

Pauline Clara Bizer

Dr. med.

Kognitive Begleiterscheinungen bei Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie: subjektiv wahrnehmbare und neuropsychologisch messbare kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich mit gesunden Kontrollprobandinnen

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

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

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

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

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

Es zeigt sich, dass Brustkrebspatientinnen vor Beginn einer adjuvanten Therapie subjektiv signifikant häufiger kognitive Beeinträchtigungen wahrnehmen als gesunde

Kontrollprobandinnen ($p=0,02$). In den Kovarianzanalysen der vier neuropsychologischen Variablen lässt sich hingegen *kein* signifikanter Gruppenunterschied feststellen. Die subjektiv angegebenen Beschwerden lassen sich hier also nicht objektivieren. Dies könnte zum einen an einer ungenügenden Sensitivität der neuropsychologischen Tests für die eher milde kognitive Beeinträchtigung oder an einer zu kleinen neuropsychologischen Testbatterie liegen. Zum anderen könnten Patientinnen für ein potentielles Auftreten einer kognitiven Symptomatik besonders sensibilisiert sein. In den Prävalenzanalysen ergeben dennoch beide diagnostischen Methoden das Vorliegen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung für etwa jede vierte Brustkrebspatientin vor Beginn einer adjuvanten Therapie, wobei 11,5% der Patientinnen sowohl subjektiv als auch objektiv auffallen.

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

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

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

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