mellitus	42	25,1	25	25,8
Maligne Erkrankungen	38	22,8	17	17,5
Neurologische Erkrankungen ^d	43	25,7	20	20,6
Psychiatrische Erkrankungen ^e	16	9,6	12	12,4
Paraneoplastisches neurol. Syndrom ^f	6	3,6	4	4,1

Tabelle 1: Anmerkungen: **a:** Patienten mit kombiniertem Karzinom wurden in den folgenden Analysen den SCLC-Patienten zugerechnet, um Mehrfachzählungen zu vermeiden. **b:** Behandlung kann Kombinationen verschiedener Therapieformen beinhalten. **c:** Targeted Therapy Medikamente beinhalten Bevacizumab (N=3), Nintedanib (N=2), Erlotinib (N=1). **d:** Neurologische Erkrankungen mit potentiellm Einfluss auf die Kognition wie Zustand nach Hirninfarkt, Epilepsie oder Demenz (N=23) galten als Ausschlusskriterium für die neuropsychologische Testung, Patienten mit Erkrankungen des peripheren Nervensystems (N=20) wurden getestet. **e:** Akute psychiatrische Erkrankungen wie unbehandelte Depression (N=4) galten als Ausschlusskriterium für die neuropsychologische Testung, Patienten mit behandelten psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte ohne akute Symptomatik (N=12) wurden getestet. **f:** Vorbekannte paraneoplastische neurologische Syndrome bei allen Patienten (N=167) beinhalten Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (N=3), Anti-Hu-assoziierte Polyneuropathie (N=2) und Anti-Hu-assoziierte limbische Enzephalitis (N=1). Vorbekannte paraneoplastische neurologische Syndrome bei neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97) beinhalten Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (N=2), Anti-Hu-assoziierte Polyneuropathie (N=1) und Anti-Hu-assoziierte limbische Enzephalitis (N=1).

3.2. Prävalenz und Profil neuronaler Autoantikörper

Neuronale Autoantikörper wurden bei 60/167 (35,9%) aller Lungenkarzinompatienten nachgewiesen. Bei 31/167 (18,6%) konnte die Zielstruktur mittels positiver Reaktion für eines der von den rekombinanten HEK293-Zellen exprimierten neuronalen Antigene identifiziert werden. Bei 29/167 (17,4%) lagen Antikörper mit bisher unbekannter Zielstruktur vor, welche mittels gewebebasierter Immunfluoreszenz detektiert wurden. **Tabelle 2a** bietet einen

Überblick über Prävalenz und Zielstrukturen der detektierten Antikörper für alle 167 Patienten, aufgeteilt nach SCLC-Patienten und NSCLC-Patienten.

3.2.1. Antikörper mit bekannter Zielstruktur

Die Prävalenz von Antikörpern mit bekannter Zielstruktur war bei SCLC-Patienten signifikant höher als bei NSCLC-Patienten (N=12/40, 30% vs. N=19/127, 15%, $p=0,033$). Auch das Antikörperprofil unterschied sich zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten signifikant: Bei SCLC-Patienten war ein Viertel der Patienten positiv für Antikörper gegen intrazelluläre Antigene, während diese nur bei 3% der NSCLC-Patienten nachgewiesen wurden (N=10/40, 25% vs. N=5/127, 3,1%, $p<0,001$). Anders formuliert machten Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten also 83,3% (N=10/12) aller Antikörper mit bekannter Zielstruktur aus, bei NSCLC-Patienten dagegen nur 26,3% (N=5/19). Die Prävalenz von Antikörpern gegen Oberflächen-Antigene war bei SCLC- und NSCLC-Patienten dagegen annähernd gleich hoch (N=4/40, 10,0% vs. N=14/127, 11,1%, $p=0,945$).

Bei den meisten Patienten lag nur ein Antikörper-Typ vor, bei 3,6% der Patienten konnte eine Kombination aus zwei verschiedenen Antikörpern nachgewiesen werden. Der Anteil an Patienten mit Antikörperkombinationen war bei SCLC-Patienten signifikant höher als bei NSCLC-Patienten (N=4/40, 10% vs. N=2/127, 1,6%, $p=0,021$).

Die häufigsten Antikörper gegen intrazelluläre Antigene waren Homer3, ZIC4 und Hu, die jeweils bei ca. 3% der Patienten nachgewiesen wurden. Die häufigsten Antikörper gegen Oberflächen-Antigene waren mit Abstand NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Typ IgA und IgM, die bei 8,4% der Patienten nachgewiesen wurden und damit 77,8% (N=14/18) aller Antikörper gegen Oberflächenantigene ausmachten.

3.2.2. Antikörper mit unbekannter Zielstruktur

Die Prävalenz von Antikörpern mit bisher unbekannter Zielstruktur unterschied sich nicht signifikant zwischen SCLC und NSCLC (N=5/40, 12,5% vs. N=24/127, 18,9%, $p=0,352$). Das Fluoreszenzmuster der angefärbten Hirngewebe wurde analysiert, um mögliche Antigenlokalisationen zu untersuchen. Am häufigsten war eine Reaktion gegen unbekannte intrazelluläre Antigene im Cerebellum (N=15/167, 9,0%), am zweithäufigsten eine Reaktion gegen unbekannte Oberflächenantigene in Hippocampus und Cerebellum (N=8/167, 4,8%).

Tabelle 2a: Prävalenz und Profil neuronaler Autoantikörper bei allen Patienten (N=167)

	Alle Patienten (N=167)		SCLC-Patienten (N=40) ^a		NSCLC- Patienten (N=127)		p-Wert ^b
	N	%	N	%	N	%	
Nachweis neuronaler Antikörper	60	35,9	17	42,5	43	33,9	0,321
Antikörper mit bekannter Zielstruktur^c	31	18,6	12	30,0	19	15,0	0,033
Ein Antikörper	25	15	8	20,0	17	13,4	0,021
Zwei Antikörper kombiniert ^d	6	3,6	4	10,0	2	1,6	
Antikörper gegen Oberflächenantigene^d	18	10,8	4	10,0	14	11,1	0,945
NMDAR	14	8,4	4	10,0	10	7,9	
NMDAR IgM	8	4,8	2	5,0	6	4,7	
NMDAR IgA	7	4,2	2	5,0	5	3,9	
MOG	2	1,2	0	0,0	2	1,6	
pre-GLRA1b	2	1,2	0	0,0	2	1,6	
LGI1	1	0,6	0	0,0	1	0,8	
Antikörper gegen intrazelluläre Antigene^d	15	9,0	10	25,0	5	3,9	<0,001
Homer3	5	3,0	2	5,0	3	2,4	
ZIC4	5	3,0	5	12,5	0	0,0	
Hu	4	2,4	4	10,0	0	0,0	
Ri	1	0,6	1	2,5	0	0,0	
Ma2 (Ta)	1	0,6	0	0,0	1	0,8	
CARPVIII	1	0,6	0	0,0	1	0,8	
Antikörper mit unbekannter Zielstruktur^e	29	17,4	5	12,5	24	18,9	0,352
Beschreibung Fluoreszenzmuster							
Intrazellulär (nur Cerebellum)	15	9,0	3	7,5	12	9,4	
Oberfläche (HPC + Cerebellum)	8	4,8	2	5,0	6	4,7	
Neurofilament	3	1,8	0	0,0	3	2,4	
Myelin	3	1,8	0	0,0	3	2,4	

Tabelle 2a: Anmerkungen: **a:** Von den 40 SCLC-Patienten haben 3 Patienten ein kombiniertes Karzinom (SCLC+NSCLC). **b:** p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test, Gruppenvergleich zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten. Signifikante Werte sind fett markiert. **c:** Identifikation des Antigens in zellbasierten Verfahren. **d:** Anzahl addiert sich nicht zu 100% aufgrund von Kombinationen zweier Antikörper. Kombinationen beinhalten: SCLC: Hu+ZIC4 (N=2), NMDAR IgM+Ri (N=1), NMDAR IgM+Homer3 (N=1). NSCLC: NMDAR IgM+NMDAR IgA (N=1), NMDAR IgM+LGI1 (N=1). **e:** Reaktion nur in gewebebasierten, nicht in zellbasierten Verfahren. **Abkürzungen:** HPC=Hippocampus.

Tabelle 2b bietet einen Überblick über Antikörperprävalenz und Profil für die 97 neuropsychologisch getesteten Patienten, aufgeteilt nach SCLC-Patienten und NSCLC-Patienten.

Tabelle 2b: Prävalenz und Profil neuronaler Autoantikörper bei neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97)

	Getestete Patienten (N=97)		SCLC-Patienten (N=26) ^a		NSCLC-Patienten (N=71)		p-Wert ^b
	N	%	N	%	N	%	
Nachweis neuronaler Antikörper	37	38,1	13	50,0	24	33,8	0,146
Antikörper mit bekannter Zielstruktur^c	20	20,6	9	34,6	11	15,5	0,039
Ein Antikörper	17	17,5	6	23,1	11	15,5	0,008
Zwei Antikörper kombiniert ^d	3	3,1	3	11,5	0	0,0	
Antikörper gegen Oberflächenantigene^d	10	10,3	2	7,7	8	11,3	0,905
NMDAR	8	8,2	2	7,7	6	8,5	
NMDAR IgM	4	4,1	1	3,8	3	4,2	
NMDAR IgA	4	4,1	1	3,8	3	4,2	
MOG	1	1,0	0	0,0	1	1,4	
pre-GLRA1b	1	1,0	0	0,0	1	1,4	
Antikörper gegen intrazelluläre Antigene^d	11	11,3	8	30,8	3	4,2	<0,001
Homer3	3	3,1	1	3,8	2	2,8	
ZIC4	5	5,2	5	19,2	0	0,0	
Hu	4	4,1	4	15,4	0	0,0	
Ma2 (Ta)	1	1,0	0	0,0	1	1,4	
Antikörper mit unbekannter Zielstruktur^e	17	17,5	4	15,4	13	18,3	0,737
Beschreibung Fluoreszenzmuster							
Intrazellulär (nur Cerebellum)	7	7,2	2	7,7	5	7,0	
Oberfläche (HPC + Cerebellum)	5	5,2	2	7,7	3	4,2	
Neurofilament	3	3,1	0	0,0	3	4,2	
Myelin	2	2,1	0	0,0	2	2,8	

Tabelle 2b: Anmerkungen: **a:** Von den 26 SCLC-Patienten haben 2 Patienten ein kombiniertes Karzinom (SCLC+NSCLC). **b:** p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test, Gruppenvergleich zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten. Signifikante Werte sind fett markiert. **c:** Identifikation des Antigens in zellbasierten Verfahren **d:** Anzahl addiert sich nicht zu 100% aufgrund von Kombinationen zweier Antikörper. Kombinationen beinhalten: Hu+ZIC4 (N=2), NMDAR IgM+Homer3 (N=1). **e:** Reaktion nur in gewebebasierten, nicht in zellbasierten Verfahren. **Abkürzungen:** HPC=Hippocampus.

3.3. Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

3.3.1. Prävalenz von kognitiven Defiziten

Von den neuropsychologisch getesteten Patienten erfüllten 56/97 (57,7%) die Kriterien für ein CRCI (allgemeine kognitive Beeinträchtigung, definiert als Testergebnis $\geq 1,5$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert der normativen Kontrollgruppe in mindestens zwei Untertests verschiedener kognitiver Domänen).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Prävalenz von CRCI allgemein und von kognitiven Defiziten in den fünf einzelnen Domänen bei den neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97). Die häufigsten kognitiven Defizite in einzelnen Domänen (Testergebnis ≥ 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der normativen Kontrollgruppe in mindestens einem Untertest der betreffenden Domäne) lagen in den Domänen Exekutivfunktion (45,4%) und Aufmerksamkeit (43,3%) vor. Es gab keine Gruppenunterschiede in der CRCI-Prävalenz zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten (N=15/26, 57,7% vs. N=41/71, 57,7%; $p=0,99$).

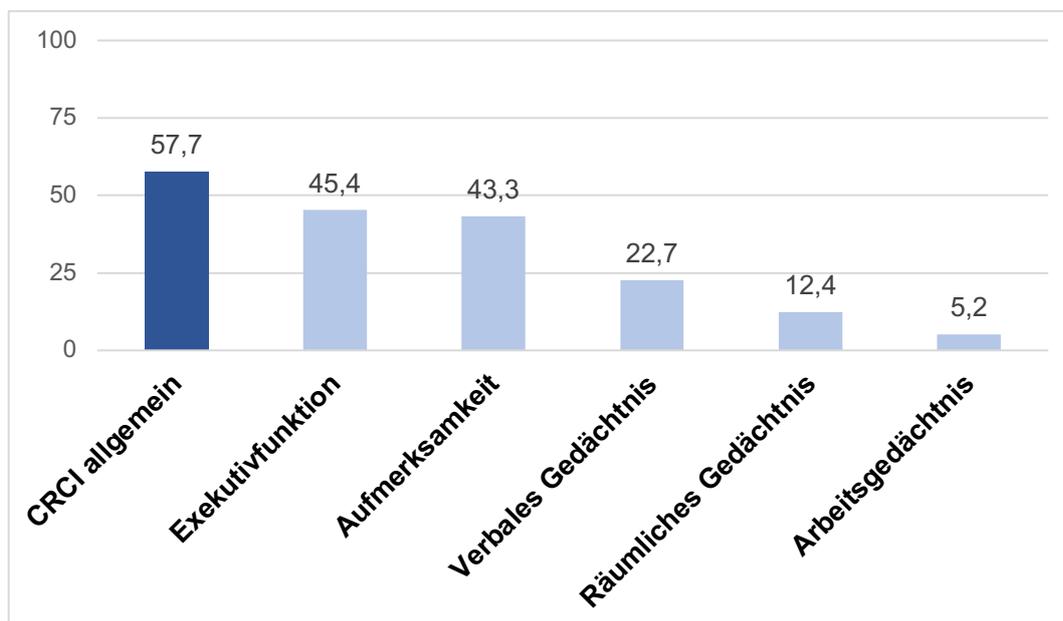


Abbildung 1: Prävalenz von CRCI und kognitiven Defiziten.
Darstellung in Prozent (%) der neuropsychologisch getesteten Patienten (N=97).

3.3.2. Prävalenz von subjektiven kognitiven Beschwerden

31/97 (32,0%) der Patienten berichteten über subjektive kognitive Beschwerden, die sich zum Beispiel als Vergesslichkeit oder Konzentrationsprobleme im Alltag bemerkbar machten. Damit war der Anteil an Patienten mit subjektiven Beschwerden geringer als die CRCI-Prävalenz, die in der neuropsychologischen Testung festgestellt wurde.

Die objektive Prävalenz von CRCI war bei Patienten mit subjektiven Beschwerden höher als bei Patienten, die angaben, keine subjektiven Defizite zu haben, jedoch nicht statistisch signifikant (N=21/31, 67,7% vs. N=35/66, 53,0%, $p=0,171$).

3.4. Ergebnisse der Patientenfragebögen

Die Patientenfragebögen zur Einschätzung des subjektiven Gesundheitszustandes zeigten folgende Ergebnisse:

Der SF-12-Fragebogen bewertet den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (maximal schlecht) bis 100 (maximal gut). Die Patienten gaben hier eine durchschnittlich moderat bis stark reduzierte subjektive körperliche Gesundheit (Mittelwert $37,1 \pm 10,6$) und eine leicht reduzierte psychische Gesundheit an (Mittelwert $47,5 \pm 11,9$).

Im FACIT-Fatigue-Fragebogen berichteten die Patienten über eine im Durchschnitt eher leicht bis moderat wahrgenommene Fatigue-Symptomatik (Mittelwert $34,6 \pm 11,2$). Dieser Fragebogen bewertet Fatigue mit einem Score von 0-52, je niedriger der Score, desto ausgeprägter die Fatigue-Symptomatik.

Der BDI-FS zum Screening auf Depression ergab bei 74/97 Patienten (76,3%) keine depressive Symptomatik. Bei 17/97 (17,5%) zeigten sich milde depressive Symptome und bei 3/97 (3%) moderate oder schwere Symptome.

Der ECOG-Status ergab für 62/97 (62,5%) der Patienten den ECOG-Status 0 (keinerlei oder kaum Einschränkungen der Lebensqualität und Selbstversorgung). 20/97 Patienten (20,6%) hatten ECOG-Status 1 (deutliche Symptome der Krankheit, Selbstversorgung möglich), 12/97 (12,4%) Patienten ECOG-Status 2 (einige Hilfestellung nötig, Versorgung größtenteils selbstständig) und 3/97 Patienten (3,1%) ECOG-Status 3 (ständige Hilfestellung nötig, selbstständige Versorgung nicht möglich).

3.5. Korrelation von neuronalen Autoantikörpern mit CRCI

Patienten mit neuronalen Autoantikörpern (N=37) waren häufiger von CRCI betroffen als Antikörper-negative Patienten (N=60), jedoch ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied (N=24/37, 64,9%, vs. N=32/60, 53,3%, p=0,264). Signifikante Unterschiede in der Prävalenz kognitiver Defizite lagen in der Domäne Aufmerksamkeit vor, hier waren 22/37 (59,5%) der Antikörper-positiven Patienten von kognitiven Defiziten betroffen, während nur bei 20/60 (33,3%) der Antikörper-negativen Patienten Defizite vorlagen (p=0,012). Auch im verbalen Gedächtnis hatten Antikörper-positive Patienten häufiger kognitive Defizite als Antikörper-negative Patienten, jedoch ohne signifikanten Gruppenunterschied (verbales Gedächtnis: N=13/37, 34,4% vs. N=10/60, 16,7%, p=0,072). Für die anderen kognitiven Domänen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Um festzustellen, welche Arten von Antikörpern mit kognitiven Defiziten assoziiert sind, wurden Subgruppenanalysen je nach Antigenlokalisation vorgenommen. Aufgrund des unterschiedlichen Antikörperprofils zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten wurden Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten und Antikörper gegen Oberflächenantigene bei NSCLC-Patienten getrennt analysiert. Antikörper gegen unbekannte Zielstrukturen wurden für alle Lungenkarzinompatienten gemeinsam analysiert, da sich diese in der Prävalenz nicht zwischen den unterschiedlichen Tumortypen unterschieden.

In einigen Subgruppenanalysen war das Vorliegen von neuronalen Autoantikörpern signifikant mit einer schlechteren kognitiven Gesamtleistung in den neuropsychologischen Tests sowie dem Vorliegen von CRCI und kognitiven Defiziten in einzelnen Domänen assoziiert. Dies betraf Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten, NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA bei NSCLC-Patienten und Antikörper gegen unbekannte Zielstrukturen bei allen Patienten.

3.5.1. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten

Bei SCLC-Patienten war der Großteil der Antikörper gegen intrazelluläre Antigene gerichtet. Bei den neuropsychologisch getesteten Patienten traten Antikörper gegen die intrazellulären Antigene Hu, Zic4 und Homer3 auf, teilweise in Kombination (Hu: N=2, Hu+Zic4: N=2, Zic4: N=1, Homer3+NMDAR-IgM: N=1). Diese Patienten wurden für die folgende Analyse als intrazelluläre Antikörper-positive SCLC-Patienten zusammengefasst (Iz-AK).

Iz-AK-positive SCLC-Patienten (N=6) hatten eine signifikant schlechtere Leistung in der neuropsychologischen Testung als Antikörper-negative SCLC-Patienten (N=13). Signifikant schlechtere Testergebnisse lagen vor allem in den Domänen verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit vor. Auch die kognitive Gesamtleistung (Durchschnittswert aller neuropsychologischen Testergebnisse) war bei Iz-AK-positiven Patienten signifikant schlechter (Z-Score kognitive Gesamtleistung, Mittelwert \pm Standardfehler: $-0,97 \pm 0,31$ vs. $0,00$; $p = 0,002$). **Abbildung 2A** zeigt einen Vergleich der in Z-Scores umgewandelten kognitiven Testergebnisse zwischen Iz-AK-positiven SCLC-Patienten und Antikörper-negativen SCLC-Patienten.

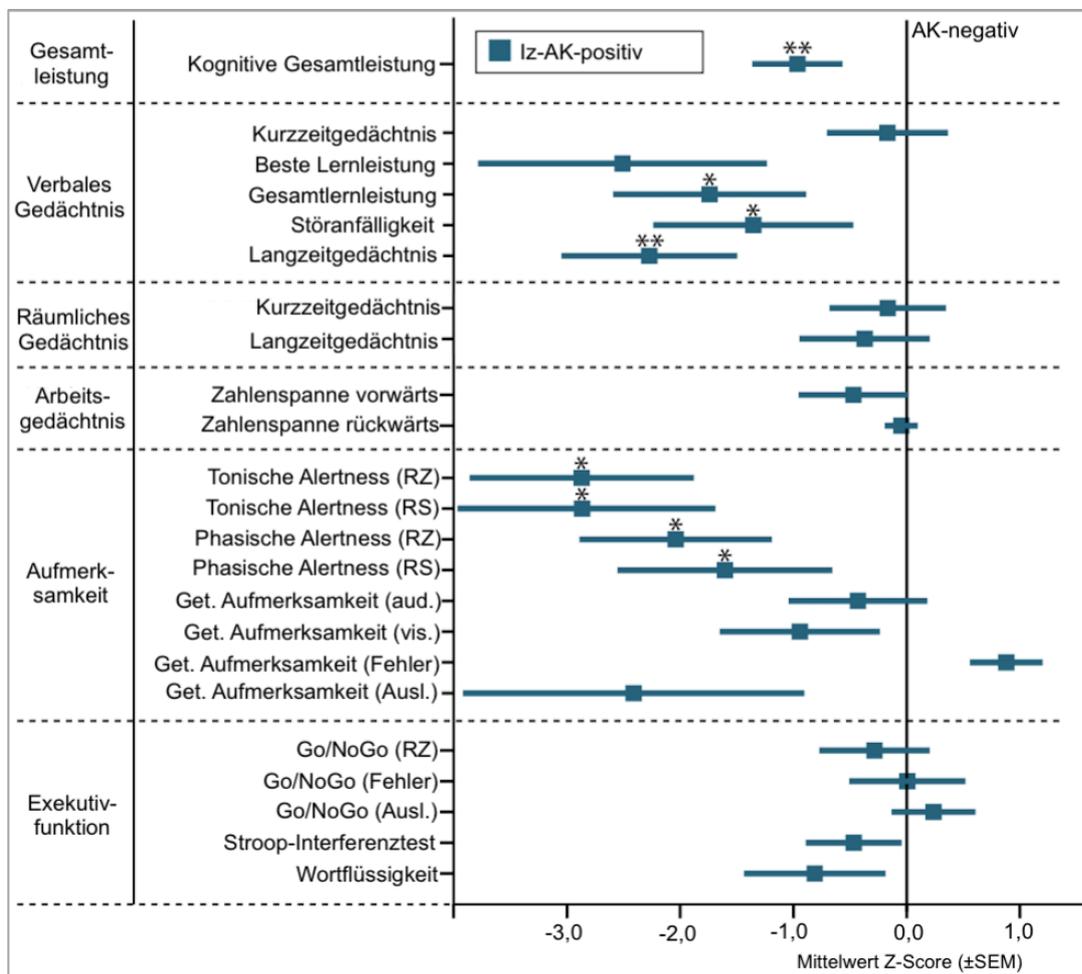


Abbildung 2A: Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Iz-AK-positiven SCLC-Patienten (N=6) und Antikörper-negativen SCLC-Patienten (N=13).

Dargestellt ist der mittlere Z-Score der Antikörper-positiven-Patienten \pm Standardfehler im Vergleich zur Antikörper-negativen Kontrollgruppe (Z-Score=0). Ein negativerer Mittelwert zeigt eine schlechtere kognitive Leistung an, ein positiverer Mittelwert eine bessere Leistung. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$). **Abkürzungen:** Iz-AK-positiv=Intrazelluläre Antikörper-positive SCLC-Patienten. AK-negativ=Antikörper-negative SCLC-Patienten. RZ=Reaktionszeit. RS=Reaktionsstabilität. Get. Aufmerksamkeit= Geteilte Aufmerksamkeit. Aud.=auditiv. Vis.=visuell. Ausl.=Auslassungen. SEM=Standardfehler des Mittelwertes. SCLC=Small-cell lung cancer.

Iz-AK-positive SCLC-Patienten waren zudem signifikant häufiger von einem CRCI betroffen. Sie hatten ein doppelt so hohes relatives Risiko (RR) für CRCI wie Antikörper-negative Patienten (N=6/6, 100%, vs. N=6/13, 46,2%, p=0,024; RR=2,0 (95% Konfidenzintervall 1,14-3,52)). Kognitive Defizite traten signifikant häufiger in den Domänen verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis und Aufmerksamkeit auf (Defizit verbales Gedächtnis: N=3/6, 50%, vs. N=0/13, 0%, p=0,005; Defizit räumliches Gedächtnis: N=2/6, 33,3%, vs. N=0/13, 0%, p=0,028; Defizit Aufmerksamkeit: N=5/6, 83,3%, vs. N=2/13, 15,4%, p=0,004). **Abbildung 2B** zeigt einen Vergleich der Prävalenz von CRCI und kognitiven Defiziten in einzelnen Domänen zwischen Iz-AK-positiven und Antikörper-negativen SCLC-Patienten.

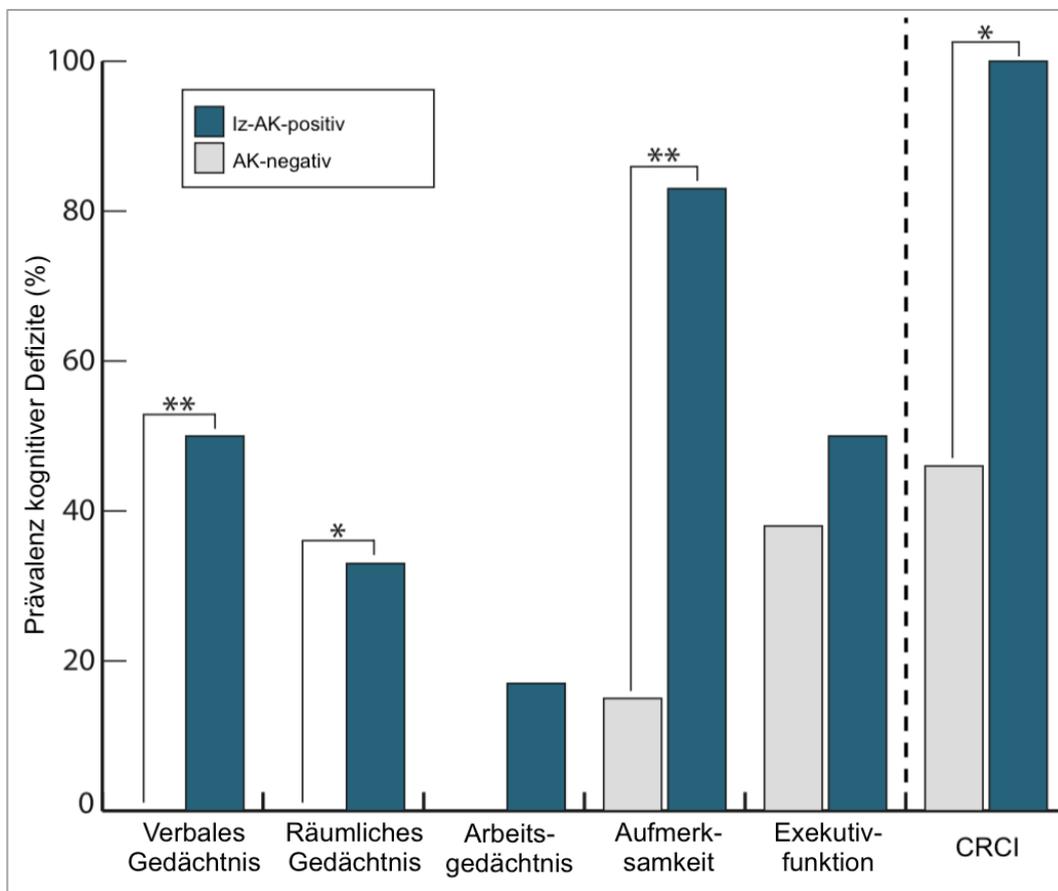


Abbildung 2B: Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen Iz-AK-positiven SCLC-Patienten (N=6) und Antikörper-negativen SCLC-Patienten (N=13).

Dargestellt ist die Prävalenz von Defiziten in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie von CRCI generell in Prozent (%). Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert (*=p<0,05, **=p<0,01). **Abkürzungen:** Iz-AK-positiv=Intrazelluläre Antikörper-positive SCLC-Patienten. AK-negativ=Antikörper-negative SCLC-Patienten. CRCI=Cancer-related cognitive impairment. SCLC=Small-cell lung cancer.

Von den 6 Iz-AK-positiven SCLC-Patienten war bei einem Patienten eine Anti-Hu-assoziierte limbische Enzephalitis vorbekannt, welche regelhaft mit persistierenden kognitiven Defiziten einhergehen kann. Um zu analysieren, inwiefern die kognitive Symptomatik des Patienten mit

limbischer Enzephalitis für die dargestellte signifikante Assoziation von neuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten in der Untergruppe der Iz-AK-positiven SCLC-Patienten verantwortlich sein könnte, wurde eine Zusatzanalyse zur Assoziation von neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten durchgeführt, von welcher der Patient mit limbischer Enzephalitis (LE) ausgeschlossen wurde. In der Gruppe der Iz-AK-positiven SCLC-Patienten ohne LE-Patienten befanden sich 5 Patienten, von denen bei der Mehrzahl Anti-Hu-Antikörper vorlagen, teilweise in Kombination (Hu: N=1, Hu+Zic4: N=2, Zic4: N=1, Homer3+NMDAR-IgM: N=1). Bei diesen Patienten waren keine kognitiven Defizite vorbekannt. Auch in der Analyse ohne den anti-Hu-AK-positiven LE-Patienten zeigte sich, dass Iz-AK-positiv Patienten (N=5) eine signifikant schlechtere kognitive Gesamtleistung als Antikörper-negative SCLC-Patienten aufwiesen (Z-Score kognitive Gesamtleistung, Mittelwert \pm Standardfehler: $-0,90 \pm 0,38$ vs. $0,00$; $p = 0,007$). Ebenso waren Iz-AK-positiv Patienten signifikant häufiger von einem CRCI betroffen als Antikörper-negative SCLC-Patienten (N=5/5, 100%, vs. N=6/13, 46,2%, $p=0,036$). Kognitive Defizite traten signifikant häufiger in den Domänen verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis auf (Defizit verbales Gedächtnis: N=2/5, 40%, vs. N=0/13, 0%, $p=0,016$), Defizit räumliches Gedächtnis: N=2/5, 40%, vs. N=0/13, 0%, $p=0,016$, Defizit Aufmerksamkeit: N=4/5, 80%, vs. N=2/13, 15,4%, $p=0,009$).

Zusammenfassend zeigte sich in der Gruppe der SCLC-Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene also eine signifikante Assoziation von neuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten, unabhängig davon, ob ein mit kognitiven Defiziten einhergehendes PNS vorbekannt war oder nicht.

3.5.2. Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren bei NSCLC-Patienten

Bei NSCLC-Patienten waren die meisten Antikörper gegen Oberflächenantigene gerichtet. Am häufigsten waren Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren (N=6) vom Subtyp IgM und IgA. Für NSCLC-Patienten mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA (NMDAR-IgA-AK) konnten signifikant schlechtere kognitive Testergebnisse beobachtet werden:

NMDAR-IgA-AK-positive Patienten (N=3) hatten eine schlechtere Leistung im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) als Antikörper-negative NSCLC-Patienten (N=47). Signifikant schlechtere VLMT-Scores wurden insbesondere in Durchgang 2 und 3 erzielt, die die Lernleistung bewerten, sowie in Durchgang 7, der das verbale Langzeitgedächtnis überprüft. (Durchgang 2: Mittelwert \pm Standardfehler = $5,00 \pm 1,73$ vs. $8,79 \pm 0,37$, $p=0,017$; Durchgang 3: $6,67 \pm 1,67$ vs. $10,62 \pm 0,40$, $p=0,019$; Durchgang 7: $4,33 \pm 1,67$ vs. $9,66 \pm 0,49$, $p=0,011$). **Abbildung 3A** zeigt einen Vergleich der VLMT-Scores zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten.

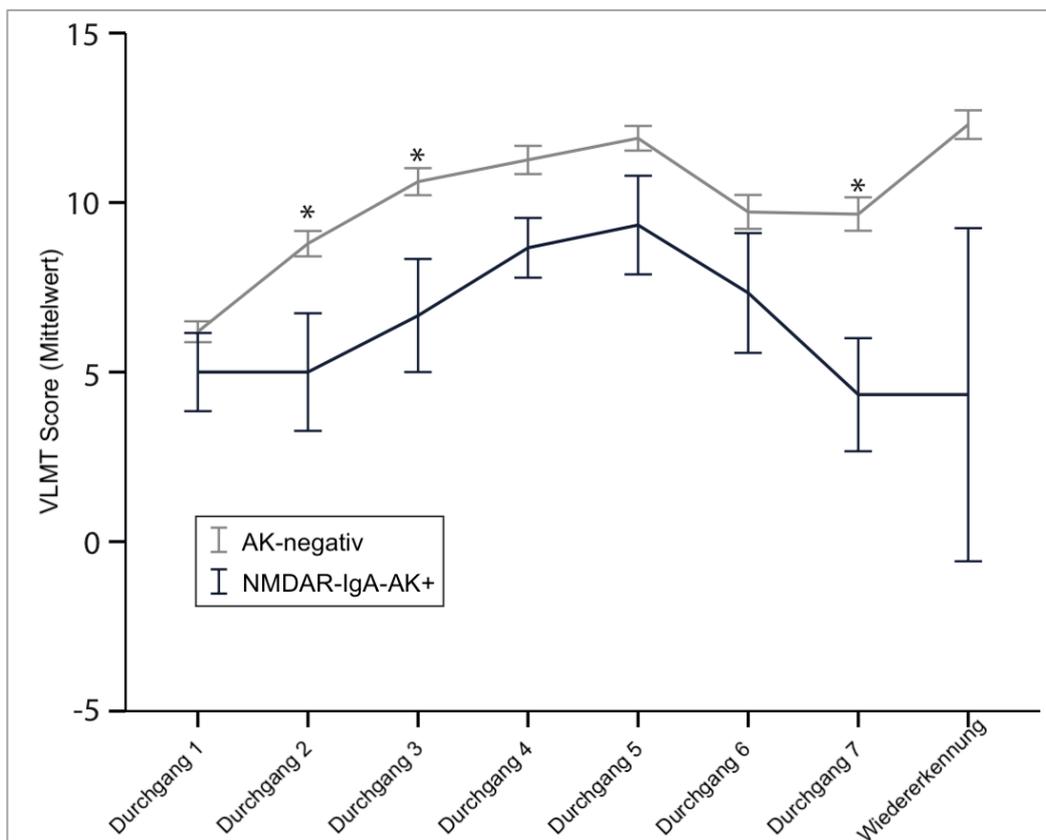


Abbildung 3A: Vergleich der VLMT-Scores zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven NSCLC-Patienten (N=3) und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten (N=47).

Dargestellt ist der Mittelwert \pm Standardfehler des VLMT-Scores für die sieben Durchgänge des VLMT. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert (*= $p < 0,05$). **Abkürzungen:** VLMT=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. NMDAR-IgA-AK+=NMDA-Rezeptor-Antikörper Subtyp-IgA-positive NSCLC-Patienten. AK-negativ=Antikörper-negative NSCLC-Patienten. NSCLC=Non-small cell lung cancer.

NMDAR-IgA-AK-positive NSCLC-Patienten waren dementsprechend auch signifikant häufiger von kognitiven Defiziten im verbalen Gedächtnis betroffen als Antikörper-negative NSCLC-Patienten (N=3/3, 100%, vs. N=10/47, 21,3%, p=0,003). Auch in den anderen kognitiven Domänen hatten NMDAR-IgA-AK-positive Patienten häufiger kognitive Defizite als Antikörper-negative Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz. **Abbildung 3B** zeigt einen Vergleich von kognitiven Defiziten zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten.

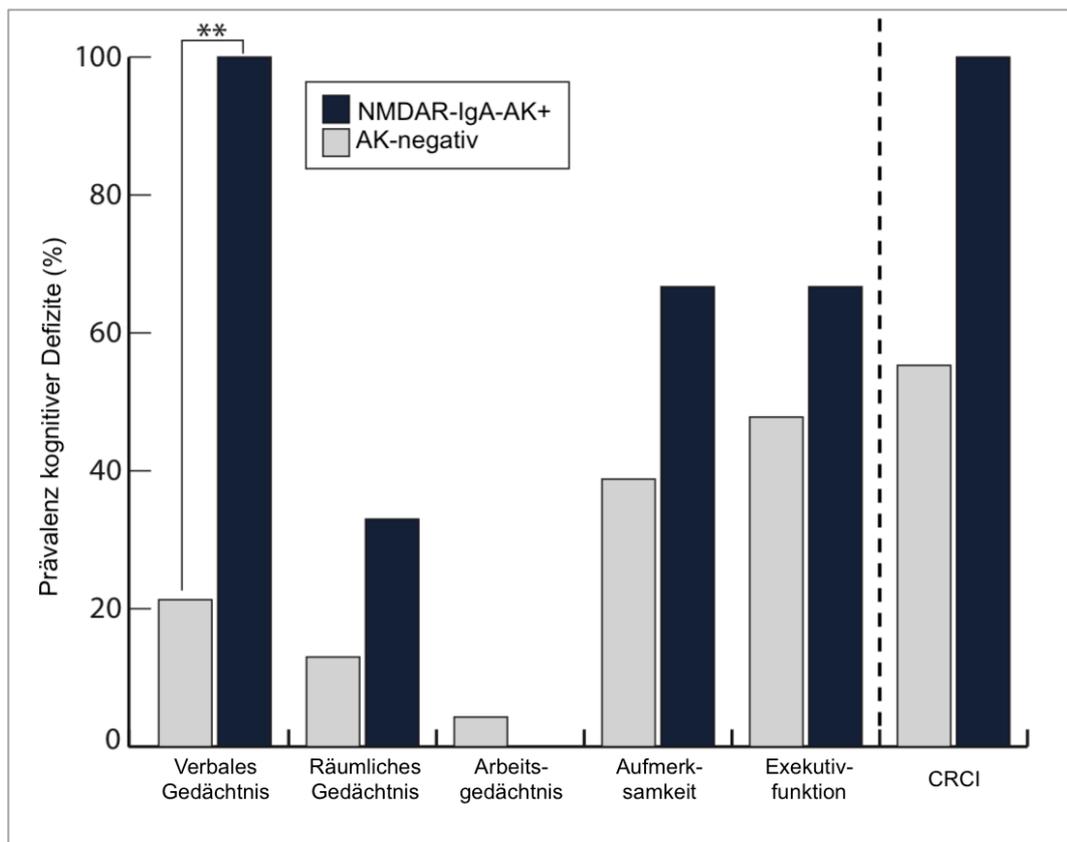


Abbildung 3B: Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen NMDAR-IgA-AK-positiven NSCLC-Patienten (N=3) und Antikörper-negativen NSCLC-Patienten (N=47).

Dargestellt ist die Prävalenz von Defiziten in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie von CRCI generell in Prozent (%). Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert (**=p<0,01). **Abkürzungen:** NMDAR-IgA-AK+=NMDA-Rezeptor-IgA-Antikörper-positive NSCLC-Patienten. AK-negativ=Antikörper-negativ NSCLC-Patienten. CRCI=Cancer-related cognitive impairment. NSCLC=Non-small cell lung cancer.

NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgM (N=3) zeigten keine Korrelation mit der Präsenz von CRCI (N=2/3, 66,7%, vs. N=26/47, 55,3%, p=0,597). Auch die Patienten mit Antikörpern gegen MOG (N=1) und pre-GLRA1b (N=1) zeigten keine kognitiven Defizite.

3.5.3. Antikörper mit unbekannter Zielstruktur bei allen Lungenkarzinompatienten

Bei allen Lungenkarzinompatienten gab es eine hohe Prävalenz von Antikörpern mit bisher unbekannter Zielstruktur (u-AK), ohne Gruppenunterschiede zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten. u-AK-positive Lungenkarzinompatienten (N=17) hatten eine schlechtere Leistung in nahezu allen neuropsychologischen Tests als Antikörper-negative Patienten (N=60).

Signifikant schlechtere Testergebnisse wurden vor allem in den Domänen verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion erzielt. Zudem hatten u-AK-positive Patienten eine signifikant schlechtere kognitive Gesamtleistung (Z-Score kognitive Gesamtleistung, Mittelwert \pm Standardfehler, $-0,44 \pm 0,16$ vs. $0,00$, $p=0,019$). **Abbildung 4A** zeigt einen Vergleich der in Z-Scores umgewandelten kognitiven Testergebnisse zwischen u-AK-positiven Patienten und Antikörper-negativen Patienten.

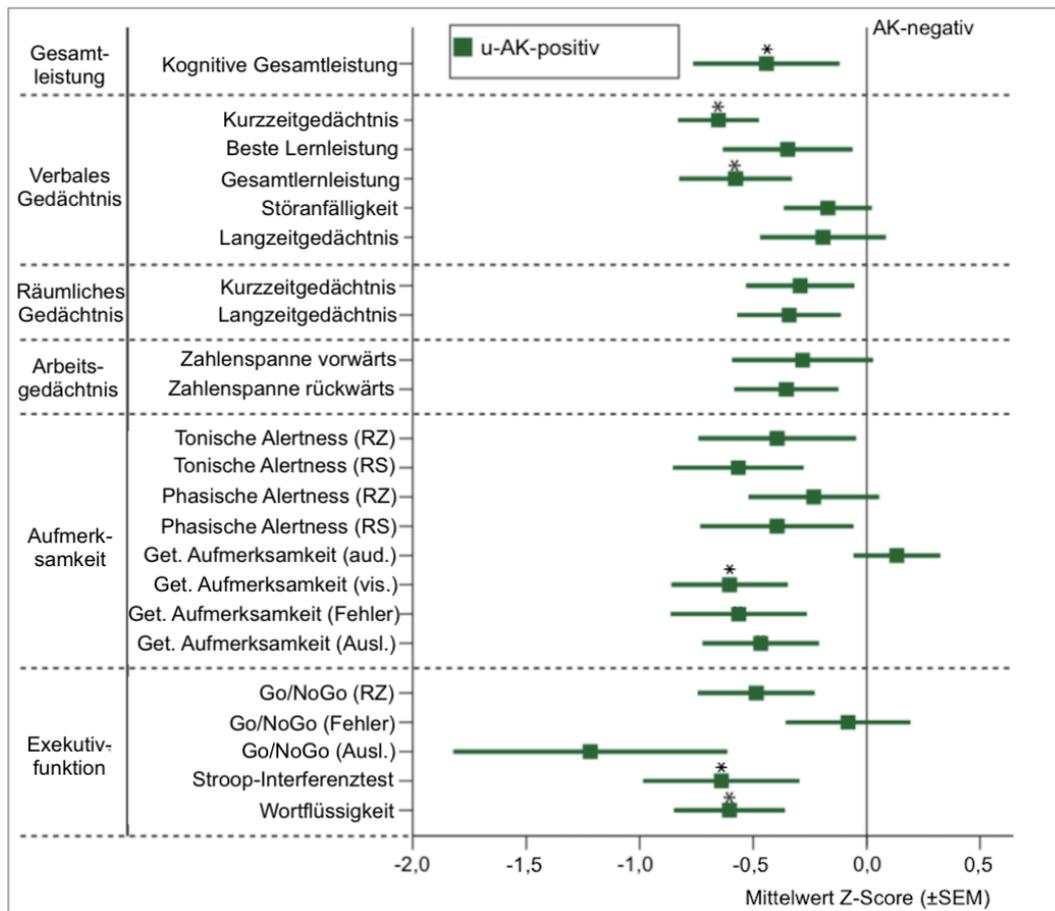


Abbildung 4A: Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen u-AK-positiven Patienten (N=17) und Antikörper-negativen Patienten (N=60).

Dargestellt ist der mittlere Z-Score der Antikörper-positiven-Patienten \pm Standardfehler im Vergleich zur Antikörper-negativen Kontrollgruppe (Z-Score=0). Ein negativerer Mittelwert zeigt eine schlechtere kognitive Leistung an, ein positiverer Mittelwert eine bessere Leistung. Die kognitive Gesamtleistung wird aus dem durchschnittlichen Z-Score aller kognitiven Testergebnisse gebildet. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert (*= $p < 0,05$). **Abkürzungen:** u-AK-positiv=Patienten positiv für Antikörper mit unbekannter Zielstruktur. AK-negativ= Antikörper-negative Patienten. RZ=Reaktionszeit. RS=Reaktionsstabilität. Get. Aufmerksamkeit= Geteilte Aufmerksamkeit. Aud.=auditiv. Vis.=visuell. Ausl.=Auslassungen.

Zudem waren u-AK-positive Patienten signifikant häufiger von CRCI betroffen als Antikörper-negative Patienten (N=15/17, 88,2%, vs. N=37/60, 61,7%, $p=0,039$, RR=1,29 (95% Konfidenzintervall 1,05–1,59)). Kognitive Defizite waren vor allem in der Domäne Aufmerksamkeit signifikant häufiger (N=11/17, 64,7%, vs. N=20/60, 33,3%, $p=0,02$). **Abbildung 4B** zeigt einen Vergleich der Prävalenz von CRCI und Defiziten in einzelnen Domänen zwischen u-AK-positiven Patienten und Antikörper-negativen Patienten.

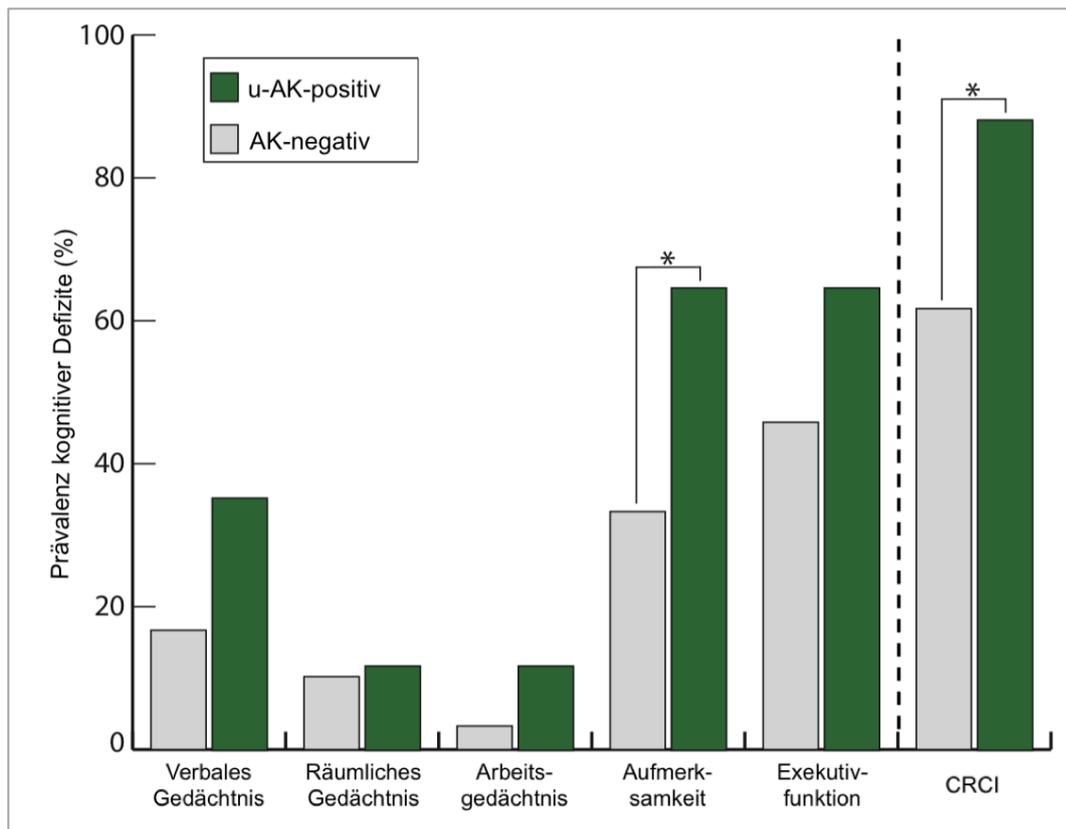


Abbildung 4B: Vergleich der Prävalenz von kognitiven Defiziten und CRCI zwischen u-AK-positiven Patienten (N=17) und Antikörper-negativen Patienten (N=60).

Dargestellt ist die Prävalenz von Defiziten in den verschiedenen kognitiven Domänen sowie von CRCI generell in Prozent (%). Signifikante Gruppenunterschiede sind mit Sternchen markiert ($*=p<0,05$). **Abkürzungen:** u-AK-positiv=Patienten positiv für Antikörper mit unbekannter Zielstruktur. AK-negativ=Antikörper-negative Patienten. CRCI=Cancer-related cognitive impairment.

3.6. Andere Einflussfaktoren auf CRCI

Neben der Analyse von neuronalen Autoantikörpern wurde auch untersucht, ob andere klinische oder demografische Faktoren bei Lungenkarzinompatienten mit CRCI korreliert sind.

Die einzigen Faktoren, die unabhängig von neuronalen Antikörpern mit dem Vorliegen von CRCI korreliert waren, waren höheres Alter, niedrigerer Intelligenzquotient und schlechtere körperliche Gesundheit. (Alter: Pearson's $r = 0,447$, $p < 0,001$; Intelligenzquotient: Pearson's $r = -0,232$, $p = 0,024$; körperliche Gesundheit: Pearson's $r = -0,390$, $p < 0,001$).

Es gab in den unter Abschnitt 3.5. vorgestellten Analysen zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Verteilung von Alter, Intelligenzquotient und körperlicher Gesundheit. **Tabelle 3** zeigt einen Vergleich dieser Variablen zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten.

Tabelle 3: Vergleich von Einflussfaktoren auf Kognition zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten

	Antikörper-positive Patienten	Antikörper-negative Patienten	p-Wert ^a
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten			
Alter	63,17 (9,22)	62,00 (9,67)	0,807
Intelligenzquotient	100,5 (18,41)	103,4 (17,22)	0,745
Körperliche Gesundheit ^b	35,29 (9,06)	41,97 (10,37)	0,206
Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren bei NSCLC-Patienten			
Alter	57,00 (9,17)	63,38 (9,47)	0,262
Intelligenzquotient	112,67 (16,62)	109,20 (12,67)	0,653
Körperliche Gesundheit ^b	42,13 (12,15)	36,29 (10,85)	0,374
Antikörper gegen unbekannte Antigene bei allen Patienten			
Alter	67,06 (6,27)	63,08 (9,45)	0,107
Intelligenzquotient	103,71 (13,99)	108,00 (13,78)	0,264
Körperliche Gesundheit ^b	37,71 (9,65)	37,39 (10,90)	0,912

Tabelle 3: Anmerkungen: **a:** p-Wert bezieht sich auf Vergleich zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten in der jeweiligen Subgruppe. **b:** Subjektiver körperlicher Gesundheitszustand laut SF-12 Fragebogen, Score reicht von 0 (sehr schlechter subjektiver Gesundheitszustand) bis 100 (sehr guter subjektiver Gesundheitszustand). **Abkürzungen:** SD = Standardabweichung.

Bemerkenswerterweise zeigten sich keine Gruppenunterschiede in der Prävalenz von CRCI zwischen Patienten mit verschiedenen Therapien (Chemotherapie vs. keine Chemotherapie: N=16/34, 47,1% vs. N=40/63, 63,5%, p=0,118; Radiotherapie vs. keine Radiotherapie: N=16/26, 61,5% vs. N=40/71, 56,3%, p=0,646; Operative Therapie vs. keine operative Therapie: N=12/25, 48,0% vs. N=44/72, 61,1%, p=0,253; Targeted Therapy vs. keine Targeted Therapy: N=2/3, 66,7% vs. N=54/94, 57,4%, p=0,676). Auch zwischen Patienten mit verschiedenen Tumorstadien gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Stadium I: N=9/13, 69,2% vs. Stadium II: N=5/8, 62,5% vs. Stadium III: N=14/27, 51,9% vs. Stadium IV: N=28/47, 59,6%; p=0,758).

3.7. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Ergänzend zur neuropsychologischen Testung wurde eine umfangreiche neurologische körperliche Untersuchung durchgeführt. Ein Patient lehnte diese ab, sodass 96 Patienten neurologisch untersucht werden konnten.

Insgesamt zeigten 61/96 Patienten (63,5%) Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung: am häufigsten waren unspezifische cerebelläre Symptome wie Unsicherheit beim Seiltänzerengang (N=36/96, 37,5%) und Symptome einer peripheren Polyneuropathie wie eine reduzierte Pallästhesie und fehlende Achilles-Sehnen-Reflexe (N=24/96, 25%).

Patienten mit einer auffälligen neurologischen Untersuchung und cerebellären Symptomen hatten ein signifikant höheres Durchschnittsalter als Patienten mit einem neurologischen Normalbefund (Alter: Mittelwert \pm Standardabweichung = 65,89 \pm 7,79 vs. 59,00 \pm 9,12, p<0,001). Symptome einer Polyneuropathie waren signifikant häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus (N=5/24, 20,8% vs. N=2/72, 2,8%, p=0,011).

3.7.1. Nachweis von paraneoplastischen neurologischen Syndromen

Das Vorliegen von neuronalen Autoantikörpern war mit Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung assoziiert. Bei 6 Patienten war bereits bei Studieneinschluss ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom bekannt (N=6/167, 3,6%). Alle Patienten mit PNS waren SCLC-Patienten, Diagnosen beinhalteten Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (N=3), Anti-Hu-assoziierte sensible Polyneuropathie (N=2) und Anti-Hu-assoziierte limbische

Enzephalitis (N=1). Die hier erwähnte Antikörperassoziation bezieht sich auf bekannte Vorbefunde der Patienten. Während bei zwei der Patienten mit Anti-Hu-assoziiertem PNS (N=1: Limbische Enzephalitis, N=1: sensible Polyneuropathie) auch im Rahmen der vorliegenden Studie Anti-Hu-Antikörper nachgewiesen wurden, war einer der Patienten mit vordiagnostizierter Hu-assoziiierter Polyneuropathie (N=1) im Rahmen dieser Studie Antikörper-negativ. Dagegen wurde über die Antikörperdiagnostik dieser Studie bei zwei SCLC-Patienten ein PNS nachgewiesen, bei welchen dieses zuvor nicht bekannt war. Dies beinhaltete ein Hu-assoziiertes cerebelläres Syndrom (N=1) mit Nachweis von Ataxie und gestörter Koordination, sowie eine Hu-assoziierte sensible Polyneuropathie (N=1). Die mit Lambert-Eaton-Syndrom assoziierten VGCC-Antikörper wurden im Rahmen der Antikörperdiagnostik dieser Studie nicht untersucht. Bei den drei Patienten mit dieser Vordiagnose wurden jedoch andere neuronale Antikörper detektiert (Homer3: N=1, Zic4: N=1, unbekannte Antigene: N=1).

Die Patienten mit PNS wiesen in der neurologischen Untersuchung entsprechende Befunde auf. So hatten die Patienten mit Myasthenie proximal betonte Paresen in unteren und oberen Extremitäten. Bei den Patienten mit sensibler Polyneuropathie konnte eine distale Hypästhesie (reduziertes Berührungsempfinden), Ausfall der Pallästhesie (Vibrationsempfinden) und Ausfall der Achilles-Sehnen-Reflexe nachgewiesen werden. Der Patient mit limbischer Enzephalitis hatte eine Ataxie (Gleichgewichtsstörung) und distale Parästhesien (Missempfindungen an Händen und Füßen), zudem ausgeprägte Gedächtnisstörungen und anamnestisch epileptische Anfälle.

Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene hatten signifikant häufiger neurologische Defizite als Antikörper-negative Patienten, vor allem in den Systemen Okulomotorik (N=3/11, 7,3% vs. N=0/59, 0%, $p<0,001$), Motorik (N=2/11 18,2% vs. N=0/59, 0%, $p=0,003$), Sensibilität (4/11, 36,4% vs. 6/69, 10,0%, $p=0,021$) und Koordination (4/36, 36,4% vs. 7/59, 11,7%, $p=0,037$). Patienten mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene sowie Patienten mit Antikörpern gegen unbekannte Zielstrukturen hatten ebenfalls häufiger neurologische Auffälligkeiten als Antikörper-negative Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz (Antikörper gegen Oberflächenantigene: N=7/10, 70% vs. N=33/59, 55,9%, $p=0,405$; Antikörper gegen unbekannte Zielstrukturen: N=13/17, 76,5% vs. N=33/59, 55,9%, $p=0,127$).

4. Diskussion

4.1. Einordnung der Ergebnisse

Diese Studie zeigt eine hohe Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern bei über einem Drittel der Patienten mit Lungenkarzinom. Einige Antikörper korrelieren dabei signifikant mit dem Auftreten von CRCI und kognitiven Defiziten, insbesondere Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten, IgA-NMDA-Rezeptor-Antikörper bei NSCLC-Patienten sowie Antikörper gegen bisher unbekannte neuronale Antigene in der gesamten Kohorte. Diese Ergebnisse zeigen, dass neuronale Autoantikörper einen relevanten Einfluss in der Entstehung von CRCI haben könnten und ihr Effekt in longitudinalen Studien weiter analysiert werden sollte.

4.1.1. Prävalenz neuronaler Autoantikörper im Vergleich mit anderen Studien

Bei 35,9% der Lungenkarzinompatienten wurden neuronale Autoantikörper nachgewiesen. Antikörper mit bekannter Zielstruktur wurden bei 18,6% der Patienten detektiert. SCLC-Patienten waren signifikant häufiger betroffen als NSCLC-Patienten, mit einer Antikörperprävalenz von 30% vs. 15%. SCLC ist die Tumorart, die am häufigsten mit neuronalen Autoantikörpern assoziiert ist. Als Ursache wird vermutet, dass die Tumorzellen über neuroendokrine Charakteristika verfügen und zahlreiche neuronale Antigene exprimieren (36,40,45). Die deutlich höhere Antikörperprävalenz im Vergleich zu NSCLC-Patienten ist daher nachvollziehbar und plausibel. Das Antikörperprofil wies ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen SCLC und NSCLC auf. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene lagen bei 25% der SCLC-Patienten, aber nur bei 3,9% der NSCLC-Patienten vor. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Oberflächenantigene war bei SCLC- und NSCLC-Patienten dagegen etwa gleich hoch (10% bzw. 11,1%).

Die vorliegende Antikörperprävalenz von 30% bei SCLC-Patienten ist nur eingeschränkt vergleichbar mit den Ergebnissen zweier anderer Studien bei SCLC-Patienten ohne Diagnose eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms (PNS), die die Antikörperprävalenz zwischen 28,5% und 43,3% schätzen (44,45). Monstad und Kollegen untersuchten nur Antikörper gegen intrazelluläre Antigene, welche bei 28,5% der Patienten festgestellt werden konnten, am häufigsten gegen das Hu-Antigen (44). Gozzard und Kollegen analysierten sowohl Antikörper gegen intrazelluläre Antigene als auch Oberflächenantigene und fanden eine

deutlich höhere Antikörperprävalenz von 43,3% (45). Allerdings lagen am häufigsten SOX-2-Antikörper (22,5%) und VGCC/VGKC-Antikörper (12,6%) vor, welche in der vorliegenden Studie nicht analysiert wurden. NMDAR-Antikörper vom Subtyp IgA/IgM, Homer3- und ZIC-4-Antikörper, die in vorliegender Studie zu den häufigsten Antikörpern gehörten, wurden dagegen von Gozzard et al. nicht untersucht. Diese Unterschiede in den analysierten Antikörpern erschweren eine allgemeine Vergleichbarkeit der Prävalenz zwischen verschiedenen Studien.

Für NSCLC-Patienten gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen der Antikörperprävalenz. Die hier festgestellte Antikörperprävalenz von 15% verdeutlicht, dass neuronale Autoantikörper bei NSCLC-Patienten zwar seltener vorkommen als bei SCLC-Patienten, aber dennoch einen relevanten Anteil der Patienten betreffen. Ihre Prävalenz sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Zusätzlich wurden in dieser Studie bei 17,4% der Patienten neuronale Antikörper mit bisher unbekanntem Zielstrukturen detektiert (Reaktion nur in gewebebasierten, nicht in zellbasierten Immunfluoreszenz-Verfahren). Diese Immunreaktion richtete sich am häufigsten gegen unbekannte intrazelluläre Antigene im Cerebellum, sowie gegen unbekannte Oberflächenantigene in Hippocampus und Cerebellum. Es gibt bisher keine anderen Studien, die die Prävalenz neuronaler Autoantikörper gegen unbekannte Zielstrukturen bei Patienten mit Lungenkarzinom analysieren, da die verfügbaren Studien nur Antikörper gegen bereits bekannte Antigene untersuchen. Die hier festgestellte hohe Prävalenz verdeutlicht jedoch, dass bei Lungenkarzinompatienten zahlreiche neuronale Antikörper nachweisbar sind, deren Antigene noch nicht identifiziert wurden. Diese könnten potentiell eine wichtige klinische Rolle in der Entstehung von neurologischen Syndromen spielen. Es sollten daher weitere Studien zur Identifikation dieser neuartigen Antigene durchgeführt werden.

4.1.2. Prävalenz von CRCI im Vergleich mit anderen Studien

CRCI wurde bei 57,7% der neuropsychologisch getesteten Patienten nachgewiesen. Am häufigsten waren Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen betroffen. Es gab keine Gruppenunterschiede zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten in der CRCI-Prävalenz.

CRCI ist bei Lungenkarzinom bisher kaum systematisch erforscht. Zwei Studien schätzen die Prävalenz von CRCI auf ca. 30-35%, ebenfalls ohne Unterschiede zwischen SCLC- und NSCLC-Patienten (7,8). Kognitive Defizite wurden vor allem für die Domänen verbales

Gedächtnis und Aufmerksamkeit beschrieben. Die erwähnten Studien definierten CRCI nicht anhand der empfohlenen ICCTF-Kriterien, die neuropsychologischen Testungen waren zwar umfangreich, beinhalteten jedoch keine computerbasierten Verfahren zur Untersuchung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen. Zudem waren die getesteten Patienten im Durchschnitt jünger als die Patienten in dieser Studie. Diese Unterschiede könnten die im Vergleich deutlich höhere Prävalenz von CRCI in vorliegender Untersuchung erklären, insbesondere da die kognitiven Domänen, die mit computerbasierten Verfahren getestet wurden, am häufigsten von Defiziten betroffen waren. Es ist daher zu vermuten, dass computerbasierte Testverfahren sensitiver in der Erkennung von CRCI sein könnten (67).

Bemerkenswerterweise war das Vorliegen von CRCI unabhängig von der Behandlungsform. Es gab es keine signifikanten Unterschiede in der CRCI-Prävalenz zwischen therapie-naiven Patienten, Patienten mit Chemotherapie, Radiotherapie, operativer Therapie und Targeted Therapy. Auch in den beiden anderen Studien war das Vorliegen von CRCI unabhängig von Chemotherapie (7,8). Chemotherapie ist aufgrund der neurotoxischen Effekte einer der am besten erforschten Einflussfaktoren für die Entstehung von CRCI (1,3). In den letzten Jahren wurde jedoch deutlich, dass CRCI auch bei einem relevanten Anteil von Patienten ohne Chemotherapie auftritt, sodass auch andere Erklärungsmechanismen eine Rolle spielen müssen (16,18,19). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen diese Hypothese.

Weitere Faktoren, die signifikant mit CRCI korrelierten, waren Alter, Intelligenzquotient und der subjektive körperliche Gesundheitszustand. Höheres Alter und niedrigeres kognitives Ausgangsniveau wurden in auch in anderen Studien als signifikante Risikofaktoren für CRCI identifiziert (3,68–70). Der Einfluss des subjektiven körperlichen Gesundheitszustandes wurde in anderen Studien nicht explizit untersucht. Es ist jedoch plausibel, dass ein subjektiv erlebter schlechterer Allgemeinzustand die Konzentration und Leistungsfähigkeit während der neuropsychologischen Testung beeinflusst.

Interessanterweise gaben nur 32% der Patienten an, unter subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen zu leiden. Dieser Anteil war deutlich geringer als die CRCI-Prävalenz, die in der objektiven neuropsychologischen Testung festgestellt wurde. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu Studien an Brustkrebspatientinnen, bei denen die Prävalenz subjektiv empfundener kognitiver Defizite meist ausgeprägter ist als in der objektiven neuropsychologischen Testung nachweisbar (3,71). Hierfür sind mehrere Gründe denkbar: Zum einen spielen psychologische Faktoren eine Rolle dafür, wie belastend oder einschränkend kognitive Defizite im Alltag empfunden werden. Subjektive kognitive Beschwerden sind häufig mit Fatigue, Depressivität

und Angst korreliert (20,23). Die Lungenkarzinompatienten in dieser Studie gaben durchschnittlich jedoch nur leichte bis moderate Einschränkungen der subjektiven psychischen Gesundheit an, auch Fatigue und depressive Symptomatik waren nur leicht bis moderat ausgeprägt. Dies könnte dazu führen, dass objektiv vorhandene kognitive Defizite seltener als belastend empfunden wurden und dementsprechend nicht berichtet wurden. Weiterhin ist möglich, dass die kognitiven Defizite in Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen, die mit sehr sensitiven computerbasierten Testverfahren untersucht wurden, eher subtil sind und dementsprechend von Patienten in ihrer Alltagsführung nicht bemerkt wurden, insbesondere, wenn normalerweise keine komplexen Aufgaben ausgeführt werden, die einen hohen Anspruch an Aufmerksamkeit und Konzentration stellen. Da das Durchschnittsalter von Brustkrebspatientinnen in erwähnten Studien im Durchschnitt deutlich geringer war (ca. 50-52 Jahre) als bei den Lungenkarzinompatienten in dieser Studie (66 Jahre), ist zu vermuten, dass die Patientinnen sensitiver auch auf subtile Einschränkungen reagieren, weil sie in Alltag und Berufsleben eventuell auf ein höheres Funktionsniveau angewiesen sind (71,72).

4.2. Möglicher Einfluss von neuronalen Antikörpern auf CRCI

Das Vorliegen neuronaler Autoantikörper war in einigen Gruppen signifikant mit einem CRCI korreliert. Dies betraf Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten, NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA bei NSCLC-Patienten sowie Antikörper gegen bisher unbekannte neuronale Antigene in der gesamten Kohorte.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass neuronale Autoantikörper eine relevante pathophysiologische Rolle in der Entstehung von CRCI spielen könnten. Neuronale Autoantikörper wurden bisher vor allem im Rahmen von paraneoplastischen Syndromen wie limbischer Enzephalitis und anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis mit ausgeprägten kognitiven Defiziten assoziiert (35). Jedoch wurden sie auch bei Patienten ohne bekannte PNS-Diagnose beschrieben, meist im Rahmen milder bis moderater kognitiver Defizite (6,32,33).

Der Pathomechanismus unterscheidet sich je nach Antigenlokalisation. Im Folgenden soll anhand der Ergebnisse dieser Studie aufgezeigt werden, über welche pathophysiologischen Mechanismen neuronale Antikörper zur Entstehung von CRCI beitragen könnten.

4.2.1. Möglicher Einfluss von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene

SCLC-Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene hatten eine signifikant schlechtere kognitive Gesamtleistung und ein höheres Risiko für CRCI als Antikörper-negative SCLC-Patienten. Dies legt nahe, dass diese Antikörper einen Einfluss auf die Entstehung kognitiver Defizite haben könnten oder zumindest mit solchen Faktoren assoziiert sind. Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene zeigten zudem signifikant häufiger Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung. Bei einigen Patienten mit intrazellulären Antikörpern war ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom vorbekannt, bei einigen wurde es erst durch die Studie identifiziert. Am häufigsten waren sensible und myasthene paraneoplastische Syndrome, ein Patient hatte eine Hu-assoziierte limbische Enzephalitis. Die häufigsten intrazellulären Antigene waren Hu, Zic4 und Homer3.

Anti-Hu-Antikörper gehören zu den gut charakterisierten neuronalen Antikörpern, die bisher vor allem im Rahmen von PNS beschrieben worden sind. Sie sind unter anderem mit limbischer Enzephalitis assoziiert, einer schwerwiegenden Erkrankung, die mit ausgeprägten kognitiven Defiziten, insbesondere Gedächtnisstörungen, sowie psychiatrischen Symptomen und epileptischen Anfällen einhergeht (40).

Der pathophysiologische Mechanismus ist noch nicht hinreichend verstanden. Hu ist ein neuronales RNA-bindendes Protein mit nukleärer Lokalisation (73). Anti-Hu-Antikörper sind relativ spezifisch für SCLC. Die SCLC-Tumorzellen exprimieren das Hu-Antigen, wodurch eine Anti-Hu-gerichtete Immunreaktion getriggert wird (35). Jedoch sind die Hu-Antikörper selbst nicht pathogen, sondern stellen nur die humorale Komponente einer komplexen Immunreaktion dar, die vor allem über zytotoxische T-Zellen vermittelt wird (35,38). Bei Patienten mit Anti-Hu-assoziiierter limbischer Enzephalitis konnten ausgedehnte neuronale Infiltrate von zytotoxischen T-Zellen nachgewiesen werden (35). Der Transfer von Anti-Hu-Antikörpern in Tiermodellen führt dagegen nicht zu neurologischer Symptomatik. Auch sprechen Patienten mit Anti-Hu-assoziiierter limbischer Enzephalitis meist schlecht auf humorale Immuntherapien wie Plasmapherese an (35). Diese Befunde stützen die Hypothese, dass die Immunreaktion gegen Hu vorwiegend T-Zell-vermittelt ist.

Hu-Antikörper liegen bei bis zu 15% der SCLC-Patienten vor, jedoch ist der Anteil an Patienten, die eine Hu-assoziierte limbische Enzephalitis entwickeln, deutlich geringer (40). Die Mechanismen, die bei einigen Patienten zur Entwicklung einer ausgeprägten Enzephalitis führen, während ein Großteil der Patienten keine schwerwiegenden neurologische Symptome

zeigt, sind unklar (35). Es ist nicht bekannt, ob Anti-Hu-Antikörper auch bei Patienten ohne bekannte PNS-Diagnose eine pathogene Reaktion bewirken können.

Zic4-Antikörper und Homer3-Antikörper wurden bisher vor allem im Zusammenhang mit cerebellären PNS beschrieben (74–76). Es gibt bisher keine Studien, die ihre Prävalenz und klinische Relevanz bei Patienten ohne offizielle PNS-Diagnosen erfassen oder eine Assoziation mit kognitiven Defiziten beschreiben.

In dieser Studie war die Präsenz von Antikörpern gegen die intrazellulären Antigene Hu, ZIC4 und Homer3 signifikant mit kognitiven Defiziten und Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung korreliert. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das klinische Spektrum dieser Antikörper breiter sein könnte als bisher angenommen. Auch wenn keine klassische PNS-Diagnose mit ausgedehnter neurologischer Symptomatik vorliegt, könnten neuronale Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene eine Immunreaktion gegen neuronale Antigene indizieren, die zum Beispiel zu kognitiven Einschränkungen führen könnte. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass auch bei Ausschluss des Patienten mit limbischer Enzephalitis aus den statistischen Analysen eine signifikante Assoziation zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten bei SCLC-Patienten mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene bestand. Zur Überprüfung dieser Hypothese sollten longitudinale Studien erfolgen, die die möglichen pathologischen Effekte und klinische Relevanz dieser Antikörper überprüfen.

4.2.2. Möglicher Einfluss von Antikörpern gegen Oberflächenantigene

NSCLC-Patienten mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA hatten eine signifikant schlechtere Leistung und ein höheres Risiko für kognitive Defizite im verbalen Gedächtnis.

Die pathogenen Effekte von NMDA-Rezeptor-Antikörpern sind initial vor allem im Rahmen der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis erforscht worden, die mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgG assoziiert ist (41). Diese Erkrankung äußert sich unter anderem durch schwere kognitive Defizite, psychiatrische Symptome und epileptische Anfälle. Der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) ist ein synaptischer Glutamatrezeptor mit besonders hoher Dichte im Hippocampus und spielt eine entscheidende Rolle für synaptische Plastizität, Gedächtnis und Lernfunktionen (35). Bei der anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis binden IgG-Antikörper an die NMDA-Rezeptoren und führen so zu einer Internalisierung des Rezeptors und Unterbrechung der synaptischen Transmission (41). Die Effekte sind potentiell

reversibel und sprechen gut auf Immuntherapien wie Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline und Glukokortikoide an (35).

NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA wurden in klinischen Studien bei Patienten mit langsamer kognitiver Verschlechterung und Demenz detektiert (33,34). Die IgA-Antikörper bewirkten bei diesen Patienten eine signifikante Abnahme der NMDA-Rezeptor-Dichte in Neuronen und Reduktion der NMDA-Rezeptor-vermittelten synaptischen Übertragung. Die kognitiven Defizite verbesserten sich durch Immuntherapie, welche zu einer Reduktion des Antikörpertiters führte (33).

Auch bei Patienten mit Tumordiagnosen konnten NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA mit dem Vorliegen von kognitiven Defiziten assoziiert werden, zum Beispiel bei Melanompatienten (6,32). Diese zeigten in einer kürzlich publizierten prospektiven Studie eine signifikant reduzierte kognitive Gesamtleistung und wiesen eine signifikant höhere Prävalenz kognitiver Defizite in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen auf als Antikörper-negative Patienten (6).

Die möglichen pathologischen in-vitro-Effekte von NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA sind Gegenstand einer Debatte. Während einige Studien nur für NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgG pathologische in-vitro-Effekte nachweisen und nur der IgG-Subtyp zur NMDA-Rezeptor-Enzephalitis führt (77), zeigten andere Studien, dass alle NMDA-Rezeptor-Antikörper-Subtypen, unabhängig von der Immunglobulin-Klasse, zu einer Internalisierung von NMDA-Rezeptoren und damit verbundenen Reduktion der synaptischen Transmission führen (33,78).

Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke scheint daran beteiligt zu sein, ob und in welchem Ausmaß NMDA-Rezeptor-Antikörper pathogene Effekte haben. Im Gegensatz zu den IgG-Antikörpern bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, die im Liquor der Patienten nachgewiesen werden können, wurden NMDA-Rezeptor-Antikörper vom Subtyp IgA in den meisten erwähnten Studien ausschließlich im Serum nachgewiesen, nicht im Liquor (6,32,33).

Damit Serum-Antikörper im zentralen Nervensystem pathogen wirken können, müssen sie die Blut-Hirn-Schranke in relevantem Ausmaß überwinden (46,47). Erst bei gestörter Integrität der Blut-Hirn-Schranke ist mit einem relevanten Übertritt von Serum-Antikörpern zu rechnen, sodass pathologische Effekte auftreten können (47). Störungen der Blut-Hirn-Schranke können diverse Ursachen haben. Unter anderem führen inflammatorische Zytokine zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (47). Auch genetische Prädisposition, Störungen in der

fetalen Entwicklung, Trauma, Stress und Nikotinabusus sind mit Störungen der Integrität der Blut-Hirn-Schranke assoziiert (46,47).

In einer der Studien, die eine Assoziation von neuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten nachweisen konnte, wurde die Integrität der Blut-Hirn-Schranke mittels Albumin-Liquor-Serum-Quotient beurteilt (32). Nur bei Patienten, bei denen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke nachweisbar war, war das Vorliegen von neuronalen Autoantikörpern signifikant mit kognitiven Defiziten korreliert.

Die in vorliegender Studie beobachtete Assoziation von NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA mit kognitiven Defiziten im verbalen Gedächtnis unterstützt die Hypothese, dass diese Antikörper pathologische Effekte haben könnten. Da in dieser Studie nur das Serum, nicht der Liquor der Patienten analysiert wurde, ist nicht zu beurteilen, ob eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorlag. Maligne Erkrankungen gehen allerdings häufig mit einer Erhöhung inflammatorischer Zytokine einher, sodass die Patienten einen wichtigen Risikofaktor für Störungen der Blut-Hirn-Schranke erfüllten (1,19).

Ein Einfluss von NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA auf kognitive Defizite ist daher denkbar. Es sollten weitere Studien mit größeren Kohorten zur Überprüfung dieser Hypothese durchgeführt werden.

4.2.3. Möglicher Einfluss von Antikörpern mit unbekanntem Zielstrukturen

Lungenkarzinompatienten mit Antikörpern gegen bisher unbekannte Antigene hatten eine signifikant schlechtere kognitive Gesamtleistung und ein höheres Risiko für CRCI als Antikörper-negative Patienten.

Eine Identifikation der betroffenen Antigene war im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich. Daher lassen sich die hier beobachteten Effekte nicht auf gezielte Pathomechanismen zurückführen oder mit anderen Studien vergleichen. Eine Analyse der Fluoreszenzmuster ergab jedoch, dass sowohl Oberflächenstrukturen als auch intrazelluläre Antigene betroffen waren.

In den letzten Jahren wurden mit experimentellen Methoden zahlreiche neuartige neuronale Antikörper beschrieben, die mit paraneoplastischen oder autoimmunen neurologischen Syndromen assoziiert sind. Die Identifikation der Zielantigene ist die Voraussetzung für eine gezielte Untersuchung dieser Antikörper und der mit ihnen assoziierten Pathomechanismen. Als Methoden können beispielsweise Immunpräzipitation und Massenspektrometrie eingesetzt werden (31). Hierbei werden Gehirngewebeschnitte, bei denen IgG-Antikörper an bislang

unbekannte Antigene gebunden haben, auf typische Fluoreszenzmuster untersucht, anschließend werden die Immunkomplexe aus den Gewebeschnitten extrahiert und die verschiedenen Antigene über ihre molekulare Masse identifiziert. So können spezifische Nachweisverfahren für die betreffenden Antigene entwickelt werden. Beschriebenes Verfahren würde die Grundlage für eine Erforschung dieser Antikörper in klinischen Studien darstellen.

Da die in dieser Studie nachgewiesenen Antikörper gegen unbekannte Zielstrukturen signifikant mit kognitiven Defiziten assoziiert waren, verdeutlicht dies die klinische Relevanz dieser Antikörper. Es sollten experimentelle Studien durchgeführt werden, um ihre Zielantigene zu identifizieren und das klinische Spektrum dieser Antikörper zu erforschen.

4.3. Limitationen

Diese Studie wurde als prospektive Querschnittstudie konzipiert, um eine mögliche Assoziation zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten zu untersuchen. Daher gab es keine gesunde Kontrollgruppe und keinen longitudinalen Beobachtungszeitraum. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen Antikörpern und CRCI festgestellt, sodass ein Einfluss dieser Antikörper auf die Entstehung von CRCI möglich erscheint. Das Querschnittsdesign dieser Studie erlaubt allerdings lediglich Aussagen über Korrelationen und Risiken. Der mögliche pathologische Effekt und die klinische Relevanz dieser Antikörper sollten in longitudinalen Studien überprüft werden.

Eine mögliche Limitation liegt in der Auswahl der Patienten für die neuropsychologische Testung. Hier ist ein gewisser Selektionsbias denkbar, da die Teilnahme an der neuropsychologischen Testung von zahlreichen Patienten abgelehnt wurde (N=27). Die Gründe für die Ablehnung waren individuell unterschiedlich, es ist jedoch möglich, dass Patienten, die kognitive Einschränkungen bemerkten, eher bereit waren, in die neuropsychologische Testung einzuwilligen. Dies könnte dazu führen, dass Patienten mit kognitiven Defiziten in der Testung leicht überrepräsentiert waren. Jedoch ist auch denkbar, dass Patienten mit kognitiven Defiziten die Testung aus Angst vor negativen Ergebnissen eher ablehnten. Dies wurde für Demenzpatienten beschrieben, die aus Sorge vor einer stigmatisierenden Diagnose die Testung verzögern oder ablehnen (79). Dies könnte wiederum zu einer Unterrepräsentation dieser Patienten führen.

Auch die neuropsychologische Testung ist empfindlich für den Einfluss von Störvariablen. Es wurde versucht, diesen Einfluss möglichst zu minimieren, indem Patienten mit möglichen Störungen der Kognition von der Testung ausgeschlossen wurden. Auch patientenbezogene Faktoren mit bekanntem Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurden durch die Verwendung von Fragebögen zu psychischer und physischer Gesundheit in die Analyse der neuropsychologischen Testergebnisse einbezogen. Die Variablen, die signifikant mit dem Vorliegen von CRCI korrelierten (höheres Alter, niedrigerer Intelligenzquotient und schlechtere körperliche Gesundheit) wurden auf signifikante Unterschiede zwischen Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten überprüft und zeigten eine gleiche Verteilung zwischen beiden Gruppen. Dennoch ist ein gewisser Einfluss von Störvariablen in diesem Studiendesign nicht auszuschließen.

Ein weiterer Selektionsbias könnte darin bestehen, dass Patienten mit vorbekanntem paraneoplastischem neurologischen Syndrom (PNS) in die neuropsychologische Testung eingeschlossen wurden. Dies ist mit dem Ziel erfolgt, die Grundgesamtheit der Patienten mit Lungenkarzinom abzubilden und nur diejenigen Patienten von der Testung auszuschließen, bei denen potentielle Antikörper-unabhängige Störfaktoren auf die kognitive Leistung vorlagen. Ein Ausschluss von PNS-Patienten hätte die Antikörperprävalenz bei den neuropsychologisch getesteten Patienten womöglich in einen niedrigeren Bereich verzerrt und so die Power der Studie reduziert. Jedoch ist auch denkbar, dass durch den Einschluss von PNS-Patienten in die kognitive Testung die Assoziation zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten überschätzt wurde, insbesondere wenn das vordiagnostizierte PNS bekanntermaßen mit kognitiven Defiziten assoziiert war, wie im Fall eines SCLC-Patienten mit Hu-assoziiierter limbischer Enzephalitis. Eine Zusatzanalyse, bei der die Assoziation zwischen Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene und kognitiven Defiziten ohne den Patienten mit limbischer Enzephalitis überprüft wurde, zeigte jedoch, dass auch in dieser Gruppe eine signifikante Assoziation zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten bestand.

Eine weitere mögliche Limitation besteht darin, dass Patienten für die statistischen Analysen von Korrelationen zwischen Antikörpern und kognitiven Defiziten in Subgruppen aufgeteilt wurden, um unterschiedliche Antikörpergruppen detailliert untersuchen zu können. Während dies notwendig war, um gezielte Hypothesen über die Pathogenität bestimmter Antikörper bilden zu können, hatte es den Nachteil, dass die Subgruppen teilweise sehr klein waren. So gab es zum Beispiel nur drei NSCLC-Patienten mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern vom Subtyp IgA. Dennoch zeigte sich trotz kleiner Gruppengröße eine signifikante Korrelation mit dem

Vorliegen von kognitiven Defiziten. Zur Validierung dieser Ergebnisse sollten klinische Studien mit größeren Kohorten durchgeführt werden.

4.4. Konklusion

Dies ist die erste prospektive Studie, die die Prävalenz neuronaler Autoantikörper bei Lungenkarzinom in Assoziation mit CRCI systematisch untersucht. CRCI ist ein häufiges und klinisch relevantes Symptom bei Tumorerkrankungen, dessen Entstehungsmechanismen unabhängig von Chemotherapie weitestgehend unbekannt sind.

Diese Studie zeigt, dass neuronale Autoantikörper bei Patienten mit Lungenkarzinom signifikant mit CRCI und kognitiven Defiziten korreliert sind. Dies betrifft insbesondere Antikörper gegen intrazelluläre Antigene bei SCLC-Patienten, Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren vom Subtyp IgA bei NSCLC-Patienten, sowie Antikörper gegen bisher unbekannte neuronale Zielstrukturen in der gesamten Kohorte.

Für einige dieser Antikörper sind in anderen klinischen Studien ebenfalls Assoziationen mit kognitiven Defiziten beschrieben worden. Es sind je nach Antigenlokalisation unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen bekannt, die zu neuronaler Schädigung führen und damit potentiell zur Entstehung kognitiver Defizite beitragen könnten.

Dies ist ein klinisch relevanter Befund, da insbesondere Patienten mit Antikörpern gegen Oberflächenantigene zum Teil gut auf Immuntherapien ansprechen. Damit könnte eventuell in Zukunft für einige Patienten mit CRCI ein kausaler Therapieansatz ermöglicht werden. Jedoch muss betont werden, dass die mit CRCI assoziierten kognitiven Defizite typischerweise mild sind und nicht alle Arten von neuronalen Antikörpern pathogen sind. Daher können zum aktuellen Zeitpunkt keine allgemeinen Handlungs- oder Therapieempfehlungen formuliert werden. Longitudinale klinische Studien mit größeren Kohorten wären notwendig, um die klinische Relevanz und Pathogenität der hier erwähnten Antikörperklassen zu überprüfen. Auch sollten experimentelle Studien zur Identifikation der Zielstrukturen der Antikörper gegen bisher unbekannte Antigene durchgeführt werden.

Dennoch stellen die Befunde dieser Studie einen wichtigen Hinweis darauf dar, dass neuronale Autoantikörper einen Biomarker und möglichen Pathomechanismus für die Entstehung von CRCI darstellen könnten.

5. Literaturverzeichnis

1. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):123–38.
2. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry.* 2014 Feb;26(1):102–13.
3. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, Winocur G, De Ruiter MB, Castel H. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol.* 2019 Dec;30(12):1925–40.
4. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv - Res Pract.* 2009 Dec;3(4):223–32.
5. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J Clin Oncol.* 2012 Oct;30(30):3675–86.
6. Bartels F, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Kiecker F, Finke C. Neuronal autoantibodies associated with cognitive impairment in melanoma patients. *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):823–9.
7. Kang H-L, Chen VC-H, Hung W-L, Hsiao H-P, Wang W-H. Preliminary comparison of neuropsychological performance in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy or targeted therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:753–61.
8. Simo M, Root JC, Vaquero L, Ripolles P, Jove J, Ahles T, Navarro A, Cardenal F, Bruna J, Rodriguez-Fornells A. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population. *J Thorac Oncol.* 2015;10(1):38–45.
9. Seigers R, Schagen SB, Van Tellingen O, Dietrich J. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: Current animal studies and future directions. *Brain Imaging and Behavior.* 2013 Dec;7(4):453–9.
10. Huehnchen P, van Kampen A, Boehmerle W, Endres M. Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neuro-oncology Pract.* 2020 Jan;7(1):11–21.
11. De Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, Lavini C, Linn S, Boven E, Van Dam F, Schagen S. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012 Dec;33(12):2971–83.
12. Van Dyk K, Crespi CM, Bower JE, Castellon SA, Petersen L, Ganz PA. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer.* 2019 Mar;125(5):681–9.
13. Joly F, Heutte N, Duclos B, Noal S, Leger-Hardy I, Dauchy S, Longato N, Desrues L, Houede N, Lange M, Sevin E, Rieux C, Clarisse B, Castel H, Escudier B. Prospective Evaluation of the Impact of Antiangiogenic Treatment on Cognitive Functions in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Focus.* 2016 Dec;2(6):642–9.
14. Knauss S, Ginesta Roque L, Hühnchen P, Heinzerling L, Böhmerle W, Endres M. Neurological side effects of checkpoint inhibitors. *Nervenarzt.* 2019 Feb;90(2):138–47.

15. Joly F, Castel H, Tron L, Lange M, Vardy J. Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Feb;112(2):123–7.
16. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011;19(10):1647–56.
17. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100(11):2292–9.
18. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):192–201.
19. Lyon DE, Cohen R, Chen H, Kelly DL, McCain NL, Starkweather A, Ahn H, Sturgill J, Jackson-Cook C. Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function over two years in women with early stage breast cancer. *J Neuroimmunol.* 2016 Dec;301:74–82.
20. Berman MG, Askren MK, Jung M, Therrien B, Peltier S, Noll DC, Zhang M, Ossher L, Hayes D, Reuter-Lorenz P, Cimprich B. Pretreatment worry and neurocognitive responses in women with breast cancer. *Heal Psychol.* 2014 Mar;33(3):222–31.
21. Menning S, De Ruyter MB, Veltman DJ, Koppelmans V, Kirschbaum C, Boogerd W, Renemann L, Schagen SB. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment - The role of fatigue. *NeuroImage Clin.* 2015;7:547–54.
22. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN, Kaufman PA. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jul;110(1):143–52.
23. Schilder CMT, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LVAM, Gundy CM, Nortier JWR, van de Velde CJH, van Dam FSAM, Schagen SB. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology.* 2012 May;21(5):479–87.
24. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, McGuckin M, Clapp JD, Hurria A, Jacobsen PB, Faul LA, Isaacs C, Denduluri N, Gavett B, Traina T, Johnson P, Silliman R, Turner R, Howard D, Van Meter JW, Saykin A, Ahles T. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: Is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1909–18.
25. 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 Oncology.* 2011;12(7):703–8.
26. King S, Green HJ. Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Front Oncol.* 2015 Mar 25;5:72.
27. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327–40.
28. 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.* 2017 Apr;97(2):839–87.

29. Sinmaz N, Nguyen T, Tea F, Dale RC, Brilot F. Mapping autoantigen epitopes: molecular insights into autoantibody-associated disorders of the nervous system. *J Neuroinflammation*. 2016 Aug 30;13(1):219.
30. Diamond B, Honig G, Mader S, Brimberg L, Volpe BT. Brain-reactive antibodies and disease. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:345–85.
31. Scharf M, Miske R, Kade S, Hahn S, Denno Y, Begemann N, Rochow N, Radzimski C, Brakopp S, Probst C, Teegen B, Stöcker W, Komorowski L. A Spectrum of Neural Autoantigens, Newly Identified by Histo-Immunoprecipitation, Mass Spectrometry, and Recombinant Cell-Based Indirect Immunofluorescence. *Front Immunol*. 2018 Jul 9;9:1447.
32. 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*. 2017 Sep;264(9):1968–77.
33. Prüss H, Hölftje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, Ahnert-Hilger G, Schmitz D, Terborg C, Kopp U, Klingbeil C, Probst C, Kohler S, Schwab JM, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*. 2012;78(22):1743–53.
34. Doss S, Wandinger K-P, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, Mollenhauer B, Scherzer CR, Iverson AJ, Finke C, Schols L, Muller Vom Hagen J, Trenkwalder C, Jahn H, Holtje M, Biswal BB, Harms L, Ruprecht K, Buchert R, Hoglinger GU, Oertel WH, Unger MM, Kortvelyessy P, Bittner D, Priller J, Spruth EJ, Paul F, Meisel A, Lynch DR, Dirnagl U, Endres M, Teegen B, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Dalmau J, Prüss H. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):822–32.
35. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun;8(7):380–90.
36. Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330–5.
37. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003 Oct;349(16):1543–54.
38. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257(4):509–17.
39. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1135–40.
40. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol*. 2010;10(10):260–70.
41. Dalmau J, Tuzun 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*. 2007 Jan;61(1):25–36.
42. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045–57.

43. 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.* 2012 Dec;72(6):902–11.
44. Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(11):1795–800.
45. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, Nibber A, Waters P, Vincent A, Lang B, Maddison P. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology.* 2015;85(3):235–9.
46. 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.
47. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol.* 2009 Jun;9(6):449–56.
48. Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2019.
49. Frost N, Suttorp N. 74 Lungenkarzinom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020.
50. Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Gurtubay-Antolin A, Jové J, Navarro A, Cardenal F, Bruna J, Rodríguez-Fornells A. Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Apr;11(4):475–86.
51. van de Kamp HJ, Molder M te, Schulkes KJG, Stellingwerf M, van Elden LJR, van Lindert ASR, Hamaker ME. Impact of Lung Cancer Treatment on Cognitive Functioning. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(2):114-126.e3.
52. Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer.* 1995;12(3):231–5.
53. Kanard A, Frytak S, Jatoi A. Cognitive dysfunction in patients with small-cell lung cancer: incidence, causes, and suggestions on management. *J Support Oncol.* 2004;2(2):125-127,138-140.
54. Gondi V, Paulus R, Bruner DW, Meyers CA, Gore EM, Wolfson A, Werner-Wasik M, Sun A, Choy H, Movsas B. Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul;86(4):656–64.
55. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, Dobashi H, Matsunaga T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):197.
56. Donaldson JG. Immunofluorescence Staining. *Curr Protoc Cell Biol.* 2015 Dec;69:4.3.1-4.3.7.
57. Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Arch Neurol Neurochir Psychiatr.* 1990;141:21–30.

58. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'étude de la perception et de la memoire. *Arch Psychol (Geneve)*. 1944;30:203–353.
59. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition. APA PsycTests. 2008; <https://doi.org/10.1037/t15169-000>.
60. Pflueger M, Gschwandtner U. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.7. *Z Klin Psychol Psychother*. 2003 Apr 1;32:155–7.
61. Degutis JM, Van Vleet TM. Tonic and phasic alertness training: a novel behavioral therapy to improve spatial and non-spatial attention in patients with hemispatial neglect. *Front Hum Neurosci*. 2010 Aug 24;4:60.
62. Horn W. L-P-S Leistungsprüfsystem. Göttingen: Hogrefe; 1983.
63. Lehrl S, Merz J, Fischer S, Burkhard G. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Göttingen: Hogrefe; 1991.
64. Ware Jr JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;220–33.
65. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
66. Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depressions-Inventar-Fast Screen. Göttingen: Hogrefe; 2013.
67. Parsey CM, Schmitter-Edgecombe M. Applications of technology in neuropsychological assessment. *Clin Neuropsychol*. 2013/09/16. 2013;27(8):1328–61.
68. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN, Kaufman PA. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4434–40.
69. Lycke M, Pottel L, Pottel H, Ketelaars L, Stellamans K, van Eygen K, Vergauwe P, Werbrouck P, Goethals L, Schofield P, Boterberg T, Debruyne PR. Predictors of baseline cancer-related cognitive impairment in cancer patients scheduled for a curative treatment. *Psychooncology*. 2017;26(5):632–9.
70. Mandelblatt JS, Jacobsen PB, Ahles T. Cognitive effects of cancer systemic therapy: Implications for the care of older patients and survivors. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 2617–26.
71. Pullens MJJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2010 Nov 1;19(11):1127–38.
72. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DHS, Cole SW, Irwin MR, Ancoli-Israel S, Belin TR. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst*. 2013/04/19. 2013 Jun 5;105(11):791–801.
73. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol*. 1995 Jul;38(1):102–10.
74. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004 Mar;62(5):778–82.
75. Hoftberger R, Sabater L, Ortega A, Dalmau J, Graus F. Patient with homer-3 antibodies and cerebellitis. *JAMA Neurol*. 2013 Apr;70(4):506–9.

76. Zuliani L, Sabater L, Saiz A, Baiges JJ, Giometto B, Graus F. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology*. 2007 Jan 16;68(3):239–40.
77. Hara M, Martinez-Hernandez E, Arino H, Armangue T, Spatola M, Petit-Pedrol M, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 2018 Apr;90(16):e1386–94.
78. Castillo-Gomez E, Oliveira B, Tapken D, Bertrand S, Klein-Schmidt C, Pan H, Zafeiriou P, Steiner J, Jurek B, Trippe R, Pruss H, Zimmermann WH, Bertrand D, Ehrenreich H, Hollmann, M. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry*. 2017 Dec;22(12):1776–84.
79. Fowler NR, Frame A, Perkins AJ, Gao S, Watson DP, Monahan P, Boustani MA. Traits of patients who screen positive for dementia and refuse diagnostic assessment. *Alzheimer's Dement*. 2015 Jun;1(2):236–41.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mona-Marie Wandrey, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation neuronaler Autoantikörper mit kognitiven Defiziten bei Patienten mit Lungenkarzinom“ 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 Erstbetreuer 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.

Publikationsliste

Kongressbeiträge

F. Bartels, M. Wandrey, T. Strönisch, K. Farmer, A. Tessmer, B. Teegen, W. Stöcker, C. Grohé, C. Finke. Neuronale Autoantikörper und assoziierte kognitive Defizite bei Patienten mit kleinzelligem und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom [*Abstract+Vortrag auf 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Stuttgart 2017*]. *Pneumologie*. 2017;71(S 01):V257. DOI: 10.1055/s-0037-1598274.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Carsten Finke für die Überlassung des interessanten Themas, die Unterstützung bei Anliegen und Fragen und die lehrreiche Zeit, die ich in der Arbeitsgruppe „Kognition bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen“ verbringen durfte. Mein besonderer Dank gilt Frederik Bartels für die engagierte Betreuung und Unterstützung, die stetige Ansprechbarkeit bei Fragen und die vielen hilfreichen Treffen und Gespräche in den Phasen der Datenerhebung und Datenauswertung.

Ich danke auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere meinen Co-Doktorandinnen und Co-Doktoranden, für die gegenseitige Unterstützung bei der Einarbeitung, Patientenuntersuchungen und statistischen Fragen.

Ebenso möchte ich den Patientinnen und Patienten in der Lungenklinik Buch danken, die ihre Zeit dem besseren Verständnis von neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten zur Verfügung gestellt haben. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Lungenklinik danke ich für ihre Kooperation und Unterstützung bei der Umsetzung der neuropsychologischen Testungen.

Zuletzt gilt mein herzlicher Dank auch meinen Freundinnen und Freunden und meiner Familie, insbesondere Jan David Wandrey, für ihre Bestärkung und Motivation in dieser Zeit und das Korrekturlesen des Manuskriptes.