

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

**Einfluss einer Brustkrebsdiagnose auf kognitive Funktionen am Beispiel
von Aufmerksamkeit und Konzentration**

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

vorgelegt von
Isa Rüschel

aus Neuss

Frankfurt am Main, 2019

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Jochen Kaiser
Korreferent/in:	Prof. Dr. Christine Solbach
Tag der mündlichen Prüfung:	19.05.2020

Für meine Eltern und Großeltern.

2.3.5.2	HADS - Erfassung von Angststörungen und Depression.....	36
2.4	Datenauswertung.....	37
2.4.1	Demographische Kennwerte und Intelligenz.....	37
2.4.2	Subjektives Befinden: Lebensqualität, Angst und Depression.....	37
2.4.3	Auswertung der Leistungstests.....	38
3.	Ergebnisse.....	39
3.2	Demographische Kennwerte und Intelligenz.....	39
3.3	Subjektives Befinden: Lebensqualität, Angst und Depression.....	40
3.4	Aufmerksamkeit.....	42
3.4.1	Trail-Making-Test.....	42
3.4.2	NeuroCog FX.....	43
3.4.2.1	Gruppenunterschiede.....	43
3.4.2.2	Korrelationen zwischen NeuroCog FX und Stressmaßen.....	44
3.4.2.3	Gruppenunterschiede bei der sportlichen Betätigung.....	49
4.	Diskussion.....	50
4.2	Aufmerksamkeitsleistungen.....	50
4.3	Subjektive Leistungsfähigkeit und Stressmaße.....	51
4.4	Beziehung zwischen Aufmerksamkeitsleistungen und psychischer Belastung.....	53
4.5	Grenzen der Studie.....	54
4.6	Ausblick.....	56
4.7	Offene Fragen.....	58
4.8	Fazit.....	59
5.	Zusammenfassung.....	60
6.	Summary.....	62
7.	Literaturverzeichnis.....	64
8.	Anhang.....	70
9.	Lebenslauf.....	77
10.	Danksagung.....	78
11.	Schriftliche Erklärung.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Streudiagramme der einfachen Reaktionszeit (NeuroCog FX) mit der Unterskala Kognitive Funktionen (EORTC-QLQ C30) und dem Mittelwert der Funktionalen Skalen (EORTC-QLQ C30) in der Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 2 Streudiagramme der einfachen Reaktionszeit (NeuroCog FX) mit dem Mittelwert der Symptomskalen (EORTC-QLQ C30) und Angst (HADS) in der Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 3 Streudiagramm der Reaktionszeit im Go-No-Go-Test (NeuroCog FX) mit der Unterskala "Kognitive Funktionen" (EORTC-QLQ C30) in der Kontrollgruppe.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische Kennwerte und Intelligenz	40
Tabelle 2 Selbsteinschätzung von Lebensqualität, Angst und Depression	42
Tabelle 3 Korrelation der subjektiv eingeschätzten kognitiven Funktionen mit den Angst- und Depressionswerten.....	42
Tabelle 4 Gruppenvergleich Trail-Making-Test.....	43
Tabelle 5 Gruppenvergleich NeuroCogFX.....	44
Tabelle 6 Korrelationen von NeuroCog FX und Stressmaßen	46
Tabelle 7 Korrelationen für "Einfache Reaktionszeit" der gesunden Probandinnen (NeuroCog FX) mit den Stressmaßen ohne Ausreißer	48

1. Einleitung

1.1 Motivation und Übersicht

Menschen, die mit schweren Erkrankungen kämpfen müssen, erleben in ihrem Leben auf vielen unterschiedlichen Ebenen Einschnitte. Nicht nur die körperlichen Kräfte sind angegriffen. Je nach Erkrankungsbild sind es auch Auswirkungen auf Seele und Geist, die den Alltag der Patienten bestimmen. Auf der einen Seite stehen durch die Diagnose hervorgerufene existentielle Fragen nach der eigenen Überlebenswahrscheinlichkeit und den bisherigen Lebensentwürfen, die plötzlich in Frage gestellt werden. Auf der anderen Seite gibt es die nach aktuellsten Standards empfohlenen Therapien, die den Patienten zwar das bestmögliche physische Outcome ermöglichen, aber nicht selten durch schwere Nebenwirkungen oder belastende Erlebnisse in der Anwendung auf ihre eigene Weise das Leben der Betroffenen für immer prägen.

Patientinnen, die beispielsweise an einer Brustkrebserkrankung leiden, berichten rund um die Diagnose und Therapie häufig von Problemen bei alltäglichen kognitiven Aufgaben - besonders betroffen: Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis.

Wo genau die kausalen Zusammenhänge zwischen diesen Symptomen und der Erkrankung mit all ihren belastenden Auswirkungen liegen, ist trotz erster Studien in diesem Bereich noch weitestgehend ungeklärt.

In der vorliegenden Arbeit findet sich eine Übersicht über die Grundlagen der Aufmerksamkeit, mögliche Störungen und schließlich über die aktuelle Studienlage zu kognitiven Leistungen bei Krebspatienten.

Anhand von neuropsychologischen Tests wurden Patientinnen, die kürzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten hatten, mit gesunden Frauen in den Bereichen Aufmerksamkeit und Konzentration verglichen. Ergänzend wurde die subjektive Wahrnehmung zur Lebensqualität und zu verschiedenen Stressmaßen untersucht. Die Ergebnisse dazu werden in späteren Kapiteln vorgestellt und in Zusammenhang mit der aktuellen Literatur zu diesen Themen gesetzt.

1.2 Aufmerksamkeit

„[O]hne Aufmerksamkeit ist kontrolliertes Handeln, Lernen oder auch nur die ‚Brücke‘ zwischen Wahrnehmung und Gedächtnis, oder Wahrnehmung und Bewusstsein nicht möglich.“ So beschreiben Wentura und Frings^{1(p84)} die außerordentliche Wichtigkeit der Aufmerksamkeit. Auch Rösler^{2(p84)} findet deutliche Worte, um zu zeigen, warum ein Leben ohne Aufmerksamkeit kaum denkbar ist: „Aufmerksamkeit ist ein zentrales Konstrukt der Psychologie. Jegliche psychische Aktivität ist daran gekoppelt: die Wahrnehmung ebenso wie alle vermittelnden kognitiven Leistungen, z. B. Suche im Gedächtnis, Rechnen, Problemlösen, Lernen und Sprachverstehen. Gleiches gilt für die Ausgangsseite des Systems, Sprachproduktion und alle motorischen Handlungen, denn die Steuerung und die Ausführung von Bewegungen erfordern ebenfalls eine Auswahl und Selektion des geeigneten Programms und der dafür erforderlichen Muskeln.“

Stellt man sich nun vor, dass die Aufmerksamkeit, zum Beispiel durch eine Krankheit, Therapie oder allein durch eine einschneidende Diagnose und die daraus resultierende psychische Belastung nennenswert beeinträchtigt wird, wird klar, warum es sich lohnt, in diesem Gebiet zu forschen. Genau dies will die vorliegende Arbeit tun. In diesem Kapitel soll ein erster Überblick sowohl über die psychologischen als auch die biologischen Grundlagen von Aufmerksamkeit gegeben werden. Zudem werden verschiedene Krankheitsbilder, die die Aufmerksamkeit stören, behandelt.

1.2.1 Psychologische Grundlagen der Aufmerksamkeit

Über die letzten Jahrzehnte haben sich verschiedene Herangehensweisen an das Konstrukt der Aufmerksamkeit aus psychologischer Sicht entwickelt. Dabei wurde sie nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt und untersucht. In den letzten 20 Jahren hat sich der funktionelle Zugang zur Aufmerksamkeit durchgesetzt. Dieser postuliert drei Hauptfunktionen der Aufmerksamkeit: *Planen/Kontrollieren* beschreibt, dass für eine kontrollierte Handlung Aufmerksamkeit notwendig ist, um diese vorzubereiten und auszuführen, gerade auch, wenn man zwei Handlungen gleichzeitig ausführt. Die Funktion *Überwachen* meint, dass die Umwelt ständig beobachtet wird. Änderungen in der Umwelt bekommen unsere Aufmerksamkeit und werden so erkannt. Unter *Selektieren* versteht man die Selektion von für das aktuelle Handlungsziel relevanten Informationen aus einer Informationsflut. Während realer Interaktionen mit der Umwelt werden

üblicherweise alle drei Funktionen benötigt, allerdings in unterschiedlichem Maße. Je mehr eine der drei Funktionen fokussiert wird (zum Beispiel Selegieren), desto weniger Ressourcen bleiben für die anderen beiden (in diesem Fall Planen/Kontrollieren und Überwachen). In Experimentalanordnungen können die einzelnen Funktionen auch voneinander getrennt beobachtet und untersucht werden.^{1(pp84-85)}

Diese Einteilung in die Funktionsebenen kann auch als Basis für eine andere Form der Untergliederung der Aufmerksamkeit dienen. Aufmerksamkeitsprozesse können demnach auch in endogene (willentliche) und exogene (reizgesteuerte) Prozesse eingeteilt werden. Das Planen/Kontrollieren von Handlungen und Selegieren von Informationen gehören dabei zur willentlichen Aufmerksamkeitssteuerung, Überwachen hingegen vor allem zur reizgesteuerten. Hierzu entwickelte Posner 1980 das heute in der Aufmerksamkeitsforschung weit verbreitete Cueing-Paradigma.³ Bei seinen Versuchen sollten Probanden, so schnell wie möglich auf einen kurz aufleuchtenden Punkt als Zielreiz per Tastendruck reagieren. Jedes Mal sollten sie zuvor ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms mit ihrem Blick fixieren, das in jedem Durchgang erschien. Nun wurde das Fixationskreuz durch einen Pfeil, der als Hinweisreiz ("cue") fungiert, für eine kurze Zeitspanne, beispielsweise 50 ms, ersetzt. Dieser Pfeil zeigte entweder nach links oder nach rechts. Nach zum Beispiel weiteren 250 ms erschien dann links oder rechts im Bild der Zielreiz. Die Probanden zeigten hierbei eine kürzere Reaktionszeit, wenn der Zielreiz auf der Seite erschien, auf die vorher der Pfeil gezeigt hat. Dieser Effekt trat allerdings nur ein, wenn die Hinweisreize informativ waren, also in den meisten Fällen auf die Seite gezeigt haben, auf der dann der Zielreiz tatsächlich erschienen ist. Waren diese nur zu 50% informativ, also zufällig auf die beiden Seiten verteilt, gab es diese Verkürzung der Reaktionszeit nicht. Der Proband lernte sozusagen, dass ihn der Pfeil in den meisten Fällen gut auf den Zielreiz vorbereitet, wenn er seine Aufmerksamkeit willentlich auf die Seite lenkte, die durch den Pfeil markiert wurde.

In einer anderen Variante der Versuchsanordnung blieb das Fixationskreuz während der ganzen Aufgabe sichtbar. Zufällig links oder rechts davon erschien dann sehr kurz (zum Beispiel für 50 ms) ein kleines Quadrat. Kurze Zeit später (beispielsweise 100 ms) leuchtete der Zielreiz links oder rechts auf, wobei die Seite ebenfalls zufällig ausgewählt wurde. Man beobachtete, dass die Reaktionszeit sich verkürzte, wenn der

Hinweis oder cue, in diesem Fall das Quadrat, am selben Ort wie der eigentliche Zielreiz auftrat. In diesen Fällen war der cue valide. Für den Probanden ergab sich keinerlei Vorteil, seine Aufmerksamkeit willentlich nach links oder rechts zu lenken, da der Zielreiz zufällig auf einer bestimmten Seite erschien. Daraus lässt sich schließen, dass die Aufmerksamkeit unwillkürlich durch den Hinweisreiz auf die entsprechende Seite gelenkt wird.

Dieser Effekt ist nur bei sehr kurzen Zeiträumen zwischen cue und Zielreiz zu beobachten, wohingegen der willentliche Effekt durch die oben beschriebenen Pfeile etwas länger dauert. Man kann nun zwischen zentralen (Pfeile) und peripheren (aufleuchtende Quadrate) cues unterscheiden. Daraufhin postulierte Posner die Unterscheidung zweier Aufmerksamkeitssysteme: die endogene (willentliche) und die exogene (unwillkürliche) Aufmerksamkeitssteuerung.^{1(pp86-88)}

Diese Unterteilung hat Ähnlichkeit mit dem Konzept der kontrollierten und automatischen Verarbeitung. Die automatische Verarbeitung läuft ohne kognitiven Aufwand oder Beanspruchung von Aufmerksamkeitsressourcen ab. Hierbei können Handlungen auch ihren Modus ändern. Lernt man zum Beispiel eine neue Bewegung in einer Sportart, läuft diese zunächst kontrolliert ab, bis man sie beherrscht, und wird dann zu einer nahezu automatischen Bewegung. Dadurch werden mehr Aufmerksamkeitsressourcen für andere Aspekte des Spiels verfügbar, wie die Umsetzung einer bestimmten Spieltaktik.^{1(p86)}

Die oben genannten Formen der Unterteilung richten sich vor allem nach dem Nutzen der einzelnen Aufmerksamkeitsaspekte. Eine andere Methode ist die Einteilung danach, worauf sich die Aufmerksamkeit richtet. Man unterscheidet zwischen räumlicher, objekt-basierter, merkmals-basierter Aufmerksamkeit und zeitlichen Aspekten von Aufmerksamkeit. Räumliche Aufmerksamkeit meint die Fokussierung auf einen bestimmten räumlichen Bereich, z.B. das Gesichtsfeld. Die objekt-basierte Aufmerksamkeit richtet sich auf ein konkretes Objekt, unabhängig davon, ob seine Position im Raum sich ändert oder nicht. Bei der merkmals-basierten Aufmerksamkeit steht ein bestimmtes Merkmal eines Objektes im Vordergrund. Ein Beispiel der zeitlichen Aufmerksamkeit ist das Erkennen eines bestimmten Reizes in einer schnellen Abfolge von Reizen. Diese Unterteilung gilt unabhängig von den Aufmerksamkeitsfunktionen, die oben bereits beschrieben wurden.^{1(p88)}

Duncan⁴ verglich zu diesem Thema die Leistung von räumlicher und objekt-basierter Aufmerksamkeit miteinander. In Experimenten zeigte er, dass zwei Teile desselben Objektes leichter miteinander verglichen werden können, wenn sie auf demselben Objekt liegen, als wenn sie auf zwei unterschiedlichen Objekten liegen. Daraus lässt sich schließen, dass Aufmerksamkeit nicht nur auf räumliche Positionen, sondern auf Objekte gerichtet ist. Beim Vergleich zweier Reizelemente auf zwei unterschiedlichen Objekten muss zwischen den beiden Objekten gewechselt werden, was den Vergleichsprozess erschwert und dadurch zu einer Verlangsamung der Reaktion führt. Der Reaktionsvorteil, der sich aus der Anordnung der Elemente auf demselben Objekt ergibt, wird als *same-object-advantage* bezeichnet. Dieser bleibt erhalten, wenn die Objekte, die der Proband vergleichen soll, auf den zwei unterschiedlichen Objekten näher zusammen liegen als auf dem einzelnen Objekt.^{1(p89)}

Diese Ergebnisse bestätigte auch eine Imaging-Studie von Peters et al.^{5(p3367)} Sie zeigt zudem, dass der Vorteil bei Zielreizen auf demselben Objekt nicht nur für die Wahrnehmung, sondern auch für das Arbeitsgedächtnis gilt. Das bedeutet, dass der Reaktionsvorteil auch bestehen bleibt, wenn die Objekte nicht mehr zu sehen sind, sondern im Arbeitsgedächtnis gespeichert wurden. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigte sich außerdem eine geringere Erhöhung der Aktivität im posterioren parietalen Kortex beim Vergleich von Reizen auf demselben Objekt als auf verschiedenen Objekten. Dieser Bereich des Gehirns ist unter anderem für Bottom-up- und Top-down-Integration von räumlichen Informationen verantwortlich.

Um zu überleben, muss in einer Flut von Reizen zwischen relevanten und irrelevanten Informationen unterschieden werden und im besten Falle sollten nur die relevanten Informationen verarbeitet werden. Mindestens aber sollte die Wahrnehmung der irrelevanten Informationen die Aufmerksamkeit für und damit die Verarbeitung der relevanten Reize nicht beeinträchtigen. So stellt sich die Frage, ob und wie Veränderungen von irrelevanten Merkmalen die Reaktion auf relevante Merkmale beeinflussen oder welche Bedingungen vorliegen müssen, damit eine solche Beeinflussung stattfindet. Folk und Kollegen entwickelten hierzu verschiedene Varianten des oben erwähnten Cueing-Paradigmas.^{6,7} Sie zeigten, dass einzelne Merkmale nur Aufmerksamkeit auf sich ziehen, wenn sie zu den Merkmalen gehören, die zur Definition des Ziels des

Probanden zählen. Die Autoren nannten diesen Effekt *attentional control setting*, was einer Einstellung der Aufmerksamkeit entspricht. Soll der Proband beispielsweise nach einem roten T suchen, gehören die Farbe Rot, der Buchstabe T, horizontale und vertikale Linien, die das T ergeben zum *attentional control setting* der Versuchsperson.^{1(p97)} Die hier genannten Beispiele sollen einen Überblick über häufig verwendete Paradigmen zur Beschreibung von Aufmerksamkeitsfunktionen geben und zeigen, wie umfassend diese sind. Zu den psychologischen Theorien kommen allerdings noch biologische Konzepte hinzu, mit denen Vorgänge beschrieben werden, die im Gehirn die organischen Voraussetzungen für unsere Aufmerksamkeitsleistungen bilden.

1.2.2 Biologische Grundlagen der Aufmerksamkeit

Aus dem Verhalten eines Organismus kann man schließen, auf welche Objekte, Merkmale oder Raumbereiche Aufmerksamkeit gerichtet ist oder ob sie sich von einem Inhalt auf einen anderen verschiebt. So kann man schnellere oder langsamere und fehlerhafte Verarbeitung bei der Bewältigung von bestimmten Aufgaben beobachten. Dabei werden entweder Informationen bevorzugt, also selektiert bearbeitet, oder ausgeblendet. Um zu erfahren, was im Nervensystem mit den relevanten und irrelevanten Informationen passiert, muss man nun biologische Korrelate der selektiven Verarbeitung finden, da man es aus dem Verhalten nur indirekt ableiten kann.^{2(pp85-86)}

Steven Hillyard und Kollegen⁸ zeigten zu Beginn der 1970er Jahre als Erste biologische Korrelate von Aufmerksamkeitseffekten im menschlichen Nervensystem. Dazu konstruierten sie Versuchsbedingungen, die an die berühmte Cocktailpartysituation erinnern. In dieser muss man selektiv die Signale einer bestimmten akustischen Quelle (ein oder zwei bestimmte Gesprächspartner) verarbeiten und währenddessen alle übrigen akustischen Informationen (Stimmengewirr um einen herum) ausblenden. In Hillyards Experiment hören die Probanden über Kopfhörer auf dem linken und rechten Ohr schnelle Abfolgen von Tönen, die zeitlich so auftreten, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur ein Ton entweder von rechts oder von links zu hören ist. Die Probanden haben subjektiv aber den Eindruck, dass es zwei kontinuierliche Schallsequenzen sind, die aus unterschiedlichen Richtungen kommen. Dabei sollen die Probanden unter diesen sogenannten Standardreizen nur auf bestimmte Zielreize reagieren, die seltener dargeboten werden. Ein Zielreiz ist ein Ton, der sich in Frequenz, Intensität

(Lautstärke) oder Dauer von den anderen unterscheidet. Die Probanden sollen nun nur auf die Töne auf einem Ohr achten und auf den Zielreizton auf diesem Ohr mit einem Tastendruck reagieren. Probanden geben nach dem Versuch an, dass sie sich zur Bewältigung der Aufgabe ganz auf die Signale des relevanten Ohres konzentrieren müssen und die Töne auf dem anderen Ohr kaum wahrnehmen.

Mithilfe einer Elektrode, die in der Kopfmittle des Probanden hirnelektrische Signale getrennt für die Standardreize des relevanten und des irrelevanten Ohres aufzeichnet, kann man sehen, dass die Amplitude der hirnelektrischen Signale abhängig von der Aufmerksamkeitsausrichtung variiert, obwohl ihre physikalischen Eigenschaften dieselben sind. Die Amplitude der sogenannten N1-Komponente der evozierten Potentiale für einen Reiz ist größer, wenn er beachtet wird als wenn er als irrelevant eingestuft wird. Somit zeigt die Änderung der Amplitude Unterschiede in der Aufmerksamkeitszuwendung an. Die Gipfellatenz der N1-Komponente liegt bei 100ms, also sehr früh im Verarbeitungsprozess und wird im primären auditorischen Kortex (Heschl'sche Querwindung) erzeugt. Es läuft hier eine Filterung der Repräsentationen in den primären bzw. sekundären Projektionsfeldern ab. Die Probanden reagieren auf die Standardreize nicht explizit und doch kann man die unterschiedlich starke Fokussierung der Aufmerksamkeit durch die biologischen Signale direkt beobachten, ohne, dass die Probanden sich dazu äußern müssen.^{2(pp86-87)}

Eine besonders wichtige Funktion der Aufmerksamkeit ist das Selektieren von wichtigen Informationen und das Ausblenden unwichtiger Reize. Ergebnisse von Verhaltensexperimenten legen nahe, dass bei der Selektion von Informationen auf der psychologischen Repräsentationsebene sowohl eine Verstärkung relevanter als auch eine Abschwächung irrelevanter Informationen stattfindet. Auch die Auswertung physiologischer Maße, wie beispielsweise der Aktionspotentialrate von Neuronen, bestätigen diese Vermutungen.

Selektive Verstärkung und Abschwächung innerhalb eines Neuronenverbandes sind bekannt von der Kontrastverstärkung in der Netzhaut des Auges. Diese Effekte der interaktiven Inhibition und Verstärkung können aber auch in größeren neuronalen Zellverbänden umgesetzt werden. So ist eine gegenseitige Beeinflussung von Systemen, die bestimmte Merkmale selektieren, als Ganzes möglich. Diese können dann zum

Beispiel für Bewegung oder Farbe stärker aktiviert werden als für andere Systeme. Bei der Messung der neuronalen Aktivität von Zellverbänden im Hirn fällt auf, dass Bereiche je nach Aufmerksamkeitsmanipulation unterschiedlich, also stärker oder schwächer aktiviert werden. Es gibt aber auch Hirnareale, die bei der Bearbeitung von Aufgaben immer aktiv sind, unabhängig von der Art oder Modalität der Aufgabe. Diese Hirnzentren verteilen sozusagen die Aufmerksamkeit in verschiedene Bereiche des Gehirns. Die Selektion wichtiger Informationen ist die Voraussetzung für die Ausrichtung unserer Aufmerksamkeit auf die Reize, die uns gerade interessieren. Die Ausrichtung der Aufmerksamkeit ergibt sich physiologisch gesehen aus einer selektiven Veränderung des Signal-Rausch-Abstandes der entsprechenden Nervenzellen. Die wechselseitige Hemmung und Erregung von Signalfiltern verstärkt relevante und hemmt irrelevante neuronale Reizspuren. Dies geschieht in den sensorischen Projektionsfeldern und den nachgeordneten Arealen. Dort präsentieren neuronale Netzwerke gestalt-hafte Wahrnehmungen und Gedächtnisinhalte. Es gibt dabei sowohl direkte Interaktionen zwischen benachbarten Filtern als auch über zentrale Strukturen, zum Beispiel die frontalen Augenfelder, die Colliculi superiores oder Bereiche des Parietalkortex, in denen eine Balance zwischen relativer Aktivierung und Inhibition der Filter gefunden wurde.^{2(p84)}

Was im Körper geschieht, wenn wir unsere Aufmerksamkeit auf etwas richten, reicht allerdings wesentlich weiter als das, was im Gehirn abläuft. Evolutionsbedingt mussten Beutefang, Paarung, Kampf und Flucht gut vorbereitet werden, um das Überleben zu garantieren. Die Verschiebung von Aufmerksamkeit hat auch Effekte auf autonome Funktionen, zum Beispiel, um Energie bereitzustellen für die oben genannten überlebenswichtigen Programme. Diese Effekte zeigen sich in der Aktivität des vegetativen Nervensystems beispielsweise mit einer Anpassung der Herzrate, einer Änderung der Hautleitfähigkeit oder Muskelspannung oder einer erhöhten oder erniedrigten Atemfrequenz. Diese Veränderungen der peripherphysiologischen Messwerte drücken eine veränderte Handlungsbereitschaft des Organismus aus.^{2(p82)}

Die hier genannten psychologischen und biologischen Modelle zur Beschreibung der Aufmerksamkeit bilden weit verbreitete, Konzepte dazu ab, können die Abläufe im

Gehirn allerdings nur deutlich vereinfacht darstellen. Zudem gibt es eine Vielzahl weiterer Konzepte, die verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeit beschreiben. Allein die oben beschriebenen Modelle zeigen, wie komplex grundlegende Funktionen sind, die wir als selbstverständlich in unserem Alltag wahrnehmen - bis es zu Problemen oder Einschränkungen in diesem Bereich kommt.

1.2.3 Störungen der Aufmerksamkeit

Durch die Erläuterungen in den vorangehenden Abschnitten wird klar, wie elementar Aufmerksamkeitsfunktionen für den Menschen sind. Dementsprechend gravierend sind Störungen der Aufmerksamkeit und deren Konsequenzen für das Leben. Im Alltag eines Betroffenen können sich Störungen der Aufmerksamkeit auf folgende Art und Weise bemerkbar machen: dem Patienten passieren mehr Fehler, die Arbeitsqualität nimmt ab, er braucht mehr Zeit für Aufgaben oder automatisierte Handlungsabläufe haben einen negativen Einfluss auf das Lernen von Neuem. Dies lässt sich erklären, da Aufmerksamkeitsfunktionen die Grundlage für "Wahrnehmung, Gedächtnis, Planen und Handeln, Sprachproduktion und -rezeption, räumliche Orientierung und Problemlösen" sind.^{9(p421)}

Störungen der Aufmerksamkeit können in jedem Lebensalter auftreten. Im Kindes- und Jugendalter ist das sogenannte Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) eine häufig gestellte Diagnose. Dabei zeigen sich die Aufmerksamkeitsprobleme zum Beispiel durch erhöhte Ablenkbarkeit oder Vergesslichkeit. Zum facettenreichen Symptombild dieser Störung gehören zudem noch weitere typische Merkmale wie Impulsivität und motorische Unruhe.^{10(p19)}

Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen liegt in Europa bei 5-7%,¹¹ bei Erwachsenen sind es zwischen 1 und 2,5%.¹² In Bildgebungsstudien zeigte sich bei betroffenen Kindern im Vergleich zu gesunden Teilnehmern Unterschiede der Reife bestimmter Hirnareale. Dabei handelte es sich um Reifungsverzögerungen von circa 2 Jahren im frontalen Bereich.^{13,14(p469)}

Bei gesunden Menschen können beispielsweise Schlafmangel, Medikamente, Drogen- oder Alkoholkonsum zu Einschränkungen der Aufmerksamkeit führen. Die

Verschlechterung der Gedächtnisleistung, die ältere Menschen häufig bei sich selbst bemerken, kann nach präziser Diagnostik häufig als eine Einschränkung der selektiven Aufmerksamkeit eingestuft werden.^{15,9(p420)}

Störungen der Aufmerksamkeit kommen auch bei Intelligenzminderung, psychotischen Störungen, einer Demenz, nach Hirnschädigung, bei seelischer Belastung oder einer Anpassungsstörung vor.^{16(p204)}

Nach einer erworbenen Hirnschädigung, zum Beispiel einem Schädel-Hirn-Trauma, zählen Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses zu den am längsten anhaltenden Folgen der Verletzung.^{9(p420)} Diese Hirnschäden führen häufig zur Einschränkung der visuellen, räumlichen Aufmerksamkeit. Wenn die Schädigung im Parietallappen liegt, kann dabei ein sogenannter Neglect auftreten, ein eindrucksvolles Beispiel einer Aufmerksamkeitsstörung. Dabei haben die Betroffenen Schwierigkeiten, ihre Aufmerksamkeit auf das räumliche Halbfeld zu lenken, das auf der Gegenseite zur Schädigung liegt. Der Effekt ist stärker nach Läsionen in der rechten Hirnhälfte. In fMRT-Untersuchungen zeigte sich, dass bei Anforderungen an die visuell-räumliche Aufmerksamkeit die rechte Hirnhälfte stärker aktiviert ist als die linke. Dies deutet, zusammen mit der Beobachtung von Neglect-Patienten, daraufhin, dass die Repräsentation des Raumes auf neuronaler Ebene ungleich auf beide Hirnhälften verteilt ist. Dabei wird in der rechten Hirnhälfte sowohl die rechte als auch die linke Seite des Raumes abgebildet (mit Betonung der linken Seite), in der linken Hemisphäre wird jedoch nur die rechte Hälfte abgebildet. Ebenso wird die linke Seite des Raums nur durch die rechte Hirnhälfte abgebildet, aber die rechte Seite des Raums von beiden Hirnhälften. Findet eine Schädigung in der linken Hemisphäre statt, kann die Aufmerksamkeit in Bezug auf die rechte Seite des Raums zumindest partiell von der rechten Hirnhälfte übernommen werden. Umgekehrt ist ein Ausgleich einer Läsion der rechten Hirnhälfte kaum möglich. Es kann soweit führen, dass die Betroffenen die linke Seite der Umgebung überhaupt nicht mehr wahrnehmen und zum Beispiel das Essen auf der linken Hälfte ihres Tellers nicht aufessen oder mit der linken Körperseite gegen Wände stoßen. Dies zeigt, dass auch die Körperwahrnehmung in diesem Fall einseitig eingeschränkt sein kann. So nehmen Patientin beispielsweise Berührungen der vernachlässigten Körperseite nicht mehr wahr, gerade wenn zur selben Zeit ein Reiz auf die gesunde Seite einwirkt. Diese Beobachtung wird als "Extinktion" beschrieben.^{17(p57)}

Interessant ist auch der Zusammenhang zwischen der Einwirkung von Stress und Einschränkungen der Aufmerksamkeit. Die Folge von großem psychischem oder biologischem Stress kann eine sogenannte Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) sein. Die aktuelle Forschung legt nahe, dass Aufmerksamkeitsfunktionen beim Vorliegen einer PTBS signifikant eingeschränkt sind. Dabei gab es Hinweise, dass die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auszurichten und die Verarbeitung konfligierender Informationen (*conflict monitoring*) beeinträchtigt sind. Es zeigten sich auch Einschränkungen bei der Unterdrückung von Reaktionen (*response inhibition*) und dem Lösen der Aufmerksamkeit (*disengagement*). Einen weniger starken Einfluss zeigt die PTBS auf die Aufmerksamkeitsaktivierung (*alerting attention*).^{18(p162)}

1.3 Stress und kognitive Leistungsfähigkeit

1.3.1 Stress und Gesundheit

1.3.1.1 Entstehung von Stress

Der Begriff des Stresses in der Medizin wurde schon vor über 70 Jahren durch den Arzt Hans Selye geprägt. Mit dem Ausdruck wurden zunächst "ganz allgemein die Auswirkungen von Belastungen auf lebende Körper" beschrieben.^{19(p4),20} Die Studien von Selye zeigten, "dass unterschiedlichste körperliche und seelische Belastungen zu charakteristischen körperlichen Veränderungen führen, die, wenn sie über längere Zeit andauern, eine ernste Bedrohung für die Gesundheit darstellen können".^{19(p4),20}

In der westlichen Welt gilt Stress mittlerweile als einer der bedeutsamsten gesundheitlichen Risikofaktoren. Er entsteht durch die Einwirkung von sogenannten Stressoren auf einen Organismus. Diese können bei Menschen zum einen physikalischer Natur sein, wie zum Beispiel Lärm, Hunger oder Schmerz. Auf der anderen Seite können sie auch aus mentalen Herausforderungen wie hohen Leistungsanforderungen oder zwischenmenschlichen Spannungen und Konflikten hervorgehen. Ob eine Situation für einen Menschen zum Stressor wird, hängt maßgeblich davon ab, ob er selbst die Anforderung als bewältigbar ansieht. Als Stress empfinden Menschen eine Situation, in der die Umstände wichtige Ziele und Motive des Betroffenen nach subjektiven Maßstäben bedrohen und die eigene Bewältigungskompetenz als möglicherweise nicht

ausreichend eingeschätzt wird. Verstärkt wird dieses Empfinden, wenn es sich um eine unbekannte Situation handelt oder man sie selbst kaum oder gar nicht beeinflussen kann.^{19(p7)} Auf die Einwirkung eines Stressors folgt die Stressreaktion, die sowohl körperlich als auch im Denken und in den Verhaltensweisen des Betroffenen manifest werden kann. Persönliche Stressverstärker wie Einstellungen und Bewertungen, die interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sind, kommen hinzu. Mehr als von den äußeren Umständen hängt das Stresserleben also von individuellen psychologischen Faktoren ab, die die Reaktion verstärken oder sogar erst auslösen.^{21(p210),19(p11)}

1.3.1.2 Kurz- und langfristige Folgen von Stress

Beim Auftreten eines Stressors wird im Gehirn abgeglichen, ob eine ähnliche Situation schon einmal erlebt wurde. Wird sie als potentiell gefährlich eingestuft, kommt eine Vielzahl von entwicklungsbiologisch bedingten allgemeinen physiologischen Veränderungen in Gang, die den Betroffenen, durch eine körperliche Aktivierung und Bereitstellung von Energiereserven auf Kampf oder Flucht vorbereiten sollen.

Einige dieser Vorgänge, die die körperliche Stressreaktion bilden, sind im Folgenden aufgeführt^{19(p17-19)}:

Durch Erweiterung der Bronchien wird die Atmung schneller und flacher. Dies führt zu einer besseren Sauerstoffaufnahme des Körpers. Das Herzzeitvolumen und der Blutdruck steigen an, um Herz, Gehirn und Muskeln besser zu versorgen. Unterstützt wird dieser Mechanismus durch die Weitstellung der lokalen Gefäße und eine Vasokonstriktion in der Peripherie und im Verdauungstrakt. Die Muskelspannung der Arbeitsmuskulatur ist erhöht und die Stärke und Schnelligkeit motorischer Reflexe ausgeprägter, um den Körper auf physische Anstrengung vorzubereiten. Aus der Leber werden Zuckerreserven bereitgestellt und in das Blut ausgeschüttet, damit vor allem das Gehirn ausreichend versorgt ist. Es stellt sich insgesamt eine katabole Stoffwechsellage ein. Die Produktion von Sexualhormonen wird gedrosselt und die Libido gehemmt. Bei Männern kann es zu verminderter Spermienproduktion kommen, bei Frauen zu Zyklusstörungen. Für einen kurzen Zeitraum kommt es zu einer verringerten Schmerzempfindlichkeit durch die Freisetzung von Endorphinen, später jedoch zu verstärkter Schmerzempfindlichkeit.

Kurzfristige Stressreaktionen haben keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit. Im Rahmen von Eustress ("eu" vom Griechischen "gut") sind sie natürlicher Bestandteil des menschlichen Lebens und können sich auf Empfinden und persönliche Leistungen sogar positiv und stimulierend auswirken.^{19(p30)}

Handelt es sich jedoch um langfristige beziehungsweise chronifizierte Stresssituationen, können diese negative Folgen für den Körper haben. Bei längerer Belastung wandeln sich akute körperliche Reaktionen wie allgemeine Aktivierung, höherer Puls und verstärkte Anspannung der Muskulatur zu Erschöpfungszuständen oder psychosomatischen Symptomen. Diese können sich zum Beispiel als Kopfschmerzen, Schlafprobleme, Magen-Darm-Symptome oder chronische Muskelverspannungen manifestieren.²²

Fett und Zucker, die während der Stressreaktion bereitgestellt werden, werden außerdem durch den aktuellen Lebensstil der westlichen Gesellschaft nicht mehr unmittelbar abgebaut. Dies liegt unter anderem daran, dass die Anforderungen einer typischen Stresssituation im Vergleich zu unseren Vorfahren meist nicht mehr körperlicher Natur sind. Die Stoffe lagern sich in Blutgefäßen ab, was zu Arteriosklerose und in der Folge zu Infarkten in Herz, Hirn und Lunge führen kann. Problematisch ist auch, dass der Körper durch Dauerstress seine Selbstregulationsmechanismen einbüßt und damit auch in Ruhephasen der Blutdruck erhöht bleibt, da die Gefäßwände nicht mehr zur Entspannung fähig sind. Vermeidbar sind diese Stressfolgen durch regelmäßigen körperlichen Ausgleich, der hilft, die bereitgestellte Energie nach einer Stressphase zu verbrauchen. Dies kann auch gegen die oben erwähnten chronischen Muskelverspannungen helfen.^{19(p31)}

Eine weitere Folge von chronisch erhöhten Stresshormonen ist die Dysregulation des Insulinstoffwechsels und damit das Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln. Dieses Risiko wird auch beeinflusst durch Faktoren wie Angst oder Depression, die mit emotionalen Stresssituationen zusammenhängen können.^{23,24} Des Weiteren kommt es zu Einschränkungen der Immunabwehr durch die erhöhten Kortisolspiegel. Werden nicht ausreichend Regenerationsphasen eingeplant, können sich Infektionserkrankungen schneller ausbreiten, jedoch nicht vollständig ausheilen. Diese Mechanismen können

auch im Rahmen von Autoimmun- und Tumorerkrankungen von Bedeutung sein. Durch die hohen Spiegel an Stresshormonen erhöhen sich auch Risiken für weitere Erkrankungen wie Glaukom, Tinnitus, koronare Herzkrankheit, Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen, Magen-Darm-Ulzera und Unfruchtbarkeit.^{19(p31)} Neben den körperlichen Folgen des chronischen Stresses zeigen viele Patienten auch Symptome von Depression und Erschöpfungszuständen bis hin zum Burn-out-Syndrom.^{19(p35),25} Die natürliche Regenerationsfähigkeit der Patienten ist gestört und eine Erholung von der belastenden Situation ist nur schwer oder kaum mehr möglich. In medizinische Behandlung begeben sich Patienten allerdings häufig erst, wenn psychosomatische oder körperliche Symptome hinzukommen. Deshalb bleiben die psychischen Leiden oftmals unerkant und unbehandelt.^{19(p35)}

1.3.1.2.1 Auswirkungen von hohen Cortisolspiegeln und Stress auf das Gehirn und kognitive Leistungsfähigkeit

Das Prinzip der neuronalen Plastizität besagt, dass das menschliche Gehirn Synapsen zwischen Nervenzellen umstrukturieren kann, abhängig davon, ob sie viel oder wenig aktiviert werden.^{19(p35)}

Die im Alltag häufig genutzten Verbindungen, werden verstärkt. Verschaltungen, die wenig genutzt werden, können gehemmt werden oder komplett zugrunde gehen. Der Zusammenhang zu belastenden Situationen ist Folgender: eine akute Stressreaktion hat auch Auswirkungen auf das Gehirn und löst dort die Freisetzung von Noradrenalin aus. Dieses führt zur Ausschüttung von wachstumsfördernden Stoffen für Nervenzellen, wodurch sich vermehrt Axone und Nervenzellverbindungen bilden können. Dadurch werden die zur Bewältigung der Stresssituation akut benötigten neuronalen Schaltkreise effektiver genutzt.^{19(p35)}

Dauert die Stresssituation länger, finden sich im Blut erhöhte Spiegel des Glucocorticoids Kortisol. Da das Hormon auch ins Gehirn gelangt, kann es hier zur Modifizierung von Nervenzellen kommen. Bei langfristiger Kortisolausschüttung wird die Bildung und Freisetzung von nervenwachstumsfördernden Substanzen gehemmt, wodurch eine Schwächung und Destabilisierung neuronaler Verschaltungen hervorgerufen wird. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Schaltkreise, die Verhaltensweisen speichern, die keinen Mehrwert zur Bewältigung der aktuellen Situation beitragen, damit neue,

wichtigere Netzwerke etabliert werden können. Dies bedeutet zum Einen, dass sich das Gehirn durch die Wirkung der Stresshormone an neue Situationen anpassen und somit durch kurzfristige Stressreaktionen beispielsweise Lernprozesse unterstützt werden können. In einer längerdauernden oder chronischen Stressepisode hingegen können diese Mechanismen durch das Kortisol auch Schäden an neuronalen Netzwerken im Gehirn verursachen. Ein Beispiel für eine solche Struktur ist der Hippocampus, der in der Gedächtnisbildung von elementarer Wichtigkeit ist. Sein Volumen kann sich durch die Einwirkung von Stresshormonen und die damit verbundene Hemmung des Nervenwachstums über die Zeit verkleinern, was zu Gedächtnisstörungen führen kann.^{19(p35)} Der Zusammenhang zwischen Glucocorticoidkonzentration im Blut und Hippocampusvolumen wird bereits seit mehreren Jahrzehnten wissenschaftlich untersucht. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom, bei denen eine erhöhte Sekretion von Kortisol durch Tumoren des Hypothalamus, der Hypophyse, der Nebennieren oder Lungen vorliegt, zeigte sich in MRT-Studien beidseitig eine Hippocampus-Atrophie.^{26,27(p756)} Neben dem Hippocampus sind auch Gehirnareale wie die Amygdala oder der präfrontale Cortex Bereiche, die sensibel auf Stresshormone reagieren und großen Einfluss auf die Stressreaktion, Gedächtnisleistung und die Funktion des Arbeitsgedächtnisses haben.^{28(p455),29(p1379),30}

Bei besonders schwerwiegenden Stressereignissen, wie Traumata oder einer daraus resultierenden Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), kann man kognitive Defizite bei den Betroffenen feststellen, wobei PTBS-Patienten dann eine noch stärkere Ausprägung zeigen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011^{31(p27)} zeigte einen Zusammenhang von PTBS und kognitiven Defiziten, besonders bei Kriegsveteranen, im Vergleich zu Personen, die ein Trauma ohne PTBS in ihrer Biographie aufwiesen. Die Stärke der PTBS-Symptome korrelierte hierbei positiv mit dem Ausmaß der kognitiven Einschränkungen. Eine über mehrere Jahre angelegte Studie³² mit über 14.000 Teilnehmerinnen legt nahe, dass PTBS-Symptome bei Frauen mittleren Alters mit schlechteren kognitiven Leistungen zusammenhängen. Diese Beobachtung zeigte sich dabei sowohl bei Teilnehmerinnen mit als auch ohne zusätzliche Depression, am stärksten war der Zusammenhang jedoch bei Frauen mit zusätzlichen Symptomen einer Depression. Die Frauen, die über den Grenzwert für PTBS-Symptome fielen, zeigten schlechtere

Testergebnisse in Bezug auf psychomotorische Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit, sowie Lernen und Arbeitsgedächtnis. Dieser Zusammenhang blieb auch nach der Einbeziehung von Depression, Gesundheitsgewohnheiten und Krankheiten, die mit kognitiven Risiken einhergehen, signifikant.

1.3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebsdiagnose

1.3.2.1 Das Konzept "Chemobrain" als Kontext dieser Studie

Jedes Jahr erkranken circa 70.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Damit ist er die häufigste Krebsart unter Frauen, von denen knapp 30% bei der Diagnose unter 55 Jahre alt sind.^{33(p72)} Die medizinische Weiterentwicklung der letzten Jahre und Jahrzehnte hat mit neuen Therapieoptionen dazu geführt, dass die Überlebenschancen der Patientinnen sich stark verbessert haben. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt derzeit bei knapp unter 90%.^{33(p72)}

Zu den Behandlungsmethoden zählen auch Chemotherapeutika, die den Kampf gegen den Krebs, wie wir ihn heute kennen, erst möglich gemacht haben. Allerdings gibt es auch schwerwiegende Nebenwirkungen dieser Medikamente. Manche von ihnen können beispielsweise neurotoxisch wirken und so unter anderem eine periphere Neuropathie oder Hörschäden auslösen. Viele Mechanismen der Neurotoxizität von Chemotherapeutika sind auf molekularer und zellulärer Ebene noch nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch biologische Mechanismen, die die Nebenwirkungen erklären könnten. Zu diesen gehören beispielsweise DNA-Schädigungen, Entzündungsreaktionen, Veränderungen des Zellreparatursystems, Störung der Mitochondrienfunktion und Apoptose der Zellen.^{34(p304),35(p90)}

Neben der Neurotoxizität können nach einer Chemotherapie auch andere langfristige körperliche Beschwerden auftreten, wie zum Beispiel Herzschwäche, Hormonstörungen, Störung der Ovarialfunktion und Unfruchtbarkeit, Bluthochdruck, erniedrigte Lungkapazität, Beschwerden im harnableitenden System inklusive der Nieren, Knochenbeschwerden, wie Osteoporose, oder kognitive Defizite.^{34(p304),36(p113)}

Dabei berichten die Patienten von den kognitiven Einschränkungen nach einer Chemotherapie, die unabhängig vom Manifestationsort und -typ des Tumors auftreten und die Betroffenen in der Bewältigung ihres Alltags oder in sozialen Interaktionen mitunter deutlich einschränken. Diese Beschwerden werden in der Literatur häufig als "Chemobrain" oder "Chemofog" bezeichnet.^{34(pp304-305),37} Um welche Symptome es sich im Einzelnen handelt, erklärt die American Cancer Society in ihrer Beschreibung zum Begriff "chemo brain"³⁸: Vergessen von Dingen, an die man sich sonst mühelos erinnert hat, Konzentrationsschwierigkeiten (kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit und Ähnliches), Probleme, sich an Details wie Namen und Daten zu erinnern, Schwierigkeiten, Multi-Tasking durchzuführen oder sich an gebräuchliche Worte zu erinnern. Außerdem können Betroffene länger als gewöhnlich brauchen, um Tätigkeiten abzuschließen.

Die Ausprägung der Probleme kann unterschiedlich ausfallen. Es können für Außenstehende kaum merkliche Veränderungen sein, die den Betroffenen dennoch im Alltag einschränken. Manche Patienten können durch die Symptome nach der Erkrankung jedoch nicht an ihren Arbeitsplatz zurückkehren oder nicht mehr im gewohnten Maße am sozialen Leben teilhaben. Wenn es ihnen doch gelingt, erfordert es oft einen großen Aufwand.³⁸

Die kognitiven Symptome nach einer Behandlung mit Chemotherapeutika sind in den letzten Jahren immer wieder wissenschaftlich belegt worden. Aktuelle Studien zeigen wiederholt ähnliche Ergebnisse und vor allem Defizite in der Aufmerksamkeit, in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen Gedächtnis und den exekutiven Funktionen nach einer Behandlung mit Chemotherapie.^{34(p314),39}

Eine Metaanalyse von Lindner et al.^{40(p736)} umfasste 44 Studien zum Thema und unterschied bei der Bewertung zwischen Quer- und Längsschnittstudien. In den analysierten Querschnittstudien, in denen Patienten nach der Chemotherapie mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden, wurden signifikant schlechtere Ergebnisse bei den Patienten festgestellt. Diese zeigten sich in kleiner bis mittlerer Effektstärke in den Bereichen verbales Gedächtnis, selektive Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitskapazität. Vor der Chemotherapie zeigten die Patienten jedoch in den meisten kognitiven Tests eine bessere Leistung als die gesunden Kontrollprobanden.

Auch bei einer separaten Querschnittsanalyse derselben Arbeitsgruppe, in der Patienten vor einer Therapie mit Kontrollprobanden verglichen wurden, schnitten die Krebspatienten deutlich besser ab, beispielsweise bei den verbalen und räumlichen Fähigkeiten. Diese Daten sind als Teilergebnis von Längsschnittstudien analysiert worden, was ein Grund für die Ergebnisse sein könnte, da die Patienten dadurch eventuell weniger gut gematcht waren.^{40(p736)}

Bei der separaten Analyse der eingeschlossenen Längsschnittstudien zeigte sich für die meisten kognitiven Funktionen überraschenderweise eine deutliche Verbesserung der Patienten nach der Chemotherapie im Vergleich zu den Tests davor. Die Kontrollprobanden zeigten in den Längsschnittstudien ebenfalls eine Verbesserung der Performance, die Effektstärke war jedoch nicht so groß wie bei den Chemotherapiepatienten.^{40(p734)}

In der Cognicares-Studie von Hermelink et al.^{41(p12)} wurden insgesamt geringe kognitive Defizite festgestellt. Die beiden Patientengruppen (mit oder ohne Chemotherapie) und die Kontrollprobanden schnitten in den meisten Tests ähnlich gut ab. Beide Patientengruppen zeigten jedoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechtere Ergebnisse bei einer Go-No-Go-Aufgabe, die die Verhaltenskontrolle abbildet. Bei einem Aufmerksamkeitstest am Computer zeigten nur die Patienten, die Chemotherapie erhalten hatten, ein Jahr nach der Diagnose eine Verschlechterung. Insgesamt zeigte sich in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine schlechtere Leistung ein Jahr nach der Diagnose. Über die Zeit gesehen konnte man bei allen Teilnehmern eine Verbesserung der Ergebnisse feststellen, wobei die kranken Teilnehmer aber weniger von Übungseffekten profitierten als die Gesunden. Die kognitive Gesamtleistung zeigte außerdem einen signifikanten Zusammenhang mit einem der beiden angewandten Selbsteinschätzungsparameter für die kognitiven Fähigkeiten, dem Questionnaire of Experienced Deficits of Attention (FEDA).

Dass es sich bei dem Phänomen um ein wichtiges Thema handelt, zeigen die Häufigkeitsschätzungen dazu in der Literatur. Zwischen 15 und 45% der Patientinnen nach einer Chemotherapie klagen laut aktuellen Studien über kognitive Probleme.^{39,42(p1194),43(p10)} In früheren Studien zeigten sich Einschränkungen bei bis zu 70% der Krebspatienten kurz nach einer systemischen Therapie.^{44(p2292),45(p326)}

Zu den zugrunde liegenden Mechanismen dieser Schädigungen durch Chemotherapeutika wird aktuell geforscht. Eine wegweisende Studie von Dietrich et al.⁴⁶ untersuchte die Wirkung von gängigen Krebsmedikamenten unter verschiedenen Bedingungen in vivo und in vitro. Eines der untersuchten Pharmaka war Cisplatin, welches auch bei Brustkrebspatientinnen Anwendung findet. Es wurde hierbei ein besonderes Augenmerk auf die Wirkung auf Vorläuferstufen von Nervenzellen gelegt. Dabei zeigte sich, dass neurale Progenitorzellen und Oligodendrozyten durch Zytostatika stark geschädigt werden können. Bei Anwendung einer Zytostatika-Dosis, die 40 bis 80% der Tumorzellen zerstörte, wurden 70 bis 100% der gesunden Nervenzellvorläuferzellen geschädigt. Für Zellen innerhalb des Zentralen Nervensystems konnte die Studie außerdem zeigen, dass Progenitorzellen im Vergleich zu Stammzellen mehr Schaden durch Chemotherapeutika nehmen. Die Zytostatika-Konzentrationen, die angewandt wurden, waren vergleichbar mit den Konzentrationen, die bei Krebspatienten im Rahmen einer konventionellen intravenösen Chemotherapie im Liquor erreicht werden. In der Studie ließen sich die Erkenntnisse der in-vitro-Experimente auch auf die untersuchten Tiere im Rahmen von in-vivo-Messungen übertragen. Ähnliche Ergebnisse konnte die Arbeitsgruppe später ebenfalls mit der Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) nachweisen.^{47(12.13)} Auch hier zeigte sich die Toxizität gegenüber neuronalen Vorläuferzellen und Oligodendrozyten, die nicht in der Teilungsphase waren. Die Substanz führte in vitro sowohl zu Zelltod als auch zur Verhinderung der Teilung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen. Die verabreichten Dosen waren dabei, wie bei der oben beschriebenen Studie, auf entsprechende Konzentrationen von Tumortherapien bei Menschen angepasst. Auch bei der Untersuchung der Wirkung von 5-FU auf Nervenzellen zeigte sich ein starker Zusammenhang und eine gute Vorhersagekraft zwischen den in-vitro- und in-vivo-Experimenten, was für die zukünftige Forschung auf dem Gebiet wichtig ist.

Studien, die durch Bildgebung das Gehirn von Patienten nach der Behandlung mit Chemotherapie untersucht haben, stellten fest, dass es im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden oder Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, Änderungen von

zerebralen Strukturen gab. Dabei wurde zum Beispiel die Reduktion des Volumens von grauer und weißer Substanz festgestellt.^{48(p453),49(p270)}

1.3.2.2 Kognitive Leistungsfähigkeit vor Krebsbehandlung

Im Laufe ihrer Erkrankung berichten viele Krebspatienten über kognitive Veränderungen, die von ihnen der Chemotherapie zugeschrieben und dann als "Chemobrain" oder "Chemofog" eingeordnet werden. Auch wenn die beschriebenen Defizite von Patient zu Patient unterschiedlich sind, gibt es zwei Bereiche, die immer beeinträchtigt sind: die selektive Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis. Diese Prozesse sind auf kognitiver Ebene miteinander verknüpft und möglicherweise besonders anfällig für Effekte durch eine Chemotherapie. Aktuelle Studien legen allerdings nahe, dass Einschränkungen bei Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis auch schon vor adjuvanter Therapie auftreten können.^{50(p222)}

1.3.2.3 Psychische Belastung als mögliche Ursache für kognitive Defizite

Selbst ohne die Nebenwirkungen von Medikamenten einzubeziehen, ist ein Einfluss einer Krebserkrankung auf die kognitiven Fähigkeiten zu erwarten. Faktoren wie Stress, Schlafprobleme und längere Arbeitsunfähigkeit können das Gehirn beeinflussen, da es als hochdynamisches und plastisches Organ anfällig für jegliche Art der Veränderung ist. In vielen Studien wurde das Augenmerk bisher auf die Nebenwirkungen der verabreichten Pharmaka gelegt und andere mögliche erkrankungsassoziierte Ursachen für die kognitiven Defizite kaum untersucht. Psychologische Störungen wurden oft mit Selbstbeobachtungs-Instrumenten erfasst und nur als Störvariablen behandelt.^{41(p2)} Allein die psychische Belastung durch die Diagnose könnte allerdings eine Ursache für die Einschränkungen sein, die dann häufig als "Chemobrain"-Phänomen betrachtet werden. Wenn sich die Patientinnen nach der Diagnose mehr Sorgen machen als zuvor und zusätzlich einer Art Schock durch die meist unerwartete Nachricht ausgesetzt sind, könnten dadurch Gedanken ausgelöst werden, die sich mit anderen Prozessen im Gehirn überlagern. Diese Gedanken brauchen einen Großteil der Aufmerksamkeit und der

Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, die man für alle Arten von alltäglichen Aufgaben, wie zum Beispiel Entscheidungsfindung und Problemlösung, benötigt.^{50(p223),51(p8)}

Berman et al.^{50(p226)} zeigen, dass die kognitiven Einschränkungen mehr mit dem Grad der Besorgnis korrelieren als mit dem Stadium der Krankheit oder dem vorgesehenen Behandlungsplan. Um die subjektiven Einschränkungen im Alltag zu beurteilen, wurde in deren Studie der Attentional Function Index (AFI) erhoben. Es zeigte sich sowohl in der Patientinnengruppe, die eine Chemotherapie erhalten sollten, als auch in der Gruppe, die vor einer Bestrahlungstherapie ohne Chemotherapie stand, eine signifikante Korrelation zwischen selbsteingeschätzter Besorgnis und dem Ergebnis des AFI. Das heißt, dass Frauen mit Brustkrebs, die sich mehr Sorgen machen, subjektiv mehr Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben haben, die Konzentration erfordern.

Es gibt also auch ein erhöhtes Risiko, kognitive Beeinträchtigungen zu erleiden, für diejenigen Krebspatienten, die keine Chemotherapie erhalten. Da dies zum Beispiel durch die psychische Belastung durch die Diagnose selbst erklärt werden könnte, müssen kognitive Funktionen sowohl vor als auch nach der Therapie untersucht werden, um festzustellen, ob die Symptome durch die Therapie oder durch andere Faktoren bedingt sind.^{52(pp485-486),50(p222)}

Mehrere Studien legen nahe, dass circa 35% der Brustkrebspatientinnen Hinweise auf kognitive Defizite bereits vor der Chemotherapie zeigen.^{53(p144),44(p2295),54} Bei Hedayati et al.⁵⁵ zeigten die Brustkrebspatientinnen, die kürzlich die Diagnose erhalten hatten, signifikant schlechtere Leistungen als die gesunde Kontrollgruppe. Beim Retest gab es in keiner der Gruppen eine Verschlechterung, wobei die fehlende Verbesserung bei den Brustkrebspatienten im Gegensatz zu den gesunden Probanden als ein Hinweis auf einen Leistungsabfall gewertet werden könnte.

In einer Studie von Ahles et al.^{53(p151)} wurden signifikante Unterschiede zwischen der erkrankten Gruppe (Brustkrebs im Stadium 1, 2 oder 3A) vor der Therapie und der gesunden Kontrollgruppe nur für Reaktionszeiten festgestellt. Dabei zeigten die Patientinnen mit invasiver Brustkrebserkrankung signifikant schlechtere Ergebnisse als die

gesunden Frauen. Die Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium 0, also nicht-invasivem Mammakarzinom, zeigten dagegen keine Unterschiede zu den gesunden Versuchspersonen. Alle Abweichungen befanden sich immer noch innerhalb der veröffentlichten Normen für die Tests. Die Autoren schlossen daraus, dass es vor der Therapie nur geringfügige Veränderungen der neuropsychologischen Leistung gibt. Ebenso fanden sie keinen Unterschied zwischen den Gruppen bei der Selbsteinschätzung von kognitiven Einschränkungen. Da es keinen Unterschied zwischen Leistung von gesunden Versuchspersonen und solchen mit Brustkrebs im Stadium 0 gab, könnte dies auf einen niedrigeren Stresslevel bei Frauen mit nicht-invasivem Karzinom hinweisen. Jedoch zeigten auch die Frauen mit Stadium 0 signifikant erhöhte Werte von Angst, Depression und Fatigue im Vergleich zu den gesunden Frauen. Interessanterweise unterschieden sich die beiden Patientengruppen (Stadium 0 und Stadium 1-3A) hierbei nicht signifikant.^{53(p151),53(p146)}

Die Veränderungen, die bereits nach der Diagnosestellung auftreten können, können auch über einen längeren Zeitraum bestehen, wie sich in einer Studie zeigte.⁵⁶ Frauen zwischen 55 und 79 Jahren, die kürzlich eine Brustkrebsdiagnose erhalten hatten, wurden mit gesunden Frauen selben Alters bezüglich der Kapazität der gerichteten Aufmerksamkeit verglichen. Die Krebspatientinnen zeigten dabei direkt nach der Diagnose signifikante Einschränkungen im Vergleich zu den gesunden Frauen. Diese Defizite waren 2 Wochen nach der operativen Behandlung unverändert. Auch 3 Monate nach der OP zeigten sich hier keine Verbesserungen. Vor der Behandlung zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen, wie zu erwarten, eine signifikant höhere Symptombelastung als bei der Kontrollgruppe, vor allem in Bezug auf Schlaflosigkeit, Stimmungslage, Konzentrationsstörungen, Appetitverlust und Darmbeschwerden. Insgesamt gab es nur wenig Verbesserung bei der Symptombelastung in der Brustkrebsgruppe über die Zeit, allerdings gab es deutliche Veränderungen bei einzelnen Symptomen innerhalb von drei Monaten. Beispielsweise war die Stimmung der Patientinnen zwei Wochen nach der OP signifikant verbessert, die Erschöpfung nahm mit der Zeit jedoch zu. Drei Monate nach der OP zeigte sich bei den Frauen, die gegen Brustkrebs behandelt wurden, eine signifikant größere Belastung durch zwei Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe: Erschöpfung und Konzentrationsstörungen.⁵⁶

Besonders belastend für die Patientinnen ist ihre eigene Wahrnehmung der kognitiven Verschlechterung und der damit einhergehenden Einschränkungen im Alltag. Eine Metaanalyse von Pullens et al.^{57(p1135)} zeigte keinen signifikanten Unterschied der subjektiv eingeschätzten kognitiven Defizite vor der systemischen Behandlung und danach. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass die systemische Therapie keinen Einfluss auf diese subjektiven Einschränkungen hat. Sie weisen allerdings darauf hin, dass es kurz nach der systemischen Behandlung kurzzeitige Verschlechterungen im Vergleich zum Ausgangswert gab. Da viele Studien sich auf die objektiv gemessenen Werte fokussieren, werden bei longitudinalen Studiendesigns die subjektiv erhobenen Parameter über die Zeit häufig nicht ausgewertet. Unklar blieb in diesen Studien, ob die subjektiven Einschränkungen bereits vor der Brustkrebsdiagnose existieren. Somit stellte sich damals für die Autoren die Frage, ob die subjektiven Defizite vor der Behandlung aufgrund des Stresses auftreten, in Zusammenhang mit der Diagnose stehen oder ein Symptom sind, die in der Allgemeinbevölkerung ebenfalls auftritt und keinen spezifischen Zusammenhang zu Brustkrebs hat.

Die Cognicares-Studie^{41(p13)} untersuchte post-traumatische Belastung als Mediator für kognitive Defizite bei Brustkrebspatientinnen. Viele Betroffene zeigen Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) und es ist nachgewiesen, dass eine PTBS und ihre Symptome das Gehirn beeinflussen.^{28(p445),41(p2)} Die Autoren zeigen in ihrer Studie, dass die psychologischen Folgen der Krebserkrankung in der Entwicklung von kognitiven Defiziten eine größere Rolle spielen, als die Nebenwirkungen der Therapie. Posttraumatische Belastungen allein erklären die Effekte jedoch nicht, vielmehr muss man sie in Verbindung mit Schlafproblemen, Fatigue, psychologischen Folgeerkrankungen und langer Abwesenheit vom Arbeitsplatz sehen. Diese und ähnliche Erscheinungen können ausgelöst werden durch die starke psychologische Belastung und den massiven Einschnitt im Leben, die mit einer Krebserkrankung einhergehen. Es konnten insgesamt leichte kognitive Einschränkungen bei Brustkrebspatientinnen nachgewiesen werden, die weitgehend unabhängig von der Chemotherapie auftraten.^{41(p13)} Unmittelbar nach einer Krebsdiagnose - und somit vor der Behandlung - zeigten über 80% der betroffenen Frauen in der Cognicares-Studie Symptome, die zu einer PTBS passen; nach einem Jahr waren diese Symptome immer noch bei mehr als der Hälfte

der Patientinnen nachzuweisen. Dabei wurde eine manifeste PTBS nur bei einem kleinen Teil der erkrankten Frauen (3,6%) festgestellt. Innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose verringerte sich dieser Anteil auf 2%, wobei dieser Unterschied über die Zeit nach der Einbeziehung von soziodemographischen Faktoren, medizinischen Bedingungen und Unterschieden in der Behandlung größtenteils die Signifikanz verlor.^{58(p77)}

Voigt et al. heben hervor, dass die Symptome einer PTBS bei Brustkrebspatienten hauptsächlich durch die Diagnose selbst hervorgerufen werden. Signifikante Zusammenhänge zu Mastektomie oder Chemotherapie wurden hingegen, wie auch in früheren Studien, nicht gefunden.^{58(p77),59,60}

In den letzten Jahren hat auch die Bedeutung der Lebensqualität als Parameter in der Beurteilung onkologischer Behandlungsstrategien immer mehr zugenommen. Es wurde sogar nachgewiesen, dass die Lebensqualität neben anderen Parametern wie soziodemographischen und klinischen Ergebnissen eine prognostische Aussage über das Überleben von Krebspatienten zulässt und hierbei die Präzision der Vorhersage im Vergleich zur alleinigen Verwendung herkömmlicher Parameter erhöht.^{61(p865)}

1.3.2.4 Neuronale Korrelate

Neben subjektiver und objektiver Erhebung des Grades der Besorgnis wurde in der oben genannten Studie von Berman^{50(p223)} ein mündlicher Test zum Arbeitsgedächtnis (verbal working memory test, VWMT) zeitgleich mit einem fMRT-Scan (funktionelle Magnetresonanztomographie) durchgeführt. Während der Bearbeitung der Aufgaben des VWMT wurden durchgehend bestimmte Hirnregionen aktiviert. Darunter waren der linke und rechte inferiore frontale Gyrus, der linke und rechte komplementäre Motorkortex, der linke und rechte anteriore zinguläre Kortex und der linke inferiore Parietallappen. Zudem wurden Deaktivierungen im sogenannten Default Network beobachtet, zum Beispiel im posterioren Zingulum und Precuneus. Es handelt sich hierbei um ein Netzwerk miteinander verschalteter Gehirnanareale, die in Ruhe aktiviert sind und bei Konzentration deaktiviert werden. Dabei korrelierte größere Besorgnis mit fehlender Deaktivierung in diesen Arealen bei steigender Schwierigkeit der Aufgaben. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom Erkrankungsstadium (0-3A) und trat in beiden

Behandlungsgruppen auf. Es wurde ein starker Zusammenhang zwischen der fehlenden Deaktivierung des Default Networks und der Leistung in der kognitiven Aufgabe festgestellt. Dabei war die fehlende Deaktivierung mit schlechterer Performance assoziiert. Führt man Besorgnis als Kovariable ein, verringerte sich die Beziehung von Leistung und Aktivierung im Default Network. Dies zeigt, dass die Besorgnis hierbei eine große Rolle spielt. Bei der selbsteingeschätzten Besorgnis gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Frauen, in deren Behandlungsplan eine Chemotherapie vorgesehen war, gaben einen höheren Grad an Besorgnis an, als Frauen, die eine Bestrahlung ohne Chemotherapie erwarteten.

Bei Frauen mit Brustkrebs, die noch keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, gab es in einer anderen fMRT-Studie im Vergleich zu gesunden Probandinnen insgesamt eine signifikant höhere Fehlerrate in der Bearbeitung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben und eine Tendenz zu langsameren Reaktionen. Es zeigte sich, dass eine schlechtere Leistung in den Tests mit einer vermehrten Aktivierung in bestimmten Hirnarealen bei den Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe assoziiert ist. Bei schwierigen Testdurchläufen wurden insbesondere Hirnregionen aktiviert, die zuständig sind für selektive Aufmerksamkeitssteuerung und Arbeitsgedächtnis. Dies könnte darauf hindeuten, dass aufgrund fehlender Kapazitäten in diesen Bereichen mehr Hirnareale rekrutiert werden müssen, um die Aufgaben adäquat zu bearbeiten.⁶²

Auch strukturelle Veränderungen im Hirn lassen sich im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung nachweisen, und zwar nicht erst nach einer Chemotherapie, sondern auch schon vor Behandlungsbeginn. In einer Untersuchung von Scherling et al.^{51(p8)} zeigten sich zwar keine Unterschiede im Volumen der grauen Substanz zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen, es ließen sich jedoch signifikante Unterschiede im Volumen der weißen Substanz bei den Patientinnen nachweisen. Vor der Chemotherapie war bei den Krebspatientinnen die weiße Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe in weiten Bereichen der Frontal- und Parietalregion und im limbischen System signifikant kleiner. Auch in einer MRT-Studie von Menning et al.^{63(p552)} wurden Frauen nach Brustkrebs-Primärdiagnose und Operation vor adjuvanter Therapie

untersucht. Im Vergleich zu gesunden Frauen zeigten sich bei den Patientinnen neben einer schlechteren kognitiven Leistung auch präfrontale Hyperaktivierung, sowie eine geringere Integrität der weißen Substanz (*white matter integrity*). Beim regionalen Hirnvolumen oder den Metaboliten im Gehirn gab es hingegen keine Unterschiede.

1.4 Offene Fragen und Hypothesen

Frauen, die eine Chemotherapie bei Brustkrebs erhalten haben, klagen häufig über kognitive Einschränkungen im Alltag. Eine Vielzahl von Studien belegen dieses Phänomen, auch wenn die genauen Ursachen der Defizite weiterhin Gegenstand aktueller Forschung sind.^{64(p278),52(p490),39}

Die Studienlage zur kognitiven Situation der Patientinnen vor jeglicher adjuvanter Therapie ist jedoch nicht eindeutig und deutlich weniger gut untersucht. Es gibt Hinweise darauf, dass bereits vor der Chemotherapie kognitive Verschlechterungen bestehen können.^{65(p298),62,50(p222)} Aufbauend auf den oben beschriebenen Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur soll die vorliegende Arbeit nun insbesondere diesen Zeitpunkt im Verlauf einer primären Brustkrebs-Erkrankung im Vergleich zu einer passenden Kontrollgruppe ohne Malignom untersuchen. Dabei sind neben den objektiv erhobenen neuropsychologischen Leistungen auch die selbst eingeschätzten kognitiven Fähigkeiten sowie der Einfluss der psychischen Belastung von Bedeutung.

Nachfolgend finden sich die Hypothesen, deren Prüfung zur weiteren Klärung dieser offenen Fragen beitragen soll.

In früheren Studien fanden sich widersprüchliche Ergebnisse darüber, ob die Brustkrebsdiagnose allein eine Auswirkung auf die kognitiven Funktionen der Patientinnen hat. Einige Studien zeigten eine schlechtere Leistung dieser Patientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen oder vergleichbaren Normativdaten,^{55,44(p2295),66(p3352),65(p298)} andere Autoren fanden nur geringe Einschränkungen^{53(p147)} oder gar keinen Unterschied.^{64(p278),67(p1913)}

Unter Beachtung der verfügbaren Literatur ergibt sich folgende erste Hypothese, die in dieser Arbeit geprüft werden soll:

H1: Aufmerksamkeitsleistungen bei Brustkrebspatientinnen vor einer Chemotherapie sind schlechter als bei gesunden Frauen.

Da die kognitiven Einschränkungen für die Patientinnen vor allem in der Bewältigung ihrer alltäglichen Aufgaben ein Problem darstellen, lässt sich ein Zusammenhang insbesondere zu den von den Patientinnen selbst subjektiv eingeschätzten und wahrgenommenen Fähigkeiten vermuten, woraus sich die zweite Hypothese ergibt:

H2: Subjektive Einschränkungen der Aufmerksamkeit sind bei Brustkrebspatientinnen nach der Diagnose größer als bei gesunden Kontrollprobandinnen.

Die genannten objektiven und subjektiven Defizite können auch mit internen Faktoren zusammenhängen, die die Patientinnen in der Stresssituation rund um die Diagnosestellung erleben. Dazu gehören zum Beispiel das Maß an Angst und Depression, das einen Einfluss auf das Erleben und die tatsächlichen kognitiven Leistungen

hat.^{65(p300),68(p459)} Um diese Thematik genauer zu untersuchen, lautet die dritte Hypothese der vorliegenden Studie:

H3: Die Aufmerksamkeitsleistung korreliert negativ mit dem Grad der psychischen Belastung, insbesondere mit Angst- und Depressionssymptomen.

2. Material und Methoden

2.2 Rekrutierung

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt an 20 Patientinnen, die kurze Zeit vor der Erhebung eine Brustkrebs-Diagnose erhalten hatten, und an 20 gesunden Frauen.

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte zwischen August 2015 und August 2016 im Brustzentrum der Universitätsklinik Frankfurt am Main auf verschiedenen Wegen. Ein kleiner Teil wurde von den Gynäkologen in der Brustambulanz im Rahmen der zweiten oder dritten Besprechung nach Erhalt der Diagnose angesprochen. Daraufhin meldeten sich die Patientinnen telefonisch bei den Versuchsleitern, um einen Termin für die Messungen zu vereinbaren. Da sich diese Methode als nicht ausreichend effektiv herausstellte – wahrscheinlich aufgrund der nötigen Eigeninitiative der Patientinnen hierbei – wurde das Konzept erweitert. Die Versuchsleiter (zwei Doktorandinnen der Medizin) besuchten mehrmals pro Woche die gynäkologische Station der Universitätsklinik. Hier verbrachten die Brustkrebspatientinnen die ersten Tage nach einer Brustoperation (meist Sentinellymphknotenbiopsie oder brusterhaltende Therapie). Den Patientinnen wurde kurz und einfühlsam die Studie vorgestellt. Nach mündlicher Zustimmung konnten sie wählen, ob sie die Tests noch während des Klinikaufenthaltes oder kurz danach zu einem vereinbarten Zeitpunkt durchführen wollten. Die Messungen fanden ebenfalls im Gebäude der Frauenklinik statt, in einem dafür eingerichteten Raum mit Rechner und den nötigen Materialien.

Die Kontrollprobandinnen wurden ebenfalls über verschiedene Wege erreicht: eine Angehörige einer Patientin stellte sich zur Verfügung. Ansonsten wurden hauptsächlich Bekannte der Versuchsleiterinnen aus dem beruflichen und privaten Umfeld getestet, wobei hier darauf geachtet wurde, den Alters- und Bildungsquerschnitt der Patientinnen möglichst genau nachzubilden. Zum Teil wurden die Messungen ebenfalls in der Universitätsfrauenklinik durchgeführt, zum anderen Teil in einem Büro im Heimatort einer der Versuchsleiterinnen.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Teilbereich der Studie „Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie“ dar, die von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main genehmigt wurde.

2.3 Versuchsablauf und Messinstrumente

Zunächst wurde die Versuchsperson umfassend über Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt, ebenfalls über ihr Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten. Auf die anonymisierte und zahlenkodierte Weiterverarbeitung der Daten wurde hingewiesen. Die Probanden wurden außerdem informiert, dass für zwei spätere Messzeitpunkte wieder Kontakt zu ihnen aufgenommen werden kann, da die vorliegende Arbeit im Kontext einer größeren Studie zum Thema „Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie“ erstellt wurde. Pro Stunde erhielten die Versuchspersonen eine Aufwandsentschädigung von zehn Euro, die Sitzungsdauer wurde mit einer bis anderthalb Stunden veranschlagt. Nach der Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung und dem Erhalt der Studieninformation wurden die folgenden Ausschlusskriterien abgefragt: Vorliegen einer früheren Krebserkrankung (mit oder ohne Chemotherapie), anderer akuter oder chronischer körperlicher Krankheiten oder aktuell behandlungsbedürftiger psychischer Erkrankungen. Dann wurden einige demographische Daten anhand eines Fragebogens erfasst. Hierbei wurden neben dem Geburtsdatum Angaben zu Körpergewicht und -größe, höchstem Bildungsabschluss, Erwerbssituation und Beruf, Familienstand, Anzahl der Kinder, Anzahl der Stunden Sport pro Woche und Haushaltsnettoeinkommen erhoben. Die Probanden konnten zudem eintragen, ob sie regelmäßig Medikamente einnahmen und wenn ja, welche und aufgrund welcher Erkrankung. Daraufhin wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztestes (MWT-B) zur Schätzung des Intelligenzniveaus durchgeführt.

Anschließend folgten die Tests zur Erfassung der Zielgrößen der vorliegenden Studie. Hierzu wurde zunächst der visuelle und verbale Merkfähigkeitstest in der Version Museum angewendet. Danach absolvierten die Probandinnen zwei Messungen am Computer. Dies waren zum einen der Trail-Making-Test (aus dem Wiener Testsystem des Schuhfried-Verlages), bestehend aus zwei Teilen, zum anderen die Testbatterie Neuro-CogFX, wobei die Probanden hierbei sechs der möglichen sieben Tests zu den Themen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wortflüssigkeit bearbeiteten. Im Anschluss folgten drei Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität und Stimmung: der European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire in der Version C30 (EORTC-QLQ-C30), das für Brustkrebspatientinnen ergänzende

Modul BR23 (EORTC-QLQ-BR23) und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D). Am Ende der Sitzung wurde den Probandinnen die Aufwandsentschädigung ausbezahlt. Die durchgeführten Tests werden in den nächsten Abschnitten detaillierter erläutert.

2.3.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

In der vorliegenden Studie wurde zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus der MWT-B in der 5. Auflage verwendet, erschienen 2005 im spitta-Verlag, herausgegeben von Siegfried Lehrl⁶⁹. Dieser Test, der in circa fünf Minuten bearbeitet werden kann, misst die kristalline Intelligenz, zeigt aber hohe Korrelationen zum globalen Intelligenzniveau und ist somit gut für die grobe Abschätzung der Intelligenz geeignet. Die kristalline Intelligenz beschreibt „die Fähigkeit, Wissen zu erwerben und es auf Probleme anzuwenden“.^{70(p130)} Der Test zeigt eine gute Altersstabilität ab einem Alter von 20 Jahren und braucht kaum Ressourcen aus dem Bereich der flüssigen Intelligenz, was eine Insensitivität der Ergebnisse gegenüber Hirnleistungsminderungen zur Folge hat. Ebenso zeigt der Test eine gewisse Stabilität gegenüber situativen Belastungen.⁶⁹

Zur Testabnahme wird dem Probanden das Testformular vorgelegt. Die Testperson liest die Anweisungen am Formularkopf durch und beginnt mit der Bearbeitung. Sollten Fragen bestehen, kann der Versuchsleiter den Test in eigenen Worten erklären und gegebenenfalls die erste Zeile des Tests nutzen, um den Ablauf zu zeigen. Der Test besteht aus 37 Wortzeilen. In jeder Zeile findet sich ein Wort aus der Umgangs-, Bildungs- oder Wissenschaftssprache. Zusätzlich finden sich in jeder Zeile vier Kunstwörter, die keinen Sinn ergeben. Nun soll die Testperson jeweils das richtige Wort in der Zeile markieren, indem sie es durchstreicht. Dabei heißt es in der Anleitung, dass „höchstens ein Wort“ richtig sei. Für die Durchführung gibt es keine zeitliche Begrenzung. Die Testpersonen wurden darauf hingewiesen, dass sie, sollten sie kein bekanntes Wort in einer Zeile finden, mit der Bearbeitung der nächsten Zeile fortfahren sollten.

Nach der Datenerhebung wurden die Ergebnisse anhand der Musterlösung im Manual von Hand ausgezählt und mit den Normtabellen verglichen.

2.3.2 Visueller und verbaler Merkfähigkeitstest

Nach der Bearbeitung des MWT-B wurde den Probanden das Arbeitsheft zum Visuellen und verbalen Merkfähigkeitstest (VVM) in der Version „Museum“⁷¹ vorgelegt. Der Test überprüft sowohl das kurzfristige als auch das mittelfristige Behalten von verschiedenen Inhalten. Die Probanden wurden durch die schriftliche Arbeitsanweisung im Handbuch aufgefordert, sich zunächst den Weg durch ein Straßenlabyrinth einzuprägen (2 Minuten Einprägezeit) und den Weg anschließend direkt zu reproduzieren (2 Minuten Bearbeitungszeit). Danach sollten sich die Probanden innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Informationen über ein Museum einprägen und dann innerhalb von 4 Minuten reproduzieren. Das Gelernte (Weg und Informationen) wurde dann unerwartet und ohne nochmalige Einprägephase nach ca. 30 Minuten erneut abgefragt.

Dieser Test untersucht die Gedächtnisleistung der Testpersonen. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf Effekten auf die Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse des VVM werden daher an dieser Stelle nicht ausführlicher behandelt.

2.3.3 Trail-Making-Test

Der Trail-Making-Test (Wiener Testsystem, Schuhfried)⁷⁹ wurde von den Testpersonen an einem PC (Personal Computer) bearbeitet und bestand aus zwei Teilen. Im Teil A, der ein Urteil über die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit erlaubt, wurden nach einer kurzen Einführung und Übung durch das Programm zufällig angeordnete Zahlen von 1 bis 25 von der Probandin durch Anklicken aufsteigend geordnet. Danach folgte, wiederum nach Einführung und Übung, Teil B, in dem abwechselnd Zahlen (1-13) und Buchstaben (A-L) aufsteigend geordnet werden sollten (1-A-2-B-3-...). Der zweite Teil dient der Einschätzung der kognitiven Flexibilität. Der zweiteilige Test dauerte in der Regel etwa zwei Minuten.

2.3.4 NeuroCogFX

Zur Überprüfung weiterer kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis wurde die Testbatterie NeuroCogFX^{72(p645)} von den Probanden bearbeitet. Die entsprechenden Tests wurden alle an einem PC durchgeführt. NeuroCogFX wurde an der Universitätsklinik Bonn (Zentrum für Epileptologie) entwickelt, um einen schnell und zuverlässig durchführbaren sowie gut wiederholbaren Test verschiedener

kognitiver Leistungen zur Verfügung zu stellen. Er wurde speziell für den Einsatz in neurologischen Therapiestudien entwickelt. Die Autoren zeigten, dass der Test gute Sensitivität und Spezifität in der neuropsychologischen Diagnostik bietet und die Untertests jeweils gut zu spezifischen kognitiven Funktionsbereichen zugeordnet werden können.^{72(p649)} Die Testbatterie besteht aus folgenden Aufgaben und den dadurch geprüften Funktionen:

1. Ziffernspanne (verbales Kurzzeitgedächtnis): dem Probanden werden Zahlenfolgen angezeigt, die er anschließend auf der Computertastatur eingeben soll. Die Zahlenfolgen werden nach jeder korrekten Eingabe verlängert und der Untertest vom Programm beendet, sobald der Proband zweimal hintereinander eine falsche Eingabe gemacht hat.
2. 2-Back-Test (Arbeitsgedächtnis): der Proband soll in einer fortlaufenden Zahlenfolge immer mit Druck auf die Leertaste reagieren, wenn die aktuell angezeigte Ziffer der jeweils vorletzten entspricht.
3. Reaktionszeit (Reaktionsbereitschaft): auf einen aufleuchtenden blauen Kreis soll die Versuchsperson mit Druck auf die Leertaste reagieren.
4. Go-No-Go oder Wahlreaktion 1 (selektive Aufmerksamkeit): Der Proband soll bei Aufleuchten des blauen Kreises mit Druck auf die Leertaste reagieren, bei Aufleuchten des gelben Kreises jedoch nicht.
5. Inverted Go-No-Go oder Wahlreaktion 2 (Interferenzanfälligkeit, kognitive Flexibilität): Nun soll der Proband nur bei Erscheinen des gelben Kreises reagieren, nicht jedoch bei Erscheinen des blauen Kreises.
6. Verbales Gedächtnis (verbales Lernen und Wiedererkennen): Der Proband soll sich Wortlisten mit 12 Wörtern in drei Lerndurchgängen einprägen und diese dann unter verschiedenen Wörtern wiedererkennen und dies mit Druck auf die Leertaste signalisieren.
7. figuales Gedächtnis (figurales Lernen und Wiedererkennen): Hier soll die Testperson bestimmte Schachbrettmuster wiedererkennen, in analoger Weise zum verbalen Gedächtnistest.
8. Wortflüssigkeit (phonematische Wortflüssigkeit): Der Proband hat 60 Sekunden Zeit, um so viele ihm bekannte Wörter wie möglich laut auszusprechen, die ihm zu einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben einfallen. Für jedes korrekte Wort

(Voraussetzung: deutsch, keine Lautmalerei, keine Wiederholungen) drückt der Versuchsleiter einmal die Leertaste, um die Wörter zu zählen.

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden zunächst aufgefordert, alle acht Untertests hintereinander durchzuführen. Die ersten Versuchspersonen mussten so circa 25 Minuten lang den NeuroCogFX bearbeiten, zusätzlich zu den anderen in diesem Kapitel beschriebenen Messungen. Nach circa der Hälfte des NeuroCogFX reagierten die ersten getesteten Patientinnen unzufrieden mit der Länge des Testablaufs und zeigten mangelnde Bereitschaft, mitzuarbeiten. Nach dieser Erfahrung entschlossen sich die Versuchsleiter, den NeuroCogFX zu kürzen, indem die Untertests verbales und figurales Gedächtnis ab sofort nicht mehr von den Probanden bearbeitet wurden, da dieser Test für die Patientinnen sehr anstrengend war und sie nach dessen Bearbeitung keine ausreichende Motivation mehr für die nachfolgenden Tests zeigten. Diese beiden Untertests werden im Computerprogramm als zusammenhängende Aufgabe vorgegeben, wodurch eine einzelne Selektion nicht möglich war. Nach dieser Modifikation des Testablaufes zeigten sich alle nachfolgenden Versuchspersonen bis zum Ende der jeweiligen Sitzung motiviert und mit der Sitzungslänge, die dadurch um circa 15 Minuten gekürzt wurde, zufrieden. Bei der Testung einer der Kontrollprobandinnen stürzte während der Messung das Programm zweimal hintereinander ab, sodass es jeweils neu gestartet werden musste. Die Ergebnisse wurden beim Speichern entsprechend gekennzeichnet und bei der Datenauswertung zusammengefügt.

Die Untertests wurden von den Testpersonen meist durch die am Bildschirm dargebotenen Instruktionen jeweils vor einem Test gut verstanden. Lediglich beim 2-Back-Test gab es bei den meisten Probanden, trotz einer kurzen Demonstration des Programms, Verständnisschwierigkeiten. Von dieser Erfahrung berichten auch die Autoren des Tests^{72(p646)}. Die beschriebenen Schwierigkeiten wurden in der vorliegenden Studie durch mehrfaches, verständliches Erläutern des Ablaufs durch die Versuchsleiter gelöst, sodass letztlich alle Testpersonen alle vorgesehenen Tests durchführen konnten. Im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit finden sich die Auswertungen zu den Untertests, die die Aufmerksamkeit näher untersuchen. Dies sind Reaktionszeit, Wahlreaktion 1 und Wahlreaktion 2.

2.3.5 Fragebögen zur Selbsteinschätzung des Befindens

2.3.5.1 Lebensqualität

Es gibt mittlerweile verschiedene Fragebögen, die die Lebensqualität erfassen. Der am häufigsten verwendete EORTC QLQ-C30 wurde eigens für die Anwendung bei Krebspatienten von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt.⁷³ Bei Brustkrebspatientinnen zeigten sich sowohl körperliche als auch emotionale Funktionsfähigkeit, der allgemeine Gesundheitszustand und Übelkeit und Erbrechen als prädiktive Faktoren für das Überleben in einer Studie, die die Lebensqualität anhand des EORTC-Q30 erfasste.^{74(p302)}

Der EORTC-QLQ-C30 erfasst die allgemeine Lebensqualität von an Krebs erkrankten Personen. Dieser Fragebogen wird in der vorliegenden Studie ergänzt durch das brustkrebspezifische Modul BR23, das ebenfalls von der EORTC entwickelt wurde.

2.3.5.1.1 EORTC-C30 - Erfassung der allgemeinen Lebensqualität bei Krebspatienten

Der EORTC-C30 wurde bereits in vielen onkologischen Studien angewendet, wobei sich gute psychometrische Eigenschaften des Tests zeigten.⁷³

Er besteht aus insgesamt 30 Fragen, die für die Auswertung in neun Skalen und sechs Einzelitems zusammengefasst werden. Davon sind fünf funktionelle Skalen. Diese beschreiben die körperliche Funktion, das Rollenbild und die kognitive, emotionale und soziale Funktion. Desweiteren gibt es drei symptombezogene Skalen für Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen. Der Proband wählt jeweils eine von vier Antwortmöglichkeiten aus und kreuzt sie an. Diese reichen in vier Stufen von 1 - "überhaupt nicht" bis 4 - "sehr". Die letzte Skala besteht aus den Items "allgemeiner Gesundheitszustand" und "allgemeine Lebensqualität". Diese beiden Fragen können aus einer Auswahl von sieben möglichen Ausprägungen beantwortet werden von 1 - "sehr schlecht" bis 7 - "hervorragend".⁷³

Jedes Item wird jeweils nur in einer Skala berücksichtigt. Zur Auswertung der Skalen wurde zunächst der Durchschnitt der Items errechnet, die zu einer Skala gehören. Dies ergab den Rohwert. Dann wurde eine lineare Transformation angewendet, um den Rohwert zu einem Standardwert zwischen 0 und 100 umzuwandeln.^{75(p7)} Dabei erhält

man den Rohwert einer Skala, indem man den Punktwert aller Items einer Skala zusammenzählt und durch die Anzahl der verwendeten Items dividiert. Um den Standardwert zu erhalten wird im Falle der funktionalen Skalen folgende Formel angewandt ("Spanne" drückt den Unterschied zwischen dem möglichen Maximum und Minimum bei den Antworten der einzelnen Items aus):

$$\text{Standardwert} = \left\{ 1 - \frac{\text{Rohwert}-1}{\text{Spanne}} \right\} \times 100$$

Für die Symptomskalen und den Status zur allgemeinen Lebensqualität im C30-Fragebogen wurde die Formel wie folgt berechnet:

$$\text{Standardwert} = \left\{ \frac{\text{Rohwert}-1}{\text{Spanne}} \right\} \times 100$$

Hierbei repräsentiert ein hoher Wert jeweils ein höheres Antwortniveau. Das heißt, dass ein hoher Wert in der funktionalen Skala ein hohes Maß an Alltagsfunktion, also Gesundheit, ausdrückt und ein hoher Wert beim allgemeinen Gesundheitsstatus eine hohe Lebensqualität (QoL). Hingegen bedeutet ein hoher Wert in der Symptomskala eine hohe Symptombelastung.

2.3.5.1.2 EORTC-BR23 - Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen

Der EORTC-BR23 ist als Ergänzung zum Grundmodul QLQ-C30 gedacht und sollte auch nur gemeinsam mit diesem Fragebogen erhoben werden, da die meisten allgemeinen Items des QLQ-C30 durchaus relevant für Brustkrebspatientinnen sind und nicht gesondert im QLQ-BR23 abgefragt werden. Im Gegensatz dazu ergänzt der BR23 das Grundmodul um spezifische Fragestellungen, wie sie vor allem bei Brustkrebspatientinnen auftreten.^{76(p2763)}

Der QLQ-B23 besteht aus 23 Items, die verschiedene Lebensbereiche und die jeweilige Lebensqualität der Probandinnen erfassen. Dabei geht der Fragebogen spezifisch auf die Lebenssituation von an Brustkrebs erkrankten Frauen ein. Die Items umfassen Fragen zu Beschwerden und Nebenwirkungen, die während verschiedener Therapien auftreten können.^{76(p2756)} Diese sind aufgeteilt auf fünf Multi-Item-Skalen, die die Angaben

zu systemischen Nebenwirkungen der Therapie, Symptomen an der Brust, Körperbild und Sexualfunktion beinhalten, bezogen auf die letzte Woche, zum Teil auch auf die letzten vier Wochen. Hinzu kommen Einzelitems für die Erfassung von Haarverlust, Zukunftsperspektive und Freude an sexueller Aktivität.^{75(p19)}

In einer Studie von Spangers et al.^{76(p2764)} fanden 1-9% der Probandinnen während der Pilottestphase die Fragen zum Sexualverhalten zu intim und beantworteten sie deshalb nicht. Dies zeigt, dass bei intimen Fragen an die Probanden durchaus mit fehlenden Daten zu rechnen ist. Die Möglichkeit für die Patientinnen diese Fragen offen zu lassen, erlaubt dennoch die Aufnahme dieser Themen in das Modul. Das Scoring verläuft beim QLQ-B23 analog zu der oben erläuterten Vorgehensweise beim Fragebogen QLQ-C30.^{75(p19)}

2.3.5.2 HADS - Erfassung von Angststörungen und Depression

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) dient zum Screening in den Bereichen Angststörungen und Depression, vor allem bei Patienten, bei denen auch eine körperliche Erkrankung vorliegt. Seit seiner Entwicklung wurde die HADS breitflächig eingesetzt und hat sich insbesondere in der Behandlung von Krebspatienten als hilfreich erwiesen, um ihre mentale Gesundheit sowohl vor und während einer Behandlung als auch in der Verlaufskontrolle bei Langzeitüberlebenden zu untersuchen.⁷⁷

Der Fragebogen besteht aus sieben Fragen zum Bereich Angst und sieben zum Thema Depression. Die Bearbeitung dauert insgesamt zwei bis fünf Minuten. Die Fragen werden im Fragebogen zwar durchmischt beantwortet, für das Ergebnis ist es allerdings essentiell, die Fragen für Angst und Depression getrennt auszuwerten.⁷⁸ Hierfür gibt es einen vorgefertigten Durchschlag, angehängt an jedes Exemplar des Tests, auf dem die beiden Skalen von Hand getrennt ausgewertet werden können. Dann wird der jeweilige Punktwert beider Bereiche berechnet.

Unter sieben Punkten gilt die Symptomausprägung jeweils als unauffällig. Höhere Punktzahlen werden in leichte, mittelschwere und schwere Angststörung oder Depression eingeteilt.⁷⁸

2.4 Datenauswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit JASP, Version 0.9.0.1 (Amsterdam, Niederlande) beziehungsweise mit IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 25 (Armonk, New York, USA). Graphiken wurden mit Microsoft Office Excel 2007 erstellt. Den statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

2.4.1 Demographische Kennwerte und Intelligenz

Anhand von Chi²- und t-Tests wurde die Stichprobe der Patientinnen mit der Stichprobe der Kontrollprobandinnen verglichen. Die zugrundeliegenden Informationen wurden aus dem demographischen Fragebogen und dem Mehrfachwortschatzintelligenztest (MWT) herangezogen. Die Merkmale Alter, Anzahl der Kinder und das Ergebnis des MWT konnten mittels t-Tests verglichen werden. Familienstand, Bildungsabschluss, Erwerbssituation, Haushaltsnettoeinkommen und Anzahl der Stunden Sport pro Woche wurden im ausgehändigten Fragebogen auf Ordinalskalenniveau erhoben. Somit eignete sich ein Chi²-Test zum statistischen Vergleich.

2.4.2 Subjektives Befinden: Lebensqualität, Angst und Depression

Um die subjektive Einschätzung der Lebensqualität zu vergleichen, wurden bei den beiden QLQ-Fragebögen der EORTC bestimmte Unterskalen ausgewählt, die für die vorliegende Studie von besonderer Relevanz sind. Aus dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 wurde die Skala "Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität" zwischen der Patientinnen- und Kontrollprobandinnengruppe verglichen; ebenso die von der EORTC vorgegebene Subskala "Kognitive Funktionen", da die beiden betreffenden Items des Fragebogens gezielt die subjektiv wahrgenommenen Fähigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis erfassen. Anschließend wurde sowohl beim EORTC-QLQ-C30 als auch bei der Version BR23 aus allen Items der Funktionskalen und aus denjenigen der Symptomskalen jeweils der Mittelwert berechnet. Diese getrennte Bewertung ist sinnvoll, da ein hoher Punktwert bei den Funktionskalen ein hohes Maß an Gesundheit ausdrückt, bei den Symptomskalen hingegen eine hohe Symptomlast. Die Selbsteinschätzung beider Gruppen wurden mithilfe von t-Tests verglichen. Aufgrund

der Abweichung von der Normalverteilung wurden diese Ergebnisse zusätzlich mit non-parametrischen Tests überprüft.

2.4.3 Auswertung der Leistungstests

Die Leistungstests bestehend aus Trail-Making-Test und den oben beschriebenen Untertests der Testbatterie des NeuroCog FX wurden nach Export der Daten und Aufbereitung in geeigneten Tabellen in JASP untersucht. Zunächst wurde jeweils ein t-Test durchgeführt, um Gruppenunterschiede zu detektieren. Nach Betrachtung der Normalverteilung wurde bei einem der Tests ("Inverted Go-No-Go korrekte Antworten") zusätzlich der Kruskal-Wallis-Test angewandt, da eine Abweichung von der Normalverteilung auffiel.

Die Leistungstests, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen kranker und gesunder Gruppe festgestellt werden konnte, wurden auf Korrelationen mit den Stressmaßen (subjektiv beurteilte Lebensqualität beziehungsweise Angst und Depression) geprüft.

3. Ergebnisse

3.2 Demographische Kennwerte und Intelligenz

Demographische Kennwerte sowie die Intelligenz der Patientinnen und Kontrollprobandinnen sind in Tabelle 1 dargestellt. Beim Vergleich der Intelligenz (mittels MWT) und der Merkmale Alter und Anzahl der Kinder anhand von t-Tests zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Beim Vergleich der Merkmale Familienstand, Bildungsabschluss, Erwerbssituation und Haushaltsnettoeinkommen zeigten sich im Chi²-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die beiden Gruppen waren demzufolge bezüglich der meisten Kennwerte gut miteinander vergleichbar. Nur bei der Anzahl der Stunden Sport pro Woche war ein signifikanter Unterschied zu finden. Auffällig war besonders der Unterschied zwischen der Ausprägung "weniger als eine Stunde Sport pro Woche" (< 1h/Woche) und "ein bis drei Stunden Sport pro Woche" (1-3h/Woche). Insgesamt waren die Kontrollprobandinnen sportlich aktiver als die Patientinnen.

	Mittelwert (SD)/Häufigkeit		statistischer Vergleich			
	gesund (N=20)	krank (N=20)	t	X ²	df	p
Alter	49.00 (11.21)	53.50 (10.24)	-1.33	-	38	0.193
Anzahl Kinder	1.60 (0.10)	1.20(1.01)	1.27	-	38	0.214
Mehrfachwortschatztest						
Rohwert	28.55 (4.57)	27.75 (4.49)	0.56	-	38	0.580
Standardwert	104.75 (7.85)	103.05 (7.58)				
Familienstand			-	0	3	1
verheiratet/feste Beziehung	14	14				
geschieden/getrennt	2	2				
ledig	3	3				
verwitwet	1	1				
gesamt	20	20				
Bildungsabschluss			-	4.49	3	0.214
Hauptschule	3	4				
mittlere Reife	5	8				
Abitur/Fachabitur	6	1				
Hochschulabschluss	6	7				
gesamt	20	20				
Erwerbssituation				5.00	2	0.082
Vollzeit	4	7				
Teilzeit	13	6				
nicht berufstätig	3	7				
gesamt	20	20				
Haushaltsnettoeinkommen			-	0.34	2	0.845
< 2000 €/Monat	5	5				
2000-4000 €/Monat	10	8				
> 4000 €/Monat	3	4				
gesamt	18	17				
Stunden Sport/Woche			-	9.78	3	0.020
< 1 h/Woche	2	9				
1-3 h/Woche	12	5				
3-5 h/Woche	2	4				
> 5 h/Woche	4	1				
gesamt	20	19				

Anm: SD: Standardabweichung, N: Anzahl, t: t-Test, X²: Chi-Quadrat-Test, df: Freiheitsgrade, h: Stunden

Tabelle 1 Demographische Kennwerte und Intelligenz

3.3 Subjektives Befinden: Lebensqualität, Angst und Depression

Die Maße des subjektiven Befindens zeigten durchgehend signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei diese bei fünf von sechs Skalen hochsignifikant waren ($p < 0.001$) (siehe Tabelle 3). Hierbei fiel eine durchgehend niedrigere Funktionsweise höhere Symptomlast bei den Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu den

gesunden Probandinnen auf. Bei der Selbsteinschätzung von kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit/Konzentration) zeigten die Patientinnen signifikant schlechtere Werte als die gesunden Frauen. Bei den Ergebnissen der HADS-Fragebögen (Hospital Anxiety and Depression Scale) zeigten sich ebenfalls hochsignifikante Gruppenunterschiede im t-Test ($p < 0.001$), die mit non-parametrischen Tests bestätigt wurden. Hierbei waren die Angst- und Depressionswerte bei den Frauen mit Brustkrebsdiagnose signifikant höher als bei den Gesunden (siehe Tabelle 2).

Um einen Zusammenhang zwischen der selbsteingeschätzten kognitiven Leistung und den psychischen Stressmaßen zu erkennen, wurde die EORTC-QLQ-C30-Unterskala "Kognitive Funktionen" auf Korrelationen mit den Ergebnissen der HADS geprüft. Bei der Berechnung der Werte für die Gesamtgruppe aller Teilnehmerinnen zeigten sich hierbei signifikante Korrelationen. Diejenigen Frauen, die einen höheren Score bei Angst- bzw. Depressionssymptomen hatten, schätzten ihre kognitive Leistung im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis selbst schlechter ein als Frauen mit niedrigeren Scores in der HADS. Wurden die Gruppen einzeln auf Korrelationen zwischen den beiden Parametern geprüft, konnten keine signifikanten Zusammenhänge mehr gezeigt werden, wobei die Richtung der Ergebnisse jedoch gleich blieb (siehe Tabelle 3).

	Mittelwert (SD)		Vergleich (t-Test)		
	gesund (N=20)	krank (N=20)	t	df	p
EORTC-QLQ					
EORTC-QLQ C30					
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	79.58 (16.99)	52.91 (24.22)	4.03	38	<.001
Kognitive Funktionen	82.50 (17.49)	67.51 (24.46)	2.23	38	0.016
Funktionale Skalen	87.69 (8.61)	63.32 (17.32)	5.63	38	<.001
Symptomskalen	7.59 (7.57)	24.16 (15.73)	-4.28	38	<.001
EORTC-QLQ BR23					
Funktionale Skalen	84.24 (11.65)	45.31 (18.28)	8.03	38	<.001
Symptomskalen	6.40 (6.30)	22.46 (18.97)	-3.59	38	<.001
Hospital Anxiety and Depression Scale					
Angst	3.00 (2.97)	7.60 (3.80)	-4.26	38	<.001
Depression	1.60 (1.85)	4.40 (2.37)	-4.17	38	<.001

Anm: SD: Standardabweichung, N: Anzahl, t: t-Wert, df: Freiheitsgrade, p: p-Wert,
EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, C30: Core Questionnaire, BR 23: Breast Cancer Module

Tabelle 2 Selbsteinschätzung von Lebensqualität, Angst und Depression

	Gesamtgruppe (N=40)		Krank (N=20)		Gesund (N=20)	
	Pearsons r	p-Wert	Pearsons r	p-Wert	Pearsons r	p-Wert
Kognitive Funktionen						
EORTC-QLQ C30						
HADS-Angst	-0.346	0.029	-0.147	0.537	-0.287	0.220
HADS-Depr.	-0.378	0.016	-0.248	0.292	-0.228	0.333

Anm: N: Anzahl, p: p-Wert, Depr.: Depression
EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, C30: Core Questionnaire, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabelle 3 Korrelation der subjektiv eingeschätzten kognitiven Funktionen mit den Angst- und Depressionswerten

3.4 Aufmerksamkeit

3.4.1 Trail-Making-Test

Die Ergebnisse des Trail-Making-Tests zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 4). Die Bearbeitungszeit des ersten Testteils bildet die Leistung des Probanden in Bezug auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit ab. Im zweiten Teil wird die kognitive Flexibilität untersucht, die eine höhere kognitive Leistung

darstellt, da der Proband hier zwischen verschiedenen Bezugssystemen wechseln muss.⁷⁹ Beim Vergleich der Prozenträge betrug die Stichprobengröße der Patientengruppe N=19, da die Prozenrangwerte einer Patientin vom Testprogramm nicht korrekt erfasst wurden und somit aus der Berechnung ausgeschlossen werden mussten.

	Mittelwert (SD)		stat. Vergleich (t-Test)		
	gesund (N=20)	krank (N=20)	t	df	p
Bearbeitungszeit Teil A [s]					
Rohwert	23.05 (5.62)	22.47 (5.77)	0.32	38	0.626
Prozenrang	28(17)	34 (26)*			
Bearbeitungszeit Teil B [s]					
Rohwert	38.48 (13.87)	41.97 (16.22)	-0.73	38	0.161
Prozenrang	36 (27)	27 (18)*			
Differenz B-A					
Rohwert	15.43 (10.74)	19.50 (14.67)	-1.00	38	0.161
Prozenrang	43 (29)	31 (23)*			
Fehler Teil A					
Rohwert	0.05 (0.22)	0.15 (0.49)	-0.83	38	0.206
Prozenrang	50 (11)	47 (16)*			
Fehler Teil B					
Rohwert	1.05 (1.47)	2.25 (3.26)	-1.50	38	0.071
Prozenrang	48 (26)	38 (29)*			
Quotient B/A					
Rohwert	1.65 (0.39)	1.91 (0.65)	-1.55	38	0.129
Prozenrang	51 (29)	36 (26)*			

Anm.: stat. Vergleich: statistischer Vergleich, SD: Standardabweichung; N: Anzahl;

*: Prozenträge Trail-Making-Test: N = 19 bei Gruppe krank, [s]: in Sekunden

Tabelle 4 Gruppenvergleich Trail-Making-Test

3.4.2 NeuroCog FX

3.4.2.1 Gruppenunterschiede

Vier von sieben Tests zeigten im t-Test signifikante Gruppenunterschiede: "Einfache Reaktionszeit", "Go-No-Go Reaktionszeit", "Inverted Go-No-Go Reaktionszeit" und "Inverted Go-No-Go korrekte Antworten". Beim zuletzt genannten Test ergab sich im Shapiro-Wilk-Test eine Abweichung von der Normalverteilung. Das Ergebnis wurde mit dem non-parametrischen Kruskal-Wallis-Test überprüft und zeigte anschließend keine Signifikanz mehr. Somit ergaben sich relevante Unterschiede zwischen den beiden

Gruppen bei den Tests "Einfache Reaktionszeit", "Go-No-Go-Reaktionszeit" und "Inverted Go-No-Go Reaktionszeit" (siehe Tabelle 5). Hierbei war die Reaktionszeit der Brustkrebspatientinnen jeweils langsamer als bei den gesunden Frauen und somit die Performance in den genannten Leistungstests schlechter.

	Mittelwert (SD)		stat. Vergleich (t-Test)		
	gesund (N=20)	krank (N=20)	t	df	p
Einfache Reaktionszeit [ms]					
Rohwert	325 (38)	353 (51)	-1.98	38	0.028
Standardwert	90 (5)	88 (8)			
Go-No-Go Reaktionszeit [ms]					
Rohwert	429 (52)	462 (65)	-1.770	38	0.042
Standardwert	89 (12)	85(14)			
Go-No-Go korrekte Antworten					
	9.35 (0.49)	9.30 (0.47)	0.33	38	0.372
Go-No-Go Fehler					
	0.45 (0.65)	0.45 (0.65)	0.00	38	0.500
Inv. Go-No-Go Reaktionszeit [ms]					
Rohwert	419 (42)	458 (54)	-2.53	38	0.008
Standardwert	93 (8)	88 (11)			
Inv. Go-No-Go korrekte Antworten					
	9.50 (0.51)	9.20 (0.52)	0.18	38	0.037**
Inv. Go-No-Go Fehler					
	0.10 (0.31)	0.05 (0.22)	0.59	38	0.720

Anm.: SD: Standardabweichung; stat. Vergleich: statistischer Vergleich; N: Anzahl;

Inv. Go-No-Go: Umgekehrter Go-No-Go-Test, [ms]: in Millisekunden, [s]: in Sekunden

** Nach Überprüfung der Normalverteilung und Anwendung des Kruskal-Wallis-Test als non-parametrischen Test keine Signifikanz mehr nachweisbar

Tabelle 5 Gruppenvergleich NeuroCogFX

3.4.2.2 Korrelationen zwischen NeuroCog FX und Stressmaßen

Da alle Stressmaße signifikante Gruppenunterschiede aufwiesen (Tabelle 2) wurde bei den Leistungstests, die für gesunde und kranke Probandinnen signifikante Unterschiede zeigten, die Korrelation mit den Stressmaßen untersucht, um etwaige Zusammenhänge zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der subjektiv beurteilten Lebensqualität sowie Angst und Depression zu identifizieren. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen in der Gruppe der Patientinnen. Insbesondere ließ sich kein

Zusammenhang zwischen den subjektiven und objektiven Defiziten bei den Brustkrebspatientinnen herstellen (siehe Tabelle 6).

Bei den gesunden Kontrollprobandinnen fielen mehrere signifikante Korrelationen des Untertests "Einfache Reaktionszeit" mit den Stressmaßen auf, sowie eine signifikante Korrelation zwischen "Go-No-Go-Reaktionszeit" und der Unterskala "Kognitive Funktionen" des EORTC-QLQ C30 (siehe Tabelle 6, Abbildung 1-3). Es ergaben sich negative Korrelationen bei der "Einfachen Reaktionszeit" mit der Unterskala "Kognitive Funktionen" und dem Mittelwert der Funktionalen Skalen des EORTC-QLQ C30 und auch bei der Reaktionszeit im "Go-No-Go"-Test mit den "Kognitiven Funktionen". Dies bedeutet, dass gesunde Frauen mit einer niedrigeren subjektiven Leistung im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis beziehungsweise einer insgesamt schlechteren Funktionalität in Alltagsaufgaben tendenziell eine langsamere Reaktionszeit zeigten. Die positive Korrelation zwischen der "Einfachen Reaktionszeit" und dem Mittelwert der Symptomskalen beziehungsweise der selbsteingeschätzten Angst im HADS lässt einen Zusammenhang zwischen einer langsameren Reaktionszeit und höherer Belastung durch körperliche Symptome beziehungsweise stärker ausgeprägte Ängste vermuten.

		Gesund (N=20)		Krank (N=20)	
		r	p	r	p
Einfache Reaktionszeit	<i>Allg. Ges.-Zustand/Lebensqualität</i>	0.280	0.231	0.080	0.736
	<i>Kognitive Funktionen</i>	-0.599	0.005	-0.028	0.908
	<i>EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen</i>	-0.617	0.004	0.186	0.431
	<i>EORTC-QLQ C30 Symptomskalen</i>	0.527	0.017	-0.180	0.448
	<i>EORTC-QLQ BR23 Funktionsskalen</i>	-0.376	0.102	0.121	0.612
	<i>EORTC-QLQ BR23 Symptomskalen</i>	-0.098	0.680	-0.175	0.462
	<i>HADS-Angst</i>	0.527	0.017	-0.077	0.746
	<i>HADS-Depression</i>	0.032	0.894	0.017	0.942
Go-No-Go Reaktionszeit	<i>Allg. Ges.-Zustand/Lebensqualität</i>	-0.005	0.982	0.081	0.733
	<i>Kognitive Funktionen</i>	-0.466	0.038	-0.081	0.735
	<i>EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen</i>	-0.253	0.281	-0.025	0.917
	<i>EORTC-QLQ C30 Symptomskalen</i>	0.120	0.615	0.042	0.861
	<i>EORTC-QLQ BR23 Funktionsskalen</i>	-0.297	0.203	-0.056	0.815
	<i>EORTC-QLQ BR23 Symptomskalen</i>	0.091	0.704	0.015	0.952
	<i>HADS-Angst</i>	0.136	0.568	-0.058	0.807
	<i>HADS-Depression</i>	0.226	0.338	-0.042	0.859
Inv. Go-No-Go Reaktionszeit	<i>Allg. Ges.-Zustand/Lebensqualität</i>	0.010	0.966	-0.124	0.601
	<i>Kognitive Funktionen</i>	-0.295	0.206	-0.038	0.872
	<i>EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen</i>	-0.138	0.563	-0.044	0.855
	<i>EORTC-QLQ C30 Symptomskalen</i>	0.099	0.679	0.079	0.739
	<i>EORTC-QLQ BR23 Funktionsskalen</i>	-0.244	0.300	-0.202	0.393
	<i>EORTC-QLQ BR23 Symptomskalen</i>	-0.067	0.779	0.029	0.904
	<i>HADS-Angst</i>	0.232	0.325	-0.162	0.496
	<i>HADS-Depression</i>	0.112	0.639	-0.007	0.978
Inv. Go-No-Go korrekte Antworten	<i>Allg. Ges.-Zustand/Lebensqualität</i>	-0.075	0.752	0.263	0.262
	<i>Kognitive Funktionen</i>	0.244	0.300	0.55	0.818
	<i>EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen</i>	0.466	0.038	-0.007	0.976
	<i>EORTC-QLQ C30 Symptomskalen</i>	-0.159	0.502	-0.125	0.600
	<i>EORTC-QLQ BR23 Funktionsskalen</i>	0.043	0.858	-0.023	0.924
	<i>EORTC-QLQ BR23 Symptomskalen</i>	-0.052	0.828	0.041	0.864
	<i>HADS-Angst</i>	-0.207	0.381	0.175	0.462
	<i>HADS-Depression</i>	0.111	0.641	0.356	0.123

Anm: N: Anzahl, Pearsons r: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: p-Wert

Allg. Ges.-Zustand: Allgemeiner Gesundheitszustand,

EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, *C30*: Core Questionnaire, *BR 23*: Breast Cancer Module

Inv. Go-No-Go: Umgekehrter Go-No-Go-Test, *HADS*: Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabelle 6 Korrelationen von NeuroCog FX und Stressmaßen

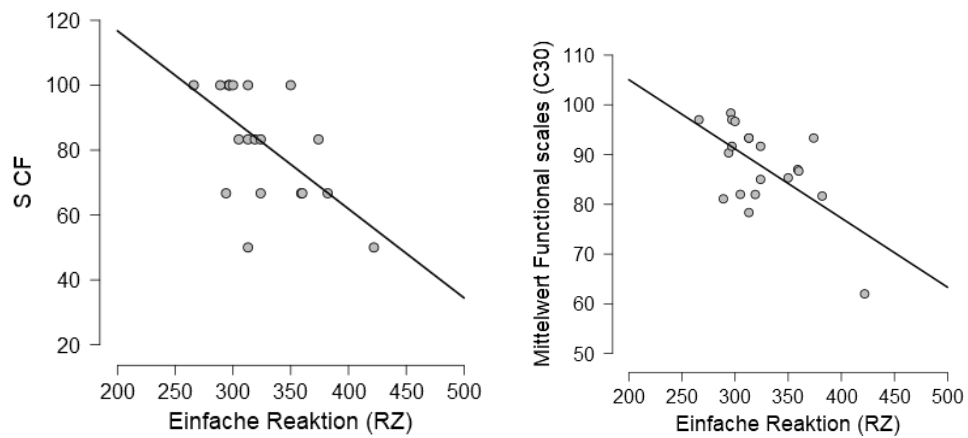


Abbildung 1 - Streudiagramme der einfachen Reaktionszeit (NeuroCog FX) mit der Unterskala Kognitive Funktionen (EORTC-QLQ C30) links und dem Mittelwert der Funktionalen Skalen (E-ORTC-QLQ C30) (rechts) in der Kontrollgruppe

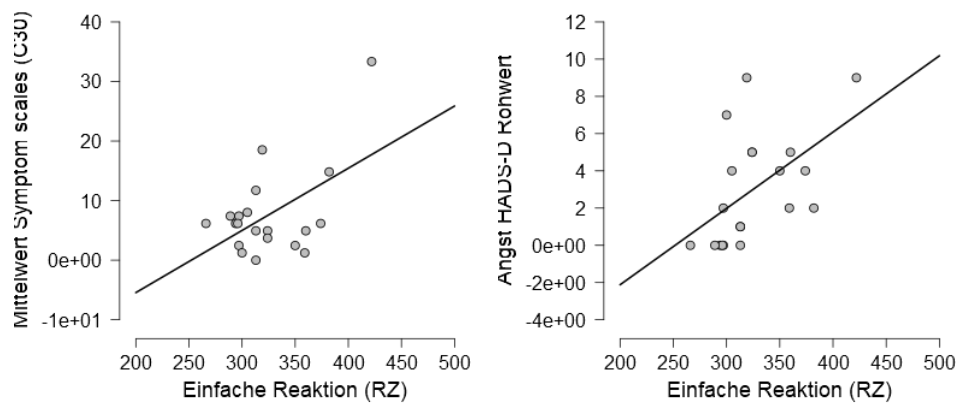


Abbildung 2 - Streudiagramme der einfachen Reaktionszeit (NeuroCog FX) mit dem Mittelwert der Symptomskalen (EORTC-QLQ C30) (links) und Angst (HADS) (rechts) in der Kontrollgruppe.

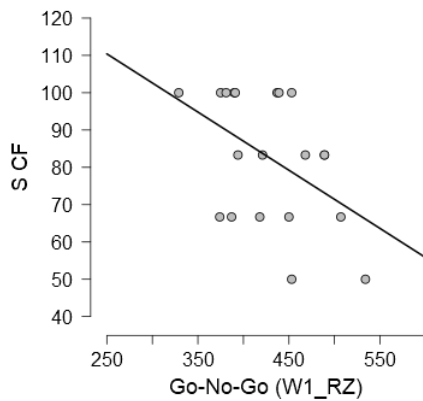


Abbildung 3 - Streudiagramm der Reaktionszeit im Go-No-Go-Test (NeuroCog FX) mit der Unterskala "Kognitive Funktionen" (EORTC-QLQ C30) in der Kontrollgruppe

Bei der Betrachtung der Streudiagramme (Abbildung 1 und 2) fiel eine Probandin mit einer deutlich erhöhten Reaktionszeit auf. Um die Robustheit der Korrelationen zu testen, wurde diese Probandin sowie diejenige mit der kürzesten Reaktionszeit ausgeschlossen und die Korrelationen mit einer Stichprobe von N=18 erneut berechnet. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mehr zwischen dem Leistungstest „Einfache Reaktionszeit“ und den Stressmaßen (Tabelle 7).

		Gesund (N=18)	
		r	p
Einfache Reaktionszeit	Allg. Ges-Zustand/Lebensqualität	0.30	0.233
	Kognitive Funktionen	-0.42	0.084
	EORTC-QLQ C30 Funktionsskalen	-0.25	0.315
	EORTC-QLQ C30 Symptomskalen	0.11	0.674
	EORTC-QLQ BR23 Funktionsskalen	-0.28	0.261
	EORTC-QLQ BR23 Symptomskalen	-0.32	0.190
	HADS-Angst	0.28	0.268
	HADS-Depression	-0.003	0.990

Anm.: N: Anzahl, r: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: p-Wert,

Allg. Ges-Zustand/Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand

EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, C30: Core Questionnaire, BR 23: Breast Cancer Module

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabelle 7 Korrelationen für "Einfache Reaktionszeit" der gesunden Probandinnen (NeuroCog FX) mit den Stressmaßen ohne Ausreißer

3.4.2.3 Gruppenunterschiede bei der sportlichen Betätigung

Bei der Abfrage der sportlichen Betätigung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den erkrankten und den gesunden Probandinnen ($p = 0.02$). Um einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse der Leistungstests zu untersuchen, wurde die Gruppe der kranken Frauen erneut aufgeteilt in diejenigen, die „weniger als eine Stunde Sport pro Woche“ und „mehr als eine Stunde Sport pro Woche“ (Zusammenfassung der Items „1-3 h/Woche“, „3-5 h/Woche“ und „>5 h/Woche“) im Fragebogen angaben. Für keinen der Leistungstests zeigten sich signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen der Brustkrebspatientinnen.

4. Diskussion

Durch stetig steigende Überlebensraten bei Krebspatienten wird es immer wichtiger, die unmittelbaren und langfristigen Folgen dieser Erkrankungen und der entsprechenden Therapien zu untersuchen und besser zu verstehen. Seit einigen Jahren trifft das Phänomen „Chemobrain“ auf größer werdendes Interesse bei Forschern und Fachpersonal, aber auch bei Patienten und ihren Angehörigen, die sich mit den Symptomen unmittelbar konfrontiert sehen. Neuere Forschungsarbeiten ließen jedoch Zweifel daran aufkommen, dass kognitive Defizite, die Patienten im Rahmen von Krebserkrankungen erleben, ausschließlich durch die Therapie mit Zytostatika ausgelöst werden.^{55,44(p2295),62}

Aufbauend auf diesen Studien untersuchte die vorliegende Arbeit Brustkrebspatientinnen, die kürzlich diese Diagnose zum ersten Mal in ihrem Leben bekommen hatten. Die Frauen hatten, außer einer Operation, keine weitere Therapie erhalten, insbesondere keine Chemotherapie. Um die kognitive Leistung der Probandinnen objektiv erheben zu können, wurden neuropsychologische Tests am Computer und auf dem Papier durchgeführt, die besonders Fähigkeiten aus den Bereichen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie Aufmerksamkeit maßen. Daneben wurden die Lebensqualität und die vorhandenen Angst- und Depressionssymptome mittels Selbsteinschätzungsfragebögen erhoben. Teile dieser Messinstrumente fragten gezielt die subjektiv wahrgenommene Leistung im Bereich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration ab. Der Gruppe der Brustkrebspatientinnen wurde eine gleich große, passende Gruppe von gesunden Frauen gegenübergestellt, die dieselben Tests durchführten. Diese Arbeit ist Teil einer umfassenderen Längsschnittstudie, in deren Rahmen die Ergebnisse der Patientinnen vor der medikamentösen Systemtherapie mit erneuten Messungen direkt danach und nochmal ein Jahr nach der Chemotherapie verglichen werden sollen. Die Kontrollprobandinnen werden in den entsprechenden Zeiträumen ebenfalls erneut getestet und an allen drei Messzeitpunkten als Vergleich zur Patientengruppe herangezogen.

4.2 Aufmerksamkeitsleistungen

Die eingangs postulierte Hypothese, dass Aufmerksamkeitsleistungen bei Brustkrebspatientinnen vor einer Chemotherapie schlechter sind als bei gesunden Frauen, konnte

zum Teil bestätigt werden. Bei der computerisierten Testbatterie NeuroCogFX wurde bei den aufmerksamkeitsspezifischen Messungen in drei von sieben Tests eine signifikant schlechtere Leistung, beziehungsweise langsamere Reaktionszeit bei den Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu den gesunden Frauen festgestellt. Dieses Ergebnis passt zu den Daten aus der aktuellen Literatur, die zeigen, dass ein gewisser Anteil an Patienten vor der Therapie bereits kognitive Symptome

hat.^{55,62,80(p8),81(p2186),66(p3352),68(p457)}

Die Brustkrebspatientinnen in der vorliegenden Studie zeigten schlechtere Leistungen im Vergleich zu den gesunden Teilnehmerinnen vor allem bei Reaktionszeiten, zum Beispiel im Rahmen von Go-No-Go-Aufgaben. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei Hermelink et al.^{41(p12),80(p7)}

Im Trail-Making-Test, der die Verarbeitungsgeschwindigkeit und kognitive Flexibilität misst, fanden sich im Gegensatz dazu keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden und kranken Probandinnen. Auch Hermelink et al.^{80(p8)} wendeten diesen Test bei Brustkrebspatientinnen an. Hier zeigten sich vor der Therapie keine auffälligen Ergebnisse im Vergleich zu Normativdaten. Somit passt auch dies gut zu den vorliegenden Daten.

4.3 Subjektive Leistungsfähigkeit und Stressmaße

Durch die Selbsteinschätzung der Patientinnen anhand des EORTC-QLQ-C30, konnte die Hypothese, dass subjektive Einschränkungen der Aufmerksamkeit bei Brustkrebspatientinnen nach der Diagnose größer sind als bei gesunden Kontrollprobandinnen, bestätigt werden.

In der aktuellen Literatur zu diesem Zeitpunkt vor der Therapie zeigt sich ein dazu eher gegensätzliches, wenn auch uneinheitliches Bild. Subjektiv schlechtere Leistungen wurden in mehreren Studien gefunden.^{80(p7),82(p203)} In anderen Studien finden sich dagegen keine Unterschiede bei der subjektiven Wahrnehmung von kognitiven Problemen vor der Therapie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden^{63(p550),53(p147)} oder sogar weniger selbstberichtete Probleme der Patienten im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern.^{83(p832),84(p484)}

Der Großteil der aktuellen Studien untersuchte bisher die subjektive Wahrnehmung der Krebspatientinnen allerdings nach der Chemotherapie. Insgesamt muss die konkrete Frage nach der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Leistungsfähigkeit von Krebspatienten vor der Therapie in Zukunft also genauer untersucht werden.^{57(p1135)} Wie im Ergebnisteil beschrieben, konnte die vorliegende Studie keine Zusammenhänge zwischen der selbsteingeschätzten Fähigkeit der Brustkrebspatientinnen im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis und den schlechteren Ergebnissen in den objektiven neuropsychologischen Leistungstests finden (Tabelle 6). Dieses Ergebnis bestätigt Erkenntnisse aus verschiedenen anderen Forschungsarbeiten. Cimprich et al.^{85(p76)} zeigten dies beispielsweise für Frauen vor einer Brustkrebstherapie konkret für den Bereich der gerichteten Aufmerksamkeit und einige Jahre zuvor auch schon für Frauen direkt nach einer Brustkrebsoperation.^{82(p203)} Schilder et al.^{84(p483)} untersuchten das Phänomen vor und nach einer Hormonbehandlung bei Brustkrebspatientinnen und fanden an keinem der beiden Zeitpunkte einen Zusammenhang zwischen den subjektiven und objektiven kognitiven Leistungen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Biglia et al.^{52(p489)}

Eine Metaanalyse von Pullens et al.^{57(p1135)} untersuchte mehrere Studien zum Thema subjektive Einschränkungen bei Brustkrebspatientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erkrankung und in verschiedenen Therapieregimen. Insgesamt konnten dabei interessanterweise keine signifikanten Unterschiede der subjektiv eingeschätzten kognitiven Defizite vor der systemischen Behandlung und danach gefunden werden. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass die systemische Therapie keinen Einfluss auf diese subjektiven Einschränkungen hat. Es ließ sich insgesamt allerdings stark annehmen, dass es, wie in den oben genannten Studien, keinen Zusammenhang zwischen den subjektiv eingeschätzten und den objektiv gemessenen kognitiven Leistungsdefiziten gibt.

Die Stressmaße Angst- und Depression, erhoben mit der HADS, zeigten in der vorliegenden Arbeit hochsignifikant höhere Werte bei den Krebspatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse bestätigen bisherige Studien. Ando-Tanabe et al.^{68(p458)} fanden beispielsweise ebenfalls signifikant höhere Angstwerte bei Brustkrebspatientinnen vor der Therapie im Vergleich zu gesunden Frauen. Wichtig ist zu

erwähnen, dass trotz möglicher Unterschiede oder signifikant stärkerer Belastung der Krebspatienten die Werte von Angst- und Depression in der aktuellen Literatur häufig in der normalen Bandbreite liegen und auch bei einem Großteil der erkrankten Studienteilnehmer per se keinen Anlass zur formellen Diagnose einer Angststörung oder depressiven Episode geben (siehe zum Beispiel^{52(p488)}). In der vorliegenden Studie liegt der Mittelwert der Brustkrebspatientinnen bei Angstsymptomen deutlich über dem der Kontrollteilnehmerinnen und mit einem Wert von 7.60 an der Grenze zur milden Angststörung. Bei der Skala für Depressionssymptome hatten die Patientinnen der vorliegenden Arbeit zwar Werte im normalen Bereich (vgl.^{78(p393),86(p71)}), zeigten aber trotzdem hochsignifikant höhere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.4 Beziehung zwischen Aufmerksamkeitsleistungen und psychischer Belastung

Die dritte postulierte Hypothese, dass es Korrelationen zwischen den Aufmerksamkeitsleistungen und den Stressmaßen (Angst und Depression) gibt, konnte für die Brustkrebspatientinnen in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es fanden sich keine relevanten Korrelationen zwischen den signifikant schlechteren Werten in den objektiven, kognitiven Leistungstests und dem Maß an Angst- und Depressionssymptomen in der Patientengruppe. In der Literatur gibt es auch hier uneinheitliche Erkenntnisse. Ando-Tanabe et al.^{68(p459)} vermuteten einen Zusammenhang zwischen den höheren Angstwerten von Brustkrebspatientinnen vor der Therapie und ihrer schlechteren kognitiven Leistung. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Yang et al.^{65(p300)} ließ sich insgesamt jedoch, ähnlich zur vorliegenden Studie, kein deutlicher Zusammenhang zwischen der objektiv gemessenen Leistung der Patientinnen und dem Maß an Angst- und Depressionssymptomen herstellen, sondern eher eine Verbindung dieser Symptome zu den selbsteingeschätzten kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen (siehe zum Beispiel auch^{87,82(p203)}).

Dass es in der vorliegenden Studie in der Gruppe der gesunden Kontrollprobandinnen einige Korrelationen der signifikant unterschiedlichen objektiven Leistungstests mit Stressmaßen gab und diese durch den Ausschluss von Ausreißern wieder aufgehoben wurden, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit daran, dass die Anzahl der Probanden pro Gruppe relativ klein war.

Beim Betrachten der Gesamtgruppe konnten in der vorliegenden Arbeit signifikante Korrelationen zwischen der subjektiven, kognitiven Leistungsfähigkeit und den Scores der HADS gefunden werden. Dabei zeigten Frauen, die höhere Werte für Angst- beziehungsweise Depressionssymptome hatten, in der Selbsteinschätzung eine schlechtere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung. Ähnliche Zusammenhänge fanden in der letzten Zeit auch mehrere andere Autoren.^{84(p483),80,57(p1135)} Bereits vor mehr als zwanzig Jahren gab es Studien, die diesen Zusammenhang postulierten.^{82(p203),87} Dass die Korrelationen in der vorliegenden Studie nicht mehr nachweisbar waren, wenn die kranke und gesunde Teilnehmergruppe getrennt voneinander betrachtet wurden, könnte daran liegen, dass die Anzahl an Personen pro Gruppe dadurch deutlich kleiner wurde und es somit unwahrscheinlicher wurde, signifikante Ergebnisse zu finden.

4.5 Grenzen der Studie

Die vorliegende Studie behandelt einen Themenkomplex, der in der Zukunft der ganzheitlichen Behandlung und Unterstützung von Krebspatienten wegweisend sein wird. Um die Situationen rund um die Brustkrebsdiagnose möglichst gut abbilden zu können, mussten die Patientinnen kurz nach der Diagnose für die Studienteilnahme gewonnen werden. Die erkrankten Probandinnen wurden für die vorliegende Studie meist kurz nach ihrer ersten Brustoperation noch in der Klinik aufgesucht und zur Teilnahme eingeladen. Dieser Zeitpunkt bringt natürlich einige Schwierigkeiten in der Rekrutierung mit sich. In einer Situation, in der die Betroffenen durch die Diagnose mit ganz neuen Sorgen, Schwierigkeiten und Ängsten konfrontiert sind, hat die Teilnahme an einer Studie, die für die Teilnehmer selbst keine unmittelbaren Vorteile mit sich bringt, verständlicherweise nicht die höchste Priorität. Trotz einfühlsamer Vorstellung der Studie und Beschreibung der wichtigen Zielsetzung konnten deshalb viele der angesprochenen Patientinnen nicht für eine Teilnahme gewonnen werden. Die Probandenrekrutierung verlangte mehr Zeit als im ursprünglichen Studienplan vorgesehen und insgesamt konnte nur eine relativ kleine Anzahl der angefragten Patientinnen für die Studie befragt und getestet werden. Dies könnte auch daran liegen, dass pro Messung circa anderthalb Stunden veranschlagt wurden und von vornherein mehrere Messzeitpunkte im Kontext der oben beschriebenen Längsschnittstudie geplant waren. Es erklärten sich insgesamt 20 erkrankte und 20 gesunde Frauen für die Tests bereit.

Dass diese Schwierigkeiten in der Rekrutierung momentan die Studiendesigns in Forschungsarbeiten rund um das Thema kognitive Defizite bei Brustkrebspatientinnen beeinflussen, kann man an einigen aktuellen Studien sehen, die eine ähnlich große Patientinnenzahl testeten.^{68(p454),44(p2292),82(p200)}

Bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse sollte beachtet werden, dass die Brustkrebspatientinnen, durch die Art und Weise der Rekrutierung bedingt, bereits eine Brustoperation oder Sentinellymphknotenentfernung hinter sich hatten. In wie weit sich diese Situation auf die kognitive Leistung von den Patientinnen auswirkt, ist in der aktuellen Literatur umstritten. Hier könnte sowohl die Zeit seit der Operation als auch die Art und Intensität der Narkose eine Rolle spielen. Menning et al.^{63(p552)} fanden in ihrer multimodalen MRT-Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der seit der Operation vergangenen Zeit und den kognitiven Leistungen der untersuchten Frauen. Im Gegensatz dazu gab es in anderen bildgebenden Studien durchaus Unterschiede im gemessenen Hirnvolumen und der Hirnaktivität, je nachdem, wie lange der Eingriff zurücklag.^{51(p10),88}

Da es bei den kognitiven Defiziten, die bei Krebspatienten kurz nach der Diagnose auftreten können, häufig um eher kleine Veränderungen geht,^{89(p5),53(p147),80} kann es sein, dass die aktuell verfügbaren und in dieser Studie verwendeten neuropsychologischen Tests nicht sensitiv genug für alle Veränderungen sind. Hier ist es wichtig, dass in Zukunft weitere Tests entwickelt werden, die gezielt die subjektiven und objektiven kognitiven Defizite der Betroffenen messen. Es sollten dabei vor allem die Funktionen erfasst werden, die die Patienten im Alltag am häufigsten brauchen und bei denen auch kleinste Veränderungen schon subjektive Schwierigkeiten in der Bewältigung des alltäglichen Lebens verursachen. Dies sind zum Beispiel Konzentrationsschwierigkeiten, Probleme beim Multitasking oder beim Treffen von Entscheidungen.^{39,90(p1321)}

Die meistens neuropsychologischen Tests, die für viele der bisherigen Studien verwendet wurden, sind zudem durch hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand nicht an mehreren Orten gleichzeitig verfügbar. Eine Messung beziehungsweise ein Screening einer großen Patientenzahl, zum Beispiel in einem ambulanten Setting, kann dadurch kaum ermöglicht werden. Dies wäre aber sinnvoll und hilfreich, um in Zukunft umfassendere Informationen über den kognitiven Zustand der Patienten und Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten und im Verlauf ihrer Erkrankung zu erhalten.

Nakamura et al.^{89(p2)} schlagen zum Beispiel den "Blessed Orientation Memory Concentration Test" vor, der in weniger als fünf Minuten durchgeführt werden kann. Es wird jedoch auch erwähnt, dass die Anwendbarkeit dieses Tests für den speziellen Fall der schwachen kognitiven Defizite rund um eine Krebserkrankung in Zukunft noch genauer untersucht werden muss.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor für die kognitiven Defizite könnte das Stadium der Brustkrebserkrankung sein. Einen Hinweis darauf gibt eine Studie von Mandelblatt et al.,^{67(p1914)} in der ältere Patientinnen mit Brustkrebs vor der Systemtherapie untersucht wurden. Hierbei zeigten die Patientinnen in einem fortgeschritteneren Erkrankungsstadium tendenziell eine schlechtere kognitive Leistung als Frauen, deren Krankheit in einem früheren Stadium war. In der vorliegenden Arbeit wurde das Krankheitsstadium nicht erfasst, vorrangig aus dem Grund, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Diagnostik in den meisten Fällen noch nicht vollständig abgeschlossen war und eine eindeutige Information dazu nicht vorlag. Zudem wäre bei der vorliegenden Fallzahl die Wahrscheinlichkeit, relevante Gruppenunterschiede zu finden, sehr gering.

4.6 Ausblick

Aus den oben aufgeführten Grenzen der Studie ergeben sich einige Empfehlungen, die in zukünftigen Arbeiten beachtet werden können, um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen. Das in dieser Studie relativ kleine Kollektiv an Probanden lässt nur begrenzt Schlüsse auf die Gesamtheit der betroffenen Patienten zu. Daher sollten zukünftige Arbeitsgruppen die Rekrutierungsmethoden vor Beginn präzise planen und hier optimalerweise mit verschiedenen ärztlichen Ansprechpartnern zusammenarbeiten, die den Patientinnen und Patienten die entsprechenden Studien in einem professionellen und vertrauensvollen Setting vorstellen und ihnen die Relevanz für zukünftige Patienten gut erklären. Da der Zeitrahmen der Rekrutierung von Patienten vor der Behandlung extrem begrenzt ist, könnte es hilfreich sein, ein multizentrisches Studiendesign zu wählen und mehrere medizinische Institutionen und Krebszentren in die Rekrutierung und Durchführung der Tests einzubinden.

Für eine bessere Vergleichbarkeit sollte der Zeitpunkt der Messungen noch einheitlicher gewählt werden. Ist dies aufgrund der sensiblen Krankheitsphase nicht

realisierbar, sollte eine möglichst präzise Dokumentation über den bisherigen Verlauf erfolgen, der zum Beispiel die zurückliegende Operation detailliert erfasst. Es sollte die Art der Operation, die Art und Intensität, beziehungsweise Dauer der Narkose, die verabreichten Medikamente und die seit der Operation vergangene Zeit dokumentiert werden, um später etwaige Zusammenhänge zu den kognitiven Parametern feststellen zu können.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die subjektive Wahrnehmung kognitiver Probleme bei Patientinnen stärker ist als bei gesunden Frauen und, dass sie signifikant mit dem emotionalen Status der Teilnehmerinnen zusammenhängt. Dies ist ein Hinweis darauf, was für eine wichtige Rolle die eigene Wahrnehmung möglicher Symptome spielt und welche Konsequenzen das für die Patientinnen und ihre Lebensqualität haben kann. Deshalb sollten zukünftige Studien in ihrem Design eine deutlich intensivere Erhebung der subjektiven kognitiven Situation vorsehen.

Wichtig ist, dass zukünftig die neuropsychologischen Tests, die auf dem hier untersuchten Gebiet verwendet werden, noch besser an die spezifische Situation von Krebspatienten und ihre Beschwerden angepasst werden, damit diese auch detektiert werden können. Die Messinstrumente müssen auch geringste kognitive Defizite verlässlich feststellen können.

Das Studiendesign betreffend eignen sich longitudinale Studien mit Kontrollprobanden grundsätzlich besser zur langfristigen Beurteilung von Auswirkungen von Krankheit oder Therapie auf die kognitiven Funktionen als ein einmaliger Vergleich mit einer Kontrollgruppe oder Normativdaten. Die vorliegende Studie ist eingebettet in eine Längsschnittstudie und kann mit den ausstehenden Daten späterer Zeitpunkte vermutlich einen Erkenntnisgewinn zum Vergleich der Situation vor und nach der Systemtherapie bringen.

Auch die zusätzliche Verwendung von Neuroimaging kann einen großen Vorteil bringen und die strukturellen und funktionalen organischen Korrelate zu den kognitiven Leistungsunterschieden aufdecken. Erste Bildgebungsstudien, die die Frauen vor der Krebstherapie untersuchten, wurden in den letzten Jahren bereits durchge-

führt^{63(p552),88,51(p8)}. Diese Studien tragen einen wichtigen Teil dazu bei, das Phänomen der kognitiven Defizite im Rahmen einer Krebserkrankung besser zu verstehen.

Ein letzter Punkt, der die Durchführung ähnlicher Studien erleichtern könnte, ist, die Testdauer zu reduzieren, die in der vorliegenden Studie mit anderthalb Stunden pro Sitzung veranschlagt war. Dies könnte die Motivation und Teilnahmebereitschaft bei den Probanden erhöhen, wie auch Lindner et al.^{40(p738)} in ihren Richtlinien für Studien auf diesem Gebiet anführen. Dazu müsste man sich auf bestimmte Teilbereiche der kognitiven Leistung fokussieren und genau abwägen, welche objektiven und subjektiven Parameter jeweils im Vordergrund stehen sollen.

4.7 Offene Fragen

Viele Erkenntnisse aus der aktuellen Forschung können in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Für zukünftige Studien bleiben dennoch wichtige Fragen offen und verlangen nach Klärung, um die Situation von Krebspatienten vor ihrer Systemtherapie besser verstehen und einschätzen zu können.

Es bleibt weiterhin die Frage offen, wie der genaue Zusammenhang zwischen den leichten kognitiven Einschränkungen der Patienten und ihrer Erkrankung aussieht. Die eingangs vermutete Beziehung zwischen emotionalen Stressmaßen wie Angst und Depression mit der objektiven kognitiven Leistung konnte für die Patientinnen nicht bestätigt werden. In Zukunft sollten noch weitere Parameter untersucht werden, die in Zusammenhang mit den Leistungsdefiziten stehen könnten. Dies können zum Beispiel Begleiterkrankungen der Patientinnen sein, die Einnahme von Medikamenten oder die sozialen Strukturen der Betroffenen. Denkbar wären auch Einflussfaktoren wie die genetische Situation oder Effekte der Krebserkrankung selbst.^{67(p1914),81(p2182),91(p3184),92}

Wichtig ist die Untersuchung der genauen Zusammenhänge, um den Betroffenen die passende Unterstützung und Interventionen anbieten zu können, damit sie in der Phase rund um die Krebsdiagnose bestmöglich ihren Alltag bewältigen und selbstständig bleiben können. Daraus ergibt sich auch die Frage, in welcher Form und zu welchem Zeitpunkt die Betroffenen über die Gefahren von kognitiven Defiziten im Rahmen einer Krebserkrankung informiert werden sollten, da Patienten, die ein bestimmtes Konzept kennen, zu dem ihre Symptome passen, öfter über die entsprechenden

Beschwerden klagen. Dies konnte für das Chemobrain-Phänomen bereits gezeigt werden^{90(p1322),93(p677)} und entspricht dem "Nocebo-Effekt", bei dem Patienten körperliche Symptome aufgrund ihrer Erwartung entwickeln, selbst wenn ihnen unschädliche, inaktive Substanzen verabreicht werden.^{94(p622)}

Wie Berman et al.^{50(pp226-227)} zeigten, kann Sorge allein schon die kognitive Funktion beeinträchtigen, bevor irgendeine adjuvante Therapie stattgefunden hat. Dies könnte Frauen anfälliger für mögliche Nebenwirkungen einer Chemotherapie machen. Deshalb sollten therapeutische Interventionen in Bezug auf diese Sorgen schon vor Beginn der adjuvanten Therapie initiiert werden, insbesondere für Frauen, die eine Chemotherapie vor sich haben.

Aufgrund der hohen Prävalenz von Brustkrebs in der weiblichen Bevölkerung ist es sinnvoll, Patientinnen mit dieser Erkrankung zu testen und erste Ergebnisse und Empfehlungen für diese Patientengruppe zu formulieren. In Zukunft wird es allerdings notwendig sein, die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf Patientinnen mit anderen Krebserkrankungen, betroffene Männer oder Kinder und Jugendlichen zu überprüfen.

4.8 Fazit

Zusammenfassend ergänzt die vorliegende Studie die aktuellen Forschungsarbeiten zu dem Thema und bestätigt, dass es bei Brustkrebspatientinnen vor der Therapie leichte kognitive Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeit gibt. Die Patientinnen nehmen diese Einschränkungen wahr und berichten von signifikant mehr kognitiven Problemen als gesunde Frauen. Anders als erwartet, ließ sich kein Zusammenhang bei den betroffenen Frauen zwischen den objektiven Aufmerksamkeitsleistungen und ihren Angst- und Depressionswerten finden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Werten und den selbstwahrgenommenen Defiziten bei der Betrachtung aller untersuchter Frauen.

5. Zusammenfassung

Die Überlebensraten bei Krebspatienten werden dank effektiver Früherkennung und innovativer Therapiemethoden immer höher. Umso wichtiger ist es, die vielen Nebeneffekte der Krankheit und Therapie zu erforschen, um die Patienten bei der Bewältigung ihres Alltags während und nach der Erkrankung optimal zu unterstützen. In den letzten Jahren konnten einige Studien bereits zeigen, dass es kognitive Einschränkungen bei Brustkrebspatientinnen nicht erst nach einer Systemtherapie, sondern schon kurz nach der Diagnose gibt.

Die vorliegende Studie knüpfte an diesem Punkt an und hat untersucht, in wie weit Brustkrebspatientinnen schon vor einer systemischen Chemotherapie von kognitiven Defiziten betroffen sind, insbesondere im Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentration, der in früheren Studien als eine der am häufigsten betroffenen kognitiven Fähigkeiten herausgestellt werden konnte.

Es wurde angenommen, dass sowohl die objektiv als auch die subjektiv gemessenen Aufmerksamkeitsleistungen bei Frauen mit Brustkrebs schlechter sind als bei gesunden Kontrollprobandinnen. Weiterhin wurde angenommen, dass die Aufmerksamkeitsleistungen negativ mit dem Grad psychischer Belastungen korrelieren, insbesondere mit Angst- und Depressionssymptomen.

Zur Überprüfung dieser Annahmen wurden 20 Frauen, die kürzlich eine Brustkrebsdiagnose erhalten hatten, mit einer passenden Kontrollgruppe von 20 gesunden Frauen verglichen. Alle Teilnehmerinnen führten nach Erfassung demographischer und medizinischer Informationen einen kurzen Intelligenztest durch und anschließend Messungen, die die objektiven Leistungen im Bereich Aufmerksamkeit und Gedächtnis untersuchten. Diese wurden teils auf dem Papier, teils computerisiert durchgeführt. Nach den objektiven Tests folgte die Selbsteinschätzung von Lebensqualität, Wahrnehmung im Bereich Konzentration und Gedächtnis und ein Screening zu Angst- und Depressionssymptomen.

Wie angenommen, zeigten sich bei den objektiven Ergebnissen der Aufmerksamkeits- tests leichte Einschränkungen der Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe. Auch

die subjektive Einschätzung der Leistung war signifikant schlechter als bei den gesunden Frauen. Zwischen den Angst- und Depressionswerten und den objektiven Leistungstests ließ sich kein Zusammenhang feststellen, ebenso gab es keine Assoziation zwischen den objektiv und subjektiv erfassten Ergebnissen für Aufmerksamkeit und Konzentration.

Beim Betrachten der Gesamtgruppe zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen den subjektiv eingeschätzten kognitiven Leistungen und den Werten bei Angst und Depression.

Durch diese Arbeit wurden bisherige Studien in weiten Teilen bestätigt. Die Ergebnisse bei objektiven Tests sind in der aktuellen Literatur noch uneinheitlich. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose durchaus kognitive Defizite haben können, diese jedoch relativ mild ausfallen. Dass es keinen Zusammenhang zwischen objektiven und subjektiven Ergebnissen gibt, bestätigt ebenfalls aktuelle Forschungsergebnisse. Die Assoziation zwischen den psychischen Belastungen und den selbst wahrgenommenen kognitiven Leistungen zeigt, wie wichtig die Bewältigung von Depression und Angst sind, um den Patientinnen einen selbstständigen Alltag in der Krankheitsphase zu ermöglichen.

6. Summary

Thanks to effective early diagnosis methods and innovative therapies, the survival rates among cancer patients have increased steadily over the past decades. This makes it even more important to investigate the vast amount of side effects of cancer itself and the administered therapies to support patients sufficiently in their coping with everyday life. Over the past years several studies could find evidence that cognitive deficits among breast cancer patients do not only occur after a systemic treatment but already shortly after the diagnosis.

This study investigated if breast cancer patients are affected by cognitive decline already before receiving systemic chemotherapy. The study focused on attention and concentration as prior studies found these functions to be among the most affected in this context.

It was assumed that both subjective and objective attention skills would be impaired in breast cancer patients compared with healthy controls. Furthermore, a negative correlation was expected between attention skills and anxiety and depression scores.

To test these hypotheses 20 women who had been newly diagnosed with breast cancer were compared with 20 healthy female controls. After gathering demographic and medical information all the women conducted a short intelligence test and afterwards different tests that assessed objective attention and memory performance of the participants. Some of them were dealt with on paper, some were computerized. Subsequently the women filled out several questionnaires measuring quality of life, self-reported attention and memory deficits and symptoms of anxiety and depression.

As expected, patients showed some deficits in their objective cognitive performance compared with healthy controls. Patients also reported poorer subjective cognitive performance. No significant associations were found either between objective performance and anxiety and depression scores, nor between objective and subjective results regarding concentration and attention performance. Examining the whole group of participants showed a significant correlation between subjective cognitive performance and anxiety and depression scores.

The present work widely confirms prior studies. Regarding objective test results, findings in the recent literature have been inconsistent.

The present results suggest that women newly diagnosed with breast cancer might experience cognitive decline even prior to any systemic treatment, however those deficits might be relatively mild. The absence of a relationship between objective and subjective cognitive results was also consistent with recent studies. The correlation between psychological distress and self-reported cognitive deficits shows how important it is to reduce anxiety and depression to enable the cancer patients to lead an independent everyday life.

7. Literaturverzeichnis

1. Wentura D, Frings C. *Kognitive Psychologie*. Wiesbaden: Springer VS; 2013. Basiswissen Psychologie. http://download.springer.com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/static/pdf/168/bok%253A978-3-531-93125-8.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fbook%2F10.1007%2F978-3-531-93125-8&token2=exp=1465385266~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F168%2Fbok%25253A978-3-531-93125-8.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Fbook%252F10.1007%252F978-3-531-93125-8*~hmac=c643b595cf8bdff6b69a5830ad9690f2f27c7161ac572e5571ac9c535ec791d1. Accessed June 8, 2016.
2. Rösler F. *Psychophysiologie der Kognition: Eine Einführung in die Kognitive Neurowissenschaft*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2011. http://download.springer.com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/static/pdf/872/bok%253A978-3-8274-2599-7.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fbook%2F10.1007%2F978-3-8274-2599-7&token2=exp=1465385073~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F872%2Fbok%25253A978-3-8274-2599-7.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Fbook%252F10.1007%252F978-3-8274-2599-7*~hmac=c1face476d50d9029e8d86668b64ebe84cfe8f49834324cb1a6236681e0f58ac. Accessed June 8, 2016.
3. Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol*. 1980;32(1):3-25.
4. Duncan J. Selective attention and the organization of visual information. *Journal of Experimental Psychology: General*. 1984;113(4):501-517. doi:10.1037/0096-3445.113.4.501.
5. Peters B, Kaiser J, Rahm B, Bledowski C. Activity in human visual and parietal cortex reveals object-based attention in working memory. *J Neurosci*. 2015;35(8):3360-3369. doi:10.1523/JNEUROSCI.3795-14.2015.
6. Folk CL, Remington RW, Johnston JC. Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1992;18(4):1030-1044. doi:10.1037//0096-1523.18.4.1030.
7. Folk CL, Remington RW, Wright JH. The structure of attentional control: Contingent attentional capture by apparent motion, abrupt onset, and color. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1994;20(2):317-329. doi:10.1037/0096-1523.20.2.317.
8. Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L., Picton, T. W. Electrical Signs of Selective Attention in the Human Brain. *Science*. 1973;182:177-180. <http://science.sciencemag.org.proxy.ub.uni-frankfurt.de/content/sci/182/4108/177.full.pdf>. Accessed June 16, 2016.
9. Falkensteiner G, Heger-Binder GA, Kartusch B, Marold A, Swoboda G. Aufmerksamkeitsstörungen. In: Lehrner J, ed. *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation*. Vienna: Springer-Verlag/Wien; 2006:419-430.
10. Organische psychiatrische Syndrome und Verhaltensauffälligkeiten. In: Holtmann M, ed. *Psychiatrische Syndrome nach Hirnfunktionsstörungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008:15-31. *Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen*.
11. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):386-392. doi:10.1097/YCO.0b013e3281568d7a.
12. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827.

13. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-19654. doi:10.1073/pnas.0707741104.
14. Walitza S, Drechsler R, Ball J. Das Schulkind mit ADHS. *Ther Umsch*. 2012;69(8):467-473. doi:10.1024/0040-5930/a000316.
15. Heubrock D, Petermann F. *Aufmerksamkeitsdiagnostik*. Göttingen: Hogrefe Verl. für Psychologie; 2001. Kompendien psychologische Diagnostik; 2.
16. Payk TR. Pathologie der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses. In: Payk TR, ed. *Psychopathologie: Vom Symptom zur Diagnose*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015:201-212. *Springer-Lehrbuch*.
17. Bellebaum C, Thoma P, Daum I, eds. *Neuropsychologie*. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden; 2012. Basiswissen Psychologie. http://download.springer.com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/static/pdf/273/chp%253A10.1007%252F978-3-531-94108-0_3.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fchapter%2F10.1007%2F978-3-531-94108-0_3&token2=exp=1471345288~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F273%2Fchp%25253A10.1007%25252F978-3-531-94108-0_3.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Fchapter%252F10.1007%252F978-3-531-94108-0_3~&hmac=929ed67a1f731774314064958dd9e02bb35bc1d29dd700945f3f42a7f79363b4
18. Block SR, Liberzon I. Attentional processes in posttraumatic stress disorder and the associated changes in neural functioning. *Exp Neurol*. 2016;284(Pt B):153-167. doi:10.1016/j.expneurol.2016.05.009.
19. Kaluza G. *Gelassen und sicher im Stress*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. Accessed November 19, 2018.
20. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936;138:32. doi:10.1038/138032a0.
21. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007;65(3):209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007.
22. *Stress?: Ursachen, Erklärungsmodelle und präventive Ansätze*. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2006. Springer E-book Collection; 2005/2006.
23. Murdock KW, LeRoy AS, Lacourt TE, Duke DC, Heijnen CJ, Fagundes CP. Executive functioning and diabetes: The role of anxious arousal and inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;71:102-109. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.05.006.
24. Li C, Barker L, Ford ES, Zhang X, Strine TW, Mokdad AH. Diabetes and anxiety in US adults: Findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med*. 2008;25(7):878-881. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02477.x.
25. Hammen C. Stress and Depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2005;1(1):293-319. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938.
26. Sapolsky RM. Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*. 1996;273(5276):749-750. doi:10.1126/science.273.5276.749.
27. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Scheingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*. 1992;32(9):756-765. doi:10.1016/0006-3223(92)90079-F.
28. Bremner D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;(8):445-461. Accessed November 7, 2018.
29. Arnsten AFT. Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1376-1385. doi:10.1038/nn.4087.
30. Qin S, Cousijn H, Rijpkema M, et al. The effect of moderate acute psychological stress on working memory-related neural activity is modulated by a genetic variation in

- catecholaminergic function in humans. *Front Integr Neurosci*. 2012;6:16. doi:10.3389/fnint.2012.00016.
31. Qureshi SU, Long ME, Bradshaw MR, et al. Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):16-28. doi:10.1176/jnp.23.1.jnp16.
 32. Sumner JA, Hagan K, Grodstein F, Roberts AL, Harel B, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder symptoms and cognitive function in a large cohort of middle-aged women. *Depress Anxiety*. 2017;34(4):356-366. doi:10.1002/da.22600.
 33. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Brustdrüse C50. 2017;11. Accessed January 17, 2019.
 34. Li M, Caeyenberghs K. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:304-317. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.019.
 35. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2015;596:90-107. doi:10.1016/j.neulet.2014.10.014.
 36. Agrawal S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 2014;3(2):112-115. doi:10.4103/2278-330X.130445.
 37. Dietrich J, Kaiser J. Cancer, Chemotherapy and Cognitive Dysfunction. *US Neurology*. 2016;12(01):43. doi:10.17925/USN.2016.12.01.43.
 38. American Cancer Society. Chemo Brain. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html>. Accessed August 8, 2018.
 39. Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*. 2014;54:33-50. doi:10.1016/j.cortex.2014.01.010.
 40. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, et al. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*. 2014;28(5):726-740. doi:10.1037/neu0000064.
 41. Hermelink K, Bühner M, Sckopke P, et al. Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(10). doi:10.1093/jnci/djx057.
 42. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology*. 2008;17(12):1189-1195. doi:10.1002/pon.1342.
 43. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol*. 2006;20(1):76-89. doi:10.1080/138540491005875.
 44. 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. doi:10.1002/cncr.20272.
 45. Konat GW, Kraszpulski M, James I, Zhang H-T, Abraham J. Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metab Brain Dis*. 2008;23(3):325-333. doi:10.1007/s11011-008-9100-y.
 46. Dietrich J, Han, Ruolan, Yang, Yin, Mayer-Pröschel, Margot, Noble, Mark. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *Journal of Biology*. 2006;5(7):22. Accessed January 21, 2019.
 47. Han R, Yang Y, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *Journal of Biology*. 2008;7(12). Accessed January 21, 2019.
 48. Seigers R, Schagen SB, van Tellingen O, Dietrich J. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: Current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav*. 2013;7(4):453-459. doi:10.1007/s11682-013-9250-3.

49. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(3):267-275. doi:10.1007/s11910-012-0264-9.
50. 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. doi:10.1037/a0033425.
51. Scherling C, Collins B, MacKenzie J, Lepage C, Bielajew C, Smith A. Structural Brain Differences in Breast Cancer Patients Compared to Matched Controls Prior to Chemotherapy. *IJB.* 2012;4(2). doi:10.5539/ijb.v4n2p3.
52. Biglia N, Bounous VE, Malabaila A, et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: A prospective study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(4):485-492. doi:10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x.
53. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(1):143-152. doi:10.1007/s10549-007-9686-5.
54. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev.* 2008;18(2):121-131. doi:10.1007/s11065-008-9058-x.
55. Hedayati E, Schedin A, Nyman H, Alinaghizadeh H, Albertsson M. The effects of breast cancer diagnosis and surgery on cognitive functions. *Acta Oncol.* 2011;50(7):1027-1036. doi:10.3109/0284186X.2011.572911.
56. Cimprich B, Ronis DL, Cimprich B, Ronis DL. Attention and Symptom Distress in Women With and Without Breast Cancer. *Nursing Research.* 50(2):86-94, MAR 2001; Accessed August 11, 2016.
57. Pullens MJJ, Vries J de, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: A systematic review. *Psychooncology.* 2010;19(11):1127-1138. doi:10.1002/pon.1673.
58. Voigt V, Neufeld F, Kaste J, et al. Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psychooncology.* 2017;26(1):74-80. doi:10.1002/pon.4102.
59. Green BL, Rowland JH, Krupnick JL, et al. Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Women With Breast Cancer. *Psychosomatics.* 1998;39(2):102-111. doi:10.1016/S0033-3182(98)71356-8.
60. Green BL, Krupnick JL, Rowland JH, et al. Trauma history as a predictor of psychologic symptoms in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(5):1084-1093. doi:10.1200/JCO.2000.18.5.1084.
61. Chantal Quinten, Corneel Coens, Murielle Mauer, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials.
62. Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J, et al. Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(3):324-331. doi:10.1080/13803390903032537.
63. Menning S, Ruiters MB de, Veltman DJ, et al. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment--the role of fatigue. *Neuroimage Clin.* 2015;7:547-554. doi:10.1016/j.nicl.2015.02.005.
64. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):274-281. doi:10.1200/JCO.2011.36.8571.
65. Yang Y, Hendrix CC. Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: Influences of Psychological Variables. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2018;5(3):296-306. doi:10.4103/apjon.apjon_16_18.
66. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer.* 2010;116(14):3348-3356. doi:10.1002/cncr.25098.

67. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, et al. Cognitive Impairment in Older Patients With Breast Cancer Before Systemic Therapy: Is There an Interaction Between Cancer and Comorbidity? *JCO*. 2014;32(18):1909-1918. doi:10.1200/JCO.2013.54.2050.
68. 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. doi:10.1007/s12282-012-0405-7.
69. Lehrl S. *Manual zum MWT-B*. Balingen: spitta-Verlag; 2005.
70. Faller H, Lang H. *Medizinische Psychologie und Soziologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. Accessed September 26, 2018.
71. Schellig D, Schächtele B. *Visueller und verbaler Merkfähigkeitstest: (VVM) ; Manual*. 2., unveränd. Aufl. Frankfurt am Main: Pearson; 2009. Materialien zur neuropsychologischen Diagnostik & Therapie.
72. Fliessbach, K., Hoppe C., Schlegel U., Elger, C. E., Helmstaedter, C. NeuroCogFX - eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie für Verlaufsuntersuchungen bei neurologischen Erkrankungen: NeuroCogFX - A Computer-Based Neuropsychological Assessment Battery for the Follow-Up Examination of Neurological Patients. *Fortschr. Neurol. Psychiatrie*. 2006;(74):643-650. Accessed October 10, 2016.
73. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014;53(7):958-965. doi:10.3109/0284186X.2013.879998.
74. Quinten C, Martinelli F, Coens C, et al. A global analysis of multiracial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer*. 2014;120(2):302-311. doi:10.1002/cncr.28382.
75. KCORNELISSEN. Microsoft Word - SCmanual.doc. Accessed May 10, 2017.
76. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2756-2768. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
77. Fossa D. PII: S0022-3999(01)00308-7, Short Form 36 and Hospital Anxiety and Depression Scale A comparison based on patients with testicular cancer. https://ac-els-cdn-com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/S0022399901003087/1-s2.0-S0022399901003087-main.pdf?_tid=ad4d1843-5865-4b0e-bc6c-8e248603b76d&acdnat=1531128747_0e7a582c374204bdc25bbd60c8f530d4. Accessed July 9, 2018.
78. Stern AF. The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(5):393-394. doi:10.1093/occmed/kqu024.
79. Rodewald, K., Weisbrod, M., Aschenbrenner S. TMT-2200-de-DE, Manual. 2014. Accessed August 21, 2018.
80. Hermelink K, Voigt V, Kaste J, et al. Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: The impact of cancer-related post-traumatic stress. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7). doi:10.1093/jnci/djv099.
81. Lange M, Giffard B, Noal S, et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2014;50(13):2181-2189. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.026.
82. Cimprich B. Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Res. Nurs. Health*. 1992;15(3):199-207. doi:10.1002/nur.4770150306.
83. 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. doi:10.1038/sj.bjc.6603029.
84. Schilder CMT. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology*. 2012;21(5):479-487. Accessed January 14, 2019.

85. Cimprich B, So H, Ronis DL, Trask C. Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology*. 2005;14(1):70-78. doi:10.1002/pon.821.
86. 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.
87. Lehto RH, Cimprich B. Anxiety and directed attention in women awaiting breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26(4):767-772.
88. López Zunini RA, Scherling C, Wallis N, et al. Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: A prospective fMRI study. *Brain Imaging Behav*. 2013;7(4):460-477. doi:10.1007/s11682-012-9213-0.
89. Nakamura ZM, Deal AM, Nyrop KA, Choi SK, Wood WA, Muss HB. Associations of functional, psychosocial, medical, and socio-demographic factors with cognitive screening in chemotherapy naïve patients with breast cancer. *Psychooncology*. 2018. doi:10.1002/pon.4928.
90. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, et al. Two different sides of 'chemobrain': Determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology*. 2010;19(12):1321-1328. doi:10.1002/pon.1695.
91. Scherling CS, Smith A. Opening up the window into "chemobrain": A neuroimaging review. *Sensors (Basel)*. 2013;13(3):3169-3203. doi:10.3390/s130303169.
92. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201. doi:10.1038/nrc2073.
93. Schagen SB, Das E, van Dam FSAM. The influence of priming and pre-existing knowledge of chemotherapy-associated cognitive complaints on the reporting of such complaints in breast cancer patients. *Psychooncology*. 2009;18(6):674-678. doi:10.1002/pon.1454.
94. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002;287(5):622-627.

8. Anhang

- A) Patientinnen-/ Probandinneninformation und Einwilligungserklärung
- B) Dokumentationsbogen für Patientinnen und Probandinnen
- C) Fragebogen für Patientinnen und Probandinnen

Studienleitung: Prof. Dr. Jochen Kaiser, PD Dr. Christoph Bledowski, Dr. rer. med. Bianca Senf

Patientinnen-/Probandinneninformation und Einwilligungserklärung

Titel der Studie

Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie

Sehr geehrte Patientin/Probandin,

herzlichen Dank für Ihr Interesse an unserer wissenschaftlichen Untersuchung zur "Kognitiven Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie". Im Folgenden möchten wir Sie über Hintergrund und Ablauf der Untersuchung informieren.

Zweck der Studie

Der Zweck dieser Studie ist es zu überprüfen, ob die Behandlung von Brustkrebs Auswirkungen auf die mentale Leistungsfähigkeit der Patientinnen hat. Manche Krebspatienten beschreiben Beeinträchtigungen ihrer Gedächtnisleistungen oder Konzentrationsfähigkeit; systematische Studien konnten aber bisher keine eindeutigen Ergebnisse liefern. Wir werden daher bei Gruppen von Brustkrebspatientinnen mit und ohne chemotherapeutische Behandlung sowie einer gesunden Kontrollgruppe eine Reihe grundlegender geistiger Funktionen vor, unmittelbar nach sowie 1 Jahr nach der Behandlung testen.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Ablauf der Studie

An dieser Studie werden insgesamt ungefähr 360 Personen teilnehmen. Die Studie ist unterteilt in 3 Untersuchungstage.

Tag 1 (vor Beginn der Krebsbehandlung): Sie werden von einem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie in Empfang genommen und begrüßt. Folgende Dinge werden an diesem Tag durchgeführt (Dauer ca. 1 Stunde und 30 Minuten):

- Ausfüllen eines Fragebogens zu persönlichen Daten
- Bearbeiten eines kurzen Intelligenztests
- Bearbeiten einer Testbatterie mit mehreren Einzeltests, die verschiedene kognitive Funktionen erfassen wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit. Der Großteil dieser Tests wird an einem Computer bearbeitet; nur einzelne Untertests werden mit Papier und Stift bearbeitet. Für die computerisierten Tests erhalten Sie die Instruktionen am Bildschirm und können die Tests durch Eingabe mit einer Tastatur in ihrer eigenen Geschwindigkeit bearbeiten.
- Ausfüllen von Fragebögen zu Lebensqualität und emotionalem Zustand.

Tag 2 (unmittelbar nach Ende der Krebstherapie): Sie werden von einem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie in Empfang genommen und begrüßt. Folgende Dinge werden an diesem Tag durchgeführt (Dauer ca. 1 Stunde und 15 Minuten):

- Bearbeiten einer Testbatterie mit mehreren Einzeltests, die verschiedene kognitive Funktionen erfassen wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit wie an Tag 1.
- Ausfüllen von Fragebögen zu Lebensqualität und emotionalem Zustand wie an Tag 1.

Tag 3 (1 Jahr nach Ende der Krebstherapie): Sie werden von einem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie in Empfang genommen und begrüßt. Folgende Dinge werden an diesem Tag durchgeführt (Dauer ca. 1 Stunde und 15 Minuten):

- Bearbeiten einer Testbatterie mit mehreren Einzeltests, die verschiedene kognitive Funktionen erfassen wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit wie an Tag 1.
- Ausfüllen von Fragebögen zu Lebensqualität und emotionalem Zustand wie an Tag 1.

Ihre Teilnahme an dieser Studie wird voraussichtlich 1 Jahr und 6 Monate dauern. Die gesamte Studie wird voraussichtlich 2 Jahre dauern.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Mit der Durchführung der geplanten Datenerhebungen mit Fragebögen und computerbasierten Tests sind keinerlei Risiken verbunden.

Versicherung

Wir weisen darauf hin, dass für die Teilnahme an der Studie kein Versicherungsschutz besteht. Wir weisen ebenso darauf hin, dass keine Wegeunfallversicherung für diese Studie abgeschlossen wurde.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Sie werden durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit haben.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Sie waren eingangs darauf hingewiesen worden, dass Ihre Teilnahme freiwillig ist und dass Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Bereitschaft widerrufen können, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre ärztliche Versorgung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es auch möglich, dass ich als Ihr Studienleiter entscheide, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür werden Ihnen bekanntgegeben.

Ansprechpartner

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. Jochen Kaiser

Telefon: 069/6301-7604; E-Mail: j.kaiser@med.uni-frankfurt.de

Einwilligungserklärung

Titel der Studie

Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie

Name der Patientin oder Probandin in Druckbuchstaben:.....

Patientin oder Probandin-Nr.: KLK-.....

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

- Ich bin von Herrn / Frau _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Versuchsleiter verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.
- Ich bin darüber informiert worden, dass für die Studie keine Versicherung abgeschlossen wurde.

Datenschutz

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Patienteninformation (oder Probandeninformation) und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

Vollständiger Name Patientin/Probandin

Vollständiger Name Versuchsleiter

(in Druckbuchstaben)

(in Druckbuchstaben)

(Datum u. Unterschrift der Patientin/Probandin)

(Datum u. Unterschrift des Versuchsleiters)

Patientinnen-/Probandinnen-Dokumentationsbogen

Titel der Studie: **Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie**

Code-Nr.: KLK- _____

Alter: _____ Jahre

Patientin mit Chemotherapie Patientin ohne Chemotherapie Kontrollprobandin

Aufklärung / Einwilligung am _____ (Datum)

Ausschlusskriterien:

- aktuelle oder vergangene neurologische oder psychiatrische Diagnose: ja / nein
- aktuelle psychoaktive Medikation (Opioide, Benzodiazepine, Antiepileptika) ja / nein
- frühere Chemotherapie ja / nein
- unzureichende Sprachkenntnisse ja / nein
- geistige Behinderung ja / nein
- Sehbehinderung ja / nein
- Behinderung der oberen Extremitäten ja / nein

Details der Chemotherapie

Substanzen (Dosierung): _____

Dauer: _____

Antihormonelle Therapie nein / ja: Substanz (Dosierung, Dauer): _____

Bestrahlungstherapie nein / ja: Dosierung / Dauer: _____

Herceptin-Therapie nein / ja: Dosierung / Dauer: _____

Testzeitpunkt T1 – Teilnahme am: _____(Datum)

- Patientenfragebogen
- MWT
- VVM
- TMT-L
- NeuroCog-FX
- EORTC QLQ-C30
- HADS-D

Datum und Unterschrift Versuchsleiter _____

Testzeitpunkt T2 – Teilnahme am: _____(Datum)

- VVM
- TMT-L
- NeuroCog-FX
- EORTC QLQ-C30
- HADS-D

Datum und Unterschrift Versuchsleiter _____

Testzeitpunkt T3 – Teilnahme am: _____(Datum)

- VVM
- TMT-L
- NeuroCog-FX
- EORTC QLQ-C30
- HADS-D

Datum und Unterschrift Versuchsleiter _____

Patientinnen/Probandinnen-Fragebogen

Titel der Studie: **Kognitive Leistungsfähigkeit nach Krebstherapie**

Code-Nr.: KLK-_____

Datum: _____

Geburtsmonat: _____ Geburtsjahr: _____

Körpergröße: _____ m Gewicht: _____ kg

Familienstand:

verheiratet/feste Beziehung ledig geschieden/getrennt
verwitwet

Anzahl der Kinder: _____

Höchster Bildungsabschluss:

Hauptschule mittlere Reife Abitur Hochschulabschluss

Erwerbssituation:

berufstätig in Vollzeit berufstätig in Teilzeit mit _____ Std./Woche
 nicht berufstätig

ausgeübter Beruf: _____

Haushaltsnettoeinkommen:

unter 2000 € zwischen 2000-4000 € über 4000 €

Sportliche Betätigung (Radfahren, Laufen, Turnen, Ballsport, etc.) üblicherweise pro Woche:

unter 1 Stunde 1-3 Stunden 3-5 Stunden über 5 Stunden

Gesundheitlicher Zustand:

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche und aufgrund welcher Erkrankung?

Medikament _____ Krankheit: _____

Medikament _____ Krankheit: _____

Medikament _____ Krankheit: _____

Medikament _____ Krankheit: _____

Medikament _____ Krankheit: _____

9. Lebenslauf

Personenbezogene Daten wurden entfernt.

10. Danksagung

Personenbezogene Daten wurden entfernt.

11. 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

Einfluss einer Brustkrebsdiagnose auf kognitive Funktionen am Beispiel von Aufmerksamkeit und Konzentration

am Zentrum für Gesundheitswissenschaften, Institut für medizinische Psychologie, unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jochen Kaiser mit Unterstützung durch PD Dr. Christoph Bledowski 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 im Rahmen folgender Publikation veröffentlicht:

Kaiser, J., Dietrich, J., Amiri, M., Rüscher, I., Akbaba, H., Hantke, N., Fließbach, K., Senf B., Solbach, C. and Bledowski, C. (2019):

Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset. In *Frontiers in Psychology* 10:2584.

Dresden, 19.06.2020

(Ort, Datum)



(Unterschrift)