

Aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
(Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Baumann)

Abteilung für Bewegung, Präventionsforschung und Krebs
(Abteilungsleiterin: Prof. Dr. rer. nat. Karen Steindorf)

Kognitive Begleiterscheinungen bei Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie:

subjektiv wahrnehmbare und neuropsychologisch messbare
kognitive Beeinträchtigungen
im Vergleich mit gesunden Kontrollprobandinnen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Pauline Clara Bizer

aus
Filderstadt

2024

Dekan: Herr Prof. Dr. rer. nat. Michael Boutros

Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. Karen Steindorf

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Formelverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in das Thema	1
1.2 Diagnostische Methoden.....	2
1.2.1 Neuropsychologische Testverfahren	2
1.2.2 Patient Reported Outcome Measures	3
1.2.3 Bildgebung	4
1.2.4 Zusammenhang der diagnostischen Methoden	4
1.3 Prävalenz und Verlauf der CRCI	5
1.3.1 CRCI vor Beginn einer adjuvanten Therapie	6
1.3.2 Verlauf der CRCI während einer adjuvanten Therapie	6
1.3.3 CRCI nach adjuvanter Therapie	7
1.4 Pathogenese der CRCI	8
1.4.1 Geschichte des Chemobrain	8
1.4.2 Therapie-unabhängige Mechanismen	9
1.4.3 CRCI als Nebenwirkung der Tumorthherapie	10
1.4.4 Psychosoziale Faktoren	14
1.5 Interventionsansätze	16
1.5.1 Nicht-pharmakologische Ansätze	16
1.5.2 Pharmakologische Ansätze	17
1.6 CRCI im klinischen Alltag	18
1.7 Ziel der Arbeit.....	19
1.7.1 Zielsetzung.....	19
1.7.2 Konkrete Fragestellungen	20
2 Material und Methoden	21

2.1	Studiendesign	21
2.1.1	CogniFiT-Studie	21
2.2	Studienpopulation	22
2.2.1	Patientinnenrekrutierung	22
2.2.2	Kontrollgruppenrekrutierung	22
2.3	Neuropsychologische Testung	23
2.3.1	Hopkins Verbal Learning Test - Revised	24
2.3.2	Trail Making Test.....	25
2.4	Erhebung kognitiver Patient Reported Outcomes	26
2.4.1	Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function.....	26
2.5	Erhebung soziodemographischer, psychosozialer und klinischer Merkmale.....	28
2.5.1	Soziodemographische Merkmale	28
2.5.2	Klinische Merkmale	28
2.5.3	Erhebung psychosozialer Faktoren	30
2.6	Statistische Analysen	35
2.6.1	Deskriptive Analysen.....	35
2.6.2	Korrelationsanalysen.....	35
2.6.3	Kovarianzanalysen	35
2.6.4	Mediationsanalysen.....	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Stichprobe	38
3.1.1	Soziodemographische Merkmale	38
3.1.2	Allgemeine klinische Merkmale	40
3.1.3	Onkologische Merkmale.....	41
3.2	Kognitive Beeinträchtigungen	43
3.2.1	Hopkins Verbal Learning Test - Revised	43
3.2.2	Trail Making Test.....	49
3.2.3	Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function.....	54
3.2.4	Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung	56
3.3	Psychosoziale Faktoren	57
3.4	Korrelationsanalysen.....	60
3.4.1	Korrelationen der kognitiven Variablen	60

3.4.2	Korrelationen mit psychosozialen und onkologischen Faktoren.....	61
3.5	Kovarianzanalyse	63
3.5.1	Ergebnisse der Kovarianzanalysen	63
3.5.2	Mediationsanalysen.....	65
4	Diskussion	67
4.1	Vergleich der kognitiven Beeinträchtigung.....	67
4.1.1	Vergleich der objektiv erfassten kognitiven Beeinträchtigung zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen.....	67
4.1.2	Vergleich der subjektiv erfassten kognitiven Beeinträchtigung zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen.....	70
4.1.3	Vergleich der beiden diagnostischen Herangehensweisen.....	71
4.2	Assoziation mit psychosozialen Faktoren	75
4.2.1	Konfundierende Faktoren	75
4.2.2	Mediierende Faktoren	76
4.3	Fazit	78
5	Zusammenfassung	81
6	Literaturverzeichnis.....	83
7	Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen	100
	Anhang.....	101
	Lebenslauf.....	109
	Danksagung	110
	Eidesstattliche Versicherung	111

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
BET	Brusterhaltenden Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CESD-R	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - Revised
CogniFiT	Cognitive Function in Patients with gynecological Tumors
CRCI	cancer-related cognitive impairments
COWA	Controlled Oral Word Association Test
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC FA-12	EORTC – Fatigue Module
EORTC - QLQ C-30	EORTC - Quality of Life Questionnaire
ESSI	ENRICHD Social Support Instruments
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FACT-Cog	Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test – Revised
ICCTF	International Cognition and Cancer Task Force
IQoL	Impact on Quality of Life
KG	Kontrollgruppe
kogPRO	kognitive Patient Reported Outcomes
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
npO	neuropsychologische Outcomes
NRS	numerische Ratingskala für Schmerzintensität
OTH	Comments from Others
PCA	Perceived Cognitive Abilities
PCI	Perceived Cognitive Impairments
PG	Patientinnengruppe
PRO	Patient-reported-Outcome
PROM	Patient Reported Outcome Measures
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RCT	Randomized controlled Trial
TMT	Trail Making Test
SD	Standardabweichung
UICC	Union internationale contre le cancer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Numerische Ratingskala für Schmerzintensität nach Downie (1978).....	34
Abbildung 2: Schema der Mediationsanalyse nach Baron und Kenny (1986)	37
Abbildung 3: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen Total Recall in Kontroll- und Patientinnengruppe	45
Abbildung 4: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen Delayed Recall.....	46
Abbildung 5: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Total Recalls der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001).....	47
Abbildung 6: Hopkins Verbal Learning Test- Revised: Ergebnisse des Total Recalls der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001).....	47
Abbildung 7: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Delayed Recalls der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001).....	48
Abbildung 8: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Delayed Recalls der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001).....	48
Abbildung 9: Trail Making Test: Verteilungen Part A in Kontroll- und Patientinnengruppe...	50
Abbildung 10: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)	51
Abbildung 11: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)	51
Abbildung 12: Trail Making Test: Verteilungen Part B in Kontroll- und Patientinnengruppe.	52
Abbildung 13: Trail Making Test: Ergebnisse des Part B der einzelnen Brustkrebsteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)	53
Abbildung 14: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)	53
Abbildung 15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function:.....	55
Abbildung 16: Beispiel für den Trail Making Test – Part A.....	102
Abbildung 17: Beispiel für den Trail Making Test – Part B.....	103
Abbildung 18: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 1	105
Abbildung 19: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 2	106
Abbildung 20: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 3	106
Abbildung 21: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function:.....	107
Abbildung 22: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function:.....	107
Abbildung 23: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function:.....	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick neuropsychologischer Domänen nach Jansen et al. (2007).....	3
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der CogniFiT-Studie für die Patientinnengruppe	22
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der CogniFiT-Studie für die Kontrollgruppe	23
Tabelle 4: Semantische Gruppen der Versionen 1, 2 und 4 des Hopkins Verbal Learning ...	24
Tabelle 5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Subskalen	27
Tabelle 6: Bildungsstufen der Schulabschlüsse und der beruflichen Ausbildungen.....	28
Tabelle 7: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life .	30
Tabelle 8: Symptome einer schweren depressiven Episode nach DSM-5 (American.....	32
Tabelle 9: Klinische Einordnung der CESD-R Ergebnisse (Eaton et al. 2004)	33
Tabelle 10: Soziodemographische Merkmale der Studienpopulation	39
Tabelle 11: Allgemeine klinische Merkmale der Studienpopulation	41
Tabelle 12: Onkologische Merkmale der Patientinnengruppe	42
Tabelle 13: Ergebnisse des Hopkins Verbal Learning Test – Revised	44
Tabelle 14: Ergebnisse des Trail Making Tests.....	49
Tabelle 15: Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function	54
Tabelle 16: Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung in der Patientinnen- und Kontrollgruppe	57
Tabelle 17: Ergebnisse der psychosozialen Patient-Reported-Outcomes	59
Tabelle 18: Interkorrelation der kognitiven Variablen nach Spearman	60
Tabelle 19: Interkorrelation der Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy –	61
Tabelle 20: Korrelation der psychosozialen Patient Reported Outcomes mit den kognitiven	61
Tabelle 21: Interkorrelation der Patient Reported Outcomes nach Spearman.....	62
Tabelle 22: Korrelation onkologischer Merkmale mit den kognitiven Variablen nach.....	62
Tabelle 23: Ergebnisse der Kovarianzanalysen zum Vergleich der kognitiven Fähigkeiten..	64
Tabelle 24: Ergebnisse der Mediator-Analysen für die Perceived Cognitive Impairments	66
Tabelle 25: Interpretation von Cronbachs Alpha nach Blanz (2015, S. 256).....	101
Tabelle 26: Interpretation des Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten nach Bühner (2011)..	101
Tabelle 27: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen (1988).....	101
Tabelle 28: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (UICC Global Cancer Control 2020)	104
Tabelle 29: Body-Mass-Index-Klassifikation für Personen über 20 Jahren (World Health ..	104
Tabelle 30: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Mittelwerte und.....	104
Tabelle 31: Trail Making Test - Normative Mittelwerte und Standardabweichungen für Part A	105

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Body-Mass-Indexes (World Health Organization).....	29
Formel 2: Berechnung des European Organization for Research and Treatment of Cancer –	31

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Innerhalb eines Jahres wird in Deutschland rund 70.000-mal die Diagnose Brustkrebs gestellt – durchschnittlich also alle acht Minuten. Das Lebenszeitrisiko einer Frau in Deutschland, an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 12,4% - das entspricht etwa jeder achten Frau (Robert Koch Institut 2018). Durch den wissenschaftlichen Fortschritt und immer individuellere Therapiemöglichkeiten wird die Erkrankung heute oftmals zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert und effektiver behandelt. So konnte die Mortalität in den letzten 30 Jahren erfreulicherweise deutlich gesenkt werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021). Das bedeutet im Umkehrschluss allerdings, dass die Gruppe der Brustkrebsüberlebenden stetig wächst und mögliche Begleiterscheinungen und Langzeitfolgen einer Brustkrebserkrankung und deren Behandlung an Relevanz gewinnen.

Eine dieser im Rahmen einer Brustkrebserkrankung und -behandlung auftretenden Symptomatiken sind die *krebsbezogenen kognitiven Beeinträchtigungen* (cancer-related cognitive impairments [CRCI]). Dabei fallen den Patientinnen typischerweise Veränderungen ihrer kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zur Zeit vor der Krebserkrankung auf. Sie berichten von Konzentrationsschwierigkeiten, schnellerer Ermüdbarkeit und Vergesslichkeit (Von Ah et al. 2013). Gerade bei einer Rückkehr in den Beruf werden die Beeinträchtigungen deutlich und es muss zum Teil kompensatorisch auf Hilfsmechanismen wie beispielsweise Merklisten zurückgegriffen werden, um einen effizienten Arbeitsalltag zu ermöglichen (Boykoff et al. 2009; Chapman et al. 2021). Auch das Navigieren im Straßenverkehr sowie die Strukturierung und Planung alltäglicher Belange gestalten sich aufwändiger als gewohnt. Im Gespräch belasten Wortfindungsstörungen und eine verlangsamte Aufnahmefähigkeit (Von Ah et al. 2013). CRCI beeinflussen die Alltagsfunktionalität und Unabhängigkeit der Patientinnen also negativ und kann sich zudem in Form von Selbstzweifeln und Verunsicherung auf das Selbstbild der Patientinnen (Myers 2013). Kognitive Beeinträchtigungen können somit eine relevante Minderung der Lebensqualität Brustkrebserkrankter und -überlebender darstellen und dürfen in der onkologischen Betreuung der Patientinnen nicht übersehen werden (Chapman et al. 2021; Pendergrass et al. 2018; Wagner et al. 2009). Entsprechend äußerten über 70% subjektiv von kognitiven Beeinträchtigungen betroffener Krebsüberlebender in einer Onlineumfrage den Wunsch nach Unterstützung und Therapieangeboten (n=1610, > 85% davon mit Brustkrebs; Lange et al. 2019b).

Außer bei Patientinnen mit Brustkrebs werden kognitive Beeinträchtigungen auch bei Patient*innen mit anderen nicht-zentralnervösen Krebsentitäten wie beispielsweise

Prostatakarzinom, Kolonkarzinom, Ovarialkarzinom oder Lymphomen beobachtet (Ahles und Hurria 2018; Lange et al. 2019a). CRCI stellen somit ein häufiges onkologisches Phänomen dar, mit welchem sich auch nicht-gynäkologische Fachdisziplinen konfrontiert sehen. Neue Erkenntnisse zu CRCI können daher zu einem besseren generellen Verständnis der Symptomatik beitragen.

1.2 Diagnostische Methoden

In der CRCI-Forschung kommen diagnostische Herangehensweisen zum Einsatz, die mithilfe verschiedener Methoden versuchen, die von Patientinnen berichteten kognitiven Beeinträchtigungen zu objektivieren und so eine Erforschung der Prävalenz, der Pathogenese, des Verlaufs und des Effekts geeigneter Interventionsansätze zu ermöglichen. Erstens steht mit neuropsychologischen Testverfahren ein "klassischer" Weg zur Ermittlung betroffener Hirnfunktionen und des Ausmaßes der Beeinträchtigung zur Verfügung. Zweitens wurden spezielle Fragebögen entwickelt, die es ermöglichen, subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen strukturiert zu erheben. Und drittens liefern Bildgebungsstudien zusätzliche Informationen über strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn.

Dabei existiert zum aktuellen Zeitpunkt für keine der Methoden eine offizielle Definition für das Vorliegen relevanter CRCI. Dementsprechend präsentieren sich die Forschungsergebnisse sehr heterogen und das Treffen eindeutiger evidenzbasierter Aussagen ist nur selten möglich. Für eine Homogenisierung der Studienprotokolle wurden in den vergangenen Jahren allerdings erste Guidelines zu den diagnostischen Verfahren veröffentlicht.

1.2.1 Neuropsychologische Testverfahren

In der neuropsychologischen Diagnostik werden mithilfe standardisierter Testverfahren kognitive Schädigungen und Dysfunktionen in ihrer Art und Ausprägung objektiviert. Unter *Kognition* werden dabei verschiedene Informationsverarbeitungsprozesse und exekutive Fähigkeiten verstanden, die sich zu Domänen gruppieren lassen (Pendergrass et al. 2018). Einen orientierenden Überblick der neuropsychologischen Domänen liefert Tabelle 1. Die Testungen werden unter einheitlichen Bedingungen und wortgleicher Anleitung durch geschultes Personal und klassischerweise per Stift und Papier durchgeführt.

In der CRCI-Forschung werden unterschiedliche Domänen erforscht, wobei jeweils zahlreiche verschiedene neuropsychologische Testverfahren verwendet werden. Bei

Mammakarzinompatientinnen betreffen die CRCI dabei typischerweise die Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen (Pendergrass et al. 2018; Wefel et al. 2015). Die International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) hat 2011 zur Harmonisierung der Studienlage eine Empfehlung für eine neuropsychologische Testbatterie veröffentlicht, die den Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLN-R), den Trail Making Test (TMT) und den Controlled Oral Word Association Test (COWA) umfasst. Die Tests wurden dabei aufgrund ihrer psychometrischen Qualitäten und den untersuchten Domänen ausgewählt (Wefel et al.).

Mittels neuropsychologischer Testverfahren erhobene kognitive Daten werden im Weiteren auch als neuropsychologische Outcomes (npO) oder *objektive* Diagnostik der CRCI bezeichnet.

Tabelle 1: Überblick neuropsychologischer Domänen nach Jansen et al. (2007)

Neuropsychologische Domäne	Definition
Aufmerksamkeit und Konzentration	Selektive Wahrnehmung von Informationen, Gedanken oder Handlungen sowie das Ausblenden irrelevanter Wahrnehmungen
	Fokussierung und Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit
Exekutive Funktionen (Höhere kognitive Prozesse)	Unterkategorien: Initiierung, Planung, Konzeptgenerierung, kognitive Flexibilität, Entscheidungen treffen, Regulierung, Urteile treffen, Abstraktionsfähigkeit, Selbstwahrnehmung
Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	Fähigkeit, einfache und komplexe Informationen schnell zu verarbeiten
	betrifft jede Informationsform (taktile, auditiv, verbal, visuell)
Sprache	mündliche und schriftliche Kommunikation
	Gedanken formulieren
Motorische Funktion	Koordination
	Geschwindigkeit und Stärke einer motorischen Handlung
Visuospatiale Funktion	Prozessierung und Interpretation visueller Informationen hinsichtlich ihrer räumlichen Positionierung
Verbales und visuelles Gedächtnis	Unterkategorien: Aufnahme, Speicherung, Verwendung neuer Informationen

1.2.2 Patient Reported Outcome Measures

Fragebögen stellen eine gängige Art der Patient Reported Outcome Measures (PROM) dar. Auch zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen von Krebserkrankungen wurden strukturierte Fragebögen entwickelt. Der standardisierte Aufbau und eine Beantwortung per Likert-Skala gewährleisten eine Vergleichbarkeit der

erfassten Daten. Neben den kognitiven Beschwerden können dabei auch andere Qualitäten wie etwa ein durch CRCI bedingter Leidensdruck der Patientin oder der Einfluss von CRCI auf die alltägliche Funktionalität und die Lebensqualität erhoben werden.

Zur Standardisierung der Erhebung subjektiv wahrgenommener CRCI veröffentlichte die Cancer Neuroscience Initiative Working Group 2021 Leitlinien (Henneghan et al. 2021).

Die mittels PROM gewonnenen kognitiven Ergebnisse werden im Weiteren als kognitive Patient Reported Outcomes (kogPRO) oder *subjektive* Diagnostik der CRCI bezeichnet.

1.2.3 Bildgebung

In Bildgebungsstudien lassen sich mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) Veränderungen der Hirnstruktur detektieren. Eine funktionelle MRT (fMRT) ermöglicht darüber hinaus das Darstellen von funktionell aktiven Hirnbereichen und lässt beispielsweise während der Bearbeitung eines neuropsychologischen Testverfahrens Rückschlüsse auf zur Bearbeitung benötigte Hirnareale zu.

Auch die ICCTF sieht in Bildgebungsstudien zu CRCI eine wertvolle Erweiterung der bisherigen Diagnostik und veröffentlichte 2018 Empfehlungen, die den Forschenden zur Orientierung dienen und zu einer Harmonisierung der Studienprotokolle beitragen sollen (Deprez et al.).

1.2.4 Zusammenhang der diagnostischen Methoden

Theoretisch ist davon auszugehen, dass Patientinnen, die subjektiv vermehrt kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen, auch in den neuropsychologischen Testverfahren schlechtere Ergebnisse erzielen. Eine Erkenntnis der CRCI-Forschung ist allerdings, dass kogPRO und npO größtenteils nicht oder nur gering miteinander korrelieren (Hermelink 2019; Weis et al. 2009).

Ein systematisches Review zu kogPRO bei Karzinompatient*innen nach einer Chemotherapie betrachtet insgesamt 101 Studien (79% davon zu Brustkrebs; Bray et al. 2018). In 31 von 45 Studien, die den Zusammenhang der kogPRO mit npO analysieren, zeigte sich keine Korrelation der beiden diagnostischen Herangehensweisen. In den restlichen 14 Studien ergab sich ein Zusammenhang, meist aber begrenzt für einzelne kognitive Domänen. Die größtenteils fehlende Korrelation zwischen subjektiven und objektiven Ergebnissen ist Gegenstand aktueller Diskussionen (Ahles und Hurria 2018). Eine ähnliche Diskrepanz zwischen subjektiven und neuropsychologischen Herangehensweisen lässt sich

interessanterweise auch bei anderen neurologischen Krankheitsbildern wie Multipler Sklerose und Schädelhirntraumata beobachten (Wefel et al. 2015). Sie stellt also kein isoliertes Phänomen der CRCI-Forschung dar.

In MRT-Studien konnten sowohl Zusammenhänge mit npO als auch mit kogPRO gefunden werden. In einem aktuellen systematischen Review über longitudinale MRT-Studien zu CRCI beim Mammakarzinom (Sousa et al. 2020) konnte in fünf von neun Studien, die zusätzlich npO erhoben, ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden diagnostischen Herangehensweisen gefunden werden. So korrelierten beispielsweise schlechtere Ergebnisse für die Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit einer Reduktion der weißen Substanz in der MRT (Billiet et al. 2018). Im selben Review konnte für vier von sieben Studien, die MRT-Outcomes und kogPRO erhoben, ein Zusammenhang für diese beiden Herangehensweisen gefunden werden. Patientinnen, die verstärkt kognitive Beeinträchtigungen wahrnahmen, zeigten etwa eine erhöhte parietale Aktivität im fMRT (Menning et al. 2017).

1.3 Prävalenz und Verlauf der CRCI

Verlässliche Aussagen zur Prävalenz der CRCI lassen sich aufgrund der heterogenen Studiendesigns mit uneinheitlichen diagnostischen Herangehensweisen, einer Vielzahl verwendeter neuropsychologischer Tests beziehungsweise Fragebogendiagnostika und uneinheitlicher Vergleichsgruppen nur erschwert treffen. Berichtete Prävalenzen beruhen zudem auf uneinheitlichen Definitionen für das Vorliegen klinisch relevanter CRCI (Wefel et al. 2011; Whittaker et al. 2022). Zusammenfassend scheinen kognitive Symptome beim Mammakarzinom zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf aufzutreten. Etwa jede vierte Patientin zeigt dabei bereits vor Beginn der adjuvanten Therapie objektivierbare Beeinträchtigungen. Im weiteren Verlauf der Behandlung erleben einige Frauen eine Verschlechterung ihrer Kognition, während andere keine Veränderung oder sogar eine Verbesserung wahrnehmen. Typischerweise stabilisieren sich die kognitiven Funktionen in den ersten Jahren nach einer adjuvanten Therapie (Wefel et al. 2015). Für einzelne Patientinnen kann die Symptomatik aber auch deutlich darüber hinaus persistieren. Im Folgenden werden Prävalenzen und Verläufe zu verschiedenen Therapiezeitpunkten dargestellt. Die meisten Studien beziehen sich dabei auf eine adjuvante Chemotherapie.

1.3.1 CRCI vor Beginn einer adjuvanten Therapie

In neuropsychologischen Testungen fallen zum Zeitpunkt vor Beginn einer adjuvanten Tumorthherapie etwa 11-40% der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu normativen Daten oder gesunden Kontrollgruppen durch eine kognitive Beeinträchtigung auf (Ahles et al. 2008; Hermelink et al. 2007; Hurria et al. 2006; Jansen et al. 2011; Lange et al. 2014; Wefel et al. 2004a; Wefel et al. 2010). Im Gegensatz dazu stellen andere Studien, zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen Brustkrebspatientinnen und normativen Daten oder gesunden Kontrollgruppen fest (Collins et al. 2013; Debess et al. 2009; Jenkins et al. 2006; Mehlsen et al. 2009; Schagen et al. 2006).

Auch mittels kogPRO finden sich für diesen Zeitpunkt Studien, in denen Brustkrebspatientinnen signifikant häufiger kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen als gesunde Kontrollprobandinnen (Hermelink et al. 2017; Janelins et al. 2017a; Jenkins et al. 2006). Andere Studien können hingegen keinen Unterschied zwischen Brustkrebspatientinnen vor adjuvanter Therapie und gesunden Kontrollprobandinnen feststellen (Ahles et al. 2008; Pullens et al. 2013).

In einem systematischen Review zu Bildgebungsstudien und CRCI bei Brustkrebspatientinnen zeigen sich in fünf von acht Studien zum Zeitpunkt vor Beginn einer adjuvanten Therapie funktionelle Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Sousa et al. 2020).

Obwohl die Studienlage also noch widersprüchlich ist, existieren objektiv und subjektiv Hinweise, die ein Vorliegen von CRCI bei einem Teil der Brustkrebspatientinnen bereits zu diesem Zeitpunkt nahelegen.

1.3.2 Verlauf der CRCI während einer adjuvanten Therapie

Dijkshoorn et al. (2021) analysieren in einem aktuellen systematischen Review 17 longitudinale Studien, die den Verlauf kognitiver Veränderungen während der Behandlung einer Brustkrebserkrankung mittels neuropsychologischer Testungen erfassen. Dabei geben zehn Studien *Prävalenzen* zu mindestens einem der folgenden Zeitpunkte an: vor Beginn der adjuvanten Therapie, nach Beendigung der adjuvanten Therapie oder zu einem frühen Follow-Up bis zu einem Jahr nach Beendigung der adjuvanten Therapie. Zwölf der untersuchten Studien berichten die beobachtete *Veränderung* der kognitiven Beeinträchtigungen während einer adjuvanten Chemotherapie und bis zu einem frühen Follow-Up (bis zu einem Jahr nach Beendigung der Therapie) und/oder bis zu einem späten Follow-Up (über ein Jahr nach Beendigung der Therapie). Demnach zeigen vor Beginn einer adjuvanten Therapie 25%, nach Beendigung der Therapie 24% und bei einem Follow-Up bis zu einem Jahr nach Therapieende

21% der Brustkrebspatientinnen auffällige npO. 24% der Patientinnen verschlechtern sich während der adjuvanten Therapie, 15% zwischen der Baseline-Erhebung und einem frühen Follow-Up bzw. 24% zwischen der Baseline-Erhebung und einem späten Follow-Up. In denselben Zeiträumen verbessern sich aber auch 15% und 14% bzw. 31% der Patientinnen (Dijkshoorn et al. 2021).

In einer multizentrischen longitudinalen Studie wurde der Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function (FACT-Cog), der auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, als kogPRO von 581 Brustkrebspatientinnen und 364 gesunden Kontrollprobandinnen vor Beginn einer Chemotherapie, nach deren Abschluss und erneut 6 Monate später beantwortet. Während der Chemotherapie zeigen 45,2% der Krebspatientinnen versus 10,4% der Kontrollprobandinnen im entsprechenden Zeitraum eine klinisch relevante Verschlechterung und 36,5% versus 13,6% zwischen der Baseline-Erhebung und der Follow-Up-Erhebung (Janelins et al. 2017b).

Eine Studie von Ng et al. (2018) betrachtet differenziert die individuellen Verläufe der CRCI. Anhand klinisch relevanter kognitiver Veränderungen im FACT-Cog zwischen vier Zeitpunkten (vor Beginn einer Chemotherapie, sechs und zwölf Wochen bzw. 15 Monate nach deren Beendigung) können die 131 teilnehmenden Brustkrebspatientinnen dabei in 5 Gruppen gegliedert werden: 53,4% bemerken zu keinem Zeitpunkt kognitive Beeinträchtigungen; 16,0% erleben eine akute Verschlechterung nach der Chemotherapie, erreichen nach 15 Monaten aber das Ausgangsniveau; 30,5% geben eine persistierende oder neu aufgetretene Verschlechterung nach 15 Monaten an; 5,3% erleben eine solche Verschlechterung intermittierend 6 Wochen und 15 Monaten, nicht aber 12 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie (Ng et al. 2018).

1.3.3 CRCI nach adjuvanter Therapie

Whittaker et al. (2022) analysieren in einem systematischen Review über 52 Studien die Prävalenzen klinisch relevanter CRCI nach abgeschlossener Chemotherapie sowohl für npO als auch für kogPRO. Gepoolt ergeben sich Prävalenzen von 21% bis 34% mittels npO und von 44% für kogPRO. Die Autor*innen schlussfolgern, dass etwa jede dritte Brustkrebspatientin nach einer Chemotherapie von CRCI betroffen ist, betonen aber die eingeschränkte Evidenz aufgrund der uneinheitlichen Studiendesigns und Definitionen (Whittaker et al. 2022).

Dass die kognitive Symptomatik nicht bei allen von CRCI betroffenen Patientinnen im weiteren Verlauf reversibel ist, zeigt eine Fall-Kontroll-Studie von Koppelmans et al. (2012). Dabei zeigen Brustkrebsüberlebende (n=196) durchschnittlich 21 Jahre nach einer adjuvanten

Chemotherapie signifikant schlechtere npO als eine entsprechende weibliche Bevölkerungsstichprobe (n=1509).

1.4 Pathogenese der CRCI

Während kognitive Beeinträchtigung bei Brustkrebspatientinnen ursprünglich auf pharmakotoxische Effekte der Chemotherapie zurückgeführt wurde, wird inzwischen von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen. Ein Zusammenspiel zwischen Tumorbiologie, Risikogenen, Nebenwirkungen durch die Krebstherapie sowie psychosozialen Begleitzustände wie Fatigue, Depressivität, Schlafschwierigkeiten und Stress scheint sowohl die subjektiv wahrgenommenen wie auch die objektiv erfassbaren kognitiven Beeinträchtigungen von Brustkrebspatientinnen zu beeinflussen oder mitzuverursachen.

1.4.1 Geschichte des Chemobrain

Nach gehäuften Berichten über kognitive Beeinträchtigungen als Begleiterscheinung bei Mammakarzinompatientinnen wurden ab 1995 die ersten neuropsychologischen Querschnittsstudien durchgeführt. Dabei konnte nach einer adjuvanten Behandlung mit Chemotherapeutika Beeinträchtigungen bei bis zu 75% der Patientinnen mit Mammakarzinom festgestellt werden (Ahles et al. 2002; Schagen et al. 1999; van Dam et al. 1998; Wieneke und Dienst 1995). Das Phänomen wurde zunächst alleinig auf naheliegende pharmakotoxische Effekte der Chemotherapeutika zurückgeführt und als *Chemobrain* oder *Chemofog* bekannt (Hurria et al. 2007). 2004 veröffentlichten Wefel et al. die erste prospektive Längsschnittstudie, die auch eine Baseline-Datenerhebung vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie umfasste. Überraschenderweise zeigten dabei 33% der Patientinnen bereits zu diesem Zeitpunkt auffällige npO und stellten so die Hypothese des Chemobrain in Frage (Wefel et al. 2004a). Darüber hinaus zeigen einzelne weitere Studien auffällige kognitive Ergebnisse bei Mammakarzinompatientinnen bereits vor der Tumoroperation (Hermelink et al. 2007) bzw. sogar vor der Diagnosestellung (Hedayati et al. 2011), wobei Frauen mit auffälligem Mammographiebefund vor und nach der definitiven Diagnosestellung getestet wurden. Auch in funktionellen Bildgebungsstudien wurden Veränderungen der Aktivierungsmuster im fMRT bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie bestätigt (Cimprich et al. 2010; López Zunini et al. 2013).

Es folgten die Umbenennung von *Chemobrain* zu *cancer-related cognitive impairments* (Hurria et al. 2007) und zahlreiche Hypothesen zu möglichen Pathomechanismen, die sich neben der Zytostatikatherapie auf die Kognition auswirken könnten.

1.4.2 Therapie-unabhängige Mechanismen

Als mögliche Pathomechanismen, die sich bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie negativ auf die kognitiven Fähigkeiten auswirken können, werden Effekte des Tumors selbst sowie genetische Risikokonstellationen diskutiert.

1.4.2.1 Tumorbilogie

Olson und Marks (2019) präsentieren in ihrem Review vier Mechanismen, über die ein peripherer Tumor zentrale Veränderungen auslösen könnte, die an dieser Stelle verkürzt dargestellt werden.

Erstens könnten peripher durch den Tumor ausgeschüttete Zytokine nach Passage der Blut-Hirn-Schranke neuroinflammatorische Prozesse verursachen. Zweitens könnte durch den Tumor eine Infiltrierung des Gehirns mit Immunzellen ausgelöst werden. Drittens könnten von Tumorzellen stammende extrazelluläre Vesikel das zentrale Nervensystem erreichen. Und viertens könnte ein peripherer Tumor zu einer generellen Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke führen (Olson und Marks 2019).

Ein Mausmodell, bei welchem durch einen peripheren Tumor eine signifikante Dysfunktion des Hippocampus ausgelöst werden konnte, unterstützt die Hypothese, dass der Tumor selbst für die kognitive Verschlechterung verantwortlich sein könnte (Yang et al. 2014). Zudem zeigte sich in zwei klinischen Studien eine Korrelation zwischen dem Tumorstadium und dem Ausmaß der CRCI (Ahles et al. 2008; Mandelblatt et al. 2014).

Generell steht die Erforschung des Zusammenhangs von Tumorbilogie und der CRCI aber noch am Anfang und die genauen biologischen Mechanismen sind noch weitestgehend ungeklärt.

1.4.2.2 Genetische Risikofaktoren

Genetische Risikofaktoren könnten erklären, weshalb nur ein Teil der Brustkrebspatientinnen von CRCI betroffen sind und Verläufe interindividuell variieren. Die meisten Studien in diesem Feld wurden bisher zu APOE durchgeführt, dem für das Apolipoprotein E codierenden Gen.

Bekannt ist dabei vor allem die Variante E4, deren Träger*innen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Alzheimers haben (van der Flier et al. 2006). In zwei Studien konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten von CRCI bei Patient*innen mit Mammakarzinom oder Lymphomen und einem APOE4-Träger*innenstatus gezeigt werden (Ahles et al. 2014; Koleck et al. 2014).

Daneben werden Polymorphismen des für die Catechol-O-Methyltransferase codierenden Gens COMT (Small et al. 2011) und diverser DNA-Reparatur-Gene als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von CRCI diskutiert, wobei die Studienlage noch recht widersprüchlich ist (s. systematisches Review: Buskjbjerg et al. 2019).

Auch in einem weiteren systematischen Review von Sleurs et al. werden APOE und COMT als potentielle Risikogene für CRCI beschrieben (Sleurs et al. 2019).

1.4.3 CRCI als Nebenwirkung der Tumorthherapie

Hinsichtlich der verschiedenen Therapieformen des Mammakarzinoms stehen weiterhin die Zytostatika, aber auch die operative Therapie unter Vollnarkose, die endokrinen Therapien, die lokale Strahlentherapie sowie die Antikörpertherapien im Verdacht, CRCI zumindest mitzuverursachen. Beim Mammakarzinom stellt die Tumoroperation dabei einen festen Bestandteil eines jeden kurativen Therapieansatzes dar, während sich die Empfehlungen für eine anschließende adjuvante Therapie je nach pathologischen Merkmalen und individuellen Risikofaktoren unterscheiden.

1.4.3.1 Operative Therapie

Die beiden gängigsten operativen Verfahren beim Mammakarzinom, die brusterhaltenden Therapie (BET) und die Mastektomie, werden beide typischerweise in einer Vollnarkose durchgeführt. Eine Nebenwirkung dieser kann die postoperative kognitive Dysfunktion (post-operative cognitive dysfunction) sein, bei welcher Patient*innen nach einer Narkose durch kognitive Beeinträchtigungen auffallen. Drei Monate nach einer Operation liegt die Prävalenz bei etwa 11,7%, wobei vor allem Patient*innen über 60 Jahre betroffen zu sein scheinen (Paredes et al. 2016).

Dementsprechend kann auch in CRCI-Studien teilweise ein Zusammenhang zwischen npO und den seit der Operation vergangenen Tagen gezeigt werden (López Zunini et al. 2013; Scherling et al. 2012). Die meisten longitudinalen CRCI-Studien erheben die Baseline-Daten vor Beginn einer adjuvanten Therapie – also *nachdem* die Patientinnen operiert wurden. Der

Einfluss der Tumorerkrankung selbst auf die Entwicklung von CRCI kann so nur eingeschränkt getrennt von den möglichen Einflüssen einer Vollnarkose beurteilt werden.

Allerdings zeigen Studien, die eine Erhebung der kognitiven Funktionen bereits *vor* der operativen Therapie umfassen, auch zu diesem Zeitpunkt auffällige npO (Hermelink et al. 2007; Kesler et al. 2017). Postoperative Nebenwirkungen durch Narkotika erklären also keinesfalls vollständig eine Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen.

1.4.3.2 Chemotherapie

Begründet in der ursprünglichen Annahme, kognitive Beeinträchtigungen bei Brustkrebspatientinnen seien allein auf eine durchgeführte Chemotherapie zurückzuführen, ist diese Therapieform die im Kontext der CRCI am längsten und besten erforschte.

So konnte in präklinischen Tiermodellen gezeigt werden, dass Zytostatika kognitive Beeinträchtigungen auslösen können (s. systematisches Review Seigers et al. 2013). Als mögliche Pathomechanismen werden dabei eine direkte Neurotoxizität in Form einer Störung der Neuro- und Gliogenese und der Integrität von Myelinscheiden sowie eine chronische Neuroinflammation diskutiert. Als indirekte Auswirkungen der Zytostatika werden oxidativer Stress, Veränderungen der Neurotransmitterausschüttung und eine eingeschränkte Gefäßversorgung als mögliche Pathomechanismen angeführt (Seigers et al. 2013).

Auch in klinischen Studien zeigen sich nach einer durchgeführter Chemotherapie eine CRCI-Inzidenz bis zu 70% (Wefel et al. 2015). Collins et al. (2013) konnten darüber hinaus eine lineare Korrelation zwischen der Anzahl der Chemotherapiezyklen und dem Ausmaß der CRCI feststellen. Und auch Ergebnisse van Dams et al. (1998), die ein signifikant häufigeres Auftreten von CRCI bei Patientinnen mit Hochdosis-Chemotherapie im Vergleich zu Patientinnen mit Standarddosis-Chemotherapie aufzeigen, deuten auf einen Dosis-Wirkungs-Effekt hin.

In Bildgebungsstudien konnten nach einer Chemotherapie in longitudinalen Studien zudem strukturelle, Perfusions- und funktionelle Abnormalitäten festgestellt werden (s. systematisches Review: Sousa et al. 2020).

Im Rahmen der TAILORx-Studie wurde prospektiv die subjektive kognitive Beeinträchtigung mittels FACT-Cog erfasst (Wagner et al. 2020). Dabei wurden Daten für 552 Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer reinen endokrinen Therapie oder einer Kombination aus endokriner und Chemotherapie sowie zu fünf Zeitpunkten während und nach der Therapie erhoben. Beide Therapiegruppen verschlechterten sich signifikant für alle fünf Zeitpunkte bis drei Jahre nach Therapiebeginn im Vergleich zu den Baselinedaten. Drei und sechs Monate

nach Therapiebeginn verschlechterte die Gruppe unter Chemotherapie sich zudem signifikant stärker als die rein endokrine Therapiegruppe. Zu den späteren Zeitpunkten unterschieden sich die Gruppen allerdings nicht mehr signifikant. Die Autor*innen bestätigen daher einen Effekt auf wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen für beide Therapieformen, wobei bei sich der zunächst negativere Einfluss der Chemotherapie auf Dauer dem der endokrinen Therapie angleicht (Wagner et al. 2020).

Gegen einen Effekt der Chemotherapie spricht die Metaanalyse von Bernsteins et al. (2017) über 72 Studien mit Brustkrebspatientinnen nach Abschluss einer Chemotherapie. Daten von Querschnittstudien ergeben für Brustkrebspatientinnen demnach signifikant schlechtere npO im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen, nicht jedoch verglichen mit anderen Brustkrebspatientinnen, die keine Chemotherapie erhielten. Separat analysierte Daten aus longitudinalen Studien mit Adjustierung für Baseline Daten kamen zum selben Ergebnis (Bernstein et al. 2017).

Zusammenfassend lässt die aktuelle Studienlage keine abschließende Aussage zu Chemotherapien als Ursache der CRCI zu.

1.4.3.3 Endokrine Therapie

Auch hinsichtlich der endokrinen Therapie liefert die Forschung widersprüchliche Ergebnisse. Einen signifikanten Einfluss der endokrinen Therapie auf kogPRO konnte im Rahmen der prospektive TAILORx-Studie gezeigt werden (Wagner et al. 2020; Studiendesign im Kapitel 1.4.3.2 beschrieben).

Auch die Art der endokrinen Therapie scheint dabei eine Rolle zu spielen. So erhielten in einer longitudinalen Studie 114 Brustkrebspatientinnen für fünf Jahre den Aromatasehemmer Exemestan während weitere 92 Brustkrebspatientinnen für zweieinhalb Jahre den selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen und anschließend für weitere zweieinhalb Jahre Exemestan einnahmen. Neuropsychologische Testungen erfolgten vor Beginn der Therapie, nach einem Jahr und nach fünf Jahren. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=120) zeigte die reine Exemestangruppe keinen signifikanten Unterschied, während die Gruppe mit Wechsel auf Tamoxifen bei beiden Follow-Up-Testungen für das Verbale Gedächtnis und exekutive Funktionen signifikant schlechtere Ergebnisse aufwies (Lee Meeuw Kjo et al. 2023).

Auch in einer Metaanalyse über 14 Studien waren bei Brustkrebspatientinnen in Querschnittstudien nach endokriner Therapie signifikant schlechtere npO für das Verbale Lernen und Gedächtnis als bei gesunde Kontrollprobandinnen oder Brustkrebspatientinnen

ohne endokrine Therapie zu beobachten, für fünf weitere kognitive Domänen wurde jedoch kein Unterschied festgestellt. In der Metaanalyse der longitudinalen Studien zeigte sich hingegen für keine Domäne ein Gruppenunterschied. Und entgegen den oben genannten Ergebnissen ergab sich auch kein Unterschied zwischen Patientinnen, die Tamoxifen und solchen, die Aromatasehemmer erhielten (Underwood et al. 2017).

1.4.3.4 Lokale Strahlentherapie

Der mögliche Einfluss einer lokalen Strahlentherapie auf den Verlauf der CRCI wurde bislang erst wenige Male untersucht. In den durchgeführten Studien zeigten sich die Strahlentherapie-Gruppen jedoch signifikant schlechter als gesunde Kontrollgruppen oder normative Daten in den Domänen Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen (Jim et al. 2009; Phillips et al. 2012) und Verbales Gedächtnis (Quesnel et al. 2009). Als Pathomechanismus wird dabei ebenfalls eine Zytokinerhöhung diskutiert (Nguyen et al. 2013; Shibayama et al. 2014).

1.4.3.5 Immuntherapie

Auch zur Untersuchung möglicher Einflüsse gezielter Immuntherapien existieren erste Studien, wobei das Ausmaß und der Pathomechanismus noch weitestgehend ungeklärt sind. Eine Hypothese wäre, dass speziell *vascular-endothelial-growth-factor*-Rezeptor-Inhibitoren, wie sie teilweise auch zur Therapie des Mammakarzinoms zum Einsatz kommen, über die Beeinflussung der zentralen Blutversorgung negative Auswirkungen auf die Neurogenese haben könnten. Darüber hinaus könnte sich auch hier eine zytokin-vermittelte Immundysregulation in Form einer Neuroinflammation auswirken (Licht und Keshet 2013; Ng et al. 2014).

Ein Review über sechs Studien zu Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper, der beim Mammakarzinom und dem serösen Endometriumkarzinom als HER2/neu-Inhibitor zum Einsatz kommt, beschreibt für vier der Studien eine geringe bis signifikante Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten in neuropsychologischen Testungen nach Trastuzumab (García-Sánchez et al. 2020).

1.4.4 Psychosoziale Faktoren

Neben den eben genannten tumorbiologischen, genetischen und therapiebezogenen Einflüssen werden auch psychosoziale Einflüsse auf die Entstehung von CRCI kontrovers diskutiert. Die meist mittels PROM erfassten Faktoren zeigen dabei häufig eine moderate bis starke Korrelation zu den kogPRO.

So zeigt sich in einem aktuellen Review zu kogPRO für 43 von 44 Studien eine signifikante Korrelation zu anderen psychosozialen Patient Reported Outcomes (PRO), dabei am deutlichsten für Fatigue, Depressivität und Ängstlichkeit (Bray et al. 2018).

1.4.4.1 Fatigue

Etwa 20-30% der Brustkrebsüberlebenden leiden an Fatigue (Ruiz-Casado et al. 2021). Krebsbezogene Fatigue wird nach den National Comprehensive Cancer Network Guidelines dabei wie folgt definiert: *„distressing, persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual functioning“* (Berger et al. 2015). Die Hypothese, dass auch Fatigue zur Pathogenese der CRCI beiträgt, liegt daher nahe.

Menning et al. (2015) erhoben bei 55 Brustkrebspatientinnen und 38 gesunden Kontrollprobandinnen vor Beginn einer adjuvanten Chemotherapie kogPRO und npO und führten multimodale MRT-Aufnahmen durch. Dabei zeigten die Mammakarzinompatientinnen objektiv signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobandinnen und zudem eine präfrontale Hyperaktivität bei Planungsaufgaben sowie eine niedrigere Integrität der weißen Substanz. Unter Kontrollieren für Fatigue unterscheiden sich die Gruppen allerdings nicht mehr signifikant. Die Autor*innen folgern daraus, dass Fatigue entscheidend zu den kognitiven Beeinträchtigungen der Brustkrebspatientinnen beiträgt (Menning et al. 2015).

Als möglicher Pathomechanismus steht Fatigue dabei ebenfalls im Zusammenhang mit erhöht messbaren proinflammatorischen Zytokinen (Bower et al. 2011). Und Ocon stellt die Hypothese auf, dass vermehrt ausgeschüttete Zytokine für eine Fatigue und CRCI ursächlich sein könnten oder Fatigue durch eine Veränderung des zerebralen Blutflusses zu kognitiven Beeinträchtigungen führen könnte (2013).

1.4.4.2 Depressivität und Ängstlichkeit

In einer nationalen Kohorte mit 580 Brustkrebspatientinnen wurden depressive Symptome und erhöhte Angstlevel als Risikofaktoren für die Entwicklung von CRCI (erhoben mittels FACT-

Cog) erkannt (Janelins et al. 2017a). Auch in einer weiteren Studie mit 613 Brustkrebspatientinnen konnte anhand einer erhöhten Depressivität eine höhere subjektive und objektive kognitive Beeinträchtigungen vorausgesagt werden (Madison et al. 2023).

In zwei randomisierten Onlinestudien (n=175 Brustkrebspatientinnen bzw. n=236 Krebspatient*innen, davon >75% Brustkrebs) schnitten Patientinnen, die vor Beginn der Befragung und Testung explizit über mögliche kognitive Folgen einer Chemotherapie aufgeklärt wurden, in den kognitiven Untersuchungen sowohl subjektiv wie auch objektiv schlechter ab als Patientinnen, die diese Information nicht erhielten (Jacobs et al. 2017; Schagen et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt durch Ängste und Erwartungshaltungen vermittelt ist.

1.4.4.3 Schlafqualität

Über 50% der Brustkrebspatientinnen berichten, dass die Krebserkrankung bei Ihnen Schlafschwierigkeiten verursacht habe oder bereits bestehende dadurch verschlimmert worden seien (Savard et al. 2001). Liou et al. (2019) erhoben für 1072 Brustkrebspatientinnen den Grad der Schlafstörung (keine, mild, moderat, schwer) und konnten eine Korrelation mit dem Grad der wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigung zeigen. In einer weiteren Querschnittsstudie führten Brustkrebspatientinnen für zwei Wochen ein Schlaftagebuch und führten neuropsychologische Testungen durch. Eine schlechte Schlafqualität war dabei mit schlechteren npO für das Verbale Gedächtnis und exekutive Funktionen assoziiert (Caplette-Gingras et al. 2013).

Auch in krebsgesunde Studienpopulationen zeigt die Schlafqualität einen Einfluss auf npO, wobei typischerweise die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen betroffen sind (Alhola und Polo-Kantola 2007; Durmer und Dinges 2005).

1.4.4.4 Stress und Traumatisierung durch die Diagnosemitteilung

Für an Brustkrebs erkrankte Frauen stellt die Diagnosemitteilung oftmals ein einschneidendes Ereignis dar. In zwei Studien wurden Mammakarzinompatientinnen klinisch auf eine erkrankungsbedingte posttraumatische Symptomatik untersucht (Hermelink et al. 2015; Voigt et al. 2017). Die Ergebnisse zeigen dabei einen Einfluss sowohl auf die kogPRO wie auch die npO.

Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung erleben Patientinnen mehr Stress als gesunde Kontrollprobandinnen. In einer Metaanalyse konnte dies für die ersten 15 Monate nach

Diagnosemitteilung gezeigt werden (Hinnen et al. 2008). Ein Einfluss des durch eine Mammakarzinomkrankung hervorgerufenen Stresses auf die Kognition ließ sich ebenfalls bereits in mehreren Studien nachweisen (Andreotti et al. 2015; Kaiser et al. 2019; Papanastasiou et al. 2019).

1.5 Interventionsansätze

Zur Minderung der CRCI werden pharmakologische, neuropsychologische und weitere Interventionsansätze vorgeschlagen und teilweise mit ersten randomisiert kontrollierten Studien erforscht. Da der genaue Pathomechanismus der Erkrankung noch ungeklärt ist, fokussieren sich die Ansätze in der Regel auf die Symptomkontrolle.

Eine standardisierte Therapieempfehlung für Patient*innen, die von CRCI betroffen sind, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht getroffen werden.

1.5.1 Nicht-pharmakologische Ansätze

In Interventionsstudien konnten positive Effekte auf die CRCI für kognitives Training, kognitive Verhaltenstherapie, körperliche Aktivität, Psychoedukation, Meditation und weitere Mindfulness-basierte Interventionen nachgewiesen werden (Cheng et al. 2022). Die ersten drei genannten Kategorien werden im Folgenden näher betrachtet.

1.5.1.1 Kognitives Training

Beim kognitiven Training werden die betroffenen kognitiven Funktionen mit Hilfe spezieller Denkaufgaben gezielt gestärkt. Neben klassischen Stift-und-Papier-Formaten existieren inzwischen auch App-gestützte Interventionsmöglichkeiten (Wefel et al. 2015).

Unter den oben genannten Interventionsansätzen hat das kognitive Training bisher die eindeutigste Evidenz für positive Effekte auf die Symptomatik der CRCI. So zeigte eine Metaanalyse über neun Studien mit Brustkrebspatientinnen signifikante Effekte auf kogPRO und die neuropsychologischen Domänen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und episodisches Gedächtnis (Yan et al. 2023). Wefel et al. (2015) verweisen auf die neuroprotektiven Effekte regelmäßiger kognitiver Aktivierung und schlagen kognitive Interventionen bereits als Präventionsmaßnahme für CRCI vor Beginn oder parallel zu einer Krebstherapie vor.

1.5.1.2 Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie ist ein psychotherapeutischer Ansatz, bei welchem Denkmuster analysiert und zielorientierte Verhaltensweisen erprobt werden. Bei den CRCI sind dies beispielsweise geeignete Kompensationsmechanismen zum Ausgleich der kognitiven Beeinträchtigungen (Chung et al. 2018). Bisher existieren vier randomisiert kontrollierte Studien (randomized controlled trial [RCT]) zur Effektivität einer kognitiven Verhaltenstherapie bei CRCI. Die Ergebnisse sind dabei widersprüchlich (s. systematisches Review: Mackenzie und Marshall 2022).

1.5.1.3 Körperliche Aktivität

Positive Effekte körperlicher Aktivität auf die kognitiven Fähigkeiten zeigen sich bereits in gesunden Populationen und Tiermodellen (Voss et al. 2013) und ein Interventionsansatz bei CRCI liegt daher nahe.

In einem Rattenmodell besserte sich kognitive Beeinträchtigungen nach Oxaliplatin- und 5-Fluorouracil-Gabe durch körperliche Aktivität signifikant im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne körperliche Aktivität (Fardell et al. 2012).

Laut einem aktuellen Review über klinische Interventionsstudien wurden bisher 16 RCTs zu körperlicher Aktivität bei CRCI durchgeführt, wobei die Hälfte signifikante Verbesserungen der kognitiven Funktion zeigte. Die Interventionen umfassten dabei aerobes Training, Ausdauertraining, High Intensity Interval Training, Yoga und Qigong (Mackenzie und Marshall 2022).

1.5.2 Pharmakologische Ansätze

Zur Untersuchung einer möglichen Minderung der kognitiven Symptomatik der CRCI wurden bisher je drei RCTs mit Methylphenidat und Modafinil durchgeführt. Diese Wirkstoffe gehören zu den Psychostimulantien und werden bisher zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung oder einer Narkolepsie eingesetzt. Eine Studie mit Methylphenidat und zwei Studien mit Modafinil zeigten eine signifikante Verbesserung einzelner kognitiver Domänen im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die restlichen drei Studien keinen Unterschied feststellten (s. systematisches Review: Miladi et al. 2019). Eine weitere Studie untersucht in einem RCT den Effekt des Acetylcholinesterase-Inhibitors Donepezil (zugelassen zur symptomatischen Behandlung einer Alzheimer-Demenz) bei

Brustkrebspatientinnen mit CRCI und zeigte in neuropsychologischen Testungen eine Verbesserung des Verbalen Gedächtnisses (Lawrence et al. 2016).

1.6 CRCI im klinischen Alltag

Um die Relevanz von CRCI im klinischen Alltag abzuschätzen, soll hier vertretend die aktuelle Leitlinie geprüft werden.

Gemäß der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sollten Patientinnen nach dem Auftreten kognitiver Leistungseinschränkungen gefragt sowie bei Bedarf diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B, Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021). An diagnostischen Maßnahmen sollte demnach zunächst eine Abgrenzung zu vorbestehenden dementiellen Entwicklungen mittels Eigen- und Fremdanamnese erfolgen. Für die gezielte Diagnostik der CRCI wird anschließend auf die Problematik hingewiesen, dass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine standardisierte Diagnostik existiert (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021). Neuropsychologische Testungen hätten sich aufgrund des hohen Personal- und Zeitaufwands in der klinischen Praxis nicht durchgesetzt, seien allerdings in Einzelfälle angemessen, in denen beispielsweise eine sozialmedizinische Beurteilung nötig ist. Alternativ wird auf schneller durchführbare Tests oder computergestützte neuropsychologische Testmethoden verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021).

CRCI als kognitives Begleitphänomen des Mammakarzinoms spielen für den klinischen Alltag also durchaus eine Rolle. Strukturierte Fragebögen zur subjektiven Erfassung der CRCI werden allerdings nicht angeführt. Ebenso wird nicht auf den Verlauf der kognitiven Beeinträchtigungen zu unterschiedlichen Zeitpunkte der Brustkrebserkrankung und -behandlung eingegangen.

1.7 Ziel der Arbeit

1.7.1 Zielsetzung

An Brustkrebs erkrankte Frauen erleben im Rahmen ihrer Erkrankung und der Tumorthherapie teilweise Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten, die ihre Lebensqualität negativ beeinflussen und die Funktionalität im Alltag und beim Arbeiten einschränken. Diese kognitiven Beeinträchtigungen werden als *cancer-related cognitive impairments*, bezeichnet und ein Auftreten bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie wurde beobachtet. Inzwischen wird von einer multifaktoriellen Pathogenese mit Beteiligung der Tumorbiologie, genetischer Risikofaktoren, der Tumorthherapie und psychosozialer Faktoren ausgegangen. Aufgrund der heterogenen Studienlage mit uneinheitlichen diagnostischen Herangehensweisen, Vergleichspopulationen und Diagnosekriterien lassen sich jedoch kaum klare Aussagen zur Pathogenese oder dem genauen Verlauf der CRCI treffen. Neuropsychologische Testverfahren und kognitive PROM als typischerweise verwendete diagnostischen Methoden liefern zudem uneinheitliche Ergebnisse.

Diese Arbeit untersucht daher, ob sich Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie hinsichtlich ihrer *objektiv* und *subjektiv* erhobenen kognitiven Beeinträchtigungen von gesunden Kontrollprobandinnen unterscheiden. Zudem soll eine kritische Gegenüberstellung der beiden diagnostischen Herangehensweisen erfolgen und der Einfluss psychosozialer Faktoren auf die kognitiven Fähigkeiten geprüft werden.

Zu diesem Zweck beschreibt und analysiert diese Arbeit erste Baseline-Daten der CogniFiT-Studie (**Cognitive Function in patients with gynecological Tumors**), einer prospektiven Längsschnittstudie, in der an Brustkrebs-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom erkrankte Frauen hinsichtlich möglicher kognitiver Beeinträchtigungen mit gesunden Kontrollprobandinnen verglichen werden. Für eine höhere Aussagekraft fokussiert sich die vorliegende Arbeit dabei auf Brustkrebspatientinnen. Um zu einer Homogenisierung der Studienlage beizutragen, kommen entsprechend den Empfehlungen der International Cancer and Cognition Task Force die neuropsychologischen Testverfahren Hopkins Verbal Learning Test – Revised und der Trail Making Test zum Einsatz. Subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen werden mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function erhoben. Für beide diagnostischen Herangehensweisen sollen Prävalenzen für das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung bestimmt werden. Ergänzend werden die Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität, soziale Unterstützung und Schmerzen jeweils mittels standardisierter Fragebögen erfasst. Dies soll eine Untersuchung möglicher Assoziationen zu kognitiven Beeinträchtigungen und eine möglichst genaue

Charakterisierung der von CRCI betroffener Frauen ermöglichen. Aufgrund des Erhebungszeitpunkts vor Beginn der adjuvanten Therapie lassen sich Rückschlüsse auf mögliche therapieunabhängige Risikofaktoren und -konstellationen ziehen.

1.7.2 Konkrete Fragestellungen

Im Einzelnen sollen in dieser Arbeit die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testergebnisse signifikant von gesunden Kontrollprobandinnen?
2. Unterscheiden sich Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie hinsichtlich ihrer subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen signifikant von gesunden Kontrollprobandinnen?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Testergebnisse und den subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen und liefern die beiden diagnostischen Herangehensweisen ähnliche Prävalenzen für das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung?
4. Findet sich eine Assoziation zwischen den kognitiven Beeinträchtigungen und den psychosozialen Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität, soziale Unterstützung und Schmerzen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine vergleichende Querschnittsanalyse im Rahmen der CogniFiT-Studie (**Cognitive Function in patients with gynecological Tumors**). Dabei wurden Patientinnen mit duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder Mammakarzinom hinsichtlich ihrer kognitiven Funktionen vor Beginn einer adjuvanten Therapie mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Den durchgeführten Analysen liegen die Baseline-Daten aller im Zeitraum von November 2018 bis Dezember 2020 eingeschlossenen Teilnehmerinnen beider Gruppen zugrunde.

2.1.1 CogniFiT-Studie

Die *CogniFiT*-Studie ist eine vergleichende Längsschnittstudie, die am Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) durchgeführt wird (Principal Investigator: Prof. Dr. Karen Steindorf, Deutsches Krebsforschungszentrum). Primäres Ziel ist, den Einfluss einer gynäkologischen Tumorerkrankung und deren Therapie auf die kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen zu untersuchen. Hierfür sollen 200 Studienteilnehmerinnen mit entsprechenden Tumorerkrankungen (Mamma-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom) zu Testzeitpunkten vor (T0) und nach (T1) einer adjuvanten Tumorthherapie (Chemo-, Strahlen-, Hormon- und/oder Immuntherapie) neuropsychologisch untersucht und subjektiv wahrgenommene kognitive Veränderungen erfasst werden. Ein Follow-Up (T2) erfolgt ein Jahr nach Abschluss der jeweiligen Therapie zur Erfassung möglicher Langzeitfolgen. Parallel dazu werden die entsprechenden Daten in einer Gruppe mit gesunden Kontrollprobandinnen erhoben. Die Rekrutierung der Studie startete im November 2018 und dauerte zum Zeitpunkt der Analysen für diese Arbeit noch an. Die Genehmigungsnummer des Ethikvotums durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg lautet S-489/2018.

Der Testablauf sieht dabei wie folgt aus: Die Teilnehmerinnen beider Gruppen werden zu einem Diagnostiktermin an das NCT in Heidelberg geladen. Nach einer ausführlichen Aufklärung und dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme werden neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung der npO durchgeführt. Dabei folgen alle Anweisungen einem vorgegebenen Wortlaut und es wird auf eine ruhige Testatmosphäre geachtet, um Störeinflüsse zu minimieren und so einen hohen Grad an Objektivität zu gewährleisten. Zur Erfassung der kogPRO wird im Anschluss an die Testung ein Fragebogen ausgehändigt. Dieser soll von den Studienteilnehmerinnen gemeinsam mit einem

Baselinefragebogen zur Erfassung soziodemographischer Merkmale und weiteren PROMs zur Erfassung möglicher Mediatoren wie Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität, sozialer Unterstützung und Schmerzen innerhalb der folgenden 14 Tage ausgefüllt und zurückgesendet werden.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Patientinnenrekrutierung

Für die Rekrutierung der Patientinnengruppe (PG) wurden Frauen, die sich bei der Gynäkologischen Onkologie des Universitätsklinikums Heidelberg vorgestellt hatten, telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert. Für eine Studienteilnahme galten die in der folgenden Tabelle 2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Für eine höhere Homogenität der Gruppe wurden für die hier durchgeführten Analysen ausschließlich an DCIS oder Mammakarzinom erkrankte Patientinnen betrachtet.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der CogniFiT-Studie für die Patientinnengruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Einwilligungsfähigkeit	Jegliche Krebstherapie innerhalb der letzten zwei Jahre
Deutsch als Muttersprache	Neurodegenerative Erkrankungen
Weibliches Geschlecht	Psychiatrische Erkrankungen
Mindestalter 18 Jahre	Neurologische Schädigungen
Diagnose: Duktales Carcinoma in situ, Mamma-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom	Medikamenteneinnahme, die sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt
Behandlungsstand: Vor Beginn einer adjuvanten Therapie	

2.2.2 Kontrollgruppenrekrutierung

Für die gesunde Kontrollgruppe (KG) wurden verschiedene Rekrutierungswege genutzt. Zunächst wurde ab September 2019 mit Plakaten im NCT für eine Studienteilnahme geworben. Außerdem wurden bei der *Heidelberger Nacht der Forschung* am 27. September

2019 Besucherinnen im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) angesprochen und Informationsflyer ausgehändigt. Weitere ursprünglich geplante Rekrutierungsstrategien in Fitnessstudios und der Volkshochschule Heidelberg konnten dann aufgrund der durch die COVID-19-Pandemie nötig gewordenen Einschränkungen nicht umgesetzt werden. Im weiteren Verlauf wurden schließlich über private Kontakte der Forschungsabteilung und durch einen E-Mailaufruf an Mitarbeiterinnen des DKFZs, des NCTs, des Krebsinformationsdienstes und des Krebsregisters in Heidelberg weitere Teilnehmerinnen rekrutiert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Studienteilnehmerinnen keine Vorerfahrung mit neuropsychologischen Testungen hatten und die Teilnehmerinnen verschiedenen Berufsgruppen angehörten. Darüber hinaus wurde versucht eine möglichst der PG entsprechende Altersverteilung zu erreichen.

Für eine Studienteilnahme in der gesunden Kontrollgruppe galten die in der folgenden Tabelle 3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der CogniFiT-Studie für die Kontrollgruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Einwilligungsfähigkeit	Bösartige Tumorerkrankung in der Vorgeschichte
Deutsch als Muttersprache	Neurodegenerative Erkrankungen
Weibliches Geschlecht	Psychiatrische Erkrankungen
Mindestalter 18 Jahre	Neurologische Schädigungen
	Medikamenteneinnahme, die sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt

2.3 Neuropsychologische Testung

Aus der zur Harmonisierung der Studienlage empfohlenen neuropsychologischen Testbatterie der ICCTF (Wefel et al. 2011) wurden bei der CogniFiT-Studie für die Domäne *Verbales Gedächtnis* der HVLt-R und für die Domänen *Aufmerksamkeit*, *psychomotorische Geschwindigkeit* und *kognitive Flexibilität* der TMT übernommen. Zur Bestimmung einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung empfiehlt die ICCTF, dass jedes neuropsychologische Ergebnis mit testspezifischen normativen Daten der entsprechenden Altersgruppe oder dem Mittelwert einer geeigneten Kontrollgruppe abgeglichen und die Abweichung jeweils vom Mittelwert bestimmt werden soll. Da das Matching der Kontrollgruppe hinsichtlich der Bildungs- und Altersverteilung hier nur unzureichend erreicht wurde, muss davon ausgegangen werden, dass der direkte Abgleich mit den Kontrollgruppenergebnissen ohne Adjustierung für Alter und

Bildungsstufe nicht geeignet ist, die Prävalenz entsprechend der ICCTF zu bestimmen. Stattdessen werden die Ergebnisse der PG und der KG jeweils mit vorliegenden normativen Daten abgeglichen und jeweils der Anteil an Teilnehmerinnen mit relevanter kognitiver Beeinträchtigung bestimmt. Dieses Vorgehen ermöglicht zudem eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Eine relevante kognitive Beeinträchtigung liegt demnach vor, sobald bei einer Studienteilnehmerin mindestens ein Testergebnis mindestens zwei Standardabweichungen (SD) unterhalb der normativen Mittelwerte ihrer Altersgruppe *oder* mindestens zwei Testergebnissen mindestens eineinhalb SD unterhalb der normativen Mittelwerte ihrer Altersgruppe liegen (Wefel et al. 2011).

Die Test-Gütekriterien der neuropsychologischen Tests werden nach Blanz (2015, S. 256) für Cronbachs Alpha, nach Bühner (2011) für die Test-Retest-Reliabilität und nach Cohen (1988) für Korrelationen interpretiert (s. Tabellen 25 - 27 im Anhang).

2.3.1 Hopkins Verbal Learning Test - Revised

Der HVLТ-R (Benedict et al. 1998; Brandt 1991) ist ein etabliertes Testverfahren, bei dem die kognitive Domäne *Verbales Gedächtnis* anhand einer Wortliste beurteilt wird. Der Test liegt in sechs verschiedenen Ausführungen vor, von denen bei der CogniFIT-Studie pro Testzeitpunkt randomisiert jeweils eine der Versionen 1, 2 und 4 verwendet wird. Die zugehörigen Wortlisten bestehen aus zwölf Begriffen, davon je vier aus einer semantisch verwandten Gruppe (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Semantische Gruppen der Versionen 1, 2 und 4 des Hopkins Verbal Learning Test – Revised (Brandt und Benedict 2001)

Version 1	Version 2	Version 4
vierbeinige Tiere	Küchenutensilien	Vögel
Edelsteine	Alkoholische Getränke	Kleidungsstücke
Behausungen	Waffen	Werkzeuge

Die testende Person instruiert die Studienteilnehmerin, sich die nachfolgenden Begriffe zu merken und liest dann die jeweilige Wortliste in der vorgegebenen Reihenfolge vor. Direkt im Anschluss gibt die Studienteilnehmerin die Worte wieder, an die sie sich erinnern kann und die testende Person registriert kommentarlos die Anzahl der richtigen Begriffe und erhält so den *Trial 1*. Das beschriebene Vorgehen wird noch zwei Mal wiederholt, woraus die weiteren

Ergebnisse der Lernphase *Trial 2* und *Trial 3* und die aus allen drei Durchläufen gebildete Summe als *Total Recall* resultieren (Brandt und Benedict 2001).

Nach 20 bis 25 Minuten, in denen andere Testungen durchgeführt werden, wird die Studienteilnehmerin ohne erneutes Vorlesen der Wortliste aufgefordert, möglichst viele der ursprünglich genannten Begriffe aufzuzählen. Die Anzahl der dabei richtig genannten Worte bildet den *Delayed Recall*.

Der HVLT-R wurde mehrfach validiert und korreliert stark mit ähnlichen Testverfahren des Verbalen Gedächtnisses wie dem California Verbal Learning Test (Lacritz und Cullum 1998; Lacritz et al. 2001). Die Test-Retest-Reliabilität nach sechs Wochen beträgt für den Total Recall $r=0,74$ und für den Delayed Recall $r=0,66$ (Benedict et al. 1998) und ist daher als akzeptabel einzuschätzen (Bühner 2011). Die Entwickler empfehlen entweder die Versionen 1, 2 und 4 oder die Versionen 3, 5 und 6 gemeinsam zu verwenden (Brandt und Benedict 2001), dies wurde hier berücksichtigt. Normative Daten einer 1179 gesunde Amerikaner*innen zwischen 16 und 92 Jahren umfassenden Stichprobe liegen vor (Brandt und Benedict 2001).

2.3.2 Trail Making Test

Beim TMT (Reitan 1955) werden der Studienteilnehmerin nacheinander zwei Aufgabenblätter mit 25 aufgedruckten Kreisen vorgelegt, die möglichst schnell mit einem Stift in der richtigen Reihenfolge verbunden werden sollen (Beispiele s. Abbildung 16 und 17 im Anhang). Bei Part A befinden sich in den Kreisen die Zahlen 1 bis 25, die numerisch aufsteigend zu verknüpfen sind (1 – 2 – 3 – 4 - usw.). Bei Part B enthalten 13 Kreise Zahlen (1 bis 13) und 12 Kreise Buchstaben (A bis L), die alternierend zu verbinden sind (1 – A – 2 – B – 3 – C - usw.). Vor Beginn der Testung wird jeweils mit einem kurzen Probelauf sichergestellt, dass die Aufgabenstellung richtig verstanden wurde. Sollten während der Testung dennoch Fehler auftreten, weist die testende Person unmittelbar darauf hin. Die Testvariablen *TMT-A* und *TMT-B* ergeben sich jeweils aus der gemessenen Zeit in Sekunden. Eventuelle Fehler spiegeln sich in diesen Variablen als zusätzliche Zeit, die für die Korrektur benötigt wurde, wider und werden nicht separat erfasst (Reitan 1955). Per Randomisierungsverfahren wurde jeder Testung eine von vier vorliegenden Versionen zugeteilt.

Der TMT testet die kognitiven Domänen *Aufmerksamkeit*, *psychomotorische Geschwindigkeit* und *kognitive Flexibilität* (Strauss et al. 2006, S. 655), wobei letzte aufgrund der komplexeren Aufgabenstellung vor allem dem Part B zugeschrieben wird. Aufgrund der vielen kognitiven Funktionen, die für eine schnelle Bearbeiten notwendig sind, wird der TMT teilweise auch als genereller Test für neurologische Unversehrtheit gesehen (Reitan und Wolfson 2004).

Der TMT gehört zu den am häufigsten genutzten neuropsychologischen Testverfahren (Rabin et al. 2005). Er weist nach 11 Monaten eine akzeptable bzw. gute Test-Retest-Reliabilität von $r=0,79$ für Part A bzw. $r=0,89$ für Part B auf (Dikmen et al. 1999). Bei Validierungsuntersuchungen korreliert der TMT mit anderen Testverfahren für Geschwindigkeit, visuelle Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität (Sanchez-Cubillo et al. 2009). Die höhere Schwierigkeit von Part B wird neben den komplexeren kognitiven Vorgängen auch durch größere Abstände zwischen den zu verbindenden Kreisen und einer erhöhten visuellen Störung in Form von anderen Kreisen, die „im Weg“ sind, begründet (Gaudino et al. 1995; Woodruff et al. 1995). Normative Daten liegen für eine kanadische Stichprobe mit Testpersonen ($N=858$) im Alter von 20 bis 89 Jahren vor (Tombaugh 2004).

2.4 Erhebung kognitiver Patient Reported Outcomes

2.4.1 Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function

Zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Funktionen wurde der Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function (FACT-Cog, Version 3, Wagner et al. 2009) verwendet. Für die Entwicklung dieses Fragebogens wurden Interviews mit Krebspatient*innen, Ärzt*innen und Pfleger*innen geführt. Auf Basis der geschilderten Erfahrungen mit kognitiven Veränderungen während einer Krebserkrankung und -behandlung wurden dann geeignete Items entwickelt (Wagner et al. 2004). Der FACT-Cog ist in der CRCI-Forschung inzwischen der am häufigsten in longitudinalen Studien verwendete Fragebogen zur Erhebung der kogPRO (Henneghan et al. 2021).

Anhand von 37 Items wird die Häufigkeit im Alltag typischerweise auftretender Veränderungen und deren Einfluss auf die Lebensqualität erfragt. Dabei wird zwischen den vier Subskalen *Perceived Cognitive Impairments* (PCI), *Comments From Others* (OTH), *Perceived Cognitive Abilities* (PCA) und *Impact on Quality of Life* (IQoL) unterschieden, die in Tabelle 5 mit Beispielitems dargestellt sind. Zur Beantwortung steht der Studienteilnehmerin jeweils eine fünfstufige Likert-Skala zu Verfügung (FACIT 2018). Je zwei Items des PCIs und PCAs wurden erst nach der Validierung des Fragebogens von den Entwickler*innen hinzugefügt und daher ursprünglich nicht mitgewertet. Nach neueren Erkenntnissen können allerdings auch diese vier Items gewertet werden (Costa et al. 2018; FACIT 2018). Die Entwickler*innen raten davon ab,

einen Gesamtscore zu bilden und empfehlen den PCI als zentrales Ergebnis (FACIT 2018), weshalb dieser für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist.

Tabelle 5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Subskalen (Wagner et al. 2009)

Subskala	Anzahl Items	Beispiel	Likert-Skala
Perceived Cognitive Impairments	20	„Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich zu erinnern, wo ich Dinge wie meine Schlüssel oder Brieftasche hingelegt hatte.“	<i>nie bis mehrmals täglich</i>
Comments From Others	4	„Andere Leute haben mir gesagt, dass ich verwirrt wirke.“	
Perceived Cognitive Abilities	9	„Während ich mit jemandem redete, bin ich fähig gewesen, die Wörter zu finden, die ich verwenden wollte.“	<i>überhaupt nicht bis sehr</i>
Impact on Quality of Life	4	„Diese Probleme haben meine Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt.“	

Van Dyk et al. definierten 2020 für den PCI erstmals Cut-Off-Werte zur Bestimmung klinisch relevanter CRCI mittels einer receiver operating characteristic Analyse. Dabei wurde für das Vorliegen klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen ein PCI-Ergebnis unter 60 festgelegt (Variante mit 20 Items; Van Dyk et al. 2020). Dieser Cut-Off-Wert wird in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Prävalenz einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung angewendet und soll einerseits einen Vergleich mit den neuropsychologisch ermittelten Prävalenzen ermöglichen und andererseits zur Homogenisierung der CRCI-Forschung beitragen.

In den 2021 von der Cancer Neuroscience Initiative Working Group veröffentlichten Guidelines zur Standardisierung der Erhebung subjektiv wahrgenommener CRCI wird der *PROMIS Cognitive Function Short Form 8a* als Minimalform eines kognitiven PROM gefordert (Henneghan et al. 2021). Dieser Fragebogen besteht aus acht Items, sieben davon entsprechen dabei wörtlich Items des PCIs. Mit dem deutlich umfassenderen FACT-Cog sollte diese Empfehlung für CRCI-Studien hier erfüllt sein.

Der FACT-Cog wurde mehrfach validiert und zeigt eine exzellente interne Konsistenz (Cronbachs Alpha= 0,96; Wagner et al. 2009).

2.5 Erhebung soziodemographischer, psychosozialer und klinischer Merkmale

2.5.1 Soziodemographische Merkmale

An soziodemographischen Merkmalen werden das Alter zum Testzeitpunkt, die Lebenssituation (Familienstand, Kinder), der Schulabschluss, die berufliche Ausbildung und die berufliche Situation erfasst. Den Teilnehmerinnen werden dazu entsprechende Fragen in einem Baselinefragebogen gestellt. Der Schulabschluss und die berufliche Ausbildung werden entsprechend der Aufteilung in Tabelle 6 in Bildungsstufen eingeteilt. Sollten Schulabschluss und Ausbildung eine unterschiedliche Stufe ergeben, wird die Studienteilnehmerin der höheren Stufe zugeordnet. Bezüglich der beruflichen Situation wird erfragt, ob die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berufstätig war, beziehungsweise ob die Kontrollprobandin aktuell berufstätig ist. Wird dies bejaht, wird die Häufigkeit körperlicher, geistiger, dispositiver und ausführender Tätigkeiten erfasst.

Tabelle 6: Bildungsstufen der Schulabschlüsse und der beruflichen Ausbildungen

Schulabschluss	Bildungsstufe
Kein Schulabschluss	0
Haupt-/Volksschulabschluss	
Realschulabschluss	1
Fachhochschulreife	2
Abitur	
Berufliche Ausbildung	Bildungsstufe
Keine berufliche Ausbildung	0
Noch in der Ausbildung	1
Berufsfachschule	
Handelsschule, Verwaltungs(fach)schule	
Meisterschule	2
Technikerschule	
Berufs-/Fachakademie	
Fachhochschulabschluss	3
Hochschulabschluss	
Universitätsabschluss	

2.5.2 Klinische Merkmale

An klinischen Merkmalen werden im Rahmen der Testung oder des Baselinefragebogens der Body-Mass-Index (BMI), der Nikotin- und Alkoholkonsum sowie der Menopausenstatus erfasst. Für die PG werden von der Gynäkologischen Onkologie des Universitätsklinikums

Heidelberg außerdem die pathomorphologischen Tumoreigenschaften (histologischer Typ, Grading, pTNM-Status, Immunhistologie), sowie Informationen zur operativen Therapie (Datum, Verfahren, Lymphknotenentfernung) zur Verfügung gestellt (mit Einwilligungserklärung der Patientinnen).

2.5.2.1 Onkologische Merkmale

Ausgehend von der TNM-Klassifikation erfolgt die Stadieneinteilung gemäß der Union internationale contre le cancer (s. Tabelle 28 im Anhang, UICC Global Cancer Control 2020), wobei bei einem beidseitigen Befund jeweils das höhere Stadium berichtet wird. Der Ki-67-Proliferationsindex wurde entsprechend der deutschen S3-Leitlinie in niedrig (<10%), mittel (10-25%) und hoch (>25%) eingeteilt (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021).

2.5.2.2 Body-Mass-Index

Im Anschluss an die neuropsychologische Testung werden das Körpergewicht und die Körpergröße der Teilnehmerinnen erfragt. Anhand dieser Angaben lässt sich der Body-Mass-Index (BMI), ein Indikator für den Ernährungszustand einer Person, berechnen (s. Formel 1). Der BMI wird anschließend entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für Personen über 20 Jahren eingestuft (s. Tabelle 29 im Anhang, World Health Organization).

Formel 1: Berechnung des Body-Mass-Indexes (World Health Organization)

$$\text{Body-Mass-Index} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

2.5.2.3 Nikotin- und Alkoholkonsum

Studienteilnehmerinnen, die im Baselinefragebogen angeben, in ihrem Leben unter 100 Zigaretten geraucht zu haben, werden als Nichtraucherinnen gewertet. Anderenfalls wird zwischen ehemaligen Raucherinnen (letzter Nikotinkonsum mindestens drei Monate vor dem Testzeitpunkt) und aktuellen Raucherinnen (regelmäßig Nikotinkonsum oder zuletzt bis zu drei Monaten vor dem Testzeitpunkt) unterschieden.

Die Teilnehmerinnen werden außerdem zu ihrem üblichen Alkoholkonsum der letzten zwölf Monate befragt. Anhand der Angaben zur konsumierter Alkoholart und der Menge und Häufigkeit des Konsums wird die durchschnittlich konsumierte Reinalkoholmenge pro Tag errechnet. Diese wird entsprechend der *Gesundheit in Deutschland Aktuell*-Studie des Robert-Koch-Instituts (Lange et al. 2016) in risikoarmen ($\leq 10\text{g/Tag}$) und riskanten ($>10\text{g/Tag}$) Alkoholkonsum eingestuft.

2.5.3 Erhebung psychosozialer Faktoren

Die psychosozialen Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität, soziale Unterstützung und Schmerz werden als potentiell konfundierende oder medierende Variablen jeweils mittels standardisierter Fragebögen erhoben. Die Test-Gütekriterien werden nach Blanz (2015, S. 256) für Cronbachs Alpha, nach Bühner (2011) für die Test-Retest-Reliabilität und nach Cohen (1988) für Korrelationen interpretiert (s. Tabellen 22 – 24 im Anhang).

2.5.3.1 Lebensqualität

Der European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30, Version 3; Aaronson et al. 1993; Fayers et al. 2001) ist europaweit das am häufigsten eingesetzte Messinstrument für Lebensqualität bei Krebspatient*innen (Fayers et al. 2002). Entsprechend wird seine Verwendung auch in der Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021).

Die ersten 28 Items haben eine vierstufige Likert-Skala („überhaupt nicht“ bis „sehr“) und lassen sich den in Tabelle 7 dargestellten Subskalen zuordnen:

Tabelle 7: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - C30: Skalenübersicht (Fayers et al. 2001)

Funktionsskalen	Symptomskalen	Einzelitems
<ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Funktion - Kognitive Funktion - Rollenfunktion - Emotionale Funktion - Soziale Funktion 	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue - Schmerzen - Übelkeit/Erbrechen 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe - Appetitverlust - Schlafstörungen - Obstipation - Diarrhoe - Finanzielle Schwierigkeiten

Hinzu kommen zwei siebenstufige Items („sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“) zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand insgesamt, die gemeinsam die Skala *Allgemeine Gesundheit/Lebensqualität* bilden (Fayers et al. 2001).

Durch lineare Transformation werden alle Skalen und die Einzelitems auf Punktzahlen zwischen 0 bis 100 standardisiert, wobei höhere Ergebnisse bei Funktionsskalen für eine bessere Funktionsfähigkeit und bei Symptomskalen für ein stärker ausgeprägtes Symptom stehen (Fayers et al. 2001). Darüber hinaus empfiehlt eine neuere Arbeit die Bildung eines *Summenscores* (s. Formel 2; Giesinger et al. 2016). Dieser wird aus den in den oben genannten Skalen erreichten Ergebnissen gebildet, davon ausgenommen sind die Skalen der Allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität und der finanziellen Schwierigkeiten. Auch der Summenscore nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, wobei höhere Werte für eine generell bessere Lebensqualität, also höhere Funktionen und schwächer ausgeprägte Symptome, stehen. Der Summenscore ist der Skala Allgemeine Gesundheit/Lebensqualität im Diskriminieren zwischen klinisch unterschiedlichen Gruppen und hinsichtlich der psychometrischen Eigenschaften überlegen (Giesinger et al. 2016) und wird daher in der vorliegenden Arbeit im Besonderen Beachtung finden.

Formel 2: Berechnung des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire - C30 Summenscores (EORTC Quality Of Life Group 2018)

$$\text{QLQ-C30 Summenscore} = \frac{\begin{aligned} &\text{Körperliche Funktion} + \text{Kognitive Funktion} + \text{Rollenfunktion} \\ &+ \text{Emotionale Funktion} + \text{Soziale Funktion} + 100 - \text{Fatigue} \\ &+ 100 - \text{Schmerzen} + 100 - \text{Übelkeit/Erbrechen} \\ &+ 100 - \text{Dyspnoe} + 100 - \text{Appetitverlust} + 100 - \text{Diarrhoe} \\ &+ 100 - \text{Schlafstörungen} + 100 - \text{Obstipation} \end{aligned}}{13}$$

Für die Skalen mit mindestens zwei Items zeigt sich eine fragwürdige (Cronbachs Alpha=0,65 für Übelkeit/Erbrechen) bis hohe (Cronbachs Alpha=0.89 für Allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität) interne Konsistenz (Schwarz und Hinz 2001).

2.5.3.2 Fatigue

Als Ergänzung zum eben vorgestellten QLQ-C30 entwickelt die EORTC weitere Module zu onkologischen Bereichen, von denen hier das *Fatigue Module* (EORTC FA-12; Weis et al. 2013) angewendet wird.

Es besteht aus 12 Items zur Ausprägung der verschiedenen Symptombereiche einer Fatigue mit je vierstufiger Likert-Skala („überhaupt nicht“ bis „sehr“). Zehn Items lassen sich den Subskalen *Emotionale Fatigue* (z.B. „Fühlten Sie sich frustriert?“), *Körperliche Fatigue* (z.B. „Fühlten Sie sich erschöpft?“) und *Kognitive Fatigue* (z.B. „Fühlten Sie sich verwirrt?“) zuordnen. Zwei weiteren Items erfragen mit jeweils einem Item *Beeinträchtigungen im Alltag* und *Soziale Folgen* (Weis 2015). Ein Gesamtscore lässt sich durch Summieren aller Items bilden. Durch lineare Transformation werden die Subskalen, die zwei Einzelitems und der Gesamtscore anschließend auf Punktzahlen zwischen 0 bis 100 standardisiert. Die Skalen zeigen eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität ($r=0,905-0,921$) und eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs Alpha= $0,79-0,90$; Weis et al. 2017).

2.5.3.3 Depressivität

Mit Hilfe des *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - Revised* (CESD-R; Eaton et al. 2004) wird die depressive Symptomatik der Studienteilnehmerinnen erfasst. Das Fragebogendiagnostikum besteht aus 20 Items, die sich den in Tabelle 8 genannten primären Symptomen einer schweren depressiven Episode zuordnen lassen.

Tabelle 8: Symptome einer schweren depressiven Episode nach DSM-5 (American Psychiatric Association 2013)

Hauptsymptome	Nebensymptome
Depressive Stimmung	verminderter oder gesteigerter Appetit
Interessensverlust oder Freudlosigkeit	Insomnie oder Hypersomnie
	psychomotorische Unruhe oder Retardierung
	Müdigkeit oder Antriebslosigkeit
	Gefühle der Wertlosigkeit oder übermäßige Schuldgefühle
	verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
	suizidale Gedanken, Pläne oder Handlungen

Zur Beantwortung dient eine vierstufige Likert-Skala bezogen auf das Auftreten der Symptomatik in der letzten Woche („überhaupt nicht oder weniger als ein Tag“ bis „fünf bis sieben Tage“), welche durch eine fünfte Option „fast jeden Tag in den letzten zwei Wochen“ ergänzt wird. Für die Bildung eines Gesamtscores werden die oberen beiden Stufen der Likert-Skala gleichgesetzt. Er kann so Werte zwischen 0 und 60 annehmen, wobei höhere Werte für eine ausgeprägtere Symptomatik stehen. Die fünfte Stufe ermöglicht zusätzlich eine Einordnung hinsichtlich der Diagnosekriterien für eine schwere depressive Episode nach dem

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5 (DSM-5; American Psychiatric Association 2013), wie in Tabelle 9 dargestellt (Eaton et al. 2004). Der Fragebogentest ist etabliert und zeigt eine exzellente Reliabilität (Cronbachs Alpha=0.92) und Validität (Van Dam und Earleywine 2011).

Tabelle 9: Klinische Einordnung der CESD-R Ergebnisse (Eaton et al. 2004)

Klinische Einordnung	Hauptsymptom	Weitere Symptome an		Gesamtscore
	an fast jedem Tag in den letzten zwei Wochen	fast jedem Tag in den letzten zwei Wochen	fünf bis sieben Tagen der letzten Woche	
Schwere depressive Episode	min. 1 Item +	4 Items		
Schwere depressive Episode wahrscheinlich	min. 1 Item +	3 Items		
Schwere depressive Episode möglich	min. 1 Item +	2 Items		
Latente depressive Symptomatik				≥16
Klinisch nicht signifikant				<16

2.5.3.4 Schlafqualität

Die Schlafqualität der Studienteilnehmerinnen werden mit dem *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI; Buysse et al. 1989) bestimmt. Dieses Fragebogeninstrument besteht aus 19 Items, die sich den folgenden Subskalen zuordnen lassen: *Subjektive Schlafqualität*, *Schlaflatenz*, *Schlafdauer*, *Schlafeffizienz*, *Schlafstörungen*, *Schlafmittelkonsum* und *Tagesschläfrigkeit*. Die Subskalen werden auf Werte zwischen null und drei standardisiert, wobei höhere Werte jeweils für eine stärker ausgeprägte Problematik stehen. Ein Gesamtscore lässt sich durch Summieren der Subscores bilden (0-21). Ein Wert über fünf indiziert dabei schlechten Schlaf (Buysse et al. 1989).

Der Gesamtscore zeigt eine akzeptable interne Konsistenz (Cronbachs Alpha=0,75), wobei die Komponente Schlafmittelkonsum nur gering mit dem Gesamtscore korreliert (Hinz et al. 2017). Die Test-Retest-Reliabilität liegt für den Gesamtscore bei $r=0,85$ und ist somit als gut anzusehen (Buysse et al. 1989).

2.5.3.5 Soziale Unterstützung

Die soziale Unterstützung der Studienteilnehmerinnen wird durch *ENRICHD Social Support Instruments* (ESSI) erfasst. Dieser Fragebogen wurde zunächst von der Forschungsgruppe *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* für Patient*innen nach Myokardinfarkt entwickelt (ENRICHD Investigators 2001), inzwischen wird er aber auch häufig in onkologischen Studien eingesetzt. Er besteht aus fünf Items und erfragt die Häufigkeit sozialer Unterstützung anhand konkreter Beispiele (z.B. „Wenn Sie ein Gespräch brauchen, gibt es jemanden, der Ihnen richtig zuhört?“). Eine fünfstufige Likert-Skala bietet die Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „meistens“ und „immer“. Es resultiert ein Gesamtscore zwischen 5 und 25, wobei höhere Werte einer höheren sozialen Unterstützung entsprechen. Eine *niedrige soziale Unterstützung* lässt sich mit Hilfe eines Cut-Off-Wertes von 18 unter der Bedingung, dass mindestens zwei Fragen mit maximal „manchmal“ bewertet wurden, bestimmen (Kendel et al. 2011).

Die deutsche Version des Fragebogens zeigt eine hohe interne Konsistenz des Gesamtscores (Cronbachs Alpha=0,89), sowie eine zufriedenstellende Konstruktvalidität durch Korrelationen mit Partnerstatus, sozialer Funktionsfähigkeit und Depressivität (Kendel et al. 2011).

2.5.3.6 Schmerzen

Zur Erfassung von Schmerzen wird die elfstufige numerische Ratingskala für Schmerzintensität (NRS; Downie et al. 1978) verwendet. Die Studienteilnehmerin wird anhand der in Abbildung 1 gezeigten Skala gebeten, die subjektiv erlebte Schmerzsymptomatik im Laufe der vergangenen Woche zwischen null („gar kein Schmerz“) und zehn („schlimmster vorstellbarer Schmerz“) einzustufen. Die NRS ist unidimensional und korreliert stark mit anderen PROM für Schmerzintensität wie der visuellen Analogskala ($r=0,94$; Bahreini et al. 2015).

00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
gar kein Schmerz					schlimmster vorstellbarer Schmerz					

Abbildung 1: Numerische Ratingskala für Schmerzintensität nach Downie (1978)

2.6 Statistische Analysen

Für alle statistischen Analysen und grafischen Darstellungen wurde das Programm SAS für Windows (Version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet und ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

2.6.1 Deskriptive Analysen

Die deskriptive Auswertung erfolgte getrennt für die PG und die KG. Die angegebenen Werte der deskriptiven Statistik stellen absolute Zahlen und Prozentwerte, sowie Mittelwerte (MW) und SD dar. Um nominalskalierte Variablen zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen, wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Die Verteilung von ordinalskalierten und nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde mittels Levene-Tests die Gleichheit der Varianzen in beiden Gruppen geprüft. Zum Mittelwertvergleich wurde anschließend bei gegebener Varianzhomogenität der ungepaarte zweiseitige Student-t-Test, bzw. bei Varianzheterogenität der Welch-Test durchgeführt.

Für die npO und die kogPRO werden neben den MW und SD die Mediane, Spannweiten und das untere und obere Quantil angegeben. Zur Einordnung der neuropsychologischen Testergebnisse wurden diese entsprechend der Empfehlung der ICCTF (Wefel et al. 2011) mit normativen Daten gesunder Bevölkerungsstichproben abgeglichen (s. Tabellen 30 und 31 im Anhang). Für den FACT-Cog wurde entsprechend der Definition Van Dyks ein PCI-Ergebnis unter 60 als relevante kognitive Beeinträchtigung gewertet (Van Dyk et al. 2020).

2.6.2 Korrelationsanalysen

Für die Korrelationsanalysen wurde aufgrund der größtenteils fehlenden Normalverteilung der Variablen die Korrelation nach Spearman ermittelt. Falls die Bedingungen zur Ermittlung der Pearson Produkt-Moment Korrelation erfüllt waren, wurde diese ebenfalls berechnet und bei relevant unterschiedlichen Ergebnissen separat berichtet.

2.6.3 Kovarianzanalysen

Aufgrund der ungleichen Alters- und Bildungsverteilung in der PG und der KG wurde der Vergleich hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten mit Hilfe von Kovarianzanalysen (analysis of covariance [ANCOVA]) durchgeführt. Dabei wurde für die Bildungsstufe als kategoriale

Variable und das Alter als Kovariate kontrolliert (Modell 1). Abhängige Variablen waren jeweils die Testergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren (Total Recall, Delayed Recall, TMT A, TMT B) sowie der PCI als kogPRO. Die Variablen wurden bei Bedarf transformiert, um der Normalverteilungsvoraussetzung der Residuen zu genügen. Diese wurde mittels Histogrammen und QQ-Plots überprüft.

Darüber hinaus wurden die folgenden Variablen auf ein mögliches Confounding untersucht, indem sie einzeln in das Modell zu Bildungsstufe und Alter mit hinzugenommen wurden: Soziale Unterstützung, Berufstätigkeit, Alkoholkonsum und Menopausenstatus. Hierbei zeigte sich unter Adjustierung für Alter und Bildungsstufe ein signifikanter Einfluss der sozialen Unterstützung auf vier der fünf betrachteten kognitiven Variablen, woraufhin die soziale Unterstützung als möglicher Confounder betrachtet wurde und zusätzlich die erweiterten Modelle getestet wurden (Modell 2).

2.6.4 Mediationsanalysen

Für den PCI erfolgten im Anschluss Mediationsanalysen nach Baron und Kenny (1986), um zu überprüfen, ob die Gruppenzugehörigkeit die wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen vorhersagt und ob der direkte Pfad durch die potentiellen Mediatorvariablen mediert wird (s. Abbildung 2). Dabei wird zunächst getestet, ob die Gruppenzugehörigkeit (PG oder KG) die abhängige Variable (PCI) signifikant beeinflusst (Pfad c). Dieser Schritt entspricht dem in Unterkapitel 2.6.3 beschriebenen Modell 2. Im Anschluss wird getestet, ob die Gruppenzugehörigkeit die potenzielle Mediatorvariable M beeinflusst (Pfad a) und ob diese wiederum die PCI beeinflusst (Pfad b). Falls a und b signifikant sind, wird in einem letzten Schritt unter Berücksichtigung von M erneut der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die PCI getestet (Pfad c'). Falls c' nun nicht mehr signifikant ist, ist eine Mediation durch M denkbar.

Die einzelnen Analyseschritte wurden jeweils als ANCOVA-Modelle unter Berücksichtigung des Alters, der Bildungsstufe und der sozialen Unterstützung durchgeführt. Dabei wurde auf eine konstante Fallzahl für alle vier Analyseschritte geachtet.

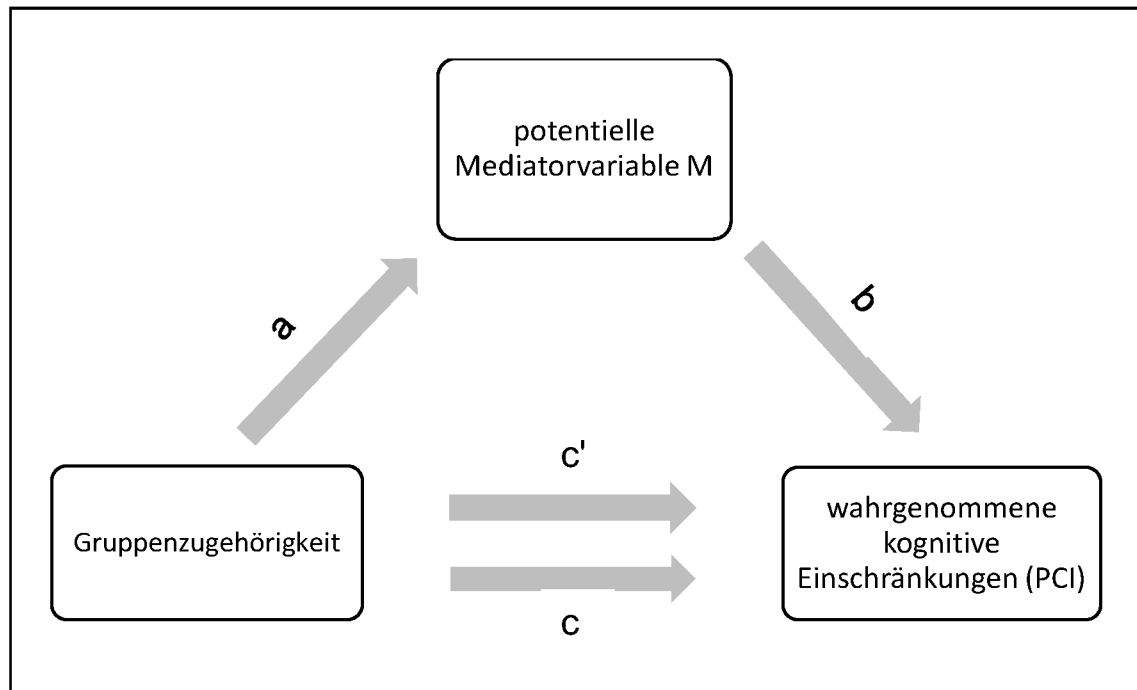


Abbildung 2: Schema der Mediationsanalyse nach Baron und Kenny (1986)

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

3.1.1 Soziodemographische Merkmale

Für die vorliegende Arbeit werden die Daten von 61 an DCIS oder Mammakarzinom erkrankten Patientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie sowie die Daten von 41 gesunden Kontrollprobandinnen analysiert. Die soziodemographischen Merkmale sind in Tabelle 10 dargestellt. Eine ähnliche Bildungs- und Altersverteilung der beiden Gruppen war angestrebt, wird aber nur bedingt erreicht. Es gehören zwar jeweils die meisten Teilnehmerinnen der Alterskategorie 50 bis 59 Jahre an, in der KG sind zum Testzeitpunkt allerdings nur zwei Teilnehmerinnen über 60 Jahre alt. Und auch im Durchschnitt zeigt sich die KG mit 49,3 Jahren im Vergleich zu 54,9 Jahren bei der PG signifikant ($p=0,01$) jünger. Darüber hinaus unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der erreichten Bildungsstufen. So legten deutlich mehr KG-Teilnehmerinnen als Patientinnen das Abitur ab (61,0% versus 32,8%), während in der PG die Anteile der Haupt-/Volksschulabschlüsse und Realschulabschlüsse häufiger vertreten sind (14,8% versus 2,4% und 36,1% versus 22,0%). Eine ähnliche Verteilung findet sich auch bei der Berufsausbildung: Die meisten KG-Teilnehmerinnen (48,8%) besuchten eine Hochschule oder Universität. 31,1% der Patientinnen absolvierten hingegen eine betriebliche Ausbildung und nur 19,7% studierten. Folglich unterscheiden sich die beiden Gruppen auch in der aus den Variablen Schulabschluss und Berufsausbildung gebildeten Bildungsstufe signifikant ($p=0,02$). In der KG sind zudem nahezu alle Teilnehmerinnen (95,1%) berufstätig versus 70,5% in der PG. Alle drei Unterschiede, das niedrigere Durchschnittsalter, die höhere Bildungsstufe und die höhere Berufstätigkeit, lassen sich durch die Kontrollgruppenrekrutierung über Berufsnetzwerke erklären, auf die wegen der COVID-19-Pandemie ausgewichen werden musste. In der Art der beruflich ausgeführten Tätigkeiten unterschieden sich die Berufstätigen beider Gruppen hingegen kaum.

Tabelle 10: Soziodemographische Merkmale der Studienpopulation

	Patientinnen		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	%	n	%	
N	61	100	41	100	
Alter (in Jahren)					
Mittelwert (SD)	54,9	(10,7)	49,3	(9,8)	0,009
30 – 39	6	9,8	8	19,5	0,01
40 – 49	12	19,7	10	24,4	
50 – 59	25	41,0	21	51,2	
60 – 69	13	21,3	1	2,4	
über 70	5	8,2	1	2,4	
Schulabschluss					
Haupt-/Volksschulabschluss	9	14,8	1	2,4	0,0006
Realschulabschluss	22	36,1	9	22,0	
Fachhochschulreife	9	14,8	4	9,8	
Abitur	20	32,8	25	61,0	
Anderer Schulabschluss	-	-	2	4,9	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Berufsausbildung					
betriebliche Berufsausbildung	19	31,1	7	17,1	0,02
Berufsfach-, Handels-, Verwaltungsschule	11	18,0	9	22,0	
andere Fachschule	10	16,4	2	4,9	
Fachhochschulabschluss	8	13,1	3	7,3	
Hochschul-/Universitätsabschluss	12	19,7	20	48,8	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Bildungsstufe					
0	7	11,5	1	2,4	0,02
1	18	29,5	9	22,0	
2	15	24,6	8	19,5	
3	20	32,8	23	56,1	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Berufstätig					
nein	17	27,9	2	4,9	0,004
ja	43	70,5	39	95,1	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Art der Berufstätigkeit (Skala 0-4)					
Körperliche Tätigkeit, MW (SD)	43	70,5	38	92,7	0,75
Geistige Tätigkeit, MW (SD)	1,4	(1,5)	1,2	(1,3)	0,17
Dispositive Tätigkeit, MW (SD)	3,4	(1,0)	3,7	(0,4)	0,87
Dispositive Tätigkeit, MW (SD)	2,9	(1,1)	2,8	(1,2)	0,87
Ausführende Tätigkeit, MW (SD)	2,6	(1,3)	3,0	(1,0)	0,20
Familienstand					
verheiratet/mit Partner*in lebend	61	100	41	100	0,10
getrennt lebend/geschieden	46	75,4	23	56,1	
getrennt lebend/geschieden	7	11,5	6	14,6	
verwitwet	2	3,3	2	4,9	
ledig/Single	5	8,2	10	24,4	
Kinder					
nein	17	27,9	15	36,6	0,39
ja	43	70,5	26	63,4	
Soziale Unterstützung					
Gesamtscore, MW (SD)	56	91,8	41	100	0,09
Gesamtscore, MW (SD)	22,2	(3,4)	20,7	(4,5)	0,09
niedrige soziale Unterstützung	7	12,5	8	19,5	0,40
SD: Standardabweichung, MW: Mittelwert					

Hinsichtlich des Familienstandes, der Mutterschaft und der sozialen Unterstützung präsentieren sich die Gruppen ähnlicher. In beiden Gruppen gibt jeweils über die Hälfte der Studienteilnehmerinnen an, verheiratet zu sein oder in einer Partnerschaft zu leben (PG: 75,4%, KG: 56,1%), wobei in der KG mehr Studienteilnehmerinnen angeben, ledig oder Single zu sein (24,4% versus 8,2%). In beiden Gruppen haben etwa zwei Drittel der Studienteilnehmerinnen Kinder. Im PROM zur sozialen Unterstützung (ESSI) ergeben sich für die Patientinnen durchschnittlich leicht höhere Werte (22,2 versus 20,7; $p=0,09$). Bei etwa jeder fünften KG-Teilnehmerin versus jeder achten PG-Teilnehmerin liegt das Ergebnis unterhalb des Cut-Off-Wertes für eine niedrige soziale Unterstützung.

3.1.2 Allgemeine klinische Merkmale

Die allgemeinen klinischen Merkmale beider Gruppen sind in Tabelle 11 dargestellt. Während zum Testzeitpunkt in der KG etwa gleich viele Frauen prä- oder postmenopausal sind (43,9% und 41,5%), sind die meisten Teilnehmerinnen der PG postmenopausal (60,7%), passend zum höheren Durchschnittsalter. Jeweils sechs Teilnehmerinnen geben an, ihre Periode unregelmäßig zu haben oder dass ihre letzte Periode noch kein Jahr zurückliegt und gelten somit als perimenopausal. In beiden Gruppen sind die meisten Studienteilnehmerinnen normalgewichtig (PG: 44,3%, KG: 63,4%). In der PG gibt es im Gegensatz zur KG allerdings auch Teilnehmerinnen der BMI-Kategorien Untergewicht und Adipositas Grad III (je 3,3%). Hinsichtlich des Genussmittelkonsums präsentieren sich die Gruppen ähnlich. Der Anteil eines riskanten Alkoholkonsums liegt bei der PG leicht höher als in der KG (16,4% versus 12,2%), der Anteil aktueller Raucherinnen liegt in beiden Gruppen bei etwa 15%. Die beiden Gruppen unterscheiden sich somit in keinem der allgemeinen klinischen Merkmale signifikant.

Tabelle 11: Allgemeine klinische Merkmale der Studienpopulation

	Patientinnen		Kontrollgruppe		p-Wert
	n	%	n	%	
N	61	100	41	100	
Menopausenstatus					
prämenopausal	17	27,9	18	43,9	0,14
perimenopausal	6	9,8	6	14,6	
postmenopausal	37	60,7	17	41,5	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Body-Mass-Index					
Untergewicht	2	3,3	-	-	0,17
Normalgewicht	27	44,3	26	63,4	
Übergewicht	19	31,1	11	26,8	
Adipositas Grad I	7	11,5	1	2,4	
Adipositas Grad II	3	4,9	3	7,3	
Adipositas Grad III	2	3,3	-	-	
keine Angabe	1	1,6	-	-	
Alkoholkonsum					
risikoarmer Konsum	49	80,3	36	87,8	0,58
riskanter Konsum	10	16,4	5	12,2	
keine Angabe	2	3,3	-	-	
Nikotinkonsum					
Nichtraucherin	22	36,1	23	56,1	0,13
ehemalige Raucherin	28	45,9	12	29,3	
aktuelle Raucherin	9	14,8	6	14,6	
keine Angabe	2	3,3	-	-	

3.1.3 Onkologische Merkmale

Die onkologischen Merkmale sind in Tabelle 12 dargestellt. Bei den Patientinnen wurde in 7 Fällen (11,5%) ein DCIS (entspricht UICC-Stadium 0) und in 54 Fällen (88,5%) ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert. Etwa die Hälfte der Tumorerkrankungen wird dem UICC-Stadium IA zugeordnet (50,8%); nach Häufigkeit folgen die Stadien IIA (26,2%) und 0 (11,5%) und lokal fortgeschrittene Karzinome der Stadien IIB (9,8%) und IIIA (1,6%). Bei keiner der Patientinnen lag zum Testzeitpunkt ein fernmetastasiertes Mammakarzinom vor. Vier Patientinnen (6,6%) stellten sich mit einem beidseitigen Befund vor, in diesen Fällen sind hier jeweils nur die maligneren Merkmale aufgeführt. Bei den DCIS-Patientinnen und den Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom liegt jeweils am häufigsten ein G2-Grading (57,1% und 70,4%) vor. Die histopathologische Untersuchung ergab in 44 Fällen keinen spezieller Typ (72,1%), in acht Fällen ein invasives Mammakarzinom vom lobulären Typ und in je einem Fall einen muzinösen und duktulo-lobulären Typ. Der Hormonrezeptorstatus ist überwiegend positiv (Östrogenrezeptor bei 98,4%, Progesteronrezeptor bei 85,2%). Der Her2/neu-Status war bei 75,4% negativ und bei 14,8% positiv, in sechs Fällen liegen hierfür

keine Daten vor. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt bei 13 Patientinnen (21,3%) unter 10%, bei 10 Patientinnen (16,4%) über 25% und bei 33 Patientinnen (54,1%) zwischen den Grenzwerten. Bei allen Patientinnen wurde zum Testzeitpunkt bereits eine primäre Tumoroperation durchgeführt. Dabei erfolgte in 43 Fällen (70,5%) eine BET und in 18 Fällen eine Mastektomie (29,5%). Zur operativen Lymphknotenentfernung und -diagnostik wurde bei 83,6% der Patientinnen eine Sentinellymphonodektomie und bei 8,2% eine Axilladisektion durchgeführt. Zum Testzeitpunkt befinden sich die Patientinnen durchschnittlich 76,0 ($\pm$ 29,2) Tage nach der Diagnose und 40,2 ($\pm$ 15,8) Tage nach der letzten Operation (Spannweite: 13-84 Tage). Aufgrund des Studiendesigns sind Patientinnen mit einer Indikation für eine neoadjuvanten Chemotherapie nicht repräsentiert.

Tabelle 12: Onkologische Merkmale der Patientinnengruppe

	Patientinnen	
	n	%
N	61	100
Betroffene Seite		
links	31	50,8
rechts	26	42,6
beidseits ¹	4	6,6
UICC -Stadium		
0	7	11,5
IA	31	50,8
IIA	16	26,2
IIB	6	9,8
IIIA	1	1,6
Histologischer Typ		
Duktales Carcinoma in situ	7	11,5
invasiv - kein spezieller Typ	44	72,1
invasiv - lobulär	8	13,1
invasiv - muzinös	1	1,6
invasiv - duktulo-lobulär	1	1,6
Grading DCIS²		
G1	1	14,3
G2	4	57,1
G3	2	28,6
Grading Mammakarzinom³		
G1	11	20,4
G2	38	70,4
G3	5	9,3
Östrogenrezeptorstatus		
negativ	1	1,6
positiv	60	98,4
Progesteronrezeptorstatus		
negativ	7	11,5
positiv	52	85,2
keine Angabe	2	3,3

Fortsetzung Tabelle 12: Onkologische Merkmale der Patientinnengruppe		
	Patientinnen	
	n	%
N	61	100
HER2/neu-Status		
negativ	46	75,4
positiv	9	14,8
keine Angabe	6	9,8
Ki-67-Proliferationsindex		
niedrig (< 10%)	13	21,3
mittel (10 - 25%)	33	54,1
hoch (> 25%)	10	16,4
keine Angabe	5	8,2
Operation		
Brusterhaltende Therapie	43	70,5
Mastektomie	18	29,5
Lymphknotenentfernung		
Sentinellymphonodektomie	51	83,6
Axilladisektion	5	8,2
keine	5	8,2
Tage seit Diagnose		
Mittelwert (SD)	76,0	(29,2)
Tage seit OP		
Mittelwert (SD)	40,2	(15,8)
¹ jeweils malignere Merkmale berichtet; ² nach Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS, Philadelphia 1997; ³ nach Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis; UICC: Union internationale contre le cancer, DCIS: Duktales Carcinoma in situ, SD: Standardabweichung		

3.2 Kognitive Beeinträchtigungen

3.2.1 Hopkins Verbal Learning Test - Revised

Mit dem Hopkins Verbal Learning Test soll hier ein Vergleich zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen hinsichtlich einer kognitiven Beeinträchtigung der kognitiven Domäne *Verbales Gedächtnis* ermöglicht werden, die bei CRCI typischerweise mitbetroffen ist. Die deskriptiven Ergebnisse des HVLT-R sind in Tabelle 13 dargestellt.

Von den zwölf vorgelesenen Wörtern geben beide Gruppen jeweils in Trial 1, 2 und 3 im Median acht, zehn und elf Wörter wieder, wobei die Mittelwerte in der KG in allen drei Durchläufen leicht über denen der PG liegen. Während die Verteilung im ersten Durchlauf in beiden Gruppen einer Normalverteilung ähnelt, fallen vor allem bei Trial 3 rechtssteile Verteilungen auf, die auf einen Ceiling-Effekt schließen lassen (s. Abbildungen 18-20 im Anhang). Neben 16 KG-Probandinnen (39,0%) und 18 Patientinnen (30,5%), die in Trial 3 alle

12 Begriffe nennen, fallen aber eine Patientin (1,7%) mit nur fünf und drei Patientinnen (5,1%) mit sieben genannten Begriffen nach dreimaligem Vorlesen der Liste auf.

Tabelle 13: Ergebnisse des Hopkins Verbal Learning Test – Revised

	Patientinnen		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
Trial 1	59	96,7	41	100
MW (SD)	7,61	(1,65)	7,93	(1,52)
Q1/Median/Q3 (Range)	6 / 8 / 9	(3 - 11)	7 / 8 / 9	(5 - 12)
Trial 2	59	96,7	41	100
MW (SD)	9,75	(1,65)	10,02	(1,56)
Q1/Median/Q3 (Range)	9 / 10 / 11	(5 - 12)	9 / 10 / 11	(5 - 12)
Trial 3	59	96,7	41	100
MW (SD)	10,27	(1,70)	10,88	(1,14)
Q1/Median/Q3 (Range)	9 / 11 / 12	(5 - 12)	10 / 11 / 12	(8 - 12)
Total Recall	59	96,7	41	100
MW (SD)	27,63	(4,62)	28,83	(3,60)
Q1/Median/Q3 (Range)	24 / 28 / 31	(13 - 35)	27 / 29 / 31	(18 - 35)
Differenz zu normativem MW				
Differenz $\geq 1,5$ SD	6	10,2	0	0,0
Differenz ≥ 2 SD	1	1,7	1	2,4
Delayed Recall	56	91,8	41	100
MW (SD)	9,63	(1,89)	10,20	(1,58)
Q1/Median/Q3 (Range)	8 / 10 / 11	(4 - 12)	9 / 10 / 12	(6 - 12)
Differenz zu normativem MW				
Differenz $\geq 1,5$ SD	7	12,5	1	2,4
Differenz ≥ 2 SD	1	1,8	1	2,4
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Q1: Erstes Quartil, Q3: Drittes Quartil				

Als Gesamtscore des *Lerntests* gilt der Total Recall. Hier erreichen einige Teilnehmerinnen beider Gruppen mit 35 richtig wiedergegebenen Wörtern fast den Maximalwert von 36, die niedrigsten Ergebnisse liegen bei 18 in der KG und 13 in der PG. Durchschnittlich werden 28,83 ($\pm 3,60$) bzw. 27,63 ($\pm 4,62$) richtige Begriffe genannt. Die Verteilungen des Total Recalls sind annähernd normalverteilt (s. Abbildung 3).

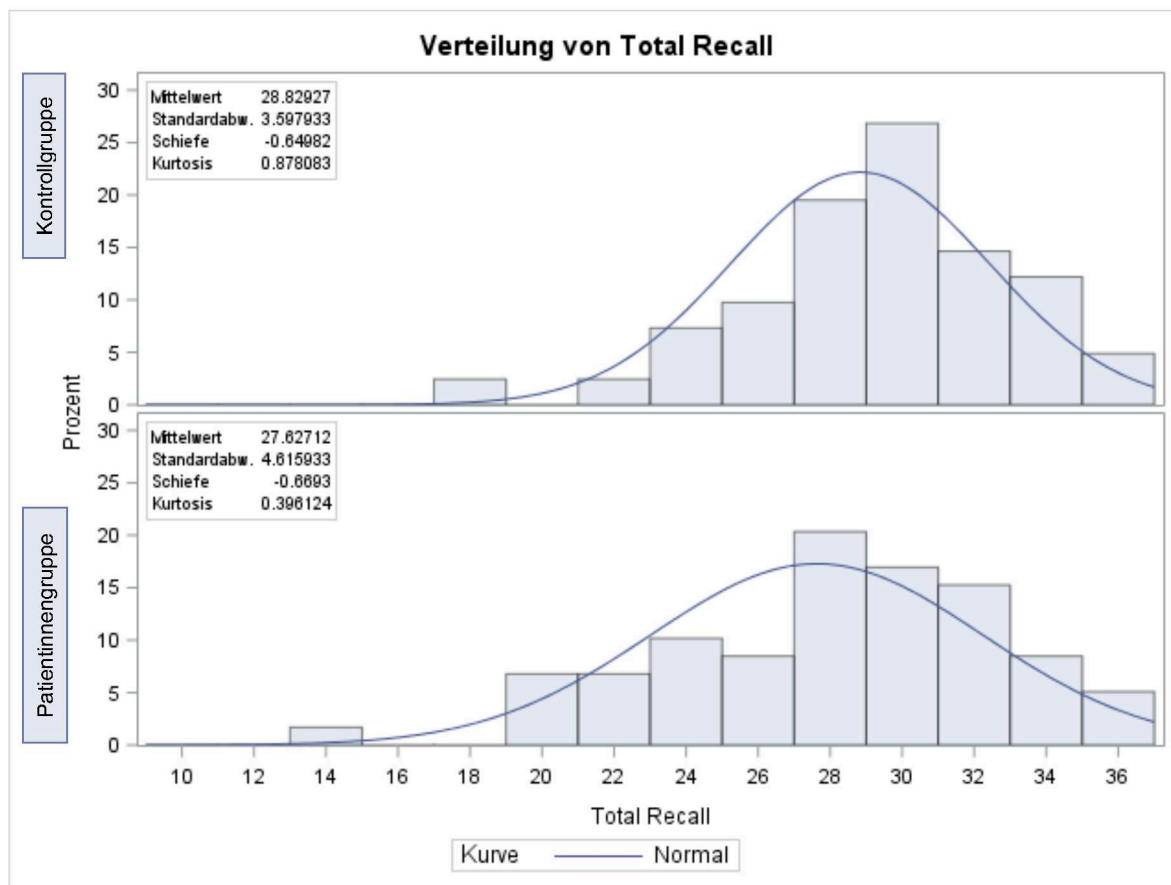


Abbildung 3: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen Total Recall in Kontroll- und Patientinnengruppe

Beim Delayed Recall (erneutes Nennen der Wortliste nach 25 Minuten) geben elf KG-Teilnehmerinnen (26,9%) und neun Patientinnen (16,1%) alle zwölf Wörter der Wortliste wieder. Die durchschnittlichen Ergebnisse liegen in der KG bei 10,20 ($\pm 1,58$) und in der PG bei 9,63 ($\pm 1,89$) richtigen Begriffen. Die Verteilung des Delayed Recalls ist in beiden Gruppen rechtssteil und schmalgipflig (s. Abbildung 4).

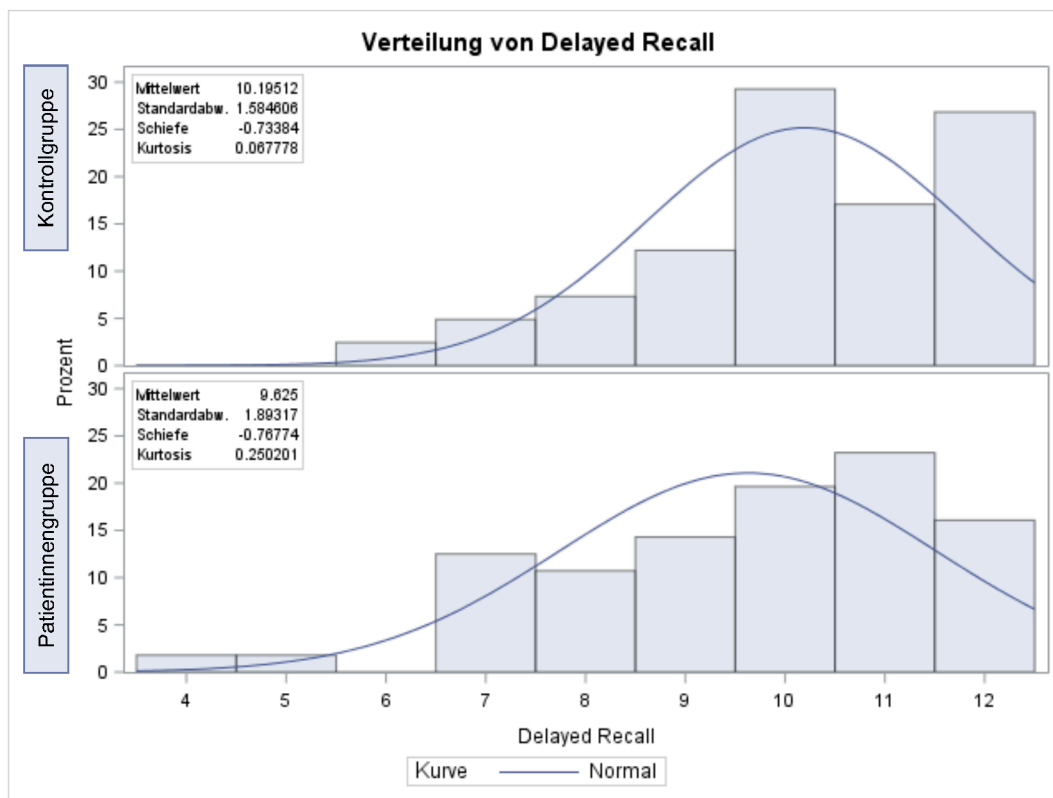


Abbildung 4: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen Delayed Recall in Kontroll- und Patientinnengruppe

Verglichen mit den normativen Daten der entsprechenden Altersgruppen liegen bei sechs Patientinnen (10,2%) die Ergebnisse des Total Recalls mindestens 1,5 SD unterhalb des normativen Mittelwertes und bei einer Patientin (1,8%), sowie einer KG-Teilnehmerin (2,4%) mindestens 2 SD darunter (s. Abbildungen 5 und 6).

Beim Delayed Recall liegen sieben Patientinnen (12,5%) und eine KG-Teilnehmerin (2,4%) mindestens 1,5 SD unter dem normativen Mittelwert. Eine weitere Patientin (1,8%) und eine KG-Teilnehmerin (2,4%) unterschritten diesen um mindestens 2 SD (s. Abbildungen 7 und 8).

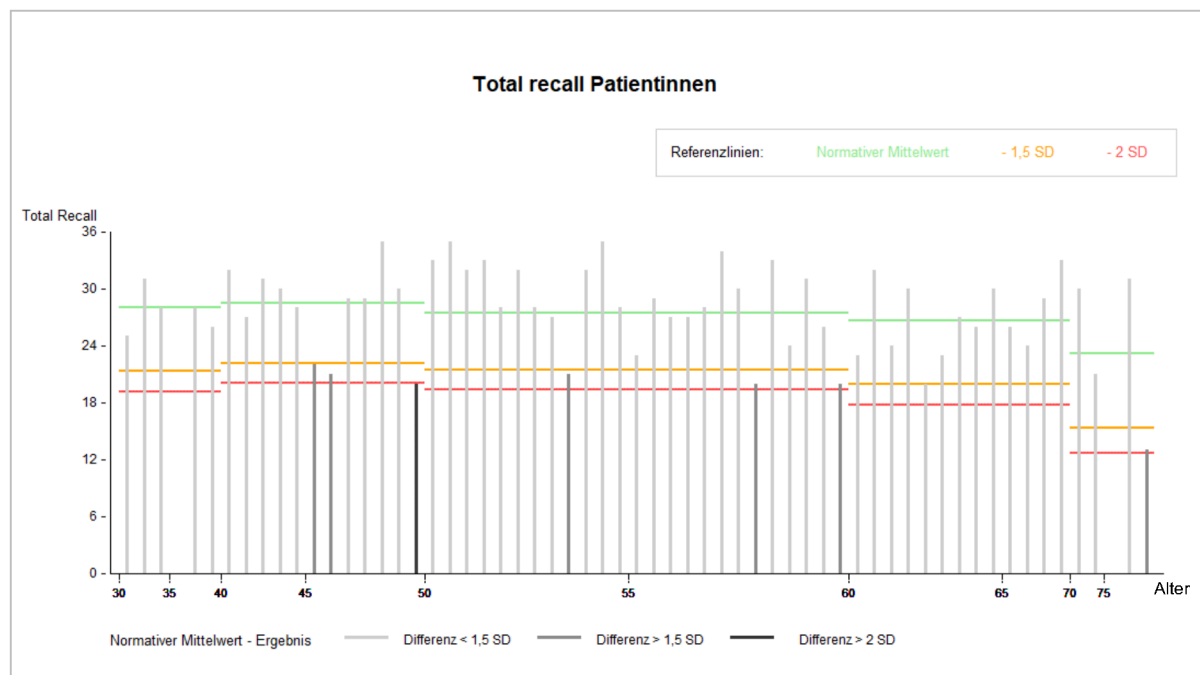


Abbildung 5: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Total Recalls der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001)

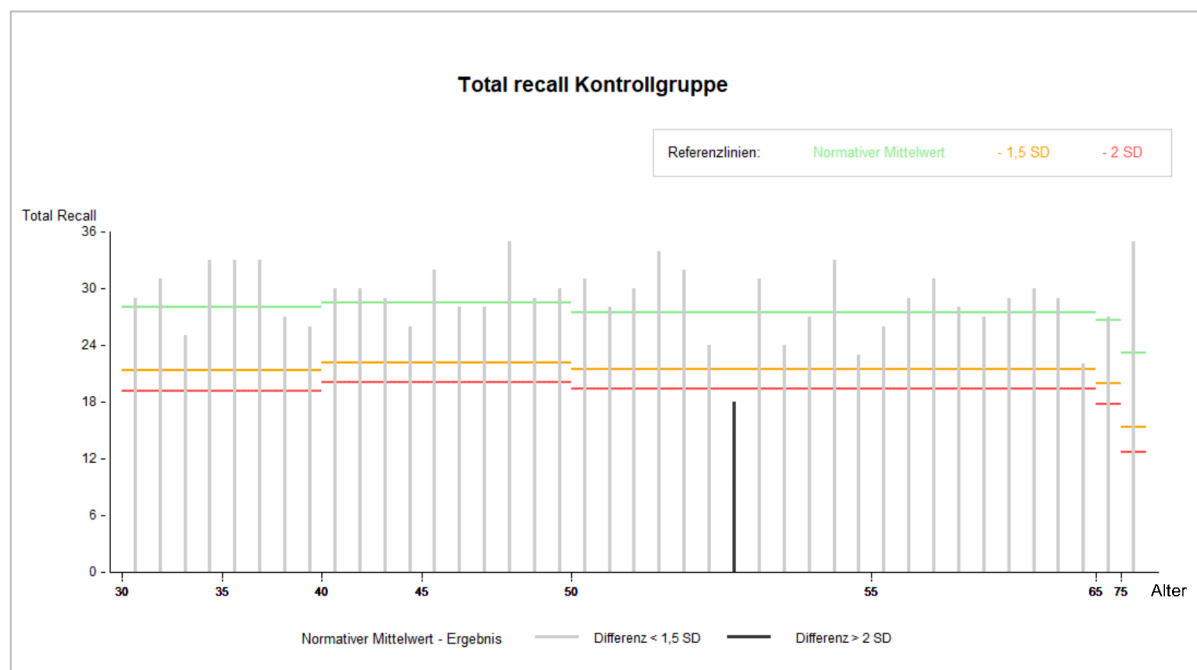


Abbildung 6: Hopkins Verbal Learning Test- Revised: Ergebnisse des Total Recalls der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001)

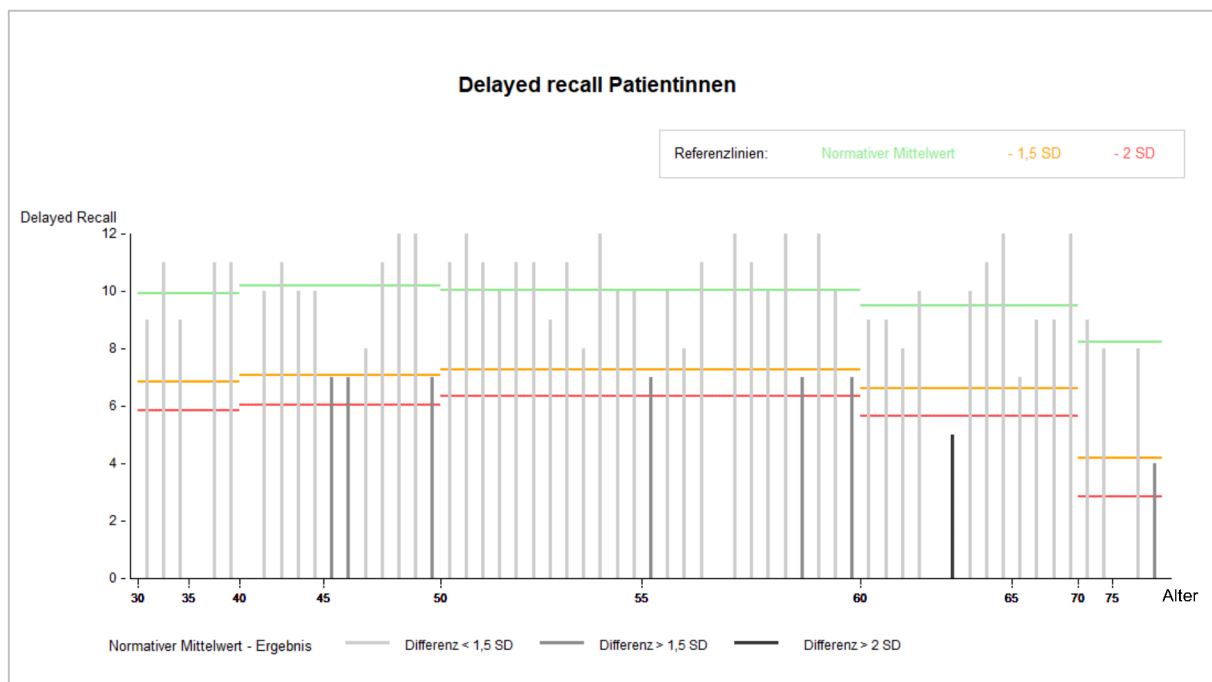


Abbildung 7: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Delayed Recalls der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001)

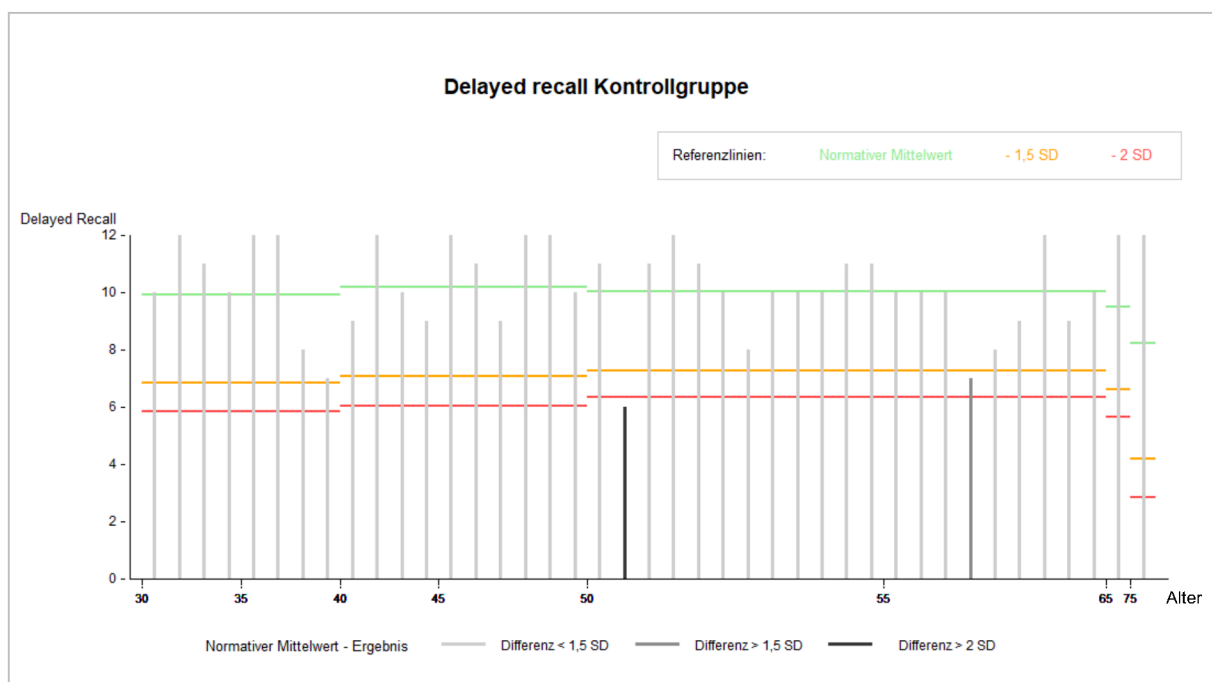


Abbildung 8: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Ergebnisse des Delayed Recalls der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Brandt und Benedict 2001)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die durchschnittlichen Ergebnisse der PG im Lernteil des HVLT-R stets leicht unter denen der KG liegen. Jeweils über 10 Prozent der Patientinnen zeigen beim Total Recall und Delayed Recall Ergebnisse mindestens 1,5 SD unter den entsprechenden normativen Mittelwerten ihrer Altersgruppe. Da eine direkte Vergleichbarkeit aufgrund der Gruppenunterschiede in der Alters- und Bildungsverteilung nicht gegeben ist, werden der Total Recall und der Delayed Recall in einer ANCOVA unter Berücksichtigung der genannten Variablen verglichen.

3.2.2 Trail Making Test

Der Trail Making Test als neuropsychologisches Messinstrument für die kognitiven Domänen *Aufmerksamkeit*, *psychomotorische Geschwindigkeit* und *kognitive Flexibilität* soll den Vergleich der hier untersuchten Brustkrebspatientinnen mit gesunden Kontrollprobandinnen hinsichtlich ihrer objektiven kognitiven Beeinträchtigungen vor Beginn einer adjuvanten Therapie ermöglichen. Die Ergebnisse des TMTs sind in Tabelle 14 dargestellt.

Für den TMT Part A benötigt die PG durchschnittlich 34,0 ($\pm$ 12,5) Sekunden, während die KG mit durchschnittlich 30,2 ($\pm$ 9,8) Sekunden etwas bessere Ergebnisse erzielt. In der PG fällt eine breitere Verteilung auf (Interquartilsabstand 19 Sekunden versus 8 Sekunden bei der KG).

Tabelle 14: Ergebnisse des Trail Making Tests

	Patientinnen		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
TMT Part A (in Sekunden)	59	96,7	41	100
MW (SD)	34,0	(12,5)	30,2	(9,8)
Q1/Median/Q3 (Range)	24 / 32 / 43	(17 – 76)	25 / 28 / 33	(15 – 64)
Differenz zu normativem MW				
Differenz $\geq$ 1,5 SD	7	11,9	2	4,9
Differenz $\geq$ 2 SD	3	5,1	1	2,4
TMT Part B (in Sekunden)	58	95,1	41	100
MW (SD)	76,2	(30,8)	66,2	(29,7)
Q1/Median/Q3 (Range)	55 / 66 / 91	(39 – 210)	48 / 61 / 71	(25 – 192)
Differenz zu normativem MW				
Differenz $\geq$ 1,5 SD	3	5,2	2	4,9
Differenz $\geq$ 2 SD	5	8,6	4	9,6
TMT: Trail Making Test, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Q1: Erstes Quartil, Q3: Drittes Quartil				

Die Verteilung des TMT-A zeigt sich in beiden Gruppen rechtsschief und schmalgipflig (s. Abbildung 9). Die erreichten Zeiten des TMT-A liegen bei sieben Patientinnen (11,9%) und zwei KG-Teilnehmerinnen (4,9%) mindestens 1,5 SD über den entsprechenden normativen Werten der Altersgruppen. Bei drei Patientinnen (5,1%) und einer KG-Teilnehmerin (2,4%) sind es mindestens 2 SD (s. Abbildungen 10 und 11).

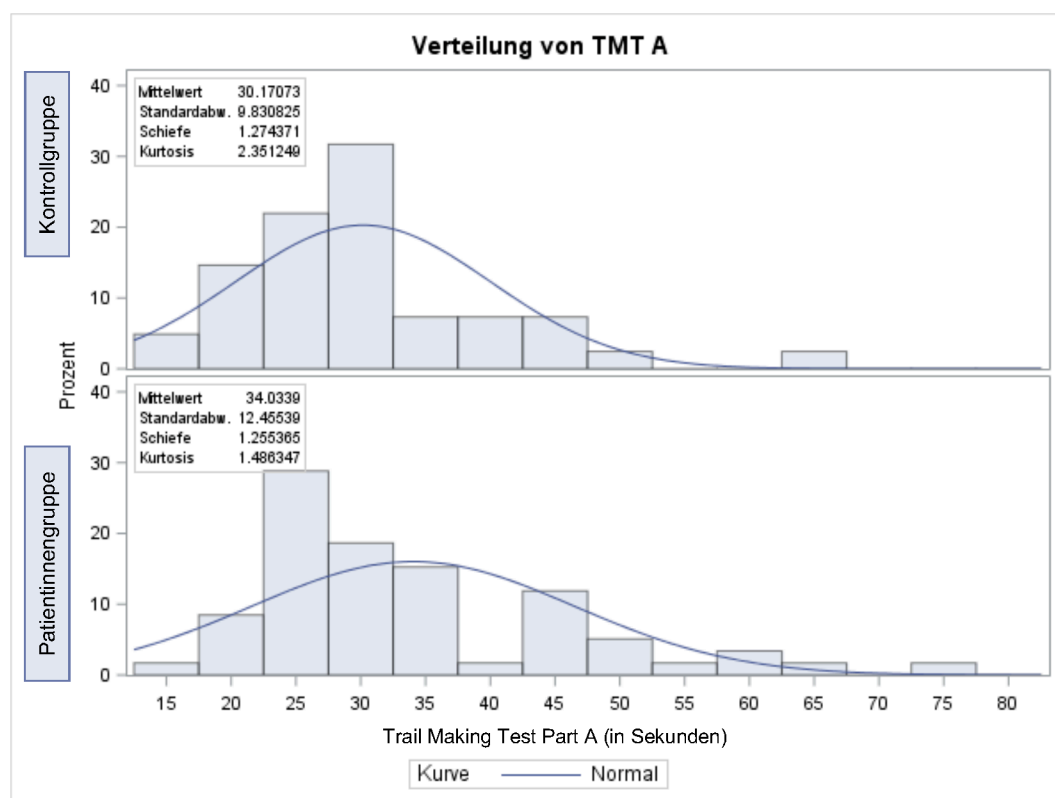


Abbildung 9: Trail Making Test: Verteilungen Part A in Kontroll- und Patientinnengruppe

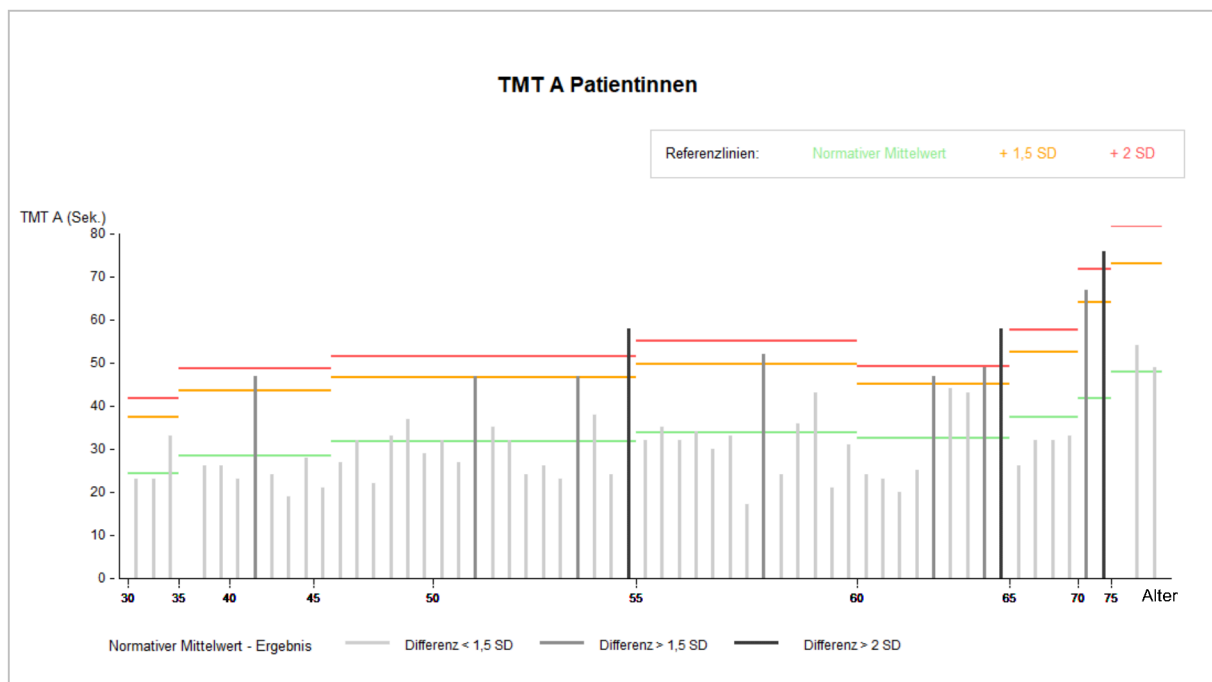


Abbildung 10: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Brustkrebspatientinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)

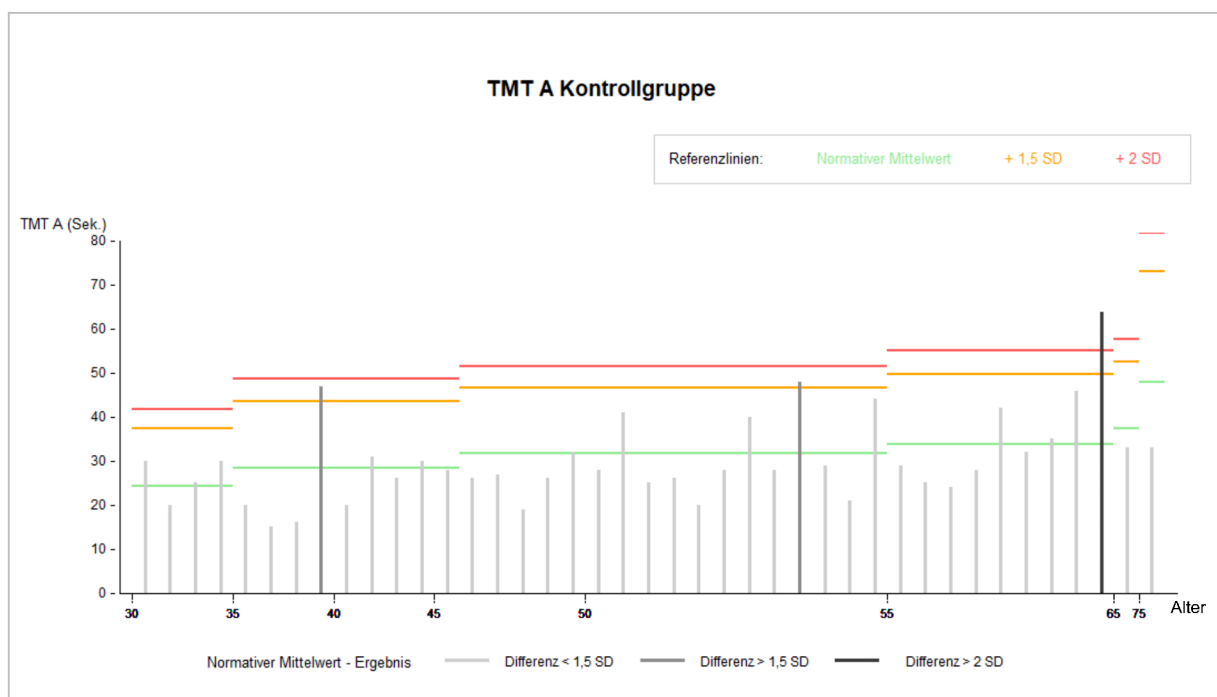


Abbildung 11: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)

Für den Part B des TMTs benötigt die KG durchschnittlich 10 Sekunden weniger als die PG (66,2 versus 76,2 Sekunden). Auch hier bewirken wenige Teilnehmerinnen, die zur Erfüllung der Aufgabe deutlich länger als andere benötigen, eine rechtsschiefe und schmalgipflige Verteilung in beiden Gruppen (s. Abbildung 12). Im Part B überschreiten drei Patientinnen (5,2%) und zwei KG-Teilnehmerinnen (4,9%) die normativen Mittelwerte der entsprechenden Gruppe um mindestens 1,5 SD, weitere fünf Patientinnen (8,6%) und vier KG-Teilnehmerinnen (9,6%) um mindestens 2 SD (s. Abbildung 13 und 14).

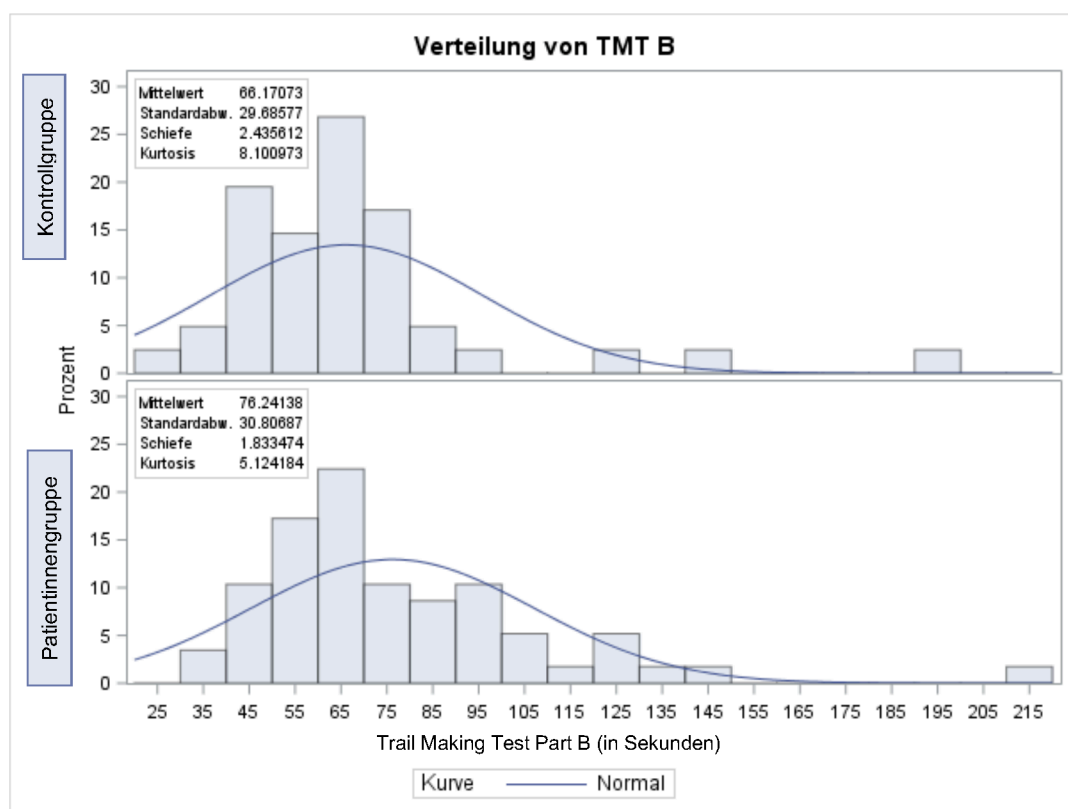


Abbildung 12: Trail Making Test: Verteilungen Part B in Kontroll- und Patientinnengruppe

Auf deskriptiver Ebene fallen die durchschnittlichen Zeiten des TMT-A und des TMT-B bei den Patientinnen also höher als in der KG aus. Ob sich unter Berücksichtigung des Alters und der Bildung ein signifikanter Unterschied ergibt, wird mittels einer ANCOVA untersucht.

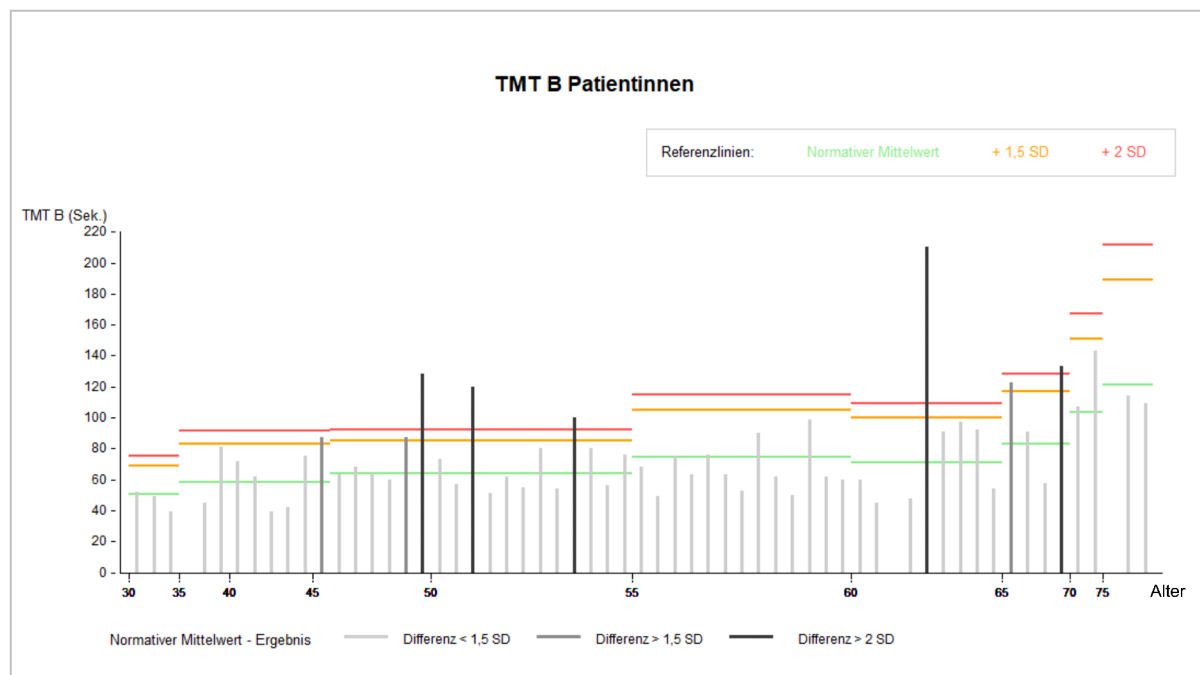


Abbildung 13: Trail Making Test: Ergebnisse des Part B der einzelnen Brustkrebsteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)

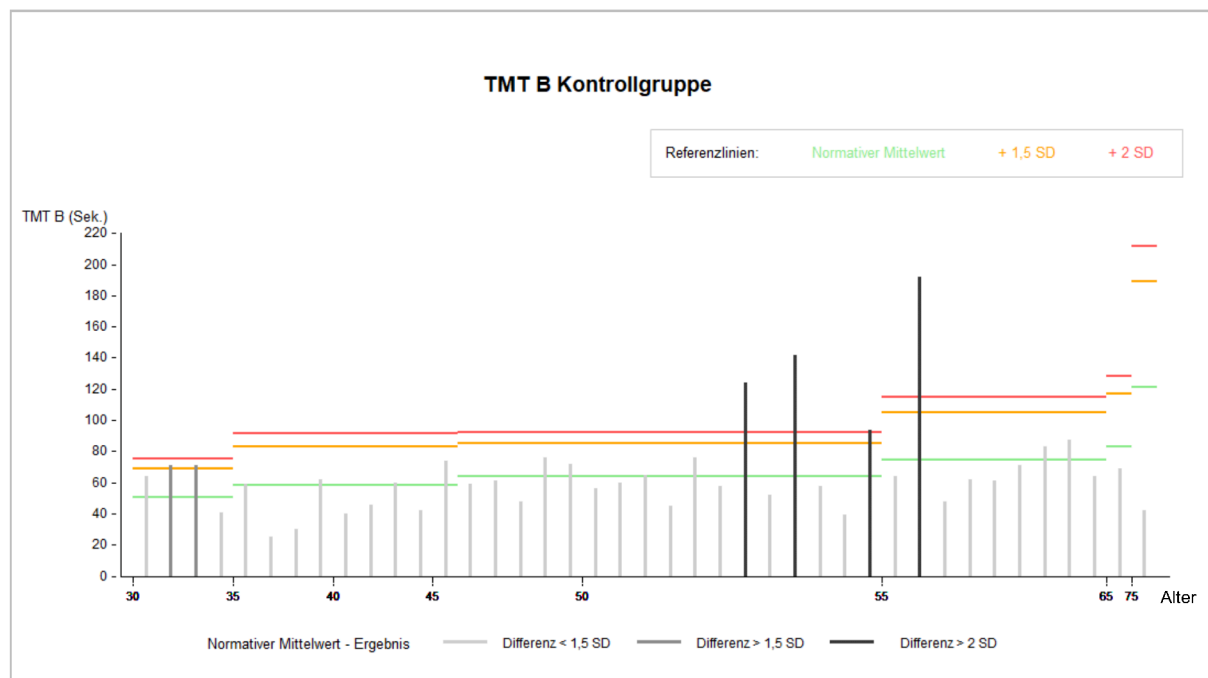


Abbildung 14: Trail Making Test: Ergebnisse des Part A der einzelnen Kontrollgruppenteilnehmerinnen in Bezug zu normativen Mittelwerten (Tombaugh 2004)

3.2.3 Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function

Um subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen und Fähigkeiten zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen vergleichen zu können, wurde der Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function als etabliertes Fragebogendiagnostikum durchgeführt. Die Ergebnisse der vier Subskalen sind in der Tabelle 15 dargestellt.

In der Subskala *Perceived Cognitive Impairments* erreichen fünf Patientinnen (8,3%) zwischen 20 und 40 Punkten, geben also an, im Schnitt zwischen täglich und zwei bis drei Mal pro Woche kognitive Beeinträchtigungen zu bemerken. Elf Patientinnen (18,3%) und drei KG-Teilnehmerinnen (7,3%) erleben diese im Schnitt zwischen einmal und zwei bis drei Mal pro Woche (40-60 Punkte). Die meisten Studienteilnehmerinnen (PG: 71,7%, KG: 92,7%) erreichen allerdings Punkte zwischen 60 und 80, beobachten die erfragten kognitiven Beeinträchtigungen im Schnitt also nie bis einmal pro Woche. Am häufigsten werden Konzentrationsschwierigkeiten (Frage 3) angegeben: Diese erleben drei Patientinnen (5,0%) und eine KG-Teilnehmerin (2,4%) mehrmals täglich, elf Patientinnen (18,3%) und eine KG-Teilnehmerin (2,4%) fast jeden Tag.

Tabelle 15: Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function

		Mögl. Range	Patientinnen		Kontrollgruppe	
			n	%	n	%
Subskalen						
PCI*			60	98,4	41	100
MW (SD)	0-80		64,31	(14,02)	69,57	(7,92)
Q1/Median/Q3 (Range)			56 / 66 / 75	(25 – 80)	65 / 72 / 75	(46 – 80)
Cut-Off-Wert**						
PCI < 60			15	25,0	3	7,3
OTH*			59	96,7	41	100
MW (SD)	0-16		15,25	(1,31)	15,98	(0,16)
Q1/Median/Q3 (Range)			15 / 16 / 16	(10 – 16)	16 / 16 / 16	(15 – 16)
PCA*			60	98,4	41	100
MW (SD)	0-36		27,72	(6,52)	30,12	(4,09)
Q1/Median/Q3 (Range)			22 / 29 / 33	(12 – 36)	27 / 30 / 34	(20 – 36)
IqoL			60	98,4	41	100
MW (SD)	0-16		12,85	(3,80)	14,63	(2,43)
Q1/Median/Q3 (Range)			10 / 13 / 15	(0 – 16)	12 / 13 / 14	(5 – 16)
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Q1: Erstes Quartil, Q3: Drittes Quartil, PCI: Perceived Cognitive Impairments, OTH: Comments from Others, PCA: Perceived Cognitive Abilities, IqoL: Impact on Quality of Life, *höhere Werte entsprechen höherer Lebensqualität (PCI, OTH, IqoL invertiert), **nach Van Dyk et al. (2020)						

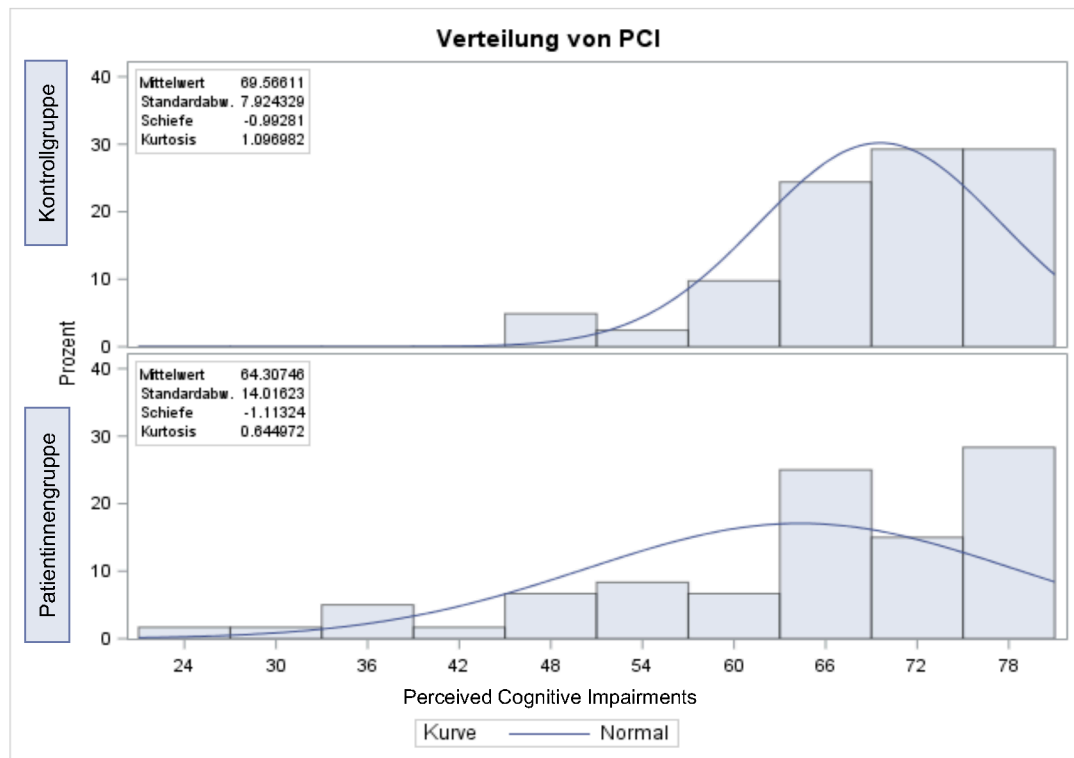


Abbildung 15: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Verteilungen der Perceived Cognitive Impairments in Kontroll- und Patientinnengruppe

Bei der Verteilung des PCIs fällt eine Linksschiefe auf, die einen Ceiling-Effekt vermuten lässt (s. Abbildung 15).

Für eine klinisch relevante kognitive Beeinträchtigung wurde entsprechend Van Dyk et al. (2020) für den PCI ein Cut-Off-Wert von 60 festgelegt. Diesen unterschritten 15 Patientinnen (25,0%) und drei Kontrollgruppenprobandinnen (7,3%).

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Subskala *Comments from Others* fällt auf, dass die Studienteilnehmerinnen insgesamt selten von Anderen auf ihre kognitiven Fähigkeiten angesprochen werden. So geben 40 KG-Teilnehmerinnen (97,6%) und 38 Patientinnen (64,4%) zu allen vier Aussagen dieser Subskala an, dass dies nie vorkomme. Eine Patientin (1,7%) gibt jedoch an, dass sie fast täglich darauf hingewiesen würde, dass sie verwirrt wirke. Sechs Patientinnen (10,2%) wird zwei bis drei Mal pro Woche mitgeteilt, dass sie scheinbar Probleme hätten, sich Informationen zu merken und 14 Patientinnen (23,7%) sowie eine KG-Teilnehmerin (2,4%) geben an, dass ihnen etwa einmal pro Woche rückgemeldet würde, dass sie scheinbar Probleme hätten, klar zu denken.

Bei der Subskala *Perceived Cognitive Abilities* bewerten je sechs Patientinnen (je 10,0%) die Aussagen „Mein Verstand ist so scharf wie schon immer.“ Und „Mein Gedächtnis ist so gut wie schon immer.“ Mit „überhaupt nicht“ oder „ein wenig“, bei der ersten Aussage wählt ebenfalls

eine KG-Teilnehmerin (2,4%) „überhaupt nicht“. Im Mittel ($27,72 \pm 6,52$) zeigt sich für die PG allerdings eine „ziemliche“ Zustimmung zu den neun Fragen der Subskala. In der KG liegen die wahrgenommenen kognitiven Fähigkeiten mit $30,12 (\pm 4,09)$ etwas höher.

Den Abschluss des FACT-Cogs bilden die Fragen der Subskala *Impact on Quality of Life*. Dabei geben acht Patientinnen (13,3%) an, aufgrund der kognitiven Probleme „ziemlich“ bis „sehr“ in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt zu sein. In gleichem Maße ist bei sieben Patientinnen (11,7%) und zwei KG-Probandinnen (4,9%) die Fähigkeit betroffen, Dinge zu tun, die ihnen Spaß machen. Sieben Patientinnen (11,7%) und eine KG-Teilnehmerin (2,4%) sind dadurch „ziemlich“ bis „sehr“ aufgebracht und jeweils die gleiche Anzahl empfindet ihre Lebensqualität dadurch „ziemlich“ bis „sehr“ beeinträchtigt. Dabei gibt eine Patientin in allen vier Bereichen an, „sehr“ eingeschränkt bzw. aufgebracht zu sein. Mit durchschnittlich $12,85 (\pm 3,80)$ in der PG versus $14,63 (\pm 2,43)$ in der KG ist bei dieser Subskala der Unterschied der Gruppen im Verhältnis zur möglichen Skalenspannweite am größten. Die Ergebnisse sprechen insgesamt aber auch in dieser Subskala für gute kognitive Fähigkeiten.

Zur Verbildlichung ist die Verteilung der letzten drei Subskalen auf den Abbildungen 21-23 im Anhang dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der Teilnehmerinnen selten kognitive Beeinträchtigungen erlebt. Insgesamt nehmen die Patientinnen in allen vier Subskalen jedoch durchschnittlich häufiger Beschwerden wahr als die Kontrollgruppenprobandinnen und gerade bei der Betrachtung individueller Ergebnisse scheinen einige Patientinnen einen hohen Leidensdruck zu haben.

3.2.4 Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung

Um die klinische Relevanz der kognitiven Ergebnisse zu verdeutlichen und einen Vergleich mit der bestehenden Literatur zu ermöglichen, wurde jeweils entsprechend der aktuellen Empfehlungen Prävalenzen für das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung bestimmt.

Bei den neuropsychologischen Testungen erfüllen 14 Patientinnen (23,0%) und sechs KG-Teilnehmerinnen (14,6%) die Definition einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung, weichen also in mindestens zwei npO um mindestens 1,5 SD oder in mindestens einem npO um mindestens 2 SD vom normativen MW ihrer Altersgruppe ab. Bei den kogPRO, erhoben mittels PCI, liegen 15 Patientinnen (25,0%) und drei KG-Teilnehmerinnen (7,3%) unter dem Cut-Off-Wert von 60 und erfüllen hier die Definition einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung in der Patientinnen- und Kontrollgruppe

	Patientinnen		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
N	61	100	41	100
Definition einer kognitiven Beeinträchtigung erfüllt für				
npO	14	23,0	6	14,6
kogPRO	15	25,0	3	7,3
npO und kogPRO	7	11,5	1	2,4
npO: neuropsychologische Outcomes, kogPRO: kognitives Patient Reported Outcome				

In beiden diagnostischen Herangehensweisen zeigt also etwa jede vierte Patientin eine relevante kognitive Beeinträchtigung. Davon fällt jeweils die Hälfte der betroffenen Patientinnen (n=7) in beiden Kategorien auf, während die andere Hälfte entweder nur für die npO (n=7) oder nur für die kogPRO (n=8) die Definition erfüllt. Einige Patientinnen erzielen also objektiv auffällig schlechte Ergebnisse in den neuropsychologischen Testungen, geben aber subjektiv keine relevante Beeinträchtigung an, während andere Patientinnen subjektiv relevante kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen, in den neuropsychologischen Testungen aber ihrer Altersgruppe entsprechend abschneiden.

In der Kontrollgruppe erfüllen 14,6% für die npO die Definition einer kognitiven Beeinträchtigung und 7,3% für die kogPRO. Dabei fällt eine Probandin in beiden diagnostischen Herangehensweisen auf, zwei Probandinnen erleben ausschließlich subjektiv kognitive Beeinträchtigungen und fünf Probandinnen ausschließlich objektiv.

Auch wenn die ungleiche Altersverteilung der PG und KG in diesem Abschnitt durch den Abgleich der npO mit normativen Daten nach Altersgruppen nicht ins Gewicht fällt, könnte die höhere Prävalenz in der PG durch die durchschnittlich niedrigere Bildungsstufe bedingt sein. Ein direkter Vergleich ist daher nicht möglich. Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass für der PG manche Outcomes fehlen. Dies ist je zwei Mal der Fall für den Total Recall und den TMT-A, fünf Mal für den Delayed Recall, drei Mal für den TMT-B und einmal für den PCI. In der KG sind die Outcomes vollständig. Dementsprechend könnte die wahre Prävalenz einer kognitiven Beeinträchtigung in der PG gegebenenfalls noch höher liegen.

3.3 Psychosoziale Faktoren

Um eine mögliche Assoziation zwischen einer kognitiven Beeinträchtigung und psychosozialen Faktoren genauer untersuchen zu können, wurden die Faktoren

Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität und Schmerzen mittels PROM erhoben. Die deskriptiven Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Hinsichtlich der *Lebensqualität* wird die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität von der KG im Schnitt 20% besser bewertet als von den Patientinnen ($81,1 \pm 12,9$ versus $61,2 \pm 20,8$, $p < 0,0001$) und auch der Summenscore fällt bei den KG-Teilnehmerinnen signifikant besser aus ($p < 0,0001$). Bei den Funktionsskalen unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant in der Rollenfunktion, der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktion, wobei die PG jeweils schlechtere Werte aufweist. Auch in ihrer wahrgenommenen kognitiven Funktion liegt die PG durchschnittlich unter jener der KG ($77,1 \pm 26,3$ versus $85,8 \pm 19,2$), dies jedoch nicht signifikant ($p=0,13$). Bei den Symptomskalen wird in beiden Gruppen im Schnitt am häufigsten von Schlafstörungen (PG: $44,0 \pm 35,5$, KG: $22,0 \pm 28,5$) und Fatigue (PG: $38,3 \pm 26,1$, KG: $22,5 \pm 24,3$) berichtet, wobei beides bei der PG signifikant häufiger angegeben wird. Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen und Obstipation liegen insgesamt sehr selten vor.

Von den erfragten *Fatigue*-Unterkategorien wird die kognitive Fatigue von beiden Gruppen am seltensten angegeben (PG: $12,1 \pm 19,8$, KG: $5,7 \pm 10,3$) und es findet sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Körperliche Fatigue beeinträchtigt die Patientinnen hingegen am meisten und signifikant stärker als die KG-Probantinnen ($41,6 \pm 27,2$ versus $24,2 \pm 21,0$; $p=0,001$).

Auch *depressive Symptome* liegen in der PG signifikant häufiger vor als in der KG ($12,9 \pm 12,1$ versus $5,6 \pm 6,7$; $p=0,0004$). Die Ergebnisse der am DSM-5 orientierte Einteilung lässt bei zwei Patientinnen (3,3%) und einer KG-Teilnehmerin (2,5%) eine schwere depressive Episode vermuten. Die Ergebnisse von 30,0% der Patientinnen und 9,8% der KG-Teilnehmerinnen lassen auf eine latente depressive Symptomatik schließen. Bei jeweils der Mehrheit (PG: 66,7%, KG: 87,8%) liegen die Ergebnisse unterhalb der klinischen Signifikanz.

Die PG gibt mit $6,8 \pm 3,9$ Punkten eine signifikant niedrigere *Schlafqualität* an als die KG ($4,9 \pm 2,6$; $p=0,02$). Über die Hälfte der Patientinnen (56,4%) liegt dabei über dem des Cut-Off-Wert für schlechten Schlaf, in der KG sind es 22,0%.

Wenn *Schmerzen* vorliegen, werden diese von beiden Gruppen eher im unteren Bereich der numerischen Ratingskala angesetzt (PG: $2,0 \pm 1,9$ KG: $1,6 \pm 1,9$). Dabei ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar ($p=0,22$).

Tabelle 17: Ergebnisse der psychosozialen Patient-Reported-Outcomes

	Skala	Patientinnen		Kontrollgruppe		p-Wert
		n	%	n	%	
N		61	100	41	100	
Lebensqualität		56	91,8	41	100	
Summenscore, MW (SD)	0-100	77,3	(16,2)	89,1	(10,4)	<0,0001
allgemeine Gesundheit/ Lebensqualität	0-100	61,2	(20,8)	81,1	(12,9)	<0,0001
körperliche Funktion	0-100	80,6	(20,8)	92,8	(13,2)	0,002
kognitive Funktion	0-100	77,1	(26,3)	85,8	(19,2)	0,13
Rollenfunktion	0-100	67,7	(30,2)	92,3	(15,9)	<0,0001
emotionale Funktion	0-100	57,3	(26,9)	71,7	(20,5)	0,01
soziale Funktion	0-100	77,0	(27,7)	94,2	(13,9)	0,0002
Fatigue	0-100	38,3	(26,1)	22,5	(24,3)	0,001
Schmerzen	0-100	30,4	(33,7)	19,5	(28,4)	0,10
Übelkeit/Erbrechen	0-100	2,7	(8,3)	1,2	(4,4)	0,53
Dyspnoe	0-100	17,9	(26,2)	8,9	(18,3)	0,07
Appetitverlust	0-100	13,7	(26,0)	4,1	(11,0)	0,06
Schlafstörungen	0-100	44,0	(35,5)	22,0	(28,5)	0,002
Obstipation	0-100	9,1	(18,7)	4,9	(11,9)	0,33
Diarrhö	0-100	6,5	(16,1)	2,4	(11,5)	0,10
finanzielle Schwierigkeiten	0-100	13,1	(26,0)	4,9	(19,1)	0,03
Fatigue		59	96,7	41	100	
Gesamtscore, MW (SD)	0-100	29,4	(23,4)	16,7	(15,7)	0,005
emotionale Fatigue	0-100	26,7	(31,3)	15,2	(19,0)	0,25
körperliche Fatigue	0-100	41,6	(27,2)	24,2	(21,0)	0,001
kognitive Fatigue	0-100	12,1	(19,8)	5,7	(10,3)	0,23
Depressivität		60	98,4	41	100	
Gesamtscore, MW (SD)	0-60	12,9	(12,1)	5,6	(6,7)	0,0004
Klinisch nicht signifikant		40	66,7	36	87,8	0,01
Latente depressive Symptomatik		18	30,0	4	9,8	
Schwere depressive Episode möglich		1	1,7	-	-	
Schwere depressive Episode wahrscheinlich		1	1,7	1	2,4	
Schlafqualität		55	90,2	41	100	
Gesamtscore, MW (SD)	0-21	6,8	(3,9)	4,9	(2,6)	0,02
Schlechter Schlaf		31	56,4	9	22,0	0,0008
Schmerzen		60	98,4	41	100	
Numerische Ratingskala, MW (SD)	0-10	2,0	(1,9)	1,6	(1,9)	0,22
SD: Standardabweichung, MW: Mittelwert						

3.4 Korrelationsanalysen

3.4.1 Korrelationen der kognitiven Variablen

Zur Erörterung eines Zusammenhangs zwischen den einzelnen objektiven und subjektiven kognitiven Variablen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 18 dargestellt.

Eine starke Korrelation zeigt sich jeweils zwischen den einzelnen Variablen eines neuropsychologischen Tests, also zwischen Total Recall und Delayed Recall ($\rho = 0,64$, $p < 0,0001$) und zwischen TMT-A und TMT-B (Spearman's $\rho = 0,50$, $p < 0,0001$). Innerhalb der neuropsychologischen Tests korreliert der Total Recall schwach mit dem TMT-A (Spearman's $\rho = -0,29$, $p < 0,01$) und moderat mit dem TMT-B (Spearman's $\rho = -0,38$, $p < 0,001$), der Delayed Recall korreliert hingegen nicht mit den Variablen des TMTs. Dieses Ergebnis passt zu der Annahme, dass beide Tests unterschiedliche kognitive Domänen erfassen und eine Korrelation somit nicht zwingend zu erwarten ist.

Zwischen den vier Subskalen der FACT-Cogs Perceived Cognitive Impairments, Comments from Others, Perceived Cognitive Abilities und Impact on Quality of Life lässt sich ebenfalls eine starke Korrelation beobachten (s. Tabelle 19). Am stärksten korrelieren dabei PCI und PCA (Spearman's $\rho = 0,85$, $p < 0,0001$), am schwächsten OTH und PCA (Spearman's $\rho = 0,52$, $p < 0,0001$).

Hinsichtlich der Korrelation zwischen objektiven und subjektiven kognitiven Variablen zeigt sich ein schwach-moderater Zusammenhang zwischen dem PCI und den Variablen des HVLT-R Total Recall (Spearman's $\rho = 0,32$, $p < 0,05$) und Delayed Recall (Spearman's $\rho = 0,26$, $p < 0,05$). Mit den Variablen des TMTs korreliert der PCI nicht. Die subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung scheint hier also schwach mit objektiven Beeinträchtigungen des Verbalen Gedächtnisses zu korrelieren, nicht aber mit objektiven Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität

Tabelle 18: Interkorrelation der kognitiven Variablen nach Spearman

	Total Recall	Delayed Recall	TMT-A	TMT-B	PCI
Total Recall	1				
Delayed Recall	0,64****	1			
TMT-A	-0,29**	-0,17	1		
TMT-B	-0,38***	-0,15	0,50****	1	
PCI	0,32*	0,26*	-0,02	-0,13	1
TMT: Trail Making Test, PCI: Perceived Cognitive Impairments					
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$					

Tabelle 19: Interkorrelation der Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function nach Spearman

	PCI	OTH	PCA	IQoL
PCI	-			
OTH	0,54****	-		
PCA	0,85****	0,52****	-	
IQoL	0,69****	0,58****	0,65****	-

PCI: Perceived Cognitive Impairments, OTH: Comments from Others, PCA: Perceived Cognitive Abilities, IQoL: Impact on Quality of Life *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 ****p<0,0001

3.4.2 Korrelationen mit psychosozialen und onkologischen Faktoren

Für eine nähere Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs der psychosozialen Faktoren und einer kognitiven Beeinträchtigung wurde auch die Korrelation der jeweiligen Gesamtscores mit den einzelnen kognitiven Variablen ermittelt und in Tabelle 20 dargestellt.

Es zeigt sich durchweg ein Zusammenhang der psychosozialen PRO mit den vier Subskalen des FACT-Cogs. Für PCI, PCA und IQoL zeigt sich jeweils dasselbe Muster. Die schwächste Korrelation ergibt sich mit Schmerzen (PCI: Spearmans $\rho = 0,26$, $p < 0,01$), gefolgt von Schlafqualität, Lebensqualität, Depressivität und schließlich Fatigue mit der stärksten Korrelation (PCI: Spearmans $\rho = -0,72$, $p < 0,0001$). Die Subskala OTH weicht von diesem Muster insofern ab, dass die Lebensqualität die stärkste Korrelation zeigt (Spearmans $\rho = 0,51$, $p < 0,0001$).

Ein Zusammenhang zwischen den psychosozialen PRO und den npO ergibt sich hingegen nicht. Es zeigt sich lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem komplexeren Part B des TMT und Depressivität oder Schmerzen (Spearmans $\rho = 0,20$, $p < 0,05$ und $\rho = 0,21$, $p < 0,05$).

Folglich scheint hier ein deutlicher Zusammenhang zwischen den kogPRO und den psychosozialen Faktoren zu bestehen während die npO nicht mit den psychosozialen PRO korrelieren.

Tabelle 20: Korrelation der psychosozialen Patient Reported Outcomes mit den kognitiven Variablen nach Spearman

	Total Recall	Delayed Recall	TMT-A	TMT-B	PCI	OTH	PCA	IQoL
Lebensqualität	0,14	0,04	-0,06	-0,16	0,52****	0,51****	0,52****	0,57****
Fatigue	-0,14	-0,04	-0,03	0,13	-0,72****	-0,49****	-0,68****	-0,70****
Depressivität	-0,11	-0,04	-0,06	0,20*	-0,63****	-0,45****	-0,56****	-0,64****
Schlafqualität	-0,15	-0,16	0,09	0,20	-0,38***	-0,30**	-0,35***	-0,37***
Schmerzen	-0,15	-0,07	0,03	0,21*	-0,31**	-0,28**	-0,31**	-0,26**

TMT: Trail Making Test, PCI: Perceived Cognitive Impairments, OTH: Comments from Others, PCA: Perceived Cognitive Abilities, IQoL: Impact on Quality of Life, *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 ****p<0,0001

Ergänzend wurde auch die Interkorrelation zwischen den einzelnen psychosozialen Faktoren untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Eine Korrelation zwischen den verschiedenen psychosozialen PROM lässt sich dabei in jedem Fall zeigen. Dabei korrelieren Fatigue, Depressivität und die Lebensqualität am stärksten (Spearman's ρ -0,76 bis 0,84, $p < 0,0001$). Auch zwischen der Schlafqualität und den eben genannten drei Faktoren zeigt sich ein starker Zusammenhang (Spearman's ρ 0,51 bis 0,61, $p < 0,0001$). Schmerzen zeigen hingegen den schwächsten Zusammenhänge mit den anderen Faktoren, wobei diese Korrelationen weiter moderat sind.

Tabelle 21: Interkorrelation der Patient Reported Outcomes nach Spearman

	Lebensqualität	Fatigue	Depressivität	Schlafqualität	Schmerzen
Lebensqualität	-				
Fatigue	-0,80****	-			
Depressivität	-0,76****	0,84****	-		
Schlafqualität	-0,55****	0,51****	0,61****	-	
Schmerzen	-0,61****	0,46****	0,42****	0,30*	-
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$					

Für die PG wurde zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs mit den kognitiven Ergebnissen auch die Korrelationen mit dem UICC-Stadium der Brustkrebserkrankung und den vergangenen Tagen seit der Diagnosestellung beziehungsweise der Tumoroperation getestet (s. Tabelle 22). Es zeigt sich lediglich eine schwache negative Korrelation zwischen dem UICC-Stadium und dem TMT-A (Spearman's $\rho = -0,27$, $p = 0,04$). Entgegen der Erwartung scheint ein höheres Tumorstadium also schwach mit einer schnelleren Bearbeitung der ersten TMT-Aufgabe zusammenzuhängen. Für die anderen objektiven kognitiven Variablen und den PCI ergeben sich hier keine Korrelation und auch der Abstand zwischen der Diagnosestellung oder der Operation mit Vollnarkose bis zum Testzeitpunkt korreliert nicht mit den kognitiven Variablen.

Tabelle 22: Korrelation onkologischer Merkmale mit den kognitiven Variablen nach Spearman

	Total Recall	Delayed Recall	TMT-A	TMT-B	PCI
UICC Stadium	-0,17	-0,08	-0,27*	-0,008	-0,21
Tage seit der Operation	-0,25	-0,18	0,09	-0,06	-0,06
Tage seit der Diagnose	-0,15	0,02	-0,09	-0,03	-0,01
UICC: Union internationale contre le cancer, TMT: Trail Making Test, PCI: Perceived Cognitive Impairments; * $p < 0,05$					

3.5 Kovarianzanalyse

3.5.1 Ergebnisse der Kovarianzanalysen

Um einen Vergleich zwischen Brustkrebspatientinnen und der gesunder Kontrollgruppe hinsichtlich der kognitiven Beeinträchtigung vor Beginn einer adjuvanten Therapie zu ermöglichen, wurden aufgrund der Gruppenunterschiede für Alter und Bildungsstufe Kovarianzanalysen für die kognitiven Variablen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Hinsichtlich der neuropsychologischen Testungen ergeben sich nach der Bereinigung um das Alter und die Bildungsstufe keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Brustkrebspatientinnen und den gesunden Kontrollprobandinnen für die Ergebnisse des Total Recalls ($F[5,93]=0,24$, $p=0,63$), des Delayed Recalls ($F[5,90]=0,71$, $p=0,40$), des TMT-A ($F[5,93]=0,42$, $p=0,52$) und des TMT-B ($F[5,92]=0,33$, $p=0,57$). Auch unter Berücksichtigung der sozialen Unterstützung (Modell 2) finden sich für die npO keine signifikanten Unterschiede zwischen der PG und der KG.

Während das Alter auf die Ergebnisse des TMT-A und TMT-B, also die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität, einen hochsignifikanten Einfluss ($p<0,0001$) zeigt, scheint die Bildungsstufe interessanterweise nur den komplexeren Teil B des TMTs im Modell 1 signifikant zu beeinflussen ($p=0,03$). Im Tukey-Kramer post-hoc Test zeigt sich dabei die Bildungsstufe 0 (Kein Schul- / Hauptschulabschluss und keine berufliche Ausbildung) signifikant schlechter als die Bildungsstufe 3 (Fachhochschul- / Hochschul- / Universitätsabschluss).

Für den HVLT-R (kognitive Domäne Verbales Gedächtnis) zeigt die Bildungsstufe wiederum in beiden Modellen einen signifikanten Einfluss auf den Total Recall. Im Tukey-Kramer post-hoc-Test ergeben sich hier signifikante Unterschiede zwischen der Bildungsstufe 0 und den Bildungsstufen 2 (Fachhochschulreife / Abitur, Meister- / Technikerschule / Berufs- / Fachakademie) und 3. Im Modell 1 beeinflusst die Bildungsstufe den Delayed Recall mit einer Borderlinesignifikanz von $p=0,06$, im Modell 2 unter Berücksichtigung der sozialen Unterstützung dann signifikant ($p=0,017$).

Die soziale Unterstützung zeigt einen signifikanten Einfluss auf den Total Recall, den Delayed Recall und schwächer, aber dennoch signifikant auf den TMT-A.

Tabelle 23: Ergebnisse der Kovarianzanalysen zum Vergleich der kognitiven Fähigkeiten

F-Statistik		n	Gruppe	Alter	Bildungsstufe	Soziale Unterstützung
HVLT-R						
Total Recall	Modell 1	99	0,24	2,27	4,27**	-
	Modell 2	95	1,97	1,47	3,53*	9,08**
Delayed Recall	Modell 1	96	0,71	1,99	2,53'	-
	Modell 2	93	3,21	1,74	3,57*	11,98***
TMT						
TMT-A	Modell 1	100	0,42	24,56****	1,00	-
	Modell 2	95	1,39	21,62****	0,26	4,26*
TMT-B	Modell 1	98	0,33	16,73****	3,14*	-
	Modell 2	94	0,66	16,80****	1,96	2,60
FACT-Cog						
PCI	Modell 1	101	2,74	0,05	0,86	-
	Modell 2	97	5,27*	0,14	0,50	12,93***
OTH	Modell 1	100	12,72***	0,61	1,48	-
	Modell 2	97	12,92***	0,28	0,26	0,12
PCA	Modell 1	101	3,46''	0,75	1,41	-
	Modell 2	97	6,12*	0,70	0,58	9,78**
IQoL	Modell 1	101	6,34*	0,63	0,92	-
	Modell 2	97	10,69**	0,51	1,56	13,95***
Modell 1 ohne Berücksichtigung der sozialen Unterstützung (Freiheitsgrade=5), Modell 2 unter Berücksichtigung der sozialen Unterstützung (Freiheitsgrade=6). Um der Normalverteilungsvoraussetzung der Residuen zu genügen, wurden der TMT-A und -B log-transformiert und der Delayed Recall und PCI mittels Quadrat-Funktion transformiert.						
n: Anzahl Teilnehmender pro Kategorie, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised, TMT: Trail Making Test, FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function, PCI: Perceived Cognitive Impairments, OTH: Comments from Others, PCA: Perceived Cognitive Abilities, IQoL: Impact on Quality of Life						
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001, 'p=0,06, ''p=0,07						

Nach Bereinigung um das Alter und die Bildungsstufe unterscheiden sich auch die Ergebnisse der *Perceived Cognitive Impairments* zunächst nicht signifikant zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe ($F[5,95]=2,74$, $p=0,10$). Berücksichtigt man zusätzlich die soziale Unterstützung als Störvariable und kontrolliert entsprechend dem Modell 2 für diese, kann jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($F[6,90]=5,27$, $p=0,02$). Im Tukey-Kramer post-hoc Test zeigt die PG dabei signifikant schlechtere Werte für den PCI als die KG, gibt also häufiger kognitive Beeinträchtigungen an. Das Alter und die Bildungsstufe haben keinen signifikanten Einfluss auf den PCI, während der Einfluss der sozialen Unterstützung hochsignifikant ist ($p=0,0005$). Die Veränderung der Signifikanz durch Aufnahme der sozialen Unterstützung in das Modell könnte so gedeutet werden, dass eine tendenziell schlechtere soziale Unterstützung in der KG und damit

einhergehend stärker wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen einen Unterschied zwischen PG und KG verdecken.

Für die *Perceived Cognitive Abilities* zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie für den PCI. Im ersten Modell ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollprobandinnen, mit $p=0,07$ lässt sich hier aber eine Borderlinesignifikanz der Gruppenzugehörigkeit diskutieren. Im zweiten Modell zeigt sich dann parallel zum PCI ein signifikanter Gruppenunterschied ($F[6,90]=6,12$, $p=0,02$), insofern, als die Patientinnengruppe schlechtere kognitive Fähigkeiten angibt. Für die Subskalen *Comments From Others* und *Impact on Quality of Life* zeigen sich bereits im ersten Modell signifikante Gruppenunterschiede (OTH: $F[5,94]=12,72$, $p=0,0006$; IQoL: $F[5,95]=6,34$, $p=0,01$). Durch Hinzunahme der sozialen Unterstützung im Modell 2 verstärkt sich der Gruppenunterschied für IQoL ($F[6,90]=10,69$, $p=0,002$) während er bei OTH weitgehend unverändert bleibt ($F[6,90]=12,92$, $p=0,0005$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die untersuchten Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie in den objektiven neuropsychologischen Testergebnissen nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, die subjektiv wahrgenommenen Beeinträchtigungen und deren Einfluss auf ihre Lebensqualität aber als signifikant ausgeprägter angeben als die Kontrollgruppe. Dieser Gruppenunterschied zeigt sich für PCI und PCA unter Berücksichtigung des Alters, der Bildungsstufe und der sozialen Unterstützung. Unabhängig von der angegebenen sozialen Unterstützung berichtet die PG, signifikant häufiger von Außenstehenden auf kognitive Veränderungen angesprochen zu werden. Die PG gibt ebenfalls in beiden dargestellten Modellen an, dass kognitive Veränderungen einen signifikant größeren Einfluss auf ihre Lebensqualität nehmen.

Brustkrebspatientinnen nehmen folglich bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie häufiger kognitive Beeinträchtigungen wahr als gesunde Kontrollprobandinnen und erleben diese als Einschränkung ihrer Lebensqualität. In neuropsychologischen Testverfahren unterscheiden sie sich aber nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

3.5.2 Mediationsanalysen

Für den PCI erfolgt im Anschluss eine Analyse potenzieller Mediatoren nach Baron & Kenny, um eine mögliche Beteiligung der psychosozialen Faktoren an der Pathogenese der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigung zu prüfen. Bei allen Analyseschritten wird analog zu Modell 2 der Kovarianzanalysen (s.o.) für Alter, Bildungsstufe und soziale Unterstützung kontrolliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt. Die Beschriftungen c, a, b und c' entsprechen dabei den Pfaden der Abbildung 2 (s. Kapitel 2.6.4). Eine

Mediationsanalyse für die npO wird nicht durchgeführt, da die formalen Bedingungen hierfür nicht erfüllt sind.

Tabelle 24: Ergebnisse der Mediator-Analysen für die Perceived Cognitive Impairments

Potenzielle Mediatorvariable M	n	p-Werte				Baron-Kenny- Kriterien erfüllt?
		c	a	b	c'	
Lebensqualität	93	0,03	0,0006	<0,0001	0,85	Ja
Fatigue	97	0,02	0,002	<0,0001	0,83	Ja
Depressivität	97	0,02	0,0007	<0,0001	0,97	Ja
Schlafqualität	93	0,03	0,03	0,0003	0,15	Ja
Schmerzen	97	0,02	0,64	0,0003	0,03	Nein

c: Gruppe $\Rightarrow$ PCI, a: Gruppe $\Rightarrow$ M, b: M $\Rightarrow$ PCI, c': Gruppe $\Rightarrow$ PCI unter Kontrollieren für M (entsprechend Abbildung 2); M: Mediator, PCI: Perceived Cognitive Impairments

Die formalen Kriterien für eine mögliche Mediation sind für die Variablen *Lebensqualität*, *Fatigue*, *depressive Symptomatik* und *Schlafqualität* erfüllt. Für den potenziellen Mediator *Schmerzen* sind die Kriterien dagegen nicht erfüllt. Die Daten schließen folgende hypothetischen kausalen Pfade demnach *nicht* aus: Die Brustkrebserkrankung führt zu einer niedrigeren Lebensqualität, einer stärker ausgeprägten Fatigue, einer erhöhten Depressivität und einer niedrigeren Schlafqualität. Diese Zustände wiederum führen jeweils zu stärker wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen. Da sich zwischen den genannten Variablen eine hohe Korrelation zeigt, könnte ein möglicher medierender Effekt immer auch durch eine der anderen, nicht im Modell enthaltenen Variablen entstehen, wobei tatsächlich nur ein Korrelat dieses wahren Mediators berechnet würde. Ebenso können auch mehrere Mediatoren parallel vorliegen. Es ist anhand dieses (kleinen) Datensatzes nicht möglich, genauere Aufschlüsse hierüber zu erhalten. Für Schmerzen kann kein medierender Effekt gezeigt werden. Allerdings muss dabei betont werden, dass die Studienpopulation generell eine geringe Schmerzintensität angeben.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der kognitiven Beeinträchtigung

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Tumorthherapie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen subjektiv signifikant häufiger kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen, sich in neuropsychologischen Testungen aber nicht signifikant unterscheiden.

Im Folgenden werden die objektiv erfassten und subjektiv erfragten kognitiven Beeinträchtigungen getrennt voneinander diskutiert und eingeordnet.

4.1.1 Vergleich der objektiv erfassten kognitiven Beeinträchtigung zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen

Die neuropsychologische Untersuchung der kognitiven Domänen Verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität, erfasst mittels je zwei Variablen des Hopkins Verbal Learning Tests - Revised und des Trail Making Tests, ergeben unter Kontrolle für das Alter und die Bildungsstufe vergleichbare Ergebnisse für Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen. Es ist also kein signifikanter Unterschied der neuropsychologischen Outcomes vor Beginn einer adjuvanten Therapie feststellbar. Die Kovarianzanalysen der neuropsychologischen Ergebnisse liefern folglich auch keine Evidenz für das Vorliegen von CRCI vor adjuvanter Therapie beim Mammakarzinom und stützen somit auch nicht die Hypothese, dass die Brustkrebserkrankung an sich, die Tumoroperation oder psychosoziale Faktoren zu signifikant schlechteren neuropsychologischen Ergebnissen führen.

Vergleichbare Studien, die ebenfalls das Vorliegen von CRCI vor Beginn einer adjuvanten Therapie bei Brustkrebspatientinnen mittels neuropsychologischer Testverfahren untersuchen, vergleichen die npO typischerweise entweder mit testspezifischen normativen Daten oder ebenfalls mit gesunden Kontrollprobandinnen. Dabei konnten andere Studien mit einer gesunden Kontrollgruppe ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied feststellen (Collins et al. 2013; Debess et al. 2009; Jenkins et al. 2006; Mehlsen et al. 2009; Schagen et al. 2006). Demgegenüber steht eine Studie mit einer gesunden Kontrollgruppe, die für Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom (nicht aber für DCIS-Patientinnen) vor Beginn der adjuvanten Therapie signifikant schlechtere Ergebnisse für die Domäne Reaktionszeit zeigt (Ahles et al. 2008). Im Vergleich zu normativen Daten weichen Brustkrebspatientinnen

hingegen in mehreren Studien vor Beginn einer adjuvanten Tumorthherapie deutlich von der Norm ab (Hermelink et al. 2007; Hurria et al. 2006; Jansen et al. 2011; Lange et al. 2014; Wefel et al. 2004a; Wefel et al. 2010).

Neben dem Vergleich mit der Kontrollgruppe erfolgt auch für die vorliegende Arbeit ein Abgleich mit normativen Daten entsprechend den Empfehlungen der ICCTF zur Bestimmung einer Prävalenz (Wefel et al. 2011). Demnach liegt hier bei 23,0% der Brustkrebspatientinnen und bei 14,6% der Kontrollprobandinnen eine relevante kognitive Beeinträchtigung vor. Diese Ergebnis stimmt mit der Metaanalyse von Dijkshoorn et al. (2021) überein, die für 25% der Brustkrebspatientinnen vor Beginn der adjuvanten Therapie und 10% der Kontrollprobandinnen eine relevante kognitive Beeinträchtigung zeigt.

Dass sich die Prävalenzen der PG und der KG unterscheiden, während kein signifikanter Gruppenunterschied der npO in den Kovarianzanalysen gefunden wurde, könnte zum einen daran liegen, dass durch die normativen Daten zwar für das niedrigere Alter, nicht jedoch für die niedrigere Bildungsstufe der PG kontrolliert wird. Hierdurch könnte die gefundene Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen der PG fälschlicherweise zu hoch bzw. die der KG fälschlicherweise zu niedrig sein. Zum anderen werden für die Prävalenzbestimmung die vier neuropsychologischen Variablen gesammelt betrachtet und eine relevante kognitive Beeinträchtigung liegt auch dann vor, wenn mindestens zwei Variablen mindestens 1,5 SD von den normativen Daten abweichen. Für die Kovarianzanalysen wurde hingegen jede Variable einzeln getestet. Dies spräche eher für eine milde Beeinträchtigung über die verschiedenen kognitiven Domänen hinweg als für eine deutliche Beeinträchtigung einzelner Variablen.

Generell fällt auf, dass abhängig vom gewählten Studiendesign, also dem Vergleich mit einer Kontrollgruppe oder den testspezifischen normativen Daten, unterschiedliche Schlüsse gezogen werden können. Während sich Brustkrebspatientinnen vor Beginn der adjuvanten Tumorthherapie mehrheitlich nicht von einer Kontrollgruppe unterscheiden, lassen sich im Abgleich mit normativen Daten je nach Definition und Studie Prävalenzen einer kognitiven Beeinträchtigung von 11% (Hurria et al. 2006) bis über 40% (Lange et al. 2014) finden. Die dargestellten Ergebnisse stimmen hier also insofern überein, als im direkten Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe zwar kein signifikanter Gruppenunterschied feststellbar ist, im Abgleich mit normativen Werten der entsprechenden Altersgruppe aber dennoch mehr Brustkrebspatientinnen als Kontrollprobandinnen als kognitiv beeinträchtigt eingestuft werden.

Eine Erklärung für einen fehlenden Gruppenunterschied vor Beginn der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom könnte in einer ungenügenden Sensitivität der einzelnen neuropsychologischen Tests liegen. Der Ursprung neuropsychologischer Testverfahren, wie sie auch hier angewendet wurden, liegt in der Diagnostik und Charakterisierung ausgeprägter

kognitiver Beeinträchtigungen, wie sie beispielsweise bei Morbus Huntington, Morbus Alzheimer oder der hypoxischen Enzephalopathie auftreten können (Ahles und Root 2018; Spooner und Pachana 2006; Tannock et al. 2004). In der CRCI-Forschung findet sich zunehmend die Kritik, dass die vergleichsweise milde Symptomatik der CRCI daher nicht mit derselben Sensitivität, Spezifität und Validität abgebildet werden kann wie diese schwerwiegenderen neurologischen Krankheitsbilder (Horowitz et al. 2018; Jansen et al. 2007; Nelson und Suls 2013; Pullens et al. 2010). Der bei beiden Gruppen beobachtete Ceiling-Effekt beispielsweise im dritten Durchlauf des HVLt-R (Trial 3) unterstreicht diese Annahme.

Die Aussagekraft der hier diskutierten objektiven Ergebnisse könnte auch dadurch limitiert sein, dass nur zwei neuropsychologische Testverfahren durchgeführt wurden. Die bei den CRCI am häufigsten betroffenen Domänen werden dabei zwar abgedeckt, der TMT vertritt hierbei allerdings mit nur zwei Variablen drei kognitive Domänen. Für einen dritten Test, der im Rahmen der Cogni-FIT-Studie durchgeführt wird, liegen beim vorliegenden Datensatz zum untersuchten Zeitpunkt für eine Analyse zu wenig Daten vor, da dieser erst später zum Studienablauf hinzugefügt wurde. Möglicherweise wäre mit einer umfassenderen neuropsychologischen Testbatterie ein signifikanter Gruppenunterschied feststellbar gewesen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellt das nur teilweise gelungene Matching der Kontrollpopulation dar. Die gesunden Studienteilnehmerinnen sind signifikant jünger und besser gebildet als die Brustkrebspatientinnen. Da gerade das Alter und die Bildung mit kognitiven Fähigkeiten korrelieren (Lövdén et al. 2020; Marioni et al. 2014), konnte kein direkter Vergleich der Gruppenergebnisse erfolgen und es musste stattdessen mittels Kovarianzanalyse für diese beiden Variablen als potenzielle Confounder kontrolliert werden.

Nichtsdestotrotz erzielt die Patientinnengruppe in den deskriptiven Analysen in allen npO tendenziell schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe und auch der Vergleich der Prävalenzen lässt auf eine zumindest milde kognitive Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen bereits vor Beginn der adjuvanten Therapie schließen. Möglicherweise hätte mit einer größeren Fallzahl eine statistische Signifikanz erreicht werden können.

Abschließend lässt sich für den Vergleich der objektiv erfassten kognitiven Beeinträchtigungen vor Beginn einer adjuvanten Therapie festhalten, dass entsprechend der Studienlage einerseits kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen festgestellt werden kann, andererseits aber etwa jede vierte Brustkrebspatientin im Vergleich zu normativen Daten die Definition einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung erfüllt.

4.1.2 Vergleich der subjektiv erfassten kognitiven Beeinträchtigung zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen

In der durchgeführten Kovarianzanalyse unter Kontrolle für Alter, Bildung und soziale Unterstützung zeigt sich, dass Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie subjektiv signifikant häufiger von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sind als vergleichbare gesunde Studienteilnehmerinnen. Dieses Ergebnis bestätigt sich für alle vier Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function *Perceived Cognitive Impairments*, *Comments from Others*, *Perceived Cognitive Abilities* und *Impact on Quality of Life*. Im Gegensatz zu den objektiven Ergebnissen sprechen die subjektiven Ergebnisse also für das Vorliegen relevanter CRCI beim Mammakarzinom bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie. Die Hypothese, dass kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer Brustkrebserkrankung teilweise durch die Tumorerkrankung selbst, die Tumoroperation und psychosoziale Faktoren erklärbar sind, wird hiermit untermauert.

Die Ergebnisse stimmen mit Studien überein, die im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ebenfalls subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen bei Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie berichten (Hermelink et al. 2017; Janelins et al. 2017a; Jenkins et al. 2006). Demgegenüber stehen Studien, die zu diesem Zeitpunkt keinen Gruppenunterschied zu gesunden Kontrollprobandinnen feststellen (Ahles et al. 2008; Pullens et al. 2013), und eine Studie, in der die Kontrollprobandinnen über stärkere kognitive Beeinträchtigungen als die Brustkrebspatientinnen berichten (Merriman et al. 2017). In einer weiteren Studie, die ebenfalls den FACT-Cog zur Erhebung der kogPRO verwendet, zeigt sich die KG in den Subskalen PCI und PCA schlechter, während die Brustkrebsgruppe stärkere Beeinträchtigungen für OTH und IoQoL angeben (Lange et al. 2014).

Auch für die kogPRO wurden die Prävalenzen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung für beide Gruppen ermittelt. Dabei liegen 25% der Brustkrebspatientinnen und 7,3% der Kontrollgruppenprobandinnen unterhalb des Cut-Off-Wertes. Eine Einordnung dieser Ergebnisse fällt aufgrund fehlender Vergleichsstudien schwer. Da subjektive Baseline-Daten in den meisten Fällen im Rahmen longitudinaler Studien erhoben werden, werden typischerweise die Veränderung der kogPRO während der adjuvanten Tumorthherapie und nicht die Prävalenz vor Beginn dieser berichtet (Pullens et al. 2010). Auch die weiterhin fehlende offizielle Definition relevanter subjektiver CRCI führt dazu, dass allenfalls deskriptive Ergebnisse ohne entsprechende Interpretation berichtet werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist die Datenerhebung zum Zeitpunkt nach der Tumoroperation. Neben CRCI kann auch eine Vollnarkose zu einer postoperativen kognitiven Dysfunktion führen (Paredes et al. 2016). Die hier beschriebenen kogPRO lassen sich also nicht sicher den CRCI zuschreiben. In den durchgeführten Korrelationsanalysen zeigt sich

jedoch kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der seit der Operation vergangen Tage und den kognitiven Variablen. Es darf hier also von einem vernachlässigbaren Einfluss der Vollnarkose und trotz dem Testzeitpunkt nach der Tumoroperation von kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen von CRCI ausgegangen werden.

Ein Ursache, weshalb Patientinnen subjektiv stärker als gesunde Kontrollprobandinnen von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sind, könnte eine Sensibilisierung der Brustkrebspatientinnen für mögliche Begleiterscheinungen ihrer Erkrankung und deren Behandlung sein. Allein das Wissen, dass man selbst zu einer Risikogruppe für kognitive Beeinträchtigungen gehört, kann zu einer höheren Prävalenz subjektiv wahrgenommener kognitiver Beeinträchtigungen führen (Jacobs et al. 2017; Schagen et al. 2012). Es wäre demnach denkbar, dass etwa eine Unkonzentriertheit oder ein vergessener Name, wie sie auch im Alltag gesunder Personen vorkommen können, im Kontext der Erkrankung als befürchtete krankheitsbedingte Beeinträchtigung stärker beachtet wird. Dies würde sich in den subjektiven Angaben der Brustkrebspatientinnen widerspiegeln, nicht aber in jenen der gesunden Kontrollgruppe und könnte so den gefundenen Gruppenunterschied teilweise erklären.

4.1.3 Vergleich der beiden diagnostischen Herangehensweisen

Nachfolgend soll das Verhältnis der objektiven und subjektiven diagnostischen Herangehensweisen zueinander analysiert werden.

Erstens wurde mittels Kovarianzanalysen jeweils der Gruppenunterschied zwischen Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen untersucht. Für die *subjektive* diagnostische Herangehensweise mittels FACT-Cog konnte ein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden, für die *objektive* diagnostische Herangehensweise mittels neuropsychologischer Testungen hingegen nicht. Die objektive und die subjektive Herangehensweise widersprechen sich in diesem Punkt also.

Zweitens wurde auch die Korrelation zwischen den einzelnen objektiven und subjektiven kognitiven Variablen getestet. Es zeigt sich jeweils ein schwach-moderater Zusammenhang zwischen dem PCI als subjektiver Variable und dem Total Recall und Delayed Recall als objektiven Variablen. Mit den zwei weiteren objektiven Variablen des TMTs korreliert der PCI nicht. Die subjektiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung scheint hier also schwach mit objektiven Beeinträchtigungen des Verbalen Gedächtnisses zu korrelieren, nicht aber mit objektiven Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität. Dieses Ergebnis passt zum systematischen Review von Bray et al.

(2018). 14 der dort ausgewerteten 45 Studien finden eine Korrelation der kogPRO mit nur einzelnen Domänen der npO, 31 Studien ergeben keinen Zusammenhang.

Und drittens wurden jeweils für beide Herangehensweisen die Prävalenzen für das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung bestimmt. Demnach trifft dies auf 23% (npO) beziehungsweise 25% (kogPRO) der Patientinnen zu. Beide Herangehensweisen kommen also übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass etwa jede vierte Brustkrebspatientin vor adjuvanter Therapie kognitive Beeinträchtigungen präsentiert. 11,5% der Patientinnen fallen dabei sowohl subjektiv als auch objektiv auf, weitere 11,5% ausschließlich objektiv und 13,1% ausschließlich subjektiv. Hinsichtlich der Prävalenz scheinen die subjektive und die objektive diagnostische Herangehensweisen also zum Teil übereinzustimmen.

Zusammengefasst scheint es somit zwischen dem PCI als kogPRO und den Variablen des HVLT-R und des TMTs als npO zum Teil Übereinstimmungen zu geben. In den wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit liefern sie aber widersprüchliche Ergebnisse. Patientinnen, die in ihrem Alltag mit der Brustkrebserkrankung subjektiv kognitive Beeinträchtigungen erleben, sind nur teilweise dieselben, die auffällige Ergebnisse in objektiven Testungen erzielen.

4.1.3.1 Uneinheitliche Testbedingungen und Kompensation

Ein Erklärungsansatz für die Diskrepanz zwischen neuropsychologischen Testungen und PROM könnte in den uneinheitlichen Testbedingungen liegen. Bei PROM bewerten Patientinnen ihre kognitiven Fähigkeiten bezogen auf ihr alltägliches Leben mit ungeplanten Ablenkungen und der üblichen Lärmkulisse. Die objektive Testung findet hingegen unter optimierten Umgebungsbedingungen statt und stellt gerade *keine* alltägliche Situation dar. Zudem weiß die teilnehmende Person, dass sie jetzt ihre kognitive Maximalleistung erbringen sollte. Sie kann sich also gezielt auf die gestellte Aufgabe konzentrieren. Die subjektiven Angaben der PROM beziehen sich hingegen auf die erlebte kognitive Leistung der letzten Tage und Wochen (Dang et al. 2020). Eine eingeschränkte ökologische Validität neuropsychologischer Tests, also eine nur beschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das tatsächliche, alltägliche Leben, stellt einen generellen Kritikpunkt an so erhobenen objektiven Ergebnissen dar (Dang et al. 2020; Howieson 2019; Hutchinson et al. 2012; Spooner und Pachana 2006). Vor diesem Hintergrund wäre es denkbar, dass eine Studienteilnehmerin im Alltag subjektiv kognitive Beeinträchtigungen erlebt, die optimierten Bedingungen der objektiven Testung diese aber kaschieren. In diesem Fall würde daraus trotz subjektiv wahrgenommener und angegebener Beschwerden ein unauffälliges objektives Ergebnis resultieren. Die beiden diagnostischen Herangehensweisen würden demzufolge kognitive Fähigkeiten in unterschiedlichen Kontexten bestimmen.

Hinweise auf eine Kompensation tatsächlich vorhandener und im Alltag wahrgenommener kognitiver Beeinträchtigungen liefern auch Bildgebungsstudien. Dabei wurden Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie während der Bearbeitung neuropsychologischer Tests mittels fMRT beurteilt und mit gesunden Kontrollprobandinnen verglichen. Für die Patientinnen konnte im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobandinnen eine Hyperaktivierung in verschiedenen Hirnarealen in der fMRT gezeigt werden (Cimprich et al. 2010; Kesler et al. 2017; McDonald et al. 2012). Eine weitere fMRT-Studie, in der eineiige Zwillinge verglichen wurden, wobei ein Zwilling an Brustkrebs erkrankt war und bereits eine Chemotherapie abgeschlossen hatte, bestätigt diese Erkenntnis (Ferguson et al. 2007). Interpretiert wird die Hyperaktivierung als kompensatorische Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale, die zur zufriedenstellenden Bearbeitung einer Aufgabe nötig zu sein scheint (McDonald et al. 2012; Menning et al. 2017). Einschränkend seien an dieser Stelle auch Studien erwähnt, die bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich mit gesunden Kontrollprobandinnen hingegen eine Hypoaktivierung in der fMRT zeigen (Deprez et al. 2014; López Zunini et al. 2013).

4.1.3.2 Subjektive Bewertungsstile

Ganz generell lässt sich an PROM kritisieren, dass es beim Ausfüllen eines Fragebogens zu stimmungsabhängigen Antworttendenzen oder einer retrospektiven Verzerrung der Wahrnehmung des erfragten Themas kommen kann (Burchett und Ben-Porath 2019). Weiter argumentieren Hermelink et al. (2019), dass subjektive Bewertungsstile wie Katastrophisieren oder Minimieren einen Einfluss auf die PROM, jedoch nicht auf die neuropsychologischen Testungen hätten. Neben der tatsächlich erlebten kognitiven Symptomatik beeinflusst also auch der individuelle subjektive Bewertungsstil der Studienteilnehmerin das angegebene Ausmaß der Symptomatik im Fragebogen. Für einen über die verschiedenen PROM hinweg konstanten Bewertungsstil spräche auch die hier beobachtete hohe Korrelation zwischen den kogPRO und den anderen PRO zu den psychosozialen Faktoren.

Der eben genannte Zusammenhang zwischen kogPRO und psychosozialen Faktoren könnte ebenfalls die Angaben im Fragebogen beeinflusse. So könnte das Vorliegen einer Fatigue, von Depressivität oder von Schlafschwierigkeiten zu einer negativeren Einschätzung der wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigung führen. Eine genauere Betrachtung dieses Zusammenhangs folgt im Kapitel 4.2.2.

4.1.3.3 Getrennte kognitive Phänomene

Neben den unterschiedlichen Testbedingungen lässt sich diskutieren, ob die objektive und subjektive Diagnostik der kognitiven Beeinträchtigung tatsächlich dieselbe Symptomatik untersucht. Zwar beanspruchen sowohl die neuropsychologischen Tests als auch die PROM zu CRCI für sich, kognitive Veränderungen zu detektieren. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse und der teilweise fehlenden Korrelation liegt aber die Vermutung nahe, dass eigentlich unterschiedliche Phänomene der CRCI erfasst werden (Hermelink et al. 2010; Pullens et al. 2010).

Während neuropsychologische Testverfahren gezielt die konkrete Leistung der einzelnen kognitiven Domänen wie etwa Aufmerksamkeit oder verbale Lernfähigkeit erheben, erfragen PROM vielmehr die subjektive Wahrnehmung und Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Dang et al. 2020). Zudem konnten in Bildgebungsstudien Korrelationen zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen sowohl mit npO (Billiet et al. 2018; Park et al. 2021; Zheng et al. 2020) als auch mit kogPRO (Deprez et al. 2014; Henneghan und Kesler 2023; Menning et al. 2017) gezeigt werden. Die betroffenen Hirnstrukturen und -funktionen scheinen sich dabei kaum zu überschneiden, sodass laut Kesler et al. (2023) für objektiv und subjektiv betroffene Brustkrebspatientinnen unterschiedliche neuronale Phänotypen vorliegen.

Ergänzend soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Korrelation zwischen kogPRO und Bildgebungsstudien teilweise auch als Möglichkeit zur Objektivierung der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen gesehen wird (Sousa et al. 2020). Veränderungen in fMRT-Studien scheinen dabei stärker mit den subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen zu korrelieren als die neuropsychologischen Testergebnisse, die in den genannten Studien unauffällig ausfallen (Deprez et al. 2014; Henneghan und Kesler 2023; Menning et al. 2017).

4.1.3.4 Gegenüberstellung der diagnostischen Herangehensweisen

Abschließend stellt sich die Frage, welches Fazit nun bezüglich der beiden diagnostischen Herangehensweisen gezogen werden kann.

Die subjektive Methode mittels spezieller PROM scheint sensitiver für milde kognitive Beeinträchtigungen zu sein und erlaubt zudem einen Einblick in den tatsächlich erlebten Alltag der Patientin und den individuellen Leidensdruck. Eine Einbindung in den klinischen Alltag wäre beispielsweise als Screeningtool bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie möglich. Patientinnen, die von einer kognitiven Beeinträchtigung berichten oder diesbezüglich besorgt

sind, könnten so adäquat auf eine relevante kognitive Beeinträchtigung getestet werden und gegebenenfalls bereits therapiebegleitende supportive Maßnahmen empfohlen werden. Der Einfluss der psychosozialen Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität und Schlafqualität sollte dabei bedacht und gegebenenfalls miteingefasst werden. Für den Forschungskontext fordern Savard und Ganz (Savard und Ganz 2016), dass kogPRO der primäre Endpunkt gerade in Interventionsstudien sein sollten, da diese am besten den individuellen Leidensdruck der Patientin widerspiegeln.

Die Stärke neuropsychologischer Testverfahren liegt hingegen in einer objektiven Charakterisierung kognitiver Beeinträchtigungen, die weitestgehend unbeeinflusst von psychosozialen Faktoren ist. Sie erlauben zudem eine Abgrenzung zu schwerwiegenderen kognitiven Beeinträchtigungen und eine Vergleichbarkeit mit anderen neurologischen Krankheitsbildern. Für die weitere Erforschung der CRCI spielen sie folglich neben den kogPRO eine entscheidende Rolle. Für den klinischen Alltag dürften npO, gerade auch hinsichtlich des großen zeitlichen und personellen Aufwands, eine untergeordnete Rolle spielen.

4.2 Assoziation mit psychosozialen Faktoren

Im Folgenden soll eine Assoziation der psychosozialen Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität, soziale Unterstützung und Schmerz mit den kognitiven Ergebnissen diskutiert werden.

4.2.1 Konfundierende Faktoren

Ein Einfluss von Alter und Bildung auf kognitive Fähigkeiten ist weitestgehend unstrittig (Lövdén et al. 2020; Marioni et al. 2014; Seblova et al. 2020) und bestätigt sich auch hier in den Kovarianzanalysen. Das Alter der Studienteilnehmerinnen zeigt einen signifikanten Einfluss auf die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität; die Bildungsstufe beeinflusst hier teilweise das verbale Gedächtnis.

Darüber hinaus wurde die soziale Unterstützung als konfundierender Faktor identifiziert. Sie zeigte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Subskalen PCI, PCA und IQoL des FACT-Cogs, auf die npO Total Recall und Delayed Recall und einen signifikanten Einfluss auf den TMT-A. Damit werden nahezu alle subjektiven und objektiven kognitiven Variablen durch die soziale Unterstützung beeinflusst.

Da dieser Faktor in der CRCI-Forschung selten untersucht wird, ist eine adäquate Einordnung des Ergebnisses erschwert. Es stimmt aber mit zwei weiteren Publikationen zu Brustkrebspatientinnen überein. Jaremka et al. (2014) finden in einer Metaanalyse über drei Studien ebenfalls einen Einfluss auf npO und kogPRO sowohl bei Brustkrebspatientinnen als auch bei gesunden Kontrollprobandinnen. Und in einer Studie von Sleight et al. (2022) korreliert der Grad der Einsamkeit von Brustkrebspatientinnen moderat bis stark mit kogPRO. Dementsprechend zeigte ein kognitives Training in Gruppensitzungen einen positiven Effekt auf die kogPRO und die empfundene Einsamkeit (Sleight et al. 2022). Auch in Studien mit ausschließlich krebsgesunden Populationen findet sich ein Zusammenhang zwischen der sozialen Unterstützung und kognitiven Fähigkeiten (Shankar et al. 2013; Tilvis et al. 2004).

Der hier in der Kovarianzanalyse gefundene signifikante Gruppenunterschied für den PCI zeigte sich erst nachdem auch für die soziale Unterstützung als Confounder kontrolliert wurde. Die tendenziell schlechtere soziale Unterstützung in der Kontrollgruppe könnte theoretisch stärker wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen bedingen und so einen Gruppenunterschied zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollprobandinnen im Modell 1 der Kovarianzanalysen (ohne Kontrollieren für die soziale Unterstützung) verdecken.

4.2.2 Mediierende Faktoren

In der Mediationsanalyse wurden Lebensqualität, Fatigue, Depressivität und Schlafqualität als potentiell mediierende Faktoren des PCI im Rahmen der Brustkrebserkrankung identifiziert. Demnach könnte die Brustkrebserkrankung, vermittelt durch eine signifikant niedrigere Lebensqualität, signifikant häufiger auftretende Fatigue, Depressivität und Schlafschwierigkeiten, zu stärker ausgeprägten subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen führen. Dieses Ergebnis spricht für eine Beteiligung der untersuchten psychosozialen Faktoren an der Pathogenese der CRCI.

Eine weitere Studie führte ebenfalls Mediationsanalysen bei 90 Brustkrebspatientinnen durch (Henneghan et al. 2018), wobei der Einfluss von Stress, Schlafqualität und Einsamkeit als modifizierbare Faktoren auf kogPRO untersucht und eine mögliche Mediation durch Angst und Fatigue geprüft wurde. Dabei zeigten Stress und Tagesschläfrigkeit sowohl einen direkten als auch einen indirekten Einfluss auf die kogPRO, während Einsamkeit und Schlafqualität nur einen indirekten Effekt, mediiert durch Ängstlichkeit und Fatigue, zeigten (Henneghan et al. 2018). Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist hier aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und abweichenden Fragestellung nicht möglich; ein gemeinsames Ergebnis ist aber dennoch ein durch das Vorliegen einer Fatigue vermittelter Effekt auf die kogPRO.

In einer weiteren Studie konnten kogPRO bei Krebspatient*innen (89% davon Mammakarzinom) mittels linearer Regression zu 5% durch demographische Faktoren, zu 3% durch medizinische Faktoren und zu 25% durch psychosoziale Faktoren erklärt werden. NpO waren zu 10% durch demographische Faktoren, zu 5% durch medizinische Faktoren und zu 4% durch psychosoziale Faktoren erklärbar (Gutenkunst et al. 2020). Psychosoziale Faktoren haben demnach einen größeren Einfluss auf kogPRO als auf npO.

Eine weitere Erkenntnis der vorliegenden Arbeit ist der deutliche Zusammenhang sowohl zwischen den einzelnen psychosozialen Faktoren als auch dieser Faktoren mit den kogPRO. Der PCI korreliert dabei am stärksten mit Fatigue, Depressivität und der Lebensqualität. In den Interkorrelationsanalysen der psychosozialen Faktoren korrelieren ebenfalls die genannten drei Faktoren untereinander am stärksten. Jeweils an nächster Stelle folgt die Schlafqualität. Der schwächste Zusammenhang mit dem PCI und den anderen Faktoren zeigt sich für Schmerzen. Eine Korrelation zwischen den psychosozialen Faktoren und den npO fand sich hingegen nicht.

Dieses Ergebnis stimmt mit denen des systematischen Reviews von Bray et al. (2018) überein. Dort ergab sich für 43 von 44 Studien eine Korrelation zwischen kogPRO und psychosozialen Faktoren, wobei ein Zusammenhang mit Depressivität, Ängstlichkeit und Fatigue vielfach gezeigt wurde. Auch ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Lange et al. 2014) und der Schlafqualität (Henneghan 2015; Liou et al. 2019) bestätigt sich in weiteren Studien. Hinsichtlich der Mediationsanalyse lässt sich damit zugleich aber kritisieren, dass der gezeigte medierende Effekt auf den PCI aufgrund der deutlichen Interkorrelation der psychosozialen Faktoren immer auch durch eine der anderen Variablen entstehen könnte. Eine konkrete Aussage zu den jeweiligen Anteilen von Lebensqualität, Fatigue, Schlafqualität oder Depressivität an den gefundenen subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen lässt sich daher nicht treffen.

Insgesamt ergibt sich das Bild eines Symptomclusters, bestehend aus Fatigue, Schlafschwierigkeiten, Depressivität und kognitiven Beschwerden, von dem einige Brustkrebspatientinnen betroffen zu sein scheinen und das sich nur unscharf in die einzelnen Komponenten auftrennen lässt. Pullens et al. (2010) argumentieren, dass kogPRO eher eine Reflektion psychologischer Symptome als die objektiver kognitiver Beeinträchtigungen zu sein scheinen.

Angesichts des deutlichen Zusammenhangs zwischen kogPRO und Fatigue, der in der Literatur beschrieben wird und sich auch hier am stärksten zeigt, liegt eine Überlappung der beiden Phänomene nahe. Eine Unterteilung der Fatigue in emotionale, physische und kognitive Fatigue ist gängig (Weis et al. 2013) und unterstreicht ebenfalls einen Zusammenhang mit den CRCI.

Die Hypothese eines Symptomclusters wird durch eine Studie von Tometich et al. (2019) unterstützt. Dabei wurden 319 Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie, basierend auf Depressivität, Angst, Fatigue, Schlafqualität und Schmerz, in eine Gruppe mit hoher Symptomlast und eine Gruppe mit niedriger Symptomlast unterteilt. Erstere zeigte im Verlauf der darauffolgenden 24 Monate schlechtere kogPRO, mehr funktionelle Einschränkungen im alltäglichen Leben und eine niedrigere krebsbezogene Lebensqualität als die Patientinnen mit einer niedrigen Symptomlast. Diese verhielten sich hingegen vergleichbar mit gesunden Kontrollprobandinnen (Tometich et al. 2019). Die Autor*innen schließen daraus, dass Brustkrebspatientinnen, die bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie Auffälligkeiten der oben genannten psychosozialen Faktoren präsentieren, im Verlauf engmaschiger überwacht und Interventionen angeboten werden sollten.

Henneghan et al. (2021) betonen hingegen, dass kogPRO nicht vorschnell als durch Stress und Stimmung verfälschtes Phänomen abgetan werden dürfen; ein solches Vorgehen würde die erlebten kognitiven Beeinträchtigungen der Patientinnen delegitimieren. Für betroffene Patientinnen sind die kognitiven Beeinträchtigungen real und sollten daher ernst genommen werden. In der Krebsbetreuung existiert zudem eine Vielzahl an Supportivansätzen und Patientinnen, die vorwiegend unter kognitiven Beeinträchtigungen leiden, sollte entsprechend gezielt beispielsweise mit kognitivem Training geholfen werden.

4.3 Fazit

Mit der vorliegenden Arbeit kann bestätigt werden, dass Brustkrebspatientinnen vor einer adjuvanten Therapie subjektiv häufiger als gesunde Kontrollprobandinnen kognitive Beeinträchtigungen erleben. Damit wird die Hypothese der multifaktoriellen Genese der CRCI unterstützt, nach der die Tumorerkrankung selbst, genetische Risikofaktoren, die Tumoroperation und psychosoziale Faktoren zur Entstehung von CRCI bereits vor Beginn einer Chemo-, Hormon-, Strahlen- oder Immuntherapie beitragen. Die Erhebung weiterer PROM zeigt einen deutlichen Zusammenhang der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen mit einer niedrigeren Lebensqualität, einer stärkeren Fatigue, einer niedrigeren Schlafqualität und einer stärker ausgeprägten Depressivität. Aus den Mediationsanalysen ergibt sich, dass kognitive Beeinträchtigungen beim Mammakarzinom durch diese Begleitzustände potentiell vermittelt werden.

In den durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren unterscheiden sich die Brustkrebspatientinnen hingegen nicht von den gesunden Kontrollprobandinnen. Dieses Ergebnis stellt das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigungen bei

Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie in Frage. Unter Berücksichtigung der wachsenden Kritik einer zu geringen Sensitivität und einer eingeschränkten ökologischen Validität dieser objektiven diagnostischen Herangehensweise ist dieses Ergebnis dennoch mit einer milden Ausprägung kognitiver Beeinträchtigungen vereinbar.

Im Einklang mit der aktuellen Studienlage korrelieren die erfassten objektiven und subjektiven kognitiven Ergebnisse kaum. Dies lässt sich zum einen durch die uneinheitlichen Testbedingungen und den Verdacht, dass unterschiedliche kognitive Konstrukte gemessen werden, zum anderen durch den Einfluss psychosozialer Faktoren erklären. Nichtsdestotrotz ergeben sich für beide Methoden ähnliche Prävalenzen für das Vorliegen relevanter CRCI bei etwa jeder vierten Brustkrebspatientin. Dabei fallen über zehn Prozent der Brustkrebspatientinnen sowohl objektiv als auch subjektiv auf.

Kognitive Beeinträchtigungen stellen eine bisher nicht vollständig verstandene Begleiterscheinung einer Brustkrebserkrankung dar, die die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen negativ beeinflusst. Eine weitere Erforschung dieses Phänomens ist unerlässlich, um die Pathogenese abschließend zu klären, offizieller Diagnosekriterien zu definieren und den genauen Verlauf während der Tumorerkrankung und ihrer Therapie zu erkennen. Um auch den Einfluss der Tumoroperation zu berücksichtigen, sollten longitudinale Studiendesigns kognitive Beeinträchtigungen bereits vor der Operation erheben. Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit ist der bisher wenig berücksichtigte Einfluss der sozialen Unterstützung sowohl auf die objektiven als auch die subjektiven kognitiven Ergebnisse. Auf diesen Faktor sollte neben einer ähnlichen Alters- und Bildungsverteilung bei der Wahl einer geeigneten Kontrollgruppe geachtet werden. Diagnostisch sollten dabei sowohl gezielte Fragebögen, die Rückschlüsse auf die individuelle Betroffenheit der Patientin erlauben, als auch neuropsychologische Testverfahren, die eine objektive Charakterisierung der kognitiven Beeinträchtigungen weitestgehend unbeeinflusst von psychosozialen Faktoren erlauben, zum Einsatz kommen. Für eine weitere Homogenisierung der CRCI-Forschung sollten dabei die Empfehlungen der ICCTF für neuropsychologische Testungen (Wefel et al. 2011) und der Cancer Neuroscience Initiative Working Group für PROM (Henneghan et al. 2021) berücksichtigt werden. Bildgebungsstudien könnten darüber hinaus dabei helfen, die Unterschiede zwischen npO und kogPRO zu klären.

Für den klinischen Alltag lässt sich schlussfolgern, dass kognitive Beeinträchtigungen beim Mammakarzinom durchaus bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftreten können und betroffene Patientinnen entsprechend betreut werden müssen. Eine kognitive Symptomatik sollte daher entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie erfragt werden (Empfehlungsgrad B, Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2021). Patientinnen, die von einer Verschlechterung ihrer kognitiven Funktion berichten oder auch nur in Sorge um diese sind,

könnte die Durchführung eines gezielten Fragebogens angeboten werden. Dieser erlaubt einen Einblick in das alltägliche Erleben kognitiver Beeinträchtigungen und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patientin. Eine Wiederholung zu verschiedenen Zeitpunkten der Tumorthherapie wäre möglich und so der Verlauf der kognitiven Symptomatik oder der Effekt einer durchgeführten Intervention für die Patientin und die behandelnde Person objektivierbar.

5 Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen stellen eine bislang nicht vollständig verstandene Begleiterscheinung einer Brustkrebserkrankung dar, die die Lebensqualität und Alltagsfunktionalität der betroffenen Patientinnen negativ beeinflusst. Während diese Symptomatik ursprünglich als toxischer Effekt der Chemotherapie angesehen wurde, wird inzwischen von einer multifaktoriellen Pathogenese durch Tumorbilogie, genetische Risikofaktoren, onkologische Therapie und psychosoziale Faktoren ausgegangen und das Auftreten bereits vor einer adjuvanten Therapie beschrieben. Diagnostisch kommen eine Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren und Fragebögen zum Einsatz, wodurch sich die Studienlage heterogen gestaltet. Zudem fällt eine Diskrepanz der objektiv messbaren und subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen auf.

Diese Arbeit untersucht daher, ob sich Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie hinsichtlich ihrer objektiv und subjektiv erhobenen kognitiven Beeinträchtigungen von gesunden Kontrollprobandinnen unterscheiden. Zudem erfolgt eine kritische Gegenüberstellung der beiden diagnostischen Herangehensweisen, und der Einfluss psychosozialer Faktoren auf die kognitiven Fähigkeiten wird geprüft.

Hierzu wurde mit 61 an einem Mammakarzinom oder einem duktalem Carcinoma in situ erkrankten Frauen und 41 gesunden Kontrollprobandinnen der *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* und der *Trail Making Test* als Testverfahren für die kognitiven Domänen Verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität und der *Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function* als Fragebogen zu subjektiv wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen durchgeführt. Das Studiendesign orientiert sich dabei an den Empfehlungen der International Cancer and Cognition Task Force zur Homogenisierung der Studienlage. Ebenfalls mittels Fragebögen wurden die psychosozialen Faktoren soziale Unterstützung, Lebensqualität, Fatigue, Depressivität, Schlafqualität und Schmerz erhoben. Für die statische Auswertung erfolgten die Bestimmung der Prävalenz einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung, Korrelationsanalysen nach Spearman, Mediationsanalysen nach Baron und Kenny und für den Gruppenvergleich Kovarianzanalysen unter Adjustierung für Alter, Bildungsstufe und soziale Unterstützung.

Es zeigt sich, dass Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie subjektiv signifikant häufiger kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen als gesunde Kontrollprobandinnen ($p=0,02$). In den Kovarianzanalysen der vier neuropsychologischen Variablen lässt sich hingegen *kein* signifikanter Gruppenunterschied feststellen. Die subjektiv angegebenen Beschwerden lassen sich hier also nicht objektivieren. Dies könnte zum einen an einer ungenügenden Sensitivität der neuropsychologischen Tests für die eher milde kognitive Beeinträchtigung oder an einer zu kleinen neuropsychologischen Testbatterie liegen.

Zum anderen könnten Patientinnen für ein potentielles Auftreten einer kognitiven Symptomatik besonders sensibilisiert sein. In den Prävalenzanalysen ergeben dennoch beide diagnostischen Methoden das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung für etwa jede vierte Brustkrebspatientin vor Beginn einer adjuvanten Therapie, wobei 11,5% der Patientinnen sowohl subjektiv als auch objektiv auffallen.

Entsprechend der Studienlage korrelieren die subjektiven und objektiven kognitiven Variablen kaum miteinander. Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte in den unterschiedlichen Testbedingungen und einer Kompensation im Alltag erlebter kognitiver Beeinträchtigungen in der neuropsychologischen Testsituation liegen. Zudem drängt sich die Frage auf, ob die objektive und subjektive diagnostische Herangehensweisen unterschiedliche kognitive Konstrukte beschreiben.

Umfassend erhobene psychosoziale Faktoren liefern Erkenntnisse für die Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigungen. So kann ein Einfluss der sozialen Unterstützung sowohl auf die subjektiven als auch die objektiven kognitiven Ergebnisse gezeigt werden. Sie wird daher als potentiell konfundierender Faktor in den Kovarianzanalysen berücksichtigt. Zudem kann eine deutliche Korrelation der subjektiven kognitiven Variablen mit den Faktoren Lebensqualität, Fatigue, Depressivität und Schlafqualität bestätigt werden. Eine potentielle Mediation der subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen beim Mammakarzinom durch diese Faktoren wird demonstriert. Eine Beteiligung der psychosozialen Faktoren an der Pathogenese zumindest der subjektiven kognitiven Symptomatik liegt daher nahe.

Der Testzeitpunkt nach der Tumoroperation stellt eine generelle Limitation dieser Arbeit dar, weil ein Einfluss der Vollnarkose auf die kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen nicht ausgeschlossen wird. Zudem waren aufgrund eines unzureichenden Matchings der Kontrollgruppe im Blick auf Alter und Bildungsstufe komplexere statistische Analysen nötig.

Diese Arbeit zeigt also, dass Brustkrebspatientinnen bereits vor Beginn einer adjuvanten Therapie signifikant häufiger Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten erleben als gesunde Kontrollprobandinnen. Unabhängig von ihrer Objektivierbarkeit mittels neuropsychologischer Tests müssen diese Beschwerden ernst genommen und im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Um weitere Erkenntnisse zur Pathogenese und zum Verlauf kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen der Brustkrebserkrankung und ihrer Behandlung zu erlangen, ist eine Homogenisierung der Studienlage entscheidend. Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf kognitive Beeinträchtigungen sollte dabei bedacht und der genaue Zusammenhang künftig intensiver untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B. und de Haes, J. C. (1993). **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.** J Natl Cancer Inst 85 (5), 365-376.
- Ahles, T. A. und Hurria, A. (2018). **New Challenges in Psycho-Oncology Research IV: Cognition and cancer: Conceptual and methodological issues and future directions.** Psychooncology 27, 7 S.
- Ahles, T. A., Li, Y., McDonald, B. C., Schwartz, G. N., Kaufman, P. A., Tsongalis, G. J., Moore, J. H. und Saykin, A. J. (2014). **Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: the impact of APOE and smoking.** Psychooncology 23, 9 S.
- Ahles, T. A. und Root, J. C. (2018). **Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments.** Annu Rev Clin Psychol 14, 425-451.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., Whedon, M. B., Bivens, S., Mitchell, T., Greenberg, E. R. und Silberfarb, P. M. (2002). **Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma.** J Clin Oncol 20 (2), 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., Mulrooney, T. J., Schwartz, G. N. und Kaufman, P. A. (2008). **Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment.** Breast Cancer Res Treat 110 (1), 143-152.
- Alhola, P. und Polo-Kantola, P. (2007). **Sleep deprivation: Impact on cognitive performance.** Neuropsychiatr Dis Treat 3 (5), 553-567.
- American Psychiatric Association, Hrsg. (2013). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)**, 5. Aufl., Washington, DC
- Andreotti, C., Root, J. C., Ahles, T. A., McEwen, B. S. und Compas, B. E. (2015). **Cancer, coping, and cognition: a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline.** Psychooncology 24, 7 S.
- Bahreini, M., Jalili, M. und Moradi-Lakeh, M. (2015). **A Comparison of Three Self-Report Pain Scales in Adults With Acute Pain.** J Emerg Med 48 (1), 10-18.
- Baron, R. M. und Kenny, D. A. (1986). **The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations.** J Pers Soc Psychol 51 (6), 1173.

- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L. und Brandt, J. (1998). **Hopkins Verbal Learning Test - Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability**. Clin Neuropsychol 12, 13.
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, B. A., Palesh, O., Pirl, W. F., Plaxe, S. C., Riba, M. B., Rugo, H. S., Salvador, C., Wagner, L. I., Wagner-Johnston, N. D., Zachariah, F. J., Bergman, M. A. und Smith, C. (2015). **Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015**. J Natl Compr Canc Netw 13 (8), 1012-1039.
- Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z. und Rich, J. B. (2017). **Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis**. Neurosci Biobehav Rev 83, 417-428.
- Billiet, T., Emsell, L., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Christiaens, D., Leemans, A., Van Hecke, W., Smeets, A., Amant, F., Sunaert, S. und Deprez, S. (2018). **Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors?** Brain Imaging Behav 12, 64-77.
- Blanz, M. (2015). **Forschungsmethoden und Statistik für die Soziale Arbeit: Grundlagen und Anwendungen**, Kohlhammer, Stuttgart.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C. und Cole, S. W. (2011). **Inflammation and Behavioral Symptoms After Breast Cancer Treatment: Do Fatigue, Depression, and Sleep Disturbance Share a Common Underlying Mechanism?** J Clin Oncol 29 (26), 3517-3522.
- Boykoff, N., Moieni, M. und Subramanian, S. K. (2009). **Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response**. J Cancer Surviv 3, 223-232.
- Brandt, J. (1991). **The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms**. Clin Neuropsychol 5 (2), 125-142.
- Brandt, J. und Benedict, R. H. B. (2001). **Hopkins verbal learning test – Revised. Professional manual**, Lutz, FL, Psychological Assessment Resources, Inc.
- Bray, V. J., Dhillon, H. M. und Vardy, J. L. (2018). **Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment**. J Cancer Surviv 12, 537-559.

- Bühner, M. (2011). **Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion**, 3. Aufl., Pearson Studium, München.
- Burchett, D. und Ben-Porath, Y. S. (2019). **Methodological considerations for developing and evaluating response bias indicators**. *Psychol Assess* 31 (12), 1497-1511.
- Buskjbjerg, C. D. R., Amidi, A., Demontis, D., Nissen, E. R. und Zachariae, R. (2019). **Genetic risk factors for cancer-related cognitive impairment: a systematic review**. *Acta Oncol* 58 (5), 537-547.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. und Kupfer, D. J. (1989). **The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research**. *Psychiatry Res* 28 (2), 193-213.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H. und Ivers, H. (2013). **Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients?** *Behav Sleep Med* 11 (4), 239-257.
- Chapman, B., Derakshan, N. und Grunfeld, E. A. (2021). **Exploring primary breast cancer survivors' self-management of sustained cancer-related cognitive impairment in the workplace**. *Psychooncology* 31 (4), 606-613.
- Cheng, A. S. K., Wang, X., Niu, N., Liang, M. und Zeng, Y. (2022). **Neuropsychological Interventions for Cancer-Related Cognitive Impairment: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. *Neuropsychol Rev* 32 (4), 893–905.
- Chung, N. C., Walker, A. K., Dhillon, H. M. und Vardy, J. L. (2018). **Mechanisms and Treatment for Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Survivors of Non-CNS Malignancies**. *Oncology (Williston Park)* 32 (12), 591-598.
- Cimprich, B., Reuter-Lorenz, P., Nelson, J., Clark, P. M., Therrien, B., Normolle, D., Berman, M. G., Hayes, D. F., Noll, D. C., Peltier, S. und Welsh, R. C. (2010). **Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer**. *J Clin Exp Neuropsychol* 32, 324-331.
- Cohen, J. (1988). **Statistical power analysis for the behavioral sciences**, 2. Aufl., Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Collins, B., MacKenzie, J., Tasca, G. A., Scherling, C. und Smith, A. (2013). **Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study**. *Psychooncology* 22 (7), 1517-1527.
- Costa, D. S. J., Loh, V., Birney, D. P., Dhillon, H. M., Fardell, J. E., Gessler, D. und Vardy, J. L. (2018). **The Structure of the FACT-Cog v3 in Cancer Patients, Students, and Older Adults**. *J Pain Symptom Manage* 55 (4), 1173-1178.

- Dang, J., King, K. M. und Inzlicht, M. (2020). **Why Are Self-Report and Behavioral Measures Weakly Correlated?** Trends Cogn Sci 24 (4), 267-269.
- Debess, J., Riis, J. Ø., Pedersen, L. und Ewertz, M. (2009). **Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark.** Acta Oncol 48 (4), 532-540.
- Deprez, S., Kesler, S. R., Saykin, A. J., Silverman, D. H. S., de Ruiter, M. B. und McDonald, B. C. (2018). **International Cognition and Cancer Task Force Recommendations for Neuroimaging Methods in the Study of Cognitive Impairment in Non-CNS Cancer Patients.** J Natl Cancer Inst 110, 223-231.
- Deprez, S., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Emsell, L., Smeets, A., Christiaens, M.-R., Amant, F. und Sunaert, S. (2014). **Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Alterations in Brain Activation During Multitasking and Its Relation With Cognitive Complaints.** J Clin Oncol 32, 2031-U2072.
- Dijkshoorn, A. B. C., van Stralen, H. E., Sloots, M., Schagen, S. B., Visser-Meily, J. M. A. und Schepers, V. P. M. (2021). **Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies.** Psychooncology.
- Dikmen, S. S., Heaton, R. K., Grant, I. und Temkin, N. R. (1999). **Test–retest reliability and practice effects of expanded Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery.** J Int Neuropsychol Soc 5 (4), 346-356.
- Downie, W. W., Leatham, P. A., Rhind, V. M., Wright, V., Branco, J. A. und Anderson, J. A. (1978). **Studies with pain rating scales.** Ann Rheum Dis 37, 378-381.
- Durmer, J. S. und Dinges, D. F. (2005). **Neurocognitive consequences of sleep deprivation.** Semin Neurol 25 (1), 117-129.
- Eaton, W. W., Smith, C., Ybarra, M., Muntaner, C. und Tien, A. (2004). **Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and Revision (CESD and CESD-R),** 3. Aufl., Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah, NJ, US.
- ENRICHD Investigators (2001). **Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design.** Psychosom Med 63 (5), 747-755.
- EORTC Quality Of Life Group (2018). **Scoring of the QLQ-C30 Summary Score.** URL: https://qol.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/scoring_of_the_qlq-c30_summary_score.pdf [Stand: 13.06.2024].

- FACIT (2018). **FACT-Cog Scoring Guidelines (Version 3)** URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/fact-cog-scoring-downloads> [Stand: 13.06.2024].
- Fardell, J. E., Vardy, J., Shah, J. D. und Johnston, I. N. (2012). **Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity.** *Psychopharmacology (Berl)* 220 (1), 183-193.
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. und Bottomley, A. (2001). **EORTC QLQ-C30 Scoring Manual**, 3. Aufl., European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels.
- Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Saykin, A. J. und Ahles, T. A. (2007). **Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy.** *J Clin Oncol* 25 (25), 3866.
- García-Sánchez, J., Torregrosa, M. D. und Cauli, O. (2020). **Cognitive Functions under Anti-HER2 Targeted Therapy in Cancer Patients: A Scoping Review.** *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.
- Gaudino, E. A., Geisler, M. W. und Squires, N. K. (1995). **Construct validity in the trail making test: What makes part B harder?** *J Clin Exp Neuropsychol* 17, 529-535.
- Giesinger, J. M., Kieffer, J. M., Fayers, P. M., Groenvold, M., Petersen, M. A., Scott, N. W., Sprangers, M. A. G., Velikova, G. und Aaronson, N. K. (2016). **Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust.** *J Clin Epidemiol* 69, 79-88.
- Gutenkunst, S. L., Vardy, J. L., Dhillon, H. M. und Bell, M. L. (2020). **Correlates of cognitive impairment in adult cancer survivors who have received chemotherapy and report cognitive problems.** *Support Care Cancer* 29 (3).
- Hedayati, E., Schedin, A., Nyman, H., Alinaghizadeh, H. und Albertsson, M. (2011). **The effects of breast cancer diagnosis and surgery on cognitive functions.** *Acta Oncol* 50, 1027-1036.
- Henneghan, A. (2015). **Modifiable factors and cognitive dysfunction in breast cancer survivors: a mixed-method systematic review.** *Support Care Cancer* 24 (1), 481-497.
- Henneghan, A., Stuifbergen, A., Becker, H., Kesler, S. und King, E. (2018). **Modifiable correlates of perceived cognitive function in breast cancer survivors up to 10 years after chemotherapy completion.** *J Cancer Surviv* 12 (2), 224-233.

- Henneghan, A. M. und Kesler, S. R. (2023). **Subjective cancer-related cognitive impairments and salience network connectivity in breast cancer survivors.** *J Cancer Surviv* 17 (4), 967-973.
- Henneghan, A. M., Van Dyk, K., Kaufmann, T., Harrison, R., Gibbons, C., Heijnen, C. und Kesler, S. R. (2021). **Measuring Self-Reported Cancer-Related Cognitive Impairment: Recommendations from the Cancer Neuroscience Initiative Working Group.** *J Natl Cancer Inst.*
- Hermelink, K. (2019). „**Chemobrain**“? **Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Mammakarzinompatientinnen.** *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79 (05), 461-465.
- Hermelink, K., Buhner, M., Sckopke, P., Neufeld, F., Kaste, J., Voigt, V., Munzel, K., Wuerstlein, R., Ditsch, N., Hellerhoff, K., Rjosk-Dendorfer, D., Braun, M., von Koch, F. E., Hartl, K., Hasmmüller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P., Mahner, S. und Harbeck, N. (2017). **Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients.** *J Natl Cancer Inst* 109 (10).
- Hermelink, K., Küchenhoff, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P., Bühner, M., Manitz, J., Fensterer, V. und Münzel, K. (2010). **Two different sides of ‘chemobrain’: determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study.** *Psychooncology* 19 (12), 1321-1328.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I. und Münzel, K. (2007). **Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study.** *Cancer* 109 (9), 1905-1913.
- Hermelink, K., Voigt, V., Kaste, J., Neufeld, F., Wuerstlein, R., Buhner, M., Munzel, K., Rjosk-Dendorfer, D., Grandl, S., Braun, M., von Koch, F. E., Hartl, K., Hasmmüller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P. und Harbeck, N. (2015). **Elucidating Pretreatment Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Post-traumatic Stress.** *J Natl Cancer Inst* 107.
- Hinnen, C., Ranchor, A. V., Sanderman, R., Snijders, T. A. B., Hagedoorn, M. und Coyne, J. C. (2008). **Course of Distress in Breast Cancer Patients, Their Partners, and Matched Control Couples.** *Ann Behav Med* 36, 141-148.
- Hinz, A., Glaesmer, H., Brahler, E., Löffler, M., Engel, C., Enzenbach, C., Hegerl, U. und Sander, C. (2017). **Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people.** *Sleep Med* 30, 57-63.
- Horowitz, T. S., Suls, J. und Trevino, M. (2018). **A Call for a Neuroscience Approach to Cancer-Related Cognitive Impairment.** *Trends Neurosci* 41 (8), 493-496.

- Howieson, D. (2019). **Current limitations of neuropsychological tests and assessment procedures**. Clin Neuropsychol 33 (2), 200-208.
- Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C., Zuckerman, E., Panageas, K. S., Lachs, M. S., Witmer, M., Van Gorp, W. G., Fournier, M., D'Andrea, G., Moasser, M., Dang, C., Van Poznak, C., Hurria, A. und Holland, J. (2006). **Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study**. J Am Geriatr Soc 54, 7 S.
- Hurria, A., Somlo, G. und Ahles, T. (2007). **Renaming "Chemobrain"**. Cancer Invest 25 (6), 373-377.
- Hutchinson, A. D., Hosking, J. R., Kichenadasse, G., Mattiske, J. K. und Wilson, C. (2012). **Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review**. Cancer Treat Rev 38 (7), 926-934.
- Jacobs, W., Das, E. und Schagen, S. B. (2017). **Increased cognitive problem reporting after information about chemotherapy-induced cognitive decline: The moderating role of stigma consciousness**. Psychol Health 32, 78-93.
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., Magnuson, A., Kleckner, I. R., Guido, J. J., Young, K. L., Conlin, A. K., Weiselberg, L. R., Mitchell, J. W., Ambrosone, C. A., Ahles, T. A. und Morrow, G. R. (2017a). **Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study**. J Clin Oncol 35 (5), 506-514.
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Mohile, S. G., Mustian, K. M., Ahles, T., Palesh, O., O'Mara, A. M., Minasian, L. M., Williams, A., Magnuson, A., Schmidt, K., Dakhil, S. R., Hopkins, J. O. und Morrow, G. R. (2017b). **Longitudinal assessment of cancer-related cognitive impairment (CRCI) up to six-months post-chemotherapy with multiple cognitive testing methods in 943 breast cancer (BC) patients and controls**. J Clin Oncol 35 (15), 10014-10014.
- Jansen, C. E., Cooper, B. A., Dodd, M. J. und Miaskowski, C. A. (2011). **A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients**. Support Care Cancer 19 (10), 1647-1656.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C. A., Dodd, M. J. und Dowling, G. A. (2007). **A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer**. Oncol Nurs Forum 34, 997-1005.
- Jaremka, L. M., Peng, J., Bornstein, R., Alfano, C. M., Andridge, R. R., Povoski, S. P., Lipari, A. M., Agnese, D. M., Farrar, W. B., Yee, L. D., Carson, W. E. und Kiecolt-Glaser, J. K. (2014). **Cognitive problems among breast cancer survivors: loneliness enhances risk : Loneliness and cognitive function**. Psychooncology 23, 1356-1364.

- Jenkins, V., Shilling, V., Shah, E., Stein, R., Whitehead, S., Winstanley, J., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., Bishop, H., Hodson, N., Mitra, S. und Sadler, G. (2006). **A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer.** *Br J Cancer* 94, 828-834.
- Jim, H. S. L., Donovan, K. A., Small, B. J., Andrykowski, M. A., Munster, P. N. und Jacobsen, P. B. (2009). **Cognitive functioning in breast cancer survivors: A controlled comparison.** *Cancer* 115, 8 S.
- Kaiser, J., Dietrich, J., Amiri, M., Rüschel, I., Akbaba, H., Hantke, N., Fliessbach, K., Senf, B., Solbach, C. und Bledowski, C. (2019). **Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset.** *Front Psychol* 10, 2584.
- Kendel, F., Spaderna, H., Sieverding, M., Dunkel, A., Lehmkuhl, E., Hetzer, R. und Regitz-Zagrosek, V. (2011). **Eine deutsche Adaptation des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI).** *Diagnostica* 57 (2), 99-106.
- Kesler, S. R., Henneghan, A. M., Prinsloo, S., Palesh, O. und Wintermark, M. (2023). **Neuroimaging based biotypes for precision diagnosis and prognosis in cancer-related cognitive impairment.** *Front Med (Lausanne)* 10, 1199605.
- Kesler, S. R., Rao, A., Blayney, D. W., Oakley-Girvan, I. A., Karuturi, M. und Palesh, O. (2017). **Predicting Long-Term Cognitive Outcome Following Breast Cancer with Pre-Treatment Resting State fMRI and Random Forest Machine Learning.** *Front Hum Neurosci* 11, 555.
- Koleck, T. A., Bender, C. M., Sereika, S. M., Ahrendt, G., Jankowitz, R. C., McGuire, K. P., Ryan, C. M. und Conley, Y. P. (2014). **Apolipoprotein E genotype and cognitive function in postmenopausal women with early-stage breast cancer.** *Oncol Nurs Forum* 41, E313-E325.
- Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C. und Schagen, S. B. (2012). **Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy.** *J Clin Oncol* 30, 7 S.
- Lacritz, L. H. und Cullum, C. M. (1998). **The hopkins verbal learning test and CVLT: a preliminary comparison.** *Arch Clin Neuropsychol* 13 (7), 623-628.
- Lacritz, L. H., Cullum, C. M., Weiner, M. F. und Rosenberg, R. N. (2001). **Comparison of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised to the California Verbal Learning Test in Alzheimer's Disease.** *Appl Neuropsychol* 8, 180-184.
- Lange, C., Manz, K., Rommel, A., Schienkiewitz, A. und Mensink, G. (2016). **Alkoholkonsum von Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen, Folgen und Maßnahmen.** *J Health Monit* 1 (1), 2-21.

- Lange, M., Giffard, B., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J.-E., Heutte, N., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Fel, J. L., Daireaux, A., Clarisse, B., Veyret, C., Barthélémy, P., Longato, N., Eustache, F. und Joly, F. (2014). **Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer.** *Eur J Cancer* 50 (13), 2181-2189.
- Lange, M., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., De Ruiter, M. B. und Castel, H. (2019a). **Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors.** *Ann Oncol* 30 (12), 1925-1940.
- Lange, M., Licaj, I., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J. M., Tron, L. und Joly, F. (2019b). **Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey.** *Cancer Med* 8 (5), 2654-2663.
- Lawrence, J. A., Griffin, L., Balcueva, E. P., Groteluschen, D. L., Samuel, T. A., Lesser, G. J., Naughton, M. J., Case, L. D., Shaw, E. G. und Rapp, S. R. (2016). **A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy.** *J Cancer Surviv* 10 (1), 176-184.
- Lee Meeuw Kjo, P. R., Kieffer, J. M., Small, B. J., Boogerd, W., Schilder, C. M., van der Wall, E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., van de Velde, C. J. H. und Schagen, S. B. (2023). **Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive function in postmenopausal patients with breast cancer.** *JNCI Cancer Spectr* 7 (2).
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF) (2021). **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4.** URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [Stand: 13.06.2024].
- Licht, T. und Keshet, E. (2013). **Delineating multiple functions of VEGF-A in the adult brain.** *Cell Mol Life Sci* 70 (10), 1727-1737.
- Liou, K. T., Ahles, T. A., Garland, S. N., Li, Q. S., Bao, T., Li, Y., Root, J. C. und Mao, J. J. (2019). **The Relationship Between Insomnia and Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors.** *JNCI Cancer Spectr* 3 (3), pkz041.
- López Zunini, R. A., Scherling, C., Wallis, N., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C. und Smith, A. M. (2013). **Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: a prospective fMRI study.** *Brain Imaging Behav* 7, 460-477.
- Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberger, U. und Tucker-Drob, E. M. (2020). **Education and Cognitive Functioning Across the Life Span.** *Psychol Sci Public Interest* 21 (1), 6-41.

- Mackenzie, L. und Marshall, K. (2022). **Effective non-pharmacological interventions for cancer related cognitive impairment in adults (excluding central nervous system or head and neck cancer): systematic review and meta-analysis.** *Eur J Phys Rehabil Med* 58 (2), 258-270.
- Madison, A. A., Andridge, R., Kantaras, A. H., Renna, M. E., Bennett, J. M., Alfano, C. M., Povoski, S. P., Agnese, D. M., Lustberg, M., Wesolowski, R., Carson, W. E., 3rd, Williams, N. O., Reinbolt, R. E., Sardesai, S. D., Noonan, A. M., Stover, D. G., Cherian, M. A., Malarkey, W. B. und Kiecolt-Glaser, J. K. (2023). **Depression, Inflammation, and Intestinal Permeability: Associations with Subjective and Objective Cognitive Functioning throughout Breast Cancer Survivorship.** *Cancers (Basel)* 15 (17).
- Mandelblatt, J. S., Stern, R. A., Gavett, B., Traina, T. A., Johnson, P., Silliman, R. A., Turner, R. S., Howard, D., Van Meter, J. W., Saykin, A., Ahles, T., Luta, G., McGuckin, M., Clapp, J. D., Hurria, A., Jacobsen, P. B., Faul, L. A., Isaacs, C. und Denduluri, N. (2014). **Cognitive Impairment in Older Patients With Breast Cancer Before Systemic Therapy: Is There an Interaction Between Cancer and Comorbidity?** *J Clin Oncol* 32, 1909-1918.
- Marioni, R. E., Proust-Lima, C., Amieva, H., Brayne, C., Matthews, F. E., Dartigues, J. F. und Jacqmin-Gadda, H. (2014). **Cognitive lifestyle jointly predicts longitudinal cognitive decline and mortality risk.** *Eur J Epidemiol* 29 (3), 211-219.
- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D. und Saykin, A. J. (2012). **Alterations in Brain Activation During Working Memory Processing Associated With Breast Cancer and Treatment: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study.** *J Clin Oncol* 30, 2500-2508.
- Mehlsen, M., Pedersen, A. D., Jensen, A. B. und Zachariae, R. (2009). **No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.** *Psychooncology* 18 (3), 248-257.
- Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Boogerd, W., Oldenburg, H. S. A., Reneman, L. und Schagen, S. B. (2017). **Changes in brain activation in breast cancer patients depend on cognitive domain and treatment type.** *PloS one* 12.
- Menning, S., de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L. und Schagen, S. B. (2015). **Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment - The role of fatigue.** *Neuroimage Clin* 7, 547-554.
- Merriman, J. D., Sereika, S. M., Brufsky, A. M., McAuliffe, P. F., McGuire, K. P., Myers, J. S., Phillips, M. L., Ryan, C. M., Gentry, A. L., Jones, L. D. und Bender, C. M. (2017). **Trajectories of self-reported cognitive function in postmenopausal women during adjuvant systemic therapy for breast cancer.** *Psychooncology* 26 (1), 44-52.

- Miladi, N., Dossa, R., Dogba, M. J., Cleopha-Jolicoeur, M. I. F. und Gagnon, B. (2019). **Psychostimulants for cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis**. *Support Care Cancer* 27 (10).
- Myers, J. S. (2013). **Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Changes: The Patient Experience**. *Semin Oncol Nurs* 29 (4), 300-307.
- Nelson, W. L. und Suls, J. (2013). **New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors**. *J Pain Symptom Manage* 46 (5), 707-721.
- Ng, T., Cheung, Y. T., Ng, Q. S., Ho, H. K. und Chan, A. (2014). **Vascular endothelial growth factor inhibitors and cognitive impairment: evidence and controversies**. *Expert Opin Drug Saf* 13 (1), 83-92.
- Ng, T., Dorajoo, S. R., Cheung, Y. T., Lam, Y. C., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Foo, K. M., Loh, W. J. K., Koo, S. L., Jain, A., Lee, G. E., Dent, R., Yap, Y. S., Ng, R. und Chan, A. (2018). **Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors**. *Psychooncology* 27, 8 S.
- Nguyen, C. M., Yamada, T. H., Beglinger, L. J., Cavanaugh, J. E., Denburg, N. L. und Schultz, S. K. (2013). **Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions**. *Psychooncology* 22 (4), 862-868.
- Ocon, A. (2013). **Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome**. *Frontiers in Physiology* 4.
- Olson, B. und Marks, D. L. (2019). **Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment-Mechanisms and Outlook**. *Cancers (Basel)* 11 (5).
- Papanastasiou, A., Seliniotaki, T., Rizos, E., Kampoli, K., Ntavatzikos, A., Arkadopoulos, N., Tsionou, C., Spandidos, D. A. und Koumariannou, A. (2019). **Role of stress, age and adjuvant therapy in the cognitive function of patients with breast cancer**. *Oncol Lett* 18 (1), 507-517.
- Paredes, S., Cortínez, L., Contreras, V. und Silbert, B. (2016). **Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review**. *Acta Anaesthesiol Scand* 60 (8), 1043-1058.
- Park, H. Y., Lee, H., Sohn, J., An, S. K., Namkoong, K. und Lee, E. (2021). **Increased resting-state cerebellar-cortical connectivity in breast cancer survivors with cognitive complaints after chemotherapy**. *Sci Rep* 11 (1), 12105.

- Pendergrass, J. C., Targum, S. D. und Harrison, J. E. (2018). **Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review**. *Innov Clin Neurosci* 15 (1-2), 36-44.
- Phillips, K. M., Jim, H. S., Small, B. J., Laronga, C., Andrykowski, M. A. und Jacobsen, P. B. (2012). **Cognitive functioning after cancer treatment: A 3-Year Longitudinal Comparison of Breast Cancer Survivors Treated With Chemotherapy or Radiation and Noncancer Controls**. *Cancer* 118 (7), 1925-1932.
- Pullens, M. J., De Vries, J. und Roukema, J. A. (2010). **Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review**. *Psychooncology* 19 (11), 1127-1138.
- Pullens, M. J. J., De Vries, J., Van Warmerdam, L. J. C., Van De Wal, M. A. und Roukema, J. A. (2013). **Chemotherapy and cognitive complaints in women with breast cancer : Chemotherapy and cognitive complaints**. *Psychooncology* 22, 1783-1789.
- Quesnel, C., Savard, J. und Ivers, H. (2009). **Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study**. *Breast Cancer Res Treat* 116 (1), 113-123.
- Rabin, L. A., Barr, W. B. und Burton, L. A. (2005). **Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members**. *Arch Clin Neuropsychol* 20 (1), 33-65.
- Reitan, R. M. (1955). **The relation of the trail making test to organic brain damage**. *J Consult Psychol* 19 (5), 393-394.
- Reitan, R. M. und Wolfson, D. (2004). **The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children**. *Arch Clin Neuropsychol* 19 (2), 281-288.
- Robert Koch Institut (2018). **Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom)**. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html [Stand: 13.06.2024].
- Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M. und Romero-Elías, M. (2021). **Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review**. *Clin Breast Cancer* 21, 10-25.
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J. und Barcelo, F. (2009). **Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities**. *J Int Neuropsychol Soc* 15 (3), 438-450.
- Savard, J. und Ganz, P. A. (2016). **Subjective or Objective Measures of Cognitive Functioning-What's More Important?** *JAMA Oncol* 2 (10), 1263-1264.

- Savard, J., Simard, S., Blanchet, J., Ivers, H. und Morin, C. M. (2001). **Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for Insomnia in the context of breast cancer.** *Sleep* 24, 583-590.
- Schagen, S. B., Das, E. und Vermeulen, I. (2012). **Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients.** *Psychooncology* 21, 4 S.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J. und van Dam, F. S. (2006). **Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients.** *J Natl Cancer Inst* 98 (23), 1742-1745.
- Schagen, S. B., van Dam, F. S. A. M., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J. und Bruning, P. F. (1999). **Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma.** *Cancer* 85, 11 S.
- Scherling, C., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C. und Smith, A. (2012). **Prechemotherapy differences in response inhibition in breast cancer patients compared to controls: A functional magnetic resonance imaging study.** *J Clin Exp Neuropsychol* 34, 543-560.
- Schwarz, R. und Hinz, A. (2001). **Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population.** *Eur J Cancer* 37 (11), 1345-1351.
- Seblova, D., Berggren, R. und Lövdén, M. (2020). **Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies.** *Ageing Res Rev* 58, 101005-101005.
- Seigers, R., Schagen, S. B., Van Tellingen, O. und Dietrich, J. (2013). **Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions.** *Brain Imaging Behav* 7, 453-459.
- Shankar, A., Hamer, M., McMunn, A. und Steptoe, A. (2013). **Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing.** *Psychosom Med* 75 (2), 161-170.
- Shibayama, O., Yoshiuchi, K., Inagaki, M., Matsuoka, Y., Yoshikawa, E., Sugawara, Y., Akechi, T., Wada, N., Imoto, S., Murakami, K., Ogawa, A., Akabayashi, A. und Uchitomi, Y. (2014). **Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy.** *Cancer Med* 3, 8 S.

- Sleight, A. G., Myers, J. S., Cook-Wiens, G., Baynes, R., Jo, M. Y. und Asher, A. (2022). **Loneliness as a risk factor for cancer-related cognitive impairment: a secondary data analysis from the Haze study.** *Disabil Rehabil*, 1-4.
- Sleurs, C., Madoe, A., Lagae, L., Jacobs, S., Deprez, S., Lemiere, J. und Uyttebroeck, A. (2019). **Genetic Modulation of Neurocognitive Development in Cancer Patients throughout the Lifespan: a Systematic Review.** *Neuropsychol Rev* 29 (2), 190-219.
- Small, B. J., Rawson, K. S., Walsh, E., Jim, H. S., Hughes, T. F., Iser, L., Andrykowski, M. A. und Jacobsen, P. B. (2011). **Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors.** *Cancer* 117 (7), 1369-1376.
- Sousa, H., Almeida, S., Bessa, J. und Pereira, M. G. (2020). **The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies.** *Neuropsychol Rev* 30 (3), 287-309.
- Spooner, D. M. und Pachana, N. A. (2006). **Ecological validity in neuropsychological assessment: A case for greater consideration in research with neurologically intact populations.** *Arch Clin Neuropsychol* 21, 327-337.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S. und Spreen, O. (2006). **A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary**, 3. Aufl., Oxford University Press, Oxford.
- Tannock, I. F., Ahles, T. A., Ganz, P. A. und van Dam, F. S. A. M. (2004). **Cognitive Impairment Associated With Chemotherapy for Cancer: Report of a Workshop.** *J Clin Oncol* 22, 2233-2239.
- Tilvis, R. S., Kähönen-Väre, M. H., Jolkkonen, J., Valvanne, J., Pitkala, K. H. und Strandberg, T. E. (2004). **Predictors of Cognitive Decline and Mortality of Aged People Over a 10-Year Period.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59, M268-M274.
- Tombaugh, T. N. (2004). **Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education.** *Arch Clin Neuropsychol* 19 (2), 203-214.
- Tometich, D. B., Small, B. J., Carroll, J. E., Zhai, W., Luta, G., Zhou, X., Kobayashi, L. C., Ahles, T., Saykin, A. J., Clapp, J. D., Jim, H. S. L., Jacobsen, P. B., Hurria, A., Graham, D., McDonald, B. C., Denduluri, N., Extermann, M., Isaacs, C., Dilawari, A., Root, J., Rini, C., Mandelblatt, J. S., Thinking und Living with Cancer, S. (2019). **Pretreatment Psychoneurological Symptoms and Their Association With Longitudinal Cognitive Function and Quality of Life in Older Breast Cancer Survivors.** *J Pain Symptom Manage* 57 (3), 596-606.
- UICC Global Cancer Control (2020). **TNM - Klassifikation maligner Tumoren**, 8. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim.

- Underwood, E. A., Rochon, P. A., Moineddin, R., Lee, P. E., Wu, W., Pritchard, K. I. und Tierney, M. C. (2017). **Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis.** *Breast Cancer Res Treat* 168, 299-310.
- van Dam, F. S., Boogerd, W., Schagen, S. B., Muller, M. J., Droogleeve Fortuyn, M. E., Wall, E. v. und Rodenhuis, S. (1998). **Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy.** *J Natl Cancer Inst* 90 (3), 210-218.
- Van Dam, N. T. und Earleywine, M. (2011). **Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale--Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population.** *Psychiatry Res* 186 (1), 128-132.
- van der Flier, W. M., Schoonenboom, S. N., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C. und Scheltens, P. (2006). **The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease.** *Neurology* 67 (3), 526-527.
- Van Dyk, K., Crespi, C. M., Petersen, L. und Ganz, P. A. (2020). **Identifying Cancer-Related Cognitive Impairment Using the FACT-Cog Perceived Cognitive Impairment.** *JNCI Cancer Spectr* 4 (1).
- Voigt, V., Neufeld, F., Kaste, J., Bühner, M., Skopke, P., Wuerstlein, R., Hellerhoff, K., Sztrókay-Gaul, A., Braun, M., von Koch, F. E., Silva-Zürcher, E., Hasmmüller, S., Bauerfeind, I., Debus, G., Herschbach, P., Mahner, S., Harbeck, N. und Hermelink, K. (2017). **Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study.** *Psychooncology* 26 (1), 74-80.
- Von Ah, D., Habermann, B., Carpenter, J. S. und Schneider, B. L. (2013). **Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors.** *Eur J Oncol Nurs* 17 (2), 236-241.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F. und van Praag, H. (2013). **Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity.** *Trends Cogn Sci* 17 (10), 525-544.
- Wagner, L., Lai, J., Cella, D., Sweet, J. und Forrestal, S. (2004). **Chemotherapy-related cognitive deficits: development of the FACT-Cog instrument.** *Ann Behav Med* 27 (Suppl 10).
- Wagner, L. I., Gray, R. J., Sparano, J. A., Whelan, T. J., Garcia, S. F., Yanez, B., Tevaarwerk, A. J., Carlos, R. C., Albain, K. S., Olson, J. J. A., Goetz, M. P., Pritchard, K. I., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Dees, E. C., McCaskill-Stevens, W. J., Minasian, L. M., Sledge, J. G. W. und Cella, D. (2020). **Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx.** *J Clin Oncol* 38, 1875-1886.

- Wagner, L. I., Sweet, J., Butt, Z., Lai, J.-s. und Cella, D. (2009). **Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument.** *J Support Oncol* 7 (6), W32-W39.
- Wefel, J. S., Kesler, S. R., Noll, K. R. und Schagen, S. B. (2015). **Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults.** *CA Cancer J Clin* 65 (2), 123-138.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R., Buzdar, A. U., Cruickshank, S. und Meyers, C. A. (2004a). **'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue.** *Cancer* 101 (3), 466-475.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N. und Meyers, C. A. (2004b). **The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial.** *Cancer* 100 (11), 2292-2299.
- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U. und Meyers, C. A. (2010). **Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer.** *Cancer* 116, 9 S.
- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T. und Schagen, S. B. (2011). **International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer.** *Lancet Oncol* 12 (7), 703-708.
- Weis, J. (2015). **Scoring procedure for the EORTC-FA 12 (Phase IV module),** EORTC Quality of Life Department.
- Weis, J., Arraras, J. I., Conroy, T., Efficace, F., Fleissner, C., Görög, A., Hammerlid, E., Holzner, B., Jones, L., Lanceley, A., Singer, S., Wirtz, M., Flechtner, H. und Bottomley, A. (2013). **Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-FA13).** *Psychooncology* 22, 6 S.
- Weis, J., Poppelreuter, M. und Bartsch, H. H. (2009). **Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results.** *Psychooncology* 18 (7), 775-782.
- Weis, J., Tomaszewski, K. A., Hammerlid, E., Ignacio Arraras, J., Conroy, T., Lanceley, A., Schmidt, H., Wirtz, M., Singer, S., Pinto, M., Alm El-Din, M., Compter, I., Holzner, B., Hofmeister, D., Chie, W.-C., Czeladzki, M., Harle, A., Jones, L., Ritter, S., Flechtner, H.-H., Bottomley, A. und Group, o. B. o. t. E. Q. o. L. (2017). **International Psychometric Validation of an EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12).** *J Natl Cancer Inst* 109 (5).

- Whittaker, A. L., George, R. P. und O'Malley, L. (2022). **Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis**. *Sci Rep* 12 (1), 2135.
- Wieneke, M. H. und Dienst, E. R. (1995). **Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer**. *Psychooncology* 4, 6 S.
- Woodruff, G., Mendoza, J., Dickson, A., Blanchard, E. und Christenberry, L. (1995). **The Effects of Configural Differences on the Trail Making Test**. *Arch Clin Neuropsychol* 4 (10), 408.
- World Health Organization **Body mass index - BMI**. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> [Stand: 13.06.2024].
- Yan, X., Wei, S. und Liu, Q. (2023). **Effect of cognitive training on patients with breast cancer reporting cognitive changes: a systematic review and meta-analysis**. *BMJ Open* 13 (1).
- Yang, M., Kim, J., Kim, J. S., Kim, S. H., Kim, J. C., Kang, M. J., Jung, U., Shin, T., Wang, H. und Moon, C. (2014). **Hippocampal dysfunctions in tumor-bearing mice**. *Brain Behav Immun* 36, 147-155.
- Zheng, F., Cao, P., Zhou, J., Li, C. und Norris, J. (2020). **Study on Neurologic and Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients undergoing Chemotherapy with RS fMRI Imaging**. *World Neurosurg* 20.

7 Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen

Diese Arbeit wurde im Rahmen der Cogni-FiT-Studie der Abteilung Bewegung, Präventionsforschung und Krebs des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg durchgeführt. Für den Zeitraum von September 2019 bis März 2020 war ich mit dem Studienmanagement betraut, an der Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen beteiligt und führte in 44 Fällen die neuropsychologischen Testungen durch. Weitere Testtermine wurden von anderen Mitarbeiter*innen der Abteilung betreut. Darüber hinaus war ich maßgeblich an der Ausarbeitung und Umsetzung möglicher Rekrutierungswege für die Kontrollgruppe, sowie der Erstellung von Therapiefragebögen für die Follow-Up-Termine beteiligt. Die Auswertung der vorgestellten Daten wurde vollständig von mir durchgeführt und ist das zentrale Ergebnis dieser Dissertation.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf dem Jahreskongress 2023 der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) präsentiert und sind hier als Abstract publiziert:

Bizer, P.C.; Schmidt, M.E.; Steindorf, K. (2023). **Kognitive Beeinträchtigungen bei Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie: ein Vergleich mit gesunden Kontrollprobandinnen**. *Oncol Res Treat* 46 Suppl 3, 1. DOI: 10.1159/000530365

Anhang

Tabelle 25: Interpretation von Cronbachs Alpha nach Blanz (2015, S. 256)

Cronbachs Alpha	Interpretation
> 0,9	Exzellent
> 0,8	Gut
> 0,7	Akzeptabel
> 0,6	Fragwürdig
> 0,5	Schlecht/Niedrig
< 0,5	Inakzeptabel

Tabelle 26: Interpretation des Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten nach Bühner (2011)

Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient	Interpretation
> 0,8	Gut
> 0,7	Akzeptabel

Tabelle 27: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen (1988)

Korrelationskoeffizient r	Interpretation
> 0,10	Geringe/schwache Korrelation
> 0,30	Mittlere/moderate Korrelation
> 0,50	Große/starke Korrelation

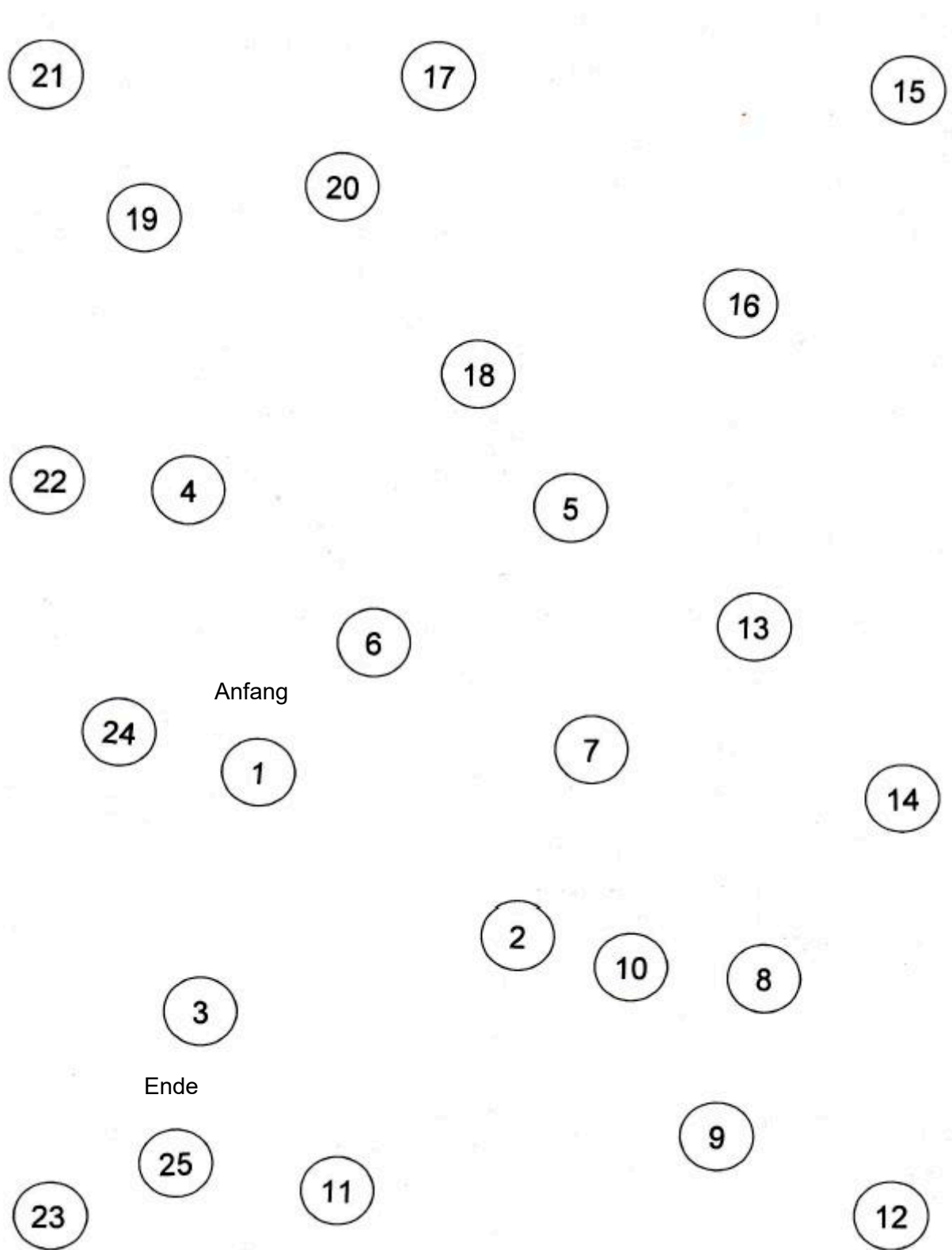


Abbildung 16: Beispiel für den Trail Making Test – Part A

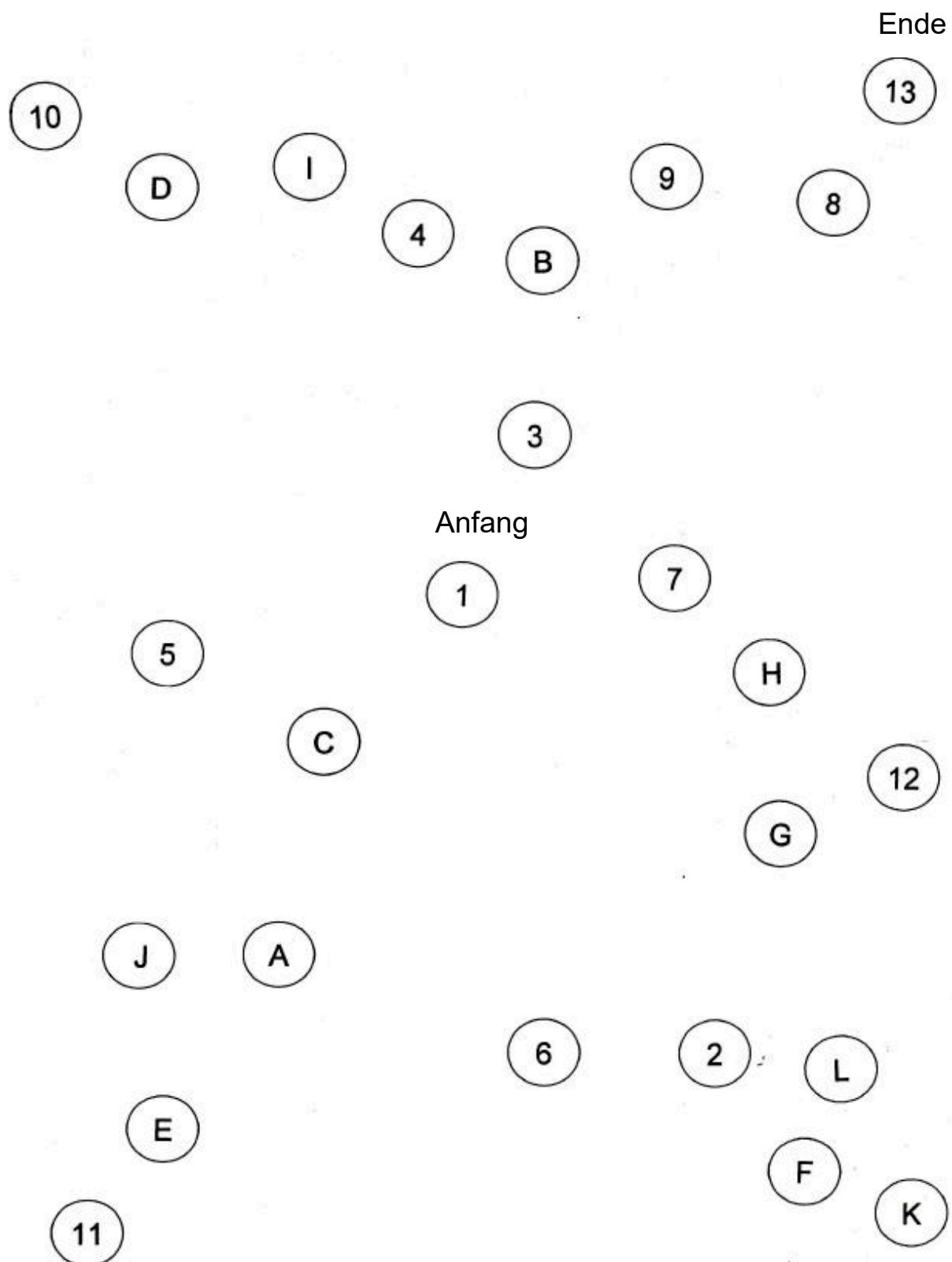


Abbildung 17: Beispiel für den Trail Making Test – Part B

Tabelle 28: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (UICC Global Cancer Control 2020)

UICC-Stadium		TNM-Klassifikation
0		Tis, N0, M0
I	IA	T1, N0, M0
	IB	T0–T1, pN1mi, M0
II	IIA	T0–T1, N1, M0
		T2, N0, M0
	IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
III	IIIA	T0–T2, N2, M0
		T3, N1–N2, M0
	IIIB	T4, N0–N2, M0
	IIIC	Jedes T, N3, M0
IV		Jedes T, jedes N, M1
UICC: Union internationale contre le cancer, T: Tumorgroße, N: Lymphknotenbefall, M: Fernmetastasierung, Tis: Carcinoma in situ, p: histopathologisch diagnostiziert, N1mi: noduläre Mikrometastasen		

Tabelle 29: Body-Mass-Index-Klassifikation für Personen über 20 Jahren (World Health Organization)

Ernährungszustand	Body-Mass-Index (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	25,0–29,9
Adipositas Grad I	30,0–34,9
Adipositas Grad II	35,0–39,9
Adipositas Grad III	> 40

Tabelle 30: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Mittelwerte und Standardabweichungen für Total Recall und Delayed Recall nach Altersgruppen (Brandt und Benedict 2001)

Alter (in Jahren)	Total Recall		Delayed Recall	
	MW	SD	MW	SD
20 – 29	28,76	3,92	10,51	1,55
30 – 39	28,04	4,43	9,92	2,04
40 – 49	28,54	4,23	10,20	2,08
50 – 59	27,50	4,06	10,04	1,84
60 – 69	26,65	4,46	9,50	1,92
70 – 79	23,16	5,24	8,25	2,70
≥ 80	22,77	5,19	7,68	2,80
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung				

Tabelle 31: Trail Making Test - Normative Mittelwerte und Standardabweichungen für Part A und Part B nach Altersgruppen (Tombaugh 2004)

Alter (in Jahren)	TMT-A (in Sek.)		TMT-B (in Sek.)	
	MW	SD	MW	SD
25 – 34	24,40	8,71	50,68	12,36
35 – 44	28,54	10,09	58,46	16,41
45 – 54	31,78	9,93	63,76	14,42
55 – 59	33,78	10,63	74,91	19,84
60 – 64	32,54	8,32	70,96	19,20
65 – 69	37,39	10,14	83,34	22,43
70 – 74	41,81	14,96	103,25	32,01
75 – 79	47,95	16,77	121,19	45,24
80 – 84	57,36	22,73	146,81	59,13

TMT: Trail Making Test, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

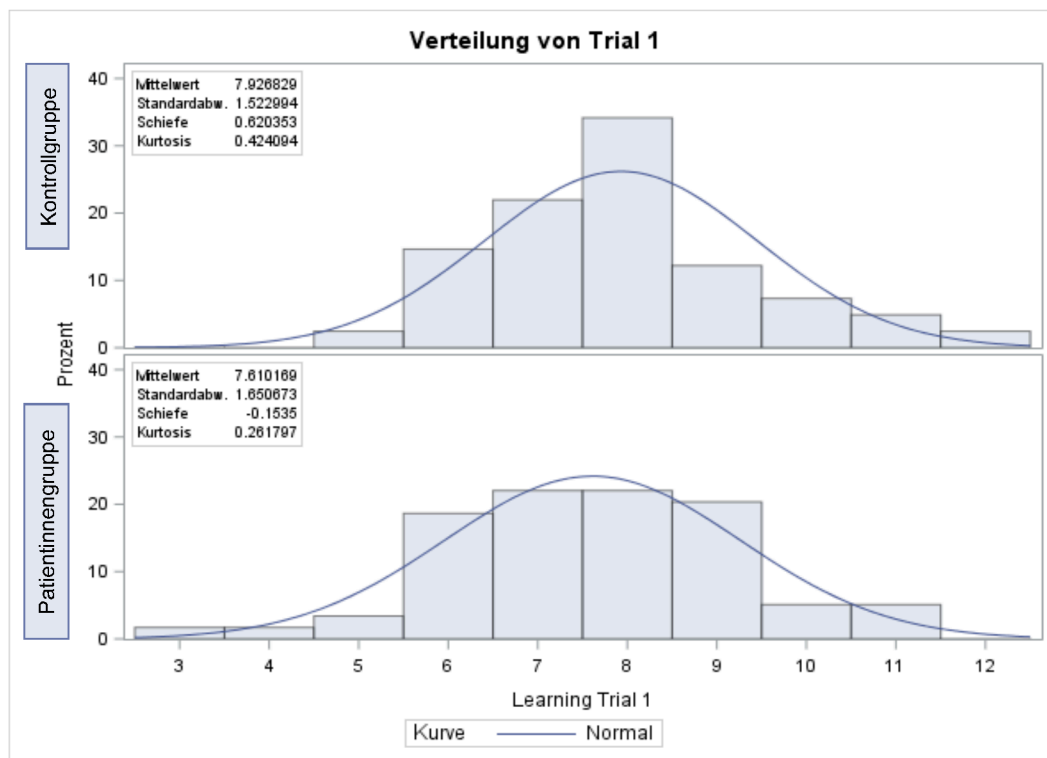


Abbildung 18: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 1 in Kontroll- und Patientinnengruppe

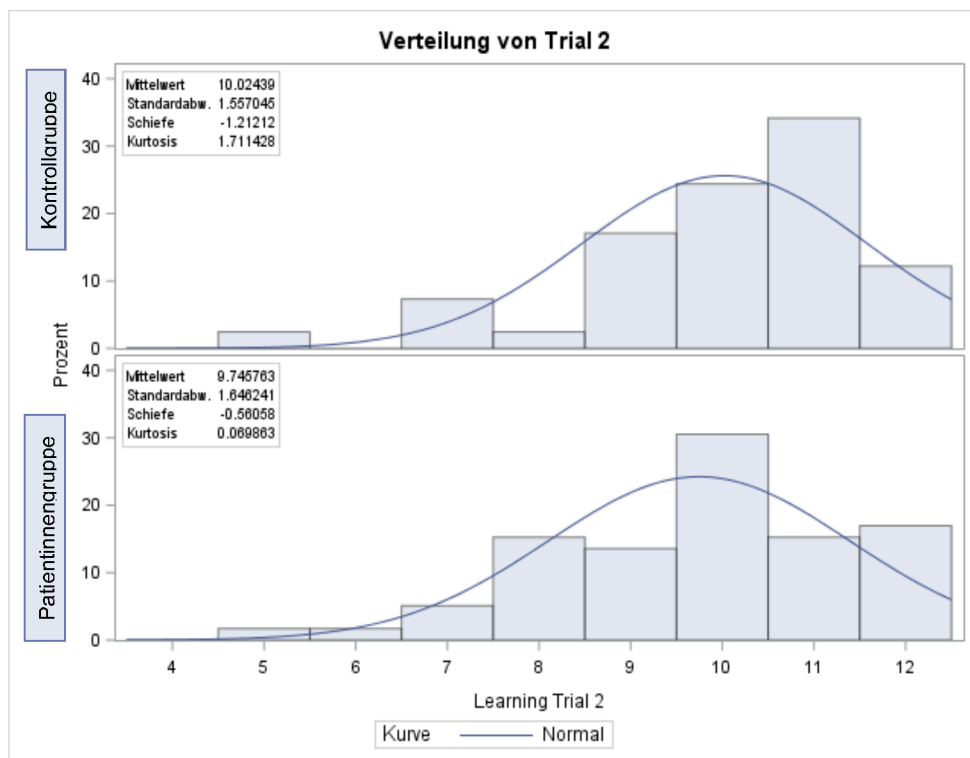


Abbildung 19: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 2 in Kontroll- und Patientinnengruppe

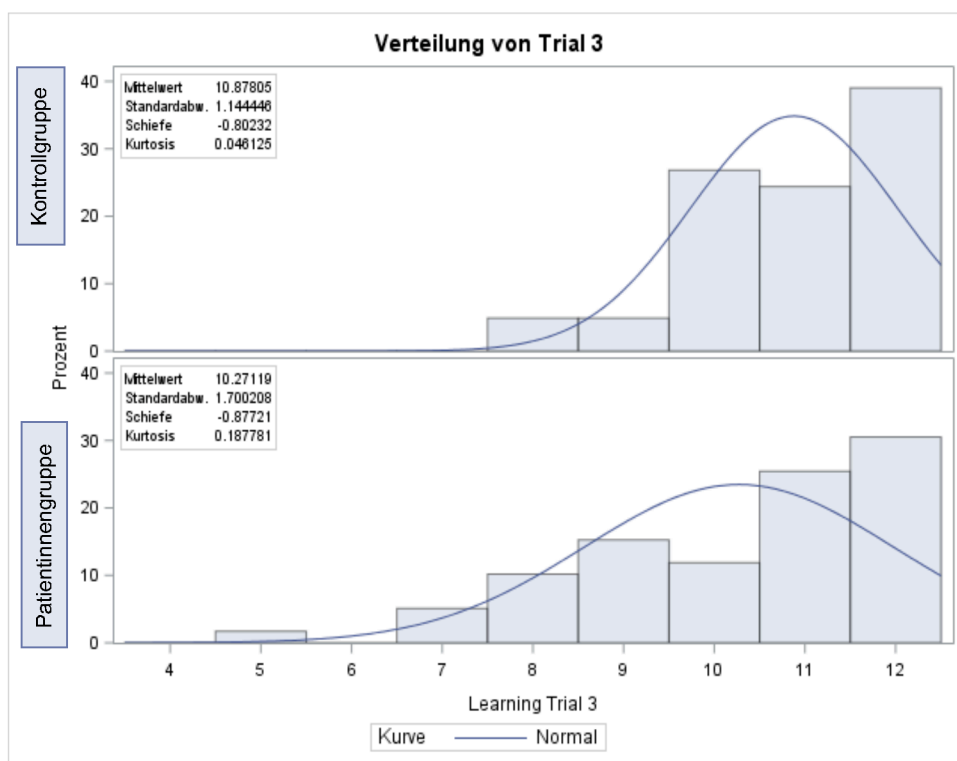


Abbildung 20: Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Verteilungen des Trials 3 in Kontroll- und Patientinnengruppe

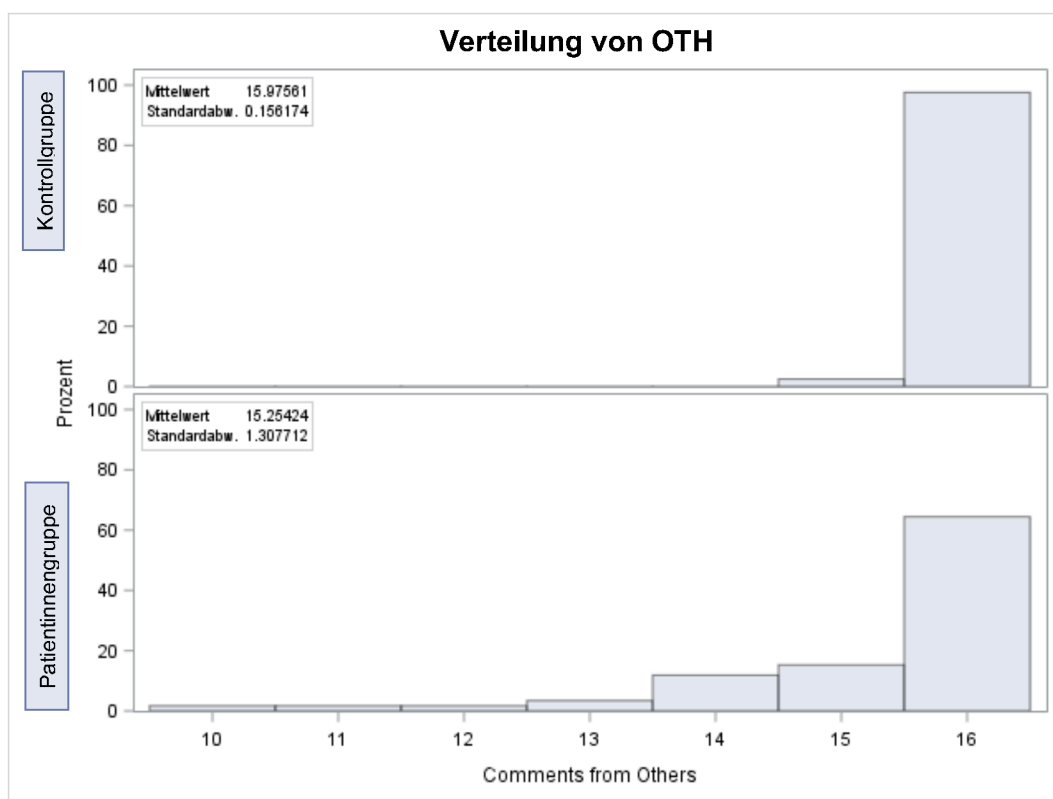


Abbildung 21: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Verteilungen der Subskala Comments from Others in Kontroll- und Patientinnengruppe

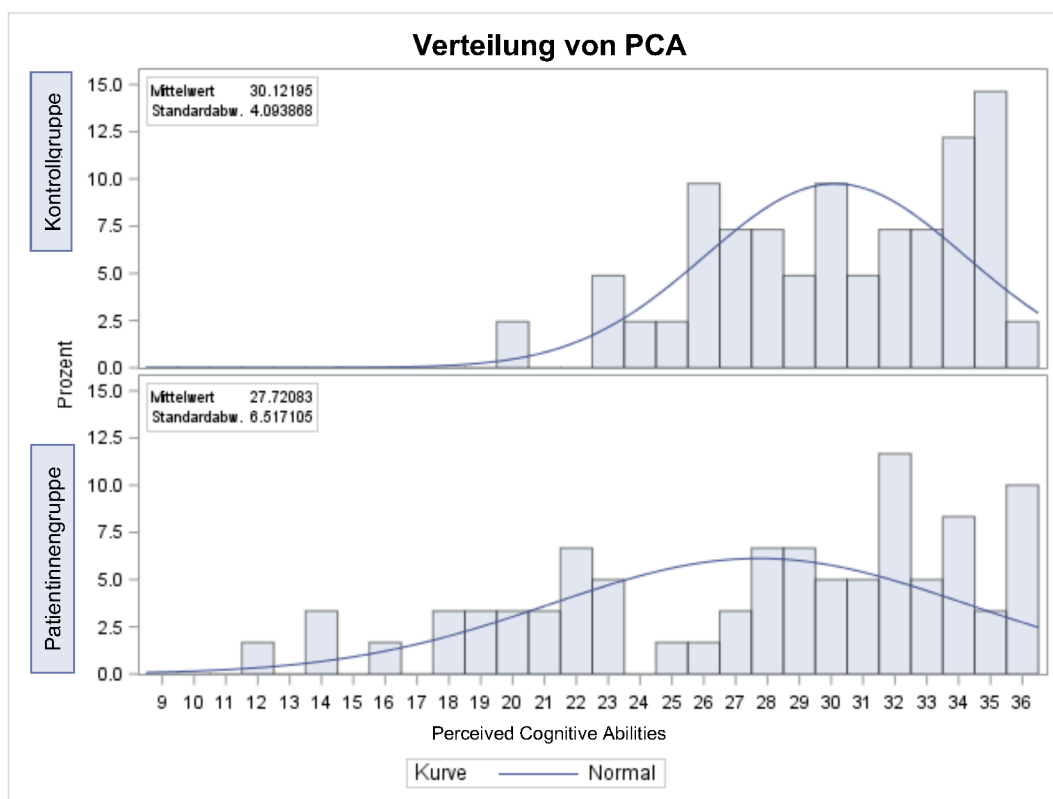


Abbildung 22: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Verteilungen der Subskala Perceived Cognitive Abilities in Kontroll- und Patientinnengruppe

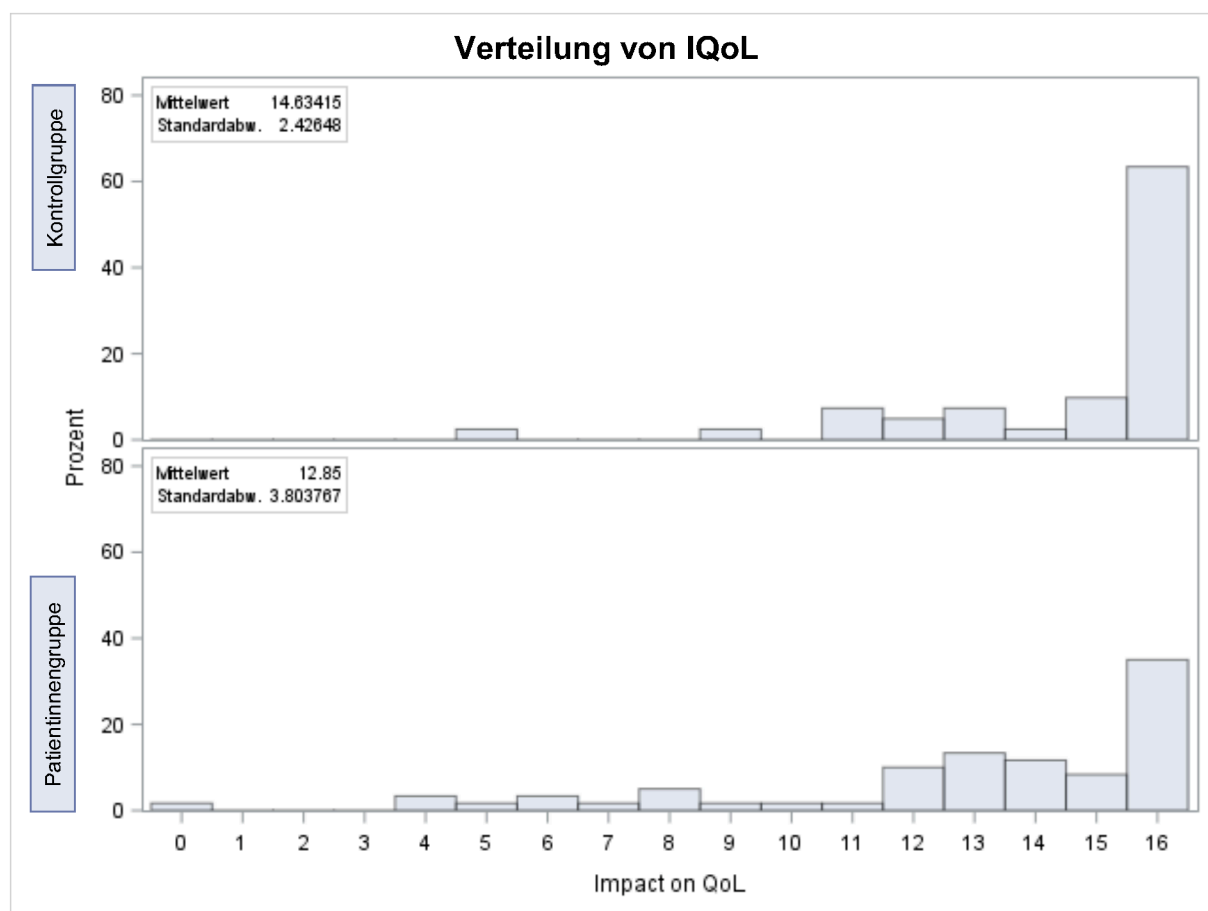


Abbildung 23: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function: Verteilungen der Subskala Impact on Quality of Life in Kontroll- und Patientinnengruppe

Lebenslauf

PERSONALIEN

Name Pauline Clara Bizer
 Geboren am 21. Oktober 1994 in Filderstadt
 Staatsangehörigkeit Deutsch

SCHULISCHER WERDEGANG

09/2001 – 07/2005 Grundschule in Bissingen an der Teck
 09/2005 – 06/2013 Ludwig-Uhland-Gymnasium in Kirchheim unter Teck
 ▪ Abitur am 17.06.2013

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10/2014 – 05/2022 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg
 ▪ Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 15.09.2016
 ▪ Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 08.10.2020
 ▪ Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 25.05.2022

09/2017 – 07/2018 Erasmus-Stipendium für Humanmedizin an der Università Federico II in Neapel, Italien

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 10/2022 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am RKH-Klinikum in Ludwigsburg

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den tollen Menschen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Karen Steindorf, meiner Doktormutter, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die herzliche Aufnahme in ihre Abteilung und die ausgezeichnete Möglichkeit, an der Cogni-FiT-Studie mitzuwirken, bedanken. Von meinen gewonnen Einblicken in die Forschungsarbeit, den Begegnungen mit Patientinnen und dem Arbeiten im Team profitiere ich als Ärztin schon heute und werde dies mit Sicherheit auch in meinem weiteren Berufsleben tun.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Martina Schmidt für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit – von der Themenfindung bis zur Fertigstellung. Ich danke ihr für ihren Erfahrungsschatz bei der Betreuung wissenschaftlicher Studien, ihre fachlichen Rückmeldungen und Anregungen, die mir stets weiterhalfen, sowie für die Geduld und Flexibilität, die sie mir entgegenbrachte.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Sabine Holzmeier, die mir bei Statistikfragen stets mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie der gesamten Abteilung Bewegung, Präventionsforschung und Krebs des Deutschen Krebsforschungszentrums für die angenehme Atmosphäre, die wertvollen Diskussionen und die inspirierenden Einblicke.

Auch meiner Zweitgutachterin/meinem Zweitgutachter möchte ich für die Auseinandersetzung mit meinem Dissertationsthema und die hierfür aufgebrauchte Zeit danken.

Ein herzliches Dankeschön für die liebevolle Unterstützung der letzten Jahre gilt meiner Familie und meinen Freunden. Carla Glass und meinem Bruder Moritz danke ich für ihren Zuspruch, ihre Ratschläge und dem Teilen ihrer Erfahrungen. Unermüdlich an meiner Seite stand zudem meine Schwester Anna, die mir regelmäßig half, meine Gedanken zu strukturieren und motiviert zu bleiben. Ihr und meinem Vater möchte ich zudem für die mehrfache Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise danken, die zur Vollendung derselben hilfreich waren.

Meinem Partner Joshua danke ich für die schönen Erlebnisse und gemeinsamen Schritte während der Zeit meiner Promotion, Verständnis und Rückhalt in herausfordernden Zeiten und für seine unterstützende und liebevolle Art.

Abschließend danke ich meinen Eltern Andrea und Peter Bizer von ganzem Herzen für ihre ansteckende Begeisterung für Bildung, dass sie mir den Zugang zu dieser ermöglichten und mein Interesse für Medizin stets bestärkten. Danke für jeden Ansporn und jede Ermutigung, den uneingeschränkten Zuspruch, die aufmerksame Begleitung und die liebevolle Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem *Thema Kognitive Begleiterscheinungen bei Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie: subjektiv wahrnehmbare und neuropsychologisch messbare kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich mit gesunden Kontrollprobandinnen* handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift