

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

und

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
der Deutschen Sporthochschule Köln  
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin  
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

# **Der Einfluss von Hochdosis-Induktions- Chemotherapie auf objektive und subjektiv- wahrgenommene kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit akuten Leukämien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Philipp Hillebrand  
aus Dormagen

promoviert am 21.12.2022



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med. Thomas Elter  
Prof. Dr. rer. medic. Dr. Sportwiss. Philipp Zimmer

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

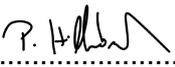
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Patiententestungen und die Erhebung der Patientenfragebögen auf der Krankenstation der Klinik I für Innere Medizin sind nach entsprechender Anleitung durch Privatdozent Dr. med. Thomas Elter und Prof. Dr. rer. medic. Dr. Sportwiss. Philipp Zimmer von mir selbst ausgeführt und ausgewertet worden. Die statistische Auswertung wurde von mir selbstständig mit SPSS durchgeführt und eigenständig interpretiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.07.2022

Unterschrift:  ..... Philipp Hillebrand

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## **Danksagung**

Mein außerordentlicher Dank geht an alle Patienten für die Teilnahme an der Studie und dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, die entsprechenden wissenschaftlichen Daten zu erheben.

Ich danke ganz besonders meinen Betreuern Philipp Zimmer und Thomas Elter, die mir zu jeder Zeit fachlich und menschlich mit Rat zur Seite gestanden und mich langfristig unterstützt haben.

## **Widmung**

Für meine Eltern in tiefster Dankbarkeit für die bedingungslose Unterstützung und Liebe.  
Danke, dass ihr mir immer ermöglicht habt, meinen eigenen Weg zu gehen.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund	11
1.2. Definitionen und Begriffsklärungen	13
1.2.1. Kognition, kognitive Funktionen und kognitive Domänen	13
1.2.2. Kognitive Einschränkungen	13
1.2.3. Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit der Behandlung von Krebserkrankungen	14
1.2.4. Kognitive Einschränkung in Zusammenhang mit Chemotherapie	14
1.2.5. Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit der Krebserkrankung	15
1.3. Stand der Forschung	17
1.3.1. Relevanz, Prävalenz und zeitliches Auftreten	17
1.3.2. Untersuchte Patientenkollektive und Entitäten	21
1.3.3. Symptomatik und beeinträchtigte kognitive Domänen	24
1.3.4. Diagnostik und Methodik der Forschung	30
1.3.5. Ätiologie, Pathogenese und weitere Einflussfaktoren	36
1.3.6. Therapiemöglichkeiten	46
1.4. Betrachtetes Patientenkollektiv	49
1.4.1. Akute myeloische Leukämie (AML)	49
1.4.2. Akute lymphatische Leukämie (ALL)	57
1.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	66
<b>2. PUBLIKATION (ERSETZT METHODEN- UND ERGEBNISTEIL)</b>	<b>67</b>
<b>3. DISKUSSION</b>	<b>76</b>
3.1. Ergebnisdiskussion	76
3.2. Methodendiskussion	79
3.3. Fazit und Ausblick	81

<b>4.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>82</b>
<b>5.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>91</b>
5.1.	Abbildungsverzeichnis	91
5.2.	Tabellenverzeichnis	91
5.3.	Verwendete Fragebögen	92
5.3.1.	Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function issues (FACT-Cog)	92
5.3.2.	Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)	95

## Abkürzungsverzeichnis

CRCI:	Cancer-related cognitive impairment
ICCTF:	International Cognition and Cancer Task Force
TMT A/B:	Trail Making Test Version A und B
HVLT-R:	Hopkins Verbal Learning Test Revised
COWAT:	Controlled Oral Word Association Test
FACT-Cog:	Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function issues
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale
CICI:	Chemotherapy-induced cognitive impairment
ZNS:	Zentrales Nervensystem
CTCI:	Cancer-treatment related-cognitive impairment
PCCI:	Post-chemotherapy cognitive impairment
ALL:	Akute lymphatische Leukämie
AML:	Akute myeloische Leukämie
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
WHO:	World Health Organisation
CHOP:	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin/Vincristin, Prednisolon
CML:	Chronisch myeloische Leukämie
CLL:	Chronisch lymphatische Leukämie
EORTC QLQ30:	European Organisation for Research an Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
FEDA:	Questionnaire for Self-percieved Deficits in Attention
TNFa:	Tumornekrosefaktor alpha
R-CHOP:	Rituximab plus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin/Vincristin, Prednisolon
MRT:	Magnetresonanztomographie
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
fMRT:	funktionelle Positronen-Emissions-Tomographie
EEG:	Elektroenzephalographie
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
IL-6:	Interleukin 6
IL-8:	Interleukin 8
IL-10:	Interleukin 10
IL-2:	Interleukin 2
Interferon a:	Interferon alpha

IL-1B:	Interleukin 1 Beta
SNP:	Single nucleotid polymorphism
APOE:	Apolipoprotein E
COMT:	Catechol-O-Methyltransferase
BDNF:	Brain-derived neural growth factor
MBSR:	Mindful-based-stress-reduction
MESNA:	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
5-FU:	5-Fluoruracil
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom
GMALL:	German Multicenter ALL Study Group
ELN:	European LeukemiaNet
APL:	Akute promyelozytäre Leukämie
FAB:	French-American-British
CR:	Complete Remission
ATRA:	All-trans Retinsäure
S-HAM:	Sequentiell High-dose AraC and Mitoxantrone
AraC:	Cytarabine
MRD:	Minimal residual disease
EGIL:	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
LBL:	Lymphoblastisches Lymphom
CD20	Cluster of differentiation 20
SZT:	Stanzelltransplantation
CNS:	Central nervous system

## Zusammenfassung

Krebsbezogene kognitive Einschränkungen, auf Englisch cancer-related cognitive impairments (CRCI), werden regelmäßig bei Patienten mit soliden Tumorerkrankungen beobachtet. Das Ziel dieser Dissertation war es, herauszufinden, ob sich bei Patienten mit hämatoonkologischen Grunderkrankungen sowohl subjektive als auch objektive kognitive Einschränkungen vor und nach der Hochdosis-Chemotherapie messen lassen können.

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten wurde nach Empfehlung der International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) gemessen: Zur Testung der objektiven kognitiven Leistungsfähigkeit wurden der Trail Making Test Version A und B (TMT A/B), der Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R) und der Controlled Oral Word Association Test (COWAT), für die Darstellung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit das Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function issues (FACT-Cog) herangezogen. Weiterführend wurde der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ausgewertet, um Angst und Depressionen als Begleitfaktoren der Diagnose Krebs zu betrachten und mögliche Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit mit einzubeziehen.

Vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie traten objektive kognitive Defizite im Vergleich zur Normstichprobe bei 8-29% der Studienpopulation (n=72) auf. Nach Erhalt der Chemotherapie zeigten 11-30% der Patienten Einschränkungen in der objektiven kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Normstichprobe. Zwischen den Testzeitpunkten trat bei den Versuchsteilnehmern, die beide Testungen abschließen konnten (n=39), keine signifikante Verschlechterung der objektiven kognitiven Fähigkeiten auf. Ein Zusammenhang zwischen den objektiv-gemessenen Testergebnissen und den subjektiv-wahrgenommenen Defiziten konnte nicht festgestellt werden. Eine signifikante Verringerung der subjektiven kognitiven Defizite zeigte sich allerdings zwischen den Testzeitpunkten. Auch das Symptom Angst wurde von den Patienten nach Abschluss des Chemotherapiezyklus im Vergleich zum Zeitpunkt nach der Diagnose als signifikant geringer beschrieben. Zusätzlich wurde eine positive Korrelation zwischen den wahrgenommenen kognitiven Defiziten und dem Faktor Angst bei beiden Testzeitpunkten gemessen.

Dementsprechend leiden ein relevanter Anteil der getesteten hämatoonkologischen Patienten vor und nach der Chemotherapie unter objektivierbaren Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Trotzdem scheint die Hochdosis-Induktions-Chemotherapie in diesem kurzen Testzeitraum keinen signifikanten Einfluss auf CRCI zu haben. Daher stehen nach Auswertung dieser Studie CRCI im Vordergrund, die bereits vor Initiation der Chemotherapie bestanden haben. Die von den Patienten wahrgenommenen subjektiven kognitiven Einschränkungen decken sich mit der allgemeinen Einschätzung der behandelnden Ärzte, die das entsprechende Patientenkollektiv regelhaft behandeln.

Dass sich Depressionen nach der Chemotherapie nicht verstärkten und Ängste sogar verringerten, scheint verwunderlich. Es lässt sich darüber spekulieren, ob die Patienten zum Ende der Induktions-Chemotherapie mit Hinblick auf eine baldige Entlassung weniger ängstlich gestimmt scheinen, als kurz nach einer möglichen traumatisierenden Diagnose einer Blutkrebserkrankung zu Beginn der Therapie. Auch die gefundene Korrelation zwischen selbstwahrgenommenen kognitiven Defiziten und bestehenden Ängsten scheint im Hinblick auf die bestehende Literatur plausibel.

In der Zusammenschau scheint es angezeigt, weitere Studien mit diesem Patientenkollektiv zu initiieren, die die Langzeitentwicklung und -entstehung von krebsbezogenen kognitiven Einschränkungen bei Leukämiepatienten beleuchten.

# 1. Einleitung

## 1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Krebserkrankungen werden weltweit in den letzten Jahrzehnten immer häufiger und zählen aktuell nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen unserer Zeit<sup>1</sup>. Laut Deutschem Krebsregister sind die häufigsten Krebsarten maligne Erkrankungen der Brustdrüsen, der Prostata, des Darms und der Lungen<sup>2</sup>.

Da den behandelnden Ärzten aufgrund intensiver Forschung und besserem Verständnis der einzelnen Erkrankungen immer effektivere Behandlungskonzepte zur Verfügung stehen, können Patienten nach einer Phase mit intensiven, teils strapaziösen Therapien häufiger als geheilt entlassen werden. Bei vielen Entitäten ohne Chancen auf komplette Heilung steigt das durchschnittliche Überleben durch die Verbesserungen der Therapien. Daher wird in Forschung und medizinischer Versorgung der Fokus neben dem reinen Überleben, auch vermehrt auf die Lebensqualität gelegt. Dazu gehört die Behandlung von durch entsprechende Therapien verursachten Symptomen und Nebenwirkungen, aber auch die Erforschung von Begleitsymptomen, die mit der Grunderkrankungen auftreten.

Eine der wichtigsten Methoden zur Therapie von Krebs und gleichzeitig eine der belastendsten ist weiterhin die antineoplastische Chemotherapie. Typische allgemeine Symptome von akut auftretenden oder längerfristig persistierenden unerwünschten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schmerzen, Haarverlust, Müdigkeit, Anämie und Polyneuropathie, um nur einige wenige zu nennen<sup>3</sup>.

Ein weiteres relevantes Begleitsymptom der Behandlung von Krebs mit Chemotherapie sind außerdem die sogenannten Chemotherapie-induzierten kognitiven Einschränkungen, in der englischen Literatur auch als chemotherapy-induced cognitive impairments (CICI) beschrieben. Kognitive Einschränkungen sind Störungen in Prozessen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Auswirkung auf die Fähigkeit des Denkens. Das zentrale Nervensystem ist ein hochkomplexes, dynamisches System, welches stark durchblutet, hoch stoffwechselaktiv und durch seine Plastizität veränderlich ist. Diese Eigenschaften machen das ZNS besonders anfällig für Nebenwirkungen einer antineoplastischen Behandlung und kognitive Einschränkungen als Zeichen einer zentralnervösen Reaktion gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von bestimmten Chemotherapeutika<sup>4</sup>.

Diese Chemotherapie-induzierten kognitiven Einschränkungen betreffen explizit nicht nur Malignome im zentralen Nervensystem selbst, sondern auch Entitäten mit Tumorbildung außerhalb des ZNS. Bei Krebserkrankungen außerhalb des ZNS sind die Nebenwirkungen von Chemotherapeutika mit Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem besonders bei Brustkrebs-Patientinnen erforscht<sup>5</sup>.

Ein Patientenkollektiv, das im Gegensatz dazu bisher kaum untersucht worden ist, sind Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen. Dies erscheint verwunderlich, da diese Patienten besonders intensive und hochdosierte Schemata mit Chemotherapeutika erhalten und damit für eine Betrachtung der genannten Zusammenhänge bestens geeignet scheinen. Ein genauerer Blick auf den aktuellen Stand der Forschung zeigt, dass Blutkrebskrankungen im Hinblick auf kognitive Defizite unter Chemotherapie bislang ebenso unterrepräsentiert untersucht sind, sodass hier erheblicher Forschungsbedarf besteht<sup>6</sup>.

Neben den Auswirkungen der antineoplastischen Chemotherapie auf die Kognition finden sich mittlerweile vermehrt Hinweise, dass andere Behandlungsverfahren und die maligne Grunderkrankung selbst mit Einschränkungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sind<sup>7</sup>.

Da die Ursachen zur Entstehung von kognitiven Einschränkungen bei Krebspatienten mit Chemotherapie bisher nicht immer durchgehend und eindeutig von den anderen Therapieverfahren, der Grunderkrankung selbst oder weiteren Faktoren abzugrenzen sind, hat sich in der Terminologie der Begriff der Krebs-bezogenen kognitiven Einschränkungen, Englisch cancer-related cognitive impairments (CRCI), als übergreifende Benennung etabliert, um begrifflich keine abschließende Wertung bezüglich der genauen Entstehung vorzunehmen und entsprechend diese auf die Chemotherapie allein zu reduzieren<sup>8</sup>.

Als weitere Faktoren werden beispielsweise Ängste und Depressionen in diesen Zusammenhängen immer wieder genannt, bei der Entstehung von krebsbezogenen-kognitiven Einschränkungen beteiligt zu sein<sup>9</sup>.

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift sollen die Auswirkungen einer chemotherapeutischen Behandlung auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen erforscht werden. Hierbei sollen sowohl Beeinträchtigungen der objektiv-messbaren kognitiven Einschränkungen und subjektiv-wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen betrachtet werden.

Das Ziel ist es zu zeigen, ob und inwiefern sich die subjektive und objektive kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten durch die Hochdosis-Chemotherapie verändert und ob eine Korrelation zwischen Chemotherapie-induzierten objektiven und subjektiven Defiziten möglich ist.

Des Weiteren soll gezeigt werden, welche Rolle die Grunderkrankung selbst einnimmt, um etwaige Krebs-bezogene kognitive Einschränkungen auch unabhängig von der eingesetzten Hochdosis-Chemotherapie zu erklären. Dazu sollen auch Ängste und Depressionen als häufige mögliche Begleiterscheinungen der Diagnose Krebs und als Ursache möglicher Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit in die Betrachtung einfließen.

## **1.2. Definitionen und Begriffsklärungen**

Im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Krebserkrankungen werden im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraumes ein vermehrtes Auftreten von kognitiven Einschränkungen beobachtet. Da die Begrifflichkeiten und Definitionen rund um das Thema kognitive Defizite im Zusammenhang mit Krebs und dessen Behandlungen in der Literatur nicht immer einheitlich sind, und um diesen eine entsprechende Erklärung zu geben, sind als Einführung in den Themenkomplex folgend gängige Schlagworte erklärt.

### **1.2.1. Kognition, kognitive Funktionen und kognitive Domänen**

Wörtlich leitet sich der Begriff Kognition von dem lateinischen cognoscere, zu Deutsch „wahrnehmen“ oder auch „erkennen“ ab<sup>10</sup>.

Der Psychrembel als klinisches Standard-Wörterbuch definiert die Kognition als „Sammelbezeichnung für alle mit dem Erkennen zusammenhängenden Prozesse, z. B. Wahrnehmung, Gedächtnis, Intelligenz, Lernen, Sprache. Im weiteren Sinn beschreibt Kognition alle Prozesse [und Funktionen] der Informationsverarbeitung einschließlich Emotion und Motivation. Der Kognitionspsychologie folgend ist menschliches Verhalten maßgeblich von Kognition beeinflusst und keine direkte Reaktion auf Umweltreize“<sup>11</sup>. Die Prozesse und Funktionen der Kognition sind in ihrer Funktionalität anatomisch im zentralen Nervensystem, dem Gehirn, angesiedelt und lassen sich in verschiedene kognitive Domänen einteilen. Lezak und Kollegen definierten in ihrem Werk „Neuropsychological Assessment“ von 2004 acht Domänen der Kognition in englischer Sprache: „Executive function, memory, verbal function & language skills, construction, concept forming & reasoning, perception, orientation and attention“<sup>12</sup>. Insgesamt ist die Definition von kognitiven Domänen in der Literatur allerdings nicht immer einheitlich, sodass Wissenschaftler immer wieder unterschiedliche Begriffe für ähnliche Domänen benutzen oder auch kognitive Funktionen anderen Domänen zuordnen.

### **1.2.2. Kognitive Einschränkungen**

Kognitive Einschränkungen sind Beeinträchtigungen in der Funktion einer oder mehrerer Domänen der Kognition. Hierzu gehören Einschränkungen der exekutiven Funktion, Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Problemlösung, Erinnerung, Orientierung und Planung<sup>13</sup>.

Diese Einschränkungen der Kognition können vorübergehend oder bleibend als Haupt- oder Begleitsymptom im Rahmen von hirnrorganischen Störungen bei internistischen, neurologischen und psychiatrischen Grunderkrankungen, aber auch im Zusammenhang mit

intensivierten Krankenhausaufenthalten und traumatischen Belastungen oder anderen Faktoren auftreten. Die bekanntesten Ursachen für Erkrankungen, die kognitive Defizite auslösen können, sind unter anderem Formen der Demenz, die Schizophrenie, die Multiple Sklerose, der Apoplex, das Delir, die posttraumatische Belastungsstörung und verschiedene Formen von Psychosen.

### **1.2.3. Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit der Behandlung von Krebserkrankungen**

Neben den genannten Ursachen im Rahmen anderer Erkrankungen ist auch die Behandlung von Krebserkrankungen als Ursache für die Entstehung von kognitiven Einschränkungen in den vergangenen Jahrzehnten mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Hierzu zählen Operationen, Bestrahlung, hormonelle Therapien oder die Einnahme sowie intravenöse Gabe bestimmter weiterer Pharmakologika, zum Beispiel der antineoplastischen Chemotherapie. Besonders die Chemotherapie, als eine der intensivsten und nebenwirkungsreichsten Behandlungen, steht im Verdacht, kognitive Defizite zu verursachen. Im Englischen wurde für die Beschreibung von kognitiven Defiziten im Zusammenhang mit der Krebstherapie der Begriff „cancer treatment-related cognitive impairment“ (CTCI)<sup>14</sup> verwendet.

### **1.2.4. Kognitive Einschränkung in Zusammenhang mit Chemotherapie**

Für kognitive Einschränkungen, die nur im Zusammenhang mit der Chemotherapie zur Behandlung von malignen Krebs-Erkrankungen auftreten können, haben sich in der Literatur mehrere Begriffe gebildet. Die eingängigsten umgangssprachlichen Schlagwörter dafür sind im Englischen „chemobrain“ sowie „chemofog“, welche inhaltlich die Symptome der Betroffenen aufgreifen und diese begrifflich auch kausal mit der Chemotherapie in Beziehung setzen. Als komplexere Fachtermini in Bezug auf kognitive Defizite im Zusammenhang mit Chemotherapie wurden Begriffe, wie „chemotherapy-induced cognitive impairments (CICI)“ oder „chemotherapy-related cognitive impairments (CRCI)“, oder auch „post-chemotherapy cognitive impairments (PCCI)“ geprägt.

In dieser Arbeit wird für kognitive Einschränkungen im Zusammenhang mit Chemotherapie neben der deutschen Begrifflichkeit „kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit Chemotherapie“ die Abkürzung CICI für „chemotherapy-induced cognitive impairment“ verwendet, wenn es explizit um durch die Chemotherapie hervorgerufene kognitive

Einschränkungen geht. Als Englisch-Deutsche Mischbezeichnung wird außerdem der Begriff „CRCI (cancer-related cognitive impairment) im Zusammenhang mit Chemotherapie“ als Synonym für CICI verwendet.

Eine Übersicht zur weiteren Erklärung von kognitiven Fähigkeiten, die von der Chemotherapie beeinflusst werden können, liefern Argyriou und Kollegen in ihrer Arbeit<sup>4</sup>.

<b>Cognitive Function</b>	<b>Description</b>
Working memory	The ability to actively monitor, temporarily store, and manipulative information or behaviors
Episodic memory	The memory of autobiographical events that can be explicitly stated
Remote memory	The ability to recall events that happened years ago
Verbal memory	The ability to retain linguistic information for a designated time period and typically presented orally
Visual memory	The ability to create an eidetic image of past visual experiences
Executive function	Cognitive abilities that control and regulate other abilities and behaviors
Processing speed	The ability to automatically and fluently perform relatively easy or overlearning cognitive tasks
Visual-spatial ability	The ability to generate, retain, retrieve, and transform well-structured visual images
Attention	The ability to selectively concentrate on one aspect of the environment, while ignoring other things
Concentration	The ability to concentrate mental powers on an object
Reaction time	The ability to react and/or make decisions quickly in response to simple stimuli
Motor speed	The ability to perform body motor movements (movement of limbs) with precision, coordination, or strength

*Tabelle 1: Cognitive skills affected by chemotherapy<sup>4</sup>*

### **1.2.5. Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit der Krebserkrankung**

Wie in der Einführung schon dargelegt, sind kognitive Einschränkungen im Rahmen von Krebserkrankungen laut den aktuellen Studiendaten nicht klar oder gar allein durch die Therapie mit Chemotherapeutika oder anderen Therapieverfahren zu erklären. Sie können auch mit der Entstehung des Krebses zusammenhängen und werden daher mittlerweile eher als Multisystem-Komplex mit verschiedenen Ursache-Wirkungs-Beziehungen gesehen, bei der aktuell weiterhin erheblicher Forschungsbedarf besteht.

Dementsprechend kann bei Bedarf begrifflich je nach Schwerpunkt zwischen Chemotherapie-induzierten kognitiven Einschränkungen (chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI)) mit der Chemotherapie als primäre Ursache und Krebs-bezogenen kognitiven Einschränkungen (cancer-related cognitive impairment (CRCI)) mit der Grunderkrankung als primäre Ursache für die Entstehung von kognitiven Defiziten unterschieden werden.

Da die Ursachen zur Entstehung von kognitiven Einschränkungen bei Krebspatienten mit Behandlung durch Chemotherapie laut aktueller Studienlage bisher nicht eindeutig abzugrenzen sind, hat sich in der Terminologie der Begriff der cancer-related cognitive

impairments (CRCI) auch als übergreifende Benennung der kognitiven Einschränkungen durch die Grunderkrankung Krebs, die Chemotherapie und weitere Einflussfaktoren etabliert. Diese Wortwahl legt sich demnach eher auf keine abschließende Wertung bezüglich der genauen Entstehung der kognitiven Defizite fest und verzichtet darauf, diese auf die Chemotherapie allein zu reduzieren. Horowitz et al. beschreiben die Terminologie CRCI in ihrem Paper aus 2019 als „Theorie-neutral“<sup>15</sup>.

Hurria et al befürworten in ihrer Arbeit „renaming chemobrain“ aus 2007 außerdem die Begrifflichkeit „cancer and cancer-treatment related cognitive change“, nachdem gezeigt werden konnte, dass nicht allein die Chemotherapie für das Auftreten von kognitiven Defiziten verantwortlich sein kann<sup>8</sup>. Der Begriff „cancer and cancer-treatment related cognitive change“, der noch einmal eine umfassendere und differenziertere Zusammenfassung der Terminologie bietet, konnte sich so als Schlagwort allerdings nicht durchgreifend durchsetzen.

Im Verlauf dieser Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit der Wortlaut „Krebs-bezogene kognitive Einschränkungen“ beziehungsweise „cancer-related cognitive impairments (CRCI)“ als zusammenfassender Überbegriff verwendet. Sollte sich das CRCI explizit nur auf die Entstehung durch den Krebs selbst beziehen, so wird dieses zusätzlich erwähnt.

Zur visuellen Übersicht der genannten Begrifflichkeiten hilft die nachfolgende Abbildung:

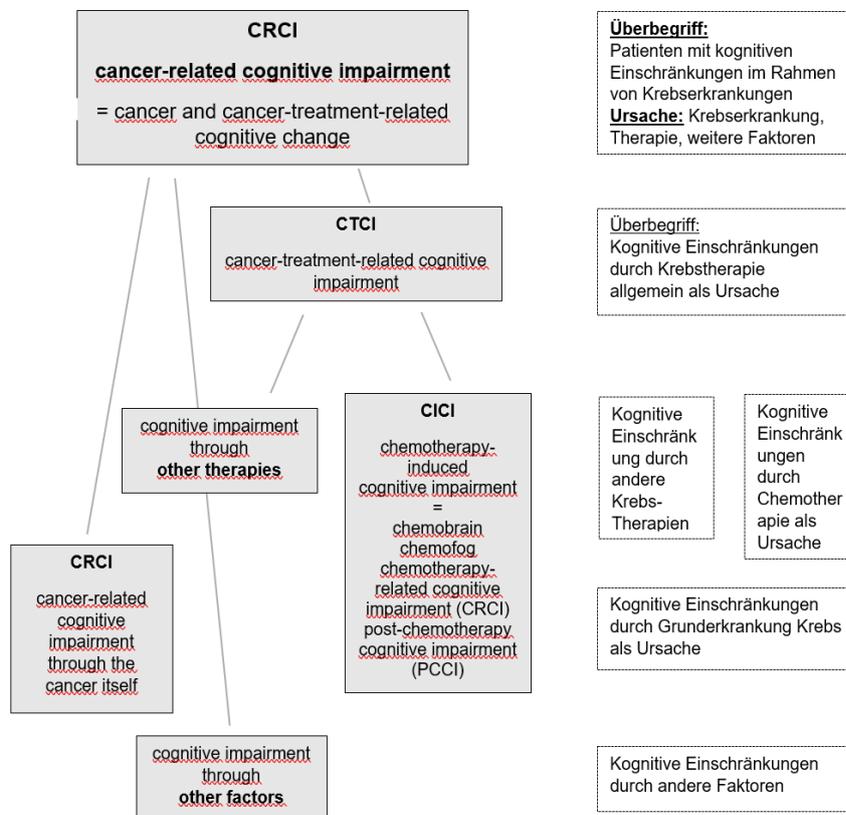


Abbildung 1: Begrifflichkeiten zu Krebs-bezogenen kognitiven Defiziten

### **1.3. Stand der Forschung**

Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits einleitend erläutert, sind in den letzten zwei Jahrzehnten verschiedene Begrifflichkeiten und Definitionen rund um das Themenfeld kognitive Einschränkungen bei Krebserkrankungen entstanden und es hat sich der Begriff „Krebsbezogene kognitive Defizite/cancer-related cognitive impairments (CRCI)“ als Überbegriff etabliert. In den folgenden Abschnitten wird der Stand der Forschung zu diesem komplexen Themenfeld beschrieben, um eine Grundlage zu erstellen, auf der eine systematische Betrachtung der Patientengruppe mit akuten Leukämien im Zusammenhang mit CRCI möglich ist. Über diese Patientenpopulation wird in den entsprechenden Abschnitten zusätzlich berichtet, um den Zusammenhang direkt herzustellen.

CRCI im Allgemeinen ist aufgrund vieler veränderbarer Variablen und noch ungeklärten Zusammenhängen ein Multi-System-Komplex mit teilweise unübersichtlichen Ursache-Wirkungs-Beziehungen in vielen verschiedenen Ausprägungen. Als Hauptvariablen sind unter anderem das zeitliche Auftreten, der zeitliche Verlauf, der Symptomverlauf, die Abstufung der Symptomatik selbst, die betroffenen Domänen der Kognition, die Ursache und der Pathomechanismus, die diagnostischen Tools, die angewendete Methodik und die untersuchten Patientenkollektive zu nennen.

#### **1.3.1. Relevanz, Prävalenz und zeitliches Auftreten**

Die verbesserten Ansätze der Krebstherapie durch Chemotherapie, Radiatio und zielgerichteter Therapie mit Biologicals haben zu einer erhöhten Überlebensrate bei Patienten mit Krebserkrankungen geführt. Daher rücken langfristige gesundheitliche Belange außerhalb der akuten Diagnosestellung und der Therapie, mit dem Ziel des reinen Überlebens, mehr in den Fokus der Wissenschaft<sup>16</sup>. Der Einsatz dieser Therapien, vor allem der Chemotherapie, führt allerdings regelhaft zu starken Nebenwirkungen, auch auf kognitiver Ebene und ist damit als relevant zu bewerten<sup>3</sup>. Im folgenden Abschnitt wird die Relevanz von CRCI unterstrichen, Schwankungen in der Prävalenz näher erläutert und das zeitliche Auftreten weitergehend charakterisiert.

Kognitive Defizite bei Krebspatienten haben eine hohe Relevanz: Janelsins et al. beschreiben in ihrem Review von 2014 das Auftreten von kognitiven Problemen als eines der häufigsten Symptome während der Chemotherapiebehandlung von Krebserkrankungen<sup>17</sup>. Kognitive Einschränkungen bei Patienten mit Krebs sind ein Phänomen, welches bei Patienten während und nach überstandener Krebserkrankung, sowie vor, während und nach Beginn der Therapie

auftreten kann<sup>14,18</sup>. CRCI wurde in diesem Zusammenhang erstmals bereits 1980 durch Silberfarb beschrieben<sup>19</sup> und ist seit den 1990er Jahren regelhaft in der Literatur zu finden<sup>20</sup>. Es ist dahingehend relevant, dass es die Lebensqualität durch Einschränkungen in Alltags-Performance der betroffenen Menschen erheblich verringert<sup>21,22</sup>. Lauer et al. bewerteten unter anderem die eingeschränkte Fähigkeit von Brustkrebspatientinnen, sich einen Monat nach der Chemotherapie ausreichend konzentrieren zu können, als signifikanten Stressor<sup>23</sup>. Boykoff und Kollegen definieren kognitive Einschränkungen für Überlebende von Brustkrebskrankungen als die problematischste Nebenwirkung der Behandlung<sup>24</sup>. In ihrer Studie von 2002 berichten Fried et al., dass 80% der befragten Patienten auf eine Therapie verzichtet hätten, wenn sie vorher gewusst hätten, dass es ihre kognitiven Fähigkeiten derart einschränken würde<sup>25</sup>. Solche Aussagen unterstreichen den relevanten Einfluss auf das klinische Management durch mögliche Einschränkungen der Therapie-Compliance der Patienten. Hodgson et al beschreiben in ihrer Meta-Analyse von 2012 unter anderem deutliche Einschränkungen bei der Zubereitung von Mahlzeiten, Überwachung von privatem Zahlungsverkehr, und Vorbereitung und Planung von außerhäuslichen Aktivitäten<sup>26</sup>. Betroffene Patienten äußern ebenfalls Einschränkungen beim Autofahren oder Lesen, welche die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Diese Einschränkungen haben entsprechende soziale Auswirkungen – so führt der Rückzug von den Mitmenschen zur Verbergung von kognitiven Einschränkungen zur verstärkten sozialen Isolation<sup>27</sup>. Die Ausübung von berufsbezogenen Tätigkeiten sind häufig so stark limitiert, dass es zur dauerhaften Arbeitsunfähigkeit kommen kann<sup>26</sup>. Wefel et al. heben diese Einschränkungen in ihrer Arbeit von 2012 zusammenfassend als „Minderung der funktionellen Unabhängigkeit“ hervor<sup>28</sup>. Dadurch, dass die Zahl der Krebsüberlebenden im Jahr 2020 auf über 70 Millionen geschätzt wurde<sup>29</sup>, ist auch die Anzahl an Patienten, die unter diesen Erscheinungen leiden, als relevant zu bezeichnen.

Trotz der beschriebenen Relevanz ist das Auftreten von CRCI im Gesamten sehr uneinheitlich und reicht in seiner Ausprägung und seinem Verlauf von subtil bis dramatisch, zeitlich-begrenzt bis dauerhaft, akut bis langzeit-wirkend und stabil bis fortschreitend oder sogar abnehmend<sup>21,30,31</sup>. Die Relevanz wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass dieses Phänomen laut einigen Autoren in der Diagnosestellung eher unterrepräsentiert ist, da eine standardmäßige und systematische Erfassung im klinischen Alltag eher fehlt<sup>4</sup> und häufig keine prätherapeutische Evaluation der kognitiven Funktion durchgeführt wird, um eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Therapieverlauf zu detektieren<sup>17</sup>.

Bezogen auf die Relevanz von CRCI bei hämatoonkologischen Erkrankungen bei Erwachsenen weisen die wenigen Literaturquellen daraufhin, dass die Kognition ein entscheidender Vorhersageparameter für das weitere Überleben ist<sup>32</sup> und dass das weitere

Verständnis von Faktoren, die zu CRCI beitragen, für diese Patientenpopulation unerlässlich sind<sup>33</sup>. Dubruille et al. fanden heraus, dass Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen und kognitiven Defiziten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 63% haben, verglichen mit 83% bei Patienten ohne kognitive Einschränkungen<sup>32</sup>.

Zusätzlich führen einige Autoren den Umstand einer alternden Bevölkerung als prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Krebs und auch kognitive Einschränkungen an. Durch das weiter steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung und den damit verbundenen Anstieg der Krebs-Inzidenzen, werden auch CRCI in der Behandlung von hämatoonkologischen Erkrankungen weiter an Relevanz zunehmen<sup>34</sup>.

Die Prävalenz von Krebs- und Chemotherapie bezogenen kognitiven Einschränkungen ist vor allem aufgrund der bereits genannten variierenden Definitionen von CRCI, uneinheitlicher Methodik und unterschiedlicher Zeitpunkte des Auftretens im Allgemeinen schwierig zu beurteilen und nicht immer eindeutig. In der Literatur finden sich daher Angaben zwischen 6 und 85 % der Patienten mit Krebserkrankungen<sup>18,26,35</sup>. Die Unterschiede in der Prävalenz sind außerdem abhängig von der getesteten Patientenpopulation, der vorangegangenen Therapie oder anderen Einflüssen. Diese Unterschiede lassen sich auf Patientenebene möglicherweise durch Faktoren, wie Alter, Ausbildungs-Level und IQ erklären<sup>36,37</sup>. Auf methodischer Ebene zeigt sich die Auswirkungen am ehesten durch den Vergleich von Querschnitts- und Längsschnitt-Studien, sowie durch die Verwendung verschiedener Methoden (neuropsychologische Verfahren, Selbst-Report, Kurztest wie Mini-Mental-Status)<sup>38</sup>. Außerdem unterscheidet sich die Prävalenz in den verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten dadurch, dass verschiedene Grenzwerte und Definitionen für die Festlegung von kognitiven Einschränkungen gewählt werden<sup>39</sup>.

Ein aktuelles systematisches Review mit Meta-Analyse aus 52 Studien mit Brustkrebspatientinnen, welches hauptsächlich die Prävalenz von CICI hinsichtlich der verwendeten Testungen untersucht hat, kommt zu der Erkenntnis, dass übergreifend 1 von 3 Patientinnen an signifikanten kognitiven Einschränkungen nach Chemotherapie leidet. Laut dieser Analyse liegt die Prävalenz von durch Selbst-Report abgefragtem CICI bei 44%, von durch Kurztests abgefragtem CICI bei 16% und bei durch objektive neuropsychologische Tests abgefragtem CICI zwischen 21-34%. Die Abweichung in den objektiven neuropsychologischen Test erklärt sich durch die Subgruppen-Analyse („pooled prevalence“) verschiedener Testzeitpunkte<sup>40</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Tannock und Kollegen, die die Prävalenz von mit Chemotherapie behandelten Patienten mit 20-30% angeben<sup>41</sup> und damit die Aussage von Hodgson et al unterstreichen, dass nicht jeder Patient nach einer Krebsbehandlung kognitive Defizite angibt<sup>26</sup>.

Janelins et al. charakterisieren das Auftreten von CRCI in ihrem Review von 2011 insgesamt als hoch-prävalent und werden damit seither von vielen weiteren Autoren als Referenz genommen. Diese Veröffentlichung zeigt außerdem auf, dass sich die beobachteten kognitiven Defizite zu unterschiedlichen Zeitpunkten finden lassen und daher auch die Gesamt-Prävalenz beeinflussen. Demnach finden sich CRCI bei 30% der Patienten mit verschiedenen Krebsarten bereits vor Beginn der Chemotherapie, bis zu 75% der Patienten gaben während der Therapie Symptome von CRCI an und 35% zeigten auch Jahre nach Abschluss der Therapie noch Anzeichen von kognitiven Einschränkungen<sup>21</sup>.

Die Prävalenz von CRCI bei Erwachsenen mit hämatoonkologischen Erkrankungen ist aufgrund der Dominanz von Studien zu akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Kinderalter und zu geringer Anzahl an Studien mit Erwachsenen in dieser Patientengruppe wenig untersucht<sup>33</sup>. Es finden sich allerdings vereinzelte Angaben in der Literatur von 30%igem Auftreten kognitiver Defizite vor Therapie bei erwachsenen Leukämie-Patienten<sup>14</sup>.

Das zeitliche Auftreten von CRCI ist, wie anhand der Prävalenz bereits veranschaulicht, nicht immer eindeutig. Die meisten Untersuchungen konzentrieren sich bei der zeitlichen Verteilung von CRCI auf kurzfristige kognitive Defizite im Rahmen der direkten Therapieanwendung; es wurden aber auch vermehrt Defizite dokumentiert, die bis 5 Jahre nach der Therapie anhielten<sup>42</sup>. Besonders die subjektiv-wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen von Brustkrebspatientinnen scheinen aber mit der Zeit zu verschwinden und sind damit nicht dauerhaft<sup>39</sup>. Diese Symptomatiken können laut einigen Autoren, wie Koppelman et. al. allerdings bis zu 20 Jahre nach der Therapie nachgewiesen werden<sup>43</sup> und sogar zeitlich deutlich versetzt („late onset“) zur Durchführung der entsprechenden Therapie auftreten<sup>44</sup>.

CRCI wird in der Literatur generell als ein sehr fluktuierendes Phänomen beschrieben, bei der eine teilweise oder gänzliche Rückbildung der Symptome über die Zeit möglich ist<sup>45</sup>. Collins und Kollegen beschreiben in ihrer Studie mit Brustkrebspatientinnen eine signifikante Abnahme der kognitiven Funktionen kurz nach der Chemotherapie, mit einer Erholungsphase von einem Jahr mit teilweiser Genesung<sup>46</sup>.

Viele Studien und auch Meta-Analysen zeigen, dass es häufig eine zeitliche Assoziation von CRCI und Chemotherapie gibt<sup>26,44,47-49</sup>, dass aber einige Patienten in Baseline-Testungen bereits vor der Einleitung der Therapie unter kognitiven Defiziten litten<sup>7,50-52</sup>. Dies stellt unter anderem die Krebserkrankung selbst als Auslöser von CRCI in den Fokus, wirft aber auch Fragen bezüglich weiterer Co-Faktoren auf, die im Zusammenhang mit CRCI betrachtet werden müssen. Mittlerweile ist prätherapeutisches CRCI bei mehreren Entitäten nachgewiesen worden. Dazu gehören Brust- und Hoden-, Kolorektaler und Pankreas-Krebs, sowie akuter myelischer Leukämie (AML) und Myelodysplastischem Syndrom (MDS)<sup>53</sup>.

Bei hämatologischen Erkrankungen ist das zeitliche Auftreten vergleichbar mit anderen Patientenpopulationen. So werden kognitive Einschränkungen vor Therapie bei Patienten mit AML und MDS<sup>50</sup>, während und nach Chemotherapie unter anderem bei verschiedenen Arten von Lymphomen<sup>54-56</sup> beschrieben.

### **1.3.2. Untersuchte Patientenkollektive und Entitäten**

In diesem Kapitel soll kurz auf die bereits untersuchten Patientenkollektive eingegangen werden, um einen weiteren näheren Einblick zu liefern, bei welchen Erkrankungen bereits Daten zum Auftreten von CRCI vorliegen. Hierbei wird auf Untersuchungen zu Kindern und Erwachsenen, sowie Entitäten des ZNS und außerhalb des ZNS zurückgegriffen.

Kognitive Einschränkungen im Zusammenhang mit Krebs treten regelhaft bei Erwachsenen auf und auch bei Kindern sind diese seit längerem bekannt<sup>57</sup>. Bei beiden Patientengruppen können diese Einschränkungen bei Malignomen des ZNS und bei Nicht-ZNS-Tumoren entstehen.

Krebserkrankungen im Kindesalter sind selten, zählen aber zu den führenden Todesursachen bei Kindern unter 15 Jahren - verbesserte Therapieoptionen haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlich besseren Überlebensrate geführt<sup>58</sup>.

Ein Drittel der Krebserkrankungen im Kindesalter sind Leukämien, ein Viertel machen Tumore des ZNS aus, die regelhaft mit chirurgischer Operation, Bestrahlung und Chemotherapie behandelt werden<sup>59</sup>. Dementsprechend wurden Untersuchungen bei Kindern zu CRCI initial mit Gehirn-Tumor-Patienten mit oder ohne Radiatio durchgeführt<sup>60</sup>. Auch bei jungen Patienten mit ALL wurde in der Vergangenheit regelhaft aufgrund bestehender Metastasen oder zur Prophylaxe eine craniale Radiatio durchgeführt, sodass auch diese Patientengruppe dementsprechend zu Untersuchungen herangezogen wurde<sup>61</sup>. Bei beiden Entitäten-Gruppen konnten kognitive Einschränkungen im Verlauf beobachtet werden: Ungefähr 50% der Kinder mit Gehirntumoren entwickeln fortschreitende kognitive Einschränkungen nach Radiatio<sup>62</sup>. Auch Patienten, die bei Medulloblastomen mit Kombination aus Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, zeigten diese Defizite<sup>63</sup>.

Kanellopoulos et al zeigten an Überlebenden von kindlicher ALL, die nur mit Chemotherapie behandelt worden waren, dass sich auch bei diesen Patienten kognitive Defizite nachweisen lassen konnten<sup>64</sup>. Die intensivste Chemotherapie hatte in der Vergangenheit die craniale Radiotherapie als Therapiemethode der Wahl abgelöst<sup>65</sup>. Bezüglich der systemischen und intrathekalen Gabe von Methotrexat und Dexamethason bei Kindern konnte sogar eine

Korrelation zwischen Höhe der Dosis und Verschlechterung der kognitiven Defizite gezeigt werden<sup>61</sup>.

Das Vorhandensein von CRCI bei kindlichen und erwachsenen Patienten mit Entitäten des ZNS vor der durchgeführten Therapie folgt der Logik, dass Läsionen durch den Krebs selbst in bestimmten Arealen des Gehirns zu Beeinträchtigung der Kognition führen können<sup>29</sup>. Die Ausprägung der Läsion beeinflusst dementsprechend die Art und Intensität der Beeinträchtigung der Kognition. Dementsprechend sind Patienten mit hochgradigen Gehirntumoren nach WHO-Einteilung stärker gefährdet CRCI zu entwickeln als Patienten mit Ausprägungen niedriger Grade<sup>66</sup>. Zu den Erkrankungen des ZNS, die vor allem im Zusammenhang mit CRCI erforscht wurden, gehören bei Erwachsenen primäre Hirntumore, wie Gliome verschiedener Grade oder das Glioblastom, aber auch sekundäre Metastasen anderer Krebsarten.

Explizit findet sich CRCI bei Erwachsenen auch bei Tumoren außerhalb des ZNS. Die meisten Studien zu CRCI wurden mit Brustkrebs-Patientinnen durchgeführt<sup>30,67</sup>. In den letzten Jahren sind auch vermehrt Patienten mit kolorektalen Karzinomen auf CRCI untersucht worden. Patienten mit kolorektalen Malignomen haben eine ähnliche Überlebensrate wie Patientinnen mit Brustkrebs, und werden ebenfalls häufig mit Chemotherapie behandelt. Auch aufgrund des häufigen Auftretens von Darmkrebs eignen sich diese Patienten für eine systematische Betrachtung. In Ihrer Meta-Analyse von 2021 kommen Hwang und Kollegen zu der Erkenntnis, dass Patienten mit kolorektalen Karzinomen eher nicht von kognitiven Einschränkungen beeinträchtigt werden, sondern sich sogar vernachlässigbare Verbesserungen der Kognition nach der Chemotherapie nachweisen lassen<sup>68</sup>.

Eine kleine aber hoch aktuelle Studie mit Patienten, die an kolorektalem Krebs leiden und Chemotherapie erhalten hatten, zeigte keine kognitiven Defizite im Vergleich mit Kontrollgruppen 6-12 Jahre nach der Therapie und bestätigt damit die von Hwang gezeigte Tendenz<sup>69</sup>.

Es gibt außerdem eine überschaubare Anzahl an Studien zu CRCI bei Ovarial-Karzinomen<sup>70</sup>, Hoden-<sup>71</sup>, Prostata-Krebs<sup>72</sup> in denen teilweise eine Assoziation von CRCI im Zusammenhang mit der Erkrankung und/oder Therapie gezeigt werden konnte. Aufgrund kleiner Studien und geringer Menge vorhandener Daten kommen die Autoren allerdings häufig zu widersprüchlichen Erkenntnissen. Beispielsweise konnten kognitive Defizite bei Patienten mit Hodenkrebs vorrangig nur in subjektiven kognitiven Testungen nachgewiesen werden, ohne Nachweis in objektiven neuropsychologischen Testungen<sup>71</sup>. Auf die genauere Ausprägung

dieser Widersprüche und die Ursache widersprüchlicher Ergebnisse von unterschiedlichen Studien und Metaanalysen wird im weiteren Verlauf näher eingegangen.

Wie bei kindlichen Tumoren und der Therapie mit Methotrexat bereits beispielhaft erwähnt worden ist, gibt es auch bei Erwachsenen Hinweise auf eine Dosis-Wirkung-Beziehung (dose-response-relation) von applizierter Chemotherapie und Abnahme der kognitiven Fähigkeiten. Van Dam et al. führten in ihrer Studie von 1998 mit Brustkrebspatientinnen an, dass Patientinnen mit Hochdosis-Chemotherapie einem 3,5-fachen Risiko ausgesetzt sind, kognitive Einschränkungen zu entwickeln<sup>20</sup>. Da besonders Patienten mit hämatoonkologischen Krankheitsbildern von einer intensiven Behandlung mit Chemotherapeutika betroffen sind, ist es verwunderlich, dass es zu diesem Patientenkontinuum nur wenige Arbeiten gibt, und diese Gruppe in der wissenschaftlichen Forschung bisher unterrepräsentiert ist.

Die meisten Arbeiten zu akuten Leukämien finden sich zu der bereits angesprochenen ALL im Kindesalter. In ihrem ausführlichen systematischen Review von 2015 berichten Cheung und Krull von einer erhöhten Rate an CRCI bei jungen Patienten mit cranialer Radiatio. Verglichen mit der Radiatio zeigten Patienten, die nur Chemotherapie erhalten hatten, geringere kognitive Auffälligkeiten. Dennoch schnitten sie in den entsprechenden Tests schlechter ab als gesunde Kontrollgruppen<sup>73</sup>.

Wenige Arbeiten finden sich zu CRCI bei Erwachsenen mit hämatoonkologischen Erkrankungen: Pamuk et al. untersuchten in ihrer Studie 140 Patienten mit gemischten hämatoonkologischen Krankheitsbildern. Diese zeigten im Vergleich mit Normstichproben eine verschlechterte subjektive kognitive Leistungsfähigkeit<sup>74</sup>. In einer kleinen longitudinalen Studie von Meyers et. al untersuchten die Autoren insgesamt 54 AML und MDS-Patienten. Vor der Chemotherapie zeigten die Teilnehmer kognitive Defizite im Vergleich zu Normstichproben. Ein Monat nach der Chemotherapie (mit Daunorubicin und Cyclophosphamid oder Topotecan mit oder ohne Thalidomid) ließen sich bei vielen der Patienten ebenfalls kognitive Einschränkungen eruieren. Signifikante Verschlechterungen konnten allerdings nur in einzelnen Domänen nachgewiesen werden<sup>50</sup>. In einer weiteren kleinen Studie untersuchten Alibhai et al. 20 AML-Patienten mit Induktions-Chemotherapie (Daunorubicin und Cytarabin) mit Testzeitpunkten vor und nach der Behandlung. Hierbei zeigten sich keine Hinweise auf CRCI, da die Probanden zu den Testzeitpunkten gleichwertig zu Gesunden abschnitten<sup>75</sup>.

Joly et al führten eine der ersten Studien zu CRCI bei hämatoonkologischen Erkrankungen mit Hodgkin Lymphom-Patienten durch. Im Vergleich zu Normstichproben gaben die Teilnehmer eine signifikant verringerte kognitive Performance an. In einer weiteren Studie mit an Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom erkrankten Menschen, die mit dem Chemotherapie-Protokoll CHOP behandelt worden waren, konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die

Patienten nach der Therapie Defizite in mehreren Domänen zeigten, die Ergebnisse aber keine statistische Signifikanz erreichten<sup>76</sup>.

Bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom untersuchten Zimmer und Kollegen die kognitive Performance ein bis drei Monate nach Intervention mit CHOP und Rituximab oder Bendamustin und Rituximab. Hier konnten die Autoren zeigen, dass sich bei den Probanden verstärkt subjektive kognitive Probleme verglichen mit gesunden Kontrollgruppen finden konnten<sup>55</sup>.

Janelins und Kollegen verglichen in ihrer aktuellen Arbeit aus 2022 Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit alters- und geschlechts-adaptierten Kontrollgruppen vor und nach der Chemotherapiebehandlung inklusive sechsmonatigem Follow-up. Die Krebspatienten schnitten in objektiven neuropsychologischen Testungen deutlich schlechter ab und berichteten ebenfalls signifikant von selbst-wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen. Die Testergebnisse verschlechterten sich über den Zeitpunkt von vor der Behandlung mit Chemotherapie über den Zeitpunkt nach der Behandlung bis zum Follow-up sechs Monate nach Beendigung der Therapie<sup>56</sup>.

Des Weiteren gibt es auch einige einzelne Veröffentlichungen zu CRCI bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML)<sup>77</sup> und chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)<sup>74</sup> mit allerdings geringer Aussagekraft. Eine gute Übersicht über die Gesamtheit der Arbeiten zu hämatologischen Erkrankungen bieten die Veröffentlichung von Williams und Kollegen sowie Allegra und Kollegen. Die genannten Wissenschaftler kommen auf der einen Seite zu der Übereinkunft, dass eine Teilgruppe, der mit Chemotherapie-behandelten Patienten mit hämatologischen Erkrankungen kognitive Einschränkungen erleben. Auf der anderen Seite bemerken sie allerdings ebenfalls, dass die bisherige Forschung zu CRCI in der Hämatologie limitiert ist und erheblicher Forschungsbedarf besteht<sup>33,34</sup>.

### **1.3.3. Symptomatik und beeinträchtigte kognitive Domänen**

In diesem Abschnitt wird die Symptomatik und das klinische Auftreten von CRCI in seinen verschiedenen Ausprägungen beschrieben. Außerdem werden die betroffenen kognitiven Domänen beleuchtet, die mit dem Auftreten der entsprechenden Symptomatik in Verbindung gebracht werden. Besonders bezüglich der kognitiven Defizite nach der Behandlung mit Chemotherapie hat die Wissenschaft bisher unterschiedliche und in der Zusammenschau auch widersprüchliche Ergebnisse erhalten. Diese Ergebnisse sollen in diesem Abschnitt vorgestellt werden. Die vermeintlichen Gründe zu abweichenden Ergebnissen aufgrund von Unterschieden in der Methodik, sollen erst im Kapitel zur Diagnostik und Methodik eingehender thematisiert werden.

Die Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen während der Behandlung von Krebserkrankungen rückte vorrangig in den Fokus der Wissenschaft, nachdem vermehrt Brustkrebspatientinnen davon berichteten, dass sie subjektive Probleme mit dem Fassen klarer Gedanken, dem Gedächtnis, der Konzentration, dem Lernen und dem Lesen hatten<sup>78</sup> und sich damit besonders im Alltag in Situationen beeinträchtigt fühlten, wo Fähigkeiten wie Multitasking und Entscheidungsfindung gefragt waren<sup>79</sup>. In den letzten Jahrzehnten sind daraufhin immer mehr Untersuchungen zu Krebs und kognitiven Defiziten durchgeführt worden, in denen Patienten nach Chemotherapie im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen auch in objektiven Testungen der kognitiven Funktionen signifikante Defizite zeigten<sup>47,54</sup>.

Die Auswirkungen der krebsbezogenen kognitiven Defizite beziehen sich vor allem auf eine Minderung der Lebensqualität der betroffenen Menschen durch Einschränkung der Alltags-Performance und Minderung der funktionellen Unabhängigkeit<sup>21,28</sup>. Dazu gehören unter anderem Einschränkungen bei der Ausführung berufsbezogener Tätigkeiten, der Zubereitung von Mahlzeiten, bei der Fähigkeit Autozufahren und zu Lesen, der Überwachung von privatem Zahlungsverkehr, sowie der Vorbereitung und Planung von außerhäuslichen Aktivitäten. Diese Einschränkungen können dazu führen, dass für die Ausführung der genannten Tätigkeiten deutlich mehr Zeit benötigt wird, oder diese nicht mehr effizient ausgeführt werden können<sup>26,27</sup>. Hodgson und Kollegen beschreiben außerdem eine starke psychosoziale Beeinträchtigung durch den sozialen Rückzug als Kompensationsmechanismus zur Verschleierung reduzierter kognitiver Funktion<sup>26</sup>.

Die genannten Funktionen werden durch verschiedene Domänen der Kognition gesteuert und abgebildet. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat versucht herauszufinden, welche kognitiven Domänen besonders von CRCI betroffen sind und hat dabei vorrangig Patienten nach Behandlung mit Chemotherapie untersucht.

Zur Übersicht der kognitiven Funktionen dient die Tabelle von Pendergrass et al. . Hier werden die Funktionsweisen der kognitiven Domänen und deren Funktionsstörungen dargestellt<sup>29</sup>.

MAJOR COGNITIVE DOMAINS	COGNITIVE FUNCTIONS	DIFFICULTIES ASSOCIATED WITH IMPAIRMENT	MAJOR COGNITIVE DOMAINS	COGNITIVE FUNCTIONS	DIFFICULTIES ASSOCIATED WITH IMPAIRMENTS
Verbal learning and memory	Learning, encoding, storing, and retrieval of verbal information, including working memory, immediate free and cued recall, short-term and long-term free and cued recall, and recognition of verbal information	Difficulty in encoding, retaining, and retrieval of verbal information	Executive function	Higher order cognitive functions necessary for purposeful, goal-directed behavior, including planning, conceptualizing, organizing, reasoning, insight, problem solving, evaluate judgment, and effective execution of action, particularly in novel situations	Simplified or confused mental tracking of actions, problems with organizing and following plans, difficulties with reasoning, decision making, and concept formation, preservation of speech and action
Visual learning and memory	Learning, encoding, storing, and retrieval of visual information, including working memory, immediate free and cued recall, short-term and long-term free and cued recall, and recognition of visual stimuli	Difficulty in encoding, retaining, and retrieval of visual information	Sensory-perceptual functions	Somatosensory function, sensory perception and discrimination, including tactile, pressure, and localization, right-left discrimination	Somatosensory alternations (especially lateralized or confined to one limb), right-left disorientation
Speech and language	Oral and written abilities to comprehend information, repeat information, and express information; word finding and naming	Wording finding difficulties, paraphasia's, dysarthria, dysfluency, communication difficulties	Motor speed and strength	Gross and manual fine-motor abilities and grip strength	Lateralized weakness or clumsiness, problems with fine motor coordination, diminished ability in performing fine-motor manual skills
Visuospatial processing	Abilities and skills involved in making sense of the visual world, including shapes, angles, details, overall gestalts, the meaning of forms, reproduction of what one sees, locating objects in space, and spatial analysis of parts related to more complex objects	Visual field alterations, diplopia, neglect or inattention, impairment in spatial orientation, judgment, and relationships	Emotion and personality functioning	Current affective and emotional states and stable traits, personality characteristics	Affective changes, diminished emotional control with temper outbursts, increased irritability, personality changes
Attention and	Ability to focus awareness on a given stimulus or	Diminished ability to focus	Academic skills	Reading, reading comprehension, writing skills,	Alterations in reading and reading

concentration	task, to concentrate on a stimulus or task long enough to accomplish a goal, and to shift awareness, if appropriate. Attentional processes include alertness/arousal, focused attention, selective attention, divided attention, and sustained attention or vigilance	awareness and concentration, difficulty with focused searching, problems, with focused searching, problems, with filtering irrelevant from relevant information, disrupted interactions and completion of tasks		spelling, computation, and functional academics skills that might be relevant to independent activities of daily living and work situations (e.g., handling finances, reading rate and retention)	comprehension, writing words, letters, and numbers, manipulating numbers, calculations
---------------	---	---	--	---	--

Tabelle 2: Cognitive domains assessed in neuropsychological evaluations<sup>29</sup>

Laut Argyriou und Kollegen werden kognitive Defizite im Zusammenhang mit Chemotherapie (CICI) definiert als die Beeinträchtigung der Funktionen von Gedächtnis, Lernen, Konzentration, logischem Denken, exekutiver Funktionen, Aufmerksamkeit und visuell-räumlichen Fertigkeiten während oder nach Durchführung der Chemotherapie<sup>4</sup>. Eine andere Forschungsgruppe um Hodgson und Kollegen charakterisieren CICI als Einschränkungen in Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Klarheit des Denkens, Exekutivfunktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Zusammenhang mit der Chemotherapie<sup>26</sup>.

Übereinstimmend lassen sich in den chronologisch frühen Metaanalysen Ergebnisse für das Vorliegen von CICI finden: In der ersten Metanalyse von 2003 ermittelten Anderson-Hanley und Kollegen nach der systematischen Betrachtung verschiedener Krebsentitäten eine signifikant negative Effektstärke für die Exekutivfunktion, das verbale Gedächtnis und die motorische Funktion im Vergleich mit Kontrollgruppen und Normstichproben. Die stärkste Ausprägung zeigte sich hierbei für die Exekutivfunktion und das verbale Gedächtnis verglichen mit Normstichproben<sup>80</sup>.

In den Folgejahren wurden weitere systematische Analysen für Studien mit Brustkrebspatientinnen durchgeführt, die sich größtenteils auf die gleichen Studien beziehen. Hierbei konnten Jansen et al. ein signifikantes CICI über alle Vergleichstypen (Normstichproben, Kontrollgruppen, Baseline-Daten) nur bei visuellem Gedächtnis finden. Verglichen mit Normstichproben konnten signifikante negative Effektstärken für Exekutivfunktion, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales und visuelles Gedächtnis gefunden werden. Kleine, aber signifikante Effektstärken wurden auch im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen in den Domänen Sprache und verbales Gedächtnis beobachtet<sup>5</sup>.

McDougall präsentieren in ihrem Review zu CICI bei Brustkrebs, kolorektalen Karzinomen und Hodenkrebs, dass die vier überlappenden Domänen bei diesen Entitäten, die durch Chemotherapie beeinflusst werden, vor allem die Exekutivfunktion, das Gedächtnis, das verbale Gedächtnis und der entsprechende Recall sind<sup>81</sup>.

Auch Stewart und Kollegen fanden in ihrer Metaanalyse von 2006 kleine bis mittlere negative, kumulative Effektstärken für Brustkrebspatientinnen mit verminderter kognitiver Funktion verglichen mit Kontrollgruppen, welche die Autoren als subtil, aber mittelbar mit der Chemotherapie als Ursache charakterisierten<sup>82</sup>. Faletti und Kollegen zeigten in ihrer metanalytischen Untersuchung der Daten sogar einen signifikanten, negativen, logarithmischen Zusammenhang zwischen Effektstärke und dem zeitlichen Erhalt der letzten Chemotherapie<sup>83</sup>.

Dieser Zusammenhang konnte in einer Metaanalyse aus 2012 von Hodgson et al. nicht gefunden werden. In ihrer Arbeit stellten die Wissenschaftler zwar einen Zusammenhang der Krebsbehandlung mit Chemotherapie und kognitiven Einschränkungen der Exekutivfunktion und des Gedächtnisses her - und bestätigten damit eher die Analyse von Anderson-Hanely 10 Jahre zuvor - es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen kognitiven Einschränkungen und dem Abschluss der letzten Chemotherapie gefunden werden. Dennoch führen die Autoren in ihren Ausführungen einen signifikanten negativen Zusammenhang von CICI und der Therapiedauer an<sup>26</sup>.

Auch Lindner und Kollegen finden in ihrer Metanalyse aus 2014 kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten nach durchgeführter Chemotherapie, übergreifend für alle Studiendesigns und Subgruppen, allerdings nur für die Domäne der selektiven Aufmerksamkeit. Zum Erhalt dieser Ergebnisse analysierten sie Studiendaten aus den Jahren 1980 bis 2011 mit circa 2000 Probanden und entsprechenden Kontrollgruppen aus hauptsächlich Brustkrebspatientinnen, Hodenkrebs-, Lymphom-Patienten und Patienten mit weiteren hämatoonkologischen Erkrankungen, wie AML und MDS. Bei Unterteilung in Subgruppen bezüglich Studiendesign konnten für Querschnittsstudien im Vergleich von Patienten mit Kontrollgruppen eine Bandbreite kognitiver Defizite von mild bis moderat für die Domänen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, verbales sowie visuelles Gedächtnis, Langzeit- und Arbeitsgedächtnis, räumliche Fertigkeiten, Sprache, Exekutiv- und Motorfunktionen detektiert werden<sup>84</sup>.

Bezogen auf den Schweregrad der kognitiven Dysfunktion kann man für CICI sagen, dass diese eher milder ausfallen als bei typischen neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel neurodegenerativen Erkrankungen (Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Demenz), cerebrovaskulärer Insulte oder Enzephalopathitiden<sup>85</sup>.

Überraschend ist, dass im Gegensatz zu den Erwartungen und Erfahrungen aus bisherigen Literaturquellen, die Patienten bei der Analyse durch Lindner und Kollegen nach Chemotherapie in Unterteilung in longitudinalen Subgruppen in den entsprechenden Testungen besser abschnitten als vor der Chemotherapie<sup>84</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Hwang und Kollegen in ihrer Metaanalyse zu CICI bei kolorektalen Karzinomen. Sie konnten leicht positive Effektstärken für verschiedene Domänen nachweisen. Eine signifikante positive Effektstärke zeigte sich hierbei allerdings nur für das visuell-räumliche Gedächtnis<sup>68</sup>.

Ähnlich interessant ist es, dass manche Studien in bestimmten kognitiven Domänen von besseren Ergebnissen der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sprechen und damit den vorher dargestellten Ergebnissen widersprechen. Ahles und Kollegen berichten von besseren Ergebnissen der Patienten mit Chemotherapie in kognitiven Testungen der Exekutivfunktion, Orientierung und Aufmerksamkeit verglichen mit Kontrollgruppen<sup>7</sup>. Collins et al. zeigten signifikant besseres Abschneiden von Krebspatienten mit Chemotherapie bei den Domänen Exekutivfunktion, Konzepterstellung, Argumentation, Orientierung und Aufmerksamkeit<sup>86</sup>. Außerdem lassen sich weitere Studien finden, in denen Krebspatienten mit Chemotherapie in einzelnen Domänen ähnlich widersprüchlich abschnitten<sup>39,87</sup>.

In ihrer Kritik an den bestehenden Metaanalysen gehen Horowitz und Kollegen darauf ein, dass bisher wenig Konsistenz in der bestehenden Literatur herrscht. Für jede Metaanalyse, in der einer bestimmten kognitiven Domäne ein Defizit zugesprochen werde, lasse sich auch eine Metaanalyse finden, in der dieser Domäne keine Einschränkungen attestiert werden könne. In der Analyse der bestehenden Metadaten finden die Wissenschaftler allerdings übereinstimmende Berichte zu CRCI in Exekutivfunktion, Sprache und Gedächtnis. Die geringsten Hinweise für CRCI lassen sich demnach in der Domäne der Aufmerksamkeit verzeichnen, die meisten Unstimmigkeiten lassen sich für Motorfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit protokollieren<sup>15</sup>.

Einige Studien finden CRCI bereits bei bis zu 30% der Patienten vor Beginn der Therapie und damit unabhängig von der Chemotherapie. Vorrangig finden sich diese Beeinträchtigungen in den Domänen Gedächtnis, Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit<sup>21,51</sup>. Die Daten zu Patiententestungen vor systemischer Therapie sind bisher allerdings hauptsächlich an Brustkrebspatientinnen<sup>7</sup> und ansonsten in kleineren Umfängen an Patienten mit kolorektalen<sup>88</sup> und testikulären<sup>89</sup> Karzinomen erhoben worden.

Lindner et al. fanden Hinweise, dass die Patienten vor Beginn der Chemotherapie in objektiven kognitiven Tests besser abschnitten als Kontrollgruppen, und damit explizit keine Hinweise

kognitiver Defizite vor der Chemotherapie aufweisen<sup>84</sup>. Dies widerspricht den Untersuchungsergebnissen der Studien, die den Krebs selbst als Ursache für kognitive Defizite in Betracht ziehen<sup>7</sup> und unterstreicht ebenfalls den bestehenden erheblichen Forschungsbedarf und die Inkonsistenz in der Literatur.

Bezüglich der betroffenen kognitiven Domänen bei hämatologischen Erkrankungen ist die Datenlage ebenfalls nicht sehr umfangreich. Eine Metaanalyse von Hodgson und Hutchinson untersuchte Daten über fünf Krebsarten, darunter auch Leukämien und Lymphome. Sie fanden heraus, dass kognitive Defizite nach Krebs-Therapie bei den untersuchten Entitäten nur für die Exekutivfunktion und das Gedächtnis vorlagen. Es konnte keine Beziehung zwischen kognitiven Einschränkungen und der Zeit der Beendigung der Therapie gefunden werden, allerdings ein negativer Zusammenhang bezüglich kognitiver Einschränkungen und der Therapiedauer<sup>26</sup>.

#### **1.3.4. Diagnostik und Methodik der Forschung**

In der bisherigen Forschung zu CRCI wurden verschiedene Formen der Diagnostik angewendet, von denen die relevanten Assessments im folgenden Kapitel genannt werden sollen.

Die methodische Herangehensweise an die Thematik des CRCI ist bisweilen sehr unterschiedlich ausgefallen. Vor allem dadurch und durch die Komplexität des Forschungsthemas, sind die Ergebnisse der Forschung oft ungenau, nicht direkt vergleichbar oder unterscheiden sich erheblich. Im Verlauf gab es Bemühungen die wissenschaftlichen Ansätze zu vereinheitlichen und entsprechende Richtlinien und Orientierungshilfen zu erstellen, die eine systematische Betrachtung und den entsprechenden Vergleich der Daten möglich machen. Um den interdisziplinären Austausch zu fördern, wurde eine ‚International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF)‘ gebildet, an der sich Onkologen, Psychologen, Radiologen, Grundlagenforscher, Patientenvertreter und Wissenschaftler anderer Bereiche beteiligten<sup>41</sup>. In diesem Kapitel erfolgt daher neben der Beschreibung der Diagnostik von CRCI und eine Ausführung über die Problematik der bisher bestehenden Methodik anhand einer groben Orientierung an der chronologischen Entwicklung des Forschungsgebietes und den entsprechenden Empfehlungen der Fachgesellschaft.

Das Phänomen CRCI rückte besonders durch Brustkrebspatientinnen in den Fokus der Wissenschaft, die vor allem nach Chemotherapie von subjektiv-wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen berichteten. Dementsprechend wurden kognitive Einschränkungen im

Zusammenhang mit CRCI als erstes methodisch durch die Aufzeichnung subjektiver Empfindungen der Patienten erfasst.

Diese subjektiven kognitiven Einschränkungen werden laut Literatur von bis zu 80% der Patienten berichtet und führen durch erhebliche Einschränkungen im täglichen Leben zu einer verminderten Lebensqualität<sup>90</sup>.

Die Erfassung von subjektiv-wahrgenommenen kognitiven Defiziten erfolgt mithilfe von Kurzberichten, Interviews oder Fragebögen, wie zum Beispiel Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive (FACT-Cog), European Organisation for Research an Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ30), Questionnaire for Self-percieved Deficits in Attention (FEDA)<sup>67</sup>:

Williams und Kollegen beschreiben in ihrem Review besonders den FACT-Cog mit seinen multidimensionalen Fragen zu wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen und Fähigkeiten, der Bewertung der kognitiven Funktionen durch Außenstehende und dem Einfluss auf die Lebensqualität, als hilfreiches Werkzeug zum besseren Verständnis von kognitiven Funktionen im Zusammenhang mit hämatoonkogischen Erkrankungen<sup>33</sup>.

Neben den selbst-wahrgenommen Veränderungen der Patientinnen zeigten Shilling und Jenkins in ihrer Arbeit, dass die kognitiven Einschränkungen in 39 und 53% der Fälle auch von nahen Angehörigen wahrgenommen werden können und damit nicht allein subjektiv sind<sup>91</sup>.

Die Erhebung von CRCI durch subjektive Berichterstattung ist bisher nicht ausreichend validiert und verlässlich, um eine kognitive Dysfunktion methodisch sinnvoll zu erfassen. Dennoch ist sie besonders zu Erfassung der Symptomatik im klinischen Alltag relevant, da spezifische diagnostische Kriterien bisher fehlen<sup>14</sup>.

Um die subjektiv-empfundene Defizite in einen Zusammenhang mit objektivierbaren Daten zu bringen, wurden die Testungen um objektive Testverfahren erweitert. Hierfür werden vor allem neuropsychologische Testbatterien verwendet, die verschiedene Testverfahren zur Abbildung unterschiedlicher kognitiver Domänen, wie Gedächtnis, Lernen, Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit beinhalten. Eine Auswahl der häufig verwendeten neuropsychologischen Testungen, die von der ICCTF als verlässlich und ausreichend sensitiv empfohlen werden, sind der Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R), der Trail Making Test A und B (TMT-A, TMT-B) und der Oral Word Association Test (COWAT)<sup>18</sup>.

Eine hervorragende Übersicht über die kognitiven Domänen und deren Testungen in der neuropsychologischen Evaluation bieten Pendergrass et al. in der folgenden Tabelle<sup>29</sup>:

CORE ASSESSMENT			
Recommended Cognitive Domain	Recommended Cognitive Assessment Measures	Specific Cognitive Skills Evaluated	Similar Cognitive Assessment Measures
Learning and memory	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)	Verbal learning and memory assessed by list learning, immediate recall, delayed recall, and recognition	California Verbal Learning Test – II (CVLT-II) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVT) Brief Visuospatial Memory-Revised (BVMT-R Visual Learning and Memory)
Executive function	Trail Making Test	Multiple cognitive skills involved in performing task, including attention, working memory, information processing speed, and mental flexibility	Delis-Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Trail Making
	Controlled Oral Word Association (COWA) also known as FAS Test	Spontaneous generation of words	Delis-Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Verbal Fluency
Processing speed	Trail Making Test	Multiply cognitive skills involved in performing task, including attention, working memory, information processing speed, and mental flexibility	Delis-Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Trail Making, Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV), Coding Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Tabelle 3: ICCTF recommendation of cognitive assessments<sup>29</sup>

Im Gegensatz zu der bereits beschriebenen hohen Prävalenz von bis zu 80% bei subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten<sup>90</sup>, liegt die Prävalenz von objektiv gemessenen kognitiven Defiziten nur zwischen 15 und 50% bei Patienten mit soliden Tumoren<sup>35</sup>, wobei die Variationsbreite besonders von Studiendesign (Querschnitt vs longitudinal), unterschiedlichen inkonsistenten Definitionen von kognitiver Beeinträchtigung und den Methoden und Tests zur Erfassung der Defizite abhängig ist<sup>3</sup>. Dieser Vergleich verdeutlicht, dass subjektive Berichte von Patienten häufig nicht mit den objektiven Maßstäben von neuropsychologischen Testungen korrelieren<sup>26,47</sup>. Einige Autoren konnten zwar eine schwache signifikante Korrelation von subjektiven mit objektiven Testungen finden<sup>92</sup>, diese lässt sich beständig allerdings nur für die kognitive Domäne des Gedächtnisses finden. Außerdem zeigen die Studiendaten eher eine Korrelation, wenn Brustkrebspatientinnen oder aber spezifische kognitive Domänen untersucht wurden<sup>67</sup>.

Insgesamt konnten Hutchinson et al. in ihrem Review zu der Thematik zeigen, dass subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen nur in acht von 24 Studien mit objektiv gemessenen kognitiven Einbußen korrelierten<sup>67</sup>. Dieses Phänomen bezieht sich allerdings

nicht nur auf CRCI, sondern lässt sich auch bei Patienten mit Depressionen<sup>93</sup> oder Arthritis<sup>94</sup> finden.

Poppelreuter und Kollegen gehen von einer erhöhten Berichtsfrequenz der Patienten in subjektiven Testungen aus, da diese im Gegensatz zu neuropsychologischen Testverfahren häufig zwischen Zeitpunkten vor Beginn der Therapie und nach oder während der Therapie vergleichen<sup>95</sup>. Janelins et. al interpretieren die erhöhte Rate an Detektion von CRCI durch subjektive Berichte auch im Zusammenhang mit dem entsprechend abgebildeten Zeitraum: Neuropsychologische Testungen seien eine kurze Aufnahme eines Zeitpunktes, wobei in Berichterstattungen durch den Patienten nicht nur der aktuelle Zeitpunkt, sondern auch ein größeres Zeitintervall abgebildet werden könne<sup>21</sup>.

Wie bereits angesprochen, haben Unterschiede in der Methodik zu stark unterschiedlichen Messergebnissen bezüglich kognitiver Defizite und Krebserkrankungen geführt. Um der fehlenden Konsistenz in Studien bezüglich der Definition von kognitiven Einschränkungen entgegenzuwirken, wurden Expertengruppen wie die ICCTF einberufen, welche allgemeine Empfehlungen zur Harmonisierung der Studienmethodik ausgesprochen haben. In ihrem Report über einen Experten-Workshop aus dem Jahre 2003 berichten Tannock und Kollegen über folgende methodische Defizite der damaligen Studiendaten<sup>41</sup>:

- Starke Fokussierung auf Brustkrebspatientinnen
- Große Unterschiede der Messzeitpunkte im Hinblick auf den zeitlichen Abstand zur Chemotherapie und keine Follow-up Untersuchungen
- Große Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten subjektiven und objektiven Assessments
- Keine Erhebung physiologischer Korrelate (v.a. Blutparameter)
- Mangelnde Kontrolle von Einflussfaktoren (z.B. Depressionen)
- Zu wenige Längsschnittuntersuchungen

Besonders frühe Studien zu CRCI enthielten häufig keine Daten zu prätherapeutischen Testungen und waren dementsprechend nur eingeschränkt auswertbar. Systematische Studien mit longitudinalem Design wurden unerlässlich, um prätherapeutische Daten zu sammeln und so den Nachweis einer Abnahme der kognitiven Funktionen im Verlauf der Therapie zu erkennen<sup>30</sup>.

Dies konnte erst anhand der Einführung von prätherapeutischen Testungen gezeigt werden: Eine der ersten prospektiven longitudinalen Studien wurde durch Wefel und Kollegen im Jahre 2004 durchgeführt. Ohne die entsprechende prätherapeutische Testung hätte eine Abnahme der kognitiven Funktionen bei 46% der Patienten dieser Untersuchungsgruppe nicht detektiert werden können<sup>96</sup>.

Kritik wurde ebenfalls an der Beurteilung von Querschnittsstudien geäußert, wenn hochgradig-leistungsfähige Personengruppen mit geringfügiger-leistungsfähigen Kontrollgruppen verglichen wurden. Signifikante kognitive Einschränkungen können dann nicht dargestellt werden, wenn Patienten trotzdem noch innerhalb der Testbandbreite punkten, obwohl ihre Performance normalerweise deutlich höher ausgefallen wäre. Die Darstellung der kognitiven Defizite am Individuum ist daher nur in Längsschnittstudien möglich<sup>79</sup>.

Weitere Faktoren für eine große Heterogenität in den Forschungsdaten sind Alter und Geschlecht, verwendetes Behandlungsprotokoll, angewendetes neuropsychologisches Testverfahren, Lerneffekte bei den Testverfahren, die Zuordnung von Patienten zu Kontrollgruppen oder Normstichproben, sowie Unterschiede in statistischen Grenzwerten<sup>3,5,8,18,67,80</sup>.

Ein anschauliches Beispiel für eine methodische Unsicherheit ist der Vergleich unterschiedlicher Patientengruppen nach Alter und Bildungsniveau im Sinne der Beurteilung einer kognitiven Reserve. Ahles und Kollegen verweisen in ihrem Review auf die Studiendaten von Mehlsen<sup>87</sup> und Debess<sup>97</sup>, in denen kein CRCI nach Therapie bei einer Patientenpopulation in den Vierzigern gefunden werden konnte. Sie interpretieren, dass die Evidenz dann weniger stark sei, wenn jüngere, gebildetere Patienten mit älteren, eher ungebildeteren Patienten verglichen werden, da die Faktoren Alter und Bildungsniveau als Platzhalter für die kognitive Reserve stehen.

In ähnlichem Zusammenhang könnten auch die fehlenden Nachweise von CRCI in objektiven Testungen von Patienten mit Hodenkrebs stehen. Patienten mit Hodenkrebs sind generell ein junges Patientenkontingent und verfügen daher möglicherweise über eine größere kognitive Reserve als ältere Patienten mit Krebs, sodass kognitive Defizite nur in subjektiven Testungen auffallen<sup>30</sup>.

Moore et al. äußern in ihrem Review, dass es wahrscheinlich sei, dass Patienten mit einer größeren kognitiven Reserve bessere Kompensationsmöglichkeiten besitzen, um negative Effekte der Chemotherapie auf die kognitiven Fähigkeiten auszugleichen<sup>98</sup>.

Um die gesammelten heterogenen Daten verschiedener Studien in ihrer Gesamtheit zu analysieren und neue Informationen zu gewinnen, wurden zu Beginn der 2000er Jahre mehrere Metaanalysen durchgeführt: Alle vier Metaanalysen dieses Zeitraumes<sup>5,80,82,83</sup> haben ähnliche Studiendaten untersucht; die Ergebnisse stimmen in der Richtung der kognitiven Einschränkungen überein, variieren aber in der Darstellung der Ausprägung<sup>84</sup>.

Diese Ungenauigkeit kritisieren Horowitz et al. in ihrer Darstellung der bestehenden Metaanalysen. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat bestätigt, dass es deutliche Hinweise für das Vorliegen von CRCI gibt - was genau das Problem bei CRCI ist, ist bisher schwierig zu

definieren. Verschiedene Forscher kommen in diversen Untersuchungen zu unterschiedlichen Ergebnissen, da sie abweichende Definitionen der kognitiven Domänen verwenden und die Zuordnungen von kognitiver Funktion zu kognitiver Domäne und dem entsprechend abbildenden Testverfahren nicht einheitlich ist. Dementsprechend finden sich in der Literatur in Zusammenhang mit CRCI Defizite in jeder kognitiven Domäne. Diese Ergebnisse sind selbst in Auswertungen durch Metaanalysen keinesfalls widerspruchsfrei, da sich zu jeder Arbeit, die in einer Domäne Defizite nachweisen kann, eine andere Arbeit finden lässt, die das Gegenteil berichtet. Horowitz et al. finden dafür in ihrer Kritik bezüglich der vorhandenen Meta-Analysen ein entscheidendes Argument. Sie machen die fehlende Übereinkunft von Forschern über die Zuordnung der Testverfahren zu den entsprechenden kognitiven Funktionen und entsprechenden Domänen verantwortlich<sup>15</sup>.

Eine andere Heterogenität in der bestehenden Forschung demonstrieren Shilling und Kollegen eindrucksvoll in ihrer Arbeit von 2006 durch die Verwendung der unterschiedlichen Analysemethoden: Das Ausmaß von kognitiven Defiziten differiert demnach abhängig von der Methode der Analyse von 12 bis 68,5% in der Chemotherapie-Gruppe und von 4,8 bis 64,3% in der gesunden Kontrollgruppe<sup>39</sup>. Auch Schilder et al. führten Berechnungen mit vier verschiedenen Definitionen von kognitiven Einschränkungen an Brustkrebspatientinnen durch und kamen zu dem Ergebnis, dass je nach Definition zwischen 1 und 37% verglichen mit publizierten Normwerten und 14 bis 45% verglichen mit gesunden Kontrollgruppen kognitiv eingeschränkt waren<sup>99</sup>.

Aufgrund der Großen methodischen Unterschiede definierten die Wissenschaftler des ICCTF folgende Empfehlungen zur Harmonisierung der klinischen Forschung:

Es wird empfohlen, hauptsächlich longitudinale Studien mit zusätzlicher prätherapeutischer Testung durchzuführen, um kognitiven Defizite bereits vor der Therapie zu detektieren.

Zusätzlich sollen verlässliche Kontrollgruppen, vor allem krankheitsspezifisch, eingeführt werden. Die ICCTF unterstreicht die Empfehlung, verschiedene kognitive Domänen durch neuropsychologische Testbatterien zu evaluieren und die Testergebnisse bezüglich Alter, Bildung, Geschlecht und Ethnizität zu korrigieren. Außerdem sollen zusammenfassende und globale Testergebnisse bezüglich kognitiver Defizite im Gegensatz zu individuellen Testwerten bevorzugt werden. Zur Evaluation einzelner Domänen solle eine Beschränkung auf bestimmte Domänen nach frontal-subkortikalem Profil (Domänen Lernen, Gedächtnis, Exekutivfunktion) erfolgen, welche hauptsächlich für entsprechende Defizite anfällig sind. Für longitudinale Studien soll die Testauswahl zusätzlich entsprechend der Verlässlichkeit der Detektion von kognitiven Defiziten erfolgen, um Lerneffekte zu verhindern und eine hohe Sensitivität gegenüber Veränderungen in den kognitiven Fähigkeiten zu erhalten<sup>3,18</sup>.

Dementsprechend bezieht sich die Empfehlung auf die bereits genannten Tests des neuropsychologischen Assessments, welche auch in Tabelle 4 gezeigt werden.

Eine weitere Empfehlung zur Harmonisierung der Definition der kognitiven Einschränkungen im Vergleich von Patienten zu Normstichproben ist die Vereinheitlichung der Definition der kognitiven Defizite durch Verwendung von Standardabweichungen. Hierdurch soll die Vergleichbarkeit zwischen Studiendaten verbessert werden. Dementsprechend gilt das Ergebnis eines Tests, welches mehr als eine Standardabweichung unter der Norm liegt als milde kognitive Einschränkungen, bei zweifacher Standardabweichung unterhalb der Norm als moderate Einschränkung<sup>3</sup>.

Ähnliche Empfehlungen mit dem Fokus auf der Erstellung von Metaanalysen verfassten auch Lindner et al. in ihrer sehr ausführlichen Metaanalyse aus 2014<sup>84</sup>.

Des Weiteren entstanden neben den Empfehlungen für die Harmonisierung der klinischen Forschung auch Empfehlungen für präklinischen Forschungsansätze. Winocur und Kollegen fassen diese Empfehlung in ihrer Arbeit aus 2018 hervorragend zusammen<sup>100</sup>.

Nach den Ausführungen zur Methodik und den bisherigen Herausforderungen in dem jungen Forschungsgebiet des CRCI gibt es für zukünftige Studien ausreichend Forschungsansätze. Die vorgestellten Empfehlungen des ICCTF und weiterer Autoren bezüglich der methodischen Umsetzung und Herangehensweisen stellen eine fundierte Grundlage dar, weitere Forschung auf den Weg zu bringen.

### **1.3.5. Ätiologie, Pathogenese und weitere Einflussfaktoren**

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Ursache von Krebs-bezogenen kognitiven Defiziten. Dementsprechend werden auch mögliche Pathomechanismen und weitere Einflussfaktoren, sowie Moderatoren, für das Auftreten von CRCI aufgezeigt.

Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat bestätigt, dass es deutliche Hinweise für das Vorliegen von CRCI gibt. Die Ursachen für die Entstehung von CRCI sind, wie bereits in der Einführung zur verschiedenen Namensgebung, nicht vollständig verstanden und der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht geklärt worden: Die bis dato am häufigsten untersuchte mögliche Ursache, die auch entsprechend zu populärsten Namensgebung „Chemobrain“ beigetragen hat, ist die antineoplastische Chemotherapie. Daher wurde die Chemotherapie als Ursache für krebsbezogene kognitive Defizite auch weitläufig anerkannt und die Hinweise verdichten sich, dass bestimmte Chemotherapeutika, die bei unterschiedlichen Krebsentitäten verabreicht werden, zu der Entstehung beitragen können. Dementsprechend

charakterisieren Ahles und Kollegen die Toxizität der Chemotherapie in ihrem Review aus 2012 als „Hauptursache“ für das Auftreten von kognitiven Defiziten nach Therapie<sup>30</sup>.

Die vollständige Natur von krebsbezogenen kognitiven Defiziten sind dennoch noch nicht komplett verstanden und es gibt bisher keine unbestrittene wissenschaftliche Übereinkunft über deren Pathomechanismen<sup>80</sup>. Die Kritik an der reinen Reduzierung von CRCI mit der Ursache Chemotherapie ist durch entsprechende Datenlage größer geworden und Erklärungsversuche im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens rücken mehr in den Vordergrund der Wissenschaft. Im Folgenden soll ein Überblick über die entsprechende Datenlage gegeben werden.

Einen starken Hinweis für die Beteiligung der Chemotherapie an der Entstehung von kognitiven Defiziten liefert eine Beobachtung von Quesnel und Kollegen. Kognitive Defizite bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, fallen schwerwiegender aus als Defizite bei Patienten mit locoregionaler Therapie, wie zum Beispiel Bestrahlung oder Operation<sup>31</sup>. Selbst kleine Dosen von Chemotherapie können bereits toxisch für bestimmte Gehirnstrukturen sein, die in Beziehung mit der kognitiven Funktion stehen<sup>3</sup>. Van Dam et al. etablierten mit ihrer Studie an Brustkrebspatientinnen eine „dose-response“-Beziehung von Chemotherapeutika und CICI. Sie konnten zeigen, dass Patientinnen mit Hochdosis-Chemotherapie einem 3,5-fachen Risiko ausgesetzt sind, kognitive Einschränkungen zu entwickeln<sup>20</sup>. In der Studie von Collins et al. verschlechterte sich die kognitive Funktion der untersuchten Frauen fortschreitend mit jedem Zyklus der Chemotherapie<sup>86</sup>.

Die Symptomatik von CICI äußert sich häufig eher in milden und moderaten kognitiven Veränderungen. Einige Chemotherapeutika werden aber bei bestimmten Patientengruppen auch mit schwereren neurologischen Krankheitsbildern, wie Encephalopathie und Demenz in Verbindung gebracht. Dazu zählen Methotrexat, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Cytarabin, Fludarabin und Carmustin<sup>28</sup>. Besonders Medikamente, die die Möglichkeit besitzen, aufgrund ihrer Beschaffenheit die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, stehen im Verdacht, CICI auszulösen. Hierzu gehören 5-Fluorouracil, Methotrexat, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin, Cytarabin, Cyclophosphamid und Carmustin. Als Mechanismus werden hier direkte toxische Auswirkungen auf die Mikroglia, Oligodendrozyten und Axone diskutiert, in denen dadurch bereits Apoptose und Zellreduktion induziert werden<sup>101</sup>. Wefel und Kollegen benennen das Risiko von Neurotoxizität durch Chemotherapeutika als deutlich erhöht durch folgende Faktoren<sup>28</sup>:

- Hohe Wirkungsspiegel der Chemotherapie durch Hoch-Dosis-Chemotherapie und veränderter Metabolismus oder Pharmakokinetik

- Synergistische oder additive Effekte von Mehrkomponenten-Chemotherapie, sowie synergistische oder additive Effekte von multimodaler Therapie
- Direkte Störung der Bluthirnschranke durch intraarterielle oder intrathekale Gabe der Chemotherapie

Bezüglich der Untersuchungen zu den Mechanismen von CICI fanden die Autoren mehrerer Studien, Reviews und Metanalysen heraus, dass verschiedene Chemotherapeutika übereinstimmend kognitive Defizite in Aufmerksamkeit & Konzentration, Exekutivfunktion und Gedächtnis hervorrufen können. Dazu gehören Asparaginase, Capecitabin, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Docetaxel, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Nitrosurea, Paclitaxel, Vincristin, Vinorelbin<sup>102</sup>

Für die Population von Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass die Probandinnen, die ein Chemotherapie-Schema mit 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid erhalten, die größte Abnahme der kognitiven Funktion verzeichnen. Hierbei sind vor allem die Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Lernen betroffen<sup>96</sup>.

Bezogen auf die Datenlage von CICI im Zusammenhang mit den regelmäßig verwendeten Chemotherapeutika bei hämatologischen Erkrankungen gibt es einige Ansatzpunkte:

Doxorubicin/Adriamycin ist ein Chemotherapeutikum, welches regelhaft bei Patienten mit Leukämien verwendet wird. Wissenschaftler konnten herausfinden, dass Doxorubicin deutliche Veränderungen im Gehirn-Metabolismus hervorrufen kann und damit an der Entstehung von kognitiven Veränderungen beteiligt ist. Doxorubicin induziert entsprechend vor allem oxidativen Stress, Störungen der cerebralen Mitochondrienfunktion, erhöhte TNF-Produktion und einen veränderten Glutathion-Metabolismus<sup>103</sup>.

Ebenso wird Mitoxantron zum Beispiel bei AML und Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Eine in vitro Studie von Almeida et al. konnte zeigen, dass Mitoxantron sogar toxischer auf menschliche Zellen wirkt als das bereits genannte Doxorubicin. Als Mechanismus wird eine direkte toxische Wirkung beschrieben<sup>104</sup>.

Auch Methotrexat ist ein häufig verwendeter Antimetabolit in der Behandlung von Leukämien und Lymphomen, der mit Langzeit-kognitiven-Einschränkungen in Verbindung gebracht werden kann<sup>105</sup>.

In einer Studie von Zimmer et al. mit Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten wurde herausgefunden, dass Patienten, die Bendamustin und Rituximab erhalten hatten, in objektiven kognitiven Testungen schlechter abschnitten als Patienten, die das Schema R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, and Prednison) erhalten hatten<sup>55</sup>.

Durch die Arbeit von Dietrich und Kollegen konnte gezeigt werden, dass Cytosin-Arabinosid und Cisplatin in ihrer Wirkung toxischer für Progenitorzellen des ZNS sind als für die als Ziel ausgemachten Krebszellen<sup>101</sup>.

Auch Arbeiten zu CICI mit funktionellen bildgebenden Verfahren, wie MRT und PET finden strukturelle Gehirnveränderungen, wie zum Beispiel Veränderung von grauer sowie kortikaler und subkortikaler weißer Hirnsubstanz<sup>106</sup>. Diese bringen ebenfalls einen Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang von der Applikation von Chemotherapie und Veränderungen, die zu kognitiven Defiziten führen können<sup>4</sup>.

Die Untersuchungen zu anatomisch-strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Gehirns zu CICI sind allerdings keinesfalls widerspruchsfrei und konnten bereits für mehrere Hirnregionen beschrieben werden. Untersuchungen mit Einsatz von bildgebenden Verfahren wie dem MRT finden Veränderungen der grauen und weißen Substanz in Hippocampus und Frontalregionen in Querschnittsstudien<sup>107,108</sup> und Studien mit longitudinalem Design<sup>45,109</sup> in Verbindung mit kognitiven Einschränkungen. Koppelmans et al. konnten sogar zeigen, dass sich bei Brustkrebs-Patientinnen durchschnittlich 20 Jahre nach adjuvanter Standarddosis-Chemotherapie noch ein generell reduziertes Hirnvolumen und reduziertes Volumen von grauer Hirnsubstanz nachweisen lassen konnten<sup>107</sup>.

Bezüglich eines Zusammenhangs mit neuropsychologischen Testverfahren zeigen Studien mit funktionellen bildgebenden Verfahren, wie fMRT<sup>110-112</sup> und PET<sup>113</sup> eine signifikant reduzierte Aktivität in vergleichbaren Hirnregionen während der Durchführung von kognitiven Testungen bei Patienten nach Chemotherapie, im Vergleich zu Kontrollgruppen.

Lindner und Kollegen sehen in den strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen eine vermeintliche Hypothese zur Erklärung von Defiziten in Gedächtnis und Aufmerksamkeit im Sinne einer gestörten Funktion von Frontal- und Temporallappen und stellen damit eine Verbindung zwischen strukturellen Veränderungen und Defiziten in kognitiven Domänen her<sup>84</sup>. In einer longitudinalen Studie von McDonald und Kollegen fanden diese ebenfalls eine während kognitiver Testung auftretende reduzierte Aktivität nach Chemotherapie. An den Testzeitpunkten vor der Therapie und 1 Jahr nach Therapieabschluss war allerdings eine gesteigerte Aktivität nachgewiesen worden<sup>114</sup>. Ähnliche Ergebnisse der Hyperaktivierung finden auch weitere Studien<sup>115</sup>. Auffällig ist hierbei auch das gleiche Auftreten von kognitiven Defiziten in objektiven kognitiven Testungen vor der Therapie. Ahles und Kollegen interpretieren diese Hyperaktivierung in ihrem Review aus 2012 als Versuch der Kompensation von bereits bestehenden Einschränkungen. Diese Fähigkeit der Ausnutzung einer kognitiven Reserve gehe aber möglicherweise im Verlauf der Zeit verloren, als Zeichen von therapie- und alters-assoziierten Veränderungen des Gehirns<sup>30</sup>.

Verschiedene Studien finden wiederholt einen Zusammenhang zwischen veränderter Neurobiologie in funktionellen Bildgebungen und subjektiven kognitiven Beschwerden<sup>108,109</sup> aber nicht, wie bereits im vorherigen Kapitel angesprochen, zwischen objektiven neuropsychologischen Testungen und Selbstreports.

In Zusammenhang damit könne laut Ferguson et al. kompensatorische Mechanismen stehen, die in bildgebenden Verfahren wie PET-Untersuchungen dargestellt werden konnten. Hierbei konnten Patienten andere Gehirnbereiche rekrutieren, um die vorhandenen Defizite auszugleichen. Einen Hinweis auf solch einen Mechanismus fanden die genannten Kollegen. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit Chemotherapie in kognitiven Testungen „härter arbeiten“ mussten, um entsprechende Aufgaben zu lösen als Zwillinge ohne Krebserkrankung<sup>110</sup>.

In Zusammenhang mit kompensatorischen Mechanismen könne auch die fehlende Korrelation von subjektiver und objektiver kognitiver Testung interpretiert werden: Dementsprechend argumentieren auch Lange und Kollegen in ihrem Review: „Die Einschätzung von Krebsüberlebenden scheint korrekt zu sein: Die kognitive Funktion ist im Alltag beeinträchtigt, aber kompensatorische Mechanismen halten die Performance in einem strukturierten, Ablenkungs-freien Umfeld, wie bei der neuropsychologischen Testung, aufrecht“<sup>116</sup>.

Hinweise für eine Hyperaktivierung des Gehirns konnten auch in einer Studie mit Brustkrebspatientinnen mittels EEG nachgewiesen werden. Hier wurden Patientinnen vor, während und nach Chemotherapie neuropsychologisch getestet und dabei deren Hirnfrequenzen mittels EEG aufgezeichnet. Die Gruppe der Patientinnen, die Chemotherapie erhalten hatte, zeigte im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen nur während der Chemotherapie einen Anstieg der Hirnfrequenzen<sup>98</sup>.

Auch wenn bisher Hinweise für eine Beeinträchtigung bestimmter Hirnregionen gefunden werden, sprechen andere Daten aus Studien eher dafür, dass die entsprechenden kognitiven Störungen weniger durch spezielle regionale Hirnveränderungen hervorgerufen werden, sondern durch eine globale Störung des neuronalen Netzwerkes<sup>117</sup>.

Wefel et al. fassen in ihrem Review aus 2012 die Ergebnisse aus strukturellen bildgebenden Studien mit Brustkrebspatientinnen nach Chemotherapie als Anzeichen für Gehirnatrophie und mikrostrukturelle Schäden der weißen Substanz zusammen<sup>28</sup>.

Ähnliche Entdeckungen wie bei den strukturellen und funktionellen Aufnahmen des ZNS lassen sich auch in Tierstudien finden. Tierstudien weisen darauf hin, dass Chemotherapeutika einen negativen Effekt auf das Verhalten von Mäusen haben. Die beobachteten Defizite wurden besonders auffällig in Aufgaben, die Funktionen beinhalten, die durch Beteiligung des Hippocampus und frontalen Systems ausgeführt werden. Das ein einzelner Mechanismus

allein für das komplexe Problem der krebsbezogenen kognitiven Defizite verantwortlich sein kann, scheint laut Dietrich und Kollegen eher unwahrscheinlich<sup>118</sup>.

Seigers und Kollegen fassen die Erkenntnisse aus Tierstudien zu möglichen Mechanismen von CICI in ihrem Review wie folgt zusammen: Toxische Beschädigung der weißen Hirnsubstanz, neuronale Schädigung durch oxidative Prozesse, Hemmung der hippocampalen Neurogenese, verminderte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und verminderter Blutfluss und Vaskularisation des Gehirns<sup>119</sup>.

Die Chemotherapie wird neben der direkten toxischen Schädigung von Nervenzellen und Vorläuferzellen auch mit Mechanismen zu oxidativem Stress, DNA-Schädigung, Inflammation und Verminderung der Telomerlänge in Verbindung gebracht. Besonders Neuroinflammation und immunologische Deregulation von Zytokinen scheint nach einigen Autoren im zentralen Zusammenhang mit kognitiver Dysfunktion zu stehen<sup>120</sup>. Janelins et al. beschreiben eine Assoziation von Inflamationsprozessen mit der Behandlung von Chemotherapie und kognitiver Dysfunktion. So finden sich bei Krebspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen immer wieder erhöhte Zytokinlevel. Vor allem Erhöhungen der Interleukine IL-6, IL-8 und IL-10 sind mit Chemotherapeutika wie Paclitaxel assoziiert<sup>121</sup>.

Generell scheint das Gehirn sehr sensibel auf immunologische Veränderungen zu reagieren: Ahles und Saykin beschreiben in ihrem Review zu den potenziellen Mechanismen von CRCI ausführlich die Auswirkungen auf die Kognition: „Die Deregulation der Zytokinaktivität ist mit Neurotoxizität und verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, inklusive Alzheimer, Multiple Sklerose und Parkinson assoziiert. Zusätzlich ist das Zytokin-induzierte Krankheitsverhalten mit kognitiver Beeinträchtigung, Fatigue und Depressionen assoziiert“<sup>120</sup>. Weiterhin führen Sie aus, dass dieser Zusammenhang zwischen Zytokinen und kognitiver Funktion besonders in der Verwendung der Immunotherapie bei Krebspatienten deutlich wird: Patienten die eine Immunotherapie, wie zum Beispiel IL-2 oder Interferon- $\alpha$  erhalten hatten, zeigen Symptome der kognitiven Einschränkungen in Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion, räumlichem Denkvermögen und Reaktionszeit.

Bestimmte Chemotherapeutika benutzen den therapeutischen Mechanismus der direkten DNA-Schädigung und führen die geschädigte Zelle somit zur Apoptose<sup>120</sup>. Außerdem findet sich über die Wirkungsweise bestimmter chemotherapeutischer Agentien eine Assoziation mit erhöhtem oxidativem Stress, freien Radikalen und reduzierter antioxidativer Kapazität, welche direkt mit DNA-Schädigung durch Einzelstrang- Doppelstrangbrüche in Verbindung stehen<sup>122</sup>. Da sich in Studien zu Neurodegeneration häufig erhöhte oxidative DNA-Schädigungen bei Patienten mit kognitivem Impairment finden konnten, ist die oxidative Schädigung der DNA ein logischer Kandidat für einen möglichen Mechanismus von CICI<sup>123</sup>.

Neben der Chemotherapie gibt es außerdem andere Therapien, die in Zusammenhang mit kognitiven Einschränkungen und Krebs stehen:

Ungefähr 50% der Kinder mit Gehirntumoren entwickeln fortschreitende kognitive Einschränkungen nach Radiatio<sup>62</sup>. Auch Patienten, die bei Medulloblastomen mit Kombination aus Bestrahlung und adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, zeigten diese Defizite<sup>63</sup>.

Besonders die Untersuchungen zu hormonellen Therapien und dem Auftreten von CRCI hat zu der Einschätzung geführt, dass eben nicht nur die Chemotherapie allein, sondern auch andere Therapien oder andere Mechanismen zur Entstehung von kognitiven Defiziten beitragen können. Studien konnten CRCI auch bei Patienten finden, die eine Kombination aus Chemotherapie und hormoneller Therapie oder hormoneller Therapie allein erhalten hatten<sup>124</sup>. Palmer und Kollegen fanden signifikant kognitive Einschränkungen in den Domänen Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Wortflüssigkeit und räumlich-visuelles Denken bei Patientinnen, die mit Tamoxifen oder Chemotherapie und Tamoxifen behandelt worden waren<sup>125</sup>. Ähnliche Ergebnisse finden sich zu Aromatase-Inhibitoren, wie Anastrozol<sup>126</sup>.

Neben dem Einsatz von hormonellen Medikamenten gibt es auch direkte hormonelle Veränderungen, die im Zusammenhang mit CRCI stehen können. Die Verminderung von Östrogen selbst, ob natürlich durch die Menopause oder künstlich-induziert durch Medikamente, wie zum Beispiel die Chemotherapie, steht im Verdacht, Veränderungen in der kognitiven Funktion auszulösen<sup>127</sup>.

Nachdem als Ursache bezüglich CRCI erst die Therapie ausgemacht wurde, gab es vermehrt Entdeckungen von CRCI vor der Behandlung. Somit steht der Krebs selbst im Verdacht, im Sinne der „biology of cancer“<sup>30,128</sup> durch verschiedene Mechanismen zu kognitiven Einschränkungen bei Krebspatienten beizutragen. Wefel und Kollegen nennen in ihrem Review dafür folgende Ansätze<sup>28</sup>:

- Gemeinsamer biologischer Mechanismus für die Entstehung von Krebs und kognitiver Dysfunktion
- Immundysregulation mit neurotoxischen Zytokinen als inflammatorische Antwort auf den Krebs
- Unterschiede in kognitiver Reserve als Prädisposition für die Entstehung von kognitiver Dysfunktion

Hinweise für einen direkte Verbindung von Tumorstoffwechsel und dessen Metaboliten mit kognitiven Defiziten finden sich in der Studie von Walker et al. . Hier wurde Mäusen wiederholt eine Lösung mit Zellen aus Brusttumoren injiziert, wodurch kognitiver Verfall in den Tieren induziert werden konnte, ohne anderes Krankheitsverhalten auszulösen<sup>129</sup>. Weiterführend sind verschiedene Tumore in der Lage Zytokine zu bilden und werden außerdem mit einer erhöhten

Zirkulation dieser Entzündungsbotenstoffe assoziiert. Da diese Zytokine die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, kann es zu einer direkten Interaktion mit dem neuronalen Stoffwechsel kommen<sup>130</sup>.

Olson und Marks beschreiben in ihren Review einige Mechanismen, durch die Zytokine wie IL-1B, IL-2, IL-6, TNF-a und Interferon mit der Veränderung der kognitiven Funktion in Verbindung stehen: „ Die konstante Produktion von Zytokinen aktiviert Immunzellen der Meningen und des Plexus choroideus, verstärkt die entzündliche Polarisierung der Gliazellen und führt zu pathologischem strukturellem und biochemischen Schaden in Neuronenpopulationen, die für die Kognition von zentraler Bedeutung sind“<sup>53</sup>. Die Autoren sehen dabei eine gemeinsame Rolle der Zytokine in der Neuroinflammation bei Krebs und der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen<sup>53</sup>.

Wie bereits im Kontext zur Chemotherapie dargelegt, gibt es einen Zusammenhang von kognitiven Einschränkungen mit oxidativem DNA-Schaden. Es gibt immer wieder auch Hinweise, dass Entzündungsprozesse und oxidativer Stress bereits vor der Chemotherapie dazu beitragen, die kognitive Funktion zu verschlechtern<sup>120</sup>. Auch Prozesse der oxidativen Zerstörung von DNA wurden nicht nur während, sondern bereits vor Applikation der Chemotherapie gefunden<sup>131</sup>.

Auch in bildgebenden Verfahren gibt es Anzeichen für prätherapeutische neuroanatomische Veränderungen, die mit CRCI unabhängig von der Therapie in Verbindung gebracht werden können. Scherling und Kollegen beobachteten eine Volumenreduktion von weißer Substanz in Frontal- und Parietalregionen, sowie dem limbischen System bei Brustkrebspatientinnen vor Start der Behandlung im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen<sup>132</sup>. Eine MRT-Studie mit verschiedenen Krebsentitäten zeigt signifikante kortikale Veränderungen in unterschiedlichen Hirnregionen im Vergleich von unbehandelten Patienten zu Kontrollgruppen<sup>133</sup>. Im Gegensatz dazu gibt es aber auch immer wieder Studien, die solche Veränderungen explizit nur bei Patienten nach Chemotherapie finden<sup>114</sup>

In den letzten Jahrzehnten wurden einige genetische Faktoren bezüglich einer vermehrten Vulnerabilität gegenüber CRCI untersucht. Darunter fallen Veränderungen im Sinne eines single-nucleotide-polymorphism (SNP) der Gene APOE, COMT und BDNF. APOE codiert für das Apolipoprotein E, welches neben seiner Funktion als Struktur- und Transportprotein auch an der neuronalen Plastizität und der Reparatur nach Verletzung beteiligt ist<sup>30</sup>. Ahles und Kollegen fanden heraus, dass Probanden mit mindestens einem Apolipoprotein E4-Allel (kodiert für eine erhöhte Bindungskapazität von Lipoprotein-Rezeptoren) nach Behandlung mit Chemotherapie in kognitiven Testungen schlechter abschnitten. Dementsprechend gehen sie von einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber CRCI durch Chemotherapeutika aus<sup>134</sup>. Ein weiterer SNP, bei dem ein Zusammenhang mit kognitiver Funktion gezeigt werden konnte, ist

das COMT-Allel. Die Catechol-O-Methyltransferase ist zuständig für den Abbau der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. Ein schnellerer Abbau dieser Neurotransmitter durch die entsprechende gesteigerte Enzym-Aktivität (Val-Allel gegenüber Met-Allel) ist assoziiert mit schlechteren Ergebnissen in kognitiven Testungen nach Chemotherapie<sup>135</sup>.

Der BDNF ist an der Reparatur und dem Wachstum von Neuronen und neuronalen Netzwerken beteiligt. Eine gesteigerte Sekretion von BDNF (BDNF Val66Met-Polymorphism) wurde mit einer verringerten Rate von selbst-wahrgenommenen kognitiven Defiziten assoziiert<sup>136</sup>.

Auch psychologische Faktoren, die im Zusammenhang mit der Behandlung von Krebserkrankungen auftreten, können Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten nehmen. Dementsprechend gibt es in Studien eine Assoziation zwischen kognitiven Defiziten und Angst, Disstress, Depressionen, Fatigue und anderen Faktoren<sup>116</sup>.

Ein nicht zu unterschätzender Störfaktor bei der Erhebung von Baseline-Daten vor Beginn der (Chemo-)Therapie ist die Angst kurz nach Erhalt einer schwerwiegenden Diagnose oder vor einer Operation: Auch die Operation selbst oder Folgen der Anästhesie können dazu beitragen, die kognitive Testung vor Beginn der Chemotherapie zu beeinflussen<sup>137</sup>. Tannock und Kollegen verweisen auf ebenfalls darauf, dass die Baseline-Testung in einer Zeit von hohem Stresslevel für den Patienten stattfindet und dieser Faktor bei der Interpretation von Ergebnissen im Vergleich zu späteren Testungen miteinbezogen werden sollte<sup>41</sup>.

Es gibt in einigen Studien eine starke Assoziation von Angst, Disstress, Depressionen und Fatigue mit Berichten zu selbst-wahrgenommenen kognitiven Defiziten, aber nicht zu neuropsychologischen Testungen<sup>20</sup>. Dementsprechend und auch bezüglich der häufig geringen Korrelation zwischen subjektiven und objektiven kognitiven Defiziten spekulieren einige Autoren, dass die selbst wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen eher emotionalen Disstress repräsentieren als kognitive Defizite<sup>91</sup>. Hutchinson et al. argumentieren entgegengesetzt, dass alternativ die Erkenntnis von selbst-wahrgenommenen kognitiven Defiziten zu emotionalem Disstress führen kann<sup>67</sup>.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Untersuchungen stehen die Erkenntnisse von Ahles und Saykin: Sie beschreiben, dass in der Vergangenheit kognitive Veränderungen häufig psychologischen Faktoren zugeschrieben wurden. Dennoch finden nach ihrer Aussage einige Studien kognitive Veränderungen bei Patienten nach Chemotherapie, nachdem die Daten bereits statistisch gegen psychologische Faktoren und Fatigue bereinigt oder Patientengruppen ohne signifikante psychologische Belastung untersucht worden sind<sup>120</sup>.

Wie bereits beschrieben, wird die Chemotherapie mit Mechanismen zu oxidativem Stress, DNA-Schädigung, Inflammation und Verminderung der Telomerlänge in Verbindung gebracht<sup>120</sup>. Die gleichen Mechanismen findet man im Zusammenhang mit der Biologie des Alterns<sup>138</sup>.

In mehreren Studien finden sich dementsprechend bei älteren Patienten eher Hinweise auf ein Vorliegen von kognitiven Defiziten nach Chemotherapie als bei Jüngeren. In einer Studie mit Brustkrebspatientinnen über 65 Jahre wurden bei der Hälfte der Patienten Defizite in objektiven kognitiven Testungen gefunden<sup>139</sup>. In einer Studie von Anstey et al. wurden ältere Patienten mit Chemotherapie mit jüngeren Patienten mit Chemotherapie und außerdem mit Kontrollgruppen ohne Chemotherapie und gesunden Kontrollgruppen verglichen. Die älteren Patienten mit Chemotherapie zeigte eine schnellere Abnahme der kognitiven Fähigkeiten als die Vergleichsgruppen<sup>140</sup>.

In ihrer Studie beschreiben Ahles und Kollegen, dass ältere Patienten mit verminderter kognitiver Reserve nach Applikation von Chemotherapie eine schlechtere Performance in Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigen. Sie sehen die kognitive Reserve insgesamt in Abhängigkeit von Alter und Bildungsniveau als Einflussfaktor auf die Resilienz oder Vulnerabilität gegenüber kognitiven Defiziten<sup>30</sup>.

Im Gegensatz zu der bisherigen Argumentation finden einige Metaanalysen keine Hinweise auf einen Zusammenhang im Sinne eines Moderators von Alter und kognitiven Defiziten<sup>26,84</sup>. Pendergrass et al. argumentieren in ihrer Review, dass ältere Patienten dementsprechend nicht verstärkt anfällig dafür seien, kognitive Einschränkungen durch die Krebstherapie zu erleiden<sup>29</sup>. Im Widerspruch dazu stehen die bereits beschriebenen Erkenntnisse zur besseren kognitiven Reserve bei jüngeren Hodenkrebspatienten aus dem Kapitel Diagnostik und Methodik.

Wie in dieser Übersicht gezeigt, gibt es viele Ansätze für mögliche Ursachen und Pathomechanismen, sowie Moderatorvariablen von CRCI. Es besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, um ein besseres Verständnis für die Entstehung von CRCI zu entwickeln.

### 1.3.6. Therapiemöglichkeiten

Da die Ursachen für CRCI bislang nicht eindeutig geklärt und dementsprechend auch genaue Pathomechanismen nicht unbestritten akzeptiert worden sind, gibt es bisher keine allgemeingültigen Therapiemöglichkeiten für CRCI. In diesem Kapitel werden die Ansätze für mögliche Therapieoptionen beschrieben, welche in den letzten Jahren entstanden sind.

Die bestehenden Unsicherheiten in der genauen Bestimmung der von Defiziten betroffenen Domänen des CRCI haben vermeintlich dazu geführt, dass es in der Vergangenheit weniger Bestrebungen für den Findungsprozess von evidenz-basierten Therapiemöglichkeiten gegeben hat<sup>141</sup>.

Mittlerweile gibt einige Studien zu kognitiven Rehabilitationsprogrammen, in denen die kognitive Performance von Patienten mit CRCI in subjektiven und objektiven Testverfahren signifikant verbessert werden konnte. Diese beinhalten meist mehrwöchige Gruppen- und/oder Einzelmeetings mit Therapeuten verschiedener Fachrichtungen<sup>81,141</sup>. Besonders die Domänen Exekutivfunktion, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und räumlich-visuelle Wahrnehmung scheinen durch entsprechende Trainingsprogramme verbessert werden zu können<sup>38</sup>.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in Studien zu achtsamkeitsbasierter Stressreduktion, mindfulness-based-stress-reduction (MBSR). Zwei Studien untersuchten jeweils in einem 8- und 16-Wochen-Programm die Auswirkungen auf subjektive und objektive kognitive Performance. Bei beiden Interventionen konnte eine Verbesserung gezeigt werden<sup>142,143</sup>.

Neben kognitivem Training gibt es auch Hinweise auf die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten durch physische Aktivität: Besonders aerobes Ausdauertraining steht durch die Erhöhung des cerebralen Blutflusses mit der Verbesserung der kognitiven Funktion im Zusammenhang<sup>144</sup>. Im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen ist bereits bekannt, dass regelmäßiges körperliches Training präventiv wirkt und zu Modifikationen im Gehirn führen kann, die die kognitive Performance verbessern<sup>145</sup>. Körperliches Training steht im Zusammenhang mit einer verbesserten Gedächtnisfunktion und verbesserten Lerneffekten, da unter anderem nachgewiesen werden konnte, dass die Neurogenese und Neuroplastizität durch Sport verbessert wird, zum Beispiel im Sinne einer erhöhten BDNF-Konzentration<sup>146</sup>. Gleichermassen ist bekannt, dass körperliche Aktivität die Lebensqualität von Patienten nach und während Chemotherapie verbessert<sup>147</sup>.

Auch Bewegungsinterventionen wie Yoga<sup>148</sup>, Tai Chi<sup>149</sup> oder QiGong<sup>150</sup> zeigen jeweils Verbesserungen in der kognitiven Performance.

Neben Forschung zu sportlicher Aktivität und CRCI gibt es interessante Ansätze, die sich mit einem weiteren Baustein des Lebensstils beschäftigen, der Ernährung. Für eine Vielzahl von in der Nahrung vorkommende Mikronährstoffe konnte eine Assoziation mit verbesserter kognitiver Leistungsfähigkeit gefunden werden:

Tee-Polyphenole wie Catchein können zur Reduktion von oxidativem Stress und Neuroinflammation beitragen und in Versuchen mit Ratten Gedächtnis-Defizite verringern<sup>151</sup>. Weitere Daten zu natürlichen Antioxidantien wie Asthaxantin<sup>152</sup>, einem Carotinoid, sowie Resveratrol<sup>153</sup>, einem Polyphenol, wurden erhoben, die ebenfalls auf eine antioxidative und antiinflammatorische Wirkung hinweisen, die in Zusammenhang mit Neuroprotektion und Verbesserung des Gedächtnisses steht. Auch Vitamin D als fettlösliches Vitamin steht mit der Reduktion von inflammatorischen Zytokinen, wie TNF $\alpha$  und IL-6 im Gehirn in Zusammenhang und kann so ebenfalls dazu beitragen chemotherapie-induzierte lokale cerebrale Entzündungen zu reduzieren<sup>154</sup>.

Da das Gehirn ein sehr lipidreiches Organ ist, ist es nicht verwunderlich, dass auch langkettige Omega-3-Fettsäuren in den Fokus gerückt sind, um die Wirkung auf die Inflammation des ZNS in Zusammenhang mit CRCI zu untersuchen. Orchard und Kollegen untersuchten eine Omega-3-Fettsäure-reiche und Zucker-arme Ernährungsweise auf ihre Wirkung bezüglich Neurogenese und konnten feststellen, dass diese Ernährungsform die Neuroinflammation verbessern und dadurch die Neurone vor der toxischen Wirkung der Chemotherapie schützen kann<sup>155</sup>.

Mit der Chemotherapie gegebene antioxidative Substanzen, wie zum Beispiel N-acetyl-Cystein als Vorstufe des Glutathions, stehen in Tierstudien im Verdacht die adversen Effekte von Agentien wie Cyclophosphamid und Doxorubicin zu blockieren<sup>156</sup>.

Auch MESNA, welches häufig zur Prävention der Chemotherapie-induzierten hämorrhagischen Zystitis verabreicht wird, konnte in Studien Doxorubicin-induzierte Erhöhung von TNF $\alpha$  und oxidativen Stress reduzieren. Es steht so unmittelbar mit der Verhinderung von systemischen und neurologischen Nebenwirkungen durch Doxorubicin in Verbindung<sup>157</sup>. Auch gibt es Hinweise durch Experimente mit Ratten, dass Antidepressivum Fluoxetin, wenn verabreicht vor und während der Gabe von 5-FU dazu beitragen kann, den Verlust von normaler Zellproliferationen zu verhindern<sup>158</sup>.

Neben Lebensstil- und Bewegungsinterventionen, sowie der komplementären Gabe von Arzneimitteln zur Chemotherapie im Sinne der Verhinderung von Nebenwirkungen gibt es auch einige pharmakotherapeutische Ansätze zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei CRCI.

So trägt Modafinil, ein Medikament, welches in der Behandlung der Narkolepsie benutzt wird, in Studien zur Verbesserung des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit, sowie der Reduzierung von Fatigue bei<sup>159</sup>.

Forschungsansätze gibt es ebenfalls zu einem weiteren Arzneimittel, welches bei der Narkolepsie Anwendung findet, aber ansonsten bei Patienten mit ADHS gegeben wird: Methylphenidat. Es steht mit der Steigerung der selektiven Aufmerksamkeit in Zusammenhang<sup>160</sup>.

Andere Medikamente, die sich in der Erprobung zur Verbesserung von CRCI befinden, kommen eher aus dem Bereich der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen des Gedächtnisses, wie der Demenz. Es konnten bisher klinisch keine eindeutigen Hinweise gefunden werden, dass Donepezil, Memantine und auch Ginkgo biloba die kognitiven Fähigkeiten des Gedächtnisses während oder nach Behandlung von Krebserkrankungen signifikant verbessern können. Tierstudien zeigen aber vielversprechende Ansätze auf, die sich in menschlichen klinischen Studien noch bestätigen müssen<sup>161-163</sup>.

Alle genannten Interventionen oder Therapien bieten interessante Ansätze zur weiteren Erforschung der Behandlung von CRCI ohne einen expliziten klinischen Durchbruch zu bieten. Eine einfach umzusetzende, wirkungsvolle Therapie gibt es aktuell nicht, da kognitive Rehabilitationsprogramme und Lebensstilinterventionen häufig im klinischen Setting nicht ohne Herausforderungen umzusetzen sind und adäquate medikamentöse Optionen, wie beschrieben, bisher fehlen.

## **1.4. Betrachtetes Patientenkollektiv**

Wie bereits im Abschnitt zum Stand der Forschung dargelegt, wurde CRCI bisher hauptsächlich an Patienten mit soliden Tumoren außerhalb des ZNS, vorrangig Brustkrebs erforscht. Zum weiteren Wissensgewinn von CRCI bei hämato-onkologischen Erkrankungen wurde daher in dieser Studie ein heterogenes Kollektiv hämato-onkologischer Patienten betrachtet.

Hauptsächlich sind im betrachteten Patientenkollektiv akute Leukämien der myeloischen- und lymphatischen Reihe mit den jeweiligen Schemata der üblichen Hoch-Dosis-Induktions-Chemotherapie vertreten. Den größten Anteil stellen Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) verschiedener Subtypen. Außerdem wurden Patienten mit akuten lymphatischen Leukämien (ALL) der T- und B-Zell-Reihe in die Studie eingeschlossen; darunter auch wie reifzellige Leukämien behandelte Burkitt-Lymphom, die reifzellige B-ALL und das B-Zell-lymphoblastische Lymphom. Diese Entitäten werden seit der WHO Klassifikation von 2016 und in der klinisch gängigen GMALL-Klassifikation auch im Hinblick der Therapien zu der Gruppe der ALL gezählt. Aufgrund der historischen Gegebenheiten werden das Burkitt-Lymphom und das B-Zell-lymphoblastische Lymphom in der Literatur aber auch häufig in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome genannt. Zu vernachlässigen sei im Gesamtkontext dieser Dissertationsschrift die einmalige Diagnose und Therapie eines klassischen Hodgkin-Lymphoms, daher wird diese Entität im Weiteren nicht explizit erläutert.

### **1.4.1. Akute myeloische Leukämie (AML)**

Definitionsgemäß ist die akute myeloische Leukämie „eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien“<sup>164</sup>. Die aktuelle Leitlinie der entsprechenden hämato-onkologischen Fachgesellschaften beschreibt die akute myeloische Leukämie (AML) weiterführend als „eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen des einzelnen Patienten ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ“<sup>164</sup>.

## Epidemiologie und Prognose

Die Gesamtinzidenz der AML liegt bei ca. 4/100.000 pro Jahr mit einem Häufigkeitsgipfel im höheren Erwachsenenalter von über 100/100.000 bei der Gruppe der Über-70-Jährigen. Das mediane Erkrankungsalter wird mit einem ungefähren Alter von 70 Jahren angegeben. Für eine geschlechterspezifische Häufung gibt es keine weiteren Hinweise<sup>164</sup>.

Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb eines Jahres zum Tod. Der größte prognostische Einflussfaktor ist das Alter der Erkrankten und der molekulargenetische und/oder zytogenetische Subtyp. Je höher das Alter, desto geringer sind die Chancen einer kompletten Remission und desto höher ist das Risiko eines Rezidivs. Je nach molekulargenetischer und zytogenetischer Typisierung werden diese nach ELN-Klassifikation in günstige, intermediäre oder ungünstige Risikogruppen eingeteilt<sup>164</sup>. Um die aktuelle Leitlinie zur AML zum mittleren Überleben zu zitieren: „Im schwedischen Register (Erstdiagnosedatum von 1997 bis 2006) lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten unter 30 Jahren bei 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren bei 43%, zwischen 55 und 64 Jahren bei 23% und sanken im höheren Alter weiter ab“<sup>164</sup>.

## Pathogenese und Ätiologie

Die Pathogenese der AML ist durch das in den letzten Jahrzehnten deutlich gewachsene Verständnis für molekulare und molekulargenetische Mechanismen und den entsprechenden Untersuchungsmethoden eindeutiger geworden. Man konnte bisher herausfinden, dass Veränderungen an bestimmten Chromosomen, wie zum Beispiel balancierte Translokationen, Inversionen aber auch verschiedene molekulargenetische Veränderungen als Abweichungen an klar definierten Genpunkten, zum Ausbruch von einer AML beitragen können.

Zur Entstehung einer AML sind neben verschiedenen genetischen Faktoren maßgeblich aber auch Umweltfaktoren, wie die myelotoxischen Chemikalien Benzol und Chloramphenicol, sowie ionisierende und radioaktive Strahlung beteiligt. Dementsprechend sind auch Patienten, die bestimmte Arten von Chemotherapien, besonders mit Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren, Azathioprin und Etoposid, oder eine Radiatio erhalten einem höheren Risiko ausgesetzt eine AML zu entwickeln.

Weitere externe Risikofaktoren zur Entstehung einer AML sind Rauchen, sowie Kontakt mit Mineralölprodukten, Farben, Ethylenoxiden, Herbiziden und Pestiziden. Auch Patienten die bereits an einem Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder einer Chronische Myeloische Leukämie (CML) leiden, haben ein erhöhtes Risiko im Verlauf eine AML zu entwickeln<sup>164</sup>.

## Symptome und klinisches Erscheinungsbild

Die Leitlinie beschreibt das klinische Erscheinungsbild der AML als „durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration“<sup>164</sup> charakterisiert. Durch die Verdrängung der Zellreihen der Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten können im Verlauf Symptome einer Anämie, wie Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit sowie Blässe, einer Neutropenie mit gehäuften bakteriellen Infektionen oder auch systemischen Mykosen und Symptome einer Thrombozytopenie mit Auffälligkeiten, wie Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis, entstehen. Außerdem kann es zu einer typischen B-Symptomatik mit Gewichtsverlust und Nachtschweiß kommen. Bei 60% der Patienten mit einer AML findet sich außerdem eine Leukozytose, seltener aber auch aleukämische Verläufe mit erniedrigten oder normalen Leukozytenzahlen. Häufig finden sich allerdings unabhängig von der vorliegenden Leukozytenzahl leukämisch-myeloische Blasten als diagnostisches Hauptmerkmal der AML<sup>164</sup>.

## Diagnostik

Jede Diagnostik beginnt mit der entsprechenden Anamnese und körperlichen Untersuchung. Bei Anfangsverdacht auf eine akute Leukämie sind Blutbild und Differentialblutbild als erste Instanz wegweisend. In der Abgrenzung zu einer Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) findet sich bei einer AML ein Hiatus leukemicus mit unreifen Blasten sowie reifen Zellstufen im Blutbild ohne Vorkommen von mittelreifen Formen der Granulopoese. Bei einer CML kommen alle Stadien der Myelopoese vor.

Des Weiteren sind zur Diagnosesicherung und weiteren Therapieplanung zytomorphologische Bestimmungen im Blutaussstrich und eine Knochenmarkszytologie- sowie -chemie durch Knochenmarkspunktion oder Knochenmarksbiopsie notwendig. Darin kann man bei der Diagnose einer AML typische Blasten myeloischen Ursprungs, z.B. mit so genannten Auer-Stäbchen, sehen. Die hauptsächliche diagnostische Differenzierung zwischen akuten myeloischen und akuten lymphatischen Leukämien findet durch die Bestimmung der entsprechenden Vorläuferzellen in Blut und/oder Knochenmark statt. Eine genauere Unterscheidung der Subtypen der AML ist ebenso durch Immunhämotypisierung, sowie weiterführend durch zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen möglich.

Aus dem Verständnis für die Krankheitsentstehung und mit Hinblick auf die WHO-Klassifikation ergibt sich laut Leitlinie für die AML folgende krankheitsdefinierende Diagnostik: Herrscht im peripheren Blut oder im Knochenmark ein myeloischer Blastenanteil von  $\geq 20\%$ , beziehungsweise der Nachweis der AML-definierenden genetischen Aberrationen (siehe Tabelle), so kann die Diagnose einer AML mit entsprechendem Subtyp gestellt werden<sup>164</sup>.

Differentialdiagnostisch sollte immer auch in Zusammenschau der Befunde und in Abhängigkeit der entsprechenden Symptomatik an Leukämien anderer Zellreihen, leukämisch verlaufende Lymphome myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, aplastische Anämien, Mangelanämien oder auch an Virusinfektionen gedacht und weitere Diagnostik dementsprechend eingeleitet werden<sup>164</sup>.

Die Priorität der Diagnostik hinsichtlich einer akuten promyelozytären Leukämie (APL) wird aufgrund des starken therapeutischen Bezuges im Abschnitt zur Therapie der AML behandelt.

### Klassifikation

Die mittlerweile gängigste klinische Klassifikation der AML ist die WHO-Klassifikation, welche die Erkrankung anhand von zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika in verschiedene Subtypen einteilt. Dementsprechend lassen sich folgende Subtypen unterscheiden:

- AML mit spezifischen genetischen Aberrationen
- AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC)
- AML, therapieinduziert (tAML)
- AML, nicht weiter spezifiziert (NOS)
- Myeloisches Sarkom
- Myeloische Proliferation im Zusammenhang mit Trisomie 21
- Akute Leukämien uneindeutiger Zellreihen

Nach den entsprechenden Subtypen richten sich im Verlauf die therapeutischen und prognostischen Konsequenzen. Die WHO-Klassifikation löste damit die über einen langen Zeitraum gängige FAB-Klassifikation ab, die anhand zytomorphologischer Kriterien durch Betrachtung der Zellreihen im Lichtmikroskop in verschiedene Subtypen einteilt. Heutzutage ist im klinischen Alltag die zytomorphologische Beurteilung bei der Diagnostik einer AML hauptsächlich bezüglich des Erkennens einer akuten Promyelozytären Leukämie (APL) relevant<sup>164</sup>.

<b>Subgruppe</b>	<b>Spezifikation</b>
Acute Myeloid Leukemia with recurrent genetic aberrations	AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
	APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
	AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A
	AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM
	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
	Provisional entity: AML with BCR-ABL1
	AML with mutated NPM1
	AML with biallelic mutations of CEBPA
Provisional entity: AML with mutated RUNX1	
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (MRC)	
Therapy-related myeloid neoplasms (tAML)	
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)	Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
	Acute myeloid leukemia without maturation
	Acute myeloid leukemia with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Pure erythroid leukemia
	Erythroleukemia, erythroid/myeloid
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)
Myeloid sarcoma	
Blastic plasmacytoid dendritic neoplasm	
Myeloid proliferations related to Down-syndrome	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
	Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Acute leukemias of ambiguous lineage	Acute undifferentiated leukemia
	Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
	Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged/KMT2A
	Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
	Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

Tabelle 4: AML and related neoplasms (adaptiert aus WHO-Klassifikation)<sup>164</sup>

## Therapie

Die Therapie der AML mit intensiver, kurativer Intention gliedert sich in die Induktionstherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission (CR) und nachfolgend in Abhängigkeit die Postremissionstherapie/Konsolidierungstherapie oder, bei kritischem Risikoprofil, eine allogene Blutstammzelltransplantation.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer AML muss laut Leitlinie daher bei kurativem Therapieansatz unmittelbar die Entscheidung über die Dringlichkeit der Therapieeinleitung getroffen werden. Dies ist auch dahingehend relevant, dass die morphologische Unterscheidung zwischen der Subgruppe der akuten Promyelozytären Leukämie (APL) eine initial abweichende Therapie mit All-trans Retinsäure (ATRA) zur Folge hat und diese zeitnah eingeleitet werden sollte. Diese Empfehlung wurde in der für diese Dissertation zugrunde gelegte Studie umgesetzt und eingeschlossene Patienten mit APL entsprechend behandelt. Zum anderen gilt es bei allen Subtypen zu klären, inwiefern eine unmittelbare Indikation zur Notfall-Therapie bei Leukostase, Tumorlyse-Syndrom oder entgleister Gerinnung besteht. Sind diese Punkte im initialen Entscheidungsprozess nicht zutreffend, sollte eine Induktions-Chemotherapie erst nach Vervollständigung der genetischen Untersuchungen und damit Festlegung des Subtyps der AML erfolgen (siehe Bild). Durch die Kategorisierung kann so eine spezifischere und wirksamere Therapie nach Subtypen erfolgen. Denn laut Leitlinie AML gilt: „Die Chance für das Erreichen einer CR [kompletten Remission] nach intensiver Induktionstherapie wird vor allem durch den genetischen Hintergrund der AML und weniger durch das Alter der Patienten bestimmt [...]. Deshalb sind die zyto- und molekulargenetischen Befunde bereits unverzichtbar bei der Auswahl der initialen Therapie“<sup>164</sup>.

Das Standardschema der Induktionschemotherapie bei AML erfolgt heutzutage nach einem 7+3 -Protokoll mit dreitägiger Gabe eines Antrazyklins (Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron) und siebentägiger Gabe von Cytarabin. „Diese Therapie kommt bei Patienten zum Einsatz, die keiner der folgenden Subgruppen [siehe Abbildung 5] zugeordnet werden können bzw. bei denen eine unmittelbare Therapie-Indikation bei Erstdiagnose besteht und die Ergebnisse der genetischen Diagnostik noch nicht vorliegen“<sup>164</sup>. Eine Therapie nach anderen Vorgaben als der Standardtherapie ist dementsprechend der Tabelle 6 zu entnehmen. In der von dieser Dissertation beschriebenen Studie wurde entsprechend der damaligen Behandlungsempfehlung der Kölner Uniklinik das sogenannte S-HAM-Protokoll (Sequentiell High-dose AraC/Cytarabin and Mitoxantrone) mit Ausnahme der Promyelozytenleukämie (AML M3) als Standardprotokoll verwendet.

Zu einer weiteren, in der Studie therapierten, Subgruppe zählen Patienten mit therapiebedingter AML (tAML) oder einem Myelodysplastischen Syndrom in der Vorgeschichte (AML-

MDS). Entsprechend der Leitlinie werden diese Patienten abweichend vom Standardschema mit Cytarabin und Daunorubicin behandelt. Entsprechende weitere Subgruppierungen mit anderen Therapien oder Therapiezusätzen als die bisher genannten und im Sinne der Tabelle 6 wurden aufgrund des Studiendesigns nicht eingeschlossen.

Erfolgt aufgrund stark fortgeschrittener Erkrankung, vorhandener Komorbiditäten, hohem Alter oder auf Patientenwunsch kein kurativer Therapie-Ansatz, so kann eine Behandlung nach dem Prinzip des Best Supportive Care durchgeführt werden. Außerdem ist eine zytoreduktive Chemotherapie mit z.B. Azacitidin und Venetoclax bei palliativer Zielsetzung möglich.

<b>Subgruppen</b>	<b>Standard-Therapie zu Studienzeitpunkt/ Aktuelle Therapie</b>
Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und Patienten mit CD33-positiver NPM1-Mutation bei FLT3wt	S-HAM Sequentiell High-dose AraC/Cytarabin and Mitoxantrone  Cytarabin + Antrazyklin (7+3) + Gentuzumab + Ozogamicin
Patienten mit FLT3-Mutation	S-HAM Sequentiell High-dose AraC/Cytarabin and Mitoxantrone  Cytarabin + Antrazyklin (7+3) + Midostaurin
Patienten mit AML-MRC und Patienten mit therapieassoziierter AML (tAML) bei FLT3wt	Cytarabin + Daunorubicin
Patienten mit CD33-positiver Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt	S-HAM Sequentiell High-dose AraC/Cytarabin and Mitoxantrone  Cytarabin + Antrazyklin (7+3) + Gentuzumab + Ozogamicin

Tabelle 5: Therapieoption der AML nach Subgruppen<sup>164</sup>

Nach der Hochdosis-Induktionstherapie sollten Patienten, die eine komplette Remission (CR) erreichen, eine Konsolidierungstherapie erhalten, um einem schnellen Rezidiv einer AML entgegenzuwirken. Dazu wird grundsätzlich eine hoch- oder intermediär-dosierte Therapie mit Cytarabin oder eine allogene Blutstammzelltransplantation angestrebt. Laut Leitlinie der AML

orientiert sich die Wahl der Konsolidierungstherapie am Risikoprofil der entsprechenden Subgruppe und am Allgemeinzustand<sup>164</sup>.

## 1.4.2. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung des Kindesalters. Bezogen auf die Gesamtpopulation ist die ALL eine eher seltene maligne, hämatologische Erkrankung, die allerdings ohne Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod führen kann<sup>165</sup>.

Definitionsgemäß ist die ALL „durch Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Zellen der Hämatopoese, so genannter Blasten in Knochenmark und Blut charakterisiert“<sup>165</sup>. Des Weiteren beschreibt die aktuelle Leitlinie, dass „auch alle anderen lymphatischen (z.B. Lymphknoten, Milz) und nicht lymphatischen Organe (z.B. Leber, ZNS, Hoden, Haut, Knochen etc.) [...] befallen sein [können]“<sup>165</sup>.

Die Gruppe der akuten lymphatischen Leukämien wird als heterogene Gruppe angegeben, bei der genetische und immunphänotypische Marker zur Typisierung in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen haben. Die Unterteilung in entsprechende Subtypen hat daher neben prognostischer Bedeutung auch Bedeutung für die Therapie. Der Standard zur therapeutischen Behandlung ist mit kurativem Anspruch und wird in Deutschland auf Grundlage von Studien und Expertenerfahrungen der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) durchgeführt<sup>165</sup>.

### Epidemiologie und Prognose

Die ALL ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Kindesalters. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei ca. 1/100.000 pro Jahr mit einem Häufigkeitsgipfel im frühen Kindesalter von ca. 5/100.000 bei der Gruppe der Unter-5-Jährigen und einem zweiten Häufigkeitsgipfel von 2/100.000 bei den Über-80-Jährigen. Das mediane Erkrankungsalter wird mit einem ungefähren Alter von 5 Jahren angegeben. Die geschlechtsspezifischen Verhältnisse liegen mit 1,4 zu 1 auf der Seite der männlichen Erkrankten. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb eines Jahres zum Tod. Die Langzeitüberlebensraten liegen bei Patienten bis 55 Jahren bei 60-70%, sind wie bei der AML aber stark abhängig von Alter und molekulargenetischer/zytogenetischer Subtypisierung<sup>165</sup>.

### Pathogenese und Ätiologie

Die Pathogenese der ALL ist, wie bei der AML, durch das in den letzten Jahrzehnten deutlich gewachsene Verständnis für molekulare und molekulargenetische Mechanismen und den entsprechenden Untersuchungsmethoden eindeutiger geworden.

Zur Entstehung einer ALL tragen neben verschiedenen genetischen Faktoren maßgeblich aber auch Umweltfaktoren, wie die myelotoxischen Chemikalien Benzol und Chloramphenicol, sowie ionisierende und radioaktive Strahlung bei. Dementsprechend sind auch Patienten, die bestimmte Arten von Chemotherapien, besonders mit Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren, Azathioprin und Etoposid, oder eine Radiatio erhalten einem höheren Risiko ausgesetzt, eine ALL zu entwickeln<sup>165</sup>.

### Symptome und klinisches Erscheinungsbild

Die Symptomatik einer ALL ergibt sich durch zwei wesentliche Mechanismen der Pathogenese.

Zum einen, ähnlich wie bei der AML, kommt es durch die Verdrängung der Zellreihen aufgrund der Knochenmarksinfiltration der lymphatischen Vorläuferzellen zur hämatopoetischen Insuffizienz. Durch die Verdrängung der Zellreihen der Erythrozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten können im Verlauf Symptome einer Anämie, wie Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit sowie Blässe, einer Neutropenie mit gehäuften bakteriellen Infektionen oder auch systemischen Mykosen und Symptome einer Thrombozytopenie mit Auffälligkeiten, wie Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis, entstehen. Zusätzlich kann eine typische B-Symptomatik mit Nachtschweiß und Gewichtsverlust auftreten. Zum anderen ist die ALL durch ihre infiltrativen lymphatischen und extralymphatischen Organmanifestationen bekannt. Laut ALL-Leitlinie leiden 60% der Patienten mit ALL an Lymphknotenvergrößerung. „Ebenso häufig liegt eine Splenomegalie vor. Ein Mediastinaltumor findet sich in 14% der Fälle von ALL insgesamt, aber bei 60% der Patienten mit T-ALL. 7% der Patienten zeigen initial einen ZNS-Befall. Der ZNS-Befall wird meist im Rahmen einer Routineuntersuchung des Liquors diagnostiziert; es können aber auch Symptome auftreten, angefangen von Kopfschmerzen, Erbrechen, Lethargie, Nackensteifigkeit über Nervenausfälle (insbesondere Hirnnerven) bis hin zu Querschnittssymptomen bei Befall des Rückenmarks. In 9% der Fälle von ALL liegt ein anderer extramedullärer Organbefall vor. Bei 60% der ALL-Patienten findet man eine Leukozytose“<sup>165</sup>.

### Diagnostik

Jede Diagnostik beginnt mit der entsprechenden Anamnese und körperlichen Untersuchung. Bei Anfangsverdacht auf eine akute Leukämie sind Blutbild und Differentialblutbild als erste Instanz wegweisend. Differentialdiagnostisch und nebenbefundlich werden weitere diagnostische Mittel bemüht, wie zum Beispiel weiter Laborchemie mit Gerinnungsdiagnostik, Bildgebung und Schnittbilddiagnostik um das Gesamtbild zu komplettieren.

Zur Differenzierung zwischen ALL und CLL kann anders als bei den Leukämieformen der myeloischen Reihe nicht der Hiatus leukemicus verwendet werden, da dieser sich sowohl bei der akuten als auch chronischen lymphatischen Leukämie zeigt. Die Differenzierung zwischen ALL und CLL erfolgt hauptsächlich durch die gebotene Klinik der Patienten.

Die hauptsächlich diagnostische Differenzierung zwischen akuten myeloischen und akuten lymphatischen Leukämien findet durch die Bestimmung der vorliegenden Vorläuferzellen in Blut und/oder Knochenmark statt. Herrscht im Knochenmark ein lymphatischer Blastenanteil von  $\geq 25\%$ , so kann die Diagnose einer ALL gestellt werden. Bei Nachweis eines lymphatischen Blastenanteils von unter 25% spricht man von einem lymphoblastischen Lymphom. Eine genauere Unterscheidung und Subtypisierung der verschiedenen Formen der ALL ist dann weiterführend hauptsächlich durch eine Immunhämotypisierung mittels Durchflusszytometrie möglich. Hierbei kann zwischen Vorliegen einer ALL der B- oder T-Zell-Reihe und deren jeweiligen Unterformen differenziert werden (siehe Tabelle 7). Zusätzlich kann die Diagnostik durch zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen vervollständigt werden.

Bei Verdacht auf eine ALL ist auch eine Liquorpunktion obligat, um einen ZNS-Befall zu untersuchen und eine intrathekale Prophylaxe Z.B. mit Metothrexat durchzuführen.

Differentialdiagnostisch sollte immer auch in Zusammenschau der Befunde und in Abhängigkeit der entsprechenden Symptomatik an Leukämien anderer Zellreihen, leukämisch verlaufende Lymphome myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, aplastische Anämien, Mangelanämien oder auch Virusinfektionen gedacht und weitere Diagnostik dementsprechend eingeleitet werden<sup>165</sup>.

Eine Besonderheit der ALL ist die Verlaufsdagnostik der minimalen Resterkrankung. Hier wird zur Quantifizierung des Therapieansprechens bei Patienten in kompletter Remission (CR) eine Diagnostik zur Minimalen Resterkrankung, genannt „minimal residual disease“ (MRD) durchgeführt. Hiermit können mit deutlich erhöhter Sensitivität noch Leukämie-Zellen unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze detektiert werden. Diese Diagnostik soll zu bestimmten Therapiezeitpunkten erfolgen und dient dann als Prognosefaktor und zur Therapiesteuerung<sup>165</sup>. Laut Leitlinie der ALL ist die Persistenz der MRD der ungünstigste Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. „Daher muss die MRD-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden. Die quantitative Messung der minimalen Resterkrankung ist nur mit Material (leukämische Blasten) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose möglich“<sup>165</sup>. Daher ist es besonders entscheidend, dass das entsprechende Material bereits zum Diagnosezeitpunkt asserviert wird.

## Klassifikation

Die ALL wird laut WHO-Klassifikation von 2016 (siehe Abbildung 7) mit den lymphoblastischen Lymphomen als Precursor Lymphoid Neoplasm entweder vom B oder T-Zell-Typ eingeteilt. „Bei einem Knochenmarkbefall unter 25% spricht man von einem lymphoblastischen Lymphom, bei einem Infiltrationsgrad über 25% von einer Leukämie. Allerdings gibt es keinen internationalen Standard und auch der Grenzwert von 20% wird verwendet“<sup>165</sup>.

Für die Therapieentscheidung und Risikobewertung ist die WHO Klassifikation mit ihren zyto- und molekulargenetischen Unterteilungen allerdings wenig relevant. Hier wird zur klinischen Diagnostik und Therapie eher die GMALL-Klassifikation benutzt. Hierbei bezieht sich die Klassifizierung nach EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) mehr auf die Immunphänotypisierung der Vorläuferzellen. Laut ALL-Leitlinie sind „der größte Teil der Fälle von ALL des Erwachsenen (75 %) [...] Leukämien der lymphatischen B-Zellreihe, die je nach Differenzierungsgrad als pro-B, common-, prä-B und reifzellige B-ALL klassifiziert werden; 25% der ALL des Erwachsenen gehören zur T-Zellreihe mit den Differenzierungsstufen ‚early‘, ‚thymische‘ und ‚mature‘ T-ALL. Mit den immunologischen Subtypen der ALL sind spezifische klinische und zytogenetische bzw. molekulargenetische Aberrationen assoziiert“<sup>165</sup>.

Eine weitere Klassifikation der ALL, die allerdings nur noch eine untergeordnete Rolle spielt, ist die FAB-Klassifikation. Diese wird noch zur Bestimmung der L3-Morphologie herangezogen. Diese Morphologie definiert eine reifzellige B-ALL bzw. Burkitt-Leukämie/-Lymphom. „Die Diagnose einer reifzelligen B-ALL soll durch Immunphänotypisierung (Oberflächen-Immunglobulin) und Molekulargenetik (Nachweis einer MYC-Translokation) bestätigt werden“<sup>165</sup>.

Die Unterscheidung zwischen B-Vorläufer- und reifer B-ALL hat eine besondere Relevanz bei der Therapieentscheidung.

<b>Precursor lymphoid neoplasms</b>	
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS (not otherwise specified)
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(v;11q23); <i>KMT2A</i> rearranged
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(12;21)(p13;q22); <i>ETV6-RUNX1</i>
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with hyperdiploidy
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with hypodiploidy
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>
	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma, with <i>BCR-ABL1</i> -like
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma, with iAMP21
	T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
	Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
	Provisional entity: Natural Killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
<b>Mature B-cell neoplasms</b>	
	Burkitt lymphoma (hier ist die reifzellige „Burkitt“-B-ALL einzuordnen, die nicht als eigenständige Entität aufgeführt wird)

Tabelle 6: WHO-Klassifikation der ALL 2016<sup>165</sup>

Subgruppe	Immunphänotypisierung		Typische Zyto- /Molekulargenetik
Bezeichnung	Charakteristische Marker	Inzidenz	
B- Linien ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. cyCD22+	76%	
B-Vorläufer ALL			
Pro-B	CD10-	11%	t(4v;11); <i>KMT2A</i> - Rearrangements
c- (common)	CD10+	49%	t(9;22); <i>BCR-ABL</i> IKZF1*
Prä-B	cyIgM+	12%	t(1;19); <i>TCF3-PBX1</i> t(9;22); <i>BCR-ABL</i> IKZF1
Reife B	slg+	4%	t(8;14); <i>MYC</i> - Rearrangements
T- Linien ALL	TdT+, cyCD3+, CD7+	24%	
„Early“ T	CD2-, sCD3-, CD1a-	6%	PTEN, N/K-RAS
„Thymische“ T	sCD3±, CD1a+	12%	NOTCH1/FBXW7*
„Mature“ T	sCD3+, CD1a-	6%	

Tabelle 7: Immunologische Subklassifikation der ALL in den GMALL-Studien<sup>165</sup>

## Therapie

Laut Leitlinie der ALL ist „wegen der anspruchsvollen Diagnostik, der komplexen Therapie, des lebensbedrohlichen Verlaufs und der Seltenheit der Erkrankung [...] bei Verdacht auf ALL die notfallmäßige Überweisung an ein hämatologisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung dringend zu empfehlen“<sup>165</sup>. Dementsprechend sind die Empfehlungen für Erstlinientherapien der ALL in Deutschland in Studiengruppen der GMALL organisiert.

Die Therapie der ALL und der Lymphoblastischen Leukämie/Lymphoms (LBL) gliedert sich in die Induktionstherapie inklusive Vorphasetherapie, mit dem Ziel einer kompletten Remission (CR) und die Konsolidierungs- sowie Erhaltungstherapie. Die letzten beiden Abschnitte lassen sich auch unter dem Begriff Postremissionstherapie zusammenfassen mit der Zielsetzung einer Erhaltung der CR. Der Teil der Konsolidierungstherapie schließt auch eine Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation mit ein<sup>165</sup>.

Gesonderte Therapieempfehlungen gibt es für Patienten mit einer ALL bei denen ein positives Philadelphia-Chromosom/eine BCR-ABL-Mutation festgestellt wurde. Patienten mit Nachweis einer genetischen Mutation BCR-ABL steht zusätzlich eine Therapie mit Imatinib zur Verfügung<sup>165</sup>.

Nach Diagnosestellung erfolgt eine 5-tägige Vorphase-Therapie mit Dexamethason und Cyclophosphamid zur Prävention eines Tumorlysesyndroms. In der Zeit sollen alle nötigen Befunde zur Therapieentscheidung erhoben werden. „Dazu gehören insbesondere die CD20-Expression sowie der BCR-ABL-Status. In der Regel wird auch die erste Liquorpunktion zur Diagnostik und intrathekalen Prophylaxe mit Methotrexat durchgeführt“<sup>165</sup>.

Nach der Vorphase-Therapie unterscheiden sich die Empfehlungen für die Patienten mit der Diagnose einer ALL oder einer LBL nach der Einteilung in eine Altersgruppe. Hierbei wird zwischen der Altersgruppe <55 Jahre und >55 Jahre unterschieden.

Für die Gruppe mit einem Alter unter 55 Jahren gilt die Standardempfehlung der GMALL.

Diese Patientengruppe erhält zunächst eine zweiteilige Induktionsphase (Induktionsphase I und II). In der Induktionsphase I werden die Zytostatika Vincristin, ein Anthrazyklin-Derivat, meist Daunorubicin, sowie Asparaginase verabreicht. Bei der Asparaginase soll eine Dosisanpassung im Verlauf je nach Verträglichkeit erfolgen. Zusätzlich erhalten die Patienten Dexamethason. Bei CD20-Positivität kann ein Antikörper und bei Vorliegen einer Philadelphia-Translokation/BCR-ABL Imatinib der Therapie hinzugefügt werden. Nach der Induktionsphase I erfolgt eine MRD-Bestimmung und Zytologie zur Remissionskontrolle. Eine komplette Remission (CR) wird definiert als Blastenanteil unter 5% in der Zytologie. „Wird hier nach zytologischem Befund keine komplette Remission (Blastenanteil <5%) erreicht, muss der Patient der Hochrisikogruppe [siehe Tabelle Risikofaktoren] zugeordnet werden. Bei grenzwertigen zytologischen Befunden sollte für die abschließende Einordnung der MRD-Befund abgewartet werden“<sup>165</sup>.

In der Induktionsphase II werden dem Therapieplan weitere Chemotherapeutika hinzugefügt: Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid und 6-Mercaptopurin. Es erfolgt zusätzlich eine intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat. „In der Regel bewirkt die Induktionsphase II nochmals einen deutlichen Abfall der minimalen Resterkrankung“<sup>165</sup>.

Bezüglich der Konsolidationstherapie der ALL gibt es international verschiedene Therapiekonzepte. Standardmäßig wird zur Therapie von Patienten <55 Jahren eine intensive Konsolidationstherapie durchgeführt. Weiterführend beschreibt die Leitlinie der ALL: „Die verfügbaren Daten deuten [...] darauf hin, dass zyklische Konsolidationstherapie mit wechselnden Substanzen und insbesondere der intensive Einsatz von hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, die erhöhte Dosisintensität für Asparaginase ebenso wie die Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) vorteilhaft ist. Essenziell ist die möglichst zeitnahe Durchführung der Therapieblöcke in der Konsolidationstherapie“<sup>165</sup>.

Nach der Konsolidationsphase I soll bei Patienten der Altersgruppe unter 55 Jahren die Therapie entsprechend der im Vorfeld erfolgten Definition einer Standardrisiko- oder Hochrisiko-Gruppe erfolgen.

Bei Patienten Alter <55 in der Standardrisiko-Gruppe soll nach Beendigung der Konsolidationsphase I die Remission mittels MRD erneut abschließend beurteilt werden. Bei negativer MRD werden weitere Therapieblöcke der Konsolidationsphase angestrebt mit einer darauffolgenden Erhaltungstherapie und Nachsorge. Die ALL-Leitlinie schreibt über die MRD: „Die minimale Resterkrankung wird zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen. Die molekulare CR, definiert als negativer MRD-Status, ist ein wichtiger neuer Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidationstherapien. Der prognostisch relevanteste Zeitpunkt für die Bestimmung des molekularen Ansprechens und die nachfolgende Therapiestratifikation war in den GMALL-Studien der MRD-Status nach Konsolidation I.“

Im Gegensatz dazu beschreibt die Leitlinie die Persistenz der MRD als aktuell ungünstigsten Prognosefaktor bei der ALL des Erwachsenen. Bei persistierender positiver MRD erfolgt daher eine Umstellung der Therapie zur Reduktion der MRD und eine Durchführung einer Stammzelltransplantation.

„Bei Standardrisiko-Patienten wird in Erstremission keine Transplantation angestrebt, da diese auch mit konventioneller Chemotherapie eine Überlebensrate von über 60% erreichen. Die Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation (SZT) erfolgt bei Standardrisiko-Patienten bei molekularem Rezidiv oder Therapieversagen“<sup>165</sup>.

Bei der Hochrisiko-Gruppe der Patienten im Alter unter 55 Jahren wird eine allogene Stammzelltransplantation durch Familien- oder Fremdspender als wesentlicher Teil der Postremissionstherapie in der ersten CR angestrebt. „Bei der Planung und Durchführung der Stammzelltransplantation hat der MRD-Verlauf eine große Bedeutung. Dies betrifft den Versuch, das MRD-Niveau vor Transplantation zu senken ebenso wie die engmaschige Kontrolle der MRD nach Transplantation“<sup>165</sup>.

Für die Gruppe der Patienten mit ALL und einem Alter ab 56 Jahren steht laut Empfehlungen der GMALL neben einer mäßig intensiven, dosisreduzierten Chemotherapie zusätzlich eine molekulare Therapie mit Imatinib und bei Expression von CD20 eine Antikörper-Therapie zur Verfügung. „Wesentlich ist dabei, dass in der Induktionstherapie keine Asparaginase eingesetzt wird und dass die intensive Konsolidation I durch zwei weniger toxische Zyklen mit intermediär dosiertem Methotrexat und Asparaginase sowie intermediär dosiertem Cytarabin ersetzt wird. Die SZT-Indikation wird in der Regel ausschließlich MRD-basiert gestellt und ist in dieser Altersgruppe stark vom individuellen Zustand abhängig“<sup>165</sup>. Bei der Patientengruppe >55 soll laut Empfehlungen der GMALL nach Konsolidationsphase II eine abschließende Remissionsbeurteilung erfolgen. Eine regelmäßige Durchführung der MRD-Diagnostik ist bei der Altersgruppe essentiell, um bei MRD-Persistenz eine zeitnahe Therapieumstellung zu gewährleisten<sup>165</sup>.

Laut Leitlinie der ALL kann „für Patienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten auch eine mäßig intensive Chemotherapie nicht möglich ist, [...] eine Behandlung nach der GMALL-Therapieempfehlung für Frail-Patienten erfolgen“<sup>165</sup>.

Die Erhaltungstherapie beinhaltet für alle ALL-Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten, ausgenommen Patienten mit reifer B-ALL/Burkitt-ALL, eine wöchentliche orale Gabe von Methotrexat und Mercaptopurin mit Anpassung der Dosierung entsprechend des Blutbildes<sup>165</sup>. „Alle Studien, in denen auf eine Erhaltungstherapie verzichtet wurde, haben deutlich ungünstigere Gesamtergebnisse gebracht. [...] Die GMALL-Studiengruppe empfiehlt derzeit die Durchführung der Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtherapiedauer von 2 1/2 Jahren. Intrathekale Prophylaxen und regelmäßige MRD-Bestimmungen werden unter Erhaltungstherapie fortgeführt“<sup>165</sup>.

Patienten, die an einer reifzelligen B-ALL bzw. einer Burkitt-ALL/-Lymphom leiden erhalten abweichende Therapieempfehlungen. Laut neuer WHO-Klassifikation wird die reifzellige B-ALL zu der Gruppe der Burkitt-Leukämien/Lymphome gezählt. Die ALL-Leitlinie beschreibt die Therapie der reifzelligen B-ALL wie folgend: „Die Therapieergebnisse wurden mit Therapieschemata aus der Pädiatrie, mit rascher Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke deutlich verbessert; wesentliche Elemente sind Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid. Die Therapiedauer beträgt nur 21 Wochen. Seit kurzem wird in der Therapie der B-ALL und Burkitt-Lymphome der monoklonale Antikörper gegen CD20 eingesetzt. In 80-90% der Fälle weisen diese Leukämien/Lymphome eine CD20-Expression auf. Die Gabe von Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse geführt“<sup>165</sup>.

## 1.5. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Aus dem geschilderten wissenschaftlichen Hintergrund und der bisher geringfügigen Erforschung von CRCI im Kontext hämatonkologischer Erkrankungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob und wie sich die objektive und subjektive kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit den genannten hämatonkologischen Erkrankungen vor (Testzeitpunkt t0) und nach der Hochdosis-Induktions-Chemotherapie (Testzeitpunkt t1) verändern. Dazu werden die Zeitpunkte unmittelbar nach der Diagnose beziehungsweise kurz vor Beginn der Induktionsphase und nach Abschluss der Induktions-Chemotherapie miteinander verglichen, um die Chemotherapie-bezogenen kognitiven Defizite (englisch CICI) bei der entsprechenden Patientenpopulation zu erforschen. Dabei zielt die Fragestellung nicht nur auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer zwischen den Testzeitpunkten ab, sondern auch darauf, ob sich eine Korrelation zwischen den Veränderungen der subjektiv-empfundene und objektiven-gemessenen kognitiven Fähigkeiten zeigen lässt. Bei der methodischen Umsetzung der Fragestellung wurden die entsprechenden Empfehlungen der International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) berücksichtigt.

2. Neben der Hauptfragestellung beschäftigt sich diese Arbeit außerdem mit der Frage nach weiteren Zusammenhängen von Krebs-bezogenen kognitiven Defiziten (englisch CRCI) bei hämatonkologischen Patienten. Zum einen soll beleuchtet werden, inwiefern auch die Grunderkrankung an sich schon zu einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann. Zum anderen sollen auch Begleitparameter der Diagnose Krebs mit in die Überlegungen einbezogen werden. Hierfür wurden als Co-Faktoren bei den untersuchten Krebserkrankungen auch Erhebungen zu den Themen Depression und Angst durchgeführt, um herauszufinden, welchen Einfluss diese auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben.

## **2. Publikation (ersetzt Methoden- und Ergebnisteil)**

Impact of induction chemotherapy on objective and self-perceived cognitive performance inpatients suffering from hematological disorders

Philipp Zimmer, Philipp Hillebrand, Florian Wolf, Niklas Joisten, David Walzik, Luca Hardt, Anja Großek, Philipp Hartig, Fiona Kierdorf, Maximilian Belz, Malina Tinschmann, David Kiesel, Wilhelm Bloch, Carolin Groß-Ophoff-Müller, Michael Hallek, Boris Böll, Max Oberste & Thomas Elter

Leukemia & Lymphoma. 2021 Aug 24, 62:10, 2526-2530

DOI:[10.1080/10428194.2021.1913151](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1913151)

## **Impact of induction chemotherapy on objective and self-perceived cognitive performance in patients suffering from hematological disorders.**

Both, objective and self-perceived cognitive deficits, are frequently observed in patients with cancer before, during, and after medical treatment [1,2]. This phenomenon, also known as cancer-related cognitive impairments (CRCI), can persist for many years after treatment and is strongly affecting patients' quality of life [1,3,4].

To date, a vast majority of studies in the context of CRCI have focused on patients with solid tumors, especially on those with breast and testicular cancer [5]. Knowledge on CRCI in patients with hematological disorders is still sparse. This is astonishing since chemotherapy was thought to be one of the main drivers of CRCI (earlier described as 'chemobrain') and patients with hematological disorders receive some of the most aggressive chemotherapy protocols. Scientific research compiled that these protocols contain substances that have been associated with neurotoxicity such as Cytarabin and Vincristin [6]. In addition numerous of patients receive high-dose intrathecal and systemic injections with Methotrexat as a CNS-prophylaxis that have been shown to cause neurotoxicity [6].

Williams and colleagues have summarized the knowledge on CRCI in adults suffering from hematological disorders and identified only four longitudinal trials including patients with non-centralnervoussystem-affecting hematological disorders. It was aswell criticized that assessments within the included trials frequently either included self-perceived or objective assessments of cognitive performance and that a combination of both is lacking [7].

Against this backdrop, the aim of our study was to investigate the objective and self-perceived cognitive performance (as recommended by the International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) [8] of individuals newly diagnosed with hematological diseases before and after undergoing high-dose induction chemotherapy.

This study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki. A positive ethic vote was obtained from the ethic commission of the university hospital of Cologne and the study was registered at the WHO trial register (DRKS00007824). All participants signed informed consent prior to participation. In total, 72 patients, newly diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL) or aggressive lymphoma participated in this study. Patient characteristics are shown in Table 1.

At admission (prior to first administration of chemotherapy: t0) and after recovery from induction chemotherapy (at discharge four to five weeks after initiation of induction protocol: t1), patients' objective and self-perceived cognitive performance were assessed as recommended by the ICCTF [8].

Accordingly, the cognitive test battery recommended by the ICCTF contained the German versions of Trail Making Test (TMT-A/B: Visual-motor scanning speed/ executive function), the

Controlled Oral Word Association Test (COWAT: verbal fluency), as well as the Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLTR: verbal learning and memory)[8]. Normative data that incorporate age and education have been published for all these testing procedures.

We assessed the frequency of patients that showed impairment on each test at baseline (t0) and before discharge (t1). Impairment on a test was defined as negative deviation from the normative mean larger or equal to 1.5 norm sample standard deviations [9]. Such a score is achieved by 6.7% or less of the healthy age-matched norm sample. We carried out binomial tests to investigate whether the frequency of impairment on each test among our patient sample differed statistically significant from the healthy norm sample before and after treatment.

Before treatment, 8-26 % of the study population indicated cognitive impairments compared to age-adjusted norm samples depending on the type of assessment (HVLTR, TMT, COWAT). Out of the 39 individuals who were available for post-treatment testing 11-29 % revealed objectively assessed cognitive impairments compared to norm samples. Subsequently, we investigated the changes of patients' objective cognitive testing scores at t0 and t1 using paired samples t-tests. Results did not show a significant worsening in objectively assessed cognitive performance for those individuals who were available at both measurement time points (Table 2).

Self-perceived cognitive performance was assessed using the German version of the FACT-COG questionnaire subscales [10] for perceived 'cognitive impairment' and 'cognitive abilities'. As potential concomitant factors, depression and anxiety were evaluated applying the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [11]. Changes in these outcomes were investigated using paired sample t-tests. Self-perceived cognitive abilities and depressive symptoms remained stable whereas self-perceived cognitive impairments and anxiety significantly decreased over time (Table 2).

To investigate potential associations between changes of patients' objective and self-perceived cognitive performance, as well as associations with changes in anxiety and depression explorative correlation analyses were conducted. After adjusting for multiple testing, neither changes in self-perceived cognitive impairments and abilities nor changes in anxiety and in depressive symptoms indicated any association with objectively assessed cognitive performance.

To limit the influence of outliers we conducted winsorization of the data set. Data points that deviated more than three standard deviations from the mean were replaced with the value according to three standard deviations from the mean [9]. Statistical analyses were conducted using SPSS 22® (IBM®, Armonk, NY, USA). Two-tailed probability tests were used throughout all inferential statistical testing. A result was considered significant at a p-value equal or less than .05.

To our knowledge, this is the first longitudinal study investigating the influence of high-dose chemotherapy on objective and self-perceived cognitive performance, in patients newly diagnosed with acute leukemias or aggressive lymphoma.

A relevant proportion of patients indicated objective cognitive impairments prior to therapy. As an influencing factor for cognitive impairments before induction chemotherapy age was assessed as shown in table 1. Regarding to a respectively young collective existing mild cognitive impairment cannot be ruled out but is rather unlikely.

However, objective cognitive performance did not worsen after receiving high-dose chemotherapy. These main findings are in line with those of Meyers and colleagues who also reported significant cognitive impairments prior to therapy and who did not report changes in objectively assessed cognitive performance comparing pre to post therapy values in subjects suffering from AML [12]. Additionally, the dropout rate and therefore patients available for post-testing procedure was comparable to other studies [12] (pre: 56, post: 26, present trial: pre: 66, post: 39). The absence of a worsening in objectively assessed CRCI shortly after completing high-dose chemotherapy is an important finding, which should be communicated to patients. However, due to a lack of follow-up measurements, long-term and timely shifted CRCI cannot be ruled out. In fact, data from long-term survivors of childhood leukemia suggest CRCI even years after completion of therapy [13]. However, a non-significant decrease in cognitive performance may also be attributed to learning effects which have previously been described for the applied assessments.

In contrast to no changes in objective cognitive performance, study participants reported a self-perceived decrease in cognitive impairments. These findings are in line with the perspective of physicians treating hematologic patients.

Although this was one of the first trials using a more comprehensive questionnaire to determine self-perceived cognitive impairments (FACT-Cog), we were not able to find associations between changes in objective and self-perceived cognitive function. This finding confirms results of earlier trials in other types of cancer as summarized by Hutchinson and colleagues [14].

In addition to the cognitive performance, we also investigated anxiety levels and depressive symptoms. Interestingly, depressive symptoms did not worsen over time. Anxiety indicated a decrease. These results are contrary to many other studies. However, one could speculate that patients are more positive and less scared approximately four weeks after receiving a life threatening diagnosis compared to the traumatic situation directly after receiving the diagnosis of leukemia. Additionally, surviving such strong therapies and keeping in mind to get back home very soon may also increase the overall mood in patients.

Results of this study should be interpreted within the context of its strengths and limitations. Strengths include use of recommended and harmonized objective and subjective assessments

of patients` cognitive performance. Limitations comprise a lack of follow-up measurements as well as a control group with healthy patients to rule out possible learning effects between baseline and post-treatment testing timepoint. Harmonized multicenter studies would provide the option to overcome the abovementioned limitations.

In conclusion, a significant proportion of patients who were newly diagnosed with acute leukemia or other aggressive hematological malignancies indicate CRCI prior to treatment. High-dose induction chemotherapy did not significantly worsen objectively assessed CRCI on the short-term.

### Geolocation information section

The study was conducted in the beautiful city of Cologne, Germany, which is famous for its fantastic cathedral and amazing soccer club.

IP address	Country	Region	City
134.95.94.104	Germany	North-Rhine-Westphalia	Cologne
ISP	Organization	Latitude	Altitude
Universitaet zu Koeln	Universitaet zu Koeln	50.9276	6.92437

### Acknowledgements

#### **Funding**

This work was supported by the Marga und Walter Boll Stiftung and a funding program of German Sports University Cologne (Hochschulinterne Forschungsförderung der Deutschen Sporthochschule Koeln).

#### **Authorship**

Thomas Elter, Boris Böll, Michael Hallek, Carolin Groß-Ophoff-Müller, Wilhelm Bloch and David Kiesel contributed substantially to conception and design. Florian Wolf, Niklas Joisten, David Walzik, Anja Großek, Luca Hardt, Philipp Hartig, Fiona Kierdorf, Maximilian Belz, Malina Tinschmann were responsible for acquisition of data and clinical care of patients. Max Oberste performed statistical analysis and interpretation of data. Philipp Zimmer and Philipp Hillebrand were accountable of conception and design, acquisition of data, medical care, statistical analysis and interpretation of data, as well as drafting the manuscript.

All authors have been involved in critically revising the manuscript for important intellectual content and agreed to submit the article for consideration for publication in the journal.

**Disclosure of interest**

The authors report no conflict of interest.

**Data availability statement**

Anonymized raw data will be provided by the corresponding author upon request. The data are not publicly available due to privacy and ethical restrictions.

**TABLE 1**
**Patient characteristics**

Characteristic	before treatment (t <sub>0</sub> )		after treatment (t <sub>1</sub> )	
	Mean (range)	Number of patients (%)	Mean (range)	Number of patients (%) <sup>1</sup>
n		72		39
<b>Age (years)</b>	47.86 (18-78)		47.21 (18-66)	
<b>Education (years)</b>	11.28 (8-13)		11.38 (8-13)	
<b>BMI (Body-Mass-Index)</b>	26.25 (19.23-39.79)		26.22 (19.23-34.71)	
<b>Gender</b>				
Female		34 (47)		18 (46)
Male		37 (52)		21 (54)
Missing		1 (1)		
<b>Diagnosis</b>				
Acute Myeloid Leukemia		50 (70)		27 (69)
Acute Lymphocytic Leukemia		13 (18)		7 (18)
Non Hodgkin Lymphoma		7 (10)		5 (13)
Hodgkin Lymphoma		1 (1)		
Missing		1 (1)		
<b>Chemotherapy protocol</b>				
S-HAM*		44 (61)		24 (62)
GMALL*		17 (24)		10 (26)
ATO/ATRA		4 (6)		2 (5)
Cytarabin/Daunorubicine		2 (3)		2 (5)
R-Chop		1 (1)		1 (2)
BrECADD		1 (1)		
Azacitidine		1 (1)		
Missing		2 (3)		
<b>CNS-prophylaxis with MTX</b>				
MTX* intrathecal + CNS-radiatio*		13 (76)		7 (70)
systemic high-dose MTX*		4 (24)		3 (30)

<sup>1</sup>number of patients (%) completing induction of HDCT; S-HAM: Sequentiell high-dose **Cytarabin\*** and Mitoxantron; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (containing **Cytarabin\***, **Methotrexat\*** and **CNS-radiatio\***); ATO/ATRA: Arsenic trioxid/all-trans retinoic acid; R-Chop: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin/Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; BrECADD: Brentuximab, Etoposid, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin/Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason; MTX: **Methotrexat\***,

**\*neurotoxic substances/protocolls containing neurotoxic substances**

**TABLE 2** Number and percentage of patients with impaired† cognitive function

Test	before treatment (t <sub>0</sub> )	after treatment (t <sub>1</sub> )	Cognitive function
	number of participants (%)	number of participants (%)	
TMT-A	17* (25.76; n=66)	11* (28.21; n=39)	visual-motor scanning speed
TMT-B	9** (13.64; n=66)	5 (12.82; n=39)	executive function
TMT-Diff	8 (12.12; n=66)	4 (10.26; n=39)	set shifting
HVLT-R Total Recall	16* (24.62; n=65)	7** (20.00; n=35)	verbal learning and memory: Total Recall
HVLT-R Delayed Recall	14* (21.54; n=65)	10* (29.41; n=34)	verbal learning and memory: Delayed Recall
HVLT-R Retention %	10** (15.87; n=63)	9* (26.47; n=34)	verbal learning and memory: Retention
HVLT-R Recognition Discrimination Index	5 (7.94; n=63)	4 (11.43; n=35)	verbal learning and memory: Recognition
COWAT formal lexical (letter)	15* (24.59; n=61)	10* (27.78; n=36)	verbal fluency: letter
COWAT semantical (category)	8** (13.33; n=60)	5 (13.89; n=36)	verbal fluency: category

<b>Comparison of objective and self-perceived cognitive performance and distress</b>					
Test	before treatment (t <sub>0</sub> )	after treatment (t <sub>1</sub> )	Units / Possible Range	p-value	n
	Mean ± SD	Mean ± SD			
TMT-A	24.64 ± 7.86	27.37 ± 19.65	Seconds to complete / Most in 90 seconds	,261	36
TMT-B	37.16 ± 13.7	35.83 ± 20.58	Seconds to complete / Most in 3 minutes	,566	36
TMT-Diff	14.76 ± 13.04	11.48 ± 11.64	Seconds to complete	,218	36
HVLT-R Total Recall	27.26 ± 4.94	26.11 ± 4.76	Raw Score / 0-36	,23	35
HVLT-R Delayed Recall	9.26 ± 2.03	8.82 ± 2.7	Raw Score / 0-12	,366	34
HVLT-R Retention %	90.43 ± 12.74	83.09 ± 21.15	Percentage / 0-120	,084	34
HVLT-R Recognition Discrimination Index	10.74 ± 1.27	10.83 ± 1.41	Raw Score / -12-12	,777	35
COWAT formal lexical (letter)	15.94 ± 7.81	13.69 ± 5.91	Correct words / Most in 3 minutes	,077	35
COWAT semantical (category)	35.06 ± 9.88	34.34 ± 10.08	Correct words / Most in 3 minutes	,695	35
FACT-COG Perceived Cognitive Abilities	20.23 ± 6.57	21.25 ± 6.33	Raw Score / 0-40	,36	39
FACT-COG Perceived Cognitive Impairment	51.25 ± 17.49**	57.57 ± 11.77**	Reverse Score / 0-116	,032	38
HADS Depressive Symptoms	5.87 ± 4.35	5.79 ± 4.00	Raw Score / 0-21	,859	39
HADS Anxiety	7.44 ± 4.15*	5.26 ± 3.23*	Raw Score / 0-21	,001	39

† impairment was defined as ≥ 1,5 SD below the normative mean; \* p < 0,001; \*\* p < 0,05; SD: standard deviation; Sig.: significance; TMT A/B: Trail Making Test Part A and B; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test - Revised; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; FACT-COG: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

## References

1. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123–138.
2. Moore HC. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or ‘chemobrain’. *Oncology*. 2014;28(9):797–804.
3. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3675–3686.
4. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):854–856.
5. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, et al. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*. 2014;28(5):726–740.
6. Magge RS, DeAngelis LM. The double-edged sword: neurotoxicity of chemotherapy. *Blood Rev*. 2015;29(2):93–100.
7. Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *British Journal of Haematology*. 2016;174(6):835-846.
8. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):703–708.
9. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: and sex and drugs and rock ‘n’ roll*. 4th ed. Los Angeles: Sage; 2013.
10. Costa DSJ, Loh V, Birney DP, et al. The structure of the FACT-Cog v3 in cancer patients, students, and older Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(4):1173–1178.
11. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith P, et al. HADS-D, Hospital anxiety and depression scale–Deutsche Version, Gottingen: Hogrefe. 2011.
12. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788–793.
13. Jacola LM, Edelstein K, Liu W, et al. Cognitive, behaviour, and academic functioning in adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(10):965–972.
14. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):926–934.

### **3. Diskussion**

In diesem Teil der Arbeit werden zuerst die Ergebnisse diskutiert und in den Kontext der aktuellen Fachliteratur gesetzt. Nachfolgend sollen die Methoden besprochen und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden, die für die entsprechenden Patiententestungen ausgewählt wurden. Zum Schluss soll in dem Abschnitt Fazit und Ausblick aufgezeigt werden, wie zukünftige Studien idealerweise aufgebaut sein sollen und was in diesen Studien berücksichtigt werden sollte, um einen Wissensgewinn zum Forschungsfeld CRCI beizutragen.

#### **3.1. Ergebnisdiskussion**

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass ein entsprechender relevanter Anteil der Patienten vor (8-26%) und nach Behandlung (11-29%) mit Chemotherapie im Vergleich zu alters-adjustierten Normstichproben an objektivierbaren kognitiven Defiziten leiden. Diese Annahme deckt sich mit anderen Studien in der Literatur, die ähnliches beschrieben<sup>26,50,96</sup>. Die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen vor der Erkrankung wird häufig mit 30% betitelt<sup>98</sup>, sodass unsere Erhebung hier durchaus ähnlich einzuordnen ist. Somit widerspricht unsere Erkenntnis den Daten, dass Patienten häufig nur an subjektiven kognitiven Einschränkungen leiden<sup>35,91</sup> und schwächt damit weiterhin die Datenlage zu vorrangigem Auftreten kognitiver Einschränkungen in Zusammenhang mit der Chemotherapie<sup>4</sup>. Auch die in dieser Studie erhobenen Daten weisen eher daraufhin, dass die Hochdosis-Induktions-Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von CRCI hat. Da bereits ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten vor der Behandlung kognitive Einschränkungen aufweist, wird damit die gängige Meinung von verschiedenen Wissenschaftlern unterstrichen, die CRCI nicht allein im Zusammenhang mit der Behandlung von Krebserkrankungen oder gar der Chemotherapie sehen<sup>7,96</sup>. Somit stehen bei der Betrachtung CRCI im Vordergrund, die bereits vor Initiation der Chemotherapie bestanden haben. Vielmehr deuten die Ergebnisse daraufhin, dass der Krebs selbst oder bestimmte Co-Faktoren einer Krebserkrankungen in Zusammenhang mit der Entstehung von CRCI stehen.

Diese Annahme wird durch die Ergebnisse unserer Studie verdeutlicht, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den prätherapeutischen und posttherapeutischen Testergebnissen der Probanden bei objektiven kognitiven Einschränkungen nachweist. Dies deutet darauf hin, dass es zu keiner Verschlechterung der objektiven kognitiven Performance im Verlauf der Therapie kommt. Auch diese Erkenntnisse sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien<sup>50</sup>.

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigt, dass die Patienten subjektive kognitive Einschränkungen während der gesamten Therapie wahrnehmen. Dies deckt sich mit der Einschätzung von behandelnden Ärzten, die Patienten regelhaft betreuen<sup>35</sup>. Zum Testzeitpunkt nach der Therapie (t1) wurden diese selbst-wahrgenommenen Einschränkungen allerdings als signifikant geringer beschrieben. Dies widerspricht eher der aktuellen Forschungsmeinung: Einige bisherige Studien zeigen vorrangig die Tendenz, dass Patienten besonders in den subjektiven kognitiven Testungen nach der Chemotherapie schlechter abschneiden, dementsprechend mehr Defizite in subjektiven als in objektiven Testungen gemessen werden<sup>91</sup>.

Ein Zusammenhang zwischen objektiven und subjektiven kognitiven Einschränkungen konnte statistisch in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Wie im Stand der Forschung bereits beschrieben, ist dies ein bekanntes Phänomen im Forschungsfeld des CRCI. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Hutchinson et al. konnte nur bei einem Drittel der Studien eine signifikante Korrelation zwischen subjektiven und objektiven kognitiven Defiziten gefunden werden<sup>67</sup>. Dementsprechend fügen sich unsere Erkenntnisse dort passend in die anderen zwei Drittel der Studien ein und unterstreichen die Inkonsistenz in der Literatur.

Als Einflussfaktor auf die kognitive Funktion wurde das Alter der Patienten mit erhoben. Das Durchschnittsalter betrug bei beiden Testpunkten ungefähr 47 Jahre. Bestimmte Studien zeigen auf, dass besonders fortgeschrittenes Alter als ein Risikofaktor für die Abnahme der kognitiven Fähigkeiten zu werten ist und das ein junges Alter eher keinen Risikofaktor darstellt<sup>30,87,97</sup>. In Anbetracht des jungen Durchschnittsalters der Patienten in unserer Studie ist der Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten eher unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen.

Als weitere Begleitfaktoren wurden unter anderem die Symptome Angst und Depressionen erfasst. Hier wird in der Interpretation der Daten deutlich, dass Patienten in der Testung nach Chemotherapie signifikant weniger an Ängsten litten, also im Umkehrschluss vor der Therapie deutlich ängstlicher waren als danach. Dass sich Depressionen nach der Chemotherapie nicht verstärkten und Ängste sogar verringerten, scheint verwunderlich und deckt sich nicht mit der gängigen Forschungsmeinung, die davon ausgeht, dass sich Angst und Depressionen durch die Therapie eher noch verstärken und damit die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen<sup>116</sup>. Es lässt sich darüber spekulieren, ob die Patienten zum Ende der Induktions-Chemotherapie mit Hinblick auf eine baldige Entlassung weniger ängstlich gestimmt scheinen als kurz nach einer möglichen traumatisierenden Diagnose einer Blutkrebserkrankung zu Beginn der Therapie.

Einige Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Baseline-Daten der Kognition durch Angst und depressive Verstimmung nach Erhalt der Diagnose verfälscht werden<sup>20,41,91</sup>. Unter dem Hintergrund dieser These könnten die entsprechenden Daten, die durch unsere Studie

erhoben worden sind, auch anders interpretiert werden: Die vor Beginn der Therapie signifikant gemessene Angst könnte die kognitive Testung entsprechend beeinflusst haben, sodass die Patienten bei t0 in der kognitiven Funktion schlechter abgeschnitten haben.

Unsere Ergebnisse zeigen bezüglich der objektiven kognitiven Testungen allerdings keine Korrelation zu Angst und Depressionen. Dementsprechend scheint eine Beeinflussung der kognitiven Testung durch psychologische Faktoren eher unwahrscheinlich. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu den beschriebenen Erkenntnissen von Ahles und Saykin, die keine Korrelation von kognitiven Defiziten und psychologischen Faktoren sehen. Sie beschreiben, dass in der Vergangenheit kognitive Veränderungen zwar häufig psychologischen Faktoren zugeschrieben wurden, dennoch finden nach ihrer Aussage die meisten Studien kognitive Veränderungen auch bei Patienten im Verlauf der Chemotherapie, nachdem die Daten bereits statistisch gegen Angst und Depressionen bereinigt worden sind, oder Patientengruppen ohne signifikante psychologische Belastung getestet worden sind<sup>120</sup>.

Selbstwahrgenommene kognitive Defizite korrelieren laut einigen Studien mit Angst und Depression<sup>20,79</sup>. Eine signifikante Korrelation konnte in unserer Studie bei der statistischen Auswertung ebenfalls gefunden werden. Patienten die vor Therapie von mehr selbstwahrgenommenen kognitiven Defiziten (niedriger Fact-Cog Percieved Cognitive Impairment Score) berichteten, zeigten im Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) mehr Angst und Depressionen. Ein gleicher Zusammenhang konnte für die selbstwahrgenommenen kognitiven Fähigkeiten (hoher Fact-Cog Percieved Cognitive Abilites Score) eruiert werden: Patienten, die ihre kognitiven Fähigkeiten als gering einschätzen, schnitten auch in den Fragebögen zur Angst schlechter ab, in dem Sinne, dass sie mehr Angst angegeben hatten. Bezüglich Depressionen fand sich keine Korrelation.

Wie dargelegt, sind die Ergebnisse unserer Erhebungen mit anderen Daten der wissenschaftlichen Literatur vergleichbar und lassen sich dementsprechend gut in das Forschungsfeld einordnen.

Folgend werden die angewendeten Methoden diskutiert, um fundiert dazulegen, wie die Methodik dazu beigetragen hat, eine entsprechende Vergleichbarkeit zu realisieren.

### 3.2. Methodendiskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine der ersten longitudinalen Studien, die den Einfluss von Hoch-Dosis-Chemotherapie auf die objektive und selbst-wahrgenommene kognitive Performance bei Erwachsenen mit akuten Leukämien untersucht hat. Bisher gibt es vorrangig Querschnittstudien zu dem Themengebiet<sup>54</sup>: Längsschnittstudien wurden vermehrt bei Patienten mit Brustkrebs<sup>49</sup> oder Hodenkrebs<sup>166</sup> erhoben oder das Hauptaugenmerk wurde in longitudinalen Untersuchungen bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen eher auf primäre ZNS Lymphome<sup>167</sup> gelegt. Dementsprechend sind bisher kaum Daten zu longitudinalen Untersuchungen bei Patienten mit akuten Leukämien vorhanden, die auch objektives, sowie subjektives Assessment der kognitiven Funktion einschließen. Da die Kognition gerade bei hämatoonkologischen Erkrankungen als ein entscheidender Vorhersageparameter für das weitere Überleben gilt<sup>32</sup> und die Exploration von CRCI daher bei dieser Patientenpopulation von besonderer Priorität ist<sup>33</sup>, wurde diese entsprechend konzipiert und durchgeführt:

Diese Studie ist eine der ersten Arbeiten zu CRCI und hämatoonkologischen Erkrankungen, die objektive und subjektive kognitive Testungen miteinander verbindet und auf Korrelationen untersucht. Wie bereits erwähnt, ist die bisherige Literatur zu hämatoonkologischen Erkrankungen und CRCI relativ rar. Wenn diese Patientengruppe untersucht worden ist, dann häufig nicht nach den methodischen Empfehlungen der ICCTF mit einer Kombination von objektiven und subjektiven Testungen. Die Empfehlungen der ICCTF sind in dieser Arbeit umgesetzt worden<sup>18</sup>. Daher wurden zur objektiven kognitiven Testung der Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLN-R), Trail Making Test (TMT), und Controlled Oral Word Association Test (COWAT) eingesetzt. Alle diese Testverfahren sind gut standardisierbar, bedienen sich großer Normstichproben und liegen in mehreren Variationen vor. Bezüglich der Erfassung von subjektiven kognitiven Defiziten wurde der (FACT-Cog) entsprechend der Empfehlungen verwendet. Für Co-Faktoren, wie Angst und Depressionen, wurde ebenfalls ein von der ICCTF vorgeschlagener Test, der Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) benutzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie müssen vor dem Hintergrund ihrer Limitationen betrachtet werden: Die wahrscheinlich größte Limitation ist die fehlende Langzeitüberwachung im Sinne eines Follow-ups und der damit relativ kurze Überwachungszeitraum. Dadurch gibt es in diesem Fall keine Möglichkeit Langzeitfolgen oder zeitversetztes CRCI („late-onset“) auszuschließen. Selbstwahrgenommene kognitive Defizite haben laut einigen Autoren die Tendenz, mit der Zeit zu verschwinden<sup>91</sup>. Koppelmans und Kollegen berichten, dass objektive kognitive Defizite sogar bis zu 20 Jahren vorhalten können<sup>43</sup>. Besonders Daten mit Leukämien

im Kindesalter implizieren ein Auftreten von kognitiven Symptomen Jahre nach Abschluss der Therapie<sup>168</sup>. Ein längerer Überwachungszeitraum mit Follow-up könnte entsprechende Veränderungen darstellen und evaluieren.

Ebenfalls ist das Fehlen einer Kontrollgruppe mit gesunden Probanden anzumerken, wodurch Lerneffekte zwischen Baseline- und post-Therapie-Testung nicht auszuschließen sind. Besonders die Daten der zweiten Testung können durch Lerneffekte der kognitiven Testverfahren beeinflusst werden und die Probanden so bessere Ergebnisse erzielen. Kontrollgruppen mit gesunden Probanden würden dazu dienen, entsprechende Lerneffekte zu erkennen und sollten in zukünftigen Studien eingesetzt werden.

Eine weitere Möglichkeit, um Lerneffekte zu reduzieren, ist die Verwendung von Testverfahren mit verschiedenen Testversionen in den unterschiedlichen Assessments. Hier gibt es entsprechende Empfehlungen der ICCTF, Testverfahren mit mehreren Versionen einzusetzen<sup>18</sup>. Diese Vorgabe ist in dieser Arbeit umgesetzt worden, um Lerneffekten vorzubeugen.

Da kognitive Einschränkungen in der Vergangenheit häufig von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert wurden, hat die ICCTF ebenfalls Empfehlung bezüglich der Definition herausgegeben<sup>18</sup>. Diese Empfehlungen wurden umgesetzt und ein Defizit als Abweichung größer als 1,5 Standardabweichungen unter dem Normwert definiert.

Auch bezüglich der Stichprobengröße und der Dropout Rate ist die vorliegende Arbeit vergleichbar mit anderen Studien<sup>50</sup>, sodass sie durchaus als Vergleich herangezogen werden kann. Insgesamt lässt sich aus der Erfahrung mit den Patienten allerdings festhalten, dass das Patienten Klientel aufgrund der hohen Krankheitslast und der intensiven Therapie durch die aufwändigen Testungen zusätzlich belastet waren. Tannock und Kollegen verweisen ebenfalls darauf, dass die Baseline-Testung in einer Zeit von hohem Stresslevel für den Patienten stattfindet und dieser Faktor bei der Interpretation von Ergebnissen im Vergleich zu späteren Testungen miteinbezogen werden sollte<sup>41</sup>. Hinsichtlich dieser Betrachtung sollte im Sinne der Patienten bei zukünftigen Planungen die verringerte Belastbarkeit miteinbezogen werden, um die Patienten vor Überlastung zu schützen.

### 3.3. Fazit und Ausblick

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Arbeit Hinweise darüber erlangt werden, dass sich bei Patienten dieser Studie nach der Diagnose einer akuten Leukämie oder einer anderen aggressiven hämatologischen Erkrankung bereits vor der Hoch-Dosis-Induktions-Chemotherapie CRCI nachweisen lassen. Des Weiteren hat die Chemotherapie nicht dazu beigetragen, die objektive kognitive Leistungsfähigkeit zu verschlechtern. Beides sind wertvolle Erkenntnisse, die neben der Wissenschaft, besonders mit den Patienten kommuniziert werden sollte, um Ängste bezüglich der Chemotherapie und kognitiven Defiziten abzubauen.

Dieser Abschnitt möchte einen kurzen Ausblick geben, wie ein optimiertes Studiendesign für zukünftige Untersuchungen aussehen könnte:

Nachfolgende Längsschnittstudien sollten um gesunde Kontrollgruppe ergänzt werden um, um auftretende Veränderungen sicher beurteilen zu können. Um im Verlauf ein späteres Auftreten von kognitiven Defiziten zu erkennen, sollte ein Testzeitpunkt im Sinne eines Follow-ups ergänzt werden.

Bezüglich der kognitiven Testungen sollten weiterhin die Testverfahren nach Empfehlung der ICCTF verwendet werden. Eine Erweiterung der Testverfahren kann je nach Fragestellung angezeigt sein und würde ein breiteres Spektrum an kognitiven Domänen bedienen können. Diese Entscheidung sollte allerdings immer unter Abwägung der möglichen Überforderung der Patienten erfolgen, die bereits durch Erkrankung und Therapie stark belastet sind.

Um neben den Begleitfaktoren Angst und Depressionen auch noch weitere Assoziationen mit Co-Faktoren, wie zum Beispiel Fatigue, abzubilden, sollte in Folgestudien ein Fragebogen zu diesem Themengebiet, zum Beispiel der Multiple Fatigue Inventory (MFI) erhoben werden.

Um auch bezüglich ursächlicher Mechanismen von CRCI weitere Beiträge zu leisten, könnten folgende Studien bestimmte Blutparameter einschließen, die in Zusammenhang mit der Entstehung von kognitiven Defiziten bei Krebserkrankungen gesehen werden. Dazu gehören unter anderem inflammatorische Zytokine wie TNF $\alpha$  und IL-6 oder neuroprotektive Wachstumsfaktoren wie BDNF.

In der Zusammenschau der gesamten Daten scheint es unzweifelhaft angezeigt, weitere Studien mit dem Patientenkollektiv der akuten Leukämien zu initiieren, die die Langzeitentwicklung und -entstehung von krebsbezogenen kognitiven Einschränkungen beleuchten.

## 4. Literaturverzeichnis

1. Radke R. Häufigste Todesursachen in Deutschland. *statista* 2022; ([https://de.statista.com/themen/69/todesursachen/#dossierContents\\_\\_outerWrapper](https://de.statista.com/themen/69/todesursachen/#dossierContents__outerWrapper)): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
2. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland für 2017/2018. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut* 2017; ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile)): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
3. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology* 2008; **19**(4): 623-9.
4. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; **41**(1): 126-39.
5. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women With Breast Cancer: A Critique of the Literature. *Oncology Nursing Forum* 2005; **32**(2): 329-42.
6. Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *British Journal of Haematology* 2016; **174**(6): 835-46.
7. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; **110**(1): 143-52.
8. Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming “Chemobrain”. *Cancer Investigation* 2007; **25**(6): 373-7.
9. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2019; **30**(12): 1925–40.
10. Pons-Langenscheidt-GmbH. cognoscere. *PONS Online Wörterbuch Latein - Deutsch* 2022; (<https://de.pons.com/%C3%BCbersetzung/latein-deutsch/cognoscere>): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
11. Walter-de-Gruyter-GmbH. Kognition. *Psychrembel Online* 2022; (<https://www.psychrembel.de/Kognition/KOBUT/doc/>): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
12. Lezak MD. Neuropsychological Assessment, 4th Edition. *Neurology* 2005; **64**(6): 1103--a.
13. Sternberg RJ, Sternberg K, Mio JS. *Cognitive Psychology*: Wadsworth/Cengage Learning; 2011.
14. Moore HC. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or ‘chemobrain’. *Oncology* 2014; **28**(9): 797–804.
15. Horowitz TS, Treviño M, Gooch IM, Duffy KA. Understanding the Profile of Cancer-Related Cognitive Impairments: A Critique of Meta-Analyses. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2019; **111**(10): 1009-15.
16. Maddams J, Utley M, Møller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *British Journal of Cancer* 2012; **107**(7): 1195-202.
17. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry* 2014; **26**(1): 102-13.
18. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; **12**(7): 703–8.
19. Silberfarb PM. Chemotherapy and Cognitive Defects in Cancer Patients. *Annual Review of Medicine* 1983; **34**(1): 35-46.

20. Van Dam FSAM, Boogerd W, Schagen SB, et al. Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1998; **90**(3): 210-8.
21. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An Update on Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction: Current Status. *Seminars in Oncology* 2011; **38**(3): 431-8.
22. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews* 2012; **38**(7): 926-34.
23. Lauver DR, Connolly-Nelson K, Vang P. Stressors and coping strategies among female cancer survivors after treatments. *Cancer Nurs* 2007; **30**(2): 101-11.
24. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009; **3**(4): 223-32.
25. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002; **346**(14): 1061-6.
26. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; **39**(3): 297-304.
27. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum* 2012; **39**(1): E31-40.
28. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2012; **12**(3): 267-75.
29. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci* 2018; **15**(1-2): 36-44.
30. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *Journal of Clinical Oncology* 2012; **30**(30): 3675-86.
31. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; **116**(1): 113-23.
32. Dubruille S, Libert Y, Roos M, et al. Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition. *Journal of Geriatric Oncology* 2015; **6**(5): 362-9.
33. Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *British Journal of Haematology* 2016; **174**(6): 835-46.
34. Allegra A, Innao V, Basile G, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in hematological patients: current understanding of chemobrain in hematology. *Expert Review of Hematology* 2020; **13**(4): 393-404.
35. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; **63**(3): 183-202.
36. Vardy J. Cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer Treat Res* 2009; **151**: 387-419.
37. Lange M, Heutte N, Rigal O, et al. Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. *The Oncologist* 2016; **21**(11): 1337-48.
38. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**(2): 123-38.
39. Shilling V, Jenkins V, Trapala IS. The (mis)classification of chemo-fog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; **95**(2): 125-9.
40. Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2022; **12**(1).

41. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive Impairment Associated With Chemotherapy for Cancer: Report of a Workshop. *Journal of Clinical Oncology* 2004; **22**(11): 2233-9.
42. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, et al. Cancer as a Risk Factor for Long-Term Cognitive Deficits and Dementia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**(11): 854-6.
43. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2012; **30**(10): 1080-6.
44. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010; **116**(14): 3348-56.
45. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; **123**(3): 819-28.
46. Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Persistent cognitive changes in breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; **20**(4): 370-9.
47. Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; **85**(3): 640-50.
48. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, Van Dam FSAM. Change in Cognitive Function After Chemotherapy: a Prospective Longitudinal Study in Breast Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2006; **98**(23): 1742-5.
49. Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; **109**(9): 1905-13.
50. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; **104**(4): 788-93.
51. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2011; **19**(10): 1647-56.
52. Dijkshoorn ABC, Van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psycho-Oncology* 2021; **30**(5): 635-48.
53. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment—Mechanisms and Outlook. *Cancers* 2019; **11**(5): 687.
54. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic Impact of Standard-Dose Systemic Chemotherapy in Long-Term Survivors of Breast Cancer and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; **20**(2): 485-93.
55. Zimmer P, Mierau A, Bloch W, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk Lymphoma* 2015; **56**(2): 347-52.
56. Janelsins MC, Mohamed M, Peppone LJ, et al. Longitudinal Changes in Cognitive Function in a Nationwide Cohort Study of Patients With Lymphoma Treated With Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2022; **114**(1): 47-59.
57. Anderson FS, Kunin-Batson AS. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: The past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; **52**(2): 159-64.
58. Moore BD. Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Pediatric Psychology* 2005; **30**(1): 51-63.
59. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010; **24**(2): 285-97.

60. Hardy SJ, Krull KR, Wefel JS, Janelins M. Cognitive Changes in Cancer Survivors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018; (38): 795-806.
61. Krull KR, Hardy KK, Kahalley LS, Schuitema I, Kesler SR. Neurocognitive Outcomes and Interventions in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2018; **36**(21): 2181-9.
62. Jankovic M, Masera G, Brouwers P, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 1994; **344**(8917): 224-7.
63. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001; **19**(15): 3470-6.
64. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, et al. Neurocognitive Outcome in Very Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with Chemotherapy Only. *Pediatric Blood & Cancer* 2016; **63**(1): 133-8.
65. Simone JV. History of the treatment of childhood ALL: a paradigm for cancer cure. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**(2): 353-9.
66. Noll KR, Bradshaw ME, Rexer J, Wefel JS. Neuropsychological Practice in the Oncology Setting. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2018; **33**(3): 344-53.
67. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2012; **38**(7): 926-34.
68. Hwang SY, Kim K, Ha B, et al. Neurocognitive Effects of Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis of 11 Studies. *Cancer Research and Treatment* 2021; **53**(4): 1134-47.
69. Vardy JL, Pond GR, Cysique LA, et al. Lack of cognitive impairment in long-term survivors of colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer* 2022; **30**(7): 6123-33.
70. Correa DD, Hess LM. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; **124**(3): 404-9.
71. Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ, et al. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncologica* 2008; **47**(1): 63-70.
72. Morote J, Tabernero Á J, Álvarez Ossorio JL, et al. Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues: A Prospective, Observational, Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **98**(3): 590-4.
73. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; **53**: 108-20.
74. Pamuk GE, Harmandar F, Ermantaş N, et al. EORTC QLQ-C30 assessment in Turkish patients with hematological malignancies. *Annals of Hematology* 2008; **87**(4): 305-10.
75. Alibhai SM, Leach M, Gupta V, et al. Quality of life beyond 6 months after diagnosis in older adults with acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; **69**(2): 168-74.
76. Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *Journal of Clinical Oncology* 1996; **14**(9): 2444-53.
77. Meadows ME, Chang G, Jones JA, Antin JR, Orav EJ. Predictors of Neuropsychological Change in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2013; **28**(4): 363-74.
78. Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE, Sjöden PO. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1991; **27**(9): 1075-81.
79. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer--preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005; **14**(2): 142-50.

80. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2003; **9**(7): 967-82.
81. McDougall GJ, Oliver JS, Scogin F. Memory and Cancer: A Review of the Literature. *Archives of Psychiatric Nursing* 2014; **28**(3): 180-6.
82. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 2006; **20**(1): 76-89.
83. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 2005; **59**(1): 60-70.
84. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, et al. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. 2014; **28**(5): 726-40.
85. Perry J, Laperriere N, Zuraw L, Chambers A, Spithoff K, Cairncross JG. Adjuvant Chemotherapy for Adults with Malignant Glioma: A Systematic Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2007; **34**(4): 402-10.
86. Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psycho-Oncology* 2013; **22**(7): 1517-27.
87. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB, Zachariae R. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* 2009; **18**(3): 248-57.
88. Cruzado JA, López-Santiago S, Martínez-Marín V, José-Moreno G, Custodio AB, Feliu J. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2014; **22**(7): 1815-23.
89. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, et al. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer* 2011; **117**(1): 190-6.
90. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, et al. Self-Reported Cognitive Impairment in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2007; **3**(2): 54-9.
91. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; **11**(1): 6-15.
92. Lai J-S, Butt Z, Wagner L, et al. Evaluating the Dimensionality of Perceived Cognitive Function. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; **37**(6): 982-95.
93. Srisurapanont M, Suttajit S, Eurviriyankul K, Varnado P. Discrepancy between objective and subjective cognition in adults with major depressive disorder. *Scientific Reports* 2017; **7**(1).
94. Yoon BY, Lee J-H, Shin SY. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2017; **37**(10): 1635-41.
95. Poppelreuter M, Weis J, Külz AK, Tucha O, Lange KW, Bartsch HH. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer* 2004; **40**(1): 43-9.
96. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2004; **100**(11): 2292-9.
97. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; **121**(1): 91-100.
98. Moore HC. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or 'chemobrain'. *Oncology (Williston Park)* 2014; **28**(9): 797-804.
99. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, et al. The impact of different definitions and reference groups on the prevalence of cognitive impairment: a study in postmenopausal breast cancer patients before the start of adjuvant systemic therapy. *Psycho-Oncology* 2010; **19**(4): 415-22.
100. Winocur G, Johnston I, Castel H. Chemotherapy and cognition: International cognition and cancer task force recommendations for harmonising preclinical research. *Cancer Treatment Reviews* 2018; **69**: 72-83.

101. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. *Journal of Biology* 2006; **5**(7): 22.
102. Jansen CE, Miaskowski CA, Dodd MJ, Dowling GA. A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2007; **34**(5): 997-1005.
103. Joshi G, Aluise CD, Cole MP, et al. Alterations in brain antioxidant enzymes and redox proteomic identification of oxidized brain proteins induced by the anti-cancer drug adriamycin: implications for oxidative stress-mediated chemobrain. *Neuroscience* 2010; **166**(3): 796-807.
104. Almeida D, Pinho R, Correia V, et al. Mitoxantrone is More Toxic than Doxorubicin in SH-SY5Y Human Cells: A 'Chemobrain' In Vitro Study. *Pharmaceuticals* 2018; **11**(2): 41.
105. Sieklucka-Dziuba M, Saczonek J, Dziuba J, Kleinrok Z. Central action of some cytostatics--methotrexate (MTX) and doxorubicin (DXR). II. The influence on the seizure activity and the learning and memory processes in mice. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 1998; **53**: 81-8.
106. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; **8**(4): 201-16.
107. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F, et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; **132**(3): 1099-106.
108. Deprez S, Amant F, Yigit R, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Human Brain Mapping* 2011; **32**(3): 480-93.
109. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation With Impaired Cognitive Functioning. *Journal of Clinical Oncology* 2012; **30**(3): 274-81.
110. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA. Brain Structure and Function Differences in Monozygotic Twins: Possible Effects of Breast Cancer Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007; **25**(25): 3866-70.
111. Kesler SR. Prefrontal Cortex and Executive Function Impairments in Primary Breast Cancer. *Archives of Neurology* 2011; **68**(11): 1447.
112. De Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Human Brain Mapping* 2011; **32**(8): 1206-19.
113. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **103**(3): 303-11.
114. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in Brain Activation During Working Memory Processing Associated With Breast Cancer and Treatment: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Clinical Oncology* 2012; **30**(20): 2500-8.
115. Scherling C, Collins B, Mackenzie J, Bielajew C, Smith A. Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an fMRI study. *Front Hum Neurosci* 2011; **5**: 122.
116. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology* 2019; **30**(12): 1925-40.
117. Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SMH, Cheung M, Watson CL, Hoefft F. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; **110**(28): 11600-5.
118. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical Patterns and Biological Correlates of Cognitive Dysfunction Associated with Cancer Therapy. *The Oncologist* 2008; **13**(12): 1285-95.
119. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; **35**(3): 729-41.

120. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer* 2007; **7**(3): 192-201.
121. Penson RT, Kronish K, Duan Z, et al. Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer* 2000; **10**(1): 33-41.
122. Kaya E, Keskin L, Aydogdu I, Kuku I, Bayraktar N, Erkut M. Oxidant/antioxidant Parameters and their Relationship with Chemotherapy in Hodgkin's Lymphoma. *Journal of International Medical Research* 2005; **33**(6): 687-92.
123. Migliore L, Fontana I, Trippi F, et al. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging* 2005; **26**(5): 567-73.
124. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; **26**(7): 955-69.
125. Palmer JL, Trotter T, Joy AA, Carlson LE. Cognitive effects of Tamoxifen in premenopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *Journal of Cancer Survivorship* 2008; **2**(4): 275-82.
126. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004; **13**(1): 61-6.
127. Zec RF, Trivedi MA. *Neuropsychology Review* 2002; **12**(2): 65-109.
128. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annual Review of Clinical Psychology* 2018; **14**(1): 425-51.
129. Walker AK, Chang A, Ziegler AI, Dhillon HM, Vardy JL, Sloan EK. Low dose aspirin blocks breast cancer-induced cognitive impairment in mice. *PLOS ONE* 2018; **13**(12): e0208593.
130. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 1995; **2**(4): 241-8.
131. Nadin SB, Vargas-Roig LM, Drago G, Ibarra J, Ciocca DR. DNA damage and repair in peripheral blood lymphocytes from healthy individuals and cancer patients: a pilot study on the implications in the clinical response to chemotherapy. *Cancer Lett* 2006; **239**(1): 84-97.
132. Scherling C, Collins B, Mackenzie J, Bielajew C, Smith A. Prechemotherapy differences in response inhibition in breast cancer patients compared to controls: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; **34**(5): 543-60.
133. Shiroishi MS, Gupta V, Bigjahan B, et al. Brain cortical structural differences between non-central nervous system cancer patients treated with and without chemotherapy compared to non-cancer controls: a cross-sectional pilot MRI study using clinically-indicated scans. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2017; **10572**.
134. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology* 2003; **12**(6): 612-9.
135. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer* 2011; **117**(7): 1369-76.
136. Ng T, Teo SM, Yeo HL, et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro Oncol* 2016; **18**(2): 244-51.
137. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and Psychological Factors Associated with Early Posttreatment Functional Outcomes in Breast Cancer Survivors. *Journal of Psychosocial Oncology* 2009; **27**(4): 415-34.
138. Irminger-Finger I. Science of Cancer and Aging. *Journal of Clinical Oncology* 2007; **25**(14): 1844-51.
139. Lange M, Rigal O, Clarisse B, et al. Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev* 2014; **40**(6): 810-7.
140. Anstey KJ, Sargent-Cox K, Cherbuin N, Sachdev PS. Self-Reported History of Chemotherapy and Cognitive Decline in Adults Aged 60 and Older: The PATH Through Life

- Project. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2015; **70**(6): 729-35.
141. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology* 2007; **16**(8): 772-7.
  142. Johns SA, Von Ah D, Brown LF, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *Journal of Cancer Survivorship* 2016; **10**(3): 437-48.
  143. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, et al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017; **35**(2): 217-25.
  144. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, et al. Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *BioMed Research International* 2016; **2016**: 1-13.
  145. Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical Activity, Brain Plasticity, and Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research* 2012; **43**(8): 615-21.
  146. Park HS, Kim CJ, Kwak HB, No MH, Heo JW, Kim TW. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology* 2018; **133**: 451-61.
  147. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(8): Cd008465.
  148. Janelsins MC, Peppone LJ, Heckler CE, et al. YOCAS® Yoga Reduces Self-reported Memory Difficulty in Cancer Survivors in a Nationwide Randomized Clinical Trial: Investigating Relationships Between Memory and Sleep. *Integr Cancer Ther* 2016; **15**(3): 263-71.
  149. Reid-Arndt SA, Matsuda S, Cox CR. Tai Chi effects on neuropsychological, emotional, and physical functioning following cancer treatment: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract* 2012; **18**(1): 26-30.
  150. Oh B, Butow PN, Mullan BA, et al. Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, and a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2012; **20**(6): 1235-42.
  151. Cheruku SP, Ramalingayya GV, Chamallamudi MR, et al. Catechin ameliorates doxorubicin-induced neuronal cytotoxicity in in vitro and episodic memory deficit in in vivo in Wistar rats. *Cytotechnology* 2018; **70**(1): 245-59.
  152. El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, Esmat A, Azab SS. Astaxanthin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment (Chemobrain) in Experimental Rat Model: Impact on Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Machineries. *Molecular Neurobiology* 2018; **55**(7): 5727-40.
  153. Moussa C, Hebron M, Huang X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2017; **14**(1): 1.
  154. Lefebvre d'Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003; **71**(4): 575-82.
  155. Orchard TS, Gaudier-Diaz MM, Weinhold KR, Courtney Devries A. Clearing the fog: a review of the effects of dietary omega-3 fatty acids and added sugars on chemotherapy-induced cognitive deficits. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; **161**(3): 391-8.
  156. Kitamura Y, Ushio S, Sumiyoshi Y, et al. N-Acetylcysteine Attenuates the Anxiety-Like Behavior and Spatial Cognition Impairment Induced by Doxorubicin and Cyclophosphamide Combination Treatment in Rats. *Pharmacology* 2021; **106**(5-6): 286-93.
  157. Aluise CD, Miriyala S, Noel T, et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- $\alpha$  release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. *Free Radic Biol Med* 2011; **50**(11): 1630-8.
  158. Lyons L, Elbeltagy M, Bennett G, Wigmore P. Fluoxetine Counteracts the Cognitive and Cellular Effects of 5-Fluorouracil in the Rat Hippocampus by a Mechanism of Prevention Rather than Recovery. *PLoS ONE* 2012; **7**(1): e30010.
  159. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; **115**(12): 2605-16.

160. Conklin HM, Reddick WE, Ashford J, et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate in Enhancing Attention Regulation, Social Skills, and Academic Abilities of Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2010; **28**(29): 4465-72.
161. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncology* 2013; **15**(10): 1429-37.
162. Attia A, Rapp SR, Case LD, et al. Phase II study of Ginkgo biloba in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, quality of life, and mood. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; **109**(2): 357-63.
163. Winocur G, Binns MA, Tannock I. Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. *Neuropharmacology* 2011; **61**(8): 1222-8.
164. Christoph Röllig FAA, Jan Braess, Michael Heuser, Markus G. Manz, Jakob Passweg, Dirk Reinhardt, Richard F. Schlenk, Armin Zebisch. Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML). *Onkopedia* 2022; (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
165. Nicola Gökbüget CB, Monika Brüggemann, Alexander W. Hauswirth, Urs Schanz, Sigrid Machherndl-Spandl, Matthias Stelljes, Max Topp. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL). *Onkopedia* 2022; (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>): Zuletzt abgerufen am 7. Juli 2022.
166. Skaali T, Fosså SD, Dahl AA. A Prospective Study of Cognitive Complaints in Patients With Testicular Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* 2011; **9**(1): 6-13.
167. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology* 2005; **64**(7): 1184-8.
168. Jacola LM, Edelstein K, Liu W, et al. Cognitive, behaviour, and academic functioning in adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Psychiatry* 2016; **3**(10): 965-72.

## 5. Anhang

### 5.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Begrifflichkeiten zu Krebs-bezogenen kognitiven Defiziten .....	16
--	----

### 5.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cognitive skills affected by chemotherapy <sup>4</sup> .....	15
Tabelle 3: Cognitive domains assessed in neuropsychological evaluations <sup>29</sup> .....	27
Tabelle 4: ICCTF recommendation of cognitive assessments <sup>29</sup> .....	32
Tabelle 5: AML and related neoplasms (adaptiert aus WHO-Klassifikation) <sup>164</sup> .....	53
Tabelle 6: Therapieoption der AML nach Subgruppen <sup>164</sup> .....	55
Tabelle 7: WHO-Klassifikation der ALL 2016 <sup>165</sup> .....	61
Tabelle 8: Immunologische Subklassifikation der ALL in den GMALL-Studien <sup>165</sup> .....	62

### 5.3. Verwendete Fragebögen

#### 5.3.1. Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive function issues (FACT-Cog)

##### FACT-Cognitive Function (Version 3)

Below is a list of statements that other people with your condition have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Never	About once a week	Two to three times a week	Nearly every day	Several times a day
<b><u>PERCEIVED COGNITIVE IMPAIRMENTS</u></b>						
CogA1	I have had trouble forming thoughts .....	0	1	2	3	4
CogA3	My thinking has been slow .....	0	1	2	3	4
CogC7	I have had trouble concentrating .....	0	1	2	3	4
CogM9	I have had trouble finding my way to a familiar place.....	0	1	2	3	4
CogM10	I have had trouble remembering where I put things, like my keys or my wallet .....	0	1	2	3	4
CogM12	I have had trouble remembering new information, like phone numbers or simple instructions .....	0	1	2	3	4
CogV13	I have had trouble recalling the name of an object while talking to someone .....	0	1	2	3	4
CogV15	I have had trouble finding the right word(s) to express myself .....	0	1	2	3	4
CogV16	I have used the wrong word when I referred to an object .....	0	1	2	3	4
CogV17b	I have had trouble saying what I mean in conversations with others .....	0	1	2	3	4
CogF19	I have walked into a room and forgotten what I meant to get or do there .....	0	1	2	3	4
CogF23	I have had to work really hard to pay attention or I would make a mistake .....	0	1	2	3	4
CogF24	I have forgotten names of people soon after being introduced.....	0	1	2	3	4

**FACT-Cog (Version 3)**

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Never	About once a week	Two to three times a week	Nearly every day	Several times a day
CogP25	My reactions in everyday situations have been slow.....	0	1	2	3	4
CogC31	I have had to work harder than usual to keep track of what I was doing.....	0	1	2	3	4
CogC32	My thinking has been slower than usual.....	0	1	2	3	4
CogC33a	I have had to work harder than usual to express myself clearly.....	0	1	2	3	4
CogC33c	I have had to use written lists more often than usual so I would not forget things.....	0	1	2	3	4
CogMT1	I have trouble keeping track of what I am doing if I am interrupted.....	0	1	2	3	4
CogMT2	I have trouble shifting back and forth between different activities that require thinking.....	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Never	About once a week	Two to three times a week	Nearly every day	Several times a day
<b><u>COMMENTS FROM OTHERS</u></b>						
CogO1	Other people have told me I seemed to have trouble <u>remembering information</u> .....	0	1	2	3	4
CogO2	Other people have told me I seemed to have trouble <u>speaking clearly</u> .....	0	1	2	3	4
CogO3	Other people have told me I seemed to have trouble <u>thinking clearly</u> .....	0	1	2	3	4
CogO4	Other people have told me I seemed <u>confused</u> .....	0	1	2	3	4

**FACT-Cog (Version 3)**

**Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
<b><u>PERCEIVED COGNITIVE ABILITIES</u></b>						
Cog PCI	I have been able to concentrate .....	0	1	2	3	4
Cog PVI	I have been able to bring to mind words that I wanted to use while talking to someone .....	0	1	2	3	4
Cog PM1	I have been able to remember things, like where I left my keys or wallet .....	0	1	2	3	4
Cog PM2	I have been able to remember to do things, like take medicine or buy something I needed.....	0	1	2	3	4
Cog PFI	I am able to pay attention and keep track of what I am doing without extra effort.....	0	1	2	3	4
Cog PCH 1	My mind is as sharp as it has always been .....	0	1	2	3	4
Cog PCH 2	My memory is as good as it has always been .....	0	1	2	3	4
Cog PMT 1	I am able to shift back and forth between two activities that require thinking .....	0	1	2	3	4
Cog PMT 2	I am able to keep track of what I am doing, even if I am interrupted .....	0	1	2	3	4

**Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
<b><u>IMPACT ON QUALITY OF LIFE</u></b>						
CogQ35	I have been upset about these problems.....	0	1	2	3	4
CogQ37	These problems have interfered with my ability to work .....	0	1	2	3	4
CogQ38	These problems have interfered with my ability to do things I enjoy.....	0	1	2	3	4
CogQ41	These problems have interfered with the quality of my life .....	0	1	2	3	4

### 5.3.2. Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)

## H-A-D-S-D

<b>Name:</b>	<b>Geburtsdatum:</b>
<b>Vorname:</b>	<b>Datum:</b>

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitte wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie nicht zu lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<b>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</b> <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zur Zeit / gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<b>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</b> <input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<b>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</b> <input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht	<b>Ich habe manchmal ein ängstl. Gefühl im Magen</b> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
<b>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte</b> <input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<b>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</b> <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zuwenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer
<b>Ich kann lachen, die lustige Seite der Dinge sehen</b> <input type="checkbox"/> ja, so wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<b>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</b> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<b>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</b> <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zur Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie	<b>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</b> <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
<b>Ich fühle mich glücklich</b> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens	<b>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</b> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<b>Ich kann behaglich da sitzen und entspannen</b> <input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<b>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</b> <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

Meistens = 3 Punkte, oft = 2 Punkte, gelegentlich = 1 Punkt, überhaupt nicht = 0 Punkte

Depressivität > 9 Punkte, Angst > 11 Punkte

H-A-D-S copyright © R. P. Snaith and A. S. Zigmond, 1983, 1992, 1994. und Hogrefe Verlag

Herrmann, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (1995). Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Manual.

Bern: Hans Huber.