



**Klinik für Tumorbiologie**

**Freiburg, Germany**

---



# **Kognitive Defizite nach Tumortherapie: Neuere Entwicklungen und Empfehlungen für die Praxis**

**Joachim Weis  
ASORS Meeting 16./17. Januar 2009  
Tegernsee**

# Übersicht

- Inhalte, Prävalenz und Verlauf der Defizite
- Subjektive vs. objektive Befunde
- Interventionsmöglichkeiten
- Forschungsperspektiven
- Empfehlungen für die Praxis
- Take Home messages

# Neurotoxizität

Massive Störungen  
des ZNS

**Enzephalopathien**  
**Krampfanfälle**

Peripher-neurolog.  
Symptome

**Polyneuropathien**

Generalisierte  
kognitive  
Störungen

**Hirnorganisches**  
**Durchgangs-**  
**syndrom**  
**Demenz**

**Neuropsycholog.**  
**Effekte**

**Aufmerksamkeit**  
**Gedächtnis**

# Onkologie und kognitive Defizite

## Historischer Abriss

Weiss et al. (1974a,b)

Klassischer Artikel: „Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents.“

Silberfarb et al. (1978, 1980)

Neuropsychiatrische Fallberichte (Delirium; Demenz)

Andrykowski et al. (1992); Meyers et al. (1994)

Kognitive Defizite als eine Langzeitfolge nach allogener HSCT

Aaronson et al. (1993); Tope et al. (1993)

Kognitive Leistungsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wieneke & Dienst (1995)

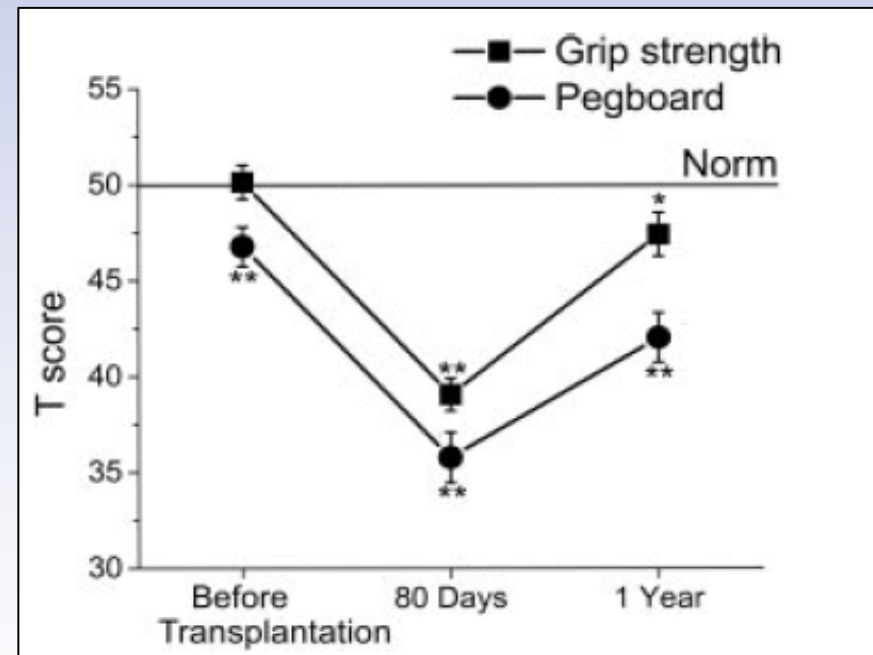
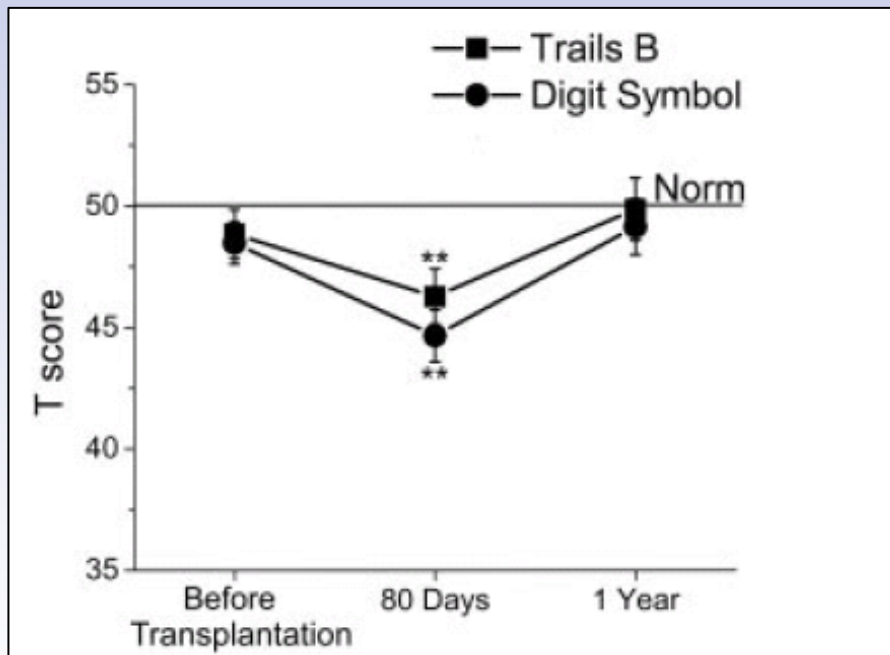
Kognitive Effekte adjuvanter CHT bei Brustkrebs  
extrem hohe Prävalenzschätzung (75% Defizite)

# Schilderungen von Patienten

- „Was ich mir nicht sofort aufschreibe, vergesse ich.“
- „Ich lese die Zeitung und kann danach nicht sagen, was ich gelesen habe.“
- „Mein Mann sagt oft: Aber das habe ich Dir doch schon erzählt!“
- „In längeren Gesprächen verliere ich leicht den Faden.“
- „Wenn ich mehrere Dinge gleichzeitig erledigen muss, gerate ich in Stress.“
- „Manchmal fallen mir selbst Namen von Freunden nicht ein.“
- „Das Wort liegt mir auf der Zunge, aber ich komme nicht darauf!“

# Typisches Verlaufsmuster

Bspl. HSCT Syrjala KL et al. (2004)



# Onkologie und kognitive Defizite

## Neuere Entwicklungen: Studien Mamma Ca

- Ahles et al. (2002): NP Defizite langfristig nach Therapieende nachweisbar
- Wefel et al. (2004): Hohe Prävalenz NP Defizite vor Beginn der CHT
- Jenkins et al. (2004): NP Effekte adjuvanter AHT
- Hermelink et al. (2007): Keine Hinweise auf negative Effekte von CHT auf kognitive Leistung im Prä-Post Vgl., defizitäre Testleistungen vor CHT in Zusammenhang mit dem emotionalen Stress durch Diagnose und bevorstehende CHT.
- Stewart et al. (2008) Prä-Post Vergleich vor und nach Ende CHT, KG Pat (AHT). Beide Gruppen im Ø prä post unauffällig, im Verlauf stabile oder verbesserte Leistungen. Für die CHT-Gruppe signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für kognitive Verschlechterungen (31% versus 12%; OR = 3.39,  $\chi^2 = 6.02$ ,  $p = .014$ ). Prädiktoren für kognitive Verschlechterungen: Geringere Schulbildung, höhere Depressivität bei T1

# Onkologie und kognitive Defizite

## Meta Analysen I

### Onkologie allgemein

#### **Anderson-Hanley et al. (2003) Jansen et al. (2005):**

- Effektschätzungen abhängig von Art des Vergleichs (KG, Gesunde)
- Effekte nachweisbar, aber klein.
- Betroffen v a. verbales Gedächtnis, exekutive Funktionen, sowie psycho-motorische Leistungen signifikante Leistungsdefizite.
- Beim Vergleich mit Kontrollgruppen in allen sieben untersuchten Dimensionen signifikante Differenzen.



# Onkologie und kognitive Defizite

## Meta Analysen II

### Brustkrebs

#### **Faletti et al. (2005), Stewart et al. (2006)**

- längerer Abstand zum Ende der CHT korreliert mit besseren neuropsychologischen Testleistungen.
- Jüngerer Durchschnittsalter und eine höhere Quote von Patientinnen unter adjuvanter AHT waren mit schlechteren neuropsychologischen Ergebnissen korreliert.
- Durchgängig negative Effektstärken, schlechtere kognitive Leistungen der chemotherapeutisch behandelten Patientinnen
- von 8 untersuchten kognitiven Leistungsbereichen ergaben sich für sechs (Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten, psychomotorische Leistungen) negative Befunde

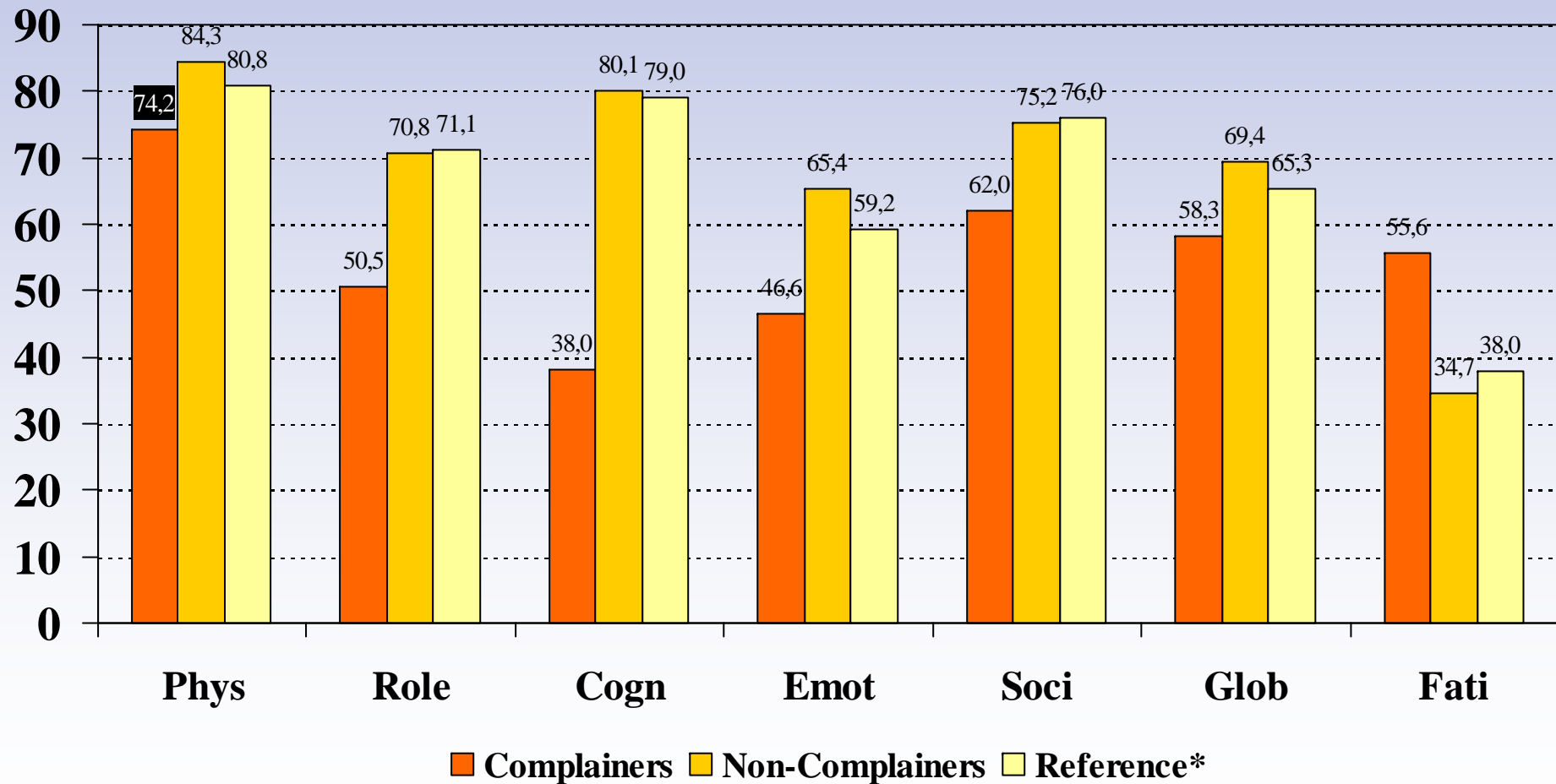
### Bewertung

Große Übereinstimmung in den zentralen Aussagen; Datenbasis gering; Vergleiche über Studien hinweg erschwert

# **Subjektives Erleben und objektiver Testbefund**

# Complainers / Non-Complainers

Mamma-Ca: T3 QoL (Weis et al. 2008)



\* Arndt V et al. (2004). Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. Eur J Cancer 40: 673-680.

## Signifikante Korrelationen zwischen „subjektiven“ vs „objektiven“ Parametern (T3)

	HADS Anxiety	HADS Depression	EORTC „Cognitive F.“	MFI „Mental Fat.“	FEDA „Mental tasks“
Alertness phasic RT	-.265 .013	-.282 .008	.232 .028	-.220 .038	.247 .020
Alertness tonic RT		-.281 .008	.288 .006	-.265 .012	.318 .003
Divided attention RT	-.259 .015	-.318 .003		-.285 .007	.335 .001
Divided attention errors		.248 .020			-.255 .035
Go/NoGo RT		-.233 .027			.250 .019
Sustained attention false react.			-.305 .004	.273 .010	
RBMT „Story“ immediately			.309 .003		
RBMT „Story“ delayed			.337 .001		
LGT-3 „Objects“			.281 .008		

# Subjektive erlebte Beeinträchtigung

Test	Complainers	Non-Complainers	t - Test	
	Mean SD	Mean SD	t	p
Alertness tonic (without warning signal) <sup>a</sup>	44.3 4.1	47.0 6.2	-2.15	.034
Sustained Attention, omissions	6.8 9.0	3.2 3.8	2.15	.038
RBMT "Story" delayed	10.4 3.8	12.1 3.2	-.23	.028
LGT-3 "Objects" <sup>a</sup>	56.2 10.2	60.9 8.3	-2.36	.020
EORTC Physical Functioning	74.2 14.6	84.3 13.7	3.28	.001
EORTC Role Functioning	50.5 23.0	70.8 22.6	4.03	.000
EORTC Emotional Functioning	46.6 23.0	65.4 27.0	3.31	.001
EORTC Fatigue	55.6 20.6	34.7 19.6	-4.74	.000
HADS Anxiety	8.5 4.1	6.3 4.1	-2.42	.018
HADS Depression	6.1 4.2	3.8 3.2	-2.82	.006
MFI Mental Fatigue	13.7 2.8	8.2 3.3	-7.89	.000
FEDA Distractibility and Retardation in Mental Tasks	41.6 7.4	53.1 7.0	7.24	.000

# Bewertung: Subjektives Erleben und objektiver Testbefund

- Diskrepanz zwischen subjektivem Erleben und objektiven Testbefunden
- Subjektiv erlebte Defizite korrelieren mit emotionaler Belastung
- Problematik in der Einschätzung von Patientinnen häufiger/gravierender als auf der Basis neuropsychologischer Testbefunde (ökologische Validität der NP Tests?)

# **Möglichkeiten von gezielten neuropsychologischen Interventionen**

# Möglichkeiten von gezielten neuropsychologischen Interventionen

- Bislang kaum empirische Daten zu gezielten Interventionen für diesen Problembereich
- Erprobungen eher im pädiatrischen Bereich
- Bedeutung für die berufliche Rehabilitation / sozialmedizinische Perspektive bisher noch nicht oder zu wenig diskutiert



# **ENTOR Studie: Ergebnisse neuropsych. Intervention in der Reha (RCT)**

- Hohe Quote von Patienten mit Hinweisen auf relevante Defizite kurzfristig nach Ende der onkologischen Therapie
- Betroffen: Daueraufmerksamkeit, Sprachlich-  
semantisches Gedächtnis, Geteilte Aufmerksamkeit,  
kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit
- Allgemeiner Trend zu Leistungssteigerungen im  
Zeitraum der stationären Rehabilitation für alle Gruppen,  
keine signifikanten Effekte spezifischer np Interventionen
- Im Katamnesezeitraum (T2-T3) insgesamt geringere  
Veränderungen
- Hinweise auf Subgruppe mit langfristigen Defiziten

**(Poppelreuter et al 2007, 2008)**

**Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ et al. (2007). Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology*, 16, 772-777.**

## **Memory and Attention Adaption Training (MAAT)**

(Vier Therapiesitzungen, zwischengeschaltete Telefonkontakte)

- Education on memory and attention (workbook)
- Self-awareness training (diary)
- Self-regulation (relaxation; activity scheduling)
- Compensatory strategies (self-instructional training...)

## Ausgewählte Ergebnisse der Interventionsstudie Ferguson et al. (2007)

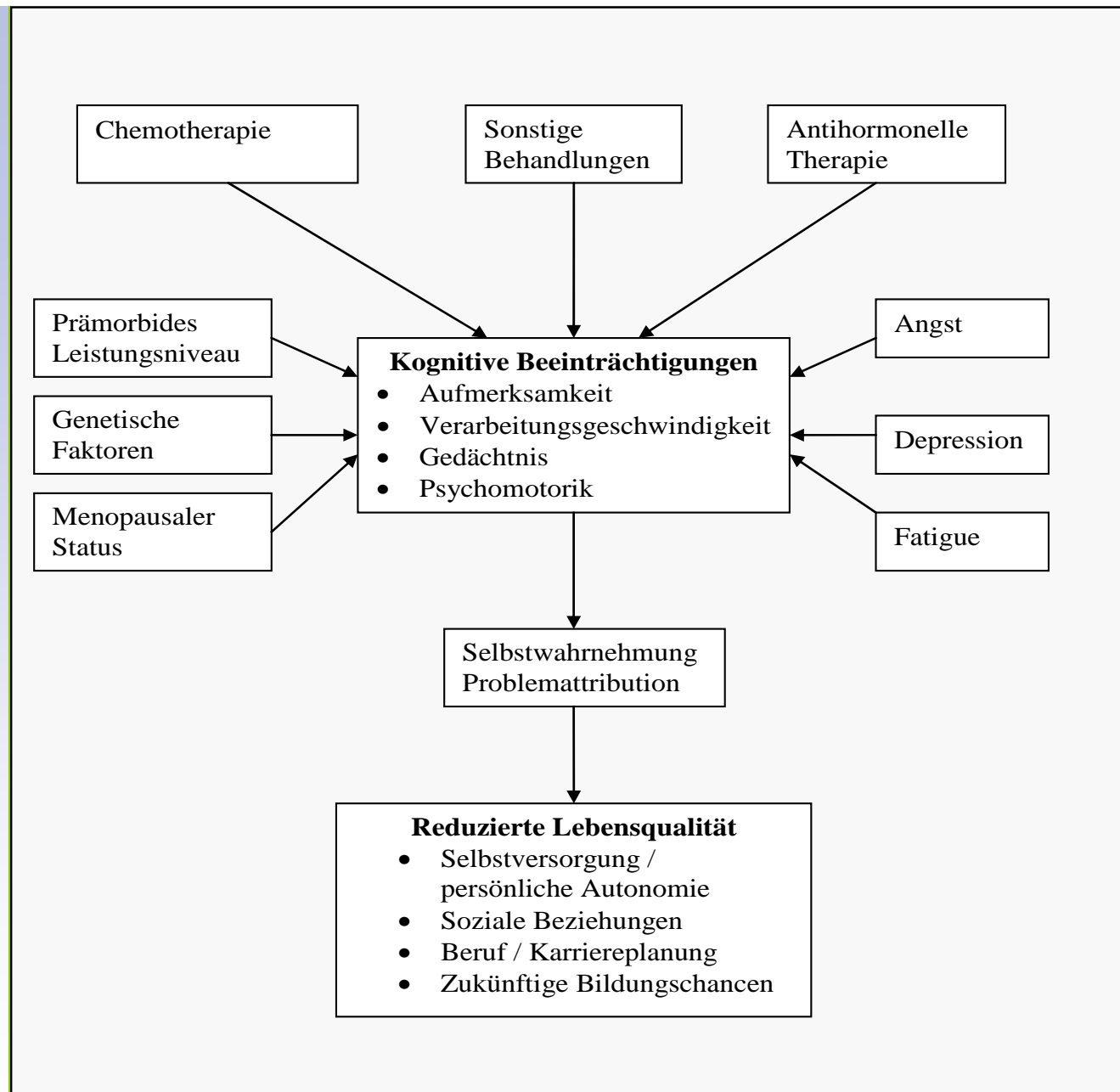
Measure	p	Baseline	Post-Tx	2-month	6-month	d
<b>MASC total</b>	<.001	115.84a (19.97)	109.71b (17.45)	107.07b (18.31)	106.08b (19.75)	.57 (BL-Post)
<b>MASQ Attention</b>	<.0001	19.57a (4.30)	18.23b (3.70)	17.62b (3.64)	17.58b (4.05)	.67 (BL-Post)
<b>MASQ Verbal Memory</b>	<.001	21.94a (3.90)	20.89b (3.56)	19.85b (3.86)	19.95b (4.14)	.47 (BL-Post)
<b>Logical Memory I</b>	<.0001	44.14a (8.44)	47.93b (8.05)	53.48c (8.43)	56.22d (8.65)	-.90 (BL-Post)
<b>Logical Memory II</b>	<.0001	28.62a (6.66)	32.41b (7.37)	35.66c (6.52)	37.52d (6.05)	-.95 (BL-Post)
<b>TMT-A</b>	.001	27.08a (7.84)	24.87a (8.44)	22.53b (4.96)	22.36b (5.23)	.90 (BL-2mth)
<b>TMT-B</b>	.01	60.13a (21.86)	61.08a (18.66)	54.31b (14.35)	52.64b (17.42)	.55 (BL-6mth)

**Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, et al. (2007).**

## **Zusammenfassung und Bewertung**

- Pilotstudie: 29 Frauen mit Brustkrebs, adjuvante Chth vor durchschnittlich 8 Jahren
- Subjektive Beschwerden in Aufmerksamkeit und Gedächtnis
- Verbesserungen in verschiedenen neuropsychologischen Parametern speziell beim verbal-semantischen Gedächtnis, sowie bezüglich der Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität
- Stabile Befunde in Nachuntersuchungen nach 2 und 6 Monate nach Intervention
- Probleme: Spezifische Selektion der Stichprobe, Fehlen einer KG

# **Zukünftige Forschungsperspektiven**



**Integratives Modell zu den möglichen Einflussgrößen und Auswirkungen neuropsychologischer Defizite bei Mamma-Karzinom-Patientinnen (in Anlehnung an Olin, 2001 und Tannock et al, 2004)**

# Zukünftige Forschungsperspektiven

- Prospektive Studien mit Erfassung des Status vor Therapiebeginn
- Homogene Studiengruppen
- Einbezug gesunder Kontrollgruppen (Alter, Geschlecht, Bildungsstand)
- Zentrale Parameter: Arbeitsgedächtnis; (verbales/non-verbales) Lernen und Gedächtnis; Psychomotorische Effizienz; Wortflüssigkeit; prämorbid IQ
- Kontrolle von moderierenden Variablen
- Korrektur für Testwiederholungseffekte
- Entwicklung von Interventionskonzepten für Patienten mit langfristigen Defiziten

# **Empfehlungen für die klinische Praxis**



# Empfehlungen für die klinische Praxis I

- Entsprechende Klagen von Patienten als eigenständiges Problem ernst nehmen
- Zusammenhänge mit Fatigue, affektiver Belastung etc. eruieren
- Sachliche Information und Aufklärung können entlasten
- Unterstützung eines aktiven und offenen Umgangs mit der Problematik
- Direktes funktionelles Training in der AHB-Situation ist angesichts bisheriger Resultate wenig effektiv, aber für viele Patienten wichtig im Sinne des aktiven Umgangs (Austausch mit anderen; Erfolgserlebnisse)

# Empfehlungen für die klinische Praxis II

- Differenzierte und umfangreiche NP Diagnostik
- Individualisiertes Trainingskonzept
  - direktes funktionelles Training
  - kompensatorische Strategien
  - verhaltenstherapeutisch fundierte Hilfen für die Umsetzung im Alltag
- Einbezug externer Kriterien (z.B. berufliche Entwicklung)

# Zusammenfassung und Bewertung

## Take Home Messages I

- Prävalenzraten zwischen 20 und 30% nach Chth, subtile Ausprägungen
- Betroffen sind v.a.:
  - Aufmerksamkeit
  - Lernen und Gedächtnis
  - exekutiven Funktionen
- Hinweise auf Subgruppe mit langfristigen Defiziten sowie kognitiven Defiziten vor CHT (→ Distress)
- Leistungssteigerungen mit zunehmendem Abstand zur CHT (Übungseffekte, Regression zur Mitte)
- Entwicklung von Rehabilitationskonzepten für langfristig beeinträchtigte Patienten notwendig (> 1 Jahr nach CHT)

# Zusammenfassung und Bewertung

## Take Home Messages II

- Meiste Studien querschnittlich; wenige prospektive Arbeiten → hoher Studienbedarf !
- Vergleichbarkeit problematisch:
  - Studiendesigns
  - Behandlungsschemata
  - Testverfahren
  - Defizitkriterien
- Potentielle Risikofaktoren unklar, Zusammenhänge mit anderen psychosozialen Merkmale sind weiter aufzuklären
- Pathogenetische Modelle bislang kaum empirisch validiert