

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Gesundheitswissenschaften  
Institut für Medizinische Psychologie  
Direktor: Prof. Dr. Jochen Kaiser

**Die Aufmerksamkeitsleistungen von Mammakarzinom-Patientinnen  
nach adjuvanter Krebstherapie und die Rolle von psychischem Stress**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Nonda Hantke

aus Kirchheimbolanden

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Jochen Kaiser
Korreferent/in:	Prof. Dr. Michael Plichta
Tag der mündlichen Prüfung:	15.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1 Mammakarzinom – Epidemiologie und Therapie .....	5
1.2 Psychische Folgen einer Brustkrebsdiagnose .....	7
1.3 Psychischer Stress als Faktor von Kognitionsminderung .....	9
1.3.1 Definition der Aufmerksamkeit und Beeinflussung durch Stress .....	11
1.4. Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie – eine Übersicht des Forschungsstands .....	14
1.5 Fragestellung .....	16
2. Methoden .....	18
2.1 Studiendesign .....	18
2.2 Rekrutierung und Durchführung der Messungen .....	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.4 Erhebungsinstrumente .....	19
2.4.1 Trail Making Test .....	20
2.4.2 NeuroCogFX-Test .....	20
2.4.3 Mehrfachwahl -Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) .....	21
2.4.4 EORTC-QLQ-C30 und -BR-23 .....	21
2.4.5 Hospital Anxiety and Depression Scale .....	21
2.5 Statistische Auswertung .....	22
2.5.1 Auswertung von EORTC-QLQ-C30 und -BR 23 .....	23
2.5.2 Analyse von Gruppen- und Messzeitpunktunterschieden .....	25
2.5.3 Explorative Analyse .....	25
2.5.4 Analyse von Korrelationen .....	26
3. Ergebnisse .....	27
3.1 Stichprobe .....	27
3.1.1 Soziodemographische Daten .....	27
3.1.2 Therapieschemata .....	29
3.2 Aufmerksamkeitsleistungen .....	30
3.2.1 Trail Making Test .....	30
3.2.2 NeuroCogFX-Test .....	35
3.3 Subjektive Belastung .....	39
3.3.1 EORTC-QLQ-30 und -Br23 .....	39
3.3.2 HADS-D .....	45

3.4 Korrelationen .....	48
3.4.1 Korrelate der Testleistungen .....	49
3.4.2 Korrelate der subjektiven Skalen .....	50
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	52
4. Diskussion .....	55
4.1 Aufmerksamkeitsleistungen nach adjuvanter Krebstherapie .....	55
4.2 Lebensqualität und psychischer Stress von Brustkrebspatientinnen .....	58
4.3 Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Aufmerksamkeitsleistungen .....	62
4.4 Subjektive Kognitionsminderung .....	64
4.5 Bewältigungskonzepte .....	68
4.6 Stärken und Limitationen.....	69
5. Ausblick.....	73
6. Zusammenfassung .....	75
7. Summary.....	77
8. Tabellenverzeichnis .....	79
9. Abbildungsverzeichnis .....	80
10. Abkürzungsverzeichnis .....	81
11. Literaturverzeichnis .....	83
12. Anhang .....	93
12.1 EORTC-QLQ-C30.....	93
12.2 EORTC-QLQ-BR23 .....	96
12.3 Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS-D (Deutsche Version) .....	98
12.4 Schriftliche Erklärung.....	100
12.5 Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
12.6 Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## 1. Einleitung

Neu erworbene Defizite der kognitiven Leistungsfähigkeit, besonders im Hinblick auf Merkfähigkeit, Multitasking, Aufmerksamkeit und Konzentration, werden im Rahmen einer Brustkrebserkrankung von Betroffenen häufig beobachtet.<sup>1-3</sup> Diese Erfahrungen bedeuten für Brustkrebspatientinnen relevante Einschränkungen im täglichen Leben und Veränderungen in der Wahrnehmung des körperlichen Selbst. Der Begriff der „kognitiven Dysfunktion“ ist Grundlage zahlreicher Forschungen.<sup>4,5,1,6-10</sup> Obgleich die Hintergründe dieser Symptomatik nicht eindeutig geklärt und die zugrundeliegenden Ursachen kontrovers diskutiert werden, so ist deren Bewältigung längst ein wesentliches Element aktueller Therapiekonzepte von Krebskranken und Überlebenden. Die aktuelle Leitlinie zum Mammakarzinom äußert sich hierzu folgendermaßen: Patientinnen mit kognitiver Dysfunktion sollte eine multimodale Therapie mittels „computergestützten Trainingsprogrammen in Kombination mit psychotherapeutischen Interventionen, Bewegungstherapie und Yoga angeboten werden.“<sup>11</sup> Einerseits macht die Erwähnung in der Leitlinie die Relevanz der vorliegenden Thematik deutlich, andererseits zeigt das Zitat insbesondere unter Betrachtung der Kompensationsmechanismen in Form psychologischer Entspannungsverfahren den möglichen Einfluss von psychischem Stress auf die kognitive Gesundheit. In der vorliegenden Arbeit sollen anhand einer prospektiven Studie die kognitive Leistungsfähigkeit von Brustkrebspatientinnen vor und nach einer erfolgten Krebstherapie und die Rolle von psychischem Stress im Rahmen der Erkrankung näher betrachtet werden.

### 1.1 Mammakarzinom – Epidemiologie und Therapie

Das Mammakarzinom bezeichnet die maligne Entartung der Brustdrüse. Es ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei deutschen Frauen bei etwa 64 Jahren. Laut statistischer Daten des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich über 70.000 Frauen an Brustkrebs, mit einer *geschätzten* Zunahme der Erkrankungsrate von 1,3 Prozent pro Jahr. Im Jahr 2020 soll die Anzahl an Neuerkrankungen schon über 77.000 betragen. Im Vergleich dazu konnte insgesamt ein Rückgang der Sterblichkeit von Brustkrebs verzeichnet werden, und zwar in ähnlichem

Ausmaß wie die steigende Inzidenz, um jährlich circa 1,2 Prozent innerhalb Deutschlands.<sup>12</sup>

Diese Entwicklung zeigt, dass sowohl die Anzahl Erkrankter, als auch die Anzahl Überlebender stetig zunimmt und immer mehr Frauen mit der Diagnose Brustkrebs und ihren Folgen konfrontiert werden. Somit kommt nicht nur den krebsspezifischen Therapiemaßnahmen, sondern auch der Nachsorge und Rehabilitation eine herausragende Bedeutung zu.

Die Therapie des Mammakarzinoms umfasst verschiedene Therapieschemata und ist dabei abhängig von der Tumorausbreitung, dem -staging sowie zunehmend auch von tumorgenetischen Faktoren. Die primäre Therapie besteht in der operativen Resektion betroffener Gewebeanteile mit Lymphonodektomie. Heute kann anstelle der radikalen Mastektomie meist brusterhaltend (BET) operiert werden. Häufig wird die Brust entweder in gleicher Sitzung oder nach abgeschlossener Therapie auf Wunsch der Patientin rekonstruiert. Hierbei soll eine Rekonstruktion in gleicher Sitzung das psychische Trauma der (partiellen) Mastektomie lindern.

An die chirurgische Therapie anschließend ist die weitere Therapie variabel. Eine Radiotherapie erfolgt immer nach einer brusterhaltenden Therapie, in anderen Fällen auch bei fortgeschrittener Tumorausdehnung oder disseminiertem Lymphknotenbefall. In mehreren Sitzungen wird das Tumorbett mit niedrigerenergetischen Photonen bestrahlt und soll so das möglicherweise noch vorhandene restliche Tumorgewebe zerstören.<sup>13</sup>

Eine weitere bedeutsame und prognosebestimmende Therapieoption ist die systemische zytostatische Therapie. Hierbei ist zwischen verschiedenen eingesetzten Substanzen zu unterscheiden. Die systemische Chemotherapie erfolgt in aller Regel als Kombinationstherapie über 18 bis 24 Wochen.<sup>11</sup> Bevorzugt eingesetzt werden Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und das aus der Gruppe der Alkylantien stammende Cyclophosphamid. Abhängig von patientinnenbezogenen Faktoren ergeben sich hieraus verschiedene Therapieschemata.<sup>13</sup> Zu den häufigen Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie zählen unter anderem gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und Erbrechen, die Myelosuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit, Alopezie und Allgemeinsymptome wie Unwohlsein, Schüttelfrost oder Müdigkeit (Fatigue).<sup>14,15</sup>

Besonders das Fatigue-Syndrom ist eine gefürchtete Nebenwirkung, die häufig bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie beobachtet wird.<sup>16-18</sup>

Weiterhin können Karzinome, welche östrogen- oder progesteronabhängig wachsen, mit einer endokrinen Therapie, meist über einen Zeitraum von fünf Jahren, ggf. länger, behandelt werden. Bis zu 70-80% aller Mammakarzinome sind hormonrezeptorpositiv, dementsprechend hoch ist die Rate an Patientinnen, die diese Art von Therapie erhalten. Ein großer Vorteil dieser Therapie besteht darin, dass die Medikamente oral eingenommen werden können. Das am häufigsten verschriebene Medikament ist Tamoxifen, ein selektiver Östrogenrezeptormodulator; er kann prä- und postmenopausal verabreicht werden. Daneben existieren Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol), welche die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen inhibieren und somit direkt eine verringerte Hormonproduktion bewirken. Antiöstrogen wirken außerdem noch GnRH-Analoga wie z.B. Buserelin. Häufig zeigt die antihormonelle Therapie abhängig von der jeweiligen Substanz ein breites Nebenwirkungsspektrum, welches für die Betroffenen körperliche und psychische Folgen haben kann und wesentlich zu einer hohen Abbruchrate beiträgt.<sup>19,20</sup>

Die Therapie des Mammakarzinoms erstreckt sich somit häufig über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren, sofern die Therapie von den Patientinnen selbst nicht vorzeitig beendet wurde.

## **1.2 Psychische Folgen einer Brustkrebsdiagnose**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind für viele Frauen die weitere Therapie und die Konsequenzen der Erkrankung ungewiss. Ist ein operativer Eingriff erfolgt, wird meist erst anschließend das weitere Vorgehen entschieden (s. Kap 1.1). Die Konfrontation mit einer ernsten, möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankung kann ein einschneidendes Ereignis mit zunächst nicht absehbaren Folgen für Betroffene sein; bereits die Diagnosemitteilung bedeutet eine erste Situation mit meist starker psychischer Belastung. In einer Studie mit über 1000 befragten Brustkrebsüberlebenden empfanden nur sechs Prozent die Diagnosemitteilung als nicht bis kaum belastend. Der weit größere Anteil gab an, in dieser Situation starkem psychischen Stress ausgesetzt gewesen zu sein.<sup>21</sup>

Unabhängig von der anschließenden Therapie konnte in einer Studie, welche die Einschränkungen von Brustkrebspatientinnen hinsichtlich der Lebensqualität statistisch erfasste, ein signifikant erhöhter Leidensdruck im kognitiven, physischen und psychischen Bereich bei allen Patientinnen aufgezeigt werden.<sup>22</sup> Andere Arbeiten stellten speziell bei Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, fest, dass diese unter einem signifikanten Anstieg von Depressivität, Fatigue und wahrgenommener Kognitions-minderung litten. Gleichzeitig konnte bei diesen Frauen auch eine Minderung der gemessenen Lebensqualität und des Leistungsniveaus nachgewiesen werden.<sup>23,24</sup> Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2008 zeigte bei Brustkrebserkrankten und -überlebenden ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Depression oder Beeinträchtigung der geistigen Gesundheit. Diese ging signifikant mit einer Minderung der Lebensqualität einher. Häufiger war erhöhter psychischer Stress dabei mit patientinnenbezogenen Faktoren assoziiert als mit der Art der Therapie oder Erkrankung.<sup>25</sup> Weitere Arbeiten unterstützten die Annahme, dass Frauen aufgrund der Erkrankung starkem psychischem Stress ausgesetzt und von einem Verlust an Lebensqualität betroffen sind.<sup>26-28</sup>

In ihrer Studie an Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen nicht metastasierten Karzinomkrankungen untersuchten Ghanem et al.<sup>29</sup>, durch welche Faktoren die Entwicklung einer Depression begünstigt werden kann. Es stellte sich heraus, dass die Faktoren *Brustkrebs*, *weibliches Geschlecht* und ein von mehr als 50 Prozent erhöhtes Rezidivrisiko signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Depression assoziiert waren. Diese ging wiederum mit größerer Hilflosigkeit und Ängstlichkeit bezüglich der Erkrankung einher. Eine große Längsschnittstudie von Lauzier et al.<sup>30</sup> begleitete 800 Patientinnen mit DCIS (duktales Carcinoma in situ) und invasivem Mammakarzinom und untersuchte die Prävalenz von psychischem Stress. Beide Gruppen zeigten ein ähnlich hohes Stressniveau, welches signifikant höher war als das von gleichaltrigen Frauen der Normalbevölkerung. Eine bessere Prognose oder ein weniger aggressives Therapieverfahren beeinflusste die psychischen Folgen der Erkrankung dabei nicht wesentlich.

Sackey et al.<sup>31</sup> stellten bei Frauen mit DCIS fest, dass deren Lebensqualität vier bis 15 Jahre nach einem chirurgischen Eingriff zufriedenstellende Werte erreichte. Allerdings war die ermittelte Lebensqualität hier von der Art des chirurgischen Eingriffs abhängig: Patientinnen, die sich einer Mastektomie unterzogen hatten, erzielten signifikant schlechtere Werte. Nach einer chirurgischen Intervention war das Körperbild bei

Brustkrebspatientinnen langfristig negativ beeinflusst. Es ist zu vermuten, dass dies zu psychischem Stress führen kann.

Viele Studien konnten belegen, dass psychischer Stress mit einer Brustkrebsdiagnose und -erkrankung verknüpft ist, der bei betroffenen Patientinnen zu einem erhöhten Depressionsrisiko und zu einer signifikanten Minderung der Lebensqualität führen könnte. Dabei existieren verschiedene Annahmen, inwieweit das Auftreten von psychischem Stress beeinflusst wird: Einerseits konnten unabhängig von Therapie und Krankheitsstadium deutlich erhöhte Werte für psychischen Stress festgestellt werden, andererseits steigerten spezifische Faktoren wie *Art des Eingriffs*, *Rezidivrisiko* und *Chemotherapie* das Maß von psychischem Stress bei Brustkrebspatientinnen.

### **1.3 Psychischer Stress als Faktor von Kognitionsminderung**

Der Einfluss von chronischem Stress auf den menschlichen Körper, auch im Hinblick auf Veränderungen cerebraler Prozesse, ist hinsichtlich biomedizinischer Vorgänge bereits in zahlreichen Studien und Modellen erklärt worden. Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass Stress pathophysiologische Veränderungen in der cerebralen Konnektivität und Morphologie verursachen kann.<sup>3,32-34</sup> Betroffen scheinen hierbei vor allem die Amygdala, der Hippokampus sowie Strukturen des präfrontalen Kortex, wie dem anterioren Gyrus cinguli zu sein.<sup>35</sup>

Diese genannten neuroanatomischen Strukturen spielen eine wesentliche Rolle bei kognitiven Prozessen. Tierversuche zeigten eine durch Stress ausgelöste Beeinträchtigung exekutiver Funktionen oder eine selektive Schwächung der Aufmerksamkeit und kognitiven Flexibilität und in diesem Zusammenhang eine Atrophie bzw. verminderte Plastizität des medialen präfrontalen Kortex.<sup>36,32</sup> Eine Arbeit von Liston et al.<sup>37</sup> untersuchte im Besonderen die Auswirkungen von *psychischem* Stress auf kognitive Fähigkeiten und deren funktionelle neuronale Korrelate. 20 gesunde Erwachsene bearbeiteten nach einer einmonatigen Stressexposition, in der sie sich auf eine wissenschaftliche Prüfung vorbereitet hatten, einen Test zur Messung der Aufmerksamkeitsverlagerung (*shift of attention*). Dabei wurden neuronale Veränderungen bildgebend mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) dargestellt. Das Ausmaß an psychosozialen Stress wurde mithilfe eines validen Fragebogens erhoben. Als Kontrollgruppe diente eine gleiche Anzahl

gesunder Erwachsener, die nach Alter, Geschlecht und Beruf gematcht waren. Nach einem Monat, in dem die Probandinnen und Probanden reduziertem Stress ausgesetzt waren, wurde die Messung wiederholt. Psychosozialer Stress führte nachweislich zu einer beeinträchtigten Aufmerksamkeitskontrolle und einer veränderten Funktion des präfrontalen Kortex, wobei Veränderungen dieser Art reversibel waren.

Es ist anzunehmen, dass auch Brustkrebspatientinnen, die durch ihre Erkrankung starken psychischen Stress erfahren (s. Kap. 1.2), gleichermaßen von diesem Effekt betroffen sein könnten. Unterstützt wird diese Annahme durch Studien, die eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Brustkrebspatientinnen bereits vor Therapiebeginn und in Assoziation mit Stressoren wie Sorgen bezüglich der Erkrankung oder der Therapie zeigten. Reid-Arndt et al.<sup>38</sup> hatten 36 Brustkrebspatientinnen vor einer adjuvanten Krebstherapie untersucht und sowohl eine neuropsychologische Testung als auch eine Erhebung bezüglich der psychischen Belastung durchgeführt. Knapp ein Drittel der Patientinnen zeigte Defizite in mindestens einem Testteil zur Wortflüssigkeit und 14 Prozent der Frauen wiesen eine Beeinträchtigung der Merkfähigkeit auf. Insgesamt war psychischer Stress mit beeinträchtigten Testleistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Wortflüssigkeit assoziiert. In Kontrast dazu zeigte eine prospektive Studie von Hermelink et al.<sup>39</sup> zwar ebenfalls eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei einem Teil der Patientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie, sie fand aber keine Korrelation zu Ängstlichkeit oder Depression.

Berman et al.<sup>40</sup> prüften während einer strukturellen Bildgebung mittels fMRT das verbale Arbeitsgedächtnis von Brustkrebspatientinnen und den Zusammenhang mit psychischem Stress. Die Patientinnen waren in zwei Gruppen eingeteilt; 25 Patientinnen sollten in Zukunft eine Radiotherapie und die anderen 25 Patientinnen eine Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie-Gruppe zeigte insgesamt ein höheres Stresslevel, eine Assoziation zwischen höherem Stress und einer veränderten Hirnfunktion bestand allerdings in beiden Gruppen. Es konnte gezeigt werden, dass die veränderte Hirnstruktur maßgeblich mit schlechteren Testleistungen in Zusammenhang gebracht werden konnte.

Psychischer Stress kann Veränderungen in der Hirnstruktur verursachen, die sich auch in einer kognitiven Beeinträchtigung äußern können. Dabei sind diese Alterationen mit abnehmendem Stressniveau reversibel. Einige Studien konnten auch bei Brustkrebspatientinnen Relationen zwischen einem erhöhten Stresslevel und einer verminderten

kognitiven Leistungsfähigkeit sowie veränderten Hirnstrukturen nachweisen, sodass von einem Zusammenhang ausgegangen werden kann.

### 1.3.1 Definition der Aufmerksamkeit und Beeinflussung durch Stress

Aufmerksamkeit ist definiert als die „Fähigkeit, Informationen zu selektieren und andere zu ignorieren, um diese zur Grundlage von Wahrnehmung, Denken und Handlungen zu machen.“<sup>41</sup>

Dabei wird der Begriff „Aufmerksamkeit“ meist verwendet, um unterschiedliche neuronale Prozesse und neuropsychologische Abläufe zu beschreiben.<sup>42</sup> Aufmerksamkeit ist dabei keine von anderen kognitiven Domänen getrennte Erscheinung mit isoliertem strukturellem Korrelat, sondern kann vielmehr als ein komplexer *Mediator* zur Informationsverarbeitung verstanden werden.<sup>42,43</sup> Aufmerksamkeit sorgt also dafür, dass Informationen bewusst wahrgenommen, verarbeitet und gespeichert werden können. Somit stellt sie, vereinfacht gesagt, eine Basis dar, welche geordnete und ausgewählte Denkprozesse und Handlungen erlaubt. Es existieren umfangreiche und kontroverse Theorien zur Aufmerksamkeit, auf die aufgrund des Ausmaßes der Thematik hier nicht eingegangen werden soll. Zur besseren Verständlichkeit sollen im Folgenden dennoch einige Begriffe erläutert werden:

Nach einem Artikel von Posner und Peterson<sup>43</sup> aus dem Jahr 1990 lässt sich die Aufmerksamkeit als System mit drei wesentlichen Komponenten darstellen: *Orienting*, *target detection* und *alerting*. Der Begriff *orienting* kann in diesem Kontext mit *Hinwendung* übersetzt werden; er beschreibt den Prozess, sich einem bestimmten Reiz zuzuwenden. Auch die Aufmerksamkeitsverschiebung kann als Teil dieses Subsystems verstanden werden. In einem von den Autoren aktualisierten Artikel aus dem Jahr 2012 führten sie den frontalen und parietalen Kortex als führend beteiligte neuroanatomische Korrelate an.<sup>44</sup> *Alerting* beschreibt die Aufmerksamkeitsaktivierung. Es besteht gewissermaßen eine erhöhte Bereitschaft, wodurch die Aufmerksamkeit gesteigert werden kann. Eine gesteigerte Aktivierung führt dabei zu einer schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit, aber zugleich auch zu einer höheren Fehlerquote der ausgeführten Handlungen. Zugrundeliegende neuroanatomische Strukturen sind komplex; sicher scheint, dass der Locus caeruleus unter Ausschüttung des Neurotransmitters Noradrenalin beteiligt ist. Als dritte Komponente wird

*target detection* genannt, die heute eher als *executive control* bezeichnet wird.<sup>44</sup> Dabei führt die Entdeckung eines Ziels dazu, dass die Entdeckung eines anderen Ziels überlagert wird. Aufmerksamkeitsprozesse sind also auch von der Menge und Interferenz eingehender Stimuli abhängig. Die Autoren führen dies auf eine eingeschränkte Kapazität der Aufmerksamkeit zurück.<sup>44</sup> Dieser Kapazitätsaspekt ist für das Verständnis von Aufmerksamkeit wichtig.<sup>45</sup> Besonders der mediale frontale Kortex sowie der laterale präfrontale Kortex und der anteriore Gyrus cinguli sind Teil dieser Komponente.<sup>44,43</sup> Ebenfalls wichtig ist in diesem Zusammenhang die *Selektion*.<sup>46</sup> Aufmerksamkeit sorgt für eine „selektive Modulation der Verarbeitung und Repräsentation eines oder mehrerer Reize.“<sup>42</sup> Nach Büttner et al.<sup>47</sup> kann diese Reizwahrnehmung willentlich oder unwillentlich erfolgen.

Die Aufmerksamkeit bezeichnet also einen komplexen kognitiven Vorgang, der aus unterschiedlichen neuropsychologischen Komponenten besteht. Wie lassen sich Auswirkungen von erhöhtem (psychischem) Stress auf die Aufmerksamkeit beschreiben?

Eine Studie von Vedhara et al. untersuchte die kognitive Leistungsfähigkeit unter akutem Stress.<sup>1</sup> 60 Studierende bearbeiteten verschiedene neurokognitive Tests, jeweils während einer Prüfungsphase und in einer prüfungsfreien Phase. Es konnte gezeigt werden, dass Erwachsene, die erhöhtem Stress ausgesetzt waren, schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen bezüglich der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit zeigten.<sup>48</sup>

Nach Chajut und Algom<sup>49</sup> hingegen verbesserte sich die selektive Aufmerksamkeit unter Stress. Die Autoren argumentierten auf Basis ihrer Studie, dass unter hohem Stress die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit durch andere irrelevante Informationen, also *Interferenzen*, minimiert wird. Gesunde Menschen, die höherem Stress ausgesetzt waren, waren demnach in der Lage, sich besser auf die Aufgabe zu fokussieren. Untersucht wurde allerdings weniger der Einfluss von psychischem Stress, sondern eher die Wirkung von *aufgabenbezogenem* Stress. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe sollten Probandinnen und Probanden in der Experimentalgruppe zum Beispiel Aufgaben unter Zeitdruck oder besonders schwere bis unlösbare Aufgaben bearbeiten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Stress, welcher (lediglich) im Rahmen der Bearbeitung einer Aufgabe entsteht, also gewissermaßen auf ein bestimmtes Problem *gerichtet* ist, die Aufmerksamkeit verbessern könnte.

---

<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang wurden auch Veränderungen der Cortisol-Konzentration im Speichel gemessen, auf die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen werden soll.

Doch wie verhält es sich mit *ungerichtetem* Stress, der nicht aufgabenbezogen ist, sondern vielmehr durch eine starke psychische Belastung hervorgerufen wird?

Hinsichtlich der Beziehung zwischen Depressionen und Kognition herrscht weitgehend Einigkeit, dass eine klinisch manifeste Depression deutliche Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit verursachen kann.<sup>50</sup> Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit konnte bei depressiven Patientinnen und Patienten in einigen Studien gezeigt werden.<sup>51,52</sup> Daran scheinen vor allem der frontale Kortex und hippokampale Strukturen beteiligt zu sein.<sup>53</sup>

Zwar ist die Depression als eigenständige Krankheitsentität zu betrachten, darüber hinaus finden sich aber auch weitere Studien, die den negativen Einfluss von psychosozialen Stress, in Abwesenheit einer Depression, auf die Aufmerksamkeit belegen konnten. Eine Studie von Olver et al.<sup>54</sup> fand bei gesunden Probandinnen und Probanden, die mit akutem psychosozialen Stress konfrontiert waren, eine Abnahme kognitiver Funktionen wie der Aufmerksamkeit. Auch nach einer Ruhephase ohne Stress-Exposition blieben die Aufmerksamkeitsleistungen gemindert.

Krabbe et al.<sup>55</sup> untersuchten 25 Patientinnen und Patienten, die unter einem durch Stress verursachten Fatigue-Syndrom (*stress-related exhaustion*) litten und verglichen deren Aufmerksamkeitsleistungen und exekutive Funktionen mit denen einer Kontrollgruppe. Patientinnen und Patienten zeigten insgesamt schlechtere Testleistungen. Die Bearbeitung einiger Aufgaben wurde durch eine zusätzliche akustische Ablenkung erschwert. Die kognitiven Fähigkeiten wurden nicht durch die dargebotene Ablenkung beeinträchtigt, sie führte aber zu größeren Klagen hinsichtlich der Bearbeitung dieser Aufgaben.

Erklärungen für dieses Phänomen können unter anderem in der Veränderung neuronaler Verbindungen und cerebraler Strukturen, die durch psychischen Stress ausgelöst werden, gesehen werden (s. Kap. 1.3). Auch die Tatsache, dass einige Strukturen sowohl an Aufmerksamkeits- als auch an emotionalen Prozessen beteiligt sind, lassen vermuten, dass hier im Sinne eines neuronalen Netzwerks eine (gegenseitige) Beeinflussung stattfindet.<sup>56,57</sup> Dies wurde ebenfalls von Peter und Posner<sup>44</sup> diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Auswirkungen von Stress auf aufmerksamskeitsbezogene Aufgaben belegt werden konnten. Dabei konnten sich diese Auswirkungen entweder positiv oder negativ auf die kognitiven Fähigkeiten auswirken; entsprechend muss zwischen verschiedenen Stressformen differenziert werden. Psychischer Stress

beeinflusste dabei die Aufmerksamkeit nachweislich negativ, ein starker Zusammenhang zwischen Kognition und Emotionen konnte auch auf neuronaler Ebene gesehen werden.

#### **1.4. Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie – eine Übersicht des Forschungsstands**

Definition und Messung der kognitiven Fähigkeiten sind schwierig und stellen eine methodische Herausforderung dar.<sup>58,59</sup> Bezüglich der Prävalenz einer kognitiven Dysfunktion bei Mammakarzinom-Patientinnen bestehen unterschiedliche Angaben, sie schwankt je nach Studie zwischen 17 und 75 Prozent.<sup>4,59</sup> Auch abhängig von der jeweilig beeinträchtigten Funktion fanden Studien kognitive Beeinträchtigung bei Brustkrebspatientinnen mit unterschiedlicher Häufigkeit. So zeigte eine Studie von Hedayati et al.<sup>7</sup> beispielsweise eine geminderte verbale Merkfähigkeit von Patientinnen nach adjuvanter Therapie und eine nach Chemotherapie verschlechterte Reaktionsgeschwindigkeit und Merkfähigkeit, während andere kognitive Funktionen nicht beeinträchtigt schienen. Im Gegenteil fand man bei den Patientinnen sogar eine Verbesserung von aufmerksamkeitsbezogenen Testleistungen. Quesnel et al.<sup>60</sup> konnten in ihrer prospektiven Studie bei Brustkrebspatientinnen, die entweder eine Radio- oder Chemotherapie erhalten hatten, eine Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses und der Wortflüssigkeit feststellen. Andere Funktionen hingegen waren unverändert. Eine Minderung der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Lernens fanden Wefel et al.<sup>61</sup> bei 60 Prozent der in ihrer Studie untersuchten Patientinnen nach Chemotherapie.

Bis zum heutigen Tag wurden zahlreiche Studien zur Klärung der Hintergründe einer im Rahmen der Brustkrebserkrankung erfahrenen kognitiven Dysfunktion durchgeführt. Im Folgenden soll auf die vorrangig diskutierten Einflussfaktoren eingegangen werden:

Fokus der Untersuchungen waren zunächst chemotherapiespezifische Auswirkungen, da Patientinnen ihre kognitiven Fähigkeiten im Rahmen der Chemotherapie als vermindert wahrnahmen und eine neurotoxische Wirkung von Zytostatika vermutet wurde. Diese Beobachtungen wurden unter dem Namen „Chemobrain“ zusammengefasst. Einige der Arbeiten unterstützen diese Vermutung, da nach Beendigung der Chemotherapie eine signifikante Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet werden konnte. Als einschlägige Studie hierzu ist die Arbeit von van Dam et al.<sup>62</sup> zu nennen, in der die Folgen

von einer Chemotherapie systematisch erfasst worden waren. Die Anzahl an kognitiv beeinträchtigten Brustkrebspatientinnen war in der Gruppe am größten, in der die Frauen eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten hatten. Interessanterweise zeigten diese im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls ein signifikant erhöhtes Maß an Depressivität und Fatigue. Es folgte eine Reihe weiterer Studien, die ebenfalls verschiedene Mammakarzinom-Therapieschemata und deren Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersuchten – gemeinsam war diesen Arbeiten ein Nachweis kognitiver Funktionseinschränkungen bei allen Patientinnen, die mit einer Chemotherapie therapiert worden waren.<sup>63,64</sup> Unabhängig vom Therapieregime der Chemotherapie zeigten weitere Studien kognitionsmindernde Effekte.<sup>61,60,7</sup>

Ahles et al.<sup>65</sup> untersuchten die Effekte von Chemotherapie bei Langzeitüberlebenden einer Brustkrebs- oder Lymphomerkrankung und lieferten weitere Hinweise für eine im Rahmen der Chemotherapie erworbene kognitive Dysfunktion: Probandinnen und Probanden, deren Krebsdiagnose fünf Jahre zurücklag und die zum Erhebungszeitraum therapie- und rezidivfrei waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Besonders in den Bereichen *verbale Merkfähigkeit* und *psychomotorische Funktionen* zeigten sich im Vergleich zu lokal Therapierten schlechtere Testleistungen von Überlebenden, die eine systemische Behandlung erhalten hatten. Zusammenhänge zwischen kognitiver Dysfunktion und erhöhten *Depressivitäts-* und *Ängstlichkeitswerten* oder *Fatigue* konnten hier nicht gefunden werden.

Andere Studien kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen: eine Kognitionsminderung konnte in einigen Studien entweder nicht in Zusammenhang mit einer vorangegangenen zytostatischen Therapie gebracht werden,<sup>6,1,9</sup> war nur bei wenigen Frauen nachweisbar<sup>66</sup> oder wurde als Folge starker psychischer Belastung ausgelegt.<sup>8</sup> In letzterer Arbeit zeigten weder Patientinnen mit noch ohne Chemotherapie eine starke kognitive Funktionsminderung. Auffällige Tests betrafen vor allem die Aufmerksamkeit und waren bei den Betroffenen assoziiert mit Symptomen, wie sie bei einer posttraumatischen Belastungsstörung vorkommen. Auch eine japanische Studie von Ando-Tanabe<sup>5</sup> beurteilte den Einfluss von Chemotherapie und psychischem Stress auf kognitive Funktionen. Zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Veränderungen in neuropsychologischen Tests vor und vier Wochen nach Chemotherapie. Allerdings korrelierte eine Verschlechterung der Testleistung hinsichtlich exekutiver

Funktionen und verbaler Merkfähigkeit signifikant mit erhöhten Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerten.

Weitere Faktoren stehen ebenfalls in Verdacht, die kognitive Leistungsfähigkeit zu mindern. So konnten Gullett et al.<sup>67</sup> in ihrer Studie zum Einfluss einer Fatigue-Symptomatik auf die Kognition zeigen, dass schlechtere Testleistungen mit der Ausprägung eines Fatigue-Syndroms korrelierten. Auch antihormonelle Medikamente wie Tamoxifen und Aromatasehemmer gerieten in den Fokus der Untersuchungen,<sup>68-70</sup> die unterschiedliche Ergebnisse erbrachten. Teilweise wurde der negative Einfluss einer endokrinen Medikation in wenigen kognitiven Subtests festgestellt<sup>70</sup> oder ein signifikanter Effekt aufgrund der Studienergebnisse ganz verworfen.<sup>71</sup> Eine Beeinträchtigung in mehreren kognitiven Funktionsbereichen konnte allerdings von einer Metaanalyse auf der Basis von 12 Studien gezeigt werden.<sup>69</sup>

Zwar konnten also in einigen Studien Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit beobachtet werden, allerdings wird der Wert dieser Ergebnisse durch methodische Einschränkungen der einzelnen Studien und heterogene Studiendesigns geschmälert. So war beispielsweise die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch das Fehlen einer Kontrollgruppe vermindert,<sup>39,6,72</sup> Assoziationen zwischen Alter und Kognition nicht untersucht<sup>73</sup> oder die kognitive Leistungsfähigkeit zu lediglich einem Testzeitpunkt gemessen worden.<sup>72,40,74</sup> In der Diskussion und Erforschung der Gründe für eine kognitive Dysfunktion fehlten zudem häufig Analysen zum Zusammenhang zwischen *psychischem Stress* und Kognitionsminderungen. Ein Großteil der Studien konzentrierte sich in der Untersuchung einer kognitiven Dysfunktion vorrangig auf systemisch therapierte Patientinnen, die Erforschung der allgemeinen Auswirkungen einer Krebstherapie bzw. der Krebserkrankung selbst waren vergleichsweise unterrepräsentiert.

## 1.5 Fragestellung

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Studie: „Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie“, die unter der Leitung von Prof. Dr. Jochen Kaiser im Jahr 2015 konzipiert wurde. An insgesamt drei Messzeitpunkten sollte die kognitive Leistungsfähigkeit von Patientinnen, die aufgrund eines Mammakarzinoms in der gynäkologischen Klinik des

Universitätsklinikums Frankfurt am Main angebunden waren, vor und nach adjuvanter Krebstherapie sowie nach einem einjährigem Follow-Up ermittelt und mit den nach gleichem Schema ermittelten Werten einer Kontrollgruppe verglichen werden.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit lagen die Ergebnisse des ersten (T1) und zweiten Messzeitpunktes (T2) vor. Betrachtet werden sollen hier im Besonderen die Veränderungen zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung mit chirurgischer Therapie und dem Zeitpunkt nach abgeschlossener adjuvanter Krebstherapie. Es ist hierbei darauf zu achten, dass zum zweiten Messzeitpunkt lediglich Strahlen- und Chemotherapie abgeschlossen sind. Aufgrund der langen Dauer einer antihormonellen Therapie, können hierzu keine Aussagen über den Zeitpunkt nach Therapieende getroffen werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl von Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten (N=6), erschien es statistisch nicht sinnvoll, diese Zielgruppe isoliert zu untersuchen.

Gegenstand der Untersuchung war die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Brustkrebspatientinnen in Folge der adjuvanten Therapie. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag dabei auf der Aufmerksamkeitsfähigkeit. Zudem wurde die Rolle von psychischem Stress und Ängstlichkeit und deren Zusammenhänge mit kognitiver Leistungsfähigkeit untersucht.

Folgende Hypothesen sollen diesbezüglich in vorliegender Arbeit untersucht werden:

1. Patientinnen zeigen zum Messzeitpunkt T2 schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen als gesunde Kontrollprobandinnen.
2. Als Folge der Behandlung verschlechtern sich die Testleistungen der Patientinnen zwischen T1 und T2, wohingegen für Kontrollpersonen keine Veränderung auftreten sollte.
3. Patientinnen zeigen zum Testzeitpunkt T2 ein höheres Maß an Depressivität und Ängstlichkeit als Kontrollprobandinnen.
4. Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen Depressivität bzw. Ängstlichkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit.
5. Patientinnen berichten im Vergleich zum ersten Testzeitpunkt beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten zum Testzeitpunkt T2.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie „Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie“ war eine prospektive Längsschnittstudie. Beteiligt waren das Institut für Medizinische Psychologie und die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

Die Messungen des Patientinnenkollektivs umfassten jeweils drei Messzeitpunkte. Die erste Messung erfolgte vor Beginn einer systemischen Krebstherapie (T1), eine zweite Messung (T2) wurde ca. sechs Monate nach T1 und damit nach Beendigung einer Radio- oder Chemotherapie durchgeführt und eine dritte (T3) sollte ca. 1 Jahr nach Therapieende erfolgen. Zum Zeitpunkt der hier vorliegenden Dissertation waren die T2- Messungen abgeschlossen.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Frankfurt am Main vor (Geschäfts-Nr. 106/15).

### **2.2 Rekrutierung und Durchführung der Messungen**

Die Rekrutierung sowie die Testdurchführung fanden zwischen August 2015 und Juni 2017 statt. Die Patientinnen wurden in den meisten Fällen während des stationären Aufenthalts im Rahmen des operativen Eingriffs auf der Station besucht und in die Studie eingeschlossen. Anschließend wurde entweder noch während des stationären Aufenthalts die erste Messung durchgeführt oder telefonisch ein Termin vereinbart. Da die erste Messung meist kurz nach der operativen Therapie durchgeführt wurde, stand die adjuvante Krebstherapie häufig noch nicht fest. Zum zweiten Messzeitpunkt wurden die Probandinnen schriftlich oder telefonisch kontaktiert.

Die Kontrollprobandinnen wurden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis der an der Studie beteiligten Studentinnen ausgewählt.

Eine schriftliche Einverständniserklärung war obligat für die Teilnahme an der Studie. Für die Teilnahme erhielten die Probandinnen eine Aufwandsentschädigung von zehn

Euro pro Stunde. Die Messungen wurden entweder in einem Studienraum des Universitätsklinikums oder auf Wunsch der Teilnehmerinnen auch bei ihnen zu Hause durchgeführt.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen zwischen 18 und 75 Jahren, die im Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Frankfurt am Main angebunden waren. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die erstmalige Erkrankung an einem Mammakarzinom sowie die ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache.

Ausschlusskriterien waren eine weitere Krebserkrankung oder eine andere maligne Erkrankung in der Vergangenheit, eine vorangegangene Chemotherapie, eine psychiatrische oder neurologische Diagnose in der Vergangenheit, die Behandlung mit psychoaktiver Medikation oder eine geistige Behinderung. Weiterhin zählte auch eine eingeschränkte Beweglichkeit der oberen Extremitäten oder eine höhergradige Sehbehinderung zu den Ausschlusskriterien.

Kontrollprobandinnen durften nicht an einem Mammakarzinom erkrankt (gewesen) sein. Ansonsten galten die gleichen Kriterien wie für Patientinnen.

### **2.4 Erhebungsinstrumente**

Zur objektiven Erfassung kognitiver Funktionen verwendeten wir eine Testbatterie, die aus verschiedenen Tests zur Messung der Merk- und Aufmerksamkeitsfähigkeit besteht. Da in der vorliegenden Arbeit speziell die Aufmerksamkeit untersucht werden soll, werden hier lediglich die entsprechenden Tests vorgestellt.

Weiterhin wurden verschiedene Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Depressivitäts- bzw. Ängstlichkeitslevels sowie der spezifischen Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen erhoben.

### **2.4.1 Trail Making Test**

Der Trail Making Test dient zur Untersuchung visuomotorischer Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen.<sup>75</sup>

Die Bearbeitung dieses Tests erfolgt digital am Computer. Er besteht aus zwei Teilen. In Teil A soll die Testperson Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbinden. Hierbei wird vor allem die Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen. In Teil B sollen abwechselnd und in aufsteigender Reihenfolge jeweils Zahlen und Buchstaben miteinander verbunden werden. Dieser Teil dient zusätzlich vor allem zur Messung der kognitiven Flexibilität.<sup>76</sup>

### **2.4.2 NeuroCogFX-Test**

Ein weiterer Bestandteil der Testbatterie ist der NeuroCogFX- Test, der schon in anderen Studien zur Detektion kognitiver Beeinträchtigungen bei Brustkrebspatientinnen Einsatz fand.<sup>72</sup> Er besteht aus verschiedenen Untertests, die alle am Computer bearbeitet werden. Zur Messung der Aufmerksamkeitsfähigkeit werden die folgenden Untertests verwendet: Bei dem Reaktionszeit-Test wird der Probandin in unterschiedlichem zeitlichem Abstand ein blauer Kreis präsentiert. Sobald der blaue Kreis erscheint, muss so schnell wie möglich die Leertaste auf der Computertastatur betätigt werden. Dieser Test misst die Reaktionsbereitschaft der Testperson. Bei dem Go/No Go-Test handelt es sich um ein Instrument zur Messung der selektiven Aufmerksamkeit. Auf dem Bildschirm wird jeweils ein gelber oder blauer Kreis präsentiert, wobei lediglich beim blauen Kreis reagiert werden soll. Im Gegensatz wird beim invertierten-Go/No Go-Test mit gleicher Testanordnung lediglich bei Präsentation des gelben Kreises eine Reaktion gefordert. Dieser Untertest dient zur Messung der kognitiven Umstellfähigkeit. Es werden jeweils die Anzahl der falschen und richtigen Reaktionen sowie der Median der Reaktionszeit erhoben.

### **2.4.3 Mehrfachwahl -Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)**

Da Tests zur Messung kognitiver Fähigkeiten durch ein niedrigeres Intelligenz- oder Bildungsniveau negativ beeinflusst werden,<sup>75,77</sup> und um die Vergleichbarkeit von Patientinnen und Kontrollprobandinnen zu überprüfen, enthält die Testbatterie ebenfalls einen Intelligenztest. Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest dient der Abschätzung der verbalen Intelligenz. Aus einer Reihe von fünf Wörtern soll jeweils das in der deutschen Sprache existierende ausgewählt werden, die restlichen vier Wörter sind Neologismen. Der Schwierigkeitsgrad steigt mit fortlaufender Aufgabe, insgesamt sind 37 Aufgaben dieser Art zu lösen.

### **2.4.4 EORTC-QLQ-C30 und -BR-23**

Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen dient zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität onkologischer Patientinnen und Patienten. Insgesamt beinhaltet er 30 Fragen hinsichtlich der Einschätzung physischer, kognitiver und emotionaler Funktionen, krebsspezifischer Symptome und der psychosozialen Lebensqualität. Die Fragen werden zu einzelnen Subskalen zusammengefasst. Es gibt drei wesentliche Kategorien, die sich aus den Subskalen bilden und für die Auswertung relevant sind: Die globale Lebensqualität, die funktionsbezogene Lebensqualität und die symptombezogene Lebensqualität.

Zur spezifischeren Beurteilung der Lebensqualität von Brustkrebserkrankten wurde der BR-23-Fragebogen entwickelt. Hierbei sollen Fragen hinsichtlich krankheitsspezifischer Symptome, der sexuellen Funktion und des eigenen Körperbilds beantwortet werden.<sup>78</sup>

### **2.4.5 Hospital Anxiety and Depression Scale**

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) ist ein Fragebogen zur Bewertung von Ängstlichkeit und Depression. Er besteht aus zwei Skalen mit jeweils sieben Fragen zur Abklärung einer depressiven oder ängstlichen Symptomatik. Beide Skalen haben einen Bereich von 0 bis 21 Punkten. In der klinischen Erfahrung hat er sich als valides

Mittel zur Beurteilung von Depression und Ängstlichkeit bewährt,<sup>79,80</sup> wobei er dabei sowohl als Screening-Instrument als auch zur Verlaufsbeobachtung herangezogen werden kann.<sup>81</sup> Im Besonderen dient er in der klinischen Anwendung der Einschätzung von Krebspatientinnen und -patienten.<sup>82,83</sup>

Zur Interpretation müssen die Cut-Off-Werte beachtet werden. Als auffälliges Ergebnis galten in dieser Arbeit Werte von mindestens acht der jeweiligen Skala.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistischen Analysen wurden mit Microsoft Excel und der Statistik-Software JASP durchgeführt.

Die Darstellung der soziodemographischen Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeit, dem Mittelwert, der Standardabweichung sowie des p-Werts. Um die soziodemographischen Daten zwischen den Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde für nominalskalierte Variablen der Chi-Quadrat-Test und für metrisch skalierte Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Alle statistischen Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt.

Die Darstellung der deskriptiven Daten der Test- und Fragebogenergebnisse erfolgte anhand des Mittelwerts, der Standardabweichung sowie des Minimums und des Maximums.

Für die Analyse der aufmerksamkeitsbezogenen Untertests des NeuroCogFX-Tests wurde die einfache Reaktionszeit, die Go/No Go-Reaktionszeit und die invertierte-Go/No Go-Reaktionszeit, für die Analyse des Trail Making Tests wurde entsprechend die ermittelte einfache Bearbeitungszeit des Teils A und Teils B und die Fehlerquote herangezogen.

Die Analyse der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und -BR23 erfolgte auf Grundlage der ermittelten Scores in Kategorien (s.u.). Ergebnisse des HADS-D wurden anhand der Rohwerte analysiert. Bei der Interpretation der Fragebögen ist auf unterschiedliche Skalierungen zu achten: Die Werte des EORTC-QLQ-C30 und -BR23 sind unterschiedlich linear skaliert. Das heißt, für die Skalen „globale Lebensqualität“, „funktionsbezogene

Lebensqualität“ und für Subskalen wie „kognitive Funktionen“ gilt ein hoher Wert als Ausdruck einer hohen Lebensqualität bzw. einer geringeren Beeinträchtigung der jeweiligen Funktion. Für die Analyse der Subskala des EORTC-QLQ-C30 „symptombezogene Lebensqualität“ und „Fatigue“ und für die Subskala des EORTC-BR23 „systemische Therapienebenwirkungen“ repräsentiert umgekehrt ein hoher Wert eine stärkere Beeinträchtigung und damit eine geringere Lebensqualität. Demgegenüber entspricht beim HADS-D ein hoher Wert einem höheren Ängstlichkeits- oder Depressivitätslevel.

### **2.5.1 Auswertung von EORTC-QLQ-C30 und -BR 23**

#### **EORTC-QLQ-C30**

Für die Analyse der beiden Fragebögen mussten zunächst Scores berechnet werden, um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können: Der Fragebogen EORTC-QLQ 30 setzt sich aus mehreren Kategorien zusammen. Die Kategorien „globaler Gesundheitsstatus“, „funktionsbezogene Lebensqualität“ und „symptombezogene Lebensqualität“ beinhalten spezifische Fragen zur Erhebung der Lebensqualität und werden als Kategorie gemeinsam ausgewertet. Für die Auswertung wurden zuvor ermittelte Scores herangezogen, die sich auf einer Skala von 0 bis 100 bewegen, wobei die Scores unterschiedlich zu interpretieren sind. Die Scores werden folgendermaßen berechnet:

Für den Score des globalen Gesundheitsstatus wurde unter Bildung des Mittelwerts zunächst der Rohwert aus den Zahlenwerten der Fragen 29 und 30 ermittelt. Anschließend wurde mithilfe der Spannweite der Fragen ein linearer Wert gebildet, indem der Rohwert in Relation zur Spannweite gesetzt wurde.

$$Score_{G-LQ} = \left( \frac{Rohwert - 1}{6} \right) * 100$$

Ebenso wurde mit der Ermittlung des Scores zur symptombezogenen Lebensqualität vorgegangen, wobei hier der Mittelwert aus den Fragen 8-19 und der Frage 28 gebildet wurde.

$$Score_{S-QL} = \left( \frac{Rohwert - 1}{3} \right) * 100$$

Zur Berechnung des Scores „funktionsbezogene Lebensqualität“ wurde der Mittelwert aus den Fragen 1-7 und 20-27 gebildet. Zum Erhalt der linearen Werte musste hier eine Inversion erfolgen, woraus sich folgender Rechenweg ergab:

$$Score_{F-LQ} = 1 - \left( \frac{Rohwert - 1}{3} \right) * 100$$

Hinsichtlich spezieller Fragestellungen wurden nochmals die Scores der einzelnen Unterkategorien „kognitive Funktionen“ und „Fatigue“ analysiert. Die Subskala der funktionsbezogenen Lebensqualität „kognitive Funktionen“ setzt sich aus den Fragen 20 und 25 zusammen, die Subskala der symptombezogenen Lebensqualität „Fatigue“ aus den Fragen 10, 12 und 18. Die Berechnung erfolgte nach dem gleichen Schema wie zuvor erläutert.

### EORTC-QLQ-BR23

Dieser Fragebogen wurde in gleicher Weise ausgewertet wie der QLQ-C30. In diese Arbeit wurde lediglich die Subskala „systemische Therapienebenwirkungen“ integriert, weswegen hier nur diese Auswertung beschrieben wird.

Die Subskala setzt sich aus den Fragen 31-34 und 36-38 zusammen, welche bezüglich systemischer Nebenwirkungen beantwortet werden sollten. Anschließend wurde aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen wieder der Rohwert gebildet und folgender Rechenweg angewandt:

$$Score_{BR23} = \left( \frac{Rohwert - 1}{3} \right) * 100$$

## 2.5.2 Analyse von Gruppen- und Messzeitpunktunterschieden

Für die Analyse von Veränderungen zwischen Testzeitpunkt T1 und T2 sowie für die Analyse von Gruppenunterschieden wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen (ANOVA) durchgeführt. Mithilfe dieses statistischen Verfahrens konnten Haupteffekte und Interaktionen zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ getestet werden. Weiterhin wurde berechnet, ob Interaktionen zwischen dem Faktor „Gruppe“ und dem Faktor „Messzeitpunkt“ vorliegen. Für statistisch signifikante Ergebnisse wurde zusätzlich die Effektstärke  $\eta^2$  berechnet.

Als Voraussetzung für die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen muss Sphärizität gegeben sein. Das heißt, dass die Varianzen der Differenzen zwischen Messzeitpunkten homogen sein müssen. Da dies bei zwei Messzeitpunkten immer erfüllt ist, war ein Test zur Untersuchung auf Sphärizität im vorliegenden Fall nicht notwendig.

## 2.5.3 Explorative Analyse

Für den Vergleich der beiden Studiengruppen zum Testzeitpunkt T2 wurden die vorliegenden Daten zusätzlich explorativ mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dieser Test ist ein nichtparametrischer Test, der Daten anhand von Rängen miteinander vergleicht. Er gilt als robust gegenüber Ausreißern von Messwerten. Die tabellarische Darstellung erfolgte unter Angabe des Mittelwerts, der Standardabweichung und des p-Werts. Als Effektstärkemaß wurde bei signifikanten Ergebnissen Cohen's d angegeben.

Weiterhin wurden die Testleistungen zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2 für beide Gruppen mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen. Dieses nichtparametrische statistische Verfahren eignet sich zum Vergleich abhängiger Stichproben und ist somit gut geeignet zur Analyse von Messwiederholungen. Die tabellarische Darstellung erfolgte wie oben beschrieben unter Angabe der Effektstärke  $\eta^2$ .

## 2.5.4 Analyse von Korrelationen

Für die Analyse von Korrelationen wurde für die unterschiedlichen untersuchten Funktionen jeweils der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Dieses statistische Verfahren kann bei Daten, die metrisch skaliert und/oder auf Ordinalskalenniveau vorliegen, angewendet werden. Es untersucht, ob in einer Stichprobe Zusammenhänge zwischen zwei Variablen vorliegen. Daten von Patientinnen und Kontrollprobandinnen wurden als statistische Grundgesamtheit gemeinsam analysiert.

Nach diesem Schema wurden Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der neurokognitiven Funktionstests und den Ergebnissen der Fragebögen untersucht. Weiterhin erfolgten Korrelationsanalysen auf Grundlage der Werte für Depressivität bzw. Angst und der gemessenen Lebensqualität bzw. deren Subskalen. Zusammenhänge zwischen der subjektiv bewerteten kognitiven Funktionsfähigkeit und den zuvor genannten Parametern waren ebenfalls Teil der Analyse. Zuletzt wurden systemische Therapienebenwirkungen mit Werten für Ängstlichkeit, Depression, kognitive Funktionen, Fatigue und den Testleistungen in Zusammenhang gesetzt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Stichprobe**

Insgesamt konnten 30 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden, die die Kriterien zur Teilnahme erfüllten und die erste Messung absolvierten. Eine Patientin erlitt ein Rezidiv und schied aus diesem Grund aus der Studie aus. Neun weitere erklärten sich nicht zu der zweiten Messung bereit oder es konnte aus organisatorischen Gründen kein zweiter Termin vereinbart werden, sodass für den Testzeitpunkt T2 die Daten von 20 Patientinnen vorlagen. Die Kontrollgruppe umfasste zum ersten Messzeitpunkt 20 Probandinnen. An der zweiten Messung nahmen insgesamt 13 Frauen teil.

Die Testungen für T1 fanden meist kurz nach der Operation statt, im Mittel etwa 12 Tage (SD: 15,4) nach der OP. Zwei Patientinnen wurden jeweils einen Tag vor der OP, eine Patientin wurde noch am OP-Tag getestet. Die maximale Zeitspanne zwischen OP und Messzeitpunkt betrug aufgrund von Terminverschiebungen 42 Tage. Die T2- Messungen betrugen im Mittel 10,3 (SD: 3,2) Monate nach T1-Messung. Bei der Kontrollgruppe betrug die mittlere Zeitspanne zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt etwa 7,3 (SD: 1,8) Monate.

##### **3.1.1 Soziodemographische Daten**

Hinsichtlich Alter und Intelligenzniveau unterschieden sich beide Studienkohorten nicht. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug zum zweiten Testzeitpunkt 54,6 Jahre, die Kontrollprobandinnen waren zum zweiten Messzeitpunkt im Mittel 54 Jahre alt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test.

Der durchschnittliche IQ der Patientinnen lag bei 105,6, der IQ der Kontrollprobandinnen im Mittel bei 105,7. Der Mann-Whitney-U-Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der IQ-Verteilung zwischen den Gruppen.

Im Mittel war der Body Mass Index der Patientinnen höher als der BMI der Kontrollgruppe. 55 Prozent der Patientinnen hatten einen BMI über 25 und wurden somit als übergewichtig klassifiziert, während es bei der Kontrollgruppe nur 15 Prozent waren. Der

Mann-Whitney-U-Test zeigte in der Analyse der ordinalskalierten BMI-Werte hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Der Vergleich von Alter, Intelligenzniveau und BMI-Wert ist in Tabelle 1 dargestellt.

*Tab. 1: Darstellung und Vergleich der Variablen Alter, IQ und BMI*

<b>Variable</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>	<b>D</b>
<b>Alter</b>	gesund	55,4	6,6	0,472	0,259
	krank	54,6	7,9		
<b>IQ</b>	gesund	105,7	8,2	0,970	0,019
	krank	105,6	7,5		
<b>BMI, <math>\frac{\text{kg}}{\text{cm}^2}</math></b>	gesund	20,2	7,5	0,003	1,206
	krank	26,1	3,5		

Der Vergleich weiterer soziodemographischer Daten einschließlich der prozentualen Verteilung ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Hinsichtlich des Bildungsniveaus der beiden Gruppen ergab sich folgende Verteilung: 30 Prozent der Patientinnen hatten einen Hochschulabschluss, lediglich zehn Prozent hatten die Hauptschule besucht. Im Gegensatz dazu hatten in der Kontrollgruppe nur 15,4 Prozent einen Hochschulabschluss und 23 Prozent einen Hauptschulabschluss erreicht. Der Chi-Quadrat-Test ergab dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das Bildungsniveau ( $p = 0,654$ ).

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte hinsichtlich der Erwerbstätigkeit keine signifikant unterschiedliche Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,193$ ).

Patientinnen trieben signifikant weniger Sport als Kontrollprobandinnen. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,032$ , Cohen's  $d = 1,209$ )

Es ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich des Familienstatus ( $p = 0,590$ ).

Tab. 2: Soziodemographische Daten und Vergleich der Stichprobe

Variable	Kategorie	Patientinnen (N = 20)		Kontrollgruppe (N = 13)		p
		N	%	N	%	
<b>Bildung</b>	Hauptschule	2	10,0%	3	23,1%	0,654
	Mittlere Reife	8	40,0%	5	38,5%	
	Fachhoch- schule/Abitur	4	20,0%	3	23,1%	
	Hochschulab- schluss	6	30,0%	2	15,4%	
<b>Berufstätigkeit</b>	Voll berufstä- tig	6	30,0%	3	23,1%	0,193
	Teilzeitberufs- tätig	8	40,0%	9	69,2%	
	Nicht berufs- tätig	6	30,0%	1	7,7%	
<b>Familienstatus</b>	In Partner- schaft	12	60,0%	9	69,2%	0,590
	alleinlebend	8	40,0%	4	30,8%	
<b>Sportliche Aktivität, Std. pro Woche</b>	<1 Std.	10	50,0%	1	7,7%	0,032
	1-3 Std.	5	25,0%	6	46,2%	
	3-5 Std.	4	20,0%	2	15,4%	
	>5 Std.	1	5,0%	4	30,8%	

### 3.1.2 Therapieschemata

Insgesamt erhielten sechs Patientinnen (30 Prozent) eine Chemotherapie. Alle Patientinnen erhielten eine Kombinationstherapie von Cyclophosphamid, Epirubicin und einem Taxan. Bei fünf Patientinnen wurde dabei Paclitaxel verwendet, eine Patientin erhielt aufgrund einer Studienteilnahme entweder Paclitaxel oder Docetaxel.

Eine Radiatio erhielten 70 Prozent der Patientinnen, wiederum 70 Prozent dieser Patientinnen erhielten bei werktägiger perkutaner Bestrahlung eine Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gray. Zwei Patientinnen erhielten eine geringere Dosierung: Eine Patientin wurde perkutan mit einer Gesamtdosis von 40 Gray bestrahlt; eine Patientin erhielt eine perkutane Bestrahlung von 3,6 Gray sowie eine Brachytherapie von 32 Gray. Bei zwei Patientinnen ist das Bestrahlungsprotokoll aufgrund einer Studienteilnahme unklar.

Eine antihormonelle Therapie erhielten 75 Prozent der Patientinnen, der weit größte Anteil der Patientinnen mit antihormoneller Therapie (66,7%) erhielt den selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen, einen Aromataseinhibitor erhielten 26,7 Prozent, eine endokrine Therapie mittels GnRH-Analogon erhielt lediglich eine Patientin. Insgesamt wurden drei Patientinnen mit einer Dreifachkombination aus Chemotherapie, Radiatio und endokriner Therapie adjuvant behandelt.

## **3.2 Aufmerksamkeitsleistungen**

### **3.2.1 Trail Making Test**

Für die Ergebnisse des Trail Making Tests lagen Daten von 18 Patientinnen und 11 Kontrollprobandinnen vor. Die Tabelle 3 zeigt die deskriptive Statistik für die Ergebnisse des Trail Making Tests Teil A und B.

Tab. 3: Ergebnisse des TMT für T1 und T2

Testteil	Zeitpunkt	Gruppe	BZ Mittelwert, s	SD	Mittelwert Fehler	SD
<b>Teil A</b>	T1	gesund	24,8	6,7	0,09	0,3
		krank	21,9	5,9	0,11	0,3
	T2	gesund	23,7	5,7	0,18	0,6
		krank	20,4	4,4	0,16	0,5
<b>Teil B</b>	T1	gesund	42,0	14,2	1,1	1,5
		krank	37,1	12,5	2,1	3,1
	T2	gesund	37,3	11,2	0,7	0,8
		krank	32,9	10,6	1,2	1,7

## Varianzanalysen

Weder für die Bearbeitungszeit noch für die Fehlerquote ergaben sich statistisch signifikante Haupteffekte in Teil A des Trail Making Tests für den Faktor „Gruppe“ (Bearbeitungszeit:  $F(1,27) = 2,42$ ;  $p = 0,132$ ; Fehlerquote:  $F(1,27) = <0,01$ ,  $p = 0,98$ ). Für die Bearbeitungszeit zeigte sich ein Trend für einen Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ mit kürzeren Bearbeitungszeiten während der zweiten Messung (Bearbeitungszeit:  $F(1,27) = 3,13$ ,  $p = 0,08$ , Fehlerquote:  $F(1,27) = 0,50$ ,  $p = 0,484$ ). Eine Interaktion zwischen beiden Faktoren gab es dabei nicht (Bearbeitungszeit:  $F(1,27) = 0,04$ ,  $p = 0,847$ ; Fehlerquote:  $F(1,27) = 0,03$ ,  $p = 0,865$ ). Die folgende Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse der Varianzanalyse:

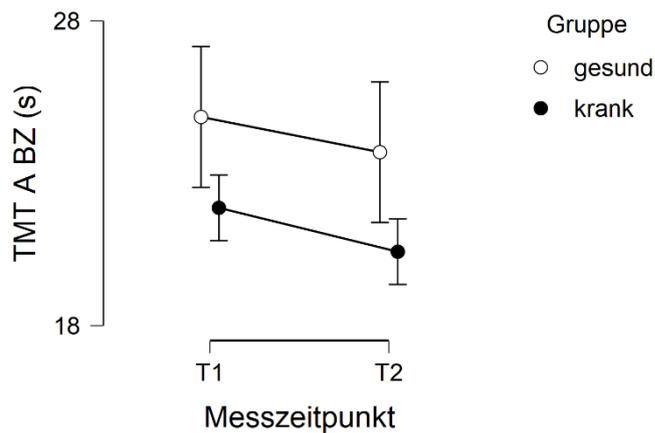


Abb. 1: Ergebnisse des TMT Teil A während T1 und T2 (Bearbeitungszeit)

Anders als ausgangs erwartet, zeigte die Varianzanalyse bei Teil B des Trail Making Tests einen statistisch signifikanten Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ mit besseren Testergebnissen hinsichtlich der Bearbeitungszeit zum Testzeitpunkt T2 ( $F(1,27) = 4,78$ ,  $p = 0,04$ ,  $\eta^2 = 0,03$ ). Sowohl Patientinnen als auch Kontrollprobandinnen bearbeiteten den Testteil während der zweiten Messung etwa vier bis fünf Sekunden schneller. Für den Faktor „Gruppe“ zeigte sich dagegen kein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,27) = 1,27$ ,  $p = 0,270$ ). Weiterhin gab es keine signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ ( $F(1,27) = 0,01$ ,  $p = 0,908$ ). In der Abbildung 4 sind die Ergebnisse des Trail Making Tests Teil B für die Bearbeitungszeit dargestellt.

Bezüglich der Fehlerquote lieferte die Varianzanalyse auch hier kein statistisch signifikantes Ergebnis für alle Beobachtungen (Messzeitpunkt:  $F(1,27) = 1,46$ ,  $p = 0,238$ ; Messzeitpunkt\*Gruppe:  $F(1,27) = 0,26$ ,  $p = 0,617$ ; Effekt zwischen den Gruppen:  $F(1,27) = 1,5$ ,  $p = 0,228$ ).

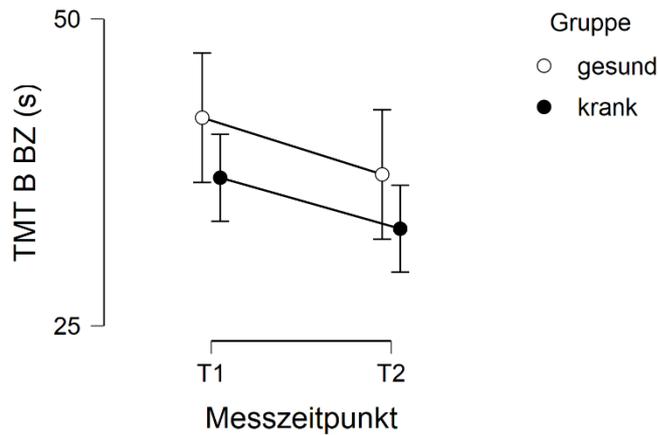


Abb. 2: Ergebnisse des TMT Teil B während T1 und T2 (Bearbeitungszeit)

## Explorative Analyse

Die deskriptiven Daten zur explorativen Analyse finden sich in der vorangegangenen Tabelle 3.

## Vergleich der Testergebnisse zwischen den Gruppen

In der Analyse mittels Mann-Whitney-U-Tests ergab sich hinsichtlich des TMT Teil A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Bearbeitungszeit ( $p = 0,177$ ,  $d = 0,526$ ) oder der Fehlerquote ( $p = 0,932$ ,  $d = 0,025$ ). Auch für die Testleistungen des Teil B zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zum zweiten Messzeitpunkt. Für die Bearbeitungszeit des Teil B ergab sich im Mann-Whitney-U-Test ein  $p$ -Wert von  $0,276$  ( $d = 0,427$ ), für die Fehlerquote ein  $p$ -Wert von  $0,736$  ( $d = 0,125$ ).

## Vergleich der TMT-Testleistungen zwischen T1 und T2

Die Analyse der TMT-Testleistungen der Patientinnen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in allen Untertests zwischen beiden Messzeitpunkten. Für den Teil A des Trail Making Test boten sich bis auf einen Trend für eine kürzere Bearbeitungszeit zum zweiten Messzeitpunkt ( $p = 0,088$ ) keine signifikanten Unterschiede. Die Fehlerquote bei Teil A zeigte mit einem  $p$ -Wert =  $0,773$  keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten. Auch bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Testleistungen in Teil A zwischen den beiden Messzeitpunkten (Bearbeitungszeit:  $p = 0,365$ , Fehlerquote:  $p = 1,000$ ).

Für die Analyse des TMT Teil B hatte die ANOVA zwar einen Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ ergeben, allerdings zeigte sich im Wilcoxon-Test lediglich ein Trend für eine kürzeren Bearbeitungszeit für Patientinnen ( $p = 0,099$ ). Kontrollprobandinnen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Bearbeitungszeit ( $p = 0,182$ ). Hinsichtlich der Fehlerquote ergaben sich weder für Patientinnen ( $p = 0,234$ ) noch für Kontrollprobandinnen ( $p = 0,590$ ) Veränderungen der Fehlerquote zwischen T1 und T2.

### Vergleich der TMT-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter

Da sich in der Analyse der soziodemographischen Daten signifikante Unterschiede hinsichtlich der sportlichen Aktivität und der BMI-Werte zwischen den Gruppen gezeigt hatten, wurden diese nochmals getrennt analysiert. Es erfolgte ein explorativer Vergleich der Testleistungen von Probandinnen, wobei die Gruppen unter Zuordnung der Probandinnen nach den Parametern „sportlich“ (ab 3 Std./Woche) und „unsportlich“ (zwischen 0 und 3 Std./Woche) bzw. „BMI > 25“ und „BMI ≤ 25“ gebildet wurden. In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse dieser Analysen dargestellt. Weder für die sportliche Aktivität noch für die BMI-Werte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Testleistungen.

*Tab. 4: Vergleich der TMT-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter*

<b>Testteil</b>	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
<b>TMT Teil A, s</b>	sportlich	11	22,5	5,4	0,559
	unsportlich	18	21,2	5,0	
	BMI ≤ 25	16	21,9	5,7	0,809
	BMI > 25	13	21,4	4,5	
<b>TMT Teil B, s</b>	sportlich	11	37,0	10,7	0,378
	unsportlich	18	33,2	11,0	
	BMI ≤ 25	16	34,3	10,9	0,746
	BMI > 25	13	35,0	11,2	

### 3.2.2 NeuroCogFX-Test

Für den Subtest *Einfache Reaktionszeit* lagen Daten von 20 Patientinnen und 11 Kontrollprobandinnen vor. Bei der Bearbeitung des Subtests *Go/No Go* wurden Daten von 19 Patientinnen und 11 Kontrollprobandinnen in die Analyse einbezogen. Die Daten des Untertests *Invertierter Go/No Go* wurden für 16 Patientinnen und 10 Kontrollprobandinnen analysiert. Die Tabelle 5 zeigt die deskriptive Statistik für die Ergebnisse der einzelnen Untertests.

Tab. 5: Ergebnisse des NeuroCogFX für T1 und T2 (Bearbeitungszeit in ms)

Testteil	Zeitpunkt	Gruppe	Mittelwert, ms	SD
<b>Einfache Reaktionszeit, ms</b>	T1	gesund	320	45,8
		krank	343	45,3
	T2	gesund	379	71,6
		krank	375	107,7
<b>Go/No Go, ms</b>	T1	gesund	430	53,3
		krank	457	67,0
	T2	gesund	415	41,3
		krank	452	89,1
<b>Inv. Go/No Go, ms</b>	T1	gesund	407	31,6
		krank	440	45,7
	T2	gesund	418	56,1
		krank	451	59,2

### Varianzanalysen

Für den Subtest *einfache Reaktion* ergab sich kein signifikanter Haupteffekt zwischen den Gruppen ( $F(1,29) = 0,20$ ,  $p = 0,657$ ). Allerdings wiesen beiden Gruppen zum zweiten Messzeitpunkt eine verlängerte Reaktionszeit mit statistisch signifikantem Ergebnis ( $F(1,29) = 6,41$ ;  $p = 0,02$ ) bei allerdings geringer Effektstärke ( $\eta^2 = 0,1$ ) auf. Im Mittel

war die Reaktionszeit für beide Gruppen während der zweiten Messung um 44 ms verlängert. Es konnte keine Interaktion zwischen dem Faktor „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ festgestellt werden ( $F(1,29) = 0,55, p = 0,46$ ). In Abbildung 5 sind die Ergebnisse veranschaulicht.

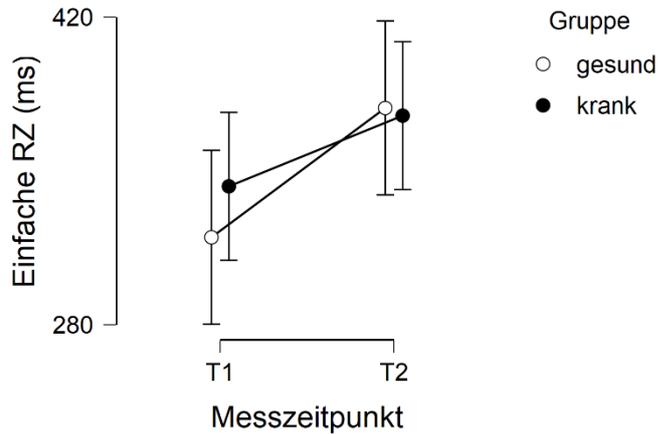


Abb. 3: Ergebnisse der einfachen Reaktionszeit während T1 und T2

Für die Bearbeitung des *Go/No Go* lieferte die Varianzanalyse keinen signifikanten Haupteffekt zwischen den Gruppen ( $F(1,28) = 2,00, p = 0,169$ ). In der Abbildung 6 ist das konstante Niveau der Testleistungen der beiden Gruppen dargestellt. Es veränderten sich weder die Testleistungen zwischen den Messzeitpunkten ( $F(1,28) = 0,54, p = 0,467$ ) noch interagierten die Faktoren signifikant miteinander ( $F(1,28) = 0,14, p = 0,714$ ).

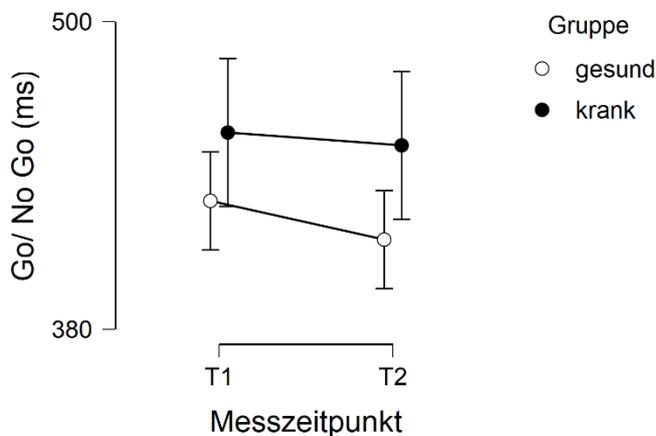


Abb. 4: Ergebnisse des Go/No Go-Subtests während T1 und T2

Die ANOVA zeigte für den Subtest *invertierter Go/No Go* einen Trend für einen Haupteffekt des Faktors "Gruppe" ( $F(1,24) = 3,82, p = 0,06$ ) mit längeren Reaktionszeiten für Patientinnen (Mittelwert: 446 ms, SD = 43,9 ms) als Kontrollpersonen (Mittelwert: 413 ms, SD = 52,5 ms). Dagegen gab es weder einen Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ( $F(1,24) = 0,96, p = 0,335$ ) noch eine Interaktion zwischen beiden Faktoren ( $F(1,24) < 0,01, p = 0,999$ ), wie in der folgenden Abbildung erkennbar wird:

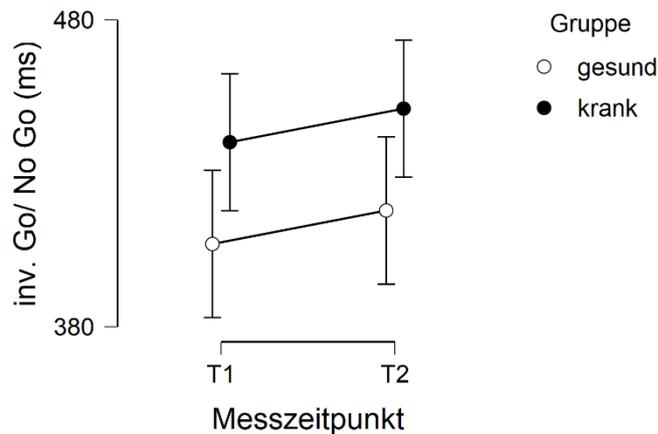


Abb. 5: Ergebnisse des invertierten Go/No Go-Tests während T1 und T2

## Explorative Analyse

### Vergleich der Testergebnisse zwischen den Gruppen

Für den Testteil *Einfache Reaktion* zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zum zweiten Messzeitpunkt ( $p = 0,445, d = 0,285$ ). Auch in den weiteren Subtests *Go/No Go* ( $p = 0,302, d = 0,392$ ) und *Invertierter Go/No Go* ( $p = 0,262, d = 0,467$ ) fanden sich keine Unterschiede in den Testleistungen (vgl. Tab. 5).

### Vergleich der NeuroCogFX-Testleistungen zwischen T1 und T2

Obwohl die ANOVA für den Subtest *Einfache Reaktion* einen Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ ergeben hatte, zeigte sich im Wilcoxon-Test lediglich bei den Kontrollprobandinnen eine signifikant verlängerte Reaktionszeit (krank:  $p = 0,198$ ; gesund:  $p = 0,025, \eta^2 = 11,591$ ). Weiterhin fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen

den beiden Messzeitpunkten für den *Go/No Go* (krank:  $p = 0,658$ , gesund:  $0,328$ ) oder den *Invertierten Go/No Go* (krank:  $p = 0,660$ ; gesund:  $p = 0,343$ ).

### Vergleich der NeuroCogFX-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter

Hinsichtlich soziodemographischer Parameter zeigten sich keine Unterschiede der NeuroCogFx-Testleistungen. Die Ergebnisse der explorativen Analyse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

*Tab. 6: Vergleich der TMT-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter*

<b>Testteil</b>	<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>NeuroCogFx Einfache RZ, ms</b>	sportlich	10	363	72,3	0,704
	unsportlich	21	383	105,4	
	BMI $\leq$ 25	18	391	114,5	0,548
	BMI $>$ 25	13	356	57,5	
<b>NeuroCogFx Go/No go, ms</b>	sportlich	10	444	50,5	0,244
	unsportlich	20	435	87,6	
	BMI $\leq$ 25	17	441	88,9	1,000
	BMI $>$ 25	13	435	59,5	
<b>NeuroCogFX Inv. Go/No Go</b>	sportlich	17	441	88,9	1,000
	unsportlich	13	435	59,5	
	BMI $\leq$ 25	15	442	71,3	0,959
	BMI $>$ 25	11	434	40,0	

### **3.3 Subjektive Belastung**

#### **3.3.1 EORTC-QLQ-30 und -Br23**

In die Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C-30 und -BR-23 wurden alle Patientinnen und Probandinnen eingeschlossen. Lediglich eine Patientin hatte eine Frage bezüglich der kognitiven Funktionsfähigkeit unbeantwortet gelassen. Da sich die Subskala *kognitive Funktionen* aus nur zwei Fragen zusammensetzt, wurde für diese Patientin die Subskala nicht ausgewertet und eine Korrekturrechnung für die übergeordnete Skala der funktionsbezogenen Lebensqualität durchgeführt. Für die Analyse der Subskala *systemische Therapienebenwirkungen* des EORTC-QLQ-BR-23 musste eine Patientin aus der Auswertung herausgenommen werden, da die Anzahl der beantworteten Fragen für eine Auswertung nicht ausreichend war. Weiterhin erfolgte für eine Patientin eine Korrekturrechnung, da von dieser nicht alle Fragen beantwortet worden waren. Die Darstellung der deskriptiven Statistik findet sich in Tabelle 7.

Tab. 7: Ergebnisse der subjektiven Belastung während T1 und T2

<b>Subskala</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>Globale Lebensqualität</b>	T1	gesund	79,5	20,0
		krank	62,5	20,0
	T2	gesund	82,7	24,9
		krank	66,3	23,3
<b>Funktionsbezogene Lebensqualität</b>	T1	gesund	89,1	10,0
		krank	65,7	17,8
	T2	gesund	90,7	10,4
		krank	66,0	23,2
<b>Symptombezogene Lebensqualität</b>	T1	gesund	6,9	8,4
		krank	22,2	16,6
	T2	gesund	7,2	10,1
		krank	22,7	18,2
<b>Kognitive Funktionen</b>	T1	gesund	87,2	16,9
		krank	69,3	26,2
	T2	gesund	88,5	14,3
		krank	57,9	31,1
<b>Fatigue</b>	T1	gesund	19,7	18,8
		krank	40,0	29,8
	T2	gesund	13,7	13,7
		krank	45,0	35,4
<b>Systemische Therapie Nebenwirkungen</b>	T1	gesund	14,3	15,2
		krank	18,5	15,2
	T2	gesund	11,1	11,2
		krank	23,3	18,4

## Varianzanalysen

Für die Skala der globalen Lebensqualität zeigte sich ein hochsignifikanter Haupteffekt zwischen den Gruppen ( $F(1,31) = 5,97$ ,  $p = 0,02$ ,  $\eta^2 = 0,16$ ) (vgl. Abbildung 8). Patientinnen gaben eine deutlich geringere Lebensqualität (Mittelwert: 64,4,  $SD = 21,7$ ) an als Kontrollpersonen (Mittelwert: 81,1,  $SD = 22,5$ ). Zwischen den Messzeitpunkten ließ sich kein Haupteffekt erkennen ( $F(1,31) = 0,18$ ,  $p = 0,375$ ). Weiterhin konnte keine Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt gefunden werden ( $F(1,31) = 0,01$ ,  $p = 0,944$ ).

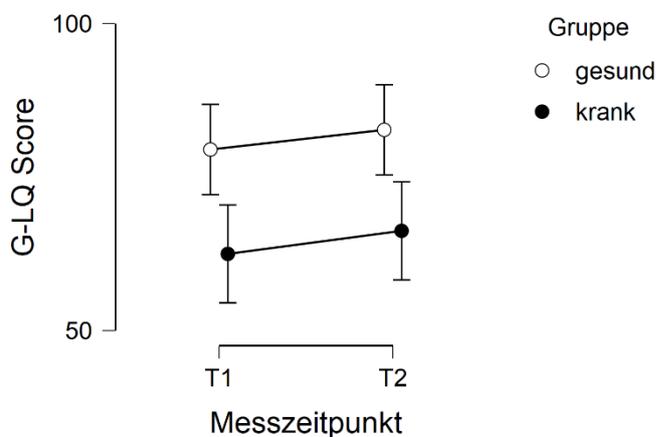


Abb. 6: Globale Lebensqualität während T1 und T2

Die funktionsbezogene Lebensqualität der beiden Gruppen blieb zwischen erster und zweiter Messung konstant, wie in der Abbildung 9 erkennbar ist. Demnach ergab sich weder ein Haupteffekt für den Faktor „Messzeitpunkt“ ( $F(1,31) = 0,11$ ,  $p = 0,747$ ) noch eine Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ ( $F(1,31) = 0,05$ ,  $p = 0,821$ ). Es zeigte sich aber wiederum ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit kleiner Effektstärke ( $F(1,31) = 19,56$ ,  $p = <0,01$ ,  $\eta^2 = 0,4$ ). Die mittlere Differenz zwischen beiden Gruppen betrug 24 Punkte auf der Skala (s. Tab. 7).

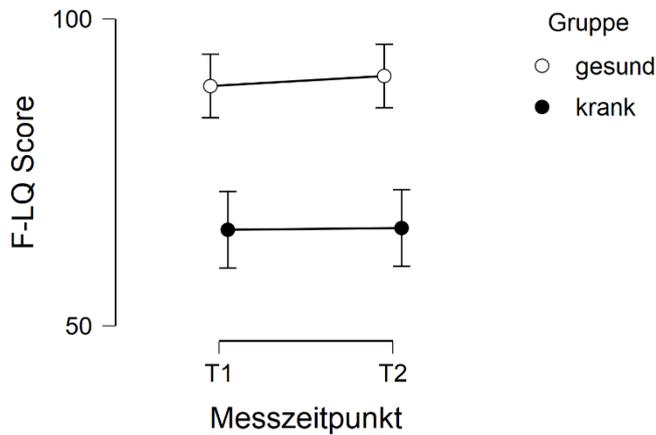


Abb. 7: Funktionsbezogene Lebensqualität während T1 und T2

Gleiches galt für die Analyse der symptombezogenen Lebensqualität. Sie blieb bei den Studienteilnehmerinnen während der zweiten Messung auf einem konstanten Niveau (s. Abb. 10 und Tab. 7). Somit erreichte weder der Faktor Messzeitpunkt statistische Signifikanz, noch interagierten die Faktoren „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ miteinander (Messzeitpunkt:  $F(1,31) = 0,04$ ,  $p = 0,850$ , Messzeitpunkt\*Gruppe:  $F(1,31) = 9,8 \cdot 10^{-4}$ ,  $p = 0,975$ ). Zwischen den Gruppen fand sich ein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,31) = 10,13$ ,  $p = 0,003$ ,  $\eta^2 = 0,3$ ) mit deutlich geringeren Werten der Patientinnen (Mittelwert: 22,5, SD = 17,4) gegenüber den Kontrollpersonen (Mittelwert: 7,1, SD = 9,3) während beider Messungen.

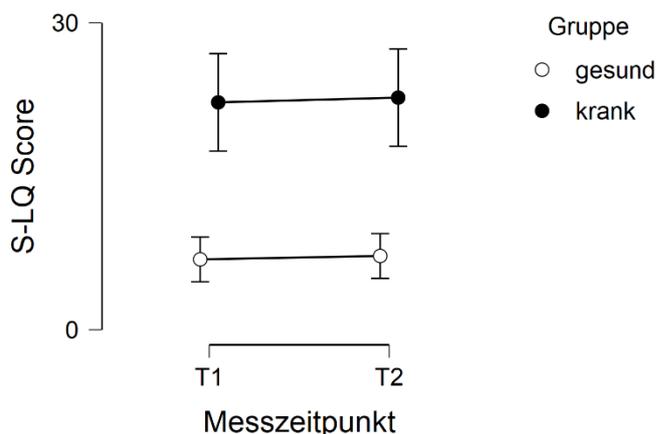


Abb. 8: Symptombezogene Lebensqualität während T1 und T2

Für die Skala der systemischen Therapienebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Haupteffekte für alle Beobachtungen (Messzeitpunkt:  $F(1,29) = 0,06$ ,  $p =$

0,806, Effekt zwischen Gruppen:  $F(1/29) = 2,94$ ,  $p = 0,097$ , Messzeitpunkt\*Gruppe:  $F(1,29) = 1,54$ ,  $p = 0,225$ , vgl. dazu Tab. 7 und Abb. 12).

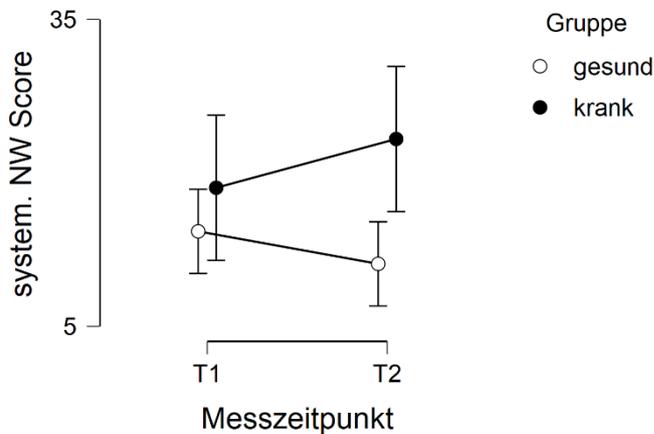


Abb. 9: Systemische Therapienebenwirkungen während T1 und T2

Patientinnen berichteten über eine deutlich geringere kognitive Funktionsfähigkeit mit einer mittleren Differenz von 24,2 Punkten (vgl. Tab. 10). Dieser Unterschied war hochsignifikant ( $F(1,30) = 10,77$ ,  $p = 0,003$ ,  $\eta^2 = 0,3$ ). In Abbildung 13 wird dieser Unterschied besonders zum Zeitpunkt T2 deutlich. Zwischen den Messzeitpunkten ließ sich dagegen kein signifikanter Haupteffekt erkennen ( $F(1,30) = 1,14$ ,  $p = 0,294$ ). Weiterhin gab es keine Interaktionen zwischen den beiden Faktoren ( $F(1,30) = 1,80$ ,  $p = 0,191$ ).

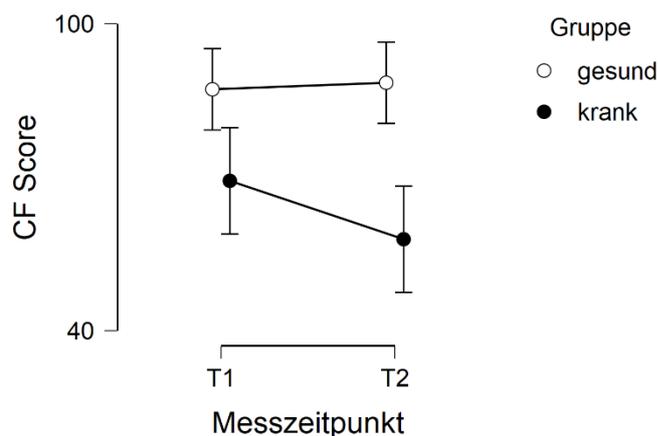


Abb. 10: Kognitive Funktionen während T1 und T2

Es fanden sich keine signifikant veränderten Fatigue-Werte zwischen beiden Messzeitpunkten ( $F(1,31) = 0,01$ ,  $p = 0,922$ ) und keine Interaktion zwischen den Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Gruppe“ ( $F(1,31) = 1,23$ ,  $p = 0,276$ ). Patientinnen gaben aber eine signifikant höhere Belastung durch Fatigue an als die Kontrollgruppe ( $F(1,31) = 9,26$ ,  $p = 0,005$ ,  $\eta^2 = 0,23$ , vgl. Abb. 14). Sie erzielten im Mittel etwa um 26 Punkte höhere Werte als die Kontrollgruppe (s. Tab. 7). Die Skalen *Fatigue* und *kognitive Funktionen* erzielten die größten Unterschiede zwischen den Gruppen.

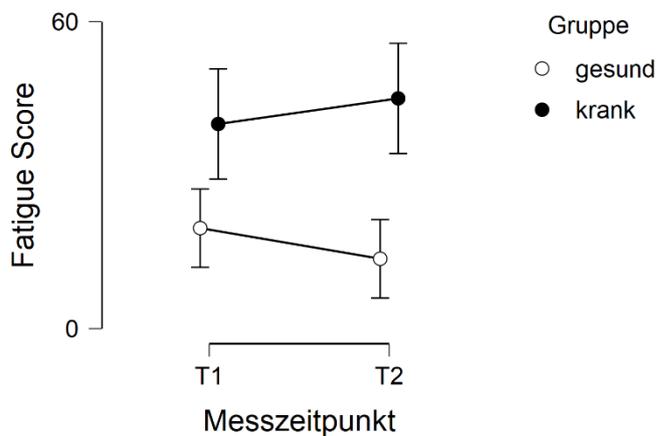


Abb. 11: Fatigue während T1 und T2

## Explorative Analyse

Beim Vergleich der Fragebogen-Ergebnisse zeigten sich signifikante Unterschiede der Gruppen in allen untersuchten Funktionen. Der Score der Globalen Lebensqualität unterschied sich zwischen beiden Gruppen um 16 Punkte mit einem p- Wert von 0,028 ( $d = 0,826$ ) signifikant voneinander (vgl. Tab. 7). Auch die funktionsbezogene Lebensqualität zeigte mit einem p-Wert von  $<0,001$  eine hoch signifikant geminderte Lebensqualität von Patientinnen mit einer großen Effektstärke ( $d = 1,426$ ). Signifikanz erreichten weiterhin Vergleiche der symptombezogenen Lebensqualität ( $p = 0,013$ ,  $d = 0,961$ ), der kognitiven Funktionen ( $p = 0,002$ ,  $d = 1,269$ ) und von Fatigue ( $p = 0,011$ ,  $d = 0,978$ ) mit einer verringerten Lebensqualität der Patientinnen zum zweiten Messzeitpunkt. Im Gegensatz zur ANOVA zeigte der Mann-Whitney-U-Test auch im Vergleich des Scores systemische Therapieebenenwirkungen eine signifikant geminderte Lebensqualität der Patientinnen ( $p = 0,027$ ,  $d = 0,847$ ). Mit Werten von  $d = 0,826$  bis  $1,426$  bot sich ein mittlerer bis starker

Effekt. Die größte Effektstärke bestand für die Skalen *funktionsbezogene Lebensqualität* und *kognitive Funktionen*.

## Unterschiede zwischen T1 und T2

Unterschiede der Lebensqualität zwischen T1 und T2 waren in der explorativen Analyse statistisch nicht signifikant. Für Patientinnen veränderte sich weder die globale Lebensqualität ( $p = 0,414$ ) oder die funktionsbezogene Lebensqualität ( $p = 0,911$ ) noch die symptombezogene Lebensqualität ( $p = 1,000$ ). Gleiches zeigte sich für Fatigue ( $p = 0,705$ ) oder systemische Therapienebenwirkungen ( $p = 0,276$ ). Obwohl in der grafischen Darstellung eine Abnahme der Werte für die selbstberichteten kognitive Funktionen der Patientinnen zum Zeitpunkt T2 erkennbar war (s. Abb. 12), erzielte die Analyse diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,161$ ). Wie erwartet zeigten sich auch für die Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten hinsichtlich der Lebensqualität (Globale Lebensqualität:  $p = 0,482$ ; Funktionsbezogene Lebensqualität:  $p = 0,311$ ; Symptombezogene Lebensqualität:  $p = 0,946$ ; Kognitive Funktionen:  $p = 1,000$ ; Fatigue:  $p = 0,202$ ; Systemische Therapienebenwirkung:  $p = 0,405$ ).

### 3.3.2 HADS-D

In der Analyse des Fragebogens HADS-D wurden alle Daten von Patientinnen und Kontrollprobandinnen ausgewertet. Die Tabelle 8 zeigt die deskriptive Statistik der Ergebnisse für die beiden Subskalen.

Tab. 8: Ergebnisse des HADS-D während T1 und T2

Skala	Zeitpunkt	Gruppe	Mittelwert	SD
<b>Angst</b>	T1	gesund	2,6	3,0
		krank	6,6	3,7
	T2	gesund	3,2	3,2
		krank	6,1	4,1
<b>Depression</b>	T1	gesund	1,6	2,0
		krank	4,1	2,4
	T2	gesund	0,9	0,8
		krank	4,4	3,9

Zur Interpretation des HADS-D müssen die Cut-Off-Werte betrachtet werden. Werte der jeweiligen Skala wurden ab acht Punkten als pathologisch gewertet. Dementsprechend zeigte der Durchschnitt der Patientinnen keine auffälligen Werte. Hervorzuheben ist dabei die große Standardabweichung der Werte (s. Tab. 9).

In der Analyse der Einzelwerte beider Gruppen präsentierten jeweils fünf Patientinnen auffällig ängstliche und depressive Symptome, während in der Kontrollgruppe nur eine Frau ausgeprägte ängstliche Symptome angab. Cut-Off-Werte und die Analyse der Einzelwerte sind in folgender Tabelle dargestellt:

Tab. 9: Auffällige Ergebnisse des HADS-D während T2

Skala	Patientinnen		Kontrollgruppe	
	HADS <8	HADS >8	HADS <8	HADS >8
<b>Angst</b>	N = 15 (75%)	N = 5 (25%)	N = 12 (92,3%)	N = 1 (7,7%)
<b>Depression</b>	N = 15 (75%)	N = 5 (25%)	N = 13 (7,7%)	N = 0 (100%)

## Varianzanalysen

Betrachtet man die Entwicklung der Werte für Angst zwischen T1 und T2, blieben diese bei beiden Gruppen nahezu konstant. Entsprechend ergab die Varianzanalyse keine

signifikanten Ergebnisse für den Faktor „Messzeitpunkt“ ( $F(1,31) = 0,00$ ,  $p = 0,950$ ). Weiterhin gab es keine Interaktionen zwischen den Gruppen und den Messzeitpunkten ( $F(1,31) = 3,85$ ,  $p = 0,485$ ). Patientinnen zeigten aber zu beiden Messzeitpunkten signifikant erhöhte Ängstlichkeitswerte gegenüber Kontrollprobandinnen ( $F(1,31) = 10,47$ ,  $p = 0,003$ ,  $\eta^2 = 0,3$ , vgl. Abb. 15). Im Mittel waren die Werte für Ängstlichkeit bei Patientinnen um 3,4 Punkte höher (vgl. Tab. 8).

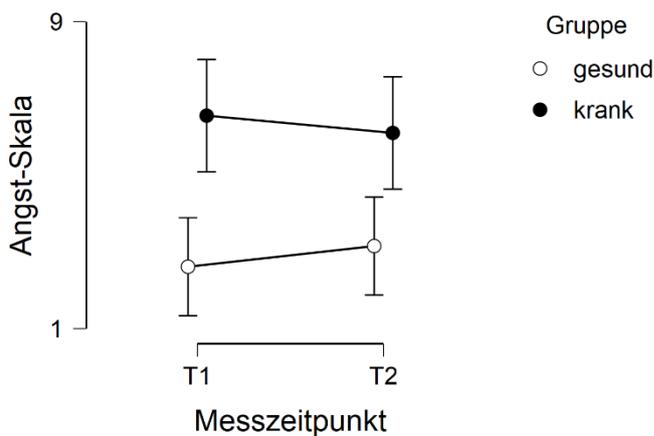


Abb. 12: Werte für Angst während T1 und T2

Die Werte für Depressivität veränderten sich zwischen Messzeitpunkt T1 und T2 ebenfalls nicht signifikant ( $F(1,31) = 0,23$ ,  $p = 0,634$ ). Patientinnen zeigten aber gegenüber Kontrollprobandinnen signifikant erhöhte Werte für Depressivität ( $F(1,31) = 13,13$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,3$ ). So lagen diese Werte bei Patientinnen während beider Messungen um durchschnittlich 3 Punkte höher (vgl. Tab. 14 und Abb. 15). Dabei zeigten sich keine vom Zeitpunkt abhängigen Gruppenunterschiede ( $F(1,31) = 1,2$ ,  $p = 0,282$ ).

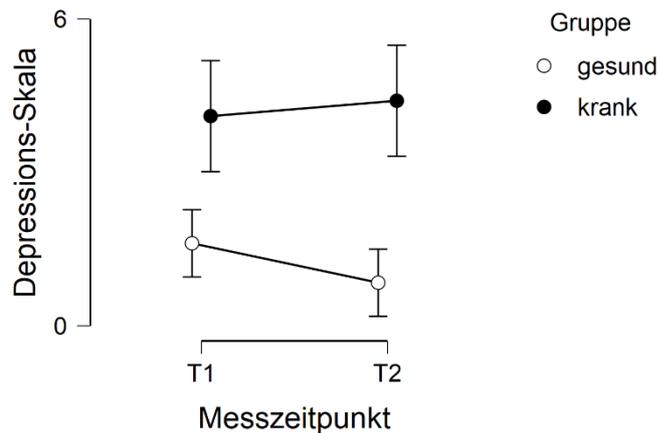


Abb. 13: Depressivitätswerte während T1 und T2

## Explorative Analyse

### Vergleich der subjektiven Belastung

Signifikante Unterschiede zeigten sich ebenfalls im Vergleich der Skalen für psychischen Stress unter den Gruppen. Vor allem Unterschiede hinsichtlich der Depressions-Skala waren mit einem p-Wert von  $<0,01$  ( $p = 0,002$ ) und einer Effektstärke von  $d = 1,258$  hochsignifikant. Werte für *Angst* waren von Patientinnen um drei Punkte höher und unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe ( $p = 0,03$ ,  $d = 0,818$ ).

### Entwicklung der subjektiven Belastung zwischen T1 und T2

Zwischen Messzeitpunkt T1 und T2 zeigten sich auch in der explorativen Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede für Patientinnen hinsichtlich *Angst* ( $p = 0,569$ ) oder *Depression* ( $p = 0,860$ ). Gleiches gilt für Kontrollprobandinnen (*Angst*:  $p = 0,619$ ; *Depression*:  $p = 0,105$ ).

## 3.4 Korrelationen

Bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $r$  ist zu beachten, dass die Werte der Fragebögen unterschiedliche Skalierungen aufweisen. Für den EORTC-QLQ-C30 gilt bei den Skalen „Globale Lebensqualität“, „Funktionsbezogene Lebensqualität“ und der Subskala „Kognitive Funktionen“, dass ein hoher Wert einem guten Zustand der Probandin

entspricht, während ein niedriger Wert auf einen schlechteren Zustand der entsprechend untersuchten Funktion hinweist (s. Kap. 2.5.1). Die verwendete Subskala des EORTC-QLQ-C30 „Fatigue“ sowie deren übergeordnete Skala der symptombezogenen Lebensqualität und die Subskala des BR-23 „systemische Therapienebenwirkungen“ sind so zu interpretieren, dass ein hoher Wert zugleich auch für eine höhere Beeinträchtigung steht. Für die Ergebnisse des HADS-D gilt ebenfalls, dass ein hoher Wert für stärkere depressive bzw. ängstliche Symptome spricht.

Hinsichtlich der in die Analyse eingegangenen Werte ergeben sich die gleichen Voraussetzungen wie für die vorigen Berechnungen (s. Kap. 3.2.2).

### 3.4.1 Korrelate der Testleistungen

#### Zusammenhänge zwischen Testleistungen und psychischem Stress

Weder für die Bearbeitungszeit des Teils A noch des Teils B des Trail Making Tests fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Testleistungen und Werten des HADS-D für psychischen Stress (Teil A: Depression:  $r = -0,177$ , Angst:  $r = -0,080$ ; Teil B: Depression:  $r = -0,037$ , Angst:  $r = 0,111$ ).

Für die *Einfache Reaktionszeit* des NeuroCogFX-Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen mit Depressivität oder Angst. Auch für den *Go/No Go* ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen (Depression:  $r = 0,155$ , Angst:  $r = -0,002$ ). Gleiches galt für den *invertierten Go/No Go* (Depression:  $r = 0,281$ , Angst:  $r = 0,053$ ).

Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen den objektiven Testleistungen und der Skala für kognitive Funktionen des EORTC-QLQ-C30. Auch zwischen den angegebenen Therapienebenwirkungen und den Testleistungen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Ergebnisse der Korrelationsanalysen für beide Tests sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tab. 10: Korrelationen zwischen Testleistungen und der subjektiven Belastung

Skala	TMT Teil A		TMT Teil B		Einfache RZ		Go/No Go		Invert. Go/No Go	
	BZ		BZ		N	r	N	r	N	r
	N	r	N	r						
<b>Depression</b>	29	-0,177	29	-0,037	31	0,164	31	0,155	26	0,281
<b>Angst</b>	29	0,080	29	0,111	31	-0,017	31	-0,002	26	0,053
<b>Kog. Funktionen</b>	28	0,10	28	0,06	30	-0,20	29	-0,03	25	-0,12
<b>System. NW</b>	29	-0,22	29	-0,06	30	0,03	30	0,17	25	0,24

### 3.4.2 Korrelate der subjektiven Skalen

Zusammenhang zwischen selbsteingeschätzter kognitiver Funktionsfähigkeit, psychischem Stress und systemischen Therapieebenenwirkungen

Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen erhöhten Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerten und der selbsteingeschätzten kognitiven Funktionsfähigkeit ( $r = -0,751$  bzw.  $r = -0,473$ ,  $p = <0,01$ ). Weiterhin korrelierten im Rahmen der Erkrankung erfahrene symptomatische Leiden wie Fatigue und systemische Therapieebenenwirkungen mit der kognitiven Funktionsfähigkeit. Besonders auffallend ist hierbei der Zusammenhang, wenn man die Werte hinsichtlich der berichteten Fatigue-Symptomatik betrachtet: Eine verringerte Beeinträchtigung durch eine Fatigue-Symptomatik war mit einer Korrelation von nahe +1 stark mit einer als besser empfundenen kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert ( $r = 0,903$ ,  $p = <0,01$ , s. Tab. 11).

Tab. 11: Korrelate kognitiver Funktionen

Subskala	Depression		Ängstlichkeit		Fatigue		System. NW	
	R	p	R	p	r	p	r	p
<b>Kognitive Funktionen</b>	- 0,736	< 0,01	- 0,462	<0,01	0,903	<0,01	- 0,642	<0,01

### Zusammenhänge zwischen systemischen Therapieebenenwirkungen und Lebensqualität

Die Analyse von Korrelationen zwischen berichteten systemischen Therapieebenenwirkungen und der ermittelten Lebensqualität zeigte statistisch signifikante Zusammenhänge (s. Tab. 12). Systemische Therapieebenenwirkungen korrelierten dabei besonders stark negativ mit der symptombezogenen Lebensqualität ( $r = -0,888$ ,  $p = <0,01$ ) und der funktionsbezogenen Lebensqualität ( $r = 0,784$ ,  $p = <0,01$ ). Interessanterweise bestand weiterhin eine positive Korrelation zwischen systemischen Therapieebenenwirkungen und Depressivitätswerten ( $r = 0,626$ ,  $p = <0,01$ ).

Tab. 12: Korrelationen zwischen systemischen Therapieebenenwirkungen und Lebensqualität

Subskala	G-LQ		S-LQ		Depression		Angst	
	r	P	r	p	r	p	r	p
<b>System. Nebenwirkungen</b>	- 0,598	< 0,01	- 0,887	<0,01	0,645	<0,01	0,401	<0,05

### Zusammenhänge zwischen psychischem Stress und Lebensqualität

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen psychischem Stress und Lebensqualität zeigte statistisch hochsignifikante Werte (s. Tab. 13). Der Spearman Korrelationskoeffizient erreichte bei allen untersuchten Variablen ein signifikantes Maß mit einem p-Wert von meist  $<0,01$ . Eine starke negative Korrelation bestand zwischen dem Depressivitätswert und der funktionsbezogenen und symptombezogenen Lebensqualität ( $r = -0,759$

bzw.  $r = -0,723$ ,  $p = <0,01$ ) sowie dem Depressivitätswert und der Skala für Fatigue-Symptomatik ( $r = -0,740$ ,  $p = <0,01$ ).

Tab. 13: Korrelationen zwischen psychischem Stress und Lebensqualität

Skala	G-LQ		F-LQ		S-LQ		Fatigue	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Depression</b>	-0,692	<0,01	-0,762	<0,01	-0,717	<0,01	0,750	<0,01
<b>Angst</b>	-0,556	<0,01	-0,637	<0,01	-0,527	<0,01	0,476	<0,01

### 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur besseren Übersicht erfolgt die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse in der Reihenfolge der eingangs formulierten Hypothesen (s. Kap. 1.5).

Patientinnen unterschieden sich von Kontrollpersonen lediglich in der sportlichen Aktivität und dem BMI-Wert signifikant voneinander. Für diese Unterschiede konnte kein Zusammenhang mit den Testleistungen beobachtet werden. Hinsichtlich der Variablen Bildung, IQ und Alter zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Patientinnen wiesen zum zweiten Messzeitpunkt keine signifikant schlechteren Leistungen in den aufmerksamkeitsbezogenen Tests auf als Kontrollprobandinnen. Lediglich in dem Subtest *Invertierter Go/No Go* des NeuroCogFX-Tests zeigte sich ein statistischer Trend für verlängerte Reaktionszeiten.

Im Vergleich zur ersten Messung zeigten Patientinnen ebenfalls keine signifikant verschlechterten Testleistungen während T2. Beide Gruppen erzielten in Teil B des Trail Making Tests sogar verbesserte Ergebnisse zum zweiten Messzeitpunkt. Die *einfache Reaktionszeit* des NeuroCogFX-Tests war bei beiden Gruppen zum Testzeitpunkt T2 signifikant länger als bei T1. In der explorativen Analyse war allerdings nur die verschlechterte Testleistung der Kontrollgruppe signifikant. Für alle weiteren Untertests des NeuroCogFX-Tests ergaben sich keine signifikant messbaren Unterschiede für Patientinnen. Kontrollprobandinnen zeigten, bis auf die oben genannten Effekte, keine signifikanten Veränderungen von Testleistungen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe berichteten die Patientinnen über einen signifikant höheren psychischen Stress. Zwar gaben die Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höheren psychischen Stress an, allerdings boten nur fünf Patientinnen auffällig erhöhte Angst- und Depressionswerte während T2. Zwischen beiden Messungen ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen der Depressions- oder Angstwerte von Patientinnen. Die Werte für psychischen Stress waren zu beiden Messzeitpunkten erhöht.

Die funktions- und symptombezogene Lebensqualität sowie die globale Lebensqualität der Patientinnen waren signifikant geringer. Werte für Fatigue und systemische Therapieebenenwirkungen waren deutlich erhöht. Bis auf die Skala „systemische Therapieebenenwirkungen“ waren alle Unterschiede zwischen den Gruppen für die Ergebnisse der Fragebögen hochsignifikant. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität in allen untersuchten Funktionen.

Kontrollprobandinnen zeigten wie erwartet ein niedriges Stresslevel ohne wesentliche Veränderungen zwischen beiden Messungen.

Patientinnen berichteten über deutlich eingeschränkte kognitive Funktionen während T2. Im Gegensatz zu den Kontrollprobandinnen schätzten Patientinnen ihre kognitive Leistungsfähigkeit signifikant schlechter ein. Veränderungen der subjektiven Leistungsfähigkeit zwischen beiden Messzeitpunkten zeigten sich bei beiden Gruppen nicht.

Mittels Korrelationsanalysen konnte zwischen den objektiven Testleistungen und Ängstlichkeits- oder Depressivitätswerten kein Zusammenhang festgestellt werden. Es zeigte sich, dass schlechtere Testleistungen nicht signifikant mit erhöhtem psychischem Stress korrelierten. Interessanterweise waren die erhöhten Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte allerdings mit geringeren Werten hinsichtlich der selbsteingeschätzten kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Diese Korrelation war hochsignifikant. Zwischen der subjektiven kognitiven Funktionsfähigkeit und der objektiv getesteten Aufmerksamkeitsfähigkeit bestand kein Zusammenhang.

Weiterhin fand sich keine Korrelation zwischen einer geminderten Lebensqualität oder systemischen Therapieebenenwirkungen und den objektiven aufmerksamkeitsbezogenen Testleistungen.

Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhten systemischen Therapieebenenwirkungen und erhöhten Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerten, des

Weiteren bestand eine negative Korrelation zwischen diesen Werten und der gemessenen Lebensqualität.

## 4. Diskussion

Die Diskussion richtet sich nach der Reihenfolge der formulierten Hypothesen (s. Kap. 1.5) und ist in entsprechende Unterkapitel aufgeteilt. Zunächst soll auf die aufmerksamkeitsbezogenen Testleistungen und daran anschließend auf die Rolle von psychischem Stress eingegangen werden.

### 4.1 Aufmerksamkeitsleistungen nach adjuvanter Krebstherapie

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen einer adjuvanten Krebstherapie auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit von Brustkrebspatientinnen zu untersuchen. Dabei wurden auch krankheitsbezogene Faktoren wie psychischer Stress in Form von Depressivität und Ängstlichkeit sowie Faktoren der Lebensqualität analysiert.

Einige Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, berichten im Rahmen adjuvanter Therapiekonzepte über Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Hypothese, dass Patientinnen nach einer adjuvanten Krebstherapie eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung zeigen, konnte mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Patientinnen zeigten zum zweiten Messzeitpunkt *konstante Testleistungen* in aufmerksamkeitsbezogenen Tests. Auch zwischen der Patientinnen- und Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in den Testleistungen festgestellt werden. Fanden sich schlechtere Testleistungen der Patientinnen, so konnte diese Beobachtung in statistischen Analysen nicht bestätigt werden. Vereinzelt fanden sich allerdings Tendenzen für schlechtere Testleistungen der Patientinnen.

Teilweise konnten zum Messzeitpunkt T2 sogar bessere Ergebnisse als bei T1 erzielt werden. In der explorativen Analyse des Subtests *Einfache Reaktionszeit* hatten dagegen nur Kontrollprobandinnen schlechtere Testleistungen während T2 gezeigt. Zugleich zeigten sich zwischen den *angegebenen systemischen Therapienebenwirkungen* und *objektiven Testleistungen* keine Korrelationen.

Für die Aufmerksamkeitsfähigkeit ergeben sich auf Grundlage dieser Arbeit keine Hinweise auf kognitionsmindernde Effekte einer adjuvanten Krebstherapie. Die vereinzelt besseren Testleistungen während der zweiten Messung können durch einen Lerneffekt

erklärt werden. Dafür spricht auch, dass sich kein Gruppeneffekt für verbesserte Testleistungen zeigte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit anderen Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Jenkins et al.<sup>66</sup> zeigten, dass Brustkrebspatientinnen mit adjuvanter Therapie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen keine oder nur eine geringe Minderung kognitiver Fähigkeiten, insbesondere der Aufmerksamkeitsfähigkeit zeigten. Eine weitere prospektive Studie, die Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten nach adjuvanter Therapie bei Brustkrebspatientinnen in den Bereichen Erinnerungsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit feststellte, zeigte keine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsfähigkeit.<sup>7</sup> Schilder et al.<sup>84</sup> untersuchten die Auswirkungen einer antihormonellen Therapie auf kognitive Funktionen bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen. Nach einjähriger Tamoxifentherapie hatten sich die exekutiven Fähigkeiten, die unter anderem mit dem Trail Making Test Teil B getestet worden waren, bei Mammakarzinom-Patientinnen verschlechtert. Andere kognitive Bereiche wie die Verarbeitungsgeschwindigkeit waren gegenüber gesunden Patientinnen hingegen nicht betroffen. Van Dam et al.<sup>62</sup> hatten in ihrer Studie eine *Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten* von zytostatisch behandelten Patientinnen gegenüber unbehandelten Mammakarzinom-Patientinnen beobachtet. Patientinnen mit einer Hochdosis-Chemotherapie zeigten auch gegenüber Patientinnen mit einer Standarddosis-Chemotherapie häufiger kognitive Beeinträchtigungen. Gleichsam zeigten allerdings auch die Patientinnen in der Hochdosis-Chemotherapie-Gruppe gegenüber den weiteren Gruppen signifikant erhöhte Werte für *Fatigue* und *Depressivität* (s. Kap. 4.3). Die Studie beinhaltete eine umfangreiche Testbatterie zur Messung der Aufmerksamkeitsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der verbalen und visuospatialen Funktion und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Allerdings zeigten therapierte Patientinnen lediglich in drei von elf Subtests signifikant geringere aufmerksamkeitsbezogene Testleistungen als Kontrollprobandinnen.

Demgegenüber stehen Studien, welche zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen. So ist beispielsweise die Arbeit von Shilling et al.<sup>85</sup> zu nennen, in der vor allem für die *Aufmerksamkeit* und *Konzentration* bei Patientinnen mit adjuvanter Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Tamoxifen-Therapie) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und Messzeitpunkten bestanden. Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen von Brustkrebspatientinnen fanden sich in einer weiteren multizentrischen Studie, in der Brustkrebspatientinnen während einer an die Therapie anschließenden

Rehabilitation mit der NeuroCog-Testbatterie hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten untersucht worden waren. Das Studiendesign unterschied sich allerdings von vorigen Arbeiten, da kognitive Testleistungen in einer Rehabilitationsklinik zu lediglich einem Zeitpunkt untersucht und der zeitliche Abstand zur Therapie nicht einheitlich definiert worden war.<sup>72</sup>

Inwieweit sind unterschiedliche Ergebnisse dieser Art vergleichbar und aufgrund methodischer Unterschiede zu interpretieren?

Eine Erklärung für die unbeeinträchtigen kognitiven Fähigkeiten der Brustkrebspatientinnen könnte sein, dass die Sensitivität der neurokognitiven Testbatterie nicht ausreichend war, um bereits leichte kognitive Defizite zu erkennen. Dieses Problem wurde bereits in Übersichtsarbeiten diskutiert.<sup>86,87</sup> Eine Studie von Andreotti et al.<sup>88</sup> untersuchte die Retest-Reliabilität einer gängigen neurokognitiven Testbatterie bei Mammakarzinom-Patientinnen. In dieser Arbeit konnten die Autoren zeigen, dass diese Tests Limitationen in der Detektion leichter kognitiver Defizite aufwiesen, und zwar besonders dann, wenn die kognitiven Fähigkeiten der Frauen zu Beginn gut bis überdurchschnittlich waren. Erschwerend kommt hinzu, dass das Ausmaß an kognitiver Beeinträchtigung abhängig von der Auswahl der jeweilig angewandten statistischen Analyse ist, wie in einer Arbeit von Shilling et al.<sup>59</sup> gezeigt werden konnte, sodass die Frage offen bleibt, wie sensitiv und spezifisch kognitive Beeinträchtigungen messbar sind. Zuletzt sollte in der Interpretation der Ergebnisse auch die Tatsache nicht vernachlässigt werden, dass die kognitiven Fähigkeiten natürlichen Schwankungen unterliegen und von vielerlei Faktoren abhängig sein können. So bestehen beispielsweise ausgeprägte zirkadiane Unterschiede der kognitiven Fähigkeiten.<sup>89</sup> Auch in der vorliegenden Studie hatten Kontrollpersonen während T2 unerwartet eine verlängerte einfache Reaktionszeit im Vergleich zur ersten Messung gezeigt. Dieses Ergebnis widerspricht den Hypothesen dieser Arbeit und könnte durch Schwankungen der geistigen Funktionsfähigkeit erklärt werden, denen zweifellos auch Patientinnen unterliegen. Auch dieser Faktor erschwert die zuverlässige Messung kognitiver Fähigkeiten.

Zu erwähnen ist, dass sich in dieser Arbeit ein statistischer Trend für verlängerte Reaktionszeiten des invertierten Go/No Go-Subtests für Patientinnen gezeigt hatte. In diesem Zusammenhang ist zu diskutieren, ob aufgrund der kleinen Stichprobe die Teststärke der Studie nicht ausreichend gewesen sein könnte, um in einzelnen Tests signifikante

Unterschiede aufzudecken. Hätte sich ein signifikanter Unterschied gezeigt, so würde dieses Ergebnis ähnlich wie die Studie von Van Dam et al.<sup>62</sup> dafür sprechen, dass zwar in einzelnen Tests Unterschiede messbar sein konnten, aber nicht von einer allgemeinen Kognitionsminderung gesprochen werden kann. Diesbezüglich ist ein differenzierter Blick auf die einzelnen Funktionen und deren eventuelle Einschränkungen zwingend notwendig.

Angesichts dieser Ergebnisse ist es nicht möglich, von einem allgemeinen aufmerksamkeitsmindernden Effekt einer Krebstherapie bei Brustkrebspatientinnen zu sprechen. Einerseits lieferte diese Arbeit wenig Hinweise für diese Vermutung, andererseits sprechen die heterogenen Studienergebnisse eher für Multifaktorialität, die es differenziert zu betrachten gilt. Dabei konzentrierten sich die meisten Studien eher auf spezifische Therapieformen wie die Chemotherapie oder die endokrine Therapie, nicht aber wie in der vorliegenden Arbeit auf die allgemeinen Auswirkungen einer adjuvanten Therapie. Häufig wurden so Ergebnisse lediglich auf die jeweilig untersuchte Behandlung zurückgeführt, während andere Faktoren vernachlässigt wurden.

Im folgenden Unterkapitel sollen nun weitere Faktoren wie psychischer Stress und mögliche zugrundeliegende Ursachen beleuchtet werden.

## **4.2 Lebensqualität und psychischer Stress von Brustkrebspatientinnen**

### **Lebensqualität**

Im Folgenden wird auf die Lebensqualität der untersuchten Brustkrebspatientinnen eingegangen. Da die Erfassung der Lebensqualität keine Kernfrage der vorliegenden Arbeit war, sie jedoch einen Einfluss auf die anderen untersuchten Parameter darstellt, wird dieses Thema hier nur knapp thematisiert.

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde hinsichtlich verschiedener Kategorien untersucht. Patientinnen zeigten eine signifikant geringere *globale Lebensqualität* als Kontrollprobandinnen. Diese hatte sich zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht wesentlich verändert. Ähnliches gilt für die *funktionsbezogene* und *symptombezogene Lebensqualität*: Beide waren während der zwei Messzeitpunkte signifikant geringer als die der Kontrollprobandinnen. Dass die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen schlechter ist

als die von gesunden Frauen gleichen Alters, ist nicht sonderlich überraschend. Interessant ist aber, dass sich diese auch nach einer Behandlung nicht wesentlich verbessert hatte. Man könnte davon ausgehen, dass sich zumindest die *symptombezogene Lebensqualität* aufgrund verminderter erkrankungsspezifischer Symptome nach einer erfolgten Therapie verbessert.

Als mögliche Erklärung kann die antihormonelle Therapie in Betracht gezogen werden. Die Mehrheit der Patientinnen erhielt zum Zeitpunkt der Erhebung eine Tamoxifen- oder Aromataseinhibitor-Therapie. Diese sind mit Nebenwirkungen assoziiert, die die Lebensqualität schmälern können.

Weiterhin könnte die psychische Situation der Frauen eine Rolle gespielt haben: Aufgrund höherer Ängstlichkeits- und Depressivitätswerte während des zweiten Messzeitpunkts könnten Frauen ihre funktions- bzw. symptombezogene Lebensqualität schlechter eingeschätzt und körperlichen Symptomen mehr Beachtung geschenkt haben. Die negative Beurteilung des eigenen Selbst und der Umwelt sind häufig Ausdruck einer depressiven Symptomatik (s. Kap. 4.3). Daneben führen erhöhte Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte auch zu einer Minderung der Lebensqualität.

Eine Abnahme der *symptombezogenen Lebensqualität* von Brustkrebspatientinnen fand sich auch in einer Studie von Villar et al.<sup>90</sup>. Vorrangige Gründe waren schlechtere Werte für Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen. Aber auch die *funktionsbezogene Lebensqualität* hatte sich in einigen Teilbereichen nach der Therapie vermindert. In einer Beobachtungsstudie konnte bei Brustkrebsüberlebenden ebenfalls eine signifikant geringere Lebensqualität festgestellt werden. Problematisch waren besonders das Körperbild, die sexuelle Funktion, Schlaflosigkeit und Zukunftssorgen.<sup>91</sup>

Auffallende Ergebnisse dieser Arbeit betrafen auch die Werte für *Fatigue*. Patientinnen zeigten signifikant schlechtere Werte als Kontrollprobandinnen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten anderer Studien, in denen das Fatigue-Syndrom als häufig vorkommende und einschränkende Nebenwirkung einer Mammakarzinom-Erkrankung beschrieben wird (s. Kap. 1.1 und 1.4).<sup>23,92,93</sup>

## Psychischer Stress

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten Patientinnen signifikant höhere Werte für *Ängstlichkeit* und *Depression*. Der Mittelwert für Angst war bei den Patientinnen zum Zeitpunkt T2 gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht, der mittlere Depressionswert war ebenfalls deutlich höher. Diese Ergebnisse belegen, dass psychischer Stress bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Dies konnte durch eine Reihe weiterer Studien bestätigt werden.<sup>94,95</sup>

Die Werte für Angst und Depression waren zu beiden Messzeitpunkten erhöht, es fand sich kein Zeiteffekt für psychischen Stress. Ergebnisse dieser Art sprechen dafür, dass psychischer Stress auch längere Zeit nach einer belastenden Therapie fortbesteht. Vahdaninia et al.<sup>96</sup> zeigten, dass Werte hinsichtlich des psychischen Stresses bei Mammakarzinompatientinnen über die Zeit abnahmen, sie konnten nach einem 18-monatigen Follow-Up aber dennoch bei 38,4 bzw. 22,2 Prozent der Frauen stark erhöhte Ängstlichkeits- und Depressivitätswerte feststellen. Stafford et al.<sup>97</sup> zeigten, dass psychischer Stress zum Zeitpunkt der Diagnose am höchsten war und sich die Werte für Depression und Angst anschließend langsam verbesserten. Nach 24 Wochen blieben sie dann auf einem konstanten Niveau.

Bezüglich der Symptomausprägung von psychischem Stress wiesen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein variables Ergebnis auf. Der mittlere Wert des HADS-D zeigte während der zweiten Messung für beide Skalen kein pathologisches Ergebnis. Für die Angst- und Depressionsskala lag er zwei bzw. vier Punkte unter dem angesetzten Wert, bei dem der Verdacht auf eine Depression bzw. Angststörung gestellt werden kann. Insgesamt boten in der Einzelauswertung fünf Patientinnen und eine Kontrollprobandin auffällige Angstsymptome. Ausgeprägte depressive Symptome waren bei vier Patientinnen nachgewiesen worden. Die Gesamtheit der Patientinnen ließ also signifikant erhöhten psychischen Stress erkennen, dieser lag bei den meisten allerdings in einer moderaten Ausprägung vor.

Karakoyun-Celik et al.<sup>95</sup> stellten eine Depression bei etwa 20 Prozent der Patientinnen fest, die sich in spezifischer Nachsorge befanden, weitere 20 Prozent der Frauen zeigten höhergradige Angstsymptome. Diese Größenordnung lässt sich auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichen. Eine stärkere Ausprägung von psychischem Stress ergab sich hingegen in der Studie von Tsaras et al.<sup>98</sup>, in der 38 Prozent der Mammakarzinom-

Patientinnen als depressiv und 32 Prozent als ängstlich klassifiziert worden waren. Bei lokal fortgeschrittener oder disseminierter Erkrankung konnten sogar bei 84 Prozent der Patientinnen erhöhte Angstwerte festgestellt werden.<sup>99</sup>

Höhere Werte für Angst und Depression waren signifikant mit einer *verminderten Lebensqualität* korreliert. Besonders starke Korrelationen fanden sich zwischen der *funktionsbezogenen* und *symptombezogenen Lebensqualität* und *Depression*. Die Angabe *systemischer Therapienebenwirkungen* korrelierte ebenfalls stark mit den *Depressivitätswerten*; weniger stark, aber dennoch hochsignifikant korrelierten sie mit Werten für *Angst*. Eine hohe Symptomlast und systemische Therapienebenwirkungen können als direkte Folge der Krebserkrankung gesehen werden. Durch die Erkrankung wird also eine Minderung der Lebensqualität hervorgerufen, die psychischen Stress verursacht. Eine Assoziation zwischen hoher Symptomlast mit einer dadurch hervorgerufenen verringerten Aktivität und Depressionen sahen auch Tsaras et al.<sup>98</sup>

Hinsichtlich der Assoziation zwischen der funktionsbezogenen Lebensqualität und psychischem Stress konnten Faller et al.<sup>100</sup> zeigen, dass eher die depressiven und ängstlichen Symptome zu einer verringerten körperlichen Funktionsfähigkeit führten, als dass es umgekehrt der Fall war. Weitere Studien belegen den Zusammenhang zwischen körperlicher Funktionsfähigkeit und psychischem Stress.<sup>95,99,26</sup>

Neben der *funktionsbezogenen Lebensqualität* war auch *Fatigue* besonders stark mit depressiven Symptomen korreliert. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen anderer Studien. *Fatigue* gilt als häufig vorkommendes Symptom einer Krebserkrankung.<sup>93</sup> Vahdaninia et al.<sup>96</sup> sehen *Fatigue* als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression und schlagen vor, betroffenen Frauen Screenings auf Depressionen anzubieten. Ein enger Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren konnte auch durch Zusammenfassung mehrerer Studien in einer Übersichtsarbeit bestätigt werden.<sup>101</sup> Demgegenüber untersuchten Visser und Smets<sup>102</sup> die Relation von depressiven Symptomen und *Fatigue* bei Krebspatientinnen und -patienten unter einer Radiotherapie und stellten fest, dass beide Symptome zwar vorkamen, allerdings kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen ihnen vorlag.

Psychischer Stress war bei Brustkrebspatientinnen mit verschiedenen Faktoren assoziiert. In den Resultaten dieser Arbeit zeigten sich Hinweise auf einen mittleren bis starken Zusammenhang zwischen ängstlichen und depressiven Symptomen und verschiedenen

krankheitsassoziierten Folgen. Die Kausalität des Zusammenhangs dieser Parameter konnte mit der vorliegenden Studie nicht geklärt werden.

### **4.3 Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Aufmerksamkeitsleistungen**

Entsprechend Kapitel 4.1 bleibt eine weitere wesentliche Frage, welche Rolle dem *psychischen Stress* als Korrelat der Testleistungen zugeschrieben werden kann. Die zuvor beschriebene Studie von Van Dam et al.<sup>62</sup> (s. Kap. 4.1) konnte kognitive Einschränkungen bei therapierten Brustkrebspatientinnen belegen, zeigte aber auch, dass psychischer Stress und Fatigue bei Patientinnen mit aggressiverer Erkrankung und folglich auch aggressiverem Therapiekonzept ebenfalls signifikant erhöht waren. Die Frage, inwieweit psychischer Stress und ein symptomatisches Fatigue-Syndrom bei diesen Patientinnen zu veränderten Testleistungen geführt haben könnte, wurde in der Studie nicht geklärt. Es stellt sich somit die Frage, ob stark erhöhter psychischer Stress bei Brustkrebspatientinnen nicht doch zu kognitiven Einschränkungen führen könnte.

In vorliegender Arbeit wurde zur Klärung dieser Frage der Zusammenhang zwischen den *Testleistungen* und den Werten für *psychischen Stress* untersucht. Es fanden sich keine Veränderungen der Werte für *Angst* oder *Depression* zwischen den beiden Messzeitpunkten, psychischer Stress war sowohl vor als auch nach der adjuvanten Krebstherapie konstant erhöht. Während das Level an psychischem Stress konstant blieb, blieben auch die Testleistungen der Patientinnen auf einem annähernd gleichen Niveau. Somit lässt sich nicht feststellen, wie die *aufmerksamkeitsbezogenen Leistungen* der Brustkrebspatientinnen ohne das Vorhandensein von psychischem Stress aufgrund der Erkrankung ausgefallen wären, etwa vor der Krebsdiagnose. Eine noch vor der Diagnose erfolgte neurokognitive Testung hätte diesbezüglich Aufschluss geben können. Dieses Vorgehen scheint aber im Rahmen einer prospektiv geplanten Studie nur schwer durchführbar.

Korrelationsanalysen zeigten dennoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren: Erhöhte Werte für *Depressivität* oder *Ängstlichkeit* korrelierten nicht mit einer verringerten *Testleistung*. Dabei muss Folgendes beachtet werden: Zwar war die psychische Belastung bei den Brustkrebspatientinnen signifikant erhöht, allerdings nicht in einem kritischen Maße. Obwohl einige Patientinnen gegenüber der

Kontrollgruppe deutlich erhöhte Werte für Depressivität und Angst aufwiesen, lagen diese Werte im Mittel noch im Normbereich. Die Großzahl der Patientinnen erhielt keine Chemotherapie und die Erkrankung war gut therapierbar. Studien legen nahe, dass gerade eine zytostatische Therapie und ein hohes Ausmaß *karzinom-bezogener Symptome* einen relevanten Auslöser für deutlich erhöhten *psychischen Stress, Fatigue* und eine *geminderte Lebensqualität* darstellt.<sup>23,24</sup>

Es lässt sich auf Grundlage dieser Arbeit keine Aussage darüber treffen, inwieweit die kognitive Leistungsfähigkeit möglicherweise durch ein höheres Maß an psychischem Stress aufgrund einer beispielsweise besonders schweren oder fortschreitenden Erkrankung mit aggressiverem Therapiekonzept negativ beeinflusst worden wäre. Briest et al.<sup>103</sup> konnten zeigen, dass das Maß an psychischer Belastung zwar nicht mit dem Tumorstadium, aber mit dem Krankheitsprogress zusammenhängt. Dass hoher psychischer Stress langfristig Defizite in neurokognitiven Tests bei Betroffenen verursacht, konnte durch Freire et al. nachgewiesen werden.<sup>104</sup> In der Untersuchung von *chronischem Stress* und seinen Auswirkungen auf *aufmerksamkeitsbezogene Kognitionsleistungen* stellten Liston et al.<sup>37</sup> fest, dass starker psychosozialer Stress bei Probanden und Probandinnen zu einer beeinträchtigten Aufmerksamkeitskontrolle und einer veränderten neuronalen Konnektivität führte, während reduzierter Stress nach einem Monat bei den gleichen Probanden und Probandinnen keine Defizite im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennen lies (vgl. Kap. 1.3). Berman et al.<sup>40</sup> konnten in ihrer Studie zeigen, dass Brustkrebspatientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, insgesamt höhere Werte für psychischen Stress aufwiesen als Brustkrebspatientinnen mit alleiniger Radiotherapie. Allerdings fanden sich bei allen Patientinnen Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Stressrate und einer veränderten Hirnfunktion sowie schlechteren Leistungen in neurokognitiven Tests. Die Autorinnen und Autoren gingen davon aus, dass ein erhöhtes Stresslevel unabhängig von der jeweiligen Therapie mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht. Im Rahmen der Therapie depressiver Patientinnen und Patienten ist diese Erscheinung als sogenannte „Pseudodemenz“ bekannt. Vor allem schwere depressive Störungen können kognitive Defizite verursachen, die sich in ihrer Symptomatik ähnlich wie ein dementielles Syndrom äußern.<sup>105,106</sup> Berichte von Mammakarzinom-Patientinnen bezüglich deren kognitiven Einschränkungen ähneln dieser spezifischen Symptomkonstellation.

Mit der Frage, inwieweit psychischer Stress und kognitive Testleistungen nach einer Chemotherapie miteinander korrelieren, hatte sich auch eine Forschergruppe um Hermelink et al.<sup>8</sup> beschäftigt (s. auch Kap. 1.4). Insgesamt konnte kein wesentliches kognitives Defizit bei Patientinnen nach der Chemotherapie beobachtet werden. Zeigten sich allerdings Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, so waren diese vorrangig mit hohem psychischem Stress korreliert. Auch in der Studie von Ando-Tanabe et al.<sup>5</sup> resultierten in der Untersuchung von psychischem Stress und den kognitiven Fähigkeiten von Brustkrebspatientinnen nach einer zytostatischen Therapie ähnliche Ergebnisse.

Diese Arbeit konnte keinen Einfluss einer adjuvanten Krebstherapie auf die objektiv messbaren Aufmerksamkeitsleistungen von Brustkrebspatientinnen nachweisen. Moderater psychischer Stress bei Mammakarzinom-Patientinnen führte nicht zu Veränderungen der aufmerksamkeitsbezogenen Testleistungen. Eine Beeinträchtigung der Kognition aufgrund von starkem psychischem Stress kann mit den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht widerlegt werden. Vielmehr kann die Vermutung geäußert werden, dass starker psychischer Stress dennoch zu veränderten Kognitionsleistungen führen kann.

#### **4.4 Subjektive Kognitionsminderung**

Zwar konnte eine Verschlechterung der Testleistungen durch eine adjuvante Therapie in der vorliegenden Arbeit nicht belegt werden, dennoch existieren Berichte vieler Mammakarzinom-Patientinnen, welche eine Minderung kognitiver Fähigkeiten beklagen. Studien belegen die hohe Relevanz einer *empfundenen Kognitionsminderung* bei Mammakarzinom-Patientinnen. Diese besteht nicht selten auch noch Jahre nach einer Krebstherapie.<sup>107-109</sup>

Die Untersuchung der subjektiven Einschätzung kognitiver Funktionen ergab, dass sich Mammakarzinom-Patientinnen hinsichtlich der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit signifikant schlechter einschätzten als die gesunde Kontrollgruppe. Interessanterweise korrelierte diese Selbsteinschätzung mit erhöhten Werten für Depression und Angst, nicht aber mit den objektiv gemessenen Testleistungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Einschätzung der Patientinnen hinsichtlich ihrer wahren Testleistungen trügerisch sein könnte. Als beeinflussender Faktor oder Mediator können hierbei die Werte für *psychischen Stress* gesehen werden.

Die Vermutung, dass die *Selbsteinschätzung* hinsichtlich der kognitiven Funktionsfähigkeit durch psychischen Stress wie Depressionen negativ beeinflusst werden könnte, legen auch weitere Studien nahe. Eine Forschergruppe um Huang et al.<sup>109</sup>, die die selbstberichtete Leistungsfähigkeit des prospektiven Gedächtnisses von Brustkrebspatientinnen in Zusammenhang mit einer Chemotherapie und Depressionen untersuchten, zeigte bei depressiven Patientinnen signifikant schlechtere Werte. Auch eine weitere longitudinale Kohortenstudie, in der 147 ältere Probanden und Probandinnen über sechs Jahre hinsichtlich objektiver und subjektiver kognitiver Funktionen untersucht wurden, zeigte einen Zusammenhang zwischen psychischem Stress und der empfundenen kognitiven Beeinträchtigung.<sup>110</sup>

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Annahme, dass psychischer Stress und die subjektive Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten kovariieren. Dieses Phänomen kann auch bei depressiven Patienten und Patientinnen auftreten. So äußert sich eine depressive Symptomatik häufig in der negativen Bewertung der eigenen Fähigkeiten und der wahrgenommenen Überforderung mit äußeren Umweltfaktoren.<sup>111,112</sup> Diese Grundannahmen sind als Teil der sogenannten „kognitiven Triade“ nach A.T. Beck<sup>113</sup> bekannt. Eine groß angelegte französische Studie des „Center for Research in Epidemiology and Population Health“ belegte die starke Assoziation zwischen Depressionen und subjektiven kognitiven Beschwerden.<sup>114</sup>

Dennoch ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die Werte für Depression und Angst bei den meisten Patientinnen dieser Studie nicht hoch genug lagen, um eine depressive Symptomatik zu diagnostizieren. Allerdings konnten auch Assoziationen zwischen subjektiven Beschwerden und *subklinischer* Depression und Angst festgestellt werden.<sup>115</sup> Es lässt sich also festhalten, dass psychischer Stress, zum Beispiel im Rahmen einer depressiven Symptomatik, konsekutiv zu einer schlechteren Einschätzung der eigenen Fähigkeiten führen kann.

In der Erforschung der subjektiven Wahrnehmung von kognitiven Fähigkeiten stellte man weiterhin fest, dass bei Brustkrebspatientinnen eine größere aufgabenbezogene neuronale Konnektivität des Gehirns bestand als bei gesunden Kontrollprobandinnen. Die funktionelle Konnektivität zwischen Hippokampus und Kortexarealen, wie dem Precuneus und dem frontalen Kortex, war mit *subjektiven Beschwerden* über kognitive Fähigkeiten assoziiert. Apple et al.<sup>116</sup> gingen davon aus, dass diese Konnektivität einen Biomarker eines

Kompensationsmechanismus für die im Rahmen der Krebserkrankung erfahrene kognitive Dysfunktion darstellen könnte.

Geht man anhand dieser Annahmen davon aus, dass eine Kompensation der kognitiven Dysfunktion in Form einer stärkeren hippocampalen Konnektivität stattfindet, die sich dann in subjektiven Beschwerden äußert, lassen sich damit auch Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit erklären: Eine geringe kognitive Funktionseinschränkung, die durch *moderaten* psychischen Stress verursacht wird, kann durch strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems kompensiert werden und führt nicht zu einer messbaren Beeinträchtigung der aufmerksamkeitsbezogenen kognitiven Leistungsfähigkeit. Sie äußert sich aber im Rahmen subjektiver Beschwerden der Patientinnen über die eigenen kognitiven Fähigkeiten, die also indirekt durch psychischen Stress ausgelöst werden. Auch in der Studie von Krabbe et al.<sup>55</sup> zeigten die Teilnehmenden bei komplexen Aufgaben unter einer akustischen Ablenkung zwar keine Beeinträchtigung, berichteten aber über eine stärkere geistige Erschöpfung während und nach den Messungen. Die Autoren gingen davon aus, dass die Bearbeitung komplexer Aufgaben (aufgrund der zusätzlichen Ablenkung) unter starkem psychischen Stress größere Anstrengungen verursacht, die sich dann im Rahmen einer verstärkten (geistigen) Fatigue-Symptomatik äußert (s. Kap. 1.3.1). Ein höheres Maß an psychischem Stress könnte möglicherweise dazu führen, dass diese Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, was sich in einer verringerten Kognitionsfähigkeit bemerkbar macht.

Chronischer Stress wie auch Depressionen oder Angst haben erwiesenermaßen Einfluss auf die Morphologie des Hippokampus und des präfrontalen Kortex sowie deren neuronale Verbindungen. Sie können also sowohl als Teil als auch Folge kognitiver Funktionsminderung verstanden werden. Dies könnte ein weiterer Aspekt sein, der die Verbindung zwischen psychischem Stress und subjektiv empfundener Kognitionsminderung erklärt. Um diese Überlegungen zu prüfen, bedarf es allerdings weiterer Studien, da die Datenlage hier zu gering ist, um verlässliche Aussagen treffen zu können.

Dabei kann die Wahrnehmung, dass die Aufmerksamkeits- oder Merkfähigkeit abgenommen hat, dass möglicherweise alltägliche Aufgaben nicht mehr zur vollen Befriedigung ausgeführt werden können und dass sich im Zuge dessen das Selbstbild verändert, selbst zu psychischem Stress führen.<sup>117</sup> Dies macht es besonders schwer, die Ätiopathogenese

der subjektiven Kognitionsminderung eindeutig zu differenzieren und Entstehungsmechanismen nachzuvollziehen.

Ein Zusammenspiel aus mehreren Faktoren, das zu der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung der Kognition und den Klagen der Mammakarzinom-Patientinnen führt, erscheint denkbar: Im Rahmen einer milden depressiven Symptomatik kommt es zu einer Fehlwahrnehmung des eigenen Selbst, strukturelle neuronale Veränderungen werden durch psychischen Stress getriggert und Kompensationsmechanismen, die sich möglicherweise in einer größeren Anstrengung in der Bearbeitung komplexer Aufgaben äußern, bewirken eine subjektiv empfundene Kognitionsminderung. Dabei ist auch die *eigene Wahrnehmung*, als Teil eines Wechselspiels zwischen diesen beiden Faktoren, von Relevanz, da Klagen über die kognitive Leistungsfähigkeit selbst zu psychischem Stress führen können.

Auch erhöhte Werte für *systemische Therapienebenwirkungen* korrelierten mit schlechteren subjektiven kognitiven Funktionen. Insofern kann zumindest ein Einfluss der Krebstherapie aufgrund systemischer Nebenwirkungen auf die subjektiv empfundene Kognitionsfähigkeit vermutet werden. In der Recherche zu dieser Arbeit fanden sich kaum Studien, die diesen Zusammenhang untersucht haben. Dies erscheint zumindest verwunderlich, da große Anstrengungen in der Erforschung von möglichen Therapienebenwirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit aufgebracht wurden, die allgemeinen Therapienebenwirkungen der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit allerdings nicht gegenübergestellt worden waren. Weitere Untersuchungen diesbezüglich erscheinen zur Aufklärung der kognitiven Dysfunktion sinnvoll.

Weiterhin fand sich eine besonders starke Korrelation zwischen *Fatigue* und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit. *Fatigue* war in besonderem Maße mit psychischem Stress assoziiert (s. Kap. 3.5.2). In dieser Arbeit konnte eine fast perfekte Korrelation festgestellt werden. Die deutsche *Fatigue-Gesellschaft* definiert *Fatigue* als „körperlichen, geistigen und seelischen Erschöpfungszustand“.<sup>118</sup> Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich diese Symptomatik, welche geistige und körperliche Funktionen betrifft, in einer subjektiven Kognitionsminderung äußert. Im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung spricht die deutsche *Fatigue-Gesellschaft* sogar von „kognitiver *Fatigue*“. Der Zusammenhang zwischen *Fatigue* und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit konnte in mehreren Studien bestätigt werden.<sup>119,120</sup>

## 4.5 Bewältigungskonzepte

Angesichts der großen Relevanz von berichteten kognitiven Einschränkungen nach einer Krebstherapie erscheint es notwendig, multimodale Therapie- und Unterstützungsprogramme für Betroffene zu etablieren, die in ihrer Konzeption möglichst alle auslösenden Faktoren und darunter besonders den psychischen Stress der Frauen berücksichtigen.

Obwohl in dieser Arbeit keine objektiven Leistungseinschränkungen der Patientinnen messbar waren, so bestand bei den Frauen dennoch eine signifikant erhöhte *subjektive Einschränkung* ihrer kognitiven Funktionsfähigkeit. Dass diese Empfindung mit psychosozialem Stress assoziiert ist, konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Es ist denkbar, dass dieser Umstand zu einer verminderten Bewältigungsfähigkeit der Erkrankung führen könnte. Aus diesem Grund muss auch die *subjektive kognitive Leistungsfähigkeit* in die Therapie- und Rehabilitationskonzepte integriert werden, um einerseits betroffene Patientinnen erkennen und anschließend sukzessiv begleiten und unterstützen zu können. Screeninginstrumente wie z.B. der Fragebogen FACT-COG bieten eine gute Möglichkeit zur Detektion (subjektiver) kognitiver Defizite<sup>121,122</sup> und könnten im Rahmen standardisierter Unterstützungsprogramme flächendeckend Anwendung finden. Dabei erscheint es wünschenswert, Patientinnen auch über die Rehabilitation hinaus im ambulanten Setting zu begleiten, da kognitive Klagen häufig fortbestehen und zu einer Minderung der Lebensqualität führen können.

Hinsichtlich der Therapie der kognitiven Dysfunktion eignet sich ein vielgestaltiges Konzept. Multidimensionale Reha-Programme zeigten signifikante Effekte auf die *Lebensqualität* und *körperliche Funktionen*,<sup>123,124</sup> computerbasierte kognitive Trainingsmaßnahmen, welche zu Hause absolviert werden können, sorgten für nachweislich verbesserte kognitive Fähigkeiten bei Brustkrebspatientinnen.<sup>125</sup> In einer Studie unterzogen sich Brustkrebspatientinnen einer „kognitiven Rehabilitation“, die aus psychoedukativen Elementen und neurokognitiven Tests bestand. Nach Abschluss der Reha bestanden bei den Patientinnen weniger Klagen über die empfundene kognitive Leistungsfähigkeit und gleichzeitig verbesserte Erinnerungsleistungen in neurokognitiven Tests.<sup>126</sup>

Brustkrebspatientinnen, die Techniken der achtsamkeitsbasierten Stressreduktion praktizierten, zeigten signifikant geringere Werte für *Depressivität*, *Fatigue* und *Ängstlichkeit* und verbesserte *kognitive Fähigkeiten*.<sup>127</sup> Außerdem konnte mit dieser Methode eine *veränderte Hirnaktivität* nachgewiesen werden, speziell auch dort, wo

*aufmerksamkeitsbezogene* Prozesse ablaufen.<sup>128</sup> Einen positiven Effekt auf die Reduzierung von psychosozialen Stress konnte neben umfassenden rehabilitativen Konzepten auch die *Verhaltenstherapie* zeigen.<sup>129</sup>

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen (subjektiver) kognitiver Leistungsfähigkeit und psychischem Stress, der in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, wächst die Bedeutung der Strategien zur Stressreduktion in der Begleitung und Nachbehandlung von Mammakarzinom-Patientinnen. Studien können durch Reduktion von psychischem Stress nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch der kognitiven Funktionen nachweisen.

Angesichts der signifikant geringeren Lebensqualität und der deutlich höheren Fatigue-Werte von Brustkrebspatientinnen sollte darauf geachtet werden, Patientinnen im Umgang mit diesen Stressoren zu unterstützen. Eine Metaanalyse von Henneghan<sup>130</sup> konnte die Bedeutung einer verbesserten Lebensqualität und geminderter krankheitsspezifischer Nebenwirkungen im Hinblick auf die Besserung einer kognitiven Dysfunktion herausstellen. Auch in dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität, dem Ausmaß der Fatigue-Symptomatik und der selbst berichteten kognitiven Leistungsfähigkeit gezeigt werden, sodass davon auszugehen ist, dass Verbesserungen in dieser Hinsicht ebenfalls Einfluss auf die subjektive kognitive Leistungsfähigkeit haben können.

## **4.6 Stärken und Limitationen**

Die der Arbeit zugrundeliegende Studie erlaubte aufgrund des prospektiven Designs und der Verwendung einer Kontrollgruppe eine genaue Betrachtung der untersuchten Merkmale. Einige Studien mit ähnlicher Forschungsfrage hatten auf die Verwendung einer gesunden Kontrollgruppe verzichtet,<sup>39,61,131,132,6</sup> in der vorliegenden Studie konnten hingegen Unterschiede zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen unmittelbar untersucht werden.

Auch zur Untersuchung der Prävalenz und Entwicklung von psychischem Stress bei Mammakarzinom-Patientinnen war es von Vorteil, eine gesunde Kontrollgruppe zu wählen. In einigen Studien dienten Brustkrebspatientinnen ohne adjuvante Therapie oder Frauen, bei denen eine benigne Raumforderung diagnostiziert worden war, als

Kontrollgruppe.<sup>7</sup> Es ist anzunehmen, dass in diesen Fällen auch die Kontrollgruppe während des Erhebungszeitraumes psychischen Stress erfahren hatte. Die Frage, welche Rolle psychischer Stress spielt und inwieweit sich Depressivität oder Angst bei Krebspatientinnen auswirken, konnte durch den Vergleich mit gesunden Frauen gut untersucht werden.

Patientinnen und Kontrollprobandinnen unterschieden sich hinsichtlich Alter, IQ und Bildung statistisch nicht signifikant voneinander. Somit war, im Gegensatz zu anderen Arbeiten, in denen entweder der IQ nicht getestet<sup>1,133</sup> oder das Alter der Teilnehmerinnen signifikant unterschiedlich war,<sup>66</sup> eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben. Unterschieden sich Patientinnen und Kontrollpersonen hinsichtlich soziodemographischer Daten, wie dem BMI-Wert oder der sportlichen Aktivität voneinander, wurden diese Unterschiede ebenfalls im Zusammenhang mit den Testergebnissen analysiert.

Die umfangreichen Ausschlusskriterien sorgten dafür, dass die Ergebnisse der neurokognitiven Testungen und Fragebögen nicht durch verschiedene mögliche Faktoren negativ beeinflusst wurden, sie limitierten andererseits aber auch die Größe der Studiengruppe, da viele Patientinnen schon im Vorhinein durch Erfüllen der Ausschlusskriterien ausgeschlossen waren.

Die Messungen erfolgten auf Grundlage valider und reliabler Untersuchungsinstrumente, die eine gute Aussagefähigkeit bezüglich der untersuchten Funktionen boten.

Einen limitierenden Faktor dieser Arbeit stellt die verhältnismäßig geringe Stichprobengröße dar. Vor allem die hohe Drop-out-Rate zwischen T1 und T2 war problematisch, da viele Daten der ersten Messung nicht in die Analyse eingehen konnten. Zur Klärung der aufgestellten Hypothesen konnten lediglich diejenigen Datensätze eingegliedert werden, die zu beiden Messzeitpunkten vollständig erhoben worden waren. Mit einer Stichprobengröße von 20 Patientinnen und 13 Kontrollprobandinnen ist diese Studie im Vergleich zu anderen Arbeiten eher klein. Andere Studien zu diesem Thema untersuchten 16 bis 128 Patientinnen.<sup>5,66</sup>

Durch die kleine Stichprobengröße ergaben sich einige Probleme in der statistischen Auswertung: Eine geringe Stichprobengröße limitiert in statistischen Tests gewissermaßen deren Aussagekraft. Die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese abzulehnen und somit einen statistisch signifikanten Unterschied zu erhalten, wird mit wachsender Stichprobengröße größer, während bei einer kleinen Stichprobe das Gegenteil der Fall ist. Nur relativ starke Effekte erreichen bei kleinen Stichproben ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies

könnte bei Ergebnissen, die zwar einen statistischen Trend, aber keine Signifikanz gezeigt hatten, von Relevanz gewesen sein (vgl. Kap. 3.2.2). Ähnlich verhält es sich mit Korrelationsanalysen. Bei kleinen Stichproben werden erst deutlich höhere Korrelationen statistisch signifikant als bei einer größeren Studienpopulation. Somit können ähnliche Ergebnisse bei einer größeren Gruppe statistisch signifikant sein, während sie es bei einer kleinen Stichprobengröße nicht sind. Weiterhin konnten durch die ohnehin schon kleine Stichprobe keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, weswegen beispielsweise die Auswirkungen verschiedener Therapieverfahren in dieser Arbeit nicht untersucht werden konnten. Hinsichtlich der Untersuchung von Therapieauswirkungen konnten somit nur allgemeine Aussagen bezüglich systemischer Therapieebenenwirkungen auf Grundlage der Subskala des EORTC-QLQ-BR-23 getroffen werden.

Ein aufgrund des Studiendesigns nicht zu beeinflussender, aber dennoch relevanter Faktor ist die unwillkürliche Gestaltung der Patientinnengruppe zum zweiten Messzeitpunkt. Nur die Patientinnen, die sich körperlich und psychisch in der Lage gefühlt hatten und eine ausreichend hohe Motivation aufwiesen, hatten an der zweiten Messung teilgenommen. Dadurch ergibt sich eine methodische Einschränkung, die möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Einige Patientinnen konnten nicht in der Auswertung zum zweiten Messzeitpunkt berücksichtigt werden, da sie erst gar nicht an einer zweiten Messung teilgenommen hatten. Dies könnte besonders für die Auswertung und Einschätzung von psychischem Stress bei Mammakarzinom-Patientinnen relevant gewesen sein.

Hinsichtlich der Messung der subjektiven Einschätzung kognitiver Fähigkeiten mittels Subskala des EORTC-QLQ-C30 könnte die Aussagekraft durch Beantwortung von lediglich zwei Fragen zur kognitiven Funktionsfähigkeit limitiert gewesen sein. Zur genaueren Erfassung hätte, ähnlich anderen Studien,<sup>39,85</sup> ein zusätzlicher Fragebogen eingesetzt werden können.

Dadurch, dass Patientinnen meist nach der Operation auf der Station besucht und für die Teilnahme an der Studie rekrutiert wurden, konnte im Vorhinein kein fester Termin für die Messung vereinbart werden. Somit ergaben sich unterschiedliche Zeitspannen zwischen Operation und Messzeitpunkt, wodurch die Testleistungen beeinflusst worden sein könnten. Studien zeigten einen reversiblen kognitionsmindernden Effekt von chirurgischen Eingriffen und Narkose, der vor allem bei älteren Patienten und Patientinnen ein bedeutender Risikofaktor zu sein scheint.<sup>134-136</sup> In diesem Zusammenhang hätten

ebenfalls die Dauer und das Ausmaß des Eingriffs zur genaueren Evaluation dokumentiert werden müssen. Da die neurokognitiven Testleistungen von Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe allerdings nicht signifikant schlechter waren, konnte der mögliche kognitionsmindernde Effekt des operativen Eingriffs in der Auswertung vernachlässigt werden. Außerdem dürfte dieser mögliche Effekt zum Zeitpunkt der zweiten Messung keine Rolle mehr gespielt haben.

Der Einfluss des Menopausenstatus der Teilnehmerinnen hätte als weitere Variable im Rahmen dieser Studie untersucht werden können. Wissenschaftliche Arbeiten, die den Einfluss des Klimakteriums auf kognitive Prozesse untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass sich sowohl kognitive Fähigkeiten als auch die psychische Stimmung mit Tendenz zu depressiven Symptomen während der Perimenopause verschlechterte.<sup>137-139</sup> Der Einfluss dieses Faktors wäre besonders zur besseren Einschätzung und Vergleichbarkeit kognitiver Fähigkeiten und einer depressiven Symptomatik nützlich gewesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit durch die Verwendung einer gut vergleichbaren Kontrollgruppe und der Verwendung valider Messinstrumente für die Untersuchung eingangs aufgestellter Hypothesen gut geeignet war. Aufgrund methodischer Einschränkungen und der geringen Teilnehmerinnenzahl konnten zur differenzierteren Betrachtung Faktoren, deren Beleuchtung ebenfalls interessant gewesen wäre, hingegen nur eingeschränkt untersucht werden.

## 5. Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte keinen relevanten Einfluss einer adjuvanten Krebstherapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Brustkrebspatientinnen nachweisen. Auch moderater psychischer Stress führte bei den Frauen nicht zu signifikant verringerten Aufmerksamkeitsleistungen. Dennoch kann der negative Einfluss von psychischem Stress, auch aufgrund der Resultate anderer Studien, nicht ausgeschlossen werden. Vielmehr finden sich Hinweise, dass die kognitiven Fähigkeiten gerade durch starken psychischen Stress im Rahmen der Krebserkrankung negativ beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kein Widerspruch. Unter Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit und der Ergebnisse zurückliegender Studien stellt sich somit nicht die Frage, ob psychischer Stress zu relevanten Veränderungen führt, sondern eher *unter welchen Bedingungen und ab welcher Intensität der psychischen Belastung kognitive Defizite messbar werden*. Um diese Frage zu klären, bedarf es weiterer Studien, die ein großes Kollektiv von Brustkrebspatientinnen im Hinblick auf deren Kognition und psychischen Stress untersuchen. Dies sollte auch unabhängig von den Therapieschemata erfolgen, da sich die meisten Studien bis zum jetzigen Zeitpunkt primär auf zytostatisch-therapierte Patientinnen fokussiert haben. Sinnvoll wäre es auch, unterschiedliche Coping-Strategien und psychosoziale Faktoren zu berücksichtigen, um die Folgen von psychischem Stress besser interpretieren und die individuelle Resilienz einschätzen zu können.

Der in dieser Arbeit gemessenen normalen kognitiven Funktionsfähigkeit stehen allerdings Klagen der Patientinnen über die eigene kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber, die mit psychischem Stress wie Ängstlichkeit und Depressionen assoziiert sind. Es ist wichtig, Patientinnen in diesen Klagen ernst zu nehmen und im Rahmen rehabilitativer Konzepte zu unterstützen, da auch die selbst empfundene Kognitionsminderung psychosozialen Stress verursachen kann. Aufgrund der Korrelation von subjektiver Kognitions-minderung mit einer depressiven bzw. ängstlichen Symptomatik können die subjektiven Klagen als Ausdruck der Krankheit gesehen werden, die es zu bewältigen gilt.

Letztlich bleibt festzuhalten, dass sich bis heute noch keine standardisierte Diagnostik und Therapie der kognitiven Dysfunktion etabliert hat. Schematische Konzepte sollten im Rahmen weiterer Studien unter besonderer Betrachtung von psychischem Stress weiter erforscht und erprobt werden, um kognitive und psychosoziale Probleme besser

bewältigen und die Lebensqualität von Mammakarzinom-Patientinnen langfristig optimieren zu können.

## 6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Aufgrund der zu verzeichnenden steigenden Erkrankungs- als auch Überlebensraten werden stetig mehr Frauen mit der Diagnose Brustkrebs und ihren Folgen konfrontiert. Seit den 1990er Jahren wird eine kognitive Dysfunktion von Patientinnen nach Krebstherapie in der Forschung diskutiert, wobei die Hintergründe und Zusammenhänge dieses Phänomens bis heute strittig sind. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit einem Fokus auf Aufmerksamkeitsleistungen vor und nach einer adjuvanten Krebstherapie. In diesem Zusammenhang soll besonders der Einfluss von psychischem Stress auf die Aufmerksamkeit und ferner auch die subjektive kognitive Leistungsfähigkeit von Brustkrebspatientinnen beleuchtet werden.

Dazu wurde die Aufmerksamkeitsfähigkeit von 20 Patientinnen, die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Frankfurt am Main angebunden waren, zu jeweils zwei Messzeitpunkten anhand einer neuropsychologischen Testbatterie (Trail-Making Test, NeuroCogFX) untersucht. Die erste Messung erfolgte vor Therapieeinleitung, eine zweite Messung nach Beendigung einer adjuvanten Krebstherapie. Gleichzeitig wurden Werte zu Depressivität, Angst, krankheitsbezogener Lebensqualität und der kognitiven Funktionsfähigkeit mittels verschiedener Fragebögen (HADS, EORTC-QLQ C30, EORTC-QLQ BR23) erhoben. Eine Kontrollgruppe von gesunden Probandinnen (N=13) wurde nach den gleichen Vorgaben untersucht.

30% der Patientinnen hatten eine kombinierte Chemotherapie erhalten, eine Radiatio war bei 70% und eine antihormonelle Therapie bei 75% erfolgt. Die Testungen der Patientinnen fanden im Mittel 12 (SD 15,4) Tage nach OP statt. Die T2-Messungen erfolgten im Mittel 10,3 (SD: 3,2) Monate nach den T1-Messungen für Patientinnen und 7,3 (SD: 1,8) Monate für Kontrollprobandinnen. Alter, IQ und Bildungsniveau waren zwischen beiden Gruppen gleich, Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der BMI- Werte und der sportlichen Aktivität. Es zeigten sich weder zum ersten noch zum zweiten Messzeitpunkt signifikante Unterschiede der Aufmerksamkeitsleistungen zwischen Patientinnen und der Kontrollgruppe. Unterschiede fanden sich lediglich zwischen beiden Zeitpunkten in der einfachen Reaktionszeit mit schlechteren Testleistungen während T2 sowie im TMT Teil B mit besseren Ergebnissen während T2 für beide Gruppen. Hochsignifikant unterschieden sich dagegen Patientinnen von der Kontrollgruppe mit schlechteren Werten

hinsichtlich Angst und Depression, der Lebensqualität sowie der empfundenen kognitiven Funktionen. Dabei war keine signifikante Veränderung der Werte zwischen T1 und T2 messbar. Eine Korrelation zwischen aufmerksamkeitsbezogenen Testleistungen und psychischem Stress bestand nicht, weiterhin fand sich kein Zusammenhang zwischen subjektiver kognitiver Leistungsfähigkeit und objektiven Testergebnissen. Hochsignifikant korrelierten dagegen schlechtere Werte der subjektiven kognitiven Fähigkeiten mit erhöhten Werten für Angst und Depression.

Auf Grundlage dieser Arbeit lässt sich kein relevanter Einfluss einer adjuvanten Krebstherapie auf die Aufmerksamkeitsleistungen ableiten. Die Ergebnisse belegen aber signifikant erhöhte Werte für Depression und Angst von Brustkrebspatientinnen und den Einfluss von erhöhtem psychischem Stress auf die subjektive kognitive Funktionsfähigkeit. Diesbezüglich sollten zukünftige Behandlungsstrategien auch die subjektive kognitive Funktionsfähigkeit und in diesem Zusammenhang auch die spezifische Therapie von psychischem Stress in den Fokus rücken.

## 7. Summary

Breast cancer is the most common form of cancer in women. Due to the increasing rates of illness and survival, more and more women are being confronted with the diagnosis of breast cancer and its consequences. Cognitive dysfunction of patients after cancer therapy has been discussed in research since the 1990s, whereby the background and context of this phenomenon are still debated. The aim of the present work was to examine cognitive performance based on attention before and after adjuvant cancer therapy. In this context, the influence of psychological distress on attention and also the subjective cognitive performance of breast cancer patients was analysed.

Attention functions were examined in 20 patients, treated at the Gynecology and Obstetrics Clinic of the university hospital Frankfurt am Main, at two time points using a neuropsychological test battery (Trail-Making Test, NeuroCogFX). The first measurement was made prior to the initiation of therapy, a second measurement after adjuvant cancer therapy. At the same time, values of depression, anxiety, disease-related quality of life and cognitive functioning were collected using various questionnaires (HADS, EORTC-QLQ C30, EORTC-QLQ BR23). A control group of healthy volunteers (N = 13) was examined according to the same guidelines.

30 percent of the patients had received combined chemotherapy, radiation had been given in 70 percent and anti-hormonal therapy in 75 percent of patients. Patients were tested on average 12 (SD 15.4) days after surgery. The T2 measurements took place on average 10.3 (SD: 3.2) months after T1 for patients and 7.3 (SD: 1.8) months for control subjects. Age, IQ and level of education did not differ between the two groups; however, there were differences in BMI and physical activity. There were no significant differences in attention between groups and between time points T1 and T2. The only differences were found between the two time points for simple response time with poorer performance at T2 and for TMT Part B with better results at T2 in both groups. In contrast, patients differed clearly from the control group with poorer values concerning anxiety and depression, quality of life and perceived cognitive functions. No significant change over time was observed. There was no correlation between attention-related test performance and psychological distress, and there was no connection between subjective cognitive performance and objective test results. In contrast, poorer values of subjective cognitive abilities correlated with increased values of anxiety and depression.

In conclusion, there was no influence of adjuvant cancer therapy on attentional functions. However, the results showed significantly increased values for depression and anxiety in breast cancer patients and the influence of increased psychological stress on subjective cognitive functioning. In this regard, future treatment strategies should also focus on subjective cognitive functioning and in this context also on the specific treatment of psychological distress.

## 8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Darstellung und Vergleich der Variablen Alter, IQ und BMI.....	28
Tab. 2: Soziodemographische Daten und Vergleich der Stichprobe.....	29
Tab. 3: Ergebnisse des TMT für T1 und T2 .....	31
Tab. 4: Vergleich der TMT-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter .....	34
Tab. 5: Ergebnisse des NeuroCogFX für T1 und T2 (Bearbeitungszeit in ms) .....	35
Tab. 6: Vergleich der TMT-Testleistungen hinsichtlich soziodemographischer Parameter .....	38
Tab. 7: Ergebnisse der subjektiven Belastung während T1 und T2 .....	40
Tab. 8: Ergebnisse des HADS-D während T1 und T2 .....	46
Tab. 9: Auffällige Ergebnisse des HADS-D während T2 .....	46
Tab. 10: Korrelationen zwischen Testleistungen und der subjektiven Belastung.....	50
Tab. 11: Korrelate kognitiver Funktionen .....	51
Tab. 12: Korrelationen zwischen systemischen Therapieebenenwirkungen und Lebensqualität.....	51
Tab. 13: Korrelationen zwischen psychischem Stress und Lebensqualität .....	52

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ergebnisse des TMT Teil A während T1 und T2 (Bearbeitungszeit) .....	32
Abb. 2: Ergebnisse des TMT Teil B während T1 und T2 (Bearbeitungszeit).....	33
Abb. 3: Ergebnisse der einfachen Reaktionszeit während T1 und T2.....	36
Abb. 4: Ergebnisse des Go/No Go-Subtests während T1 und T2 .....	36
Abb. 5: Ergebnisse des invertierten Go/No Go-Tests während T1 und T2.....	37
Abb. 6: Globale Lebensqualität während T1 und T2 .....	38
Abb. 7: Funktionsbezogene Lebensqualität während T1 und T2.....	42
Abb. 8: Symptombezogene Lebensqualität während T1 und T2 .....	42
Abb. 9: Systemische Therapienebenwirkungen während T1 und T2.....	43
Abb. 10: Kognitive Funktionen während T1 und T2 .....	43
Abb. 11: Fatigue während T1 und T2.....	44
Abb. 12: Werte für Angst während T1 und T2.....	47
Abb. 13: Depressivitätswerte während T1 und T2 .....	48

## 10. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: Analysis of Variance)
BMI	Body Mass Index
BZ	Bearbeitungszeit
CF	Cognitive functioning (kognitive Funktionsfähigkeit)
d	Cohen's d (Effektstärkemaß)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
F-LQ	Funktionsbezogene Lebensqualität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G-LQ	Globale Lebensqualität
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HADS- D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)
IQ	Intelligenzquotient
Kap.	Kapitel
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Mittel	Mittelwert
ms	Millisekunden
N	Anzahl
NW	Nebenwirkungen
p	P-Wert
r	Spearman Korrelationskoeffizient
RZ	Reaktionszeit
s	Sekunden
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
S-LQ	Symptombezogene Lebensqualität

Std.	Stunde(n)
T1	erste Messung
T2	zweite Messung
Tab.	Tabelle
TMT	Trail Making Test
QLQ	Quality of Life Questionnaire
vs.	versus

## 11. Literaturverzeichnis

1. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(1):91-100.
2. Henderson FM, Cross AJ, Baraniak AR. 'A new normal with chemobrain': Experiences of the impact of chemotherapy-related cognitive deficits in long-term breast cancer survivors. *Health Psychol Open.* 2019;6(1):2055102919832234.
3. Andreotti C, Root JC, Ahles TA, McEwen BS, Compas BE. Cancer, Coping, and Cognition: A Model for the Role of Stress Reactivity in Cancer-Related Cognitive Decline. *Psychooncology.* 2014;24(6):617-623.
4. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(30):3675-3686.
5. Ando-Tanabe N, Iwamitsu Y, Kuranami M, et al. Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and healthy controls. *Breast Cancer.* 2014;21(4):453-462.
6. 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(11):2499-2507.
7. Hedayati E, Alinaghizadeh H, Schedin A, Nyman H, Albertsson M. Effects of adjuvant treatment on cognitive function in women with early breast cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2012;16(3):315-322.
8. Hermelink K, Bühner M, Sckopke P, et al. Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(10).
9. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB, Zachariae R. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology.* 2009;18(3):248-257.
10. Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex.* 2014;54:33-50.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.* 3rd ed; 2018. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.1/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf). Abgerufen am 05.07.2019.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.* Berlin. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen\\_RKI.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf). Abgerufen am 12.08.2019.

13. Weyerstahl T, Stauber M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
14. *ROTE LISTE 2019: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)*. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH; 2019.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*; 2017.  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf). Abgerufen am 21.08.2019.
16. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nursing*. 1994;17(5):367-378.
17. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1689-1696.
18. Bower JE. Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors: Fatigue, insomnia, depression, and cognitive disturbance. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):768-777.
19. Henry NL. Endocrine therapy toxicity: management options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e25-30.
20. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101-1112.
21. Mehnert A, Lehmann C, Koch U. Erleben der Diagnosemitteilung und psychische Belastung bei Brustkrebspatientinnen. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2008;5(2):101-106.
22. Feiten S, Dünnebacke J, Heymanns J, et al. Breast cancer morbidity: questionnaire survey of patients on the long term effects of disease and adjuvant therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(31-32):537-544.
23. Oh P-J, Cho J-R. Changes in Fatigue, Psychological Distress, and Quality of Life After Chemotherapy in Women with Breast Cancer: A Prospective Study. *Cancer Nursing*. 2018.
24. Sanford SD, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D, Wagner LI. Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(4):721-730.
25. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(1):9-17.
26. Saeedi-Saedi H, Shahidsales S, Koochak-Pour M, Sabahi E, Moridi I. Evaluation of Emotional Distress in Breast Cancer Patients. *Iran J Cancer Prev*. 2015;8(1):36-41.

27. Høyer M, Johansson B, Nordin K, et al. Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. *Acta Oncol.* 2011;50(7):1015-1026.
28. Gallagher J, Parle M, Cairns D. Appraisal and psychological distress six months after diagnosis of breast cancer. *Br J Health Psychol.* 2002;7(Part 3):365-376.
29. Ghanem I, Castelo B, Jimenez-Fonseca P, et al. Coping strategies and depressive symptoms in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2019.
30. Lauzier S, Maunsell E, Levesque P, et al. Psychological distress and physical health in the year after diagnosis of DCIS or invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):685-691.
31. Sackey H, Sandelin K, Frisell J, Wickman M, Brandberg Y. Ductal carcinoma in situ of the breast. Long-term follow-up of health-related quality of life, emotional reactions and body image. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(8):756-762.
32. Liston C, Miller MM, Goldwater DS, et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci.* 2006;26(30):7870-7874.
33. McEwen BS. Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(Suppl 2):17180-17185.
34. Brown VM, Morey RA. Neural Systems for Cognitive and Emotional Processing in Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychol.* 2012;3.
35. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu Rev Med.* 2011;62:431-445.
36. Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, et al. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science.* 2009;325(5940):621-625.
37. Liston C, McEwen BS, Casey BJ. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(3):912-917.
38. Reid-Arndt SA, Cox CR. Stress, coping and cognitive deficits in women after surgery for breast cancer. *J Clin Psychol Med Settings.* 2012;19(2):127-137.
39. Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer.* 2007;109(9):1905-1913.
40. Berman MG, Askren MK, Jung M, et al. Pretreatment worry and neurocognitive responses in women with breast cancer. *Health Psychol.* 2014;33(3):222-231.
41. Wirtz MA, ed. *Dorsch – Lexikon der Psychologie.* 18th ed.: hogrefe; 2017.
42. Karnath H-O, Thier P, eds. *Neuropsychologie.* Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2003. Springer-Lehrbuch.
43. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:25-42.

44. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:73-89.
45. Heidler MD. Aufmerksamkeit und Sprachverarbeitung. *Sprache Stimme Gehör.* 2008;32(02):74-85. <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2008-1077072.pdf>.
46. Pessoa L, Ungerleider LG. Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Prog Brain Res.* 2004;144:171-182. doi:10.1016/S0079-6123(03)14412-3.
47. Büttner G, Schmidt-Atzert L, eds. *Diagnostik von Konzentration und Aufmerksamkeit.* Göttingen: hogrefe; 2004. Tests und Trends; N.F., 3.
48. Vedhara K, Hyde J, Gilchrist ID, Tytherleigh M, Plummer S. Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(6):535-549.
49. Chajut E, Algom D. Selective attention improves under stress: implications for theories of social cognition. *J Pers Soc Psychol.* 2003;85(2):231-248. doi:10.1037/0022-3514.85.2.231.
50. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997;19(4):587-603.
51. Palecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005;89(1-3):125-135.
52. Sévigny M-C, Everett J, Grondin S. Depression, attention, and time estimation. *Brain and Cognition.* 2003;53(2):351-353.
53. Bowie CR, Milanovic M, Tran T. Chapter 4 - Pathophysiology of Cognitive Impairment in Depression. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA, eds. *Neurobiology of depression: Road to novel therapeutics.* London, United Kingdom, San Diego, CA: Academic Press, an imprint of Elsevier; 2019:27-30.
54. Olver JS, Pinney M, Maruff P, Norman TR. Impairments of spatial working memory and attention following acute psychosocial stress. *Stress Health.* 2015;31(2):115-123.
55. Krabbe D, Ellbin S, Nilsson M, Jonsdottir IH, Samuelsson H. Executive function and attention in patients with stress-related exhaustion: perceived fatigue and effect of distraction. *Stress.* 2017;20(4):333-340.
56. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(2):148-158.
57. Bush, Luu, Posner. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* 2000;4(6):215-222.
58. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. PREVALENCE, MECHANISMS, AND MANAGEMENT OF CANCER-RELATED COGNITIVE IMPAIRMENT. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(1):102-113.

59. Shilling V, Jenkins V, Trapala IS. The (mis)classification of chemo-fog--methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(2):125-129.
60. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):113-123.
61. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100(11):2292-2299.
62. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, 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(3):210-218.
63. Cerulla N, Arcusa A, Navarro J-B, et al. Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(1):179-187.
64. Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):185-192.
65. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):485-493.
66. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(6):828-834.
67. Gullett JM, Cohen RA, Yang GS, et al. Relationship of fatigue with cognitive performance in women with early-stage breast cancer over 2 years. *Psychooncology.* 2019;28(5):997-1003.
68. Le Rhun E, Delbeuck X, Lefeuvre-Plesse C, et al. A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(3):569-580.
69. Bakoyiannis I, Tsigka E-A, Perrea D, Pergialiotis V. The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2016;36(2):109-118.
70. Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):299-310.
71. Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer.* 2008;113(9):2431-2439.

72. Rick O, Reuss-Borst M, Dauelsberg T, et al. NeuroCog FX study: A multicenter cohort study on cognitive dysfunction in patients with early breast cancer. *Psychooncology*. 2018;27(8):2016-2022.
73. Lee PE, Tierney MC, Wu W, Pritchard KI, Rochon PA. Endocrine treatment-associated cognitive impairment in breast cancer survivors: evidence from published studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(3):407-420.
74. Lejbak L, Vrbancic M, Crossley M. Endocrine therapy is associated with low performance on some estrogen-sensitive cognitive tasks in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(8):836-846.
75. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-214.
76. Rodewald, Weisbrod, Aschenbrenner. TMT-L Trail Making Test – Langensteinbacher Version. <https://www.schuhfried.at/test/TMT-L>. Abgerufen am 08.07.2019.
77. Rodewald K, Bartolovic M, Debelak R, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Eine Normierungsstudie eines modifizierten Trail Making Tests im deutschsprachigen Raum. <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/1016-264X/a000060>. Updated February 24, 2012. Abgerufen am 8.07.2019.
78. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation 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: 365-376.
79. 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(2):69-77.
80. Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res*. 2011;71(2):74-78.
81. Hermann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. *HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version*. 4. Ausgabe. Bern.
82. Esser P, Hartung TJ, Friedrich M, et al. The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients. *Psychooncology*. 2018;27(6):1509-1516.
83. Vodermaier A, Millman RD. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011;19(12):1899-1908.
84. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1294-1300.

85. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer--preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast*. 2005;14(2):142-150.
86. Ahles TA, Hurria A. New Challenges in Psycho-Oncology Research IV: Cognition and cancer: Conceptual and methodological issues and future directions. *Psychooncology*. 2018;27(1):3-9.
87. Jansen CE, Miaskowski CA, Dodd MJ, Dowling GA. A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34(5):997-1005.
88. Andreotti C, Root JC, Schagen SB, et al. Reliable change in neuropsychological assessment of breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2015;25(1):43-50.
89. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol*. 2007;24(7):755-789.
90. Villar RR, Fernández SP, Garea CC, Pillado MTS, Barreiro VB, Martín CG. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;25.
91. Braña-Marcos B, Carrera-Martínez D, La Villa-Santoveña M de, Vegas-Pardavilla E, Avanzas Fernández S, Gracia Corbato MT. Supervivientes de cáncer de mama: calidad de vida y diagnósticos prevalentes. *Enferm Clin*. 2012;22(2):65-75.
92. Reinertsen KV, Engebraaten O, Loge JH, et al. Fatigue During and After Breast Cancer Therapy-A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):551-560.
93. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*. 2003;98(9):1786-1801.
94. Fafouti M, Paparrigopoulos T, Zervas Y, et al. Depression, anxiety and general psychopathology in breast cancer patients: a cross-sectional control study. *In Vivo*. 2010;24(5):803-810.
95. Karakoyun-Celik O, Gorken I, Sahin S, Orcin E, Alanyali H, Kinay M. Depression and anxiety levels in woman under follow-up for breast cancer: relationship to coping with cancer and quality of life. *Med Oncol*. 2010;27(1):108-113.
96. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(3):355-361.
97. Stafford L, Judd F, Gibson P, Komiti A, Mann GB, Quinn M. Screening for depression and anxiety in women with breast and gynaecologic cancer: course and prevalence of morbidity over 12 months. *Psychooncology*. 2013;22(9):2071-2078.
98. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(6):1661-1669.

99. Valderrama Rios MC, Sánchez Pedraza R. Trastornos de ansiedad y depresión en relación con la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama en estadio localmente avanzado o diseminado. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018;47(4):211-220.
100. Faller H, Strahl A, Richard M, Niehues C, Meng K. Symptoms of depression and anxiety as predictors of physical functioning in breast cancer patients. A prospective study using path analysis. *Acta Oncol.* 2017;56(12):1677-1681.
101. Brown LF, Kroenke K. Cancer-Related Fatigue and Its Associations with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Psychosomatics.* 2009;50(5):440-447.
102. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer.* 1998;6(2):101-108.
103. Briest S, Papsdorf K, Köhler U, Krauß O, Singer S. Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Tumorstadien. *Onkologe.* 2015;21(3):245-249.
104. Freire ACC, Pondé MP, Liu A, Caron J. Anxiety and Depression as Longitudinal Predictors of Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Can J Psychiatry.* 2017;62(5):343-350.
105. Jellinger K, Windisch M. *New Trends in the Diagnosis and Therapy of Non-Alzheimer's Dementia.* Vienna: Springer Wien; 2013. Journal of Neural Transmission. Supplementa Ser; v. 47.
106. Kang H, Zhao F, You L, et al. Pseudo-dementia: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(2):147-154.
107. Myers JS, Wick JA, Klemp J. Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3219-3228.
108. Ribí K, Aldridge J, Phillips K-A, et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(10):1618-1625.
109. Huang Z, Zhao J, Ding K, et al. Depression involved in self-reported prospective memory problems in survivors of breast cancer who have received chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(16):e15301.
110. Geiger PJ, Reed RG, Combs HL, Boggero IA, Segerstrom SC. Longitudinal Associations Among Older Adults' Neurocognitive Performance, Psychological Distress, and Self-Reported Cognitive Function. *Psychol Neurosci.* 2019;12(2):224-235.
111. Farrin L, Hull L, Unwin C, Wykes T, David A. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(1):98-104.
112. Voracek M, Gumhalter P. *Wörterbuch der Psychotherapie.* Zweite, erweiterte Auflage. Dordrecht: Springer; 2000. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=968832>.

113. BECK AT. Thinking and depression. I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry*. 1963;9:324-333.
114. Singh-Manoux A, Dugravot A, Ankri J, et al. Subjective cognitive complaints and mortality: does the type of complaint matter? *J Psychiatr Res*. 2014;48(1):73-78.
115. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*. 2013;127(5):344-350.
116. Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, et al. Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Neuroimage Clin*. 2018;20:110-118.
117. Ah D von, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(2):236-241.
118. Deutsche Fatigue Gesellschaft. Was ist Fatigue? <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/was-ist-fatigue/>. Abgerufen am 16.10.2019.
119. Merriman JD, Sereika SM, Brufsky AM, et al. Trajectories of self-reported cognitive function in postmenopausal women during adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Psychooncology*. 2015;26(1):44-52.
120. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000;5(5):353-360.
121. Lange M, Heutte N, Morel N, Eustache F, Joly F, Giffard B. Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26(3):392-409.
122. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):506-514.
123. Cheng KKF, Lim YTE, Koh ZM, Tam WWS. Home-based multidimensional survivorship programmes for breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD011152.
124. Leclerc A-F, Foidart-Dessalle M, Tomasella M, et al. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(5):633-642.
125. Kesler S, Hosseini SMH, Heckler C, et al. Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy-Treated Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(4):299-306.

126. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psychooncology*. 2015;24(11):1360-1367.
127. Castanhel FD, Liberali R. Mindfulness-Based Stress Reduction on breast cancer symptoms: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(4).
128. Sanger KL, Dorjee D. Mindfulness training for adolescents: A neurodevelopmental perspective on investigating modifications in attention and emotion regulation using event-related brain potentials. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2015;15(3):696-711.
129. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology*. 2011;20(2):115-126.
130. Henneghan A. Modifiable factors and cognitive dysfunction in breast cancer survivors: a mixed-method systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):481-497.
131. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15(5):422-430.
132. Stewart A, Collins B, Mackenzie J, Tomiak E, Verma S, Bielajew C. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psychooncology*. 2008;17(2):122-130.
133. Fan HGM, Houédé-Tchen N, Yi Q-L, 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(31):8025-8032.
134. Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, et al. Postoperative Structural Brain Changes and Cognitive Dysfunction in Patients with Breast Cancer. *PLoS One*. 2015;10(11).
135. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-125.
136. Chi Y-L, Li Z-S, Lin C-S, Wang Q, Zhou Y-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1346-1354.
137. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;0:90-98.
138. Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*. 2013;20(5):511-517.
139. Kruijff M de, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:174-180.

## 12. Anhang

### 12.1 EORTC-QLQ-C30

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

---

	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihrem Hobby oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4



## 12.2 EORTC-QLQ-BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

---

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheitszustands besorgt?	1	2	3	4

<b>Während der letzten <u>vier</u> Wochen:</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex?	1	2	3	4

<b>Während der letzten Woche:</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48. War ihr Arm oder ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene, schuppige Haut)?	1	2	3	4

## 12.3 Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS-D (Deutsche Version)

Beantworten Sie bitte einige Fragen zu Ihrem allgemeinen und seelischen Befinden. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

### **Ich fühle mich angespannt oder gereizt**

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

### **Ich kann mich heute noch so freuen früher**

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

### **Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte**

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

### **Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen**

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

### **Ich fühle mich in meinen Aktivität gebremst**

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

### **Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend**

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

### **Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren**

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

### **Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein**

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

**Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf**

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

**Ich fühle mich glücklich**

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

**Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen**

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

**Ich blicke mit Freude in die Zukunft**

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

**Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand**

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

**Ich kann mich an einem guten Buch oder einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen**

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

## 12.4 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Die Aufmerksamkeitsleistungen von Mammakarzinom-Patientinnen nach adjuvanter Krebstherapie und die Rolle von psychischem Stress**

in dem Institut für Medizinische Psychologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jochen Kaiser ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Kaiser J, Dietrich J, Amiri M, Rüscher I, Akbaba H, Hantke N, Fliessbach K, Senf B, Solbach C, Bledowski C Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset. Front Psychol. 2019;10.

Berlin, 18.07.2020

---

(Unterschrift)