



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Akute kognitive Veränderungen unter zerebraler Strahlentherapie
bei erwachsenen Tumorpatienten**

Autor: Grit Welzel
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion wurden bisher kaum untersucht und nicht systematisch erfasst. Für die Patienten können kognitive Einschränkungen jedoch eine psychische Belastung darstellen. Das Ziel war, Informationen über das Auftreten und das Ausmass Strahlentherapie-induzierter kognitiver Beschwerden in der akuten Phase der Strahlenreaktion zu gewinnen. Zwischen 2002 und 2012 wurden 201 Patienten rekrutiert, 193 Patienten konnten eingeschlossen werden. 150 Patienten wurden am Hirnparenchym bestrahlt (Treatmentgruppe, ZNS-RT; Radiochirurgie, Teilhirn- oder Ganzhirnbestrahlung) und mit 43 extrakraniell bestrahlten Patienten verglichen (n=21 alleinig extrakraniell bestrahlte Patienten, Kontrollgruppe 1, EXT-RT; n=22 kombiniert radiochemotherapierte Patienten, Kontrollgruppe 2, EXT-RT+ChT). Die Patienten wurden mit einer klinisch-neuropsychologischen Testbatterie unmittelbar vor Radiotherapie-Beginn (Baseline), direkt nach Radiotherapie-Beginn (T1) und bei Abschluss der Radiotherapieserie (T2) untersucht. Eingesetzt wurden standardisierte, normierte psychometrische Testverfahren aus den Bereichen Gedächtnis, visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit und Aufmerksamkeit. Für die follow-up Untersuchungen wurden Parallelversionen genutzt oder die zeitlichen Untersuchungsabstände ausreichend gross für eine Testwiederholung gewählt. Zusätzlich wurden das psychische Allgemeinbefinden der Patienten vor Beginn und bei Abschluss der Radiotherapieserie und weitere potentielle Determinanten für das Auftreten kognitiver Veränderungen nach zerebraler Strahlentherapie explorativ analysiert.

Bereits zur Baseline lagen deutlich erhöhte Prävalenzraten klinisch relevanter kognitiver Dysfunktionen in den Bereichen Verbalgedächtnis (ZNS-RT: 39%, EXT-RT: 20%, EXT-RT+ChT: 23%), visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit (ZNS-RT: 18%, EXT-RT: 30%, EXT-RT+ChT: 10%) und Aufmerksamkeit (ZNS-RT: 60%, EXT-RT: 73%, EXT-RT+ChT: 12%) vor. Zu T1 nahm die Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen gegenüber der Baseline bei den ZNS-RT Patienten in 33% der untersuchten Testparameter statistisch signifikant zu. Betroffen waren die verbalen Gedächtnisparameter Lernleistung (Zunahme von 21% auf 32%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,020$), Abrufleistung nach Interferenz (Zunahme von 27% auf 41%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,020$), Verzögerte Abrufleistung (Zunahme von 35% auf 55%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} < 0,001$), Korrigierte Wiedererkennensleistung (Zunahme von 22% auf 48%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} < 0,001$) und Verlust über die Zeit (Zunahme von 17% auf 38%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,002$) sowie der Testparameter Räumlich-konstruktive und motorische Fähigkeiten (Zunahme von 12% auf 23%; McNemar-Test; $p = 0,023$). In den Kontrollgruppen konnten keine signifikanten Veränderungen der Prävalenzraten festgestellt werden. Die Rate an klinisch relevanten Verschlechterungen schwankte, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, je nach Testparameter zwischen 9% und 31% nach ZNS-RT, 0% und 21% nach EXT-RT und 0% und 42% nach EXT-RT+ChT, so dass von subtilen Veränderungen ausgegangen werden musste. Die regressionsanalytischen Auswertungen bestätigten, dass die ZNS-RT im Vergleich zur EXT-RT und unter Berücksichtigung des prätherapeutischen Ausgangswertes einen statistisch abgesicherten geringen Teil der Veränderungen in den verbalen Gedächtnisparametern Unmittelbare Merkspanne ($\beta = -0,215$; $t(2) = -3,025$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,021$), Lernleistung ($\beta = -0,241$; $t(2) = -2,829$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,032$) und Korrigierte Wiedererkennensleistung ($\beta = -0,261$; $t(2) = -3,111$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,018$) erklärt. Für den verbalen Gedächtnisparameter Interferenz wurde ein Trend beobachtet ($\beta = -0,190$; $t(2) = -2,600$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,052$). Die Varianzaufklärung durch die ZNS-RT lag zwischen 4,5% und 6,4%. Stärkster Prädiktor für die Veränderungen unmittelbar nach Radiotherapie-Beginn war das prätherapeutische Leistungsniveau, das je nach Testparameter und Gruppenvergleich

zwischen 5,9% und 39,8% der Varianz aufklärte. Zu T2 wurde für einen verbalen Gedächtnisparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen gegenüber der Baseline beobachtet (Korrigierte Wiedererkennensleistung, Zunahme von 22% auf 48%; McNemar-Test; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} < 0,001$), die Kontrollgruppen zeigten erneut keine signifikanten Veränderungen der Prävalenzraten. Die Rate an klinisch relevanten Verschlechterungen schwankte, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, je nach Testparameter zwischen 1% und 21% nach ZNS-RT, 0% und 28% nach EXT-RT und 0% und 22% nach EXT-RT+ChT. Die regressionsanalytischen Auswertungen ergaben, dass die ZNS-RT im Vergleich zur EXT-RT und unter Berücksichtigung des prätherapeutischen Ausgangswertes einen statistisch abgesicherten geringen Teil der Veränderungen in den Testparametern Unmittelbare verbale Merkspanne ($\beta = -0,300$; $t(2) = -3,757$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,002$), Verbale Lernleistung ($\beta = -0,253$; $t(2) = -2,910$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,026$), Verbale Interferenz ($\beta = -0,257$; $t(2) = -3,234$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,011$), Räumlich-konstruktive und motorische Fähigkeit ($\beta = -0,176$; $t(2) = -2,263$; $p = 0,025$), Unmittelbares nonverbales Gedächtnis ($\beta = -0,244$; $t(2) = -2,868$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,004$) und Verzögertes nonverbales Gedächtnis ($\beta = -0,239$; $t(2) = -3,044$; $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,006$) erklärt, mit einer Varianzaufklärung zwischen 3,1% und 8,9%. Der stärkste Prädiktor für die Veränderungen war in den meisten Fällen erneut das prätherapeutische Leistungsniveau, das je nach Testparameter und Gruppenvergleich bis zu 38,2% der Varianz aufklärte. Die Vergleiche ZNS-RT versus EXT-RT+ChT zeigten sowohl zu T1 als auch zu T2 keinen negativen, statistisch signifikanten Effekt der ZNS-RT. Der explorativ geprüfte Einfluss potentieller demografischer, krankheits- oder therapieassoziiertes Einflussfaktoren auf das kognitive Leistungsvermögen in der ZNS-RT Gruppe ergab kaum konsistente Befunde, zwei Ergebnisse sind interessant: 1.) Für die Veränderungen im Testparameter Korrigierte Wiedererkennensleistung lag ein Zusammenhang mit der strahlentherapeutischen Technik zu T1 mit geringer Effektstärke ($\eta = 0,186$; $p = 0,047$) und zu T2 mit mittlerer Effektstärke ($\eta = 0,232$; $p = 0,016$) vor, wobei eine vorangegangene Chemotherapie ebenfalls mit den Veränderungen in der Korrigierten Wiedererkennensleistung zu T1 und T2 bei mittlerer Effektstärke ($\eta = 0,206$; $p = 0,027$ und $\eta = 0,214$; $p = 0,027$) korrelierte. 2.) Die nonverbalen Gedächtnisleistungen zu T2 korrelierten ebenfalls mit der strahlentherapeutischen Technik ($\eta = 0,203$; $p = 0,041$ und $\eta = 0,200$; $p = 0,044$).

Prävalenzraten und zeitlicher Verlauf der kognitiven Leistungen während einer Bestrahlung des Gehirns weisen auf subtile Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion bei Patienten mit zerebralem Befall nach Ganzhirnbestrahlung hin, auch wenn die Patienten unter einem klinischen Blick kognitiv weitgehend unverändert erscheinen. Die Stichprobengröße in der vorliegenden Studie war auf den Nachweis mittlerer Effekte gewartet. Es sollten weitere Untersuchungen mit homogeneren und grösseren Patientenkollektiven zur Absicherung der Ergebnisse durchgeführt werden.