

## Kognitive Defizite als Folgestörungen onkologischer Therapien

# Diagnostik, klinische Aspekte und Therapieansätze

HANS HELGE BARTSCH UND JOACHIM WEIS



Patienten haben häufig das Gefühl, ihre Konzentration und ihre Gedächtnisleistung würden abnehmen (a). Dieses Empfinden muss aber nicht zwangsläufig mit Ergebnissen aus spezifischen Tests übereinstimmen (b).

Fast die Hälfte aller Patienten berichten im Praxisalltag von kognitiven Defiziten nach einer onkologischen Behandlung. Der Anteil von Patienten mit tatsächlichen therapiebedingten Folgestörungen lässt sich zwar nur schwer abschätzen, in jedem Fall müssen die geschilderten Beschwerden ernst genommen werden und je nach Schweregrad sollte man den Patienten eine Therapie anbieten.

**D**en Therapiefolgestörungen im Bereich kognitiver Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und exekutiven Leistungen wurde bei onkologischen Patienten in der Vergangenheit vergleichsweise wenig Beachtung geschenkt. Zwar war die Neurotoxizität vieler onkologischer Therapien, speziell auch chemotherapeutischer Substanzen (CHT), schon lange Zeit bekannt, doch fokussiert die klinische Onkologie bis heute weitgehend auf neurologische Aspekte wie z.B. die Platin-

Vincaalkaloid- oder Taxan-induzierte periphere Polyneuropathie (CIPN), oder auf massive Beeinträchtigungen des ZNS wie Leukenzephalopathien oder die Hirnnerven betreffende Störungen (z.B. die Ototoxizität verschiedener Substanzen). Neuropsychologische Defizite als mögliche Langzeitfolgen der onkologischen Therapie werden dagegen erst seit den letzten Jahren systematischer untersucht [Ganz PA. 1998]. Da sich einerseits Umfang und Qualität adjuvanter chemotherapeutischer Strategien in den

letzten Jahren deutlich verändert haben und andererseits dank verbesserter supportiver Maßnahmen auch ältere Patienten intensivster Hochdosisprotokolle unterzogen werden, hat die Relevanz neuropsychologischer Folgestörungen jedoch erheblich zugenommen. Allerdings wird der mögliche Einfluss chemotherapeutischer Strategien sowohl in üblicher Dosierung wie beim Mammakarzinom [Poppelreuter M et al. 2004; Hermelink K et al. 2007] als auch bei Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation [Poppelreuter M et al. 2007; Mehnert A et al. 2011] auf kognitive Leistungen kontrovers diskutiert. Zumindest kann das eindimensionale Modell der Schädigung bestimmter Hirnareale durch ein oder mehrere Pharmaka allein, die in manchen Studien von bis zu zwei Drittel der Patienten erlebten Defizite scheinbar nicht erklären.

### Pathophysiologie weiterhin unklar

Bis heute fehlt ein konsistentes pathophysiologisches Modell zur Entstehung kognitiver Defizite nach systemischer (d.h. nicht intrathekaler) CHT. Tim A. Ahles und Andrew J. Saykin vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center beschreiben in einer Übersichtsarbeit hierzu mögliche Mechanismen [Ahles TA et Saykin AJ. 2007]:

1. direkte neurotoxische Schädigung von Gehirngewebe mit Demyelinisierung oder Veränderungen in der zellulären Flüssigkeitshomöostase,
2. sekundäre immunologisch/entzündliche Reaktionen mit allergischer Hypersensitivität und Autoimmunvaskulitis,
3. mikrovaskuläre Schädigungen und damit einhergehende Obstruktionen kleiner oder mittlerer Blutgefäße mit Thrombosen, Ischämien/Infarkten und Nekrosen des Parenchyms,
4. mögliche genetische Faktoren, die Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Blut-Hirn-Schranke unter CHT haben und
5. posttraumatische Stress-Belastungsstörung (PTSD) nach Tumorthherapie [DuHamel K N et al. 2010].

Darüber hinaus könnten Verschiebungen bei Neurotransmittern und oxidativer Stress zu neurotoxischen Effekten führen.

Sanne B. Schagen und Kollegen konnten spezifische neurophysiologische Veränderungen insbesondere bei hochdosis-behandelten Brustkrebs-Patientinnen zeigen [Schagen SB et al. 2001]: Es fanden sich signifikant gehäuft in den Elektroenzephalografie (EEG)-Ableitungen ausgeprägte Asymmetrien des Alpha-Rhythmus, die auf kortikale oder subkortikale Funktionsstörungen hindeuteten; diese korrelierten allerdings nicht mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung. Weitere EEG-Parameter waren unauffällig.

Ebenfalls bei Brustkrebs-Patientinnen nach Hochdosis-CHT beschrieb die Arbeitsgruppe um S. A. Stemmer [Stemmer SM et al. 1994] diffuse Atrophien der weißen Hirnsubstanz bei neun von 13 untersuchten Patientinnen, die sich zumeist erst mit einiger Latenz zur Behandlung in den bildgebenden Verfahren zeigten. Diese Veränderungen waren allerdings nicht mit neurologischen Auffälligkeiten assoziiert;

neuropsychologische Untersuchungen wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Ahles und Kollegen berichteten ähnliche Befunde für konventionell CHT-behandelte Patientinnen [Ahles TA et al. 2002]. Die in den letzten Jahren publizierten Daten, insbesondere aus prospektiv, randomisierten Längsschnittstudien [Hermelink K et al. 2007; DuHamel KN et al. 2010; Weis J et al. 2009], lassen jedoch ein wesentlich komplexeres Ursachegeflecht vermuten, als bisher durch die direkte pharmakologische Schädigungstheorie erklärbar war. Es gilt daher, vor allem geeignete Modelle zu finden, die helfen, die Diskrepanz zwischen den von Patienten subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten und den objektiven Messresultaten aufzulösen.

### Möglicher Einfluss antihormonaler Therapien

Die Bedeutung von Östrogenen im zentralnervösen Stoffwechsel ist insbesondere im Kontext von Brustkrebs vielfach untersucht worden [Bender CM et al. 2001]. Ebenso ist der Einfluss hormonaler Veränderungen auf kognitive Leistungen in verschiedenen Studien evaluiert worden [Shilling V et al. 2001]. Wiederholt fand sich ein Zusammenhang zwischen Östrogenstoffwechsel und sprachlich-semanticem Gedächtnis. Einige Autoren halten deshalb sogenannte „Paragraph recall“-Tests, in denen ein informationsreicher Text möglichst detailliert wiedergegeben werden muss, für das paradigmatische Untersuchungsinstrument. Zwar waren in den oben genannten Studien zu neuropsychologischen Effekten adjuvanter CHT auch Patientinnen unter antihormonaler Therapie (AHT) einbezogen, aber der spezifische Effekt der AHT auf neuropsychologische Parameter konnte in keiner Arbeit systematisch untersucht werden. Das Team um Nadine Tchen [Tchen N et al. 2003] berichtete, dass in einer explorativen multivariaten Regressionsanalyse menopausale Beschwerden nicht mit der Inzidenz kognitiver Defizite korrelierten, allerdings ist nicht klar, ob die menopausalen Beschwerden im Zusammenhang mit der AHT auftraten.

In einer neueren kontrollierten, randomisierten Längsschnittstudie zur Frage möglicher Effekte antihormonaler The-

rapien bei Männern mit Prostatakarzinom [Alibhai S et al. 2010] konnte auch nach einem Jahr kein signifikanter Einfluss der antihormonalen Dauertherapie festgestellt werden. Dabei wurden acht verschiedene kognitive Qualitäten mit 14 Testverfahren evaluiert. Auch wenn einige Studien an Patienten mit Prostatakarzinom widersprüchliche Ergebnisse aufzeigen, deutet die Mehrheit von vergleichbaren Untersuchungen daraufhin, dass die Androgen-vermindernden Behandlungen bei Prostatakarzinom-Patienten keinen nachhaltigen Einfluss auf die kognitiven Funktionen haben.

### Diagnostik kognitiver Störungen

Aufgrund bisher fehlender Modelle und gezielter Hypothesen werden in der Regel umfangreiche Testbatterien eingesetzt, die verschiedene kognitive Leistungsdimensionen wie Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität, Informationsverarbeitung u.a. überprüfen (Tab.). Zur Diagnostik kognitiver Defizite infolge der Tumorthherapie gehören im Wesentlichen die Erfassung des prämorbid kognitiven Leistungsniveaus, der Gedächtnisleistungen und der Aufmerksamkeit. Zur Feststellung des prämorbid kognitiven Leistungsniveaus kann im deutschsprachigen Bereich der Mehrfach-Wortschatztest MWT-B empfohlen werden [Lehrl S. 1992]. In der Gedächtnisdiagnostik wurden einige Testbatterien entwickelt, die das Ziel haben, die diversen Aspekte von Gedächtnisleistungen möglichst umfassend abzubilden. Das international am verbreitetsten Verfahren ist die Wechsler Memory Scale [Härting C et al. 2000]. Erfasst werden sprachlich-semantiche und bildhaft-figurative Inhalte. Eine Reihe von Aufgaben sind in einer unmittelbaren und einer verzögerten Wiedergabebedingung dargeboten, um spezifische Probleme in der längerfristigen Kodierung und dem Abruf gespeicherter Informationen zu erfassen. Weitere Untertests erfassen spezifische Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen. Im Bereich der Aufmerksamkeitsdiagnostik hat sich im deutschsprachigen Raum das von Zimmermann und Fimm entwickelte computergestützte Verfahren „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ etabliert [Zimmermann P et Fimm B. 2001]. Basierend auf neuropsychologischen Modellen der Aufmerksamkeit wurden ins-

gesamt zwölf Untertests entwickelt, um eine umfassende klinische Diagnostik von Aufmerksamkeitsprozessen zu ermöglichen. Umfangreiche Übersichten zu den diagnostischen Verfahren finden sich im Buch „Neuropsychological assessment“ [Lezak MD et al. 2004].

### Subjektives Erleben und objektive Testergebnisse

Es finden sich in der Literatur eine Reihe von Hinweisen, dass die subjektiv wahrgenommene kognitive Leistungsbeeinträchtigung nicht zwangsläufig mit den durch Testverfahren diagnostizierten Befunden übereinstimmt; dieses Phänomen ist durchaus auch aus anderen Bereichen der Neuropsychologie bekannt. In den hier beschriebenen Studien werden in Ergänzung der neuropsychologischen Tests spezifische Selbstbeurteilungsverfahren eingesetzt. Von der Arbeitsgruppe um Ann Cull [Cull A et al. 1996] wurde erstmalig der fehlende Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testbefunden und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen hinsichtlich ihrer mentalen Leistungsfähigkeit im Alltag beschrieben, die durch weitere Studienergebnisse gestützt werden.

Ahles et al. [Ahles TA et al. 2002] benutzten ein Selbstbeurteilungsverfahren (Squire Memory Self Rating Questionnaire), das verschiedene Dimensionen durch drei Skalenwerte abbildet. Es zeigten sich signifikante Differenzen zwischen Patienten mit und ohne CHT hinsichtlich der Skala „Arbeitsgedächtnis“, allerdings fanden sich für alle drei Skalen keine signifikanten Zusammenhänge mit den neuropsychologischen Testresultaten. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die subjektive Einschätzung der Leistungsbeeinträchtigung durch andere Merkmale der psychischen Befindlichkeit beeinflusst wird und daher allein nicht ausreicht, um eine entsprechende Einschätzung des Ausmaßes der kognitiven Leistungseinschränkung vornehmen zu können.

In der COGITO-Studie von Kerstin Hermelink und Kollegen [Hermelink K et al. 2007] ließen sich bei einem Drittel der Brustkrebs-Patientinnen schon vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie kognitive Einschränkungen messen. Nach der Chemotherapie verschlechterte sich ein Viertel der Patientinnen, bei

ebenso vielen trat jedoch auch eine spontane Besserung ein.

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass auch der Einfluss affektiver Störungen, die eine häufige Begleiterscheinung onkologischer Erkrankungen sind, in ihren Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht wurde [Cull A et al. 1996; Wefel JS et al. 2004]. Daher existiert eine umfangreiche Literatur zu den neuropsychologischen Korrelaten solcher Symptome, wobei in allen nachfolgend diskutierten Studien Personen mit psychiatrisch relevanten affektiven Störungen ausgeschlossen worden sind. Während Zusammenhänge zwischen subjektiven Leistungseinschätzungen und dem affektiven Status in der Literatur häufig vorzufinden sind, zeigen fast alle Arbeiten, die die Zusammenhänge zwischen aktueller emotionaler Befindlichkeit und dem neuropsychologischen Testbefund gezielt untersuchten, keine substanziellen Korrelationen zwischen den beiden Dimensionen. Einzige Ausnahme war die Untersuchung von Jeffrey S. Wefel [Wefel JS et al. 2004], die 26 % der Patientinnen als „klinisch relevant belastet“ klassifizierte und signifikante Zusammenhänge zum kognitiven Status fand. Bei der Analyse der Korrelationen zwischen emotionaler Belastung und so genannten neuropsychologischen Markervariablen (Tests, die besonders sensitiv für die Identifikation kognitiver Beeinträchtigungen waren), fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen der erlebten Angst (State-Skala des STAI) und dem Trail Making Test B. In einer eigenen randomisierten Interventionsstudie an Brustkrebs-Patientinnen konnten wir darstellen, dass ca. 35 % der Patientinnen nach Chemotherapie subjektive kognitive Defizite beschreiben, jedoch nur 21 % auch in der Testung auffällig waren [Poppelreuter M et al. 2009]. Mit Hilfe von zwei verschiedenen neuropsychologischen Trainingsstrategien ließen sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutliche Besserungen erreichen, allerdings ohne signifikante Gruppenunterschiede. Alle Patientinnen haben zusätzlich ein umfangreiches körperliches und psychosoziales Rehabilitationsangebot wahrgenommen. Dies beinhaltete auch zahlreiche Elemente zur Verringerung von Stressbelastung und Förderung der Krankheitsverarbeitung.

Kognitive Dimensionen und deren diagnostische Erfassung		
Leistungsdimension	Paradigma	Beispiele für Testaufgaben
Aufmerksamkeit/Konzentration	Geschwindigkeit/Genauigkeit bei einfachen Routineaufgaben; Kurzzeitgedächtnis	Entdecken/Durchstreichen bestimmter Zeichen unter irrelevanten Stimuli; unmittelbare Wiedergabe vorgesprochener Zahlenreihen
Mentale Flexibilität	Verarbeitung wechselnder oder konkurrierender relevanter Stimuli	Komplexe Verbindungstests (z.B. ständiger Wechsel zwischen Buchstaben und Zahlen); computergestützte komplexe Reaktionsaufgaben (wechselnde Zielreize)
Informationsverarbeitung	Geschwindigkeit bei einfachen oder hoch überlernten Aufgabenstellungen	Einfache Zahlenverbindungstests; computergestützte einfache Reaktionsaufgaben
Sprachliches Lernen/Gedächtnis	Aufnahme und Wiedergabe sprachlichen Materials	Erlernen von Wortlisten über mehrere Durchgänge; unmittelbare und verzögerte Wiedergabe informationsreicher Texte
Visuelles Lernen/Gedächtnis	Aufnahme und Wiedergabe nichtsprachlichen Materials	Bildmaterial; (sinnfreie) geometrische Darstellungen; unmittelbare/verzögerte Wiedergabe
Sprache	Wortflüssigkeit, Sprachverständnis, Wortschatz	Schnelle Produktion von Worten mit gleichem Anfangsbuchstaben; Identifikation existierender Worte aus Listen mit ähnlichen Neologismen
Visuell-räumliche Fähigkeiten	Räumliches Vorstellungsvermögen, Erfassung figurativer Konstruktionen	Reproduktion komplexer figurativer Darstellungen; Bestimmung der Zahl der Flächen von bildlich dargestellten Körpern
Exekutive Funktionen	Komplexes Konzept, hier v.a. Konzeptbildung (logisch-schlussfolgerndes Denken)	Ergänzung von Zahlenreihen/figürlichen Anordnungen, wozu das zugrunde liegende Ordnungsprinzip erkannt werden muss
Psychomotorik	Manuelle Geschwindigkeit/Genauigkeit, Auge-Hand-Koordination	Einführen von Stiften auf ein Steckbrett mit dominanter und nicht dominanter Hand

Es wurde zusätzlich deutlich, dass offenbar eine Korrelation zwischen depressiven Verstimmungen und kognitiven Einschränkungen besteht [Weis J et al. 2009]. Bislang fehlen aber weiterhin systematische Studien, in denen untersucht wird, welche möglichen Auswirkungen der z.T. eher als posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) einzustufenden Effekte auf den neuropsychologischen Status von Tumorpatienten bestehen.

### Fazit und Empfehlungen für den Praxisalltag

Kognitive Defizite als eine von verschiedenen Therapiefolgestörungen nach onkologischen Behandlungen, speziell der Chemotherapie, werden von bis zu 50 % der Patienten im Praxisalltag berichtet. Dies geschieht in der Regel eher gegenüber nichtärztlichem Personal oder nur auf gezielte Nachfrage des Arztes. Kognitive Leistungseinschränkungen als Langzeitfolgen werden bei ca. 15–20 % der Patienten berichtet. Da die vorbestehenden Einschränkungen zumeist nicht bekannt sind und nur in wenigen prospektiven Studien untersucht wurden, ist der Anteil der therapiebedingten Folgestörungen nur schwer abzuschätzen. Die Erfahrungen aus zahlreichen prospektiven

Studien deuten auf eine multifaktorielle Genese hin, in der neben möglichen direkt toxischen Effekten sowohl indirekt inflammatorische aber auch psychologische Faktoren eine Rolle spielen. Die nicht unerhebliche Diskrepanz in einigen Studien zwischen der subjektiven Wahrnehmung und objektiv messbaren Einschränkungen mögen sich z.T. aus diesen Phänomenen erklären.

In jedem Fall sollten die von den Patienten geschilderten Beschwerden ernst genommen werden und je nach Schweregrad ein therapeutisches Konzept angeboten werden. Bisher liegen nur wenige prospektiv, kontrollierte Interventionsstudien vor, so dass die Effekte unterschiedlicher Strategien zum Hirnleistungstraining derzeit noch nicht abschließend bewertet werden können. Aufgrund der Befunde zum möglichen Einfluss psychosozialer Belastungsfaktoren, scheint ein ausschließlich darauf ausgerichtetes Konzept jedoch nicht auszureichen. Im Rahmen onkologischer Rehabilitationsmaßnahmen können darüber hinaus Verfahren zur Reduktion von Stress und emotionalen Belastungen eingesetzt werden. Mit Hilfe eines derart pragmatisch ausgerichteten Vorgehens kann für einen größeren Teil der Patienten in wenigen Wo-

chen eine relevante Besserung erreicht werden, die sich in verschiedenen Längsschnittstudien über die Zeit als relativ stabil gezeigt hat. Dennoch besteht ein hoher Forschungsbedarf gerade in der wissenschaftlichen Untersuchung von geeigneten neuropsychologischen Interventionen, insbesondere in der Entwicklung von komplexeren Therapiestrategien.

### Beitrag inklusive Literatur online unter [www.springermedizin.de/im-focus-onkologie](http://www.springermedizin.de/im-focus-onkologie)

**Autoren:**

Prof. Dr. med. Hans Helge Bartsch, Freiburg  
Prof. Dr. phil. Joachim Weis, Freiburg

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Hans Helge Bartsch  
Klinik für Tumorbiologie an der Albert-Ludwigs-Universität  
Breisacherstr. 117, 79106 Freiburg  
E-Mail: [bartsch@tumorbio.uni-freiburg.de](mailto:bartsch@tumorbio.uni-freiburg.de)

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)  
ASORS im Internet: [www.asors.de](http://www.asors.de)

## Literatur

1. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192–201.
2. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):485–93.
3. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N et al. Impact of Androgen-Deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(34):5030–7.
4. Bender CM, Paraska KK, Sereika SM et al. Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: a critical review. *J Pain Symptom Manag*. 2001;21(5):407–24.
5. Cull A, Hay C, Love SB et al. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer*. 1996; 74(10):1674–9.
6. DuHamel KN, Mosher CE, Winkel G et al. Randomized clinical trial of telephone-administered cognitive-behavioral therapy to reduce post-traumatic stress disorder and distress symptoms after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010; 28(23):3754–61.
7. Ganz PA. Cognitive dysfunction following adjuvant treatment of breast cancer: a new dose-limiting toxic effect? *J Nat Cancer Inst*. 1998;90:182–3.
8. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H et al. WMS-R Wechsler Gedächtnistest: Deutsche Adaptation der Wechsler Memory Scale Revised Form. Verlag Hans Huber 2000, Bern, Göttingen.
9. 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.
10. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz Intelligenztest MWT-B. Straube 1992, Erlangen.
11. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press 2004, Oxford, 4<sup>th</sup> Edition.
12. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L et al. Kognitiver Funktionsstatus bei Patienten mit Leukämien und Lymphomkrankungen im ersten Jahr nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation – Eine prospektive Längsschnittstudie. *DRV-Schriften*. 2011; 93:405–6.
13. Poppelreuter M, Weis J, Bartsch HH. Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(2):274–96.
14. Poppelreuter M, Weis J, Külz AK et al. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients: a cross sectional study in a cancer rehabilitation center. *Eur J Cancer*. 2004;40(1):43–9.
15. Poppelreuter M, Weis J, Mumm A et al. Rehabilitation of therapy-related cognitive deficits in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;41(1):79–90.
16. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ et al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol*. 2001; 51(2):159–65.
17. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L et al. The effects of oestrogens and anti-oestrogens on cognition. *Breast*. 2001;10(6):484–91.
18. Stemmer SM, Stears JC, Burton BS et al. White matter changes in patients with breast cancer treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(7):1267–73.
19. Tchen N, Juffs HG, Downie FP et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22):4175–83.
20. Wefel JS et al. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;100(11):2292–9.
21. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R et al. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer*. 2004;101(3):466–75.
22. Weis J, Poppelreuter M, Bartsch HH. Cognitive deficits as long-term side effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psychooncology*. 2009; 18(7):775–82.
23. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Version 1.7). Psytest 2001, Würselen.