

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

„Chemobrain“? Die kognitive Leistungsfähigkeit von Mammakarzinom-Patientinnen vor und während neoadjuvanter Chemotherapie

Erste Ergebnisse der Studie Cogito -
Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kerstin Hermelink
aus Kiel
2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schalhorn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Distel

Prof. Dr. H. Hampel

Priv. Doz. Dr. M. Wildner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: - entfällt -

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2006

Gewidmet

Carmen Amoruso, *12.Februar 1968, †2.Oktober 2005

Eva-Maria Zecha, *17.Juli 1970, †15.Juni 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
2	Fragestellungen.....	11
3	Forschungsstand.....	13
3.1	Abriss der Geschichte des Forschungsfeldes.....	13
3.2	Querschnittstudien	14
	Kurze Vorstellung der einzelnen Studien	14
	Die wichtigsten Ergebnisse und Schlussfolgerungen.....	17
3.3	Längsschnittstudien	18
	Kurze Vorstellung der einzelnen Studien	18
	Die wichtigsten Ergebnisse und Schlussfolgerungen.....	19
3.4	Metaanalysen	20
3.5	Neurobiologie Zytostatika-induzierter kognitiver Beeinträchtigung.....	21
3.6	Exkurs: Der Einfluss von Sexualhormonen	23
3.7	Neuroprotektion durch Erythropoietin?	24
3.8	Kognitives Leistungsvermögen und Aktivitäten	25
4	Methoden.....	27
4.1	Die Studie Cogito	27
4.2	Patientinnen.....	27
4.2.1	Einschlusskriterien	27
4.2.2	Ausschlusskriterien	28

4.2.3	Störvariablen	28
4.2.4	Patientinnenrekrutierung	29
4.3	Erhebungen.....	29
4.3.1	Tests	29
4.3.2	Fragebögen	33
4.3.3	Termine und Durchführung der Untersuchungen.....	35
4.4	Statistische Analysen.....	36
4.4.1	Der Umgang mit Störvariablen.....	36
4.4.2	T1 – vor Behandlungsbeginn.....	36
	Gruppenmittelwerte und Mediane	36
	Analyse individueller Testleistungen	37
	Verteilung der Testergebnisse	37
4.4.3	T2 – während der Chemotherapie	38
	Gruppenmittelwerte und Mediane	38
	Analyse individueller Testleistungen	38
	Korrelate der Veränderung von Testleistungen von T1 zu T2.....	42
	Verteilung von Veränderungen.....	43
5	Ergebnisse	47
5.1	Stichprobe.....	47
5.2	T1 - Vor Behandlungsbeginn.....	50
5.2.1	Gruppenmittelwerte und Mediane	50
5.2.2	Analyse individueller Testleistungen	54
5.2.3	Verteilung der Testergebnisse	56

5.3	T2 - Während der Chemotherapie	56
5.3.1	Gruppenmittelwerte und Mediane	57
	Vergleich mit Testnormen.....	57
	Vergleich mit Testleistungen zu T1	57
5.3.2	Analyse individueller Testleistungen	61
	Vergleich mit Testnormen.....	61
	Vergleich mit Testleistungen zu T1	61
	Merkmale der Subgruppe mit mehr als zwei verschlechterten Testleistungen.....	65
5.3.3	Korrelate der Veränderung von Testleistungen zwischen T1 und T2.....	65
	Alter, Störvariablen, Intelligenz, induzierte Menopause	65
	Auffällig gute und auffällig schlechte Testleistungen.....	66
	Selbstberichtete Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit.....	67
	Angst und Depression	69
	Zusammenhänge mit Erythropoietin als Begleitmedikation	69
	Berufliche und Freizeitaktivitäten	69
5.3.4	Verteilung von Veränderungen	70
6	Diskussion	73
	Vor Therapiebeginn: Auffällig schlechte Testleistungen.....	74
	Während der Chemotherapie: Gleichermaßen verschlechterte und verbesserte Testleistungen	76
	Argumentationen für eine Verursachung kognitiver Beeinträchtigung durch Zytostatika.....	78
	Alternative Erklärungen kognitiver Auffälligkeiten	83

6.1	Vorteile und Beschränkungen dieser Arbeit	86
6.2	Ausblick	88
7	Zusammenfassung	89
8	Literaturverzeichnis	91
	Anhang	107
	Danksagung	107
	Verzeichnis der Tabellen	109
	Verzeichnis der Abbildungen	109
	Reihenfolge der Untersuchungen	110
	Patientinneninformation und Einverständniserklärung	
	Ethikvotum der LMU München	
	Aktivitätenfragebögen	
	Publikationsliste Kerstin Hermelink	
	Lebenslauf Kerstin Hermelink	

1 Einleitung

Ausgehend von Klagen über Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme nach der Chemotherapie eines Mammakarzinoms wurde seit 1995 eine Reihe von Studien zu diesem Thema durchgeführt (1-15)

Mit Ausnahme von drei 2005 erschienenen Untersuchungen (5,7,10) kommen alle diese Studien zu dem Schluss, dass Chemotherapie bei einem Teil der Patientinnen die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die Beeinträchtigung bestehe möglicherweise lange fort und sei vielleicht sogar irreversibel.

Beim gegenwärtigen Stand der Diskussion müssen Mammakarzinom-Patientinnen fürchten, nach einer Therapie mit Zytostatika in kognitiver Hinsicht nicht mehr dieselbe zu sein. Das Spektrum möglicher Folgen reicht von Sorge um die berufliche Zukunft bis hin zu Identitätsproblemen.

Bestehen solche Befürchtungen zu Recht? Die Aussagekraft der meisten Studien ist durch methodische Probleme eingeschränkt.

Eine Aufklärung des Phänomens „Chemobrain“ erscheint dringend wünschenswert. Sollte sich die Annahme einer Schädigung kognitiver Funktionen durch Zytostatika als richtig erweisen, wären Konsequenzen zu ziehen: Die Mechanismen, die zu Schädigungen führen, müssten erforscht werden; Patientinnen müssten über die Gefahr kognitiver Leistungsverluste aufgeklärt werden; bei Therapieentscheidungen wäre ein solches Risiko zu berücksichtigen. Möglichkeiten der Prävention, etwa durch Vermeidung bestimmter Zytostatika, und der Rehabilitation müssten untersucht werden.

Sollte sich jedoch herausstellen, dass die beobachteten kognitiven Auffälligkeiten nicht die Folge einer Schädigung durch Chemotherapie sind, könnten Mammakarzinom-Patientinnen überflüssige Ängste erspart und Ablehnungen einer Zytostatikatherapie aufgrund irriger Annahmen vermieden werden.

2 Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit präsentiert erste Ergebnisse der Studie Cogito – Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer (16,17), die von der Autorin konzipiert wurde und von ihr gemeinsam mit Prof. Dr. Michael Untch geleitet wird.

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung von Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Mammakarzinom-Patientinnen während und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. Die Datenerhebung zum letzten Untersuchungszeitpunkt – ein halbes Jahr nach Beendigung der Chemotherapie – ist noch nicht abgeschlossen und geht in diese Arbeit nicht ein.

Zusammenhänge von gemessener kognitiver Leistungsfähigkeit mit Klagen über kognitive Probleme sowie mit Angst und Depression sollten erfasst werden.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob Begleitmedikation mit dem Erythropoiesestimulierenden Faktor Aranesp[®] die kognitive Leistungsfähigkeit während einer Chemotherapie beeinflusst. Viele Untersuchungen sprechen für eine neuroprotektive Wirkung des Hormons Erythropoietin (18-26).

Eine Verminderung von beruflichen und Freizeitaktivitäten während einer Chemotherapie könnte zu mangelnden kognitiven Trainingseffekten und damit zu einer Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit führen. Die Bedeutung von geistiger und körperlicher Aktivität für die kognitive Leistungsfähigkeit ist gut belegt (27-32). Aus diesem Grund sollte der Zusammenhang zwischen Aktivitäten während der Chemotherapie und kognitiven Veränderungen untersucht werden.

Die Studie Cogito umfasst weitere Fragestellungen, die in die vorliegende Arbeit nicht eingehen. So sollen auch unterschiedliche Effekte von Standard- und dosisintensivierter Therapie erst untersucht werden, wenn die Ergebnisse der Untersuchung zum dritten Messzeitpunkt vorliegen.

Fragestellungen

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich folgende zentrale Fragen:

- Liegen die Testleistungen der Patientinnen vor und während der Chemotherapie im Normbereich der Tests?
- Wie verändern sich die Testleistungen der Patientinnen während der Chemotherapie?
- Hängt die gemessene kognitive Leistungsfähigkeit mit selbstberichteten kognitiven Problemen sowie mit Angst und Depression zusammen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen einer Begleitmedikation mit Erythropoietin und der Veränderung von Testleistungen während der Chemotherapie?
- Bestehen Zusammenhänge zwischen Veränderungen von beruflichen und Freizeitaktivitäten während der Chemotherapie und einer Veränderung der Testleistungen?

Auf eine Klassifikation der Patientinnen in kognitiv beeinträchtigt oder nicht wird verzichtet. Es gibt keine einheitliche Definition kognitiver Beeinträchtigung. Eine Studie, die sieben gebräuchliche Definitionen auf die gleichen Daten anwandte, fand je nach Definition Raten kognitiver Beeinträchtigung zwischen 12% und 68.5% bei den Chemotherapie-Patientinnen und zwischen 4.8% und 64.3% bei der aus Gesunden bestehenden Kontrollgruppe (33).

Aus inhaltlichen Gründen erscheint eine Klassifikation in beeinträchtigt und unbeeinträchtigt nicht notwendig. Der Schwerpunkt der Untersuchung liegt auf Veränderungen während der Chemotherapie. Statt kognitiver Beeinträchtigung ist Abnahme - oder Zunahme - kognitiver Leistungsfähigkeit die Zielvariable. Leistungsverluste sollten auch dann erfasst werden, wenn sie nicht dazu führen, dass die Testergebnisse in einem auffälligen Bereich liegen.

3 Forschungsstand

3.1 Abriss der Geschichte des Forschungsfeldes

Seit Beginn der 1980er Jahre wurden Studien zur Wirkung von Chemotherapie auf das kognitive Leistungsvermögen durchgeführt (34-39). Zunächst waren die Fallzahlen der Studien gering, die Stichproben hinsichtlich der Art des Malignoms, des Krankheitsstadiums und der Therapie heterogen oder es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Hirnmetastasen die Ursache kognitiver Beeinträchtigungen sind. Auch in jüngster Zeit erschienen noch Studien mit sehr heterogenen Stichproben (40,41), deren Aussagekraft beschränkt ist (42).

Eine erste Studie, in der ausschließlich Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom nach einer Chemotherapie neuropsychologisch getestet wurden, erschien 1995 – mit spektakulären Ergebnissen (9). Es folgte eine ganze Reihe von Untersuchungen mit Mammakarzinom-Patientinnen ohne Metastasierung, alle wie die erste Studie mit einem Querschnittsdesign, die übereinstimmend deutliche Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit durch Chemotherapie (1-4,6,8) konstatieren. Follow-up-Veröffentlichungen zu zwei Studien legen eine gewisse Erholung kognitiver Funktionen nach ein bis zwei Jahren nahe (14,15). Die ersten Längsschnittstudien mit einer Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit vor Beginn der Chemotherapie erschienen 2004 und 2005 (11-13). Sie kommen zu den gleichen Schlussfolgerungen wie die Querschnittstudien, und Val Shilling kann 2005 schreiben: „...indeed the phenomenon of chemo-fog is now almost universally accepted“ (33).

Zweifel an neurotoxischen Wirkungen von Zytostatika ergeben sich erst durch drei 2005 erschienene Studien (5,7,10). Erste Metaanalysen (43-45) gehen wie nahezu alle reviews (46-56) davon aus, dass die Verursachung kognitiver Beein-

trüchtigungen durch Chemotherapie als gesicherte Annahme gelten kann. Gleichzeitig kommen sie aber übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bisher nur mit bestimmten methodisch problematischen Studiendesigns kognitive Beeinträchtigungen festgestellt worden sind, und lassen so die Aussagen der meisten Studien in einem neuen Licht erscheinen.

3.2 Querschnittstudien

Kurze Vorstellung der einzelnen Studien

Wienecke und Dienst veröffentlichten 1995 die erste Studie zu kognitiven Beeinträchtigungen nach adjuvanter Chemotherapie eines Mammakarzinoms (9). Sie hatten 28 Patientinnen untersucht, die zwischen 3 und 18 Monate lang CMF oder CAF erhalten hatten. Seit Beendigung der Chemotherapie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel knapp 7 Monate vergangen. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit einer umfassenden Testbatterie gemessen und mit den Normwerten verglichen.

Nach einer Korrektur für die – in der Stichprobe deutlich erhöhte – prämorbid Intelligenz lagen die Gruppenmittelwerte von 14 der 16 Tests in einem auffälligen Bereich. Die Autoren klassifizierten 75% ihrer 28 Patientinnen als kognitiv beeinträchtigt.

Es folgten zwei Studien einer niederländischen Arbeitsgruppe um van Dam, in denen die kognitive Leistungsfähigkeit von Mammakarzinom-Patientinnen nach einer im Mittel 2 Jahre zurückliegenden Chemotherapie mit der von Patientinnen verglichen wurde, die ebenfalls ein Mammakarzinom hatten, aber nicht chemotherapeutisch behandelt worden waren. In der ersten der Studien hatte ein Teil der Patientinnen eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n=34), ein anderer eine Standardchemotherapie (FEC, n=36) erhalten (8), in der zweiten waren 39 Patientinnen mit CMF behandelt worden (6).

Nur in der zweiten Studie (6) lag ein Teil der Gruppenmittelwerte von Chemotherapie-Patientinnen unter denen der Kontrollgruppe, während sich in der anderen Studie keine signifikanten Unterschiede der Testleistungen zwischen den Gruppen fanden (8). In beiden Studien aber war der Anteil der als kognitiv beeinträchtigt klassifizierten Patientinnen in den Chemotherapiegruppen höher. Die Autoren errechnen ein nach Hochdosischemotherapie 8.2fach, nach FEC 2.4fach und nach CMF 6.5fach erhöhtes Risiko kognitiver Beeinträchtigung.

Zu ähnlich dramatischen Ergebnissen kommen zwei Studien einer kanadischen Arbeitsgruppe um Tannock (1,3). Hier wurden die Testleistungen von Mammakarzinom-Patientinnen, die sich in adjuvanter chemotherapeutischer Behandlung befanden (n=31, (3), bzw. n=100, (1)), oder deren adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie median 2 Jahre zurücklag (n=40, (3)) mit denen gesunder Frauen verglichen. Betrachtet man Gruppenmittelwerte, zeigen die Patientinnen, deren Chemotherapie andauert, die schlechtesten Leistungen. Der Rate kognitiver Beeinträchtigung ist bei den Patientinnen 4- bzw. 5mal so hoch wie bei den Gesunden.

Follow-up-Studien zu beiden niederländischen (15) und zu einer der kanadischen Studien (14) 1 und 2 Jahre nach der ersten Untersuchung unter Ausschluss der Patientinnen, die Metastasen entwickelt hatten, stellten eine Verbesserung der Testleistungen von Chemotherapie-Patientinnen fest mit nur noch geringen (14) oder gar keine Unterschieden (15) zu den Kontrollgruppen.

Im Gegensatz dazu fand Tim Ahles bei einer Gruppe von 70 Mammakarzinom- und 58 Lymphompatienten 10 Jahre (Mittel) nach einer Chemotherapie deutliche Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit im Vergleich mit Patienten, die ausschließlich lokal behandelt worden waren (2): Mehr als doppelt so viele Chemotherapie-Patienten wie Patienten nach ausschließlich lokaler Therapie zeigten Leistungen im unteren Bereich. Für die Ergebnisse spielte es keine Rolle, wie viel Zeit seit der Chemotherapie vergangen war. Die Anzahl der Therapiezyklen dagegen korrelierte negativ mit den Testleistungen.

Forschungsstand

Eine Querschnittstudie von Castellon (4) fand 2-5 Jahre nach der Diagnose eines Mammakarzinoms schlechtere kognitive Leistungen bei 36 Patientinnen nach Standard- oder Hochdosischemotherapie (diverse Regimes) verglichen mit 19 Patientinnen, die wegen eines Carcinoma in situ lokal behandelt worden waren. Betroffen waren 3 von 8 kognitiven Domänen.

Schließlich wurden 2005 drei Untersuchungen veröffentlicht, deren Ergebnisse im Gegensatz zu denen aller früheren Studien stehen:

Donovan (5) fand 6 Monate nach Behandlungsende keinerlei signifikante Differenzen der Mittelwerte und der Raten kognitiver Beeinträchtigung zwischen Chemotherapie-Patientinnen (n=60) und nur lokal behandelten Patientinnen (n=83).

In einer japanischen Studie von Yoshikawa (10) wurden neben dem Hippocampus-Volumen auch kognitive Funktionen von chemotherapeutisch (n=44) oder nur lokal (n=31) behandelten Mammakarzinom-Patientinnen untersucht. In einem von 5 Testindices, Aufmerksamkeit und Konzentration, waren die Werte der chemotherapeutisch behandelten Patientinnen signifikant schlechter. In den anderen Indices und im Gesamtergebnis des verwendeten Gedächtnistests (WMS-R (57)) unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Unterschiede sind so geringfügig, dass die Autoren ihre Ergebnisse im Widerspruch zu Befunden beeinträchtigter Gedächtnisfunktion nach Chemotherapie sehen. Die Chemotherapie lag im Mittel 3.5 Jahre zurück; möglicherweise hatten sich die Patientinnen mittlerweile erholt.

Das gilt auch für die 76 Mammakarzinom-Patientinnen einer deutschen Studie (7,58): Hier lag die Chemotherapie im Mittel 5 Jahre zurück. Vierundzwanzig der Patientinnen waren mit Hochdosischemotherapie, 23 mit Standarddosischemotherapie und 29 nur lokal behandelt worden. Mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie wurden zwar schlechtere Testleistungen im Vergleich zu Normwerten in einem der Testverfahren festgestellt; zwischen den Gruppen aber fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die wichtigsten Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Drei Studien fanden keine kognitiven Auffälligkeiten bei Mammakarzinom-Patientinnen nach einer Chemotherapie (5,7,10). Nimmt man diese neuesten Studien aus, fügen sich die Ergebnisse aller anderen Querschnittstudien zu einem konsistenten Bild: Während und nach einer Chemotherapie finden sich bei Mammakarzinom-Patientinnen schlechtere kognitive Testleistungen, als im Vergleich mit Kontrollgruppen oder Normwerten zu erwarten wäre. Betrachtet man die Testergebnisse auf Gruppenebene, zeigen sich nicht immer signifikante Unterschiede zu Kontrollgruppen (8). Auf der Ebene individueller Testleistungen aber fällt regelmäßig ein deutlich erhöhter Anteil von Patientinnen auf, deren Ergebnisse im unteren Leistungsbereich liegen. Die Beeinträchtigungen sind eher mild und diffus – sie betreffen nicht bestimmte kognitive Domänen, sondern ein breites Spektrum kognitiver Fähigkeiten. Sie treten bei diversen Chemotherapieregimes gleichermaßen auf. Hochdosischemotherapie, höhere Zahl von Therapiezyklen und längere Therapiedauer (2,8,9) scheinen ein besonderes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen darzustellen.

Weitere Übereinstimmungen ergeben sich bei der Untersuchung von Zusammenhängen mit Angst, Depression und Klagen über Verluste kognitiver Leistungsfähigkeit: In allen Studien, die diese Variablen untersucht haben, (2,4,6,8) hängen sie miteinander zusammen; sie stehen aber nicht im Zusammenhang mit der gemessenen kognitiven Leistungsfähigkeit.

Unterschiede zwischen den Studien finden sich beim Anteil der als kognitiv beeinträchtigt klassifizierten Chemotherapie-Patientinnen: Er liegt zwischen 16% (1) und 75% (9). Allerdings liegen den Klassifikationen unterschiedliche Definitionen kognitiver Beeinträchtigung zugrunde. Es konnte sehr überzeugend nachgewiesen werden, dass die Definitionen zu völlig verschiedenen Ergebnissen hinsichtlich des Anteils beeinträchtigter Patientinnen führen (33).

Widersprüchliche Befunde gibt es weiterhin zur zeitlichen Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung: Während zwei Follow-up-Studien eine Erholung und Normali-

sierung innerhalb von weniger Jahre nahelegen (14,15), fand eine andere Studie (2) noch nach im Mittel 10 Jahren deutliche Beeinträchtigungen.

Dieses Ergebnismuster wird allgemein dadurch erklärt, dass Chemotherapie zwar nicht bei allen Mammakarzinom-Patientinnen zu Verlusten kognitiver Leistungsfähigkeit führt, dass aber eine vulnerable Subgruppe von Patientinnen durch eine Chemotherapie kognitive Beeinträchtigungen erleidet.

Allerdings können Querschnittstudien nicht ausschließen, dass die beobachteten kognitiven Auffälligkeiten schon vor der Chemotherapie bestanden – diese Frage kann nur durch Längsschnittstudien beantwortet werden.

3.3 Längsschnittstudien

Kurze Vorstellung der einzelnen Studien

Wefel und die Arbeitsgruppe um Meyers am M. D. Anderson Cancer Center publizierten 2004 die erste Längsschnittstudie (13) mit 18 Mammakarzinom-Patientinnen, die vor und 3 Wochen nach einer adjuvanten Standardchemotherapie mit FAC untersucht worden waren. Eine dritte neuropsychologische Untersuchung fand ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie statt.

Vor Beginn der Chemotherapie zeigten 33% der Patientinnen kognitive Beeinträchtigung; in einer größeren Stichprobe (n=84), die von der gleichen Arbeitsgruppe ausschließlich vor Therapiebeginn untersucht wurde, waren es 35% (59). Kurz nach Beendigung der Chemotherapie waren die Gruppenmittelwerte unverändert oder besser als bei der ersten Untersuchung. Gleichzeitig fand sich bei 61% (n=11) der Patientinnen eine Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit, definiert als mindestens ein überzufällig schlechteres Ergebnis im Vergleich zu baseline in einem der 14 Testverfahren. Ein Jahr nach der Chemotherapie zeigten von den Patientinnen, die während der Chemotherapie Leistungseinbußen erlitten hatten, 45% ausschließlich verbesserte und 45% unveränderte Testleistungen, 11% hatten sowohl verbesserte als auch unveränderte Testergebnisse.

Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren auf neurotoxische Wirkungen, vermutlich im Frontalhirn, bei einer Subgruppe adjuvant chemotherapeutisch behandelter Mammakarzinom-Patientinnen (siehe auch Seite 21).

Kurz darauf erschien die bisher größte Längsschnittuntersuchung, eine britische Studie von Shilling (12). Fünfzig Mammakarzinom-Patientinnen wurden vor und kurz nach adjuvanter Chemotherapie (diverse Regimes) neuropsychologisch untersucht und ihre kognitive Leistungsfähigkeit mit der von 43 gesunden Frauen verglichen. Schon vor der Chemotherapie zeigten die Patientinnen in 2 von 14 Tests signifikant schlechtere Testleistungen. Nach der Chemotherapie kamen weitere 3 Tests hinzu, in denen die Gruppenmittelwerte der Patientinnen unter denen der Gesunden lagen – die Kontrollgruppe hatte aufgrund von Übung bessere Leistungen erzielt, während die Leistungen der Patientinnengruppe gleich geblieben (1 Test) oder verschlechtert (2 Tests, siehe auch Fußnote Seite 80) waren. In 5 anderen Tests dagegen zeigte die Patientinnengruppe ebenso wie die Kontrollgruppe Verbesserungen. Auch die Autoren dieser Studie schließen aus ihren Ergebnissen auf Einbußen kognitiver Leistungsfähigkeit, die bei einer vulnerablen Subgruppe durch Chemotherapie verursacht werden.

Eine dritte Längsschnittstudie (11), durchgeführt an der University of Pittsburgh School of Nursing, fand bei Mammakarzinom-Patientinnen, die adjuvant mit diversen Chemotherapien behandelt wurden (n=27), eine ungünstigere Entwicklung von Gedächtnisleistungen als bei Patientinnen mit DCIS ohne systemische Therapie (n=9). Die Entwicklung anderer kognitiver Funktionen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Die wichtigsten Ergebnisse und Schlussfolgerungen

In zwei von drei Längsschnittstudien fanden sich schon vor Beginn der Chemotherapie deutlich schlechtere Leistungen der Mammakarzinom-Patientinnen als zu erwarten (12,13). Kurz nach Abschluss der Chemotherapie erzielten die Patientinnen überwiegend gleich gute oder bessere Testergebnisse, die Kontrollgruppen zeigte aber in einigen Testverfahren eine größere Verbesserung der Testleistung.

gen. Bei einem Teil der Patientinnen fanden sich in einigen Tests schlechtere Testleistungen als vor der Chemotherapie.

Die Autoren erklären Verbesserung von Testleistungen mit Übungseffekten. Aus größeren Übungseffekten in den Kontrollgruppen (11,12) und einigen schlechteren Testergebnissen eines Teils der Patientinnen (12,13) schließen die Autoren – ebenso wie die der Querschnittstudien - auf eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen durch Chemotherapie bei einer vulnerablen Subgruppe.

Wie in den Querschnittstudien ergab sich keine Korrelation von Klagen über Verluste kognitiver Leistungsfähigkeit mit der gemessenen kognitiven Leistungsfähigkeit (11,12).

3.4 Metaanalysen

Bisher wurden drei Metaanalysen zum Thema veröffentlicht: Anderson-Hanley et al. beschäftigen sich mit Studien zu verschiedenen Malignomen aller Krankheitsstadien und diversen systemischen Behandlungen (43), Jansen et al. beziehen sich auf Studien speziell zur chemotherapeutischen Behandlung verschiedener Malignome (45), während Falletti et al. nur Studien zu adjuvanter Chemotherapie eines Mammakarzinoms analysieren (44).

Die Metaanalysen unterscheiden drei Studiendesigns: Vergleiche mit Normwerten in Querschnittstudien, Vergleiche mit Werten von Kontrollgruppen in Querschnittstudien, Vergleiche mit den eigenen baseline-Werten der Patientinnen in Längsschnittstudien.

Beim Vergleich mit Normwerten finden sich bei systemisch behandelten Patienten regelmäßig signifikante, kleine bis mittlere neuropsychologische Effekte in die negative Richtung. Diese Effekte stellen zwei der drei Metaanalysen auch beim Vergleich mit Kontrollgruppen fest (43,44). Die Studie von Jansen (45) allerdings differenziert zwischen Kontrollgruppen mit gesunden und ebenfalls erkrankten Mitgliedern und findet Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit nur dann,

wenn die Kontrollgruppe aus Gesunden besteht; keine signifikanten Effekte finden sich dagegen, wenn zum Vergleich die Werte lokal behandelter Malignompatienten herangezogen werden.

Alle drei Metaanalysen können übereinstimmend keine signifikanten Effekte feststellen, wenn kognitive Leistungen nach systemischer Behandlung mit baseline-Werten verglichen werden – möglicherweise deshalb, weil Übungseffekte den Verlust kognitiven Leistungsvermögens verschleiern.

Nur eine der drei Längsschnittstudien mit ausschließlich adjuvanter Chemotherapie eines Mammakarzinoms geht in eine der Metaanalysen mit ein: Falleti reanalysiert die Daten der Studie vom M. D. Anderson Cancer Center (13). Wie auch die Studienautoren stellt Falleti signifikante Verbesserungen der Testleistungen auf Gruppenebene fest, obwohl in dieser Studie zur Vermeidung von Übungseffekten großenteils parallele Testformen verwendet wurden. Gleichzeitig hatten die Studienautoren aber bei einem Teil der Patientinnen schlechtere Testergebnisse als zu baseline gefunden und daraus auf eine Therapie-induzierte Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit in einer Subgruppe von Patientinnen geschlossen (siehe Seite 18). Falleti weist nach, dass tatsächlich weniger schlechtere Leistungen aufgetreten sind, als aufgrund von Wahrscheinlichkeitsberechnungen zufällig zu erwarten wären. Die schlechteren Testleistungen sprächen deshalb nicht für kognitive Beeinträchtigungen, sondern spiegelten nur normale Variabilität wieder.

3.5 Neurobiologie Zytostatika-induzierter kognitiver Beeinträchtigung

Das niederländische Team um van Dam (siehe Seite 14) untersuchte in zwei Studien neurophysiologische Korrelate neuropsychologischer Beeinträchtigung durch Chemotherapie.

In der ersten Studie (60) fielen 2 Jahre nach Beendigung der Chemotherapie bei einem Teil der Mammakarzinom-Patientinnen Asymmetrien des Alpha-Rhythmus

≥ 0.5 Hz auf: Sie kamen bei 7 von 17 Patientinnen, die Hochdosischemotherapie erhalten hatten, und bei 2 von 16 mit Standardchemotherapie behandelten Patientinnen vor, aber bei keiner der 14 Patientinnen, die keine Zytostatika erhalten hatten. Andere Parameter, Häufigkeit von Alphawellen, Alpha-Blockade und P300-Latenz, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Die zweite Studie (61) untersuchte ereigniskorrelierte Potentiale: Mammakarzinom-Patientinnen 5.1 Jahre nach Beendigung einer Chemotherapie mit CMF (n=26) hatten beim Lösen einer Testaufgabe eine kürzere P3-Latenz und eine niedrigere P3-Amplitude als Patientinnen ohne chemotherapeutische Behandlung (n=23), ohne dass die Reaktionszeiten sich signifikant unterschieden.

Die auf Seite 16 bereits erwähnte japanische Studie (10) untersuchte das Hippocampus-Volumen mit MRT und das Gedächtnis von 44 Mammakarzinom-Patientinnen nach einer im Mittel vor 3.5 Jahren beendeten Chemotherapie. Die Kontrollgruppe bestand aus 31 Mammakarzinom-Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

In einem Versuch, unterschiedliche Vulnerabilität für kognitive Beeinträchtigung durch Zytostatika aufzuklären, verglich Ahles (62) die kognitive Leistungsfähigkeit von Trägern des $\epsilon 4$ -Allels des Apolipoprotein E-Gens (APOE) und Trägern anderer Allele. Alle 80 Patienten hatten vor im Mittel ca. 9 Jahren eine Chemotherapie wegen eines Mammakarzinoms oder eines Lymphoms beendet. In 2 von 9 kognitiven Domänen lagen die Testergebnisse der Träger des $\epsilon 4$ -Allels signifikant unter denen der Träger anderer Allele. Das $\epsilon 4$ -Allel des APOE-Gens wird mit einem erhöhten Risiko cerebrovaskulärer Erkrankungen sowie vaskulärer und Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht (63). Die Studie von Ahles kann nicht ausschließen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit von Trägern dieses Allels und anderer Allele schon vor der Chemotherapie unterschiedlich war.

Mehr als 25 Jahre nach den ersten Studien zu Zytostatika-induzierten kognitiven Beeinträchtigungen befinden sich biologische Erklärungen für dieses Phänomen

im Stadium von Hypothesen. Ahles diskutiert mögliche Wirkmechanismen in einem Review (47).

3.6 Exkurs: Der Einfluss von Sexualhormonen

Einige der Studien zu kognitiver Beeinträchtigung durch Chemotherapie (3,4,6,7,9,11) untersuchen auch den Einfluss von Tamoxifen. Nur in einer Studie schien eine Medikation mit Tamoxifen einen negativen Effekt auf Testleistungen zu haben (4). In den anderen Studien gab es keine Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit zwischen Patientinnen, die Tamoxifen einnahmen, und anderen Patientinnen.

In einer der kanadischen Studien zu kognitiver Leistungsfähigkeit während einer Chemotherapie (1) wurde ein Zusammenhang von Wechseljahresbeschwerden und Testleistungen untersucht; 37% der Patientinnen hatten während der Chemotherapie aufgehört zu menstruieren und litten vermehrt unter Wechseljahresbeschwerden. Es fand sich keine signifikante Korrelation. Das spricht gegen einen Einfluss Therapie-induzierter Menopause auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Studien zum Thema endokrine Therapie und kognitive Leistungsfähigkeit kommen zu gegensätzlichen Schlüssen:

Im Vergleich zu Gesunden zeigen Patientinnen unter endokriner Therapie in zwei Studien schlechtere Leistungen in einem Teil der Testverfahren (64-66).

In einer anderen Studie (67) wurden keine Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit zwischen past users und non users von Tamoxifen gefunden, während current users in einem Testverfahren geringfügig, aber signifikant ($p=.03$, $n>1100$) schlechtere Werte hatten. Bei der Interpretation sollte berücksichtigt werden, dass die Diagnose bei non- und past users im Mittel erheblich länger zurücklag als bei current users (92 und 91 Monate vs. 58 Monate).

Schließlich untersuchte eine weitere Studie (68) mit neurophysiologischen Methoden Unterschiede zwischen postmenopausalen Frauen unter Tamoxifen-

therapie, unter Hormonersatztherapie und ohne irgendeine hormonelle Therapie. Diese Studie konstatiert einen neuroprotektiven Effekt von Tamoxifen ähnlich dem einer Hormonersatztherapie. Allerdings stellt die Women's Health Initiative Studie zur Hormonersatztherapie (69-71) einen neuroprotektiven Effekt von Östrogen ganz erheblich in Frage, ebenso die Rotterdam Study (72), die Zusammenhänge von Östradiolspiegeln unbehandelter postmenopausaler Frauen ($n > 500$) und dem Auftreten einer Demenz untersuchte und eine positive Korrelation feststellte: Demenz trat vermehrt bei hohen Östradiolspiegeln auf. Zudem fand eine Studie aus Melbourne (73) mit über 300 Frauen zwischen 52 und 63 Jahren keine Zusammenhänge zwischen Östrogenexposition und Gedächtnisfunktionen.

3.7 Neuroprotektion durch Erythropoietin?

Anämie kann mit einer Einschränkung kognitiver Fähigkeiten verbunden sein (74,75), und Erythropoietin könnte über die Prophylaxe therapiebedingter Anämie zur Aufrechterhaltung kognitiven Leistungsvermögens während einer Chemotherapie beitragen (76). Darüber hinaus gibt es Belege für eine direkte neuroprotektive Wirkung von Erythropoietin: Seit bekannt ist, dass Neuronen im Gehirn nicht nur Erythropoietin-Rezeptorproteine, sondern auch Erythropoietin selbst exprimieren und die Produktion bei Hypoxie ansteigt (77), entstanden mehrere Forschungsarbeiten dazu (18,19,25,26). Insbesondere fand O'Shaughnessy in einer placebokontrollierten randomisierten Studie günstige Effekte auf das kognitive Leistungsvermögen von Mammakarzinom-Patientinnen während adjuvanter Chemotherapie (22,23).

3.8 Kognitives Leistungsvermögen und Aktivitäten

Aufgrund von Zusammenhängen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Menge und Art der betriebenen Aktivitäten, die vor allem in der Altersforschung untersucht wurden, lassen sich negative Wirkungen einer therapiebedingten Verminderung von Aktivitäten bei Mammakarzinom-Patientinnen vermuten: Möglicherweise fehlen ihnen die kognitiven Trainingseffekte eines aktiv verbrachten Alltags.

Ball stellte in einer Studie mit über 2800 Teilnehmern (28) fest, dass kognitive Funktionen auch in höherem Alter trainierbar sind. Kognitives Training verbesserte die trainierten Fähigkeiten der über 64jährigen Teilnehmer effizient und anhaltend.

Eine ausgedehnte Debatte beschäftigt sich mit der so genannten engagement hypothesis. In großen epidemiologischen Studien wurden Zusammenhänge zwischen einem aktiven Lebensstil und dem Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit im Alter gefunden. Gegenstand der Diskussion ist die Richtung der Kausalität: Ein aktiver Lebensstil könnte zu einem Erhalt kognitiver Leistungsfähigkeit beitragen (27), umgekehrt könnte aber hohe kognitive Leistungsfähigkeit einen aktiven Lebensstil fördern (29).

Verghese fand in einer prospektiven Studie (30) bei 469 nicht dementen über 75jährigen ein reduziertes Risiko für das Auftreten einer Demenz insbesondere bei denjenigen Probanden, die lasen, Brettspiele spielten, musizierten oder tanzten. Teilnehmer, deren Werte im oberen Drittel einer Skala „geistige Aktivität“ lagen, hatten ein um 63% verringertes Risiko einer Demenz. Das kognitive Leistungsvermögen zu Beginn der Studienteilnahme, Bildung und verbale Intelligenz, chronische Krankheiten und Alter wurden bei der Analyse berücksichtigt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Wilson (32) in einer Studie mit über 800 über 64 Jahre alten Teilnehmern: Diejenigen Probanden, die zu Beginn der Studienteilnahme sehr häufig (90. Perzentil) kognitiv fordernden Freizeitaktivitäten nachgin-

Forschungsstand

gen, hatten ein um 47% geringeres Risiko, in den folgenden 4.5 Jahren an einer Demenz zu erkranken, als Probanden mit selten ausgeübter kognitiv fordernder Freizeitaktivität (10. Perzentil).

Einen positiven Effekt physischer Aktivität auf den Erhalt kognitiven Leistungsvermögens älterer Frauen stellte Yaffe (31) fest.

4 Methoden

4.1 Die Studie Cogito

Cogito ist eine multizentrische prospektive Längsschnittstudie. Fünf Zentren sind daran beteiligt: Die Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München im Klinikum Großhadern, die Universitätsfrauenklinik Erlangen, die Universitätsfrauenklinik Ulm, das Klinikum Rosenheim und die hämatologisch-onkologische Praxis Prof. Dr. Salat und Dr. Stötzer. Für die drei Universitätskliniken liegen positive Ethikvoten der zuständigen Ethikkommissionen vor, das Klinikum Rosenheim und die Praxis Prof. Dr. Salat und Dr. Stötzer schlossen sich dem Votum der Ethikkommission der LMU München (siehe Anhang) an.

4.2 Patientinnen

4.2.1 *Einschlusskriterien*

Nur Teilnehmerinnen der klinischen Studie „PREPARE – Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp Studie“ konnten in die Studie Cogito aufgenommen werden.

Patientinnen der Studie PREPARE haben ein Mammakarzinom von mindestens 2cm Größe oder ein inflammatorisches Mammakarzinom. Systemische Metastasierung ist ausgeschlossen. Bei Aufnahme in PREPARE sind die Teilnehmerinnen mindestens 18 und höchstens 65 Jahre alt. Sie werden randomisiert entweder im Standardarm A oder im dosisintensivierten, intervallverkürzten, sequentiellen Arm B behandelt. Im Arm A erhalten sie 4 Zyklen Epirubicin ($90\text{mg}/\text{m}^2$) /Cyclophosphamid ($600\text{mg}/\text{m}^2$) im Abstand von 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) im Abstand von 3 Wochen. Arm B sieht 3 Zyklen Epirubicin ($150\text{mg}/\text{m}^2$) im Abstand von 2 Wochen vor, gefolgt von 3 Zyklen Paclitaxel

(225mg/m²) im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von 3 Zyklen CMF (600/40/600mg/m²), jeweils am Tag 1 und Tag 8 und im Abstand von 4 Wochen. In beiden Studienarmen erhalten die Patientinnen entsprechend einer Subrandomisation Erythropoietin (Aranesp®) als Begleitmedikation oder keinen erythropoiese-stimulierenden Faktor.

Weiteres Einschlusskriterium war ein schriftliches Einverständnis mit der Studienteilnahme nach Aufklärung (Patientinneninformation und Einverständniserklärung siehe Anhang).

4.2.2 Ausschlusskriterien

Die einzigen Ausschlusskriterien waren unzureichende Beherrschung der deutschen Sprache und ein Abbruch der Teilnahme an PREPARE vor dem 4. Zyklus.

Durch wenig rigide Ausschlusskriterien sollte eine möglichst große Repräsentativität der Studie erreicht werden.

4.2.3 Störvariablen

Statt einen großen Teil von Patientinnen auszuschließen, wurde der Einfluss potentieller Störvariablen bei den Analysen berücksichtigt.

Fünf Merkmale wurden als Störvariablen betrachtet:

- Eine andere Muttersprache als Deutsch, was ein Nachteil bei sprachgebundenen Tests sein könnte;
- neurologische Vorschädigungen: Vorerkrankungen, die zu einer Schädigung des Gehirns geführt haben könnten;
- erhöhter Alkoholkonsum: Angabe eines mittleren täglichen Alkoholkonsums von mehr als 2 Standardeinheiten;

- **beeinträchtigende Medikamente:** Einnahme von Medikamenten, die möglicherweise die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Die von Patientinnen angegebenen Medikamente wurden mit einem Pharmazeuten daraufhin durchgegangen, ob häufiger als gelegentlich Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit oder ähnliches vorkommen. Als beeinträchtigende Medikamente wurden schließlich betrachtet: Alle Antidepressiva mit Ausnahme von Johanniskraut, Opioide und weitere zentral wirksame Analgetika, Neuroleptika, Antiepileptika und Zytostatika (Indikation: rheumatoide Arthritis).
- **Psychiatrische Störungen:** Keine der Patientinnen zeigte Anzeichen einer aktuellen psychiatrischen Störung.

4.2.4 Patientinnenrekrutierung

Alle Patientinnen, die zwischen Juli 2003 und März 2005 in einem der Cogito-Zentren in die Studie PREPARE aufgenommen wurden, kamen für eine Teilnahme an Cogito in Frage.

Im Allgemeinen stellte eine Study Nurse oder ein Arzt vor Beginn der Chemotherapie den Kontakt zu einer der beiden Psychologinnen her, die die Cogito-Untersuchungen durchführten.

4.3 Erhebungen

4.3.1 Tests

In enger Zusammenarbeit mit dem Department Psychologie/Neuropsychologie der LMU München wurde eine Batterie kognitiver Tests zusammengestellt, die eine

Reihe von Anforderungen erfüllen musste: Sie sollte sensitiv für subtile Störungen in einem breiten Spektrum kognitiver Fähigkeiten sein, die Durchführung sollte nicht allzu viel Zeit beanspruchen, die Tests sollten möglichst in anderen Studien zum gleichen Thema verwendet worden sein, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, und die Patientinnen sollten die Testung nicht als unangenehm oder überfordernd erleben. Dieser letzte Punkt war nicht nur aus ethischen Gründen bedeutsam; es sollte auch vermieden werden, dass die Patientinnen die Studienteilnahme nach der ersten neuropsychologischen Untersuchung abbrechen.

Die vom Lehrstuhl für Neuropsychologie vorgeschlagene Liste kognitiver Tests wurde nach Pretests mit Mitgliedern einer Selbsthilfegruppe modifiziert und umfasste schließlich die folgenden Instrumente:

Logisches Gedächtnis 1 aus dem Wechsler Gedächtnistest (57): Eine kurze Geschichte wird vorgelesen und soll möglichst vollständig wiedergegeben werden. Das Gleiche wird mit einer zweiten kurzen Geschichte wiederholt.

Logisches Gedächtnis 2 aus dem Wechsler Gedächtnistest (57): Mindestens eine halbe Stunde nach dem Test logisches Gedächtnis 1 müssen die beiden Geschichten noch einmal wiedergegeben werden.

Beide Tests sind alltagsnahe Maße für das episodische Gedächtnis (78), besitzen also eine hohe ökologische Validität. Sie gelten auch als Tests für verbales Gedächtnis (43).

Zahlenspanne vorwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest (57): Zahlenfolgen, deren Länge zunimmt, müssen wiedergegeben werden.

Der Test misst die Kapazität des sprachlich-auditiven Kurzzeitgedächtnisses und Aufmerksamkeit (78).

Zahlenspanne rückwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest (57): Zahlenfolgen, deren Länge zunimmt, müssen in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden.

Der Test misst die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses. Auch in diesem Test ist die Leistung zu einem Teil von der Aufmerksamkeit abhängig (78).

Zahlen-Symbol-Test aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revidierte Fassung HAWIE-R (79): Jeder Ziffer von 0 bis 9 ist ein Symbol zugeordnet. Die Probanden müssen anhand der Ziffer-Symbol-Paare, die sie vor sich liegen haben, so schnell wie möglich eine Reihe von Ziffern mit den passenden Symbolen versehen.

Der Test misst vor allem Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (43) und psychomotorische Geschwindigkeit. Gedächtnis spielt für die Testleistung nur eine untergeordnete Rolle. Für Hirnschädigungen ist dieser Test sehr sensitiv (78).

Test d2 (80): Bei diesem Durchstreichtest erhalten die Probanden ein Blatt mit 14 Zeilen, die aus den Buchstaben d und p bestehen. Jeder Buchstabe ist mit einem, zwei, drei oder vier senkrechten Strichen versehen. Die Buchstaben d, die zwei Striche haben, müssen durchgestrichen werden. Für jede Zeile hat die Probandin 20 sec. Bearbeitungszeit.

Ausgewertet wurde der Konzentrationsleistungswert (KL-Wert): Von der Summe aller richtig durchgestrichenen Zeichen wird die Zahl der fälschlich angestrichenen Zeichen abgezogen.

Der Test misst selektive Aufmerksamkeit (Konzentration).

Trail Making Test A (81): Die Probanden erhalten ein Blatt, auf dem 25 eingekreiste Zahlen verteilt sind, die so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden müssen. Der Test misst vor allem psychomotorische Geschwindigkeit, visuelle Suche und Aufmerksamkeit (78,82,83)

Trail Making Test B (81): Auf einem Blatt finden sich eingekreiste Zahlen und Buchstaben, die verbunden werden müssen, und zwar immer abwechselnd eine Zahl von 1 bis 13 und ein Buchstabe von A bis L.

Die B-Form des Trail Making Tests misst wie die A-Form psychomotorische Geschwindigkeit und visuelle Suche, zusätzlich auch exekutive Funktionen, mentale Flexibilität und geteilte Aufmerksamkeit (43,78,82,83).

Regensburger Wortflüssigkeitstest RWT (84) mit den folgenden Untertests:

RWT lexikalisch: Die Probanden müssen innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nennen.

RWT semantisch: Die Probanden müssen innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich nennen, die in eine bestimmte Kategorie fallen, z.B. „Lebensmittel“.

RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel: Die Probanden müssen zwei Minuten lang möglichst viele Wörter nennen und dabei zwischen zwei unterschiedlichen Anfangsbuchstaben hin- und herwechseln; z.B. müssen sie immer abwechselnd ein Wort mit G, dann ein Wort mit R am Anfang nennen.

RWT semantisch mit Kategorienwechsel: Die Probanden müssen zwei Minuten lang möglichst viele Wörter nennen, die zwei verschiedenen Kategorien angehören, und bei jeder Nennung die Kategorie wechseln; z.B. muss immer abwechselnd ein Kleidungsstück und eine Blume genannt werden.

Die vier Tests messen Wortflüssigkeit. Bei den Untertests kommen jeweils etwas unterschiedliche Fähigkeiten zum Tragen: Die lexikalischen Tests erfordern mehr Strategiebildung als die semantischen Tests. In die beiden Tests mit Kategorienwechsel geht mentale Flexibilität als Komponente ein.

Wortflüssigkeitstests sind sehr sensitiv für leichte Hirnschädigungen.

Bei allen Untertests des RWT wurden parallele Testformen verwendet, um Übungseffekte zu vermeiden – so mussten z.B. im Untertest RWT lexikalisch bei T1 Wörter mit P am Anfang genannt werden, bei der T2-Untersuchung dann Wörter mit M. Für alle Parallelformen liegen eigene Normen vor.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B (85): Probanden erhalten ein Blatt mit 37 Zeilen, in denen jeweils fünf Wörter stehen. Nur eines davon ist ein tatsächlich existierendes Wort, die anderen vier sind Phantasiebildungen. Das „richtige“ Wort muss markiert werden.

Der Test misst kristallisierte Intelligenz: Spuren geistiger Auseinandersetzung, die sich als Wissen kristallisiert haben. Anders als Tests der fluiden Intelligenz sind Tests der kristallisierten Intelligenz insensitiv gegenüber Störeinflüssen (86).

Der MWT-B wurde einmalig während der T2-Untersuchung durchgeführt und als Schätzer der prämorbid Intelligenz eingesetzt.

4.3.2 Fragebögen

HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (87-89):

Der Fragebogen wurde als Screening-Instrument für Angststörungen und depressive Störungen bei medizinischen Patienten entwickelt und wird weltweit eingesetzt. Er besteht aus einer Angst- und einer Depressionsskala mit jeweils sieben Items. Der Wertebereich jeder Skala liegt zwischen 0 und 21 Punkten. Verschiedene Cut-off-Werte werden diskutiert; in unserer Arbeit wird der niedrigste dieser Werte benutzt: Angst- bzw. Depressionswerte ≥ 8 werden als auffällig betrachtet.

FEDA, Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (90): Dieses Instrument wurde vom Arbeitskreis Aufmerksamkeit und Gedächtnis der Gesellschaft für Neuropsychologie entwickelt und validiert. Erfasst werden subjektiv erlebte Störungen von Aufmerksamkeit und Konzentration in Alltagssituationen.

EORTC QLQ-C30, Version 3.0 (91,92): Verwendet wurde die deutsche Übersetzung des Quality of Life Unit am EORTC Data Center.

Der Fragebogen ist zusammengesetzt aus 5 Funktionsskalen (physical, role, emotional, cognitive und social functioning), 9 Symptomskalen (fatigue, nausea und vomiting, pain, dyspnoea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhoea, financial difficulties) und der Skala Global Health Status/QoL.

Aktivitätenfragebogen (siehe Anhang): Zur Erfassung der beruflichen und Freizeitaktivitäten vor und während der Chemotherapie wurde ein Fragebogen entwickelt. Erfragt werden die über tägliche Routinen wie Hausarbeit hinausgehen-

den Aktivitäten, also Berufstätigkeit und als Hobbys betriebene Freizeitaktivitäten.

Der Fragebogen umfasst einen Katalog von Aktivitätsfeldern: Berufliche Aktivitäten, berufliche Fortbildung, Lernen und Weiterbildung, Ehrenämter, Sport, kulturelle Aktivitäten, eigene künstlerische Aktivitäten, handwerkliche Aktivitäten sowie andere Hobbys. Die Patientinnen werden aufgefordert, zu jedem Aktivitätsfeld anzugeben, wie viele Stunden einer typischen Woche aus dem Monat vor der Diagnose (T1) bzw. einer typischen Woche während des vergangenen Monats mit Chemotherapie (T2) sie mit entsprechenden Aktivitäten verbracht haben. Zusätzlich werden sie gebeten, auf einer dreistufigen Skala die Intensität zu beurteilen, mit der sie diese Aktivität typischerweise betrieben haben. Auf diese Weise sollten unterschiedliche kognitive Trainingseffekte von mehr oder weniger fordernden Aktivitäten festgestellt werden.

Die Antworten wurden zu zwei Indices zusammengefasst: Für den Index Aktivitäten wurden die angegebenen Wochenstunden über alle Aktivitätsfelder hinweg aufsummiert. Für den Index gewichtete Aktivitäten wurden die Wochenstunden zunächst mit der Intensität gewichtet, mit der sie ausgeübt wurden (1 = geringe Intensität, 2 = mittlere Intensität, 3 = hohe Intensität). Die gewichteten Wochenstunden wurden dann aufsummiert.

Demographische und medizinische Daten wurden mit selbstentwickelten Fragebögen erhoben.

Weitere in der Studie Cogito verwendete Fragebögen sind der Positive And Negative Affect Schedule PANAS (93), der Multidimensional Fatigue Inventory MFI (94,95), sowie ein selbstentwickelter Fragebogen zum Thema Stress. Die Auswertung dieser Fragebögen geht in die vorliegende Arbeit nicht ein.

4.3.3 Termine und Durchführung der Untersuchungen

Die erste Untersuchung (T1) fand nach der Entscheidung für eine Therapie im Rahmen der Studie PREPARE und vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie statt. Wegen umfangreicher Diagnostik vor dem Studieneinschluss in PREPARE lagen zwischen der Erstdiagnose und der T1-Untersuchung im Allgemeinen mindestens 7 und bis zu 21 Tage.

Der Termin der zweiten Untersuchung (T2) lag mindestens 1 Woche nach dem vorletzten und vor dem letzten Zyklus der Chemotherapie. Zwischen T1 und T2 lagen minimal 18 und – bedingt durch Therapieverschiebungen – bis zu 26 Wochen, im Mittel 21 Wochen.

Nachdem die Patientin aufgeklärt worden war und ihr schriftliches Einverständnis mit der Studienteilnahme abgegeben hatte, fand die Untersuchung entsprechend dem Wunsch der Patientin entweder in der Klinik, in der sie behandelt wurde, oder bei der Patientin zu Hause statt. Die Untersuchung wurde von einer Diplom-Psychologin durchgeführt, entweder von der Autorin oder von einer weiteren erfahrenen Psychologin. Beide hatten die Durchführung und Auswertung aller verwendeten kognitiven Tests während eines Praktikums in der AG Neuropsychologie des Münchner Max-Planck-Instituts für Psychiatrie trainiert.

Zu Beginn jeder Untersuchung erhielt die Patientin Gelegenheit, mit der Psychologin über ihre Lage und ihr Befinden zu sprechen. Erst wenn das Bedürfnis der Patientin nach einem Gespräch erfüllt und die Patientin so weit wie möglich stabilisiert worden war, wurde mit der eigentlichen Untersuchung begonnen. Tests und Befragungen wurden immer in der gleichen Reihenfolge durchgeführt (siehe Anhang) und nahmen insgesamt zwischen 70 und 80 Minuten in Anspruch.

Störungen der Testdurchführung waren selten, ließen sich aber bei Patientinnen zu Hause nicht vollständig vermeiden. Der unterbrochene Test wurde dann abgebrochen und nicht wieder aufgenommen oder wiederholt.

4.4 Statistische Analysen

Alle Analysen wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences SPSS, Version 13, gerechnet.

Signifikanztests wurden zweiseitig und auf einem Signifikanzniveau von 95% durchgeführt (Ausnahme: Siehe Seite 39).

4.4.1 *Der Umgang mit Störvariablen*

Testergebnisse von Patientinnen, bei denen der Einfluss einer der Störvariablen (siehe Seite 28) vermutet werden musste, wurden bei allen Vergleichen mit Normwerten, bei Analyse auf Gruppenebene und bei der Prüfung der Verteilung von Testergebnissen ausgeschlossen. Nur bei Vergleichen individueller Leistungen zu T1 und T2 wurden alle Patientinnen einbezogen und Auffälligkeiten von Patientinnen unter Störeinflüssen gesondert betrachtet (siehe auch Tabelle 2, Seite 44).

4.4.2 *T1 – vor Behandlungsbeginn*

Gruppenmittelwerte und Mediane

Die Testergebnisse der Untersuchung vor Behandlungsbeginn wurden mit den Testnormen verglichen.

Bei den Rohwerten der Tests logisches Gedächtnis 1 und 2, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Zahlen-Symbol-Test und des Test d2 konnte in der Stichprobe und in der Population von einer Normalverteilung ausgegangen werden. So wurden die Ergebnisse zunächst in z-Werte mit den im Testmanual (57,79,80) angegebenen Parametern der Normstichproben des entsprechenden Alters transformiert. Die z-Werte wurden dann mit dem t-Test auf Abweichungen von den Testnormen geprüft.

Etwas anders wurde bei den Tests Trail Making A und B und den vier Untertests des RWT vorgegangen: Für die in der Stichprobe nicht normalverteilten Rohwerte dieser Tests wurden anhand der Normtabellen im Testmanual (84) bzw. einer Normierungsstudie (82) die Prozentränge ermittelt. Auch hier konnte das Alter berücksichtigt werden; alle Normtabellen liegen für verschiedene Altersgruppen vor. Prozentränge können nicht als intervallskaliert betrachtet werden, deshalb wurde statt des t-Tests, der Intervallskalenniveau voraussetzt, der parameterfreie Binomialtest eingesetzt, um Unterschiede zu den Testnormen zu prüfen.

Analyse individueller Testleistungen

Die Betrachtung von Gruppenwerten kann bedeutungsvolle Ergebnisse in Subgruppen maskieren. Deshalb wurden auch individuelle Testleistungen betrachtet: Für jede Patientin wurde errechnet, in wie vielen Tests ihre Leistung innerhalb der unteren oder der oberen 5% der Testnormen lag.

Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Testergebnisse einer Patientin, die im unteren 5%-Bereich lagen, und dem Ausmaß von Angst, Depression, erlebten Problemen der Aufmerksamkeit (FEDA) und allgemeinem kognitiven Problemen (EORTC) sowie mit präorbider Intelligenz wurden durch die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman festgestellt. Die Variable „Anzahl Tests im unteren 5%-Bereich“ war nicht normalverteilt, so dass die Voraussetzungen für die Berechnung einer Produkt-Moment-Korrelation nicht gegeben waren.

Verteilung der Testergebnisse

Mit einem Chi-Quadrat-Anpassungstest wurde berechnet, ob die beobachtete Anzahl von Tests im unteren und im oberen 5%-Bereich der Normen von der in einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung zu erwartenden Anzahl abweicht.

4.4.3 T2 – während der Chemotherapie

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde geprüft, ob die vor T2 aus der Studie ausgeschiedenen Patientinnen sich hinsichtlich der Anzahl ihrer Testergebnisse im unteren und im oberen Leistungsbereich von den weiter teilnehmenden Patientinnen unterschieden.

Gruppenmittelwerte und Mediane

Die Ergebnisse der zweiten Untersuchung wurden wiederum mit den Testnormen verglichen.

Weiterhin wurden Veränderungen gegenüber T1 analysiert. Dazu wurden die Unterschiede der Ergebnisse von T1 und T2 mittels einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung nach dem allgemeinen linearen Modell auf Signifikanz überprüft. Auf diese Weise wurde eine Kumulation des α -Fehlers durch eine Reihe von paarweisen Tests vermieden.

Für die multivariate Varianzanalyse konnten bei den Tests logisches Gedächtnis 1 und 2, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Zahlen-Symbol-Test und beim Test d2 die Rohwerte herangezogen werden, da sie alle Testvoraussetzungen erfüllten. Die Ergebnisse der Tests Trail Making A und B erwiesen sich als lognormalverteilt; hier gingen die logarithmierten Werte in die Analyse ein. Bei den Untertests des RWT mussten Prozenträge benutzt werden, da die Rohwerte wegen der Verwendung paralleler Testformen mit unterschiedlichen Normen nicht miteinander vergleichbar sind. Diese Daten erfüllen nicht die Voraussetzungen der Normalverteilung; allerdings ist die Varianzanalyse gegenüber der Verletzung ihrer Voraussetzungen robust, wenn der Stichprobenumfang genügend groß ist (96) - diese Bedingung war eindeutig erfüllt.

Analyse individueller Testleistungen

Für jede Patientin wurde berechnet, wie viele ihrer Testergebnisse im unteren 5%-Bereich der Testnormen lagen. Mittels der Rangkorrelation nach Spearman

wurde der Zusammenhang der Anzahl solcher Testergebnisse zu T2 mit der entsprechenden Zahl zu T1 geprüft.

Interessanter als die absoluten Testleistungen waren die Testleistungen relativ zu den Ergebnissen von T1. Deshalb lag der Schwerpunkt der Analyse auf Veränderungen der Testleistungen von T1 zu T2.

Mit Hilfe des Reliable Chance Index RCI von Jacobson und Truax (97) wurde für jeden Test jeder Patientin errechnet, ob die Veränderung von der ersten zur zweiten Untersuchung als überzufällig zu klassifizieren ist. Für den RCI wird aus dem Standardmessfehler $S_E = s_1\sqrt{1-rr}$ der Standardfehler der Differenz $S_{diff} = \sqrt{2(S_E)^2}$ errechnet. Dabei ist s_1 die Standardabweichung der T1-Ergebnisse und rr die in den Testhandbüchern (57,79,80) oder der Literatur (83,98) berichtete Test-Retest-Reliabilität. Der RCI wird nach der Formel $RCI = \frac{x_1 - x_2}{S_{diff}}$ berechnet,

wobei x_1 für das Testergebnis zu T1, x_2 für das Testergebnis zu T2 steht. Ist der RCI bei normalverteilten Daten kleiner als -1.64 oder größer als 1.64, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit 10%, dass der Unterschied zwischen den Testergebnissen zufällig zustande gekommen ist. Man kann also annehmen, dass dem Unterschied der Ergebnisse eine wirkliche Veränderung und nicht etwa Messungenauigkeiten oder zufällige Schwankungen der Leistungsfähigkeit zugrunde liegen – allerdings wird man sich in 10% aller Fälle irren.

Ein RCI kann nur für intervallskalierte und normalverteilte Daten errechnet werden. Bei den Ergebnissen von 6 der 12 Tests widersprach nichts der Annahme einer Normalverteilung. Bei 2 weiteren Tests, Trail Making A und Trail Making B, sind die Ergebnisse lognormalverteilt und der RCI konnte aus den logarithmierten Daten berechnet werden. Bei den 4 Untertests des RWT allerdings waren Parallelformen verwendet worden, deren Ergebnisse wegen fehlender Normalverteilung in der Normstichprobe nicht in z-Werte transformiert werden konnten. Stattdessen waren sie anhand der Normtabellen in Prozentränge übersetzt und so miteinander vergleichbar gemacht worden. Prozentränge können nicht als inter-

vallskaliert betrachtet werden, so dass auf die Analyse mittels RCI verzichtet werden musste.

Für jede Patientin wurde nun berechnet, in wie vielen Testverfahren sie während der Chemotherapie überzufällig bessere oder schlechtere Leistungen zeigte als vor Behandlungsbeginn. Ausgeschlossen waren Patientinnen, bei denen mehr als ein Testergebnis fehlte.

Übungseffekte sind bei 6 der 12 Testverfahren zu erwarten, nämlich beim Test d2, den Tests Logisches Gedächtnis 1 und 2, den Trail Making Tests A und B und dem Zahlen-Symbol-Test. Um Veränderungen der Leistungsfähigkeit unabhängig vom Übungseffekt beurteilen zu können, wurde in einem weiteren Analyseschritt die Formel zur Errechnung des RCI mit einer Korrektur für den Übungseffekt versehen (12,99). Angaben zur Größe des mittleren Übungseffekts, d.h. der mittleren Differenz der Ergebnisse zweier Testdurchführungen, fanden sich in Testhandbüchern (57) oder in der Literatur (100-105). Zur Korrektur des RCI wurde bei jedem Testverfahren derjenige berichtete Übungseffekt der Kontrollgruppe einer anderen Studie gewählt, der hinsichtlich des Alters der Probanden und der Länge des Intervalls zwischen den beiden Testdurchführungen am besten zu Cogito passte (Tabelle 1).

Beim Test d2 sind erhebliche Übungseffekte zu erwarten, verlässliche Angaben zu ihrem Umfang stehen aber nicht zur Verfügung (Brickenkamp, persönliche Mitteilung vom 29.11.2005). Deshalb musste der Test d2 von dieser Analyse ausgenommen werden.

Der mit dem Übungseffekt $\ddot{U}E$ korrigierte RCI wurde berechnet nach der Formel

$$RCI_{korr} = \frac{x_2 - x_1 - \ddot{U}E}{S_{diff}} .$$

Schließlich wurde für jede Patientin ermittelt, in wie vielen der Tests sie bei Berücksichtigung des zu erwartenden Übungseffekts während der Chemotherapie überzufällig bessere oder schlechtere Ergebnisse erzielt hatte als vor der Chemotherapie.

Tabelle 1: Korrekturen für Übungseffekte in sieben kognitiven Tests

Test	Korrektur	Quelle	Stichprobe der Quelle	Test-Retest-Intervall der Quelle
Logisches Gedächtnis 1 ^a	+3.15	Testmanual Wechsler Gedächtnistest (57)	Subgruppe der Normierungsstichprobe, repräsentativ (Alter, Bildung) für dt. Bevölkerung von 1995 n=40	6 Monate
Logisches Gedächtnis 2 ^a	+4.37	- wie logisches Gedächtnis 1		
Zahlenspanne vorwärts ^a	keine	- wie logisches Gedächtnis 1		
Zahlenspanne rückwärts ^a	keine	- wie logisches Gedächtnis 1		
Zahlen-Symbol-Test ^a	+2.88	Studie zur Test-Retest-Reliabilität div. Tests (102)	Kontrollgruppe n=115 davon weibl: 59 Alter: 48.9 (SD: 19.3)	21 Tage
Trail Making Test A ^b	-4.91	Studie zur Bedeutung von Test-Retest-Reliabilitäten u. Übungseffekten für die Testung von Herzpatienten (101)	Kontrollgruppe n=63 davon weiblich: 55 Alter: 56.22 (SD: 11.0)	ca. 6 Monate
Trail Making Test B ^b	-10.06	- wie Trail Making Test A -		

^a Höhere Werte entsprechen besseren Testleistungen.

^b Die Testleistung wird in Sekunden gemessen; niedrigere Werte entsprechen besseren Leistungen.

Korrelate der Veränderung von Testleistungen von T1 zu T2

Zwischen der Anzahl verschlechterter und verbesserter Testleistungen pro Patientin und dem fraglichen Korrelat wurden Rangkorrelationen nach Spearman berechnet. Dabei wurden die für den Übungseffekt korrigierten Zahlen verschlechterter und verbesserter Testleistungen pro Patientin benutzt, mit dem Nachteil, dass die Informationen aus dem Test d2 und den 4 Untertests des RWT nicht verwendet werden konnten (siehe Seite 40).

Zusammenhänge mit den folgenden Patientinnenmerkmalen wurden so untersucht: Einnahme beeinträchtigender Medikamente, neurologische Vorerkrankungen, erhöhter Alkoholkonsum, prämorbid Intelligenz, Wechsel in die Perimenopause während der Therapie, Ausmaß der im FEDA und in der EORTC cognitive function scale angegebenen kognitiven Probleme, Ausmaß von Angst und Depression laut HADS.

Zusätzlich wurden die Zusammenhänge einer Veränderung von Testleistungen mit dem Alter, der prämorbid Intelligenz und mit einem Wechsel in die Perimenopause während der Therapie mit einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung geprüft, in die die Ergebnisse aller Testverfahren eingingen. Die Analysen wurden sowohl mit allen Patientinnen gerechnet als auch unter Ausschluss der Patientinnen, bei denen Störvariablen wirksam gewesen sein könnten.

Um feststellen zu können, ob Patientinnen mit besonders guten oder besonders schlechten Leistungen vermehrt von Leistungsveränderungen betroffen sind, wurden Rangkorrelationen nach Spearman zwischen verschlechterten und verbesserten Testleistungen einerseits und Testergebnissen in den Extrembereichen (untere und obere 5% der Testnormen) zu T1 und zu T2 andererseits berechnet.

Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne Erythropoietin als Begleitmedikation hinsichtlich des Alters und der prämorbid Intelligenz wurden mit dem t-Test geprüft, zum Vergleich der - ordinalskalierten - Bildungsabschlüsse wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Mittels einer multivariaten Varianzanalyse wurde dann überprüft, ob eine Begleitmedikation mit Erythropoietin Ein-

fluss auf Veränderungen der Testleistungen während der Chemotherapie hatte. Auch diese Analyse wurde sowohl mit allen Patientinnen als auch unter Ausschluss der Patientinnen durchgeführt, bei denen Störvariablen wirksam sein könnten.

Die prozentuale Veränderung des Aktivitätsindex (Summe der aktiv verbrachten Wochenstunden, siehe Seite 34) zwischen T1 und T2 wurde errechnet und mit der Anzahl der verbesserten und der verschlechterten Testleistungen korreliert (Rangkorrelation nach Spearman). Ebenso wurde mit dem gewichteten Aktivitätsindex (Seite 34) verfahren.

Verteilung von Veränderungen

Mit einem Chi-Quadrat-Anpassungstest wurde berechnet, ob die beobachtete Anzahl von veränderten Testleistungen der Anzahl entspricht, die zu erwarten ist, wenn keine Änderung der Leistungsfähigkeit über den Übungseffekt hinaus eingetreten wäre. Die Analyse wurde mit den für den Übungseffekt korrigierten RCIs durchgeführt.

Eine Übersicht über die wesentlichen Analysen zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Die wesentlichen Analysen

Fragestellung	Patientinnen	Kognitive Tests	Seite
T1 - Gruppenmittelwerte/Mediane im Normbereich?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	50
T1 - Gibt es Subgruppen mit gehäuft sehr schlechten/sehr guten Testergebnissen?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	54
T1 - Welche Patientinnen zeigen schlechte Testleistungen – Korrelationen mit Intelligenz, Angst, Depression, selbstberichteten kognitiven Problemen?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	54
T1 - Gesamtzahl sehr schlechter und sehr guter Testergebnisse überzufällig hoch?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	56
T2 - Gruppenmittelwerte/Mediane im Normbereich?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	57
T2 - Gruppenmittelwerte/Mediane gegenüber T1 verändert?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	57
T2 - Gibt es eine Subgruppe mit gehäuft sehr schlechten Testergebnissen?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	61
T2 - Hängen sehr schlechte Ergebnisse zu T2 mit sehr schlechten Ergebnissen zu T1 zusammen?	ohne Störeinflüsse ^a	alle	61
T2 - Wie viele Patientinnen haben schlechtere oder bessere Testergebnisse als zu T1?	alle	ohne RWT ^b	61
T2 - Wie viele Patientinnen haben schlechtere oder bessere Testergebnisse als zu T1 bei Berücksichtigung des Übungseffekts?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	62
T2 - In welchen Tests treten Veränderungen auf, Übungseffekt berücksichtigt?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	64
T2 - Merkmale der Subgruppe mit besonders vielen (>2) verschlechterten Testleistungen?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	65

- Fortsetzung Tabelle 2 -			
Fragestellung	Patientinnen	Kognitive Tests	Seite
T2 - Welche Patientinnen zeigen veränderte Testleistungen – Korrelationen mit beeinträchtigenden Medikamenten, neurologischen Vorerkrankungen, Intelligenz, induzierter Menopause, selbstberichteten kognitiven Problemen, Angst, Depression?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	65 und 67
T2 - Einfluss von Alter, Intelligenz, induzierter Menopause auf Veränderung der Testleistungen während Chemotherapie?	alle/ohne Störeinflüsse ^a	alle	66
T2 - Liegen Patientinnen mit veränderten Testergebnissen besonders häufig im unteren oder oberen Leistungsbereich?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	66
T2 - Hat Begleitmedikation mit Erythropoietin Einfluss auf Veränderung der Testleistungen während Chemo?	alle/ohne Störeinflüsse ^a	alle	69
T2 - Hängen Leistungsveränderungen und Veränderungen des Aktivitätsniveaus zusammen?	alle	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	69
T2 - Gesamtzahl veränderter Testergebnisse überzufällig hoch?	ohne Störeinflüsse ^a	ohne RWT und Test d2 ^{bc}	70

^a Patientinnen, die beeinträchtigende Medikamente einnahmen, ev. Vorschädigungen des Gehirns erlitten hatten, einen erhöhten Alkoholkonsum angaben oder deren Muttersprache nicht Deutsch ist, wurden nicht mit einbezogen.

^b Für den RWT konnte kein RCI gebildet werden (siehe S. 39).

^c Für den Test d2 konnte keine Korrektur des RCI für den Übungseffekt durchgeführt werden (siehe S. 40).

Methoden

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobe

Die Kriterien für eine Studienteilnahme wurden von 160 Patientinnen erfüllt; 26 davon lehnten eine Studienteilnahme ab. Die Teilnahme weiterer 21 Patientinnen scheiterte an organisatorischen Problemen: In den meisten dieser Fälle war es nicht gelungen, in der kurzen Zeit zwischen der Entscheidung für eine Teilnahme an PREPARE und dem Therapiebeginn eine Cogito-Untersuchung zu arrangieren.

Von den aufgenommenen 113 Patientinnen wurden 4 als screening failures wieder ausgeschlossen: Bei 3 Patientinnen, deren Muttersprache nicht Deutsch ist, stellte sich während der T1-Untersuchung heraus, dass sie die deutsche Sprache nicht gut genug beherrschten. Eine weitere Patientin ist Analphabetin und konnte deshalb eine Reihe von Tests nicht bewältigen.

Nach der ersten Untersuchung schieden von 109 Patientinnen 8 (7%) aus der Studie aus: Sechs brachen ihre Teilnahme an PREPARE vor dem 4. Zyklus ab und fielen damit unter die Ausschlusskriterien für Cogito (4 andere Patientinnen dagegen nahmen nach einem späteren Abbruch von PREPARE weiter an Cogito teil), 2 Patientinnen lehnten eine weitere Teilnahme ab. Die ausgeschiedenen Patientinnen unterschieden sich nicht signifikant von den weiter teilnehmenden hinsichtlich der Anzahl ihrer Testergebnisse im unteren und oberen Leistungsbereich zu T1.

So liegen 109 Datensätze der T1-Untersuchung und 101 Datensätze der T2-Untersuchung vor. In einem der Datensätze fehlt mehr als ein Testergebnis, so dass er in einen Teil der Analysen nicht einbezogen wurde (siehe Seite 40).

Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe zeigt Tabelle 3.

Ergebnisse

Die Stichprobe hat einen mittleren prämorbidem IQ von fast 108 und ist damit signifikant überdurchschnittlich intelligent ($p < .001$, $n=101$). Nur 28 Patientinnen haben einen IQ < 100, eine Patientinnen davon < 85, das entspricht 1 Standardabweichung unter dem Durchschnitt in der Bevölkerung. Umgekehrt fand sich bei 73 Patientinnen ein IQ > 100, bei 30 dieser Patientinnen war der IQ > 115.

Auch hinsichtlich der Bildung liegt die Stichprobe weit über dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung. In einer repräsentativen Stichprobe mit gleicher Altersstruktur wären die Schulabschlüsse im Jahr 2004 folgendermaßen verteilt (beruht auf Angaben des Bundesamts für Statistik): Kein Abschluss oder Hauptschulabschluss 43%, Realschulabschluss 35%, Fachhochschulabschluss oder Abitur 22% - im Gegensatz dazu haben 34% der Cogito-Teilnehmerinnen einen Fachhochschulabschluss oder Abitur.

Ergebnisse

Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale der Stichprobe

		n	%
Alter bei Studienbeginn Mittel: 48.6 Standardabweichung: 9.7	<30	3	2.8%
	30-39	20	18.3%
	40-49	35	32.1%
	50-59	35	32.1%
	>59	16	14.7%
Partnerschaft	in Partnerschaft lebend	79	72.5%
	alleinlebend	30	27.5%
Erwerbstätigkeit vor Diagnose	voll erwerbstätig	43	39.4%
	teilzeiterwerbstätig	29	26.6%
	Elternzeit	5	4.6%
	nicht erwerbstätig	32	29.4%
Bildung	Hauptschule	38	34.9%
	Mittlere Reife	34	31.2%
	Fachhochschulreife/Abitur	19	17.4%
	Hochschulabschluss	18	16.5%
präorbider IQ Mittel: 107.7 Standardabweichung: 14.7	unter 72, sehr niedrig ^a	0	0%
	73 – 90, niedrig ^a	6	5.9%
	91 – 109, durchschnittlich ^a	56	55.4%
	110 – 127, hoch ^a	24	23.8%
	über 128, sehr hoch ^a	15	14.9%
Menopausenstatus zu T1	prä: letzte Blutung < 6 Wo	52	47.7%
	peri: letzte Blutung > 6 Wo <1 Jahr	9	8.3%
	post: letzte Blutung > 1 Jahr oder Alter > 60 oder Oophorektomie	48	44.0%

^a Intelligenzstufung gemäß Testmanual des MWT-B, der als Schätzer der prä-morbiden Intelligenz benutzt wurde.

5.2 T1 - Vor Behandlungsbeginn

Ausgeschlossen wurden die Ergebnisse von 18 Patientinnen, bei denen der Einfluss einer Störvariablen vermutet werden musste. Im einzelnen wurden nicht in die Analyse miteinbezogen:

- Andere Muttersprache als Deutsch: 3 Patientinnen;
- neurologische Vorschädigungen: 6 Patientinnen, die Lähmungserscheinungen, Meningitis, einen Hirntumor oder einen Schlaganfall in der Vorgeschichte angegeben hatten;
- erhöhter Alkoholkonsum: 2 Patientinnen, die einen regelmäßigen täglichen Alkoholkonsum von 3 bzw. von 4 Standardeinheiten angaben;
- beeinträchtigende Medikamente: 7 Patientinnen, die zu T1 Antidepressiva (n=3), zentral wirksame Analgetika (n=2), Neuroleptika (n=1), Antiepileptika (n=1) und/oder Zytostatika (Indikation: rheumatoide Arthritis, n=1) einnahmen.

5.2.1 Gruppenmittelwerte und Mediane

In 3 von 12 Tests liegen die Leistungen der Cogito-Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie signifikant über denen der Normstichproben: Zahlenspanne vorwärts, Zahlen-Symbol-Test und RWT semantisch mit Kategorienwechsel. In 4 von 12 Tests dagegen zeigen die Cogito-Patientinnen vor Behandlungsbeginn Leistungen, die signifikant unter denen der Normstichproben liegen: Test d2, Trail Making Test B, RWT lexikalisch und RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Testergebnisse der Patientinnenstichprobe, umgerechnet in z-Werte (Tabelle 4) bzw. in Prozentränge (Tabelle 5), getestet auf signifikante Abweichung von den Testnormen.

**Tabelle 4: Vor Beginn der Chemotherapie (T1) -
Ergebnisse in 6 von 12 kognitiven Tests in z-Werten**

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz 2-seitig
Logisches Gedächtnis 1	91	.171	1.215	.182
Logisches Gedächtnis 2	91	.049	1.199	.699
Zahlenspanne vorwärts	91	.299	1.199	*.019
Zahlenspanne rückwärts	91	-.076	1.201	.547
Zahlen-Symbol-Test	90	.970	.971	** .000
Test d2 ^a	79	-.597	1.012	** .000

Die Ergebnisse sind in z-Werten angegeben: In der Normstichprobe ist der Mittelwert 0 und die Standardabweichung 1.

Positive Mittelwerte stehen für bessere Testleistungen, negative für schlechtere im Vergleich zur Normstichprobe.

^a Es liegen nur für Patientinnen bis 60 Jahre Normen vor, deshalb ist n kleiner als bei den anderen Tests.

* Signifikanter Unterschied zur Normstichprobe

** Hochsignifikanter Unterschied zur Normstichprobe

Ergebnisse

**Tabelle 5: Vor Beginn der Chemotherapie (T1) -
Ergebnisse in 6 von 12 kognitiven Tests in Prozenträngen**

		Pro- zent- rang	n	Beobachteter Anteil	Signifikanz (2-seitig)
Trail Making Test A	Gruppe 1	<= 50	51	.57	.246
	Gruppe 2	> 50	39	.43	
	Gesamt		90	1.00	
Trail Making Test B	Gruppe 1	<= 50	55	.61	*.045
	Gruppe 2	> 50	35	.39	
	Gesamt		90	1.00	
RWT lexikalisch	Gruppe 1	<= 50	68	.76	**.000
	Gruppe 2	> 50	21	.24	
	Gesamt		89	1.00	
RWT semantisch	Gruppe 1	<= 50	54	.59	.093
	Gruppe 2	> 50	37	.41	
	Gesamt		91	1.00	
RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel	Gruppe 1	<= 50	62	.69	**.000
	Gruppe 2	> 50	28	.31	
	Gesamt		90	1.00	
RWT semantisch mit Kategorienwechsel	Gruppe 1	<= 50	35	.38	*.035
	Gruppe 2	> 50	56	.62	
	Gesamt		91	1.00	

Ergebnisse

Prozentrang 50 entspricht dem Median der Normstichprobe.

Gruppe 1: schlechter als der Median der Normstichprobe

Gruppe 2: besser als der Median der Normstichprobe

* Signifikanter Unterschied zur Normstichprobe

** Hochsignifikanter Unterschied zur Normstichprobe

5.2.2 Analyse individueller Testleistungen

Abbildung 1 zeigt, dass 27 Patientinnen (30%) in zwei oder mehr Tests Ergebnisse im unteren 5%-Bereich haben. Insgesamt 17 Patientinnen (19%) zeigen sogar in drei oder mehr Tests solche auffällig schlechten Leistungen.

Ergebnisse im oberen 5%-Bereich in zwei oder mehr Tests haben 25 Patientinnen (27%), eine Subgruppe daraus, bestehend aus 13 Patientinnen (14%), liegt in drei oder mehr Tests im oberen 5%-Bereich.

Die Anzahl von Testergebnissen im unteren 5%-Bereich pro Patientin korreliert - wie nicht anders zu erwarten - hochsignifikant negativ mit präorbider Intelligenz ($r=-.370$, $p=.001$). Kein signifikanter Zusammenhang besteht mit den Variablen Angst und Depression sowie mit den beiden Maßen selbstberichteter kognitiver Probleme, dem FEDA und der Cognitive Function Scale des EORTC.

Legt man die Definition von Wieneke (9) zugrunde, sind 50 Patientinnen (55%) kognitiv mild beeinträchtigt (mehr als ein Testergebnis schlechter oder gleich -1 SD), 28 Patientinnen (31%) sind kognitiv moderat beeinträchtigt (zusätzlich mindestens ein Testergebnis schlechter oder gleich -2 SD).

Ergebnisse

T1: Anzahl Testergebnisse im oberen und im unteren 5%-Bereich

n=90

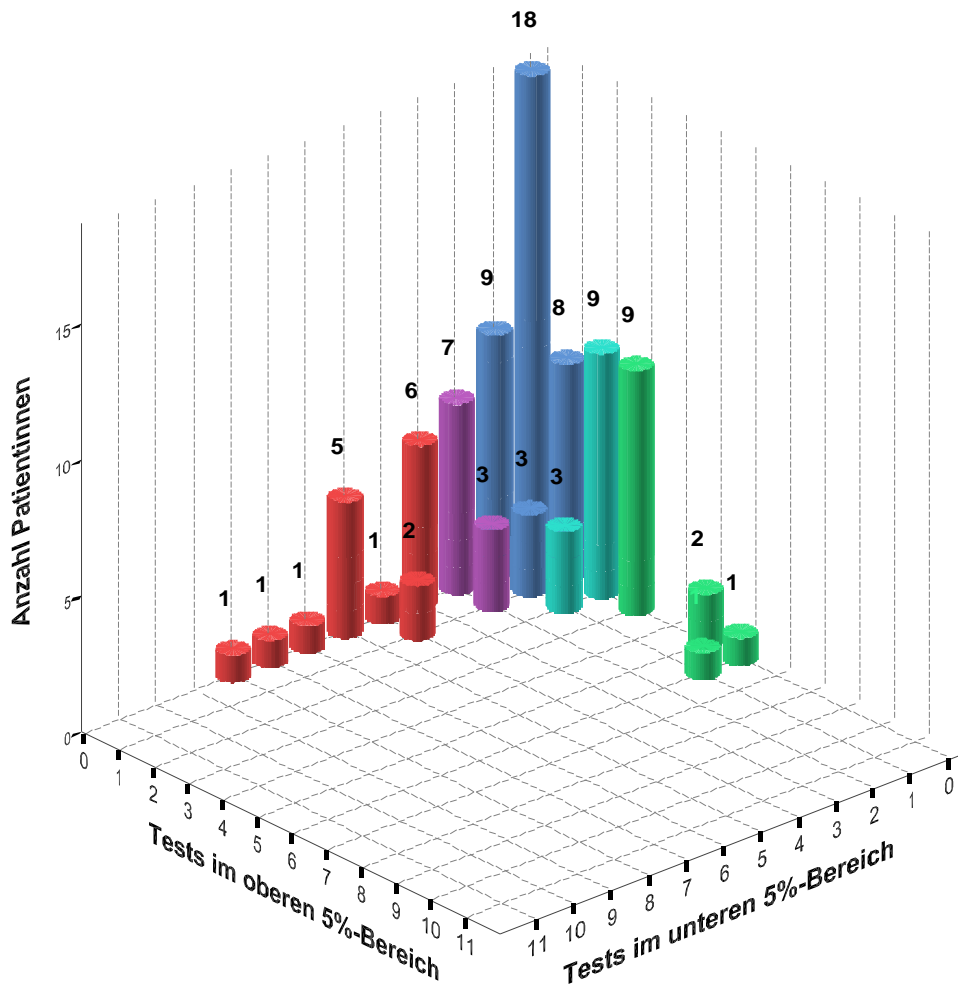


Abbildung 1

Die Balken zeigen Patientinnen.

Patientinnen unter dem Einfluss von Störvariablen sind nicht berücksichtigt.

5.2.3 Verteilung der Testergebnisse

Die Verteilung weicht mit einer deutlich höheren Anzahl sehr schlechter und sehr guter Leistungen erheblich von der in einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung zu erwarteten Verteilung ab: Bei $n=90$ und 12 verschiedenen Tests liegen insgesamt 1080 Testergebnisse vor. Zu erwarten wäre, dass jeweils $\frac{1}{20}$ davon im oberen und im unteren 5%-Bereich der Testnormen liegt, das sind 54 Testergebnisse. Tatsächlich liegen im unteren 5%-Bereich 112, im oberen 5%-Bereich 89 Testergebnisse. Der Unterschied zur zu erwarteten Verteilung ist hochsignifikant (Chi-Quadrat-Anpassungstest mit $\chi^2 = 66.1$ bei 2 Freiheitsgraden).

5.3 T2 - Während der Chemotherapie

Wegen eines möglichen Einflusses von Störvariablen wurden die Ergebnisse von 21 Patientinnen in einem Teil der Analysen ausgeschlossen:

- Andere Muttersprache als Deutsch: 3 Patientinnen;
- neurologische Vorerkrankungen: 6 Patientinnen, bei denen schon zu T1 der Verdacht auf Vorschädigung des Gehirns bestanden hatte, sowie zusätzlich 1 Patientin, bei der während der Chemotherapie Lähmungsercheinungen aufgetreten waren;
- erhöhter Alkoholkonsum: 1 Patientin, die einen mittleren täglichen Konsum von 4 Standardeinheiten angegeben hatte;
- beeinträchtigende Medikamente: 10 Patientinnen, die zu T2 Antidepressiva ($n=5$), Antiepileptika ($n=3$) oder zentral wirksame Analgetika ($n=3$) eingenommen hatten. Vier dieser Patientinnen hatten bereits zu T1 beeinträchtigende Medikamente eingenommen.

5.3.1 Gruppenmittelwerte und Mediane

Vergleich mit Testnormen

In 5 der 12 kognitiven Tests liegen die Ergebnisse der Patientinnen signifikant über denen der Normstichprobe: Logisches Gedächtnis 1 und 2, Zahlenspanne vorwärts, Zahlenspanne rückwärts und Zahlen-Symbol-Test. In weiteren 6 Tests liegen die Ergebnisse im Normbereich. In einem Test, dem RWT semantisch, liegen die Ergebnisse signifikant unter denen der Normstichprobe.

Vergleich mit Testleistungen zu T1

Eine Gegenüberstellung der Mittelwerte bzw. Mediane der kognitiven Tests zu T1 und T2 zeigt in 11 von 12 Tests bessere Werte zu T2 (Tabelle 6). Nur im RWT semantisch mit Kategorienwechsel wurden während der Chemotherapie schlechtere Testleistungen erzielt als vor Behandlungsbeginn.

Ergebnisse

Tabelle 6: Kognitive Tests zu T1 und T2 – Zentrale Tendenzen und Streuungen

	Mittelwert	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	n
T1 logisches Gedächtnis 1	28.98	7.49	25.0	29.5	35.0	84
T2 logisches Gedächtnis 1	31.34	6.11	28.0	32.0	35.0	77
T1 logisches Gedächtnis 2	24.44	7.95	19.0	24.0	31.0	84
T2 logisches Gedächtnis 2	28.56	7.74	23.0	30.0	34.0	77
T1 Zahlenspanne vorwärts	8.46	2.02	7.0	9.0	10.0	84
T2 Zahlenspanne vorwärts	8.69	1.87	7.7	9.0	10.0	77
T1 Zahlenspanne rückwärts	6.83	2.24	5.0	7.0	8.0	84
T2 Zahlenspanne rückwärts	7.55	2.43	6.0	8.0	9.0	77
T1 Zahlen-Symbol-Test	55.16	11.97	46.0	55.0	66.0	83
T2 Zahlen-Symbol-Test	57.80	13.15	48.0	59.5	67.0	76
T1 Test d2	136.99	44.17	114.0	139.0	167.0	83
T2 Test d2	154.15	39.10	127.0	154.0	176.0	75
T1 Trail Making Test A			23.0	30.0	^a 36.0	83
T2 Trail Making Test A			24.0	28.0	^a 34.5	76
T1 Trail Making Test B			55.0	68.0	^a 82.0	83
T2 Trail Making Test B			52.0	63.0	^a 77.0	77
T1 RWT lexikalisch ^b			13.0	27.0	47.0	82
T2 RWT lexikalisch ^b			19.0	31.5	61.5	76
T1 RWT semantisch ^b			21.5	35.0	66.0	84
T2 RWT semantisch ^b			23.5	53.5	77.0	76

Ergebnisse

- Fortsetzung Tabelle 6 -						
	Mittelwert	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	n
T1 RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel ^b			10.0	31.0	54.0	83
T2 RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel ^b			18.0	42.0	66.0	77
T1 RWT semantisch mit Kategorienwechsel ^b			39.0	63.0	81.0	84
T2 RWT semantisch mit Kategorienwechsel ^b			30.0	59.0	78.0	77

Mittelwerte und Standardabweichungen sind nur für normalverteilte Variablen angegeben.

Patientinnen unter dem Einfluss von Störvariablen sind ausgeschlossen.

^a Kleinere Werte stehen für bessere Leistungen, angegeben ist Zeit in Sekunden.

^b Die angegebenen Werte sind Prozentränge.

Die multivariate Varianzanalyse mit dem Faktor Untersuchungszeitpunkt zeigt, dass die Unterschiede zwischen Testergebnissen der T1- und der T2-Untersuchung hochsignifikant sind. Die Effektstärke der Veränderung ist mit einer Varianzaufklärung von Eta-Quadrat = .75 ebenfalls hoch (Tabelle 7).

Ergebnisse

Tabelle 7: Kognitive Tests zu T1 und T2 - Signifikanzen und Effektgrößen in einer multivariaten Analyse mit Messwiederholung

n=71^a

Test	F-Wert	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat (Effektgröße)
Logisches Gedächtnis 1	7.007	* .010	.091
Logisches Gedächtnis 2	28.837	** .000	.292
Zahlenspanne vorwärts	.407	.526	.006
Zahlenspanne rückwärts	9.233	** .003	.117
Zahlen-Symbol-Test	17.777	** .000	.203
Test d2	61.011	** .000	.466
Trail Making Test A	1.501	.225	.021
Trail Making Test B	4.629	* .035	.062
RWT lexikalisch	.560	.457	.008
RWT semantisch	4.695	* .034	.063
RWT lexikalisch mit Kategorienwechsel	3.805	.055	.052
RWT semantisch mit Kategorienwechsel	7.088	† .010	.092

^a In die Analyse gingen nur Ergebnisse der Patientinnen ein, von denen vollständige Datensätze sowohl für T1 als auch für T2 vorlagen, und bei denen weder zu T1 noch zu T2 der Einfluss einer Störvariablen vermutet werden musste.

* Testergebnisse zu T2 signifikant besser als zu T1

** Testergebnisse zu T2 hochsignifikant besser als zu T1

† Testergebnisse zu T2 signifikant schlechter als zu T1

5.3.2 Analyse individueller Testleistungen

Vergleich mit Testnormen

Von 73 Patientinnen, die nicht unter dem Einfluss einer der definierten Störvariablen standen, liegen vollständige T2-Datensätze vor. Dreizehn Patientinnen (17%) haben zwei oder mehr Testergebnisse im unteren 5%-Bereich der Testnormen; 10 dieser Patientinnen hatten auch zu T1 bereits zwei oder mehr solcher schlechten Testergebnisse, nur 2 Patientinnen hatten vor Behandlungsbeginn ein und 1 Patientin kein Testergebnis im unteren 5%-Bereich gehabt. Entsprechend hoch ist die Korrelation der Anzahl schlechter Testergebnisse zu T1 und T2: $r=.75$, $p<.001$, $n=73$.

Vergleich mit Testleistungen zu T1

Betrachtet man die Testergebnisse relativ zu denen von T1 und bezieht alle Patientinnen ein, bei denen nicht mehr als ein Testergebnis fehlt, ergibt sich folgendes Muster: Bei 54 Patientinnen (54%) überwiegen verbesserte kognitive Testleistungen. Bei 28 Patientinnen (28%) halten sich bessere und schlechtere Testergebnisse die Waage oder es ist in keinem Test eine überzufällige Änderung festzustellen; 18 Patientinnen (18%) weisen mehr verschlechterte als verbesserte Testleistungen auf (Abbildung 2).

Die Verteilung verbesserter und verschlechterter Testergebnisse pro Patientin unter Berücksichtigung des Übungeffekts zeigt Abbildung 3: Hier zeigen 28 Patientinnen (28%) mehr verbesserte als verschlechterte Leistungen; 27 Patientinnen (27%) dagegen zeigen mehr verschlechterte als verbesserte Leistungen. Ausgewogene oder keine Veränderungen finden sich bei 45 Patientinnen (45%).

T2: Überzufällig bessere und schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu T1 pro Patientin

Ohne Korrektur für Übungseffekte

n=100

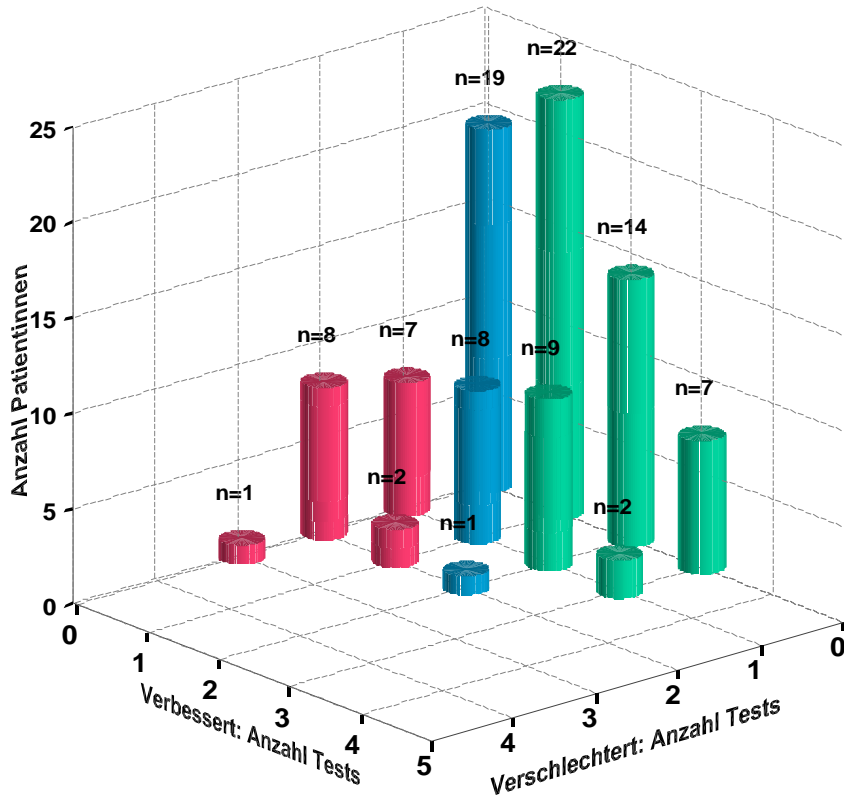


Abbildung 2

Die Balken zeigen Patientinnen.

Die Analyse beruht auf 8 kognitiven Tests, für die RCIs gebildet werden konnten (siehe Seite 39): Logisches Gedächtnis 1 und 2, Zahlenreihe vorwärts, Zahlenreihe rückwärts, Zahlen-Symbol-Test, Test d2, Trail Making Test A und B.

Die Daten einer Patientin mit mehr als einem fehlenden Testergebnis wurden nicht berücksichtigt.

Rot: Überwiegend schlechtere Testergebnisse (n=18, 18%)

Blau: Gleichviele bessere und schlechtere Testergebnisse (n=28, 28%)

Grün: Überwiegend bessere Testergebnisse (n=54, 54%)

T2: Überzufällig bessere und schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu T1 pro Patientin

Mit Korrektur für Übungseffekte

n=100

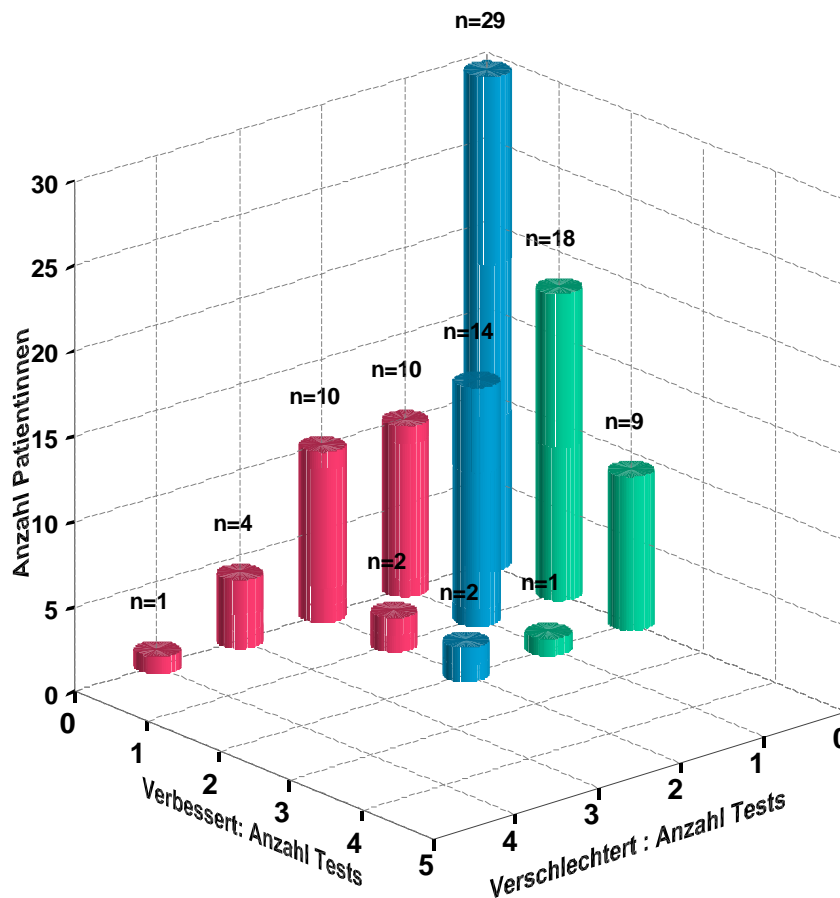


Abbildung 3

Die Analyse beruht auf 7 kognitiven Tests, für die RCIs mit Korrektur des Übungseffekts gebildet werden konnten (siehe Seite 40): logisches Gedächtnis 1 und 2, Zahlenreihe vorwärts, Zahlenreihe rückwärts, Zahlen-Symbol-Test, Trail Making Test A und B.

Die Daten einer Patientin mit mehr als einem fehlenden Testergebnis wurden nicht berücksichtigt.

Rot: Überwiegend schlechtere Testergebnisse (n=27, 27%)

Blau: Gleichviele bessere und schlechtere Testergebnisse (n=45, 45%)

Grün: Überwiegend bessere Testergebnisse (n=28, 28%)

Ergebnisse

Tabelle 8 zeigt, wie sich überzufällig bessere und schlechtere Testleistungen zu T2 auf die Testverfahren verteilen.

Tabelle 8: Verteilung überzufällig schlechterer und besserer Ergebnisse auf die Testverfahren

Test	n	T2 schlechter als T1	Keine Änderung	T2 besser als T1
Logisches Gedächtnis 1	101	10	87	4
Logisches Gedächtnis 2	101	6	91	4
Zahlenspanne vorwärts	101	14	69	18
Zahlenspanne rückwärts	101	15	59	27
Zahlen-Symbol-Test	101	7	92	1
Trail Making Test A	100	5	95	0
Trail Making Test B	99	12	83	4

Die Ergebnisse sind Übungseffekt-korrigiert.

Merkmale der Subgruppe mit mehr als zwei verschlechterten Testleistungen

Fünf Patientinnen haben zu T2 in 3 (n=4) oder 4 (n=1) Tests schlechtere Ergebnisse als zu T1 erzielt. Dieser Subgruppe steht keine Gruppe mit entsprechend verbesserten Testergebnissen gegenüber (Abbildung 3).

Drei dieser Patientinnen nahmen zu T2 beeinträchtigende Medikamente (Mirtazapin® und Hypnorex retard®, Saroten®, Lyrica®).

Die beiden anderen Patientinnen hatten bei T1 besonders gute Leistungen gezeigt: Die eine hatte 6 Testergebnisse im oberen 5%-Bereich gehabt; diese Patientin zeigt mit 4 verschlechterten Testleistungen die stärkste Leistungsverminderung aller Patientinnen. Dabei liegen auch bei T2 immer noch 3 ihrer Testergebnisse im oberen 5%-Bereich. Bei der anderen dieser beiden Patientinnen lagen 3 Testergebnisse zu T1 im oberen 5%-Bereich, sie erbrachte zu T2 in 3 Tests verschlechterte Leistungen bei weiterhin 2 Ergebnissen im oberen 5%-Bereich. Keine dieser beiden Patientinnen hat zu T1 oder T2 ein Testergebnis im unteren 5%-Bereich.

5.3.3 Korrelate der Veränderung von Testleistungen zwischen T1 und T2

Alter, Störvariablen, Intelligenz, induzierte Menopause

Signifikante, aber nicht allzu starke Zusammenhänge mit der Anzahl verschlechterter Testleistungen bestehen mit der Variablen Einnahme beeinträchtigender Medikamente zu T2 ($r=.22$, $p=.03$, $n=100$). Patientinnen, die beeinträchtigende Medikamente einnehmen, zeigen also mit leicht erhöhter Wahrscheinlichkeit während der Chemotherapie schlechtere Testleistungen als vor Therapiebeginn. Von den 27 Patientinnen, die zu T2 mehr verschlechterte als verbesserte Testleistungen zeigen, nahmen 19%

Ergebnisse

(n=5) beeinträchtigende Medikamente, bei den 73 Patientinnen, die überwiegend bessere oder ausgewogen bessere und schlechtere Testergebnisse haben, waren es 7% (n=5).

Neurologische Vorerkrankungen und ein erhöhter Alkoholkonsum bei T1 und/oder T2 hängen nicht mit verschlechterten Testleistungen zusammen. Allerdings ist die Zahl der Patientinnen, die erhöhten Alkoholkonsum angaben (n=2) zu klein, um dieses Ergebnis interpretieren zu können.

Die Korrelation der Anzahl verschlechterter Testleistungen mit der prämorbidem Intelligenz ist nicht signifikant. Auch eine multivariate Analyse mit präorbider Intelligenz als Faktor liefert kein signifikantes Ergebnis.

Ebenso hat das Alter der Patientin keinen signifikanten Einfluss auf eine Veränderung der Testleistungen von T1 zu T2.

Vierzig Prozent der Patientinnen waren zu T1 prä- und zu T2 perimenopausal. Eine signifikante Korrelation mit der Anzahl verschlechterter Testleistungen besteht nicht und eine multivariate Analyse mit dem Faktor Wechsel in die Perimenopause ergibt keinen signifikanten Effekt – die durch die Therapie induzierte Menopause hat keinen Einfluss auf Veränderungen der Testleistungen.

Auffällig gute und auffällig schlechte Testleistungen

Die Anzahl von Testergebnissen im oberen 5%-Bereich zu T1 korreliert positiv mit der Anzahl verschlechterter Testleistungen zu T2 ($r=.23$, $p=.02$, $n=100$) – Patientinnen mit besonders guten Testleistungen zu T1 hatten also mit erhöhter Wahrscheinlichkeit schlechtere Testergebnisse zu T2. Kein Zusammenhang besteht mit der Anzahl von Testergebnissen im unteren Bereich zu T1 – bei schlechten Testleistungen vor der Chemotherapie war die Wahrscheinlichkeit weiterer Verschlechterung weder erhöht noch erniedrigt.

Ergebnisse

Die Korrelationen der Anzahl von verschlechterten Testleistungen einer Patientin und der Anzahl ihrer Ergebnisse im unteren 5%-Bereich zu T2 ist niedrig ($r=.15$) und nicht signifikant ($p=.15$, $n=95$) – bei Patientinnen, deren Testleistungen abgenommen hatten, bestand keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Testergebnisse im unteren 5%-Bereich.

Die Anzahl verbesserter Testergebnisse einer Patientin korrelierte nicht signifikant mit der Anzahl ihrer Testergebnisse im unteren 5%-Bereich zu T1. Umgekehrt besteht eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl von Testergebnissen im oberen 5%-Bereich zu T1 mit der Anzahl verbesserter Testergebnisse zu T2 ($r=.26$, $p=.009$, $n=100$) – Patientinnen, die vor der Chemotherapie besonders gute Leistungen gezeigt hatten, konnten mit verminderter Wahrscheinlichkeit ihre Testergebnisse während der Chemotherapie verbessern.

Selbstberichtete Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Die beiden Maße von der Patientin wahrgenommener kognitiver Probleme, der FEDAs und die cognitive function scale des EORTC, zeigen zu T2 ein größeres Ausmaß von Klagen über kognitive Störungen an. Der Unterschied zu T1 ist bei beiden Tests hochsignifikant ($p<.001$).

Signifikante Zusammenhänge bestehen weder mit verschlechterten (Abbildung 4) noch mit verbesserten Testleistungen.

T2: Zusammenhänge zwischen verschlechterten Testleistungen und selbstberichteter kognitiver Funktionsfähigkeit

n=100

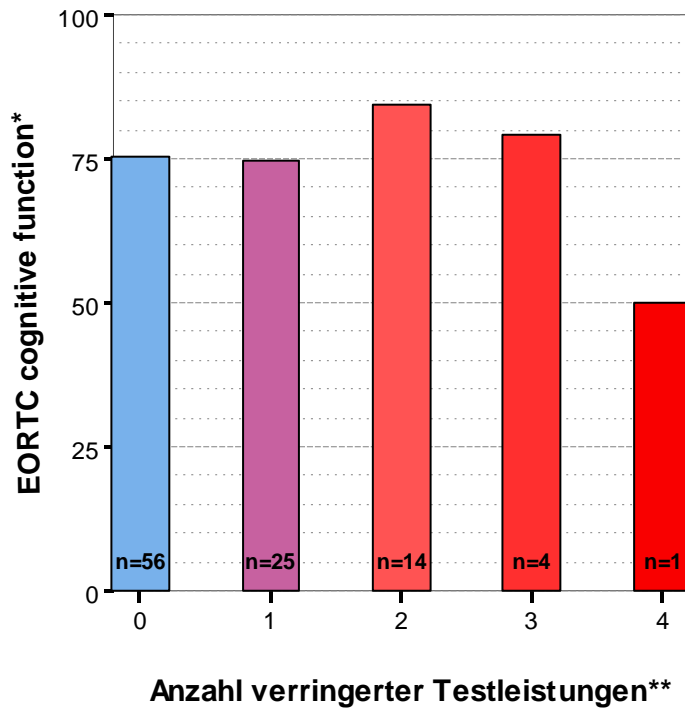


Abbildung 4

Die Balken zeigen Mittelwerte.

* Wertebereich: 0 – 100, höhere Werte stehen für bessere selbstberichtete kognitive Funktionsfähigkeit.

** Im Vergleich zu T1 überzufällig schlechtere Testergebnisse, korrigiert für Übungseffekte

Angst und Depression

Das Ausmaß der mit dem HADS gemessenen Angst und Depression ist während der Chemotherapie hochsignifikant (Angst) bzw. signifikant (Depression) geringer als vor Behandlungsbeginn (HADS-A: $p < .001$, $n=101$; HADS-D: $p = .013$, $n=101$). Vor Therapiebeginn hatten 52% der Patientinnen erhöhte Angst- und 13% erhöhte Depressionswerte (Werte ≥ 8), während der Chemotherapie sind es 34% und 13%. Beide Maße korrelieren nicht mit einer Verschlechterung oder mit einer Verbesserung von Testleistungen. Die Korrelationen mit selbstberichteten kognitiven Problemen dagegen sind hochsignifikant. (HADS-Angst und FEDA: $r = .41$, $p < .001$, $n=100$; HADS-Depression und FEDA: $r = .58$, $p < .001$, $n=100$).

Zusammenhänge mit Erythropoietin als Begleitmedikation

Während der Chemotherapie hatten 53 Patientinnen Erythropoietin erhalten, 56 nicht. Hinsichtlich des Alters und der prämorbidem Intelligenz unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht, die Gruppe ohne Erythropoietin umfasst aber signifikant mehr Patientinnen mit höheren Bildungsabschlüssen ($p < .043$). Bei 15 Patientinnen dieser Gruppe muss der Einfluss von Störvariablen angenommen werden, in der Gruppe der Patientinnen mit Erythropoietin sind es nur 10 Patientinnen.

Erythropoietin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Testleistungen von T1 zu T2 (Interaktion Untersuchungszeitpunkt und Erythropoietin: $p = .47$, $n=71$ bei Ausschluss von Patientinnen unter Einfluss von Störvariablen; $p = .77$, $n=93$ bei Einbezug aller Patientinnen mit vollständigen Testergebnissen zu T1 und T2).

Berufliche und Freizeitaktivitäten

Die Zahl der mit beruflichen und Freizeitaktivitäten verbrachten Wochenstunden hatte von T1 zu T2 median um nahezu die Hälfte abgenommen (mediane prozentuale Veränderung: -45%, Interquartilsabstand: 47, $n=98$). Noch deutlicher ist die prozen-

tuale Abnahme der mit der Intensität gewichteten aktiv verbrachten Wochenstunden (mediane prozentuale Veränderung: -54%, Interquartilsabstand: 58, n=96). Diese Unterschiede kommen nicht nur durch den Wegfall beruflicher Aktivitäten zustande. Betrachtet man nur Patientinnen, die vor Behandlungsbeginn keine Berufstätigkeit ausgeübt haben, ist die prozentuale Abnahme geringer, aber immer noch sehr deutlich (Median ungewichtet und gewichtet: -31%, Interquartilsabstand ungewichtet: 72, Interquartilsabstand gewichtet: 89, n=31).

Die Korrelationen beider Aktivitätsindices mit der Anzahl verbesserter und verschlechterter Testleistungen sind nicht signifikant.

5.3.4 Verteilung von Veränderungen

Bei 532 Testergebnissen – je 7 von 76¹ Patientinnen – und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% wären rein zufällig 26.5 als verbessert und 26.5 als verschlechtert klassifizierte Testergebnisse zu erwarten, wenn tatsächlich keine Veränderung über den Übungseffekt hinaus eingetreten wäre. Beobachtet wurden hingegen nach einer Korrektur für den Übungseffekt 51 verbesserte und 47 verschlechterte

¹ Von 76 Patientinnen, bei denen nicht ein Einfluss von Störvariablen vermutet werden musste, lagen vollständige Testergebnisse in den sieben Verfahren vor, bei denen ein RCI errechnet werden konnte.

Ergebnisse

Testleistungen. Im Chi-Quadrat-Anpassungstest ist diese Abweichung hochsignifikant ($\chi^2=42.74$ bei 2 Freiheitsgraden).

Ergebnisse

6 Diskussion

Hinsichtlich ihrer Ergebnisse steht die vorliegende Arbeit nicht im Widerspruch zu anderen Untersuchungen. Eine Erweiterung der Fragestellung führte aber zu zusätzlichen Befunden, aus denen sich andere Schlussfolgerungen als in früheren Studien ergeben. Während die weitaus meisten Studien zu dem Schluss kommen, dass Zytostatika bei einer Subgruppe adjuvant oder neoadjuvant therapierter Mammakarzinom-Patientinnen kognitive Beeinträchtigungen induzieren, stellen die beiden wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese Annahme in Frage:

- Bereits vor Beginn jeglicher Therapie finden sich auffällig schlechte kognitive Leistungen in einem Umfang, der den in anderen Studien beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen während oder nach einer Chemotherapie entspricht.
- Während der Therapie erzielten die Patientinnen insgesamt erheblich und hochsignifikant bessere Testergebnisse als vor Therapiebeginn. Nach Korrekturen für Übungseffekte zeigt sich ein gleiches Ausmaß verbesserter wie verschlechterter Testleistungen.

Frühere Untersuchungen legen ihr Augenmerk ausschließlich auf kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit der Chemotherapie. Dagegen ist die Fragestellung der Studie Cogito weiter gefasst: Die Veränderungen kognitiver Leistungsfähigkeit sollen analysiert werden. So werden nicht nur – wie in anderen Längsschnittstudien auch – kognitive Leistungen schon vor Beginn der Chemotherapie untersucht, zusätzlich werden neben Verschlechterungen auch Verbesserungen kognitiver Testleistungen in die Analyse einbezogen. Es ergibt sich ein umfassenderes Bild kognitiver Leistungsfähigkeit vor und während der Chemotherapie eines Mammakarzinoms, das sich mit neurotoxischen Wirkungen von Chemotherapie nur schlecht in Einklang

bringen lässt. Die Annahme krankheitsbedingter psychischer Ursachen erlaubt dagegen eine vollständigere und sparsamere Erklärung kognitiver Auffälligkeiten.

Vor Therapiebeginn: Auffällig schlechte Testleistungen

Vor Beginn der Chemotherapie liegen die Ergebnisse unserer Patientinnenstichprobe in 3 von 12 neuropsychologischen Testverfahren signifikant oberhalb, in 4 Testverfahren signifikant unterhalb der Testnormen. Bessere Testleistungen lassen sich gut damit erklären, dass die Stichprobe überproportional viele sehr intelligente und hoch gebildete Teilnehmerinnen umfasst. Zudem ist es zweifelhaft, ob die Normen des Zahlen-Symbol-Tests, dessen Ergebnisse die größten Abweichungen nach oben aufweisen, noch gültig sind: Sie sind repräsentativ für die deutsche Bevölkerung des Jahres 1986. Nun ist aber bekannt, dass die Intelligenz in der Bevölkerung von Generation von Generation erheblich zunimmt – das zeigt sich gerade auch in so genannten kulturfreien Tests wie dem Zahlen-Symbol-Test (106).

Auffällig dagegen sind die Leistungen unterhalb der Testnormen unserer intelligenten und hoch gebildeten Stichprobe in 4 Testverfahren. Dem entspricht eine hohe Zahl von Patientinnen (n=27, 30%) deren Testergebnisse in zwei oder mehr Verfahren im unteren 5%-Bereich der Normen liegen.

Es wurde sorgfältig darauf geachtet, den Einfluss von Störvariablen auszuschalten, die zu einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit führen könnten: Patientinnen, die beeinträchtigend wirkende Medikamente einnahmen, möglicherweise neurologische Vorschädigungen des Gehirns erlitten hatten, einen erhöhten Alkoholkonsum angaben oder deren Muttersprache nicht Deutsch ist, so dass sie Nachteile in sprachgebundenen Testverfahren haben könnten, waren von allen Vergleichen mit Normwerten und von den Analysen auf Gruppenebene ausgeschlossen.

Wendet man die Definition kognitiver Beeinträchtigung aus der Studie von Wieneke (9) auf die Daten unserer Patientinnen an, sind 55% der Patientinnen mild und 31% mäßig kognitiv beeinträchtigt – vor jeder Therapie.

Shilling weist nach, dass die Rate als beeinträchtigt betrachteter Patientinnen extrem unterschiedlich ist je nach der zugrunde liegenden Definition kognitiver Beeinträchtigung (33). Deshalb wird auf eine Klassifikation in beeinträchtigt und unbeeinträchtigt in der vorliegenden Arbeit verzichtet. Trotzdem kann man festhalten, dass vor Therapiebeginn ein auffällig großes Ausmaß geringer Leistungsfähigkeit gefunden wurde. Es entspricht im Umfang den Befunden kognitiver Beeinträchtigung während oder nach einer Chemotherapie, die in zahlreichen Studien festgestellt und mit Schädigungen durch Zytostatika erklärt wurden.

Die in unserer Studie auffallenden schlechten kognitiven Leistungen bei noch unbehandelten Malignompatienten sind keine ungewöhnliche Beobachtung. So fand Cimprich in zwei Studien (107,108) bei neu diagnostizierten Mammakarzinom-Patientinnen bereits vor der Operation schlechtere kognitive Leistungen als bei einer Kontrollgruppe gesunder Frauen gleichen Alters. Die eingeschränkte Leistungsfähigkeit erholte sich langsam in einem Zeitraum von 3 Monaten. In der auf Seite 18 vorgestellten Längsschnittstudie von Wefel und der Arbeitsgruppe um Meyers am M. D. Anderson Cancer Center (13,59) wurde ein Drittel der Mammakarzinom-Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie als beeinträchtigt klassifiziert. Die Patientinnen der britischen Längsschnittstudie von Schilling (12) zeigten bereits vor der Chemotherapie schlechtere Testleistungen als die gesunden Frauen der Kontrollgruppe. Auch bei Lungenkrebs- und bei Leukämiepatienten wurden vor Behandlungsbeginn kognitive Beeinträchtigungen festgestellt (36,109,110).

Durch solche Befunde wird die Evidenz von „Chemobrain“ in den Querschnittstudien, die kognitive Leistungen von Chemotherapie-Patientinnen mit Normwerten oder mit Testleistungen Gesunder vergleichen (1,3,9), erheblich in Frage gestellt – es ist anzunehmen, dass die vergleichsweise schlechte kognitive Leistungsfähigkeit der Patientinnen auch hier bereits vor Beginn der Chemotherapie bestand.

Während der Chemotherapie: Gleichermaßen verschlechterte und verbesserte Testleistungen

Kurz vor Beendigung der Chemotherapie haben sich die Testleistungen unserer Patientinnenstichprobe deutlich verbessert: Jetzt liegen sie in 5 der 12 Testverfahren oberhalb und nur noch in 1 Testverfahren, einem der 4 Untertests des RWT, unterhalb der Testnormen. Außer in diesem einen sind die Mittelwerte in allen Testverfahren besser als vor Therapiebeginn. Die Veränderung ist insgesamt hochsignifikant, die Effektstärke (.75) entspricht einem großen Effekt.

Jetzt sind es nur noch 13 Patientinnen (17%), die zwei oder mehr Testergebnisse im unteren 5%-Bereich der Testnormen haben. Die meisten davon, 10 Patientinnen, zeigten schon vor Therapiebeginn entsprechend schlechte Leistungen.

Der Anteil von Patientinnen, die ihre Testleistungen gegenüber der ersten Testung verbessert haben (54%), überwiegt den Anteil von Patientinnen, die schlechtere Leistungen erbringen (18%, siehe Abbildung 2, Seite 62).

Die sehr deutliche Verbesserung von Testleistungen während der Chemotherapie beruht zu einem erheblichen Anteil auf Übungseffekten (98,100,103,105). Um Veränderungen unabhängig vom Übungseffekt beurteilen zu können, wurden die Testergebnisse mit dem Übungseffekt korrigiert, der sich bei den Stichproben der Normierungsstudien bzw. bei gesunden Kontrollgruppen anderer Studien zeigte.

Es ergibt sich folgendes Bild (siehe Abbildung 3, Seite 63): Jeweils ein knappes Drittel der Patientinnen hat überwiegend bessere bzw. überwiegend schlechtere Testergebnisse. Verschlechterten kognitiven Leistungen stehen also über den Übungseffekt hinausgehend verbesserte kognitive Leistungen in fast genau gleichem Umfang gegenüber. Es kommen sowohl mehr bessere als auch mehr schlechtere Testergebnisse vor als aufgrund normaler Variabilität in der Normalbevölkerung zu erwarten. Diese erhöhte Variabilität kann schlecht mit neurotoxischen Wirkungen von Zytostatika erklärt werden, da sie sich gleichmäßig auf beide Richtungen – Verbesserungen und Verschlechterungen – verteilt.

Zwei Testverfahren konnten in die Analysen der Ergebnisse einzelner Patientinnen unter Berücksichtigung des Übungseffekts nicht einbezogen werden (siehe Seite 39f). Es ist anzunehmen, dass sich das Bild auch bei Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Tests nicht geändert hätte: Beim Regensburger Wortflüssigkeitstest mit seinen vier Untertests zeigte sich auf Gruppenebene überwiegend Verbesserung, und da parallele Testformen eingesetzt wurden, sind keine oder höchstens minimale Übungseffekte zu erwarten. Im Test d2 zeigte sich auf Gruppenebene eine noch stärkere Verbesserung als in allen anderen Testverfahren.

Es finden sich kaum Korrelate einer Verschlechterung oder Verbesserung von Testleistungen. Weder sind intelligente oder weniger intelligente Frauen vermehrt betroffen, noch zeigen sich Veränderungen vermehrt bei Patientinnen, deren Testleistungen in einem bestimmten Leistungsbereich liegen – mit einer Ausnahme: Patientinnen mit besonders guten Testergebnissen vor Behandlungsbeginn hatten ein geringfügig erhöhtes Risiko verschlechterter Testleistungen, das sich als Regression zur Mitte interpretieren lässt. Angst und Depression stehen nicht im Zusammenhang mit veränderten Testleistungen, ebenso wenig wie selbstberichtete kognitive Probleme, die deutlich mit Angst und noch etwas stärker mit Depression zusammenhängen. Lediglich die Einnahme beeinträchtigender Medikamente geht mit einem erhöhten Risiko verschlechterte Testleistungen einher.

Ein Einfluss der Begleitmedikation mit Erythropoietin lässt sich nicht nachweisen. Allerdings hätte Erythropoietin nur dann die Möglichkeit gehabt, eine neuroprotektive Wirkung zu entfalten, wenn Neurotoxizität einen Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit verursacht hätte.

Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen von beruflichen und Freizeitaktivitäten während der Chemotherapie einerseits und Veränderungen kognitiver Testleistungen andererseits ist nicht feststellbar. Möglicherweise erlaubt das selbstentwickelte Instrument, mit dem das Ausmaß der Aktivität festgestellt werden sollte, keine valide Messung. Aufgrund von Beobachtungen während der Datenerhebung lässt sich eine

starke Tendenz der Patientinnen vermuten, im Sinne sozialer Erwünschtheit zu antworten, d.h. möglichst viele möglichst intensiv betriebene Aktivitäten anzugeben.

Innerhalb der Gruppe von Patientinnen mit überwiegend verschlechterten Testleistungen zeigt eine kleine Subgruppe in besonders vielen, nämlich in drei (n=4) oder sogar vier (n=1) Testverfahren schlechtere Leistungen. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass 3 dieser 5 Patientinnen unter dem Einfluss beeinträchtigender Medikamente standen. Die 2 anderen Patientinnen hatten vor Behandlungsbeginn außergewöhnlich gute Leistungen gezeigt, die sie während der Chemotherapie so nicht wiederholen konnten. Beide hatten aber nach wie vor mehrere Testergebnisse im oberen 5%-Bereich und keine Testergebnisse im unteren 5%-Bereich. Die Veränderungen lassen sich als Regression zur Mitte verstehen.

Argumentationen für eine Verursachung kognitiver Beeinträchtigung durch Zytostatika

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie mit denen der vorangegangenen drei Längsschnittstudien, finden sich keine Widersprüche: In allen diesen Studien zeigt die Patientinnen im Mittel während bzw. direkt nach der Chemotherapie überwiegend gleich gute und bessere, nur vereinzelt oder gar nicht schlechtere kognitive Leistungen als vor Therapiebeginn. Trotzdem stellen die Autoren anderer Längsschnittstudien bei ihren Patientinnen einen Verfall („deterioration“, „decline“) kognitiver Leistungsfähigkeit fest.

Drei Argumentationen begründen die Annahme eines Verfalls kognitiver Leistungsfähigkeit.

Die erste Argumentation kann man so zusammenfassen: „Zwar verbessern sich auf Gruppenebene die Testleistungen – die Verbesserung kommt aber nur durch Übungseffekte zustande und verdeckt die durch Neurotoxizität bedingten Leistungsbeeinträchtigungen, die man auf individueller Ebene bei einer vulnerablen Subgruppe findet.“

Diskussion

So untersucht Wefel in der Studie des M. D. Anderson Cancer Centers (13) die Testleistungen der Patientinnen auf individueller Ebene und findet eine Gruppe von Patientinnen, die nach einer Chemotherapie in einem Teil der Testverfahren schlechtere Testergebnisse hat als vor Therapiebeginn. Diese Gruppe wird zur vulnerablen Subgruppe erklärt, die durch die Chemotherapie geschädigt worden sei. Gleichzeitig wird die auf Gruppenebene anzutreffende Verbesserung der Leistungen vollständig auf Übungseffekte zurückgeführt.

Auch in unserer Studie findet sich gegen Ende der Chemotherapie eine Gruppe von Patientinnen mit einem oder mehreren schlechteren Testergebnissen. Dieser Gruppe steht eine ebenso große Gruppe mit einem oder mehreren verbesserten Testergebnissen gegenüber. In der Studie von Wefel werden Verbesserungen auf individueller Ebene nicht berichtet.

Auf eine Anfrage bezüglich der Verbesserungen von Testleistungen erklärte Wefel, man habe sie nicht untersucht, da es schließlich keine Hypothese zu Verbesserungen kognitiver Leistungsfähigkeit durch Chemotherapie gebe (persönliche Mitteilung vom 28.07.2004). Die Hypothese wurde also einseitig gestellt, so dass eine einseitige Betrachtung von Veränderungen korrekt ist. Allerdings ist es sehr fraglich, ob die einseitige Hypothesenstellung gerechtfertigt ist. Schließlich ist es keineswegs ausgeschlossen, dass Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie in einem besonders schlechten Zustand sind, der sich während der Chemotherapie verbessert, mit Konsequenzen auch für die kognitive Leistungsfähigkeit. Im Ergebnis läuft ein solches Vorgehen auf eine Immunisierung der Hypothese gegen Falsifizierung hinaus: Auf Gruppenebene werden Verbesserungen gleich welchen Ausmaßes Übungseffekten zugeschrieben. Auf individueller Ebene wird nur der Teil der Veränderungen, der in die erwartete Richtung geht, zur Kenntnis genommen, der andere wird als irrelevant betrachtet und nicht berichtet. Aufgrund immer anzutreffender Variabilität und aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 10%, mit der die entsprechenden Analysen gerechnet wurden, wird aber immer ein Teil der Patientinnen schlechtere Testergeb-

nisse haben. Auf diese Weise ist es nahezu unmöglich, dass Ergebnisse auftreten, die im Widerspruch zur Hypothese stehen – sie ist nicht falsifizierbar.

Falleti weist in einer Metaanalyse anhand binomialer Wahrscheinlichkeitsberechnungen (111) nach, dass der Anteil von Patientinnen mit mehreren verschlechterten Testleistungen in der Studie von Wefel tatsächlich geringer ist, als aufgrund normaler Variabilität zu erwarten (44).

Die zweite Argumentationslinie für kognitiven Verfall während der Chemotherapie wiegt schwerer. Sie lässt sich so zusammenfassen: „Im Vergleich zu den Leistungen gesunder Kontrollgruppen verändern sich kognitive Testleistungen von Patientinnen während einer Chemotherapie ungünstiger. Zwar nehmen sie aufgrund von Übungseffekten überwiegend zu, aber nur in geringerem Umfang als die Leistungen der Kontrollgruppen.“

So fand Shilling (12) in der bisher größten und methodisch besten Längsschnittuntersuchung bei Patientinnen kurz nach einer Chemotherapie in 3 von 14 Testverfahren geringere Übungseffekte² als bei den gesunden Frauen der Kontrollgruppe.

Übungseffekte, die bei wiederholter Durchführung eines Tests beobachtet werden, beruhen auf Lernen während der vorangegangenen Durchführung. So geht eine kog-

² Es wird berichtet, die Gruppenmittelwerte der Patientinnen in 2 von 14 Tests seien kurz nach der Chemotherapie signifikant ($p=.024$ bzw. $p=.020$) schlechter als vor Therapiebeginn. Allerdings wurden 14 Einzelvergleiche ohne eine Korrektur für das entsprechend erhöhte Risiko eines Alpha-Fehlers vorgenommen. Bei 14 unabhängigen Tests auf einem Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$ beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit $1-(1-0.05)^{14}$, also 0.512 – mehr als die Hälfte (112).

nitive Leistung bei der ersten Untersuchung – Lernen – als Übungseffekt in die Ergebnisse der zweiten Untersuchung mit ein. Nun waren die Leistungen der Patientinnen in Shillings Studie schon vor Beginn der Therapie schlechter als die der Gesunden. Wenn die Patientinnen bei der ersten Untersuchung kognitiv weniger leistungsfähig waren, ist es zumindest fraglich, ob von ihnen das gleiche Ausmaß an Lernen erwartet werden kann. Geht man davon aus, dass die Patientinnen vor Beginn der Therapie kognitiv beeinträchtigt waren und dadurch weniger gelernt haben, ergibt sich auch ohne negative Einflüsse der Chemotherapie ein weiter vergrößerter Abstand zu den Leistungen der Kontrollgruppe bei einer Untersuchung nach der Chemotherapie - in den Tests, in denen Übungseffekte auftreten.

Auch die Patientinnen unserer Studie waren möglicherweise aufgrund kognitiver Leistungseinschränkung bei der ersten Untersuchung nicht in der Lage, einen so großen Übungseffekt zu erzielen, wie er bei unbeeinträchtigten Testteilnehmern beobachtet wurde. Das würde bedeuten, dass unsere Korrekturen für den Übungseffekt einen zu großen Teil der Verbesserung von Testergebnissen dem Übungseffekt zurechnen und unsere Patientinnenstichprobe während der Chemotherapie nicht nur gleich gute, sondern tatsächlich verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit demonstriert hat.

Der Nutzen einer Kontrollgruppe, deren gesunde Mitglieder sich in zahlreichen Merkmalen von denen der Patientinnengruppe unterscheiden, erscheint einigermaßen fragwürdig: Es lässt sich nicht beurteilen, welcher der Unterschiede – Chemotherapie, psychische Belastung und veränderte Lebenssituation durch die Erkrankung, kognitive Leistungsfähigkeit zu baseline und vieles mehr – letztlich für Unterschiede kognitiver Testleistungen bei einer zweiten Untersuchung verantwortlich ist.

Dieser Einwand betrifft auch die dritte Argumentation, mit der die Annahme kognitiver Beeinträchtigung durch Chemotherapie begründet wird: „Mammakarzinom-Patientinnen nach einer Chemotherapie zeigen schlechtere Leistungen als Patientinnen, die ausschließlich lokal behandelt worden sind.“

In den Studien, auf denen diese Argumentation fußt (2,4,6,8), sind auch die Frauen der Kontrollgruppe an einem Mammakarzinom erkrankt, allerdings in einem früheren Krankheitsstadium. Sie haben im Gegensatz zu den Patientinnen, die Chemotherapie erhalten, entweder keine tumorbefallenen Lymphknoten oder nur ein DCIS. So müssen sich die Patientinnen der Chemotherapie-Gruppe mit einer wesentlich ungünstigeren Prognose auseinandersetzen; zudem ist ihre Lebensführung durch die Chemotherapie ganz erheblich verändert und die Lebensqualität eingeschränkt. Forschungsarbeiten belegen eindrucksvoll eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Chemotherapie (113,114), die viele Jahre über die Beendigung der Therapie hinaus anhält (115,116).

Deshalb könnten auch in den Studien, die diese dritte Argumentationslinie verfolgen, Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit durch eine ganze Reihe von Variablen bedingt sein; Neurotoxizität der Chemotherapie ist nur eine von mehreren möglichen Ursachen. Zudem ist es fraglich, ob die berichteten Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit einer Überprüfung standhalten: Jansen fand in einer Metaanalyse (siehe Seite 20), in die auch drei (2,6,8) der vier Studien mit einer Kontrollgruppe aus Malignompatienten eingehen, keine signifikanten Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit, wenn Malignompatienten mit und ohne chemotherapeutische Behandlung verglichen werden.

Vielfach werden Klagen von Patientinnen über Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprobleme nach einer Chemotherapie als zusätzlicher Beleg für Zytostatika-induzierte kognitive Beeinträchtigungen angeführt. Es ist aber zweifelhaft, ob solche Klagen tatsächlich ein Hinweis auf objektivierbare Leistungsverluste sind. In unserer Studie fand sich weder ein Zusammenhang selbstberichteter kognitiver Probleme mit auffällig schlechten Testleistungen noch mit Verschlechterungen von Testleistungen während der Chemotherapie. Mir ist keine einzige Studie bekannt, in der ein solcher Zusammenhang nachgewiesen worden wäre. Dagegen korrelieren selbstberichtete kognitive Probleme in unserer Untersuchung wie auch in vielen anderen mit Angst und Depression. Bereits 1996 wurde eine Studie mit dem Titel „What do cancer patients

mean when they complain of concentration and memory problems?“ (117) veröffentlicht, die zu dem Schluss kommt, dass selbstberichtete kognitive Probleme nach einer Chemotherapie nichts über objektivierbare kognitive Leistungsfähigkeit aussagen, sondern ein Hinweis auf affektive Störungen sind.

Alternative Erklärungen kognitiver Auffälligkeiten

Vor allem ein Ergebnis unserer Studie, dass sich ebenso auch in vielen anderen Studien findet (siehe Seite 75), lässt sich nicht mit der Annahme Zytostatika-induzierter Verluste kognitiven Leistungsvermögens in Einklang bringen: Bereits vor Chemotherapiebeginn zeigen Mammakarzinom-Patientinnen Leistungseinschränkungen im einem Umfang, in dem sie in anderen Studien nach Chemotherapie beobachtet wurden. Diese auffällig schlechten Leistungen müssen eine andere Ursache haben als die Chemotherapie.

Es liegt nahe, Ursachen zu vermuten, die mit der psychischen Ausnahmesituation nach der Diagnose einer Krebserkrankung zusammenhängen. Da eine Krebserkrankung für die meisten Patienten nicht nur eine schnell vorübergehende Krise, sondern eine lange anhaltende Erschütterung ihrer Perspektiven, ihrer Lebensführung, oft auch ihrer Identität bedeutet (118), kann man annehmen, dass die psychischen Ursachen, die vor Chemotherapiebeginn zu einer Einschränkung kognitiven Leistungsvermögens führen, während der Chemotherapie weiter wirksam sind.

Mit der Annahme psychisch bedingter kognitiver Leistungseinschränkungen vor und während der Chemotherapie lassen sich nicht nur Auffälligkeiten vor Therapiebeginn, sondern auch ein weiteres Ergebnis unserer Studie besser erklären als mit Neurotoxizität: Während der Chemotherapie findet sich eine erhöhte Variabilität kognitiver Testleistungen, die sich genauso in verbesserten wie in verschlechterten Leistungen zeigt. Es ist plausibler, dass psychische Zustände Schwankungen unterliegen, die Schwankungen kognitiven Leistungsvermögens nach sich ziehen, als dass Chemotherapie bei einigen Patientinnen kognitive Leistungen beeinträchtigt, während sie sie bei anderen Patientinnen positiv beeinflusst.

Weder in unserer noch in früheren Studien wurden Zusammenhänge kognitiver Testergebnisse mit Angst und Depression gefunden, und das scheint gegen eine psychische Verursachung kognitiver Leistungseinschränkungen zu sprechen. Es ist aber fraglich, ob Angst- und Depressionsfragebögen die psychische Situation Krebskranke vollständig genug erfassen, um den Schluss auf eine Unabhängigkeit kognitiver Störungen von psychischen Variablen zu erlauben. Selbst wenn man den niedrigsten von mehreren gebräuchlichen Cut-off-Werten der HADS, den Wert 8, zugrunde legt, haben in unserer Studie 48% der Patientinnen vor der Chemotherapie unauffällige Angst- und 87% unauffällige Depressionswerte. Trotzdem würde wahrscheinlich niemand annehmen, die psychische Situation dieser Patientinnen wäre unbeeinträchtigt.

Die Annahme einer psychischen Verursachung kann auch die in einigen, aber nicht allen Studien festgestellte Beeinträchtigung kognitiver Leistungsfähigkeit bei Hochdosischemotherapie-Patientinnen plausibel erklären: Hochdosischemotherapie bedeutet eine ungleich stärkere psychische Belastung als Standardchemotherapie. Ebenso lassen sich mit dieser Annahme Befunde aus Metaanalysen in Einklang bringen: Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit wurden festgestellt, wenn Chemotherapie-Patienten mit Gesunden verglichen wurden, nicht aber beim Vergleich mit anderen Malignompatienten - die psychische Situation von Chemotherapiepatienten unterscheidet sich von der anderer Krebspatienten weitaus weniger als von der Gesunder.

Meyers versucht, kognitive Auffälligkeiten von Malignompatienten mit biochemischen Einflüssen der Erkrankung selber, insbesondere mit erhöhten Zytokinspiegeln zu erklären (109). Nun wurden aber schlechte kognitive Leistungen nicht nur bei Malignompatienten, sondern auch bei einer Reihe anderer völlig unterschiedlicher Erkrankungen wie Fibromyalgie, chronischer Nierenerkrankung, chronischen Schmerzen der Skelettmuskulatur, nach Bypassoperationen und in geringem Umfang bei entzündlichen Darmerkrankungen gefunden (119-126). Zusammengenommen sprechen auch diese Befunde eher für eine psychische als für eine physiologische Verursachung eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit.

Diskussion

Auch wenn man einräumt, dass kognitive Beeinträchtigungen vor der Chemotherapie am plausibelsten durch eine psychische Verursachung zu erklären sind, könnte man trotzdem die Annahme Zytostatika-induzierter kognitiver Schädigung dadurch retten, dass zwei verschiedene Ursachen kognitiver Leistungseinschränkungen angenommen werden. Man könnte argumentieren, dass vor Beginn der Chemotherapie psychische Einflüsse wirksam seien, die während der Chemotherapie an Bedeutung verlören und abgelöst würden von einer neurotoxischen Wirkung der Zytostatika, die eine Erholung kognitiver Fähigkeiten verhindere. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich wirklich so verhält. Solange aber keine Beobachtungen vorliegen, die sich nicht mit der Annahme einer psychischen Verursachung kognitiver Leistungseinschränkungen erklären lassen, sollte eine zweite Annahme, die keine weiteren Phänomene erklärt und deshalb überflüssig ist, entsprechend dem principle of parsimony oder Occam's Razor³ fallengelassen werden.

Die Annahme psychischer Ursachen kognitiver Leistungseinschränkungen bei Chemotherapiepatienten müsste als falsifiziert gelten, wenn während oder nach der Chemotherapie tatsächlich inferenzstatistisch abgesicherte Leistungsverluste gegenüber einer Messung vor Therapiebeginn aufträten, statt nur wie bisher beobachtet geringere Übungeffekte, als in der Normalbevölkerung zu erwarten sind, und wenn den Leistungsverlusten keine Leistungsverbesserungen in ähnlichem Umfang gegen-

³ Das dem mittelalterlichen Philosophen Wilhelm von Ockham oder Occam zugeschriebene Prinzip besagt, dass von zwei wissenschaftlichen Theorien, die die gleichen Phänomene erklären, diejenige wahrscheinlicher ist, die mit weniger Annahmen auskommt.

überstunden und sie deshalb nicht als Ausdruck einer insgesamt erhöhten Variabilität erklärt werden könnten.

Unsere Studie gibt keinen Hinweis darauf, welcher psychische Mechanismus zu kognitiven Leistungseinschränkungen führen könnte - sie ist dafür nicht ausgelegt. Das könnte als ein Nachteil der Annahme einer psychischen Verursachung kognitiver Störungen bei Malignompatienten betrachtet werden. Allerdings ist bisher auch kein biologischer Mechanismus gefunden worden, mit dem Zytostatika kognitive Beeinträchtigungen bewirken, und das obwohl er seit den frühen 1980er Jahren postuliert wird.

Eine Hypothese erscheint naheliegend: Malignompatienten haben ein großes Maß an psychischer Arbeit zu leisten. Sie müssen die Erkrankung in ihr Selbstbild und in ihre Lebensführung integrieren, ihre Zukunftsperspektiven in Frage stellen und neu ausrichten, sich mit Kausalitätsmodellen der Erkrankung beschäftigen. Diese große Anpassungs- und Bewältigungsleistung bindet möglicherweise kognitive Verarbeitungskapazitäten. Eine Verursachung auffällig schlechter kognitiver Testleistungen bei Fibromyalgie- und anderen Schmerzpatienten durch die Beschäftigung mit den Beschwerden, die einen Teil der Aufmerksamkeit beansprucht, diskutieren Grisart (120,121) und Söderfjell (125).

Wenn diese Hypothese richtig ist, sind Malignompatienten nach Chemotherapie nicht kognitiv geschädigt, sondern ihr kognitives Potential steht ihnen aufgrund von im Hintergrund laufenden Verarbeitungsprozessen nicht vollständig für die Lösung von Testaufgaben zur Verfügung.

6.1 Vorteile und Beschränkungen dieser Arbeit

Cogito ist die bisher mit Abstand größte prospektive Untersuchung des kognitiven Leistungsvermögens chemotherapeutisch behandelter Mammakarzinom-Patientinnen. Die Rate von Studienabbrüchen ist mit 7% sehr gering. Anders als in früheren Stu-

dien wurden nicht nur Verschlechterungen, sondern auch Verbesserungen von Testleistungen in den Analysen berücksichtigt und so ein vollständigeres Bild der Entwicklung kognitiver Leistungsfähigkeit unter Chemotherapie gewonnen.

Ein Nachteil der Arbeit könnte darin gesehen werden, dass die Testleistungen der Patientinnen mit baseline-Werten und Testnormen, aber nicht mit den Werten einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Eine Kontrollgruppe von Patientinnen im gleichen Krankheitsstadium, die nicht chemotherapeutisch behandelt wird, ließe sich nur aus Teilnehmerinnen bilden, die sich in Merkmalen wie Alter und Komorbidität stark von anderen Patientinnen unterscheiden. So bliebe nur die Möglichkeit, Mammakarzinom-Patientinnen in einem früheren Krankheitsstadium zur Kontrolle heranzuziehen. Eine solche Kontrollgruppe könnte aber zu irreführenden Schlüssen führen (siehe Seite 82).

Die Ergebnisse des Regensburger Wortflüssigkeitstests RWT mussten wegen nicht gegebener Testvoraussetzungen von der Analyse individueller Veränderung ausgeschlossen werden. Für die Ergebnisse des Tests d2 konnte keine Korrektur für den Übungseffekt vorgenommen werden, weil das Ausmaß des Übungseffekts nicht bekannt ist, deshalb gingen auch diese Testergebnisse in einen Teil der Analysen nicht mit ein. Es ist nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Analysen wesentlich anders ausgefallen wären, hätten die Daten dieser Testverfahren einbezogen werden können (siehe Seite 77). Trotzdem: Ein Teil der Analysen bezieht nur die Ergebnisse einer mit sieben Testverfahren eher kleinen Testbatterie ein.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass vieles für eine psychische Verursachung eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit neoadjuvanter Chemotherapie eines Mammakarzinoms spricht. Darüber hinaus lassen die Studienergebnisse keine Schlüsse auf die Art der psychologischen Mechanismen zu, die auf die kognitive Leistungsfähigkeit einwirken.

6.2 Ausblick

Untersuchungen, die von der Hypothese „Zytostatika induzieren kognitive Beeinträchtigungen“ geleitet sind, können einige der in unserer und anderen Studien beobachteten Phänomene wie eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit vor Therapiebeginn und Verbesserungen kognitiver Leistungsfähigkeit während einer Chemotherapie nicht in ihre Erklärungsmodelle integrieren.

Zudem ist es fraglich, ob ein Forschungsansatz als fruchtbar betrachtet werden kann, der nach vielen Jahren und einer nicht mehr ganz kleinen Zahl von Studien mit bezweifelbarer Sicherheit zu dem Schluss kommt, dass Chemotherapie auf ungeklärte Weise bei Patientinnen einer nicht charakterisierbaren Subgruppe unbekannter Größe subtile kognitive Beeinträchtigungen verursacht.

Möglicherweise ist es an der Zeit, einen neuen unvoreingenommenen Blick auf kognitive Probleme im Zusammenhang mit Malignomerkrankungen und –therapien zu werfen und neue Hypothesen zu entwickeln. Vielversprechend erscheint es, den Schwerpunkt der Untersuchungen von biologischen auf psychologische Zusammenhänge insbesondere mit Prozessen der Krankheitsbewältigung zu verschieben.

7 Zusammenfassung

Die kognitive Leistungsfähigkeit von Mammakarzinom-Patientinnen wurde vor Behandlungsbeginn (n=109) und vor dem letzten Zyklus neoadjuvanter Chemotherapie (n=101) mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht.

Bereits vor Therapiebeginn finden sich auffällig schlechte Leistungen in einem Umfang, der den in anderen Studien festgestellten kognitiven Beeinträchtigungen während oder nach einer Chemotherapie entspricht.

Gegen Ende der Chemotherapie haben sich die Testleistungen der Patientinnen hochsignifikant und erheblich (Effektstärke: .75) verbessert. Es ist anzunehmen, dass ein großer Teil der Verbesserung auf Übungseffekte zurückgeht. Nach einer Korrektur der Testergebnisse für Übungseffekte zeigt sich ein gleichgroßes Ausmaß verschlechterter und verbesserter kognitiver Testleistungen gegenüber der Untersuchung vor Behandlungsbeginn: Überwiegend verschlechterten Testleistungen bei 27% stehen überwiegend verbesserte Testleistungen bei 28% der Patientinnen gegenüber.

Eine vulnerable Subgruppe ist nicht erkennbar. Die wenigen Patientinnen, die auffällig viele verschlechterte Testleistungen zeigen, nahmen entweder beeinträchtigende Medikamente (n=3), oder sie hatten bei der ersten Untersuchung herausragend gute Testergebnisse erzielt (n=2), so dass ein Abfall ihrer Leistungen als Regression zur Mitte betrachtet werden kann.

Dieses Ergebnismuster lässt sich schwer mit der Annahme einer Zytostatika-induzierten Schädigung in Einklang bringen. Dagegen erlaubt die Annahme einer Verursachung kognitiver Auffälligkeiten durch psychologische Faktoren, möglicherweise im Zusammenhang mit der Krankheitsbewältigung, eine sparsamere und vollständigere Erklärung der Ergebnisse unserer Studie und einiger unerklärter Beobachtungen aus anderen Untersuchungen.

Zusammenfassung

Selbstberichtete kognitive Probleme, Angst und Depression hängen in unserer ebenso wie in anderen Studien weder mit Testergebnissen noch mit der Veränderung von Testergebnissen zusammen, sie korrelieren aber miteinander.

Entgegen den Hypothesen der Studie konnte kein neuroprotektiver Einfluss einer Begleitmedikation mit Erythropoietin festgestellt werden, und es wurden keine Zusammenhänge zwischen einer Verminderung von Aktivitäten und Verschlechterungen kognitiver Leistungsfähigkeit gefunden.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4175-83.
- (2) Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:485-93.
- (3) Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2695-701.
- (4) Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:955-69.
- (5) Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:2499-507.
- (6) Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:640-50.
- (7) Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlauer F, Kreienberg R, et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2005.

Literatur

- (8) van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:210-8.
- (9) Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology* 1995;4:61-6.
- (10) Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, et al. No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:81-4.
- (11) Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* 2005.
- (12) Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer--preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005;14:142-50.
- (13) 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;100:2292-9.
- (14) Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005;23:8025-32.

- (15) Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, van Rhijn D, Rodenhuis S, et al. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:1387-97.
- (16) Hermelink K, Untch M. Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer - Study COGITO. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2004;270:S107.
- (17) Hermelink K, Untch M, Münzel K. COGITO - Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2004;130:S51.
- (18) Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10526-31.
- (19) Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *De-rythro. Mol Med* 2002;8:495-505.
- (20) Hengemihle JM, Abugo O, Rifkind J, Spangler E, Danon D, Ingram DK. Chronic treatment with human recombinant erythropoietin increases hematocrit and improves water maze performance in mice. *Physiol Behav* 1996;59:153-6.
- (21) Hudis CA, Vogel CL, Gralow JR, Williams D. Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life. *Clin Breast Cancer* 2005;6:132-42.
- (22) O'Shaughnessy JA. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 3:S116-20.

Literatur

- (23) O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, Savin M, Jones M, Royall D, et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy Derythro. *Clin Breast Cancer* 2005;5:439-46.
- (24) Siren AL, Ehrenreich H. Erythropoietin--a novel concept for neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:179-84.
- (25) Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4044-9.
- (26) Siren AL, Knerlich F, Poser W, Gleiter CH, Bruck W, Ehrenreich H. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:271-6.
- (27) Pushkar D, Etezadi J, Andres D, Arbuckle T, Schwartzman AE, Chaikelson J. Models of intelligence in late life: comment on Hultsch et al. (1999). *Psychol Aging* 1999;14:520-7; discussion 8-34.
- (28) Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:2271-81.
- (29) Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 1999;14:245-63.
- (30) Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly Dactivity. *N Engl J Med* 2003;348:2508-16.

- (31) Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-8.
- (32) Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama* 2002;287:742-8.
- (33) Shilling V, Jenkins V, Trapala IS. The (mis)classification of chemo-fog - methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005:1-5.
- (34) Kaasa S, Olsnes BT, Mastekaasa A. Neuropsychological evaluation of patients with inoperable non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy or radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:241-6.
- (35) Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:179-82.
- (36) Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer* 1995;12:231-5.
- (37) Oxman TE, Silberfarb PM. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry* 1980;137:1263-5.
- (38) Roman-Goldstein S, Mitchell P, Crossen JR, Williams PC, Tindall A, Newell EA. MR and cognitive testing of patients undergoing osmotic blood-brain barrier disruption with intraarterial chemotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:543-53.

Literatur

- (39) Silberfarb PM, Philibert D, Levine PM. Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry* 1980;137:597-601.
- (40) Poppelreuter M, Weis J, Kulz AK, Tucha O, Lange KW, Bartsch HH. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer* 2004;40:43-9.
- (41) Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia ? *J Natl Cancer Inst* 2005;97:854-6.
- (42) Wefel JS, Meyers CA. Cancer as a risk factor for dementia: a house built on shifting sand. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:788-9.
- (43) Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:967-82.
- (44) Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 2005;59:60-70.
- (45) Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104:2222-33.
- (46) Münzel K, Hermelink K. Führt Chemotherapie zum "Chemobrain"? Therapie des Mammakarzinoms und kognitive Leistungsfähigkeit. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin* 2005;26:470-86.
- (47) Ahles TA, Saykin A. Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Invest* 2001;19:812-20.

Literatur

- (48) Freeman JR, Broshek DK. Assessing cognitive dysfunction in breast cancer: what are the tools? *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 3:S91-9.
- (49) Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G. Chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer: a critique of the literature. *Oncol Nurs Forum* 2005;32:329-42.
- (50) Matsuda T, Takayama T, Tashiro M, Nakamura Y, Ohashi Y, Shimozuma K. Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients - evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer* 2005;12:279-87.
- (51) Morse R, Rodgers J, Verrill M, Kendell K. Neuropsychological functioning following systemic treatment in women treated for breast cancer: a review. *Eur J Cancer* 2003;39:2288-97.
- (52) Olin JJ. Cognitive function after systemic therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:613-8; discussion 8, 21-4.
- (53) Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:190-7.
- (54) Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Van Dam FS. Cognitive dysfunction and chemotherapy: neuropsychological findings in perspective. *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 3:S100-8.
- (55) Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004;22:2233-9.
- (56) Welzel G, Steinvoth S, Wenz F. Cognitive Effects of Chemotherapy and/or Cranial Irradiation in Adults. *Strahlenther Onkol* 2005;181:141-56.

Literatur

- (57) Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. WMS-R. Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. 2. ed. Bern Göttingen Toronto Seattle: Verlag Hans Huber; 2004.
- (58) Schulz-Kindermann F, Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Zander AR, et al. Cognitive deficits and quality of life after high-dose therapy for advanced breast cancer. *Cancer Research and Clinical Oncology* 2004;130:S 188.
- (59) Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer* 2004;101:466-75.
- (60) Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, van Dam FS. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001;51:159-65.
- (61) Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Hamburger HL, van Dam FS. Electrophysiological Correlates of Information Processing in Breast-Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005.
- (62) Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003;12:612-9.
- (63) Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, et al. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2005.
- (64) Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, Jagust WJ. Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *Neuroimage* 2004;21:364-71.

Literatur

- (65) Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004;13:61-6.
- (66) Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell T. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:405-12.
- (67) Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:165-76.
- (68) Ernst T, Chang L, Cooray D, Salvador C, Jovicich J, Walot I, et al. The effects of tamoxifen and estrogen on brain metabolism in elderly women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:592-7.
- (69) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life Dsex. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
- (70) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289:2663-72.
- (71) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289:2651-62.
- (72) Geerlings MI, Launer LJ, de Jong FH, Ruitenberg A, Stijnen T, van Swieten JC, et al. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2003;53:607-15.

Literatur

- (73) Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-71.
- (74) Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A, De Marinis F. Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2005.
- (75) Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001;28:7-14.
- (76) Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan KA, Thors CL, Winters E, et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:7-18.
- (77) Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem* 1994;269:19488-93.
- (78) Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- (79) Tewes U. *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*. 2. ed. Bern Göttingen Toronto Seattle: Verlag Hans Huber; 1994.
- (80) Brickenkamp R. *Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. 9. ed. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2002.
- (81) Reitan RM. *Trail Making Test*. 2. ed. Tucson AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
- (82) Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-14.

- (83) Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M, Capitani E. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:305-9.
- (84) Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. RWT. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2000.
- (85) Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag; 1999.
- (86) Crawford JR, Deary IJ, Starr J, Whalley LJ. The NART as an index of prior intellectual functioning: a retrospective validity study covering a 66-year interval. *Psychol Med* 2001;31:451-8.
- (87) Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. 1. ed. Bern Göttingen Toronto Seattle: Verlag Hans Huber; 1995.
- (88) Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.
- (89) Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;42:17-41.
- (90) Suslow T, Arolt V, Junghanns K. Differentielle Validität des Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA): konkurrente Validierungsergebnisse bei schizophrenen und depressiven Patienten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, -Psychiatrie und -Psychotherapie* 1998;46:152-65.

Literatur

- (91) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- (92) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
- (93) Krohne H-W, Egloff B, Kohlmann C-W, Tausch A. Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica* 1996;42:139-56.
- (94) Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
- (95) Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996;73:241-5.
- (96) Bortz J. Statistik für Sozialwissenschaftler. 5th ed. Berlin: Springer; 1999.
- (97) Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-9.
- (98) De Monte VE, Geffen GM, Kwapil K. Test-retest reliability and practice effects of a rapid screen of mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:624-32.
- (99) Sawrie SM, Chelune GJ, Naugle RI, Luders HO. Empirical methods for assessing meaningful neuropsychological change following epilepsy surgery. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:556-64.

- (100) McCaffrey RJ, Duff K, Westervelt HJ. Practitioner's Guide to Evaluationg Change with Intellectual Assessment Instruments. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000.
- (101) Bruggemans EF, Van de Vijver FJ, Huysmans HA. Assessment of cognitive deterioration in individual patients following cardiac surgery: correcting for measurement error and practice effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:543-59.
- (102) Youngjohn JR, Larrabee GJ, Crook TH. Testretest reliability of computerized, everyday memory measures and traditional memory tests. *The Clinical Neuropsychologist* 1992;6:276-86.
- (103) McCaffrey RJ, Ortega A, Haase RF. Effects of repeated neuropsychological assessments. *Arch Clin Neuropsychol* 1993;8:519-24.
- (104) McCaffrey RJ, Duff K, Westervelt HJ. Practitioner's Guide to Evaluating Change with Neuropsychological Assessment Instruments. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000.
- (105) Basso MR, Bornstein RA, Lang JM. Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *Clin Neuropsychol* 1999;13:283-92.
- (106) Flynn JR. Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 1987;101:171-91.
- (107) Cimprich B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nurs* 1999;22:185-94; quiz 95.
- (108) Cimprich B, Ronis DL. Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nurs Res* 2001;50:86-94.

Literatur

- (109) Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104:788-93.
- (110) van Oosterhout AG, Boon PJ, Houx PJ, ten Velde GP, Twijnstra A. Follow-up of cognitive functioning in patients with small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:911-4.
- (111) Ingraham LJ, Aiken CB. An Empirical Approach to Determining Criteria for Abnormality in Test Batteries With Multiple Measures. *Neuropsychology* 1996;10:120-4.
- (112) Rudolf M, Müller J. *Multivariate Verfahren. Eine praxisorientierte Einführung mit Anwendungsbeispielen in SPSS.* Göttingen: Hogrefe; 2004.
- (113) Hoskins CN. Breast cancer treatment-related patterns in side effects, psychological distress, and perceived health status. *Oncol Nurs Forum* 1997;24:1575-83.
- (114) Schover LR. Myth-busters: telling the true story of breast cancer survivorship. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1800-1.
- (115) Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Titus-Ernstoff L, et al. Quality of life of long-term survivors of breast cancer and lymphoma treated with standard-dose chemotherapy or local therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:4399-405.
- (116) Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:39-49.
- (117) Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, Stewart M. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* 1996;74:1674-9.

- (118) Faller H, Hermelink K. Krankheitsbewältigung. Stichworte für den ärztlichen Umgang mit den psychischen Aspekten von Brustkrebs. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H, editors. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art. 4 ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2004. p. 730-47.
- (119) Blaum CS, Ofstedal MB, Liang J. Low cognitive performance, comorbid disease, and task-specific disability: findings from a nationally representative survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M523-31.
- (120) Grisart J, Van der Linden M, Masquelier E. Controlled processes and automaticity in memory functioning in fibromyalgia patients: relation with emotional distress and hypervigilance. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:994-1009.
- (121) Grisart JM, Van der Linden M. Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients. *Pain* 2001;94:305-13.
- (122) Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1863-9.
- (123) Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2125-33.
- (124) Attree EA, Dancy CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with chronic illness: inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Appl Neuropsychol* 2003;10:96-104.
- (125) Söderfjell S. Musculoskeletal Pain, Memory, and Aging: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. Umea: Umea University; 2005.
- (126) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.

Literatur

Anhang

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Untch für die inspirierende Atmosphäre wissenschaftlicher Neugier und ungebremster Forschungsfreude, die er um sich geschaffen hat, in der eine Forschungsarbeit wie diese entstehen konnte. Ich danke ihm für seine Begeisterung angesichts unkonventioneller Ideen und Projekte! Es war ein Privileg und ein Vergnügen, seine Mitarbeiterin zu sein.

Ich danke Frau Prof. Dr. phil. Karin Münzel für ihre engagierte Begleitung der Studie Cogito. Ihr verdanke ich nicht nur fachliche Beratung in allen neuropsychologischen Fragen. Sie hat mich mit ihrer kritischen Umsicht und methodischen Sorgfalt auch vor vielen Irrwegen und voreiligen Schlüssen bewahrt und war ein unschätzbar wichtiges Korrektiv.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Kurt Ulm, der mir in schwierigen Fragen der statistischen Analyse schnell, unkompliziert und pragmatisch weitergeholfen und die Arbeit zudem noch auf methodische Fehler geprüft hat – herzlichen Dank!

Ich danke meiner Kollegin, Dipl.-Psych. Franziska Neufeld, für ihr Engagement und für die schöne freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Datenerhebung!

Herzlichen Dank den Ärzten und Mitarbeitern der Studiensekretariate in den beteiligten Zentren, insbesondere Frau Doris Herbst, Frau Daniela Betz und Herrn Johannes Holzmann aus Erlangen. Sie haben zuverlässig den Kontakt zu Patientinnen hergestellt und Cogito-Untersuchungen organisiert. Es war eine Freude, mit Ihnen zusammenzuarbeiten!

Anhang

Ich bedanke mich sehr bei meinem Schwager Dipl.-Psych. Markus Ladineo, der mir während der gesamten Zeit der Auswertung ein zuverlässiger Begleiter zwischen allen Klippen und Untiefen statistischer Methoden hindurch war. Geduldig hat er zu fast jeder Tages- und Nachtzeit Notrufe angenommen und in seiner besonnenen Art kommunikative Krisen zwischen SPSS und mir entschärft.

Ich danke Julius, Kai und Ada für die viele Wochen, in denen sie nachsichtig mit ihrer Mama sein mussten, die ab und zu geistesabwesend war und deren Zeit und Aufmerksamkeit für ihre Kinder manchmal zu wünschen übrig ließen.

Ich danke meinem Mann Jan Hermelink für all seine Unterstützung und dafür, dass es ihn gibt.

Ich danke ganz besonders den Teilnehmerinnen der Studie Cogito, die in schwieriger Lage Zeit und Mühe aufgewendet haben, um eine wissenschaftliche Fragestellung zu beantworten.

Schließlich danke ich der Firma Amgen für die großzügige finanzielle Förderung der Studie Cogito.

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Korrekturen für Übungseffekte in sieben kognitiven Tests	41
Tabelle 2: Die wesentlichen Analysen.....	44
Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale der Stichprobe	49
Tabelle 4: Vor Beginn der Chemotherapie (T1) - Ergebnisse in 6 von 12 kognitiven Tests in z-Werten	50
Tabelle 5: Vor Beginn der Chemotherapie (T1) - Ergebnisse in 6 von 12 kognitiven Tests in Prozenträngen.....	52
Tabelle 6: Kognitive Tests zu T1 und T2 – Zentrale Tendenzen und Streuungen	58
Tabelle 7: Kognitive Tests zu T1 und T2 - Signifikanzen und Effektgrößen in einer multivariaten Analyse mit Messwiederholung	60
Tabelle 8: Verteilung überzufällig schlechterer und besserer Ergebnisse auf die Test- verfahren.....	64

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 - T1: Anzahl Testergebnisse im oberen und im unteren 5%-Bereich	55
Abbildung 2 - T2: Überzufällig bessere und schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu T1 pro Patientin, ohne Korrektur für Übungseffekte.....	62
Abbildung 3 - T2: Überzufällig bessere und schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu T1 pro Patientin, mit Korrektur für Übungseffekte	63
Abbildung 4 - T2: Zusammenhänge zwischen verschlechterten Testleistungen und selbstberichteter kognitiver Funktionsfähigkeit	68

Reihenfolge der Untersuchungen

	T1	T2
Demographische Daten	Version 1	Version 2
Medizinische Daten	Version 1	Version 2
Einstellungen zu Stress	Version 1	Version 2
FEDA (subj. Beschwerden d. Aufmerksamkeit)	X	X
HADS (Angst und Depression)	X	X
PANAS (Negative Affektivität)	X	-
MWT-B (Prämorbid Intelligenz)	-	X
Logisches Gedächtnis 1	X	X
RWT	P/Tiere/ G-H/ Sport-Früchte	M/Lebensm. /H-T/ Kleidung- Blumen
Trail Making Tests A und B	X	X
Test d2	X	X
Zahlenspanne vorwärts und rückwärts	X	X
Zahlen-Symbol-Test	X	X
Logisches Gedächtnis 2	X	X
Berufliche und Freizeitaktivitäten	Version 1	Version 2
MFI (Fatigue)	X	X
EORTC (Lebensqualität)	X	X

Studie: Brustkrebstherapie und kognitive Beeinträchtigung



COGITO

Cognitive Impairment in Therapy of
Breast Cancer

Patientinneninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin,

Sie werden demnächst im Rahmen der Studie PREPARE mit präoperativer Chemotherapie behandelt.

An die Studie PREPARE ist die psychologische Begleitstudie COGITO angeschlossen. Im Rahmen dieser Studie untersuchen wir, wie sich die Erkrankung und die Chemotherapie kurzfristig und auch längerfristig auf Sie und Ihr Leben auswirken. Uns interessiert dabei auch, ob Sie während und nach der Brustkrebstherapie Probleme mit sogenannten kognitiven Funktionen wie Gedächtnis und Konzentration haben, von denen Patientinnen gelegentlich berichten.

In einigen ausgewählten Studienzentren bitten wir alle Patientinnen von PREPARE, sich an COGITO zu beteiligen. Auch Sie möchten wir herzlich einladen, an dieser Begleitstudie teilzunehmen.

Für Sie würde das bedeuten, dass eine Psychologin aus München Sie an drei Terminen – vor, während und nach der Chemotherapie – befragen und einige psychologischen Untersuchungen mit Ihnen durchführen würde. Jeder Termin dauert etwa eineinhalb Stunden. **Alle dabei erhobenen Daten und Informationen werden ausschließlich in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet und dem Datenschutzgesetz entsprechend behandelt. Nur autorisierte Personen, die der Schweigepflicht unterliegen, haben Zugang zu Ihren Daten.**

Sollten Sie die Teilnahme ablehnen, hat das keinerlei Auswirkungen auf Ihre Behandlung.

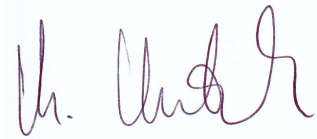
Auch wenn Sie einer Teilnahme zunächst zugestimmt haben, können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten.

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen, ist es nötig, dass fast alle der eingeladenen Frauen an der Studie teilnehmen. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn wir auch Sie dafür



gewinnen könnten.

Mit Grüßen guten Wünschen für Sie



PD Dr. med. Michael Untch
Leiter der Klinischen Prüfung der Studie PREPARE



Kerstin Hermelink
Dipl.-Psych.

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Der LMU München, Standort Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel.: 089/7095-7579
Email: khermeli@med.uni-muenchen.de

Einverständniserklärung zur Studie COGITO

Die Teilnahme erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile abgebrochen werden.

Die erhobenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht nicht an dritte weitergegeben, und werden nur in anonymisierter Form ausgewertet.

In Kenntnis der obigen Ausführungen erkläre ich mich bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen.

Ort, Datum..... Unterschrift.....

Ich versichere hiermit, dass ich die Patientin über o.g. Studie informiert und aufgeklärt habe.

Ort, Datum..... Unterschrift.....

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität
Vorsitzender: Prof. Dr. Gustav Paumgartner

Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninstr. 15 81377 München

Herrn
PD Dr. M. Untch
Frauenklinik
Klinikum Großhadern

- im Hause -

Projekt Nr. 154/03

Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer

Sehr geehrter Herr Kollege Untch,
sehr geehrte Frau Kollegin Hermelink,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 24.06.2003 mit der Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Patienteninformation und Einverständniserklärungen).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Sie werden gebeten, die EK über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse im Rahmen der Studie zu unterrichten.

Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Paumgartner
Vorsitzender der Ethikkommission

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians _____
Universität _____
München _____

Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: (089) 7095 4609
Fax: (089) 7095 7609
e-mail: Ethikkommission@
med2.med.uni-muenchen.de
09.07.2003

cc. Mitglieder der Ethikkommission
Prof. Dr. Eckhard Held
Prof. Dr. Detlef Kunze
Dr. Viktoria Mönch
PD Dr. Volkmar Nüßler
Prof. Dr. Randolph Penning

P.S.: Für zukünftige Anträge an die EK siehe: Richtlinien für den Antrag an die Ethikkommission (Version 21.06.2002). Internetadresse: <http://www.med.uni-muenchen.de/Ethikkommission> .



Pat. Initialen: _____

Pat.-Nr : _____

Datum: _____

Aktivitätenfragebogen - T1

Wir möchten wissen, ob sich Ihre Lebensgewohnheiten und Ihre Aktivitäten während und nach der Behandlung des Tumors verändern.

Dazu würde ich gerne mit Ihnen heute gerne zusammenstellen, welche Aktivitäten Sie betrieben haben, bevor sich ihre Lebensgewohnheiten durch die Diagnose Brustkrebs verändert haben.

Bei späteren Interviews werde ich Sie dann wiederum fragen, welche Aktivitäten Sie nun betreiben.

Denken Sie bitte an eine typische Woche aus dem letzten Monat vor der Diagnose. Ich werde Ihnen eine Reihe von Aktivitäten nennen und Sie bitten, mir zu sagen, wie viele Stunden Sie in einer typischen Woche mit dieser Aktivität verbracht haben.

Zusätzlich bitte ich Sie, mir die Intensität anzugeben, gering, mittel oder hoch, mit der Sie diese Aktivität betrieben haben. Mit Intensität ist gemeint, wie viel Energie Sie in diese Tätigkeit investiert haben.

Ein Beispiel: Nehmen wir an, Sie stricken. Wenn Sie ein Stück rechts-links stricken und nicht besonders aufpassen müssen, wäre das „geringe Intensität“. Wenn das Muster so komplizierter wäre, so das Sie sich schon mehr konzentrieren müssen, wäre das „mittlere Intensität“. Wenn Sie aber ein sehr schwieriges Muster stricken, das Ihre volle Aufmerksamkeit erfordert, hieße das „hohe Intensität“.

Möchten Sie dazu jetzt noch Fragen stellen? Sie können natürlich auch zwischendurch immer noch fragen, wenn Ihnen etwas unklar ist.

1. Berufstätigkeit

Dazu zählt auch alles, was Sie noch zu Hause für Ihre Berufstätigkeit getan haben, wenn Sie z.B. Akten mit nach Hause genommen haben

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

2. Berufliche Fortbildung

Auch Lesen von Fachzeitschriften, Teilnahme an Gesprächskreisen, Fortbildungen

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

3. Lernen und Weiterbildung

z.B. Sprachkurse, Lesen von populärwissenschaftlichen Zeitschriften, alles was mit Lernen zu tun hat außer berufliche Fortbildung. Auch Beschäftigung mit gesundheitlichen Themen.

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

4. Lesen von Büchern zur Unterhaltung,

z.B. Romane, keine Weiterbildung und kein Lernen

Beispiel	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

5. Ehrenämter

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

6. Sport

Alle Arten von Sport, angefangen beim Spazieren Gehen

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

7. Kulturelle Aktivitäten

z.B. Theaterbesuche, Konzertbesuche, Kinobesuche usw.

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

8. Eigene künstlerische Aktivitäten

wie Malen, Musizieren, Fotografieren als Hobby

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

9. Handwerkliche Aktivitäten

wie Nähen, Stricken und andere Handarbeiten, Kochen als Hobby, Gärtnern

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

10. Andere Hobbys oder Freizeitaktivitäten

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

11. Haben Sie für Kinder, die bei Ihnen im Haushalt leben, gesorgt?

Ja Nein

12. Wie viele?

13. Alter:

1.
2.
3.
4.

14. Haben Sie pflegebedürftige Angehörige bei sich im Haushalt versorgt?

Ja Nein

15. Wie viele?

Aktivitätenfragebogen - T2

Wir möchten wissen, ob sich Ihre Lebensgewohnheiten und Ihre Aktivitäten während und nach der Behandlung des Tumors verändern.

Dafür würde ich gerne mit Ihnen zusammenstellen, welche Aktivitäten Sie jetzt während der Chemotherapie betreiben.

Ich werde Ihnen eine Reihe von Aktivitäten nennen und Sie bitten, mir zu sagen, wie viele Stunden Sie in einer typischen Woche aus dem letzten Monat mit dieser Aktivität verbracht haben.

Zusätzlich bitte ich Sie, mir die Intensität anzugeben, gering, mittel oder hoch, mit der Sie diese Aktivität betreiben. Mit Intensität ist gemeint, wie viel Energie Sie in diese Tätigkeit investieren.

Ein Beispiel, das Sie schon kennen: Nehmen wir an, Sie stricken. Wenn Sie ein Stück rechts-links stricken und nicht besonders aufpassen müssen, wäre das „geringe Intensität“. Wenn das Muster so komplizierter wäre, so das Sie sich schon mehr konzentrieren müssen, wäre das „mittlere Intensität“. Wenn Sie aber ein sehr schwieriges Muster stricken, das Ihre volle Aufmerksamkeit erfordert, hieße das „hohe Intensität“.

(Nur bei Nachfragen der Patientin: Wenn Tätigkeiten jetzt anstrengender erscheinen als vor der Chemotherapie sollte das nicht bei der Intensitätsschätzung berücksichtigt werden, d.h. sie sollte sich für die Intensitätsschätzung am „Normalzustand“ vor Diagnose orientieren.)

Möchten Sie dazu jetzt noch Fragen stellen? Sie können natürlich auch zwischendurch immer noch fragen, wenn Ihnen etwas unklar ist.

1. Berufstätigkeit

Dazu zählt auch alles, was Sie noch zu Hause für Ihre Berufstätigkeit tun, wenn Sie z.B. Akten mit nach Hause nehmen.

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

2. Berufliche Fortbildung

Auch Lesen von Fachzeitschriften, Teilnahme an Gesprächskreisen, Fortbildungen

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

3. Lernen und Weiterbildung

z.B. Sprachkurse, Lesen von populärwissenschaftlichen Zeitschriften, alles was mit Lernen zu tun hat außer berufliche Fortbildung. Auch Beschäftigung mit gesundheitlichen Themen.

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

4. Lesen von Büchern zur Unterhaltung.

z.B. Romane, keine Weiterbildung und kein Lernen

Beispiel	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

5. Ehrenämter

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

6. Sport

Alle Arten von Sport, angefangen beim Spazieren Gehen

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

7. Kulturelle Aktivitäten

z.B. Theaterbesuche, Konzertbesuche, Kinobesuche usw.

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

8. Eigene künstlerische Aktivitäten

wie Malen, Musizieren, Fotografieren als Hobby

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

9. Handwerkliche Aktivitäten

wie Nähen, Stricken und andere Handarbeiten, Kochen als Hobby, Gärtnern

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

10. Andere Hobbys oder Freizeitaktivitäten

Art	Wochenstunden	Intensität gering	Intensität mittel	Intensität hoch

11. Sorgen Sie für Kinder, die bei Ihnen im Haushalt leben?

___Ja ___Nein

12. Wie viele?

13. Haben Sie pflegebedürftige Angehörige bei sich im Haushalt versorgt?

___Ja ___Nein

14. Wie viele?

Publikationsliste Kerstin Hermelink

- Untch M, Ditsch N, Hermelink K. Immunotherapy: new options in breast cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:403-8.
- Hermelink K, Untch M, Münzel K. COGITO – Cognitive impairment in therapy of breast cancer. Abstract PU 248, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2004; 130 (Suppl.): S51.
- Georges B, Hermelink K, Untch M, Hepp H. Aktuelle Kontroverse der Hormonersatztherapie. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2004; 44: 63-68.
- Hermelink K. „Chemobrain“ – Verluste kognitiver Leistungsfähigkeit nach Therapie eines Mammakarzinoms? *TZM News* 2004; 1: 8-11.
- Hermelink K, Untch M. Primäre systemische (neoadjuvante) Chemotherapie beim Mammakarzinom. *InFoOnkologie* 2004; 7: 120-124.
- Hermelink K, Untch M. Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer – Study COGITO. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2004; 270 (Suppl. 1): S107
- Hermelink K. "Chemobrain" - Verluste kognitiver Leistungsfähigkeit nach Therapie eines Mammakarzinoms? In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H, editors. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art. 4. ed.* München: Zuckschwerdt Verlag; 2004. p. 708-21.

- Faller H, Hermelink K. Krankheitsbewältigung. Stichworte für den ärztlichen Umgang mit den psychischen Aspekten von Brustkrebs. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H, editors. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art. 4. ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2004. p. 730-47.
- Gießelmann B, Kimmig R, Hermelink K, Rühl I, Kahlert S, Bauerfeind, I, Untch M, Hepp H. Hormonelle Substitution und Mammakarzinom. In Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H, editors. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art. 4. ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2004. p. 31-50.
- Hermelink K, Faller H. Mein wunderschöner Schutzengel – Als Nellys Mama Krebs bekam. Würzburg: Diametric Verlag; 2004
- Münzel K, Hermelink H. Führt Chemotherapie zum „Chemobrain“? Therapie des Mamma-Karzinoms und kognitive Leistungsfähigkeit. Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin 2005; 26: 470-86.

Lebenslauf Kerstin Hermelink

- 1958 geboren als Tochter von Lotar und Dr. rer. nat. Christa Schwarzburg
- 1976 Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 1977 Abitur an der Käthe-Kollwitz-Schule in Kiel
- 1978-1991 Regieassistenz und Continuity bei deutschen und vielen internationalen Spielfilmen und großen Fernsehproduktionen
- 1991 Beginn des Studiums der Psychologie an der LMU München
- 1993 Heirat
- 1994 Geburt von Julius
- 1996 Geburt von Kai
- 1998 Geburt von Ada
- 2001 Diplom in Psychologie an der LMU München
- seit 2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München – Großhadern
- seit 2003 Leitung der Studie Cogito gemeinsam mit Prof. Dr. med. Michael Untch
- 2002-2004 Weiterbildung Psychosoziale Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft