

AUS DER KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE UND RADIOONKOLOGIE  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. Frank A. Giordano)

---

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

---

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
DIPL. PSYCH. GRIT WELZEL  
GEB. HAUFE  
aus  
Wolmirstedt  
2019

**Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd**  
**Referent: Prof. Dr. med. Frederik Wenz**

*Ein großer Dank an alle Patientinnen und Patienten,  
die trotz ihrer schwierigen Situation an den Untersuchungen  
teilgenommen haben!*

**„Wer nicht neugierig ist,  
erfährt nichts.“**

*Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Kognitive Fähigkeiten bei Tumorpatienten im Erwachsenenalter .....	2
1.2	Zerebrale Strahlentherapie .....	5
1.2.1	Externe Strahlentherapie .....	6
1.2.2	Interne Strahlentherapie .....	9
1.2.3	Strahlentherapie-induzierte Reaktionen des Hirnparenchyms .....	10
1.3	Zerebrale Strahlentherapie und kognitive Defizite .....	13
1.4	Kognitive Veränderungen unter zerebraler Strahlentherapie.....	15
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN</b> .....	<b>18</b>
2.1	Generelle Zielsetzung .....	18
2.2	Spezielle Fragestellungen und Hypothesen .....	18
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
3.1	Studiendesign .....	21
3.2	Datenerhebung und Stichprobenrekrutierung .....	21
3.3	Eingesetzte Untersuchungsinstrumente .....	22
3.3.1	Neuropsychologische Testverfahren .....	23
3.3.2	Fragebögen .....	27
3.4	Ablauf der Untersuchungen .....	28
3.5	Interpretation der neuropsychologischen Testergebnisse .....	30
3.6	Statistische Analysen .....	30
3.7	Patientenkollektiv .....	36
3.8	Repräsentativität des Patientenkollektivs .....	44
3.8.1	Studienausschluss .....	44
3.8.2	Drop-Out im Behandlungsverlauf .....	44
3.8.3	Unvollständige Testdatensätze .....	49
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>53</b>
4.1	Deskriptive Statistik und explorative Datenanalyse.....	53
4.1.1	Deskriptive Statistik .....	53
4.1.2	Explorative Datenanalyse.....	55
4.2	Prätherapeutische Ergebnisse .....	60
4.2.1	Kognitive Leistungen .....	60
4.2.2	Allgemeinbefinden .....	66

---

4.2.3	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse nach Radiotherapie-Beginn .....</b>	<b>69</b>
4.3.1	Verbalgedächtnis .....	69
4.3.2	Visuelle Funktion .....	75
4.3.3	Konzentration/Aufmerksamkeit .....	79
4.3.4	Klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen..	84
4.3.5	Veränderungen im Allgemeinbefinden .....	89
4.3.6	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.....	90
4.3.7	Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der ZNS-RT Gruppe ..	92
<b>4.4</b>	<b>Ergebnisse bei Abschluß der Radiotherapieserie .....</b>	<b>92</b>
4.4.1	Verbalgedächtnis .....	93
4.4.2	Visuelle Funktion .....	98
4.4.3	Konzentration/Aufmerksamkeit .....	101
4.4.4	Klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen	107
4.4.5	Veränderungen im Allgemeinbefinden .....	111
4.4.6	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse.....	115
4.4.7	Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der ZNS-RT Gruppe	117
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>118</b>
5.1	Patientenkollektiv und methodische Aspekte .....	118
5.2	Prävalenz von kognitiven Funktionsstörungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion .....	120
5.3	Zeitlicher Verlauf kognitiver Leistungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion .....	122
5.4	Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion .....	124
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT DIESER ARBEIT .....</b>	<b>130</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>131</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>140</b>
9.1	Tabellenverzeichnis Anhang.....	140
9.2	Abbildungsverzeichnis Anhang.....	171
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>179</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>C2</b>	Ethanol / Alkohol (umgangssprachlich)
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>EXT-RT</b>	Extrakranielle Strahlentherapie
<b>EXT-RT + ChT</b>	Extrakranielle Strahlentherapie im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie
<b>GA A</b>	Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen
<b>G/N MD</b>	Selektive Aufmerksamkeit Median
<b>G/N FE</b>	Selektive Aufmerksamkeit Fehler
<b>Gy</b>	Gray
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HADS-A</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst
<b>HADS-D</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression
<b>Mann-Whitney U</b>	Prüfgröße Mann-Whitney U-Test
<b>MCG</b>	Medical College of Georgia Complex Figures Test
<b>MCG C</b>	Medical College of Georgia Complex Figures Test: Kopieren
<b>MCG UR</b>	Medical College of Georgia Complex Figures Test: Unmittelbare Reproduktion
<b>MCG VR</b>	Medical College of Georgia Complex Figures Test: Verzögerte Reproduktion
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>MWT-B</b>	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
<b>N</b>	Anzahl der Patienten
<b>NPT</b>	Neuropsychologische Testung
<b>P</b>	Signifikanzwert
<b>PA MD</b>	Phasische Alertness Median
<b>PA SD</b>	Phasische Alertness Standardabweichung
<b>RT</b>	Strahlentherapie, Radiotherapie, Radiatio
<b>SE</b>	Standardfehler
<b>T</b>	Prüfgröße T-Test für unabhängige Stichproben
<b>T0</b>	Baseline-Erhebung vor Beginn der Radiotherapie
<b>T1</b>	Erhebung nach Beginn der Radiotherapie
<b>T2</b>	Erhebung bei Abschluß der Radiotherapieserie
<b>TAP</b>	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
<b>TA MD</b>	Tonische Alertness Median
<b>TA SD</b>	Tonische Alertness Standardabweichung

---

<b>VLMT</b>	Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test
<b>VLMT 1</b>	Unmittelbare Merkspanne
<b>VLMT 1-5</b>	Lernleistung
<b>VLMT 5-6</b>	Verlust nach Interferenz
<b>VLMT 5-7</b>	Verlust über die Zeit
<b>VLMT 6</b>	Abrufleistung nach Interferenz
<b>VLMT 7</b>	Verzögerte Abrufleistung
<b>VLMT I</b>	Interferenz
<b>VLMT W-F</b>	Korrigierte Wiedererkennensleistung
<b>WHO</b>	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
<b>Wilcoxon Z</b>	Prüfgröße Wilcoxon-Test
<b>Z</b>	Standardisierte Prüfgröße Mann-Whitney U-Test
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem
<b>ZNS-RT</b>	Zerebrale Strahlentherapie
<b>Δ</b>	Delta (Veränderung)

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1-1:	Einflussfaktoren für das Auftreten von Strahlenfolgen am Gehirn (Nach (Wenz, 2012)) .....	12
Tabelle 1-2:	Kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion .....	16
Tabelle 3-1:	Eingesetzte Test- und Fragebogeninstrumente, untersuchte Funktionsbereiche, Untersuchungszeitpunkte und Dauer des jeweiligen Testverfahrens .....	23
Tabelle 3-2:	Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten kognitiver Veränderungen und Defizite nach zerebraler Strahlentherapie .....	34
Tabelle 3-3:	Demografische und klinische Charakteristika der Patienten.....	38
Tabelle 3-4:	Verteilung der Primär-Tumorentitäten in den Patientengruppen.....	40
Tabelle 3-5:	Therapieschemata der ZNS-RT Patienten.....	41
Tabelle 3-6:	Bestrahlungsgebiete der mit Teilhirnbestrahlung oder Radiochirurgie therapierten Patienten.....	42
Tabelle 3-7:	Lokalisationen der intrakraniellen Raumforderungen in der ZNS-RT Gruppe.....	43
Tabelle 3-8:	Anzahl und prozentualer Anteil der nach Radiotherapie-Beginn (T1) untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0).....	46
Tabelle 3-9:	Anzahl und prozentualer Anteil der bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0). 48	
Tabelle 4-1:	Fallzahl und Mittelwerte (SE) der neuropsychologischen Tests für alle Patientengruppen, dargestellt als z-Werte .....	54
Tabelle 4-2:	Ergebnisse der Einstichproben t-Tests zur Testung der mittleren individuellen Differenz-Scores nach Radiotherapie-Beginn (T1) gegen null [keine Veränderung nach Radiotherapie-Beginn gegenüber der Baseline (T0)].....	56
Tabelle 4-3:	Ergebnisse der Einstichproben t-Tests zur Testung der mittleren individuellen Differenz-Scores bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) gegen null [keine Veränderung bei Abschluß der Radiotherapieserie gegenüber der Baseline (T0)].....	58
Tabelle 4-4:	Kategoriale Einschätzung der kognitiven Leistungen vor Radiotherapie-Beginn (T0) .....	61
Tabelle 4-5:	Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen in den untersuchten Testparametern und Testbereichen vor Radiotherapie-Beginn (T0).....	64
Tabelle 4-6:	Allgemeinbefinden der Patienten vor Radiotherapie-Beginn (T0) .....	66
Tabelle 4-7:	Ergebnisse vor Radiotherapie-Beginn im Überblick .....	68
Tabelle 4-8:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT): z-Wert Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T1 .....	71

Tabelle 4-9:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Korrigierte Wiedererkennungslleistung zu T1 unter Ausschluss von Patient Nr. 80 ...	73
Tabelle 4-10:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T1 .....	74
Tabelle 4-11:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Korrigierte Wiedererkennungslleistung zu T1 unter Ausschluss von Patient Nr. 80 ...	75
Tabelle 4-12:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>./.</i> EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Visuelle Funktion zu T1 .....	77
Tabelle 4-13:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT und EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Kopieren zu T1 unter Ausschluss der Patienten Nr. 174 und Nr. 184.....	78
Tabelle 4-14:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T180	
Tabelle 4-15:	Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T1 .....	82
Tabelle 4-16:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/ Aufmerksamkeit zu T1.....	83
Tabelle 4-17:	Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T1 ....	84
Tabelle 4-18:	Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen und Veränderungen in den untersuchten Testparametern und Testbereichen vor und nach Radiotherapie-Beginn (T0-T1).....	85
Tabelle 4-19:	Allgemeinbefinden vor und nach Radiotherapie-Beginn.....	89
Tabelle 4-20:	Ergebnisse nach Radiotherapie-Beginn im Überblick .....	91
Tabelle 4-21:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T2 .....	95
Tabelle 4-22:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T2 .....	97

---

Tabelle 4-23:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT ./ EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Visuelle Funktion zu T2 .....	99
Tabelle 4-24:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT und EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Kopieren zu T2 unter Ausschluss von Patientin Nr. 184 ....	101
Tabelle 4-25:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2 ...	104
Tabelle 4-26:	Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT <i>versus</i> ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2 .....	104
Tabelle 4-27:	Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/ Aufmerksamkeit zu T2.....	105
Tabelle 4-28:	Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT + ChT <i>versus</i> ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2 ..	106
Tabelle 4-29:	Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen und Veränderungen in den untersuchten Testparametern vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie .....	107
Tabelle 4-30:	Allgemeinbefinden vor und bei Abschluß der Radiotherapieserie .....	112
Tabelle 4-31:	Ergebnisse bei Abschluß der Radiotherapieserie im Überblick.....	116

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1-1: Risikofaktoren für kognitive Defizite bei erwachsenen Tumorpatienten (Konzeptuelles Rahmenmodell nach (Ahles and Hurria, 2018)) .....	4
Abbildung 1-2: Zeitliche Einteilung, Pathologie und Symptomatik der Strahlenfolgen am Gehirn. (Nach (Greene-Schloesser et al., 2012)) .....	10
Abbildung 3-1: Ablauf der Untersuchungstermine .....	29
Abbildung 3-2: Patienten Flow Chart.....	37
Abbildung 4-1: Mittlere individuelle Differenz-Scores [z-Wert Differenz zur Baseline-Testung (T0)] für die neuropsychologischen Testparameter nach Radiotherapie-Beginn (T1) in der EXT-RT, EXT-RT + ChT und ZNS-RT Gruppe.....	55
Abbildung 4-2: Mittlere individuelle Differenz-Scores [z-Wert Differenz zur Baseline-Testung (T0)] für die neuropsychologischen Testparameter bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in der EXT-RT, EXT-RT + ChT und ZNS-RT Gruppe.....	57
Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf (Baseline - Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der verbalen Gedächtnisparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.....	70
Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der visuellen Funktionsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.....	76
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. ....	81
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der verbalen Gedächtnisparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt	

(überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt..... 94

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der visuellen Funktionsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt..... 98

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. .  
 ..... 102

Abbildung 4-9: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligen, grenzwertigen und unauffälligen Angstwerten bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte  $< 8$  werden als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 als grenzwertig und Werte  $> 10$  als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. .... 113

Abbildung 4-10: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligen, grenzwertigen und unauffälligen Depressionswerten bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte  $< 8$  werden als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 als grenzwertig und Werte  $> 10$  als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. .... 114

Abbildung 4-11: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligem und unauffälligem HADS Gesamtwert bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte  $< 15$  werden als unauffällig, Werte  $\geq 15$  als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. .... 114

# 1 EINLEITUNG

Kognitive Beeinträchtigungen nach onkologischen Therapien werden auf gezielte Nachfrage von bis zu 50% der Patienten eingeräumt. Im onkologischen Setting sind zwei Arten von kognitiven Störungen zu unterscheiden: Kognitive Beeinträchtigungen, die durch direkte therapieinduzierte Veränderungen der neuronalen Aktivität hervorgerufen werden, und kognitive Beeinträchtigungen, die durch den Einfluss der Tumorerkrankung und/oder -therapie auf psychoaffektive Zustände ausgelöst werden.

Kognitive Beeinträchtigungen können sich negativ auf alle Lebensbereiche auswirken und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken. Zu den am häufigsten berichteten kognitiven Beschwerden nach einer Bestrahlung des Gehirns zählen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Im Gegensatz zu den systemischen Therapien wirkt die Strahlentherapie lokal im Bereich des Bestrahlungsfeldes, was sowohl für die erwünschte Wirkung als auch die unerwünschten Nebenwirkungen gilt. Die Strahlentherapie-induzierten Reaktionen des Gehirns werden anhand ihres zeitlichen Auftretens in drei Phasen eingeteilt: akute, subakute und chronische Strahlenfolgen. Während kognitive Beeinträchtigungen als Strahlenspätfolge seit langem bekannt und untersucht sind, besteht in der Literatur ein erhebliches Forschungsdefizit bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen während einer Strahlentherapiesserie des Gehirns.

Die vorliegende Studie untersucht erwachsene Tumorpatienten, die an der Universitätsmedizin Mannheim behandelt werden, hinsichtlich kognitiver Veränderungen während der Strahlentherapiesserie. Für die Analysen wird ein prospektiver Studienansatz im Treatment-Kontroll-Gruppen-Design kombiniert mit einer Prä-Post-Post-Erhebung gewählt. Die Patienten der Treatmentgruppe erhalten eine Bestrahlung des Gehirns. Die Patienten der Kontrollgruppe werden außerhalb des Gehirns bestrahlt, zum Teil im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (Kontrollgruppe 1: Patienten ohne Chemotherapie, Kontrollgruppe 2: Patienten mit Chemotherapie). Alle Patienten werden zu drei Messzeitpunkten untersucht: unmittelbar vor Strahlentherapie-Beginn, direkt nach Strahlentherapie-Beginn und bei Abschluß der Strahlentherapiesserie. Der Schwerpunkt der Arbeit ist die detaillierte Analyse der kognitiven Veränderungen bei Patienten, die am Gehirn bestrahlt werden. Ferner sollen potentielle klinische, demografische und psychische Determinanten für das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit einer Strahlentherapiesserie identifiziert werden.

Der theoretische Teil gibt einen Einblick in das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen bei erwachsenen onkologischen Patienten. Des Weiteren wird ein Überblick über die Techniken der zerebralen Strahlentherapie, die Strahlentherapie-induzierten Reaktionen des Hirnparenchyms und die Auswirkungen der zerebralen Strahlentherapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit erwachsener Tumorpatienten gegeben, wobei der Schwerpunkt auf den akuten Nebenwirkungen liegt.

## **1.1 Kognitive Fähigkeiten bei Tumorpatienten im Erwachsenenalter**

Etwa 30 bis 75 Prozent aller Tumorpatienten im Erwachsenenalter entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine kognitive Beeinträchtigung. Auf gezielte Nachfrage räumen bis zu 50% der Patienten kognitive Beschwerden ein, die jedoch häufig bagatellisiert und nur selten im Kontakt mit dem Arzt zur Sprache gebracht werden. Die Beschwerden können mit der Tumorerkrankung und deren Therapie assoziiert sein oder auch als Langzeit- und Spätfolge nach Abschluß der Tumorthherapie auftreten (Ahles et al., 2012; Denlinger et al., 2014; Gonzalez et al., 2015; Janelins et al., 2011; Scherwath, 2016; Vardy et al., 2015; Wefel et al., 2011).

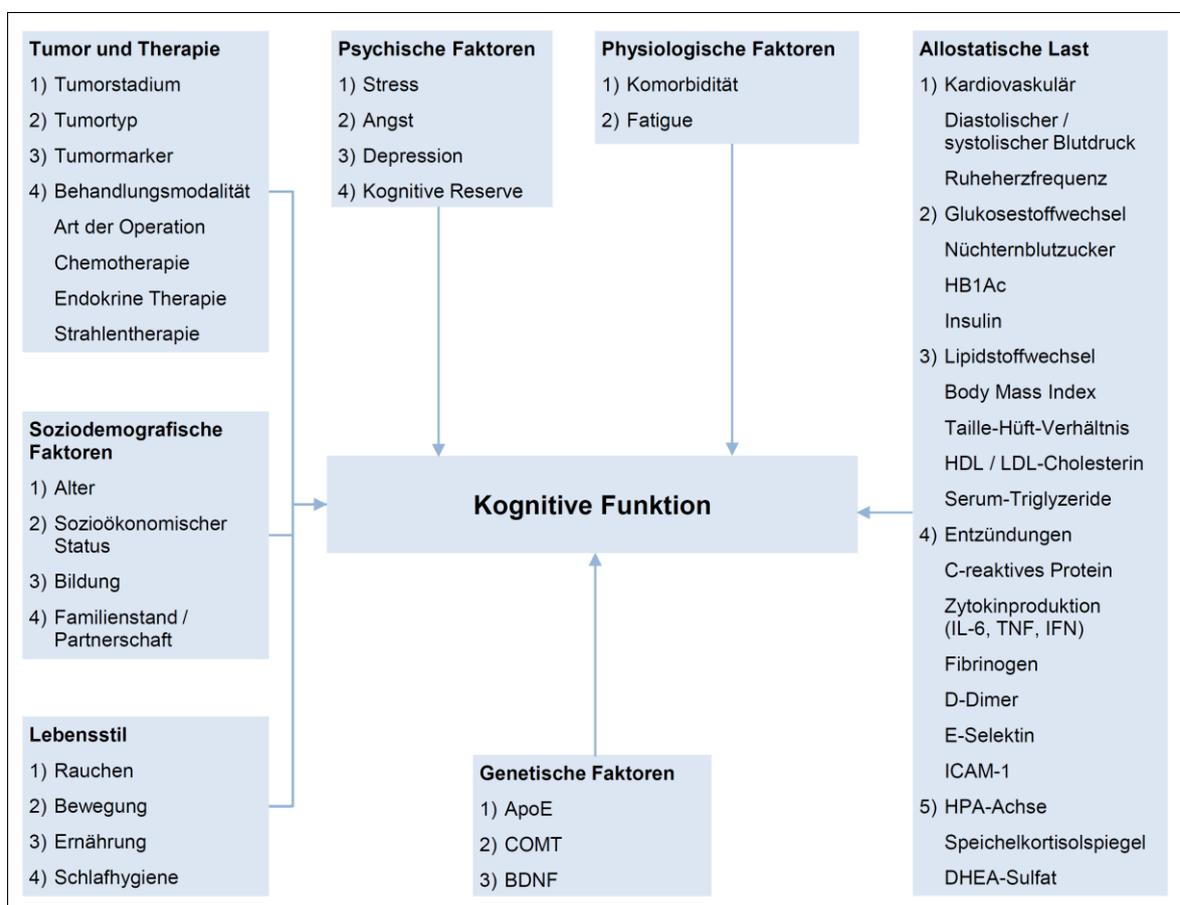
Unter dem Oberbegriff »kognitive Fähigkeiten« werden verschiedene auf Wahrnehmungs- und Informationsverarbeitungsprozessen beruhende Leistungen des Gehirns subsumiert (Schumacher and Martin, 2014). Hierzu gehören beispielsweise das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, das Denkvermögen, das logische Schlussfolgern, die Sprache und die Intelligenz. Kognitive Störungen bedeuten nicht selten eine hohe psychische Belastung. Insbesondere schwere und langanhaltende Defizite können die individuelle Lebensqualität der Patienten und deren soziales Umfeld enorm einschränken, zu psychoreaktiven Verstimmungen führen, und einen negativen Einfluss auf die Alltagsaktivitäten und die berufliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen haben.

Die differenzierte Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten gehört nicht zu den Routineuntersuchungen, dennoch hat sich die tumorassoziierte kognitive Beeinträchtigung („cancer-related cognitive impairment“ [CRCI], „cancer associated cognitive decline“ [CACD]) in den vergangenen Jahren zu einem zunehmend relevanten Forschungsfeld mit hohem Forschungsbedarf entwickelt. Die tumorassoziierte kognitive Beeinträchtigung zeigt sich meist mit milden bis moderaten Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, die anfangs vom Patienten nicht bemerkt oder kausal der jeweiligen Tumorthherapie zugeordnet werden, und kann sowohl bei Patienten mit intrakraniellen wie

auch bei Patienten mit extrakraniellen Tumoren auftreten. Zu den häufigsten tumorassoziierten kognitiven Beeinträchtigungen zählen Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Konzentrationsfähigkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Exekutivfunktionen (Ahles et al., 2012; Ahles et al., 2002; Janelins et al., 2014; Janelins et al., 2011; Pendergrass et al., 2018; Scherwath et al., 2013; Vardy et al., 2015). Die Intelligenz ist in der Regel nicht betroffen. Zu den am häufigsten subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen zählen die Unfähigkeit, sich über längere Zeit mit einer Sache zu beschäftigen, das Verlegen von Gegenständen wie Handy oder Schlüssel und das Vergessen von Dingen, Telefonnummern, Namen oder Ereignissen (Asher and Myers, 2015; Molassiotis et al., 2010; Wefel et al., 2015). Die Prävalenzrate der Patienten mit subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen schwankt zwischen 21% und 90% (Pullens et al., 2010). Typischerweise korrelieren die testdiagnostisch gesicherte kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten und die subjektive Wahrnehmung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch den Patienten selbst nicht oder nur schwach miteinander (Hutchinson et al., 2012; Lai et al., 2009; Pullens et al., 2010; Shilling and Jenkins, 2007; Vardy et al., 2006)). Bislang kann die tumorassoziierte kognitive Beeinträchtigung nur mit Hilfe von neuropsychologischen Testbatterien sicher erfasst und objektiviert werden. Formale Diagnosekriterien, validierte Screening-Tests oder eine allgemein akzeptierte standardisierte Testbatterie, die eine kognitive Dysfunktion bei onkologischen Patienten nachweisen, fehlen jedoch (Papagno et al., 2012; Wefel et al., 2011). In den meisten Fällen sind die verwendeten neuropsychologischen Testbatterien aufgrund ihres hohen Zeit- und Personalaufwandes nur für Studien mit kleinen Fallzahlen geeignet. Auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) sind außerhalb von klinischen Studien nicht etabliert. Die International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) empfiehlt die Untersuchung von vier kognitiven Schlüsselbereichen, für die vor allem Patienten nach einer Chemotherapie anfällig sind: Lernen, Gedächtnis, Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zu den empfohlenen Tests gehören der Hopkins Verbal Learning Test (für Lernen und Gedächtnis), der Trail Making Test (für Exekutivfunktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit) und der Controlled Oral Word Association Test (für Exekutivfunktion) (Wefel et al., 2011). Für den deutschsprachigen Raum werden der d2-Test, der Cog-Pack® und der NeuroCog®-FX-Test diskutiert (Hoppe et al., 2009; Rick, 2018). Scherwath et al. haben erste Empfehlungen für ein neuropsychologisches Basisassessment bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Patientinnen mit Brustkrebs initiiert und publiziert (Scherwath et al., 2008). Die Dauer der neuropsy-

chologischen Untersuchung sollte insbesondere bei Patienten mit Hirntumor einen Zeitrahmen von 40-60 Minuten nicht überschreiten (Baschnagel et al., 2008; Defrancesco and Sperner-Unterweger, 2015).

Die tumorassoziierte kognitive Beeinträchtigung wird heute als multifaktoriell verursachtes komplexes Beschwerdebild verstanden. Diskutiert werden tumor- und therapieassoziierte, demografische, psychische, physiologische, genetische, allostatische und Lebensstil-Risikofaktoren, die sehr wahrscheinlich miteinander interagieren (Ahles and Hurria, 2018) (siehe Abbildung 1-1).



**Abbildung 1-1: Risikofaktoren für kognitive Defizite bei erwachsenen Tumorpatienten (Konzeptuelles Rahmenmodell nach (Ahles and Hurria, 2018))**

Die bisherige Forschung konzentriert sich fast ausschließlich auf die Untersuchung der kognitiven Spät- und Langzeitfolgen nach Chemotherapie und zerebraler Strahlentherapie, deren pathophysiologische Grundlagen und die Vermeidung kognitiver Spät- und Langzeitfolgen nach zerebraler Strahlentherapie (Ahles and Root, 2018; Kazda et al., 2014; Tsao et al., 2018). Kontrollierte Studien, die kognitive Beschwerden während oder unmittelbar nach Tumortherapie und deren pathophysiologische Mechanismen untersuchen, sind

deutlich seltener (Welzel et al., 2005). Dabei wird übersehen, dass auch diese kognitiven Einschränkungen das Wohlbefinden, die Lebensqualität und die Therapieadhärenz der Patienten nachhaltig beeinträchtigen können. Häufig wird argumentiert, dass es sich um transiente, subtile Störungen handelt, die sich im weiteren klinischen Verlauf zurückbilden. Für Patienten mit einer begrenzten Lebenserwartung oder mangelnder beziehungsweise fehlender Therapieadhärenz ist jedoch auch dieser Aspekt relevant.

## 1.2 Zerebrale Strahlentherapie

Die zerebrale Strahlentherapie (= nachfolgend als ZNS-RT bezeichnet) ist nach der Operation die wichtigste Behandlungsmassnahme primärer und sekundärer Tumoren des Gehirns. Sie wird als Primärtherapie, additiv oder adjuvant nach einer Operation oder Chemotherapie eingesetzt. Die Wirkung der Strahlentherapie beruht auf einer Schädigung des Erbguts schnell wachsender Zellen durch ionisierende (= energiereiche) Strahlen bei größtmöglicher Schonung des umgebenden gesunden Hirngewebes. Das Tumorgewebe ist in der Regel wesentlich strahlenempfindlicher als das gesunde Gewebe. Ursächlich sind die rasche Zellteilung (hohe Mitoserate) und die gute Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes. Außerdem können Tumorzellen Strahlenschäden schlechter als gesundes Gewebe kompensieren oder reparieren (Engenhardt-Cabillic, 2003; Reiser et al., 2011). Die wichtigsten Parameter der Strahlentherapie sind die Höhe der Einzelfractionen, die Gesamtdosis und das Zielvolumen (Weller and Schlegel, 2012). Die Bestrahlungsdosis wird in Gray (Gy) gemessen. Die höchste therapeutische Breite wird durch eine zeitliche Aufteilung der Gesamtdosis in einzelne Teildosen (Fractionen) erreicht (Engenhardt-Cabillic, 2003).

Eine Bestrahlung des Gehirns kann aus prophylaktischen oder therapeutischen Gründen notwendig werden. Die **Indikation** zur Strahlentherapie hängt von der histologischen Klassifikation, der Tumorlokalisation und – falls operiert wurde – dem Restbefund ab (Engenhardt-Cabillic et al., 2006). Zu den etablierten Indikationen zählen primäre und sekundäre Hirntumoren, primäre Lymphome und arteriovenöse Malformationen des Gehirns. Bei primären, malignen Hirntumoren wird die Strahlentherapie überwiegend additiv oder adjuvant eingesetzt. Benigne primäre Hirntumoren werden häufig bei Inoperabilität, incompletter Resektion, Progress, Rezidiv oder hohem Rezidivpotenzial bestrahlt. Indikationen für die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung liegen für das kleinzellige Bronchialkarzinomen ohne nachweisbare Hirnmetastasen und maligne Systemerkrankungen wie z. B.

lymphatische Leukämien in der Hochrisikosituation vor. Beim nichtkleinzelligen Bronchi-alkarzinom kann die Ganzhirnbestrahlung ebenfalls im Rahmen eines primär kurativen Therapieansatzes eingesetzt werden. Schließlich wird das Gehirn teilweise bei Patienten mit HNO-Tumoren wie z. B. Nasopharynxkarzinomen sowie vollständig bei Ganzkörperbestrahlungen im Rahmen von Hochdosistherapien bei Leukämien oder bestimmten Lymphomen mitbestrahlt (Engenhart-Cabillic R et al., 2013).

Die **Bestrahlungstechnik** wird individuell gewählt und ist von der regionalen Tumoranatomie und der pathologischen Abgrenzbarkeit abhängig. Grundsätzlich werden zwei therapeutische Strategien unterschieden: die lokale Bestrahlung der erweiterten Tumorregion und die fraktionierte Ganzhirnbestrahlung. Eine Strahlentherapie des Gehirns kann von außen (extern) durch die Haut (perkutan) oder von innen heraus (intern) erfolgen.

### 1.2.1 Externe Strahlentherapie

Die externe Strahlentherapie mit ultraharten Photonen ist das meist eingesetzte Verfahren zur Behandlung des Gehirns. Daneben kommen schnelle Elektronen für spezielle Indikationen wie z.B. kalotteninfiltrierende Prozesse, Protonen und Kohlenstoffionen zum Einsatz. Aufgrund des hohen apparativen Aufwandes ist eine Bestrahlung mit Protonen und Kohlenstoffionen derzeit nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich (Combs and Debus, 2013).

Die externe Strahlentherapie erfolgt von außen aus verschiedenen Richtungen, indem das Bestrahlungsgerät um den Kopf des Patienten bewegt wird. Sie kann millimetergenau im berechneten Schnittpunkt (= dem Sitz des Tumors) gebündelt werden, damit das umgebende gesunde Hirngewebe nur einen Bruchteil der Strahlung erhält. Eine reproduzierbare Kopflagerung wird durch eine individuelle Gesichtsmaske erreicht. Bei den meisten Indikationen wird die Konformationstechnik, durchgeführt mit Linearbeschleunigern, eingesetzt. Durch Individualabsorber oder in das Therapiegerät integrierte Lamellenblenden kann das zu bestrahlende Areal möglichst eng und individuell erfasst werden, und die Bestrahlungsdosis außerhalb des Zielvolumens steil abfallen. Hochkonformale stereotaktische Bestrahlungstechniken steigern die Präzision nochmals, indem die geometrische Form des Schädels in Bezug zu einem externen Koordinatensystem gesetzt wird (Engenhart-Cabillic et al., 2006). Das Planungszielvolumen entspricht dann im Wesentlichen dem klinischen Zielvolumen, so dass das benachbarte gesunde Hirngewebe optimal geschont wird (= Hochpräzisionstherapie). In Abhängigkeit von Histologie, Lokalisation, Tumorgröße, Aus-

breitungscharakteristik und benachbarten Risikostrukturen wie z.B. Augenlinse, Chiasma opticum, Nervi optici und Hirnstamm werden unterschiedliche Bestrahlungstechniken und Zielvolumenkonzepte verwendet (Engenhart-Cabillic, 2003; Engenhart-Cabillic et al., 2006; Kortmann, 2009).

### **Lokale Bestrahlung**

Die lokale Bestrahlung (= Teilhirnbestrahlung) konzentriert sich auf das Tumorbett. Je nach Tumorentität umfasst das Bestrahlungsfeld einen zusätzlichen Sicherheitssaum (erweiterte Tumorregion), um auch Bereiche mit einem subklinischen Befall zu erfassen (Weller M et al., 2006). Der Sicherheitssaum ist abhängig von der lokalen Infiltrationstiefe des Tumors, der Genauigkeit der Bestrahlungstechnik und der Einstellgenauigkeit (Engenhart-Cabillic, 2003). Die Bestrahlung der (erweiterten) Tumorregion wird bei niedrig- und hochmalignem Gliom, Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom, Meningeom, Akustikusneurinom, Chordom und Ependymom eingesetzt (Engenhart-Cabillic et al., 2006; Kortmann, 2009).

### **Ganzhirnbestrahlung**

Die Bestrahlung des gesamten Gehirns erfolgt typischerweise über zwei laterale Gegenfelder, die zur optimalen Erfassung der Hirnstrukturen computergestützt geplant werden (Kortmann, 2009). Eine Ganzhirnbestrahlung kann prophylaktisch oder therapeutisch erfolgen. Als Prophylaxe kommt die Ganzhirnbestrahlung bei malignen Systemerkrankungen wie der Leukämie, primärem ZNS-Lymphom und kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium limited disease zur Anwendung. Neue Daten legen zudem nahe, dass die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung auch bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit kurativem Therapieansatz eine sinnvolle Option darstellen kann (De Ruyscher et al., 2018); die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) empfiehlt hier ein individualisiertes Vorgehen (Quelle: Pressemitteilung August 2018 der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V.: <https://www.degro.org/vorsorgliche-schaedelbestrahlung-auch-beim-nichtkleinzelligen-lungenkrebs/>, letzter Zugriff am 15.05.2019). Eine therapeutische Indikation zur Ganzhirnbestrahlung besteht bei primärem Lymphom des ZNS, Germinom und multiplen Hirnmetastasen ohne Operationsindikation. Das Zielgebiet umfasst die Hirnstrukturen – und wenn notwendig – die äußeren Liquorräume, die sich entlang der Meningen erstrecken (= sogenannte Helmfeldtechnik) (Kortmann, 2009). Durch spezielle Blen-

den befinden sich der Augen- und Gesichtsbereich, die Mundhöhle und der Rachenbereich außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei Patienten mit Hirnmetastasen  $< 3$  cm kann ein zusätzlicher radiochirurgischer Boost auf die Metastase(n) im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung appliziert werden (Engenhardt-Cabillic et al., 2006).

### Fraktionierungsschemata

Tumorzellen besitzen in der Regel eine schlechtere Reparaturfähigkeit für DNA-Schäden als gesunde Zellen, so dass die Strahlentherapie häufig in mehreren Einzeldosen über einen längeren Zeitraum verabreicht wird (= Fraktionierung). Bei der **konventionell fraktionierten Bestrahlung** wird fünf Tage pro Woche mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 3 Gy bestrahlt. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt 2 bis 6 Wochen. Bei einer **hyperfraktionierten Bestrahlung** werden mehrfach täglich reduzierte Einzeldosen bei im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung gleicher Gesamtbehandlungszeit appliziert. Ziel ist die Dosiserhöhung bei gleichbleibenden Spätnebenwirkungen. Bei der **akzelerierten Hyperfraktionierung** werden mehrfach täglich reduzierte Einzeldosen bei im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung reduzierter Gesamtbehandlungszeit appliziert. Dadurch kann die Wirkung der Strahlentherapie bei gleichbleibenden Spätnebenwirkungen intensiviert werden. Das Risiko für akute Nebenwirkungen kann jedoch höher als nach konventioneller Fraktionierung sein. Bei der **hypofraktionierten Bestrahlung** ist die Anzahl der Fraktionen im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung geringer, die Einzeldosis höher. Die Gesamtdosis wird in der Regel verringert, und zwischen den Fraktionen müssen längere Bestrahlungspausen eingehalten werden. Hypofraktionierte Bestrahlungen werden häufig in der Palliativsituation eingesetzt, um die Behandlungszeit zu verkürzen (Engenhardt-Cabillic, 2003; Reiser et al., 2011).

### Stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie

Die stereotaktische Strahlentherapie ist ein hochmodernes Verfahren, das die millimetergenaue Bestrahlung mit einer sehr hohen Einzeldosis, die typischerweise zwischen 5 und 30 Gy liegt, einmalig (Radiochirurgie) oder fraktioniert über wenige aufeinanderfolgende Tage erlaubt. Die stereotaktische Radiotherapie eignet sich für kleine, gut abgrenzbare Tumervolumina (Engenhardt-Cabillic, 2003) und kann bei gut- und bösartigen Erkrankungen wie z. B. arteriovenösen Malformationen des Gehirns, solitären Hirnmetastasen oder Akustikusneurinomen eingesetzt werden (Reiser et al., 2011). Die stereotaktische Radio-

therapie wird derzeit mit drei verschiedenen Gerätesystemen durchgeführt: dem Gamma Knife, dem CyberKnife und speziellen Linearbeschleunigern.

### **1.2.2 Interne Strahlentherapie**

In seltenen Fällen können Hirntumore auch intern bestrahlt werden. Bei der internen Strahlentherapie wird die Strahlenquelle direkt in den Tumor oder das Tumorbett eingebracht. Das am häufigsten bei Hirntumoren angewendete Verfahren ist die stereotaktische Brachytherapie. Eine alternative Behandlungsmethode stellt die intraoperative Strahlentherapie dar.

#### **Brachytherapie**

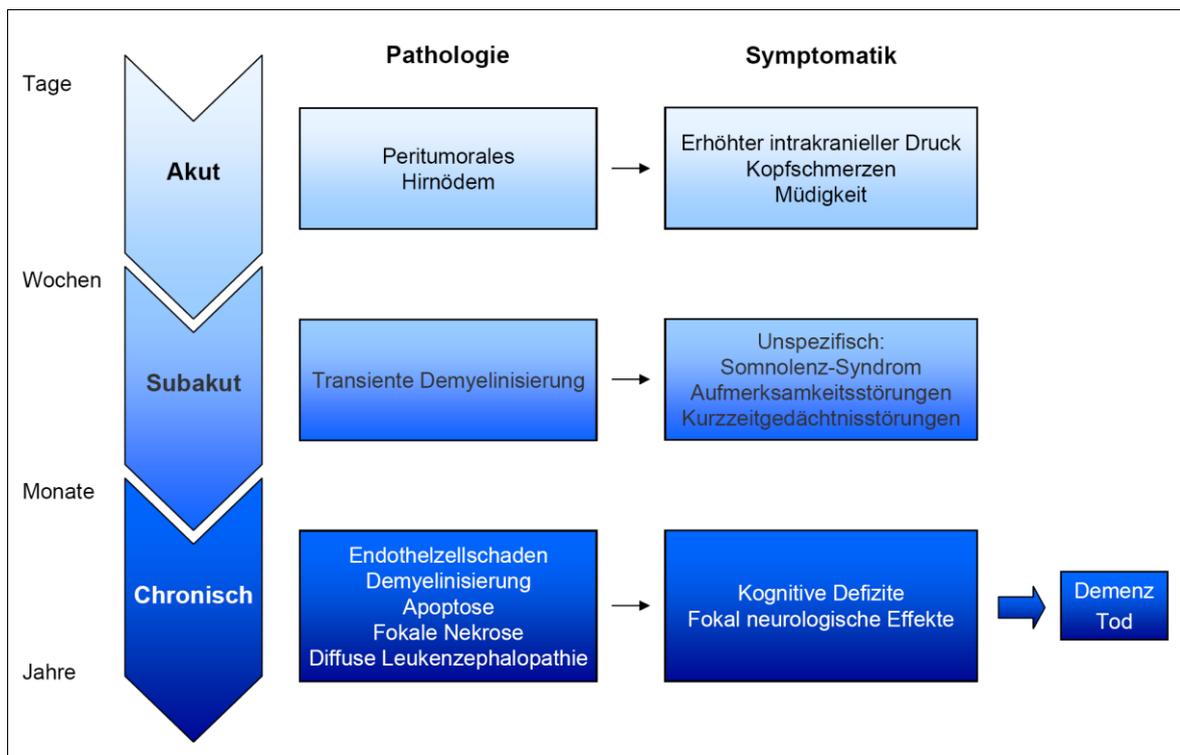
Bei der stereotaktischen Brachytherapie (Synonym: interstitielle Brachytherapie/ Radiochirurgie) werden mehrere winzige radioaktive Metallteilchen (Seeds) stereotaktisch geführt direkt in den Tumor implantiert. Die Strahlendosis wird über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten kontinuierlich appliziert und ist abhängig von der Art des Tumors und der Vorbehandlung (Astner et al., 2007). Mit der stereotaktischen Brachytherapie können inoperable Hirntumoren, vor allem WHO Grad I und II Astrozytome oder Gliome therapiert werden (Weller and Schlegel, 2012). Bei gut umschriebenen malignen Gliomen des WHO Grades III und IV kann die stereotaktische Brachytherapie mit einem perkutanen Bestrahlungs-Boost kombiniert werden. In ausgewählten Fällen werden auch Hirnmetastasen, die für eine Operation nicht sicher zugänglich sind, behandelt.

#### **Intraoperative Strahlentherapie**

Bei der intraoperativen Strahlentherapie erfolgt die Bestrahlung noch während der Operation direkt nach Tumorentfernung. In Anwesenheit von Neurochirurg und Strahlentherapeut werden die Tumorränder unter Sicht mit einer hohen Einzeldosis bestrahlt. Die intraoperative Strahlentherapie ist eine Behandlungsmethode, die wenigen Zentren weltweit erforscht und entwickelt wird. Klinische Erfahrungen liegen für Patienten mit Glioblastom und Hirnmetastasen vor (Giordano et al., 2019; Giordano et al., 2016; Schueller et al., 2005; Weil et al., 2015).

### 1.2.3 Strahlentherapie-induzierte Reaktionen des Hirnparenchyms

Im Gegensatz zu den systemischen Therapien wirkt die Strahlentherapie nur lokal im Bereich des Bestrahlungsfeldes, was sowohl für die erwünschte tumorzerstörende Wirkung als auch die unerwünschten Nebenwirkungen gilt. Die Strahlentherapie-induzierten Reaktionen des Gehirns werden traditionell anhand ihres zeitlichen Auftretens eingeteilt (Greene-Schloesser et al., 2012; Sheline et al., 1980; Wenz, 2012) (siehe **Abbildung 1-2**).



**Abbildung 1-2: Zeitliche Einteilung, Pathologie und Symptomatik der Strahlenfolgen am Gehirn. (Nach (Greene-Schloesser et al., 2012))**

#### Akute Strahlenfolgen

Akute Strahlenfolgen können innerhalb weniger Stunden nach einer Bestrahlung auftreten. Sie entstehen unter klinischen Bestrahlungsdosen durch Zunahme eines perifokalen Ödems oder unter extrem hohen Bestrahlungsdosen (> 20 Gy Einzeitbestrahlung) durch generalisierte Ödembildung. Zu den typischen klinischen Beschwerden zählen Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Durch die Zunahme des perifokalen Ödems können neurologische Ausfälle verstärkt oder ausgelöst werden. Im generalisierten Fall kann eine Einschränkung der Vigilanz bis hin zum Koma auftreten. Die akuten Strahlenfolgen sind meist selbstlimitierend, kurzdauernd und mit Kortikosteroiden behandelbar. Sie gehen im

Wesentlichen auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke zurück. Im klinischen Alltag kann eine transiente Verschlechterung der neurologischen Symptomatik regelmäßig zu Beginn einer Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen beobachtet werden. Seltener sind diese Symptome bei Patienten in der postoperativen Situation, z. B. nach Tumor- oder Metastasenexstirpation, zu beobachten (Engenhart-Cabillic et al., 2006; Wenz, 2012).

### **Subakute Strahlenfolgen**

Subakute Strahlenfolgen treten 6 bis 12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie als Folge einer transienten Demyelinisierung – oft in Kombination mit einer Schrankenstörung – auf. Klinisch manifestieren sich die subakuten Strahlenfolgen durch unspezifische neurologische Symptome wie psychomotorische Verlangsamung, Lethargie und Müdigkeit bis hin zur Somnolenz. Am häufigsten wird das Somnolenzsyndrom bei Kindern nach kombinierter Radiochemotherapie beobachtet. Die subakuten Strahlenfolgen sind ebenfalls transient, innerhalb weniger Wochen reversibel und können probatorisch mit Kortikosteroiden therapiert werden (Engenhart-Cabillic et al., 2006; Wenz, 2012).

### **Chronische Strahlen(spät)folgen**

Chronische Strahlenspätfolgen sind eine gefürchtete Komplikation, da sie die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich einschränken und nur selten effektiv zu behandeln sind (Astner et al., 2007). Sie treten Monate bis Jahre nach einer Bestrahlung auf, und sind im Gegensatz zu den akuten und subakuten Strahlenfolgen irreversibel, meist chronisch progredient und auch deshalb von besonderer Bedeutung. Das Symptomspektrum reicht von diskreten kognitiven Defiziten über fokale neurologische Symptome bis hin zu demenziellen Krankheitsbildern. Klinisch und bildgebend werden zwei Formen der Spätneurotoxizität unterschieden: diffuse leukenzephalopathische Veränderungen und fokale Strahlennekrosen (Herrlinger and Steinbach, 2010). Fokale Strahlennekrosen kommen durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken und Fraktionierungsschemata heute nur noch selten vor. Leukenzephalopathische Veränderungen werden insbesondere nach einer Ganzhirnbestrahlung beobachtet. Sie können sich klinisch mit progredienten kognitiven Beeinträchtigungen manifestieren und zu einem progredienten demenziellen Syndrom führen (Herrlinger and Steinbach, 2010). Die Pathogenese ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Ältere (tierexperimentelle) Untersuchungen deuten auf eine Schädigung der Gefäße oder

der Oligodendrozyten hin (Wenz, 2001); eine detaillierte Zusammenfassung der aktuell diskutierten pathophysiologischen Mechanismen kann Makale et al. entnommen werden (Makale et al., 2017). Während frühere Studien vor allem die pathophysiologischen Mechanismen 6 bis 12 Monate nach einer Bestrahlung des Gehirns untersuchen, liegt der Schwerpunkt inzwischen auf den subtilen frühen Anzeichen einer strahlenbedingten Schädigung des Gehirns. So deuten neuere Forschungsergebnisse auf eine besondere Strahlensensibilität des Hippocampus auch im Erwachsenenalter hin (Gondi et al., 2014; Mizumatsu et al., 2003; Monje et al., 2002; Raber et al., 2004; Tsai et al., 2015). Blutgefäße, Astrozyten, Oligodendrozyten, Gliazellen und die weiße Hirnsubstanz zeigen bedingt durch neuroinflammatorische Prozesse bereits Veränderungen in den ersten vier Wochen nach einer Bestrahlung (Makale et al., 2017). Kalm et al. konnten in einer kleinen Studie bei 11 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in der subakuten Phase nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung strahlentherapeutisch induzierte Veränderungen in verschiedenen neuronalen Biomarkern beobachten, die spezifisch für neuronale Schäden, inflammatorische/astrogliale Aktivierung und Störungen des Amyloid-Prekursor-Protein/Amyloid-beta Metabolismus sind (Kalm et al., 2014).

### Strahlentoleranz des Gehirns

Die Strahlentoleranz des Gehirns wird von einer Reihe von Faktoren determiniert, wobei Bestrahlungsparameter, Patientenfaktoren und Begleitmedikationen eine wesentliche Rolle spielen (siehe **Tabelle 1-1**).

**Tabelle 1-1: Einflussfaktoren für das Auftreten von Strahlenfolgen am Gehirn (Nach (Wenz, 2012))**

<b>Bestrahlungsfaktoren</b>	Gesamtdosis Tägliche Einzeldosis Bestrahlungsvolumen
<b>Patientenfaktoren</b>	Alter (< 7 oder > 60 Jahre) Diabetes mellitus Hypertonus Hormone
<b>Begleitmedikation</b>	Chemotherapie: MTX; Cisplatin, 5-FU, Ara-C, Ifosfamid, ACNU Immuntherapie: Interleukin 2, Interferon

*Anmerkung:* MTX = Methotrexat; 5-FU = 5-Fluoruracil; Ara-C = Cytarabin; ACNU = Nimustin.

Einzeldosen > 3 Gy oder Gesamtdosen > 60 Gy erhöhen das Risiko für radiogen bedingte Gedächtnisstörungen bis hin zur Demenz. Strahlen- und Chemotherapie scheinen sich synergistisch zu potenzieren. Die intrathekale Applikation von Methotrexat beispielsweise

wird nach vorangegangener Strahlentherapie des Gehirns deutlich schlechter vertragen als vor Radiatio. Liegen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertonus vor, steigt das Risiko für Strahlenfolgen aufgrund der vorgeschädigten Mikrovaskularisation. Bei Bestrahlungsdosen  $> 25$  Gy auf das hypophysär-hypothalamische System kann es zu einer Störung der Hormonproduktion kommen. Die Spätfolgen am Gehirn werden determiniert von der Bestrahlungsgesamtdosis, der täglichen Einzeldosis und dem Bestrahlungsvolumen (Dietrich et al., 2008; Welzel et al., 2005; Wenz, 2012).

Das Risiko von strahleninduzierten neurotoxischen Nebenwirkungen konnte in den letzten drei Jahrzehnten durch CT- und MRT-basierte Bestrahlungsplanung, den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken und die Berücksichtigung strahlenbiologischer Prinzipien deutlich reduziert werden. Dennoch können auch heute noch kognitive Dysfunktionen im Zusammenhang mit einer zerebralen Strahlentherapie ausgelöst werden, die die Patienten nachhaltig beeinträchtigen.

### **1.3 Zerebrale Strahlentherapie und kognitive Defizite**

Untersuchungen zu den kognitiven Effekten einer Bestrahlung des Gehirns haben eine lange Tradition (Correa, 2010; Greene-Schloesser et al., 2012; Soussain et al., 2009; Welzel et al., 2005). Die ersten Berichte stammen aus den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts (DeAngelis et al., 1989). Kognitive Beeinträchtigungen zählen neben den Hirnnekrosen zu den klinisch bedeutsamsten chronischen Nebenwirkungen nach zerebraler Strahlentherapie. Sie können bereits wenige Monate nach der Bestrahlung festgestellt werden und variieren – je nach Bestrahlungstechnik – von subtilen kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zur manifesten Demenz (Correa, 2010; DeAngelis et al., 1989; Edelstein et al., 2017; Gondi et al., 2014; Greene-Schloesser and Robbins, 2012; Scoccianti et al., 2012; Soussain et al., 2009). Nach derzeitigem Wissensstand sind kognitive Defizite, die im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie des Gehirns auftreten, ebenso multifaktoriell bedingt wie zum Beispiel kognitive Beeinträchtigungen nach Chemotherapie. Ein gewisser Teil der Beschwerden kann auf die Grunderkrankung (und den Progress), die verordnete Medikation oder die physischen und psychischen Belastungen der Strahlentherapie zurückgeführt werden. Studien, die das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen vor Beginn einer Strahlentherapie untersuchen, berichten zum Teil deutliche Beeinträchtigungen in den Bereichen Psychomotorik, Gedächtnis oder Aufmerksamkeit bei 38 bis 97 Prozent der Patienten (Aoyama et al., 2007; Grosshans et al., 2008; Komaki et al., 1995; Meyers et al., 2004;

Welzel et al., 2008a; Welzel et al., 2008b). Primäre und sekundäre Hirntumore sind die häufigsten Indikationen für eine Strahlentherapie im Bereich des Gehirns. Die Rate an kognitiven Dysfunktionen in dieser Patientengruppe schwankt bereits vor einem chirurgischen Eingriff zwischen 79 und 91 Prozent (Goebel et al., 2013; Talacchi et al., 2011; Tucha et al., 2000). Häufig nehmen die Patienten auch Antiepileptika und Kortikosteroide ein, die ebenfalls zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können (Bodensohn et al., 2016; Bosma et al., 2007). Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Arzneimittel, die insbesondere bei älteren Menschen mit einem erhöhten Risiko für Kognitionsstörungen einhergehen wie zum Beispiel Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva oder Opiate (Schenk, 2018). Ein weiterer potenzieller Faktor ist das tumorassoziierte Erschöpfungs- oder Fatigue-Syndrom („cancer-related Fatigue“), das mit zu den häufigsten Beschwerden während und nach einer Krebsbehandlung zählt (Berger et al., 2015), und oft mit kognitiven Defiziten assoziiert ist (Weis and Heim, 2015). Zudem sind eine Tumorerkrankung und ihre Therapien für viele Betroffene psychisch sehr belastend. In einer für Deutschland repräsentativen epidemiologischen Multicenterstudie litt etwa jeder zweite Tumorpatient unter einer hohen psychosozialen Belastung: 51% der Patienten beklagten Schlafprobleme (Mehnert et al., 2018), 11% der Patienten litten unter einer Anpassungsstörung und 6% der Patienten unter einer affektiven Störung (Mehnert et al., 2014). Besonders vulnerabel für eine psychische Störung scheinen Patienten mit Kopf- oder Halstumoren (Vier-Wochen-Prävalenz 41%), Patientinnen mit Mammakarzinom (Vier-Wochen-Prävalenz 42%) und Patienten mit malignem Melanom (Vier-Wochen-Prävalenz 39%) zu sein, die beiden letztgenannten Tumorentitäten sind für 15 bis 20% beziehungsweise 5 bis 10% aller Hirnmetastasen verantwortlich (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie; AWMF)). Speziell für ältere Menschen liegen auch Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Schlafstörungen, depressiven Symptomen und kognitiven Leistungsminderungen vor (Devore et al., 2016; Seelye et al., 2015; Sutter et al., 2012; Yaffe et al., 2014). Ob kognitive Leistungsminderungen im Zusammenhang mit einer zerebralen Strahlentherapie mit Angst, Depressivität, Distress oder Lebensqualität assoziiert sind, ist nicht hinreichend untersucht. Weitere relevante Faktoren, die das Auftreten einer Strahlentherapie-induzierten kognitiven Beeinträchtigung beeinflussen, sind das Lebensalter und die damit im Zusammenhang stehende kognitive Reserve, vorbestehende neurologische und systemische Erkrankungen, eine parallele Chemotherapie und die strahlentherapeutische Gesamtdosis und Dosis pro Fraktion (Correa, 2010).

Der zeitliche Verlauf der kognitiven Leistungsminderungen stimmt gut mit dem zeitlichen Verlauf der zellulären Bestrahlungsfolgen überein. Die kognitiven Effekte, die innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate nach Strahlentherapie auftreten, sind zum Teil reversibel und bilden sich im Allgemeinen innerhalb eines Jahres vollständig zurück (Armstrong et al., 1995; Steinvorth et al., 2003; Vigliani et al., 1996). Kognitive Beeinträchtigungen, die später einsetzen, sind dagegen irreversibel. Am häufigsten werden Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen beobachtet.

Verlässliche Daten zu subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen nach zerebraler Strahlentherapie stammen vor allem aus dem Bereich der Lebensqualitätsforschung. Eine Arbeitsgruppe aus Hannover hat 2013 erstmals Patienten mit Hirnmetastasen prospektiv zu subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis nach ZNS-Strahlentherapie befragt und mit einer Kontrollgruppe von Mammakarzinompatientinnen nach Strahlentherapie der Brust verglichen. In den ersten 6 Monate nach Bestrahlung berichteten Patienten mit Hirnmetastasen über mehr im Alltag erlebte Aufmerksamkeitsdefizite nach Bestrahlung als Mammakarzinompatientinnen (Cole et al., 2013).

In der letzten Dekade hat sich die Forschung zunehmend auf die subakuten Effekte und frühen Spätfolgen nach zerebraler Strahlentherapie konzentriert (Edelstein et al., 2017; Schimmel et al., 2018). Gezielte Untersuchungen zu den kognitiven Veränderungen während einer zerebralen Strahlentherapie existieren nicht.

## 1.4 Kognitive Veränderungen unter zerebraler Strahlentherapie

Unsere Mannheim-Heidelberger-Arbeitsgruppe gehört zu den ersten Gruppen, die die kognitive Leistungsfähigkeit von erwachsenen Tumorpatienten konsequent dem zeitlichen Verlauf der zellulären Bestrahlungsfolgen folgend untersucht hat. Ein überraschender Nebenbefund dieser Untersuchungen war, dass auch in der akuten Phase der Strahlenreaktion, das heißt während einer Radiotherapieserie, kognitive Veränderungen auftreten können. Kognitive Untersuchungen an Patienten in der akuten Phase der Strahlenreaktion sind äußerst selten, siehe **Tabelle 1-2**. Der Großteil an Untersuchungen stammt aus unserer Mannheim-Heidelberger-Forschungsgruppe (Steinvorth et al., 2003; Steinvorth et al., 2002; Welzel et al., 2008a; Welzel et al., 2008b; Wenz et al., 2000; Wenz et al., 1999; Wenz et al., 1998). Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch in der akuten Phase der Strahlenreaktion subtile, messbare kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Hirntumoren und Hirnmetastasen auftreten können. Die Beeinträchtigungen scheinen

vor allem das verbale Gedächtnis und weniger den Aufmerksamkeitsbereich zu betreffen (Lilja et al., 2001; Steinvorth et al., 2003; Welzel et al., 2008a; Welzel et al., 2008b). Kritisch anzumerken ist, dass die Daten aus kleinen Stichproben stammen.

**Tabelle 1-2: Kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion**

Autor	Diagnose und Therapie	Patientencharakteristika	Messzeitpunkte	Neuropsychologische Bereiche
Wenz 1998	Patienten mit arteriovenöser Malformation nach Radiochirurgie (15-22 Gy auf den Nidus)	79 Patienten, Alter MW38 (SD14) Jahre	Vor + 1 Tag nach Radiochirurgie	Gedächtnis, Aufmerksamkeit
<i>Ergebnis:</i> Verbesserung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktion 1 Tag nach Radiochirurgie (48% beziehungsweise 34% der Patienten mit Beeinträchtigungen vor Radiochirurgie versus 40% beziehungsweise 21% der Patienten mit Beeinträchtigungen an Tag 1 nach Radiochirurgie). <i>Erklärung:</i> Es werden Übungseffekte für den Aufmerksamkeitsbereich und eine Reduktion der emotionalen Belastung diskutiert.				
Wenz 1999	Patienten nach Ganzkörperbestrahlung vor autologer Knochenmark- / peripherer Blutstammzelltransplantation (1,2 Gy)	40 Patienten, Alter MW43 (SD10) Jahre 31 Tumorpatienten mit Bestrahlung im Beckenbereich, Alter MW58 (SD12) Jahre 7 Patienten vor/nach Zahnoperation, Alter MW41 (SD16) Jahre	Vor + 1 Stunde nach Bestrahlung	Aufmerksamkeit
<i>Ergebnis:</i> Verbesserung der Aufmerksamkeitsfunktion 1 Stunde nach Ganzkörperbestrahlung ohne Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen. <i>Erklärung:</i> Die Verbesserungen im Aufmerksamkeitsbereich werden auf Übungseffekte zurückgeführt.				
Wenz 2000	Patienten nach Ganzkörperbestrahlung (1,2 Gy) vor autologer Knochenmark- / peripherer Blutstammzelltransplantation	21 Patienten, Alter MW45 (SD8) Jahre (Langzeitüberleber aus Wenz 1999)	Vor + 1 Stunde nach Bestrahlung	Gedächtnis, Aufmerksamkeit
<i>Ergebnis:</i> Verbesserung der Aufmerksamkeitsfunktion 1 Stunde nach Ganzkörperbestrahlung. <i>Erklärung:</i> Die Verbesserungen werden auf Übungseffekte zurückgeführt.				
Lilja 2001	Patienten mit Astrozytom/Oligodendrogliom in kurativer Intention vor und kurz nach Teilhirnbestrahlung (54,5 Gy/1,8-1,9 Gy)	13 Patienten, Alter MW42 (SD10) Jahre 18 Tumorpatienten mit extrakranieller Bestrahlung, Alter MW55 (SD11) Jahre	Vor + 2 Wochen (im Mittel 7,8 Tage) nach Teilhirnbestrahlung	Aufmerksamkeit
<i>Ergebnis:</i> Verbesserung der Aufmerksamkeitsfunktion 2 Wochen nach Teilhirnbestrahlung. <i>Erklärung:</i> Die kognitiven Defizite sind bereits vor Strahlentherapie vorhanden und am ehesten durch die Erkrankung und/oder neurochirurgische Eingriffe verursacht.				
Steinvorth 2002	Patienten mit arteriovenöser Malformation nach Radiochirurgie (15-22 Gy auf den Nidus)	95 Patienten Alter MW38 (SD14) Jahre (erweitertes Patientenkollektiv aus Wenz, 1998)	Vor + 1 Tag nach Radiochirurgie	Gedächtnis, Aufmerksamkeit
<i>Ergebnis:</i> Verbesserung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktion 1 Tag nach Radiochirurgie. <i>Erklärung:</i> Durch eine akute Schwellung der Gefäßwände kommt es zu einer verbesserten Durchblutung und somit zu einer Verringerung des Steal-Effekts. Alternativ wird ein Übungseffekt für den Aufmerksamkeitsbereich diskutiert.				

Fortsetzung Tabelle 1-2:

Autor	Diagnose und Therapie	Patientencharakteristika	Messzeitpunkte	Neuropsychologische Bereiche
Steinvorth 2003	Patienten mit Meningeom der Schädelbasis nach fraktionierter stereotaktischer Teilhirnbestrahlung (54,0-68,4/1,8 Gy)	40 Patienten, Alter MW55 (SD14) Jahre	Vor, 1 Tag nach + bei Ende der Teilhirnbestrahlung	Gedächtnis, Aufmerksamkeit
<p><i>Ergebnis:</i> Transiente Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisfunktion 1 Tag nach fraktionierter stereotaktischer Teilhirnbestrahlung, Verbesserung der Aufmerksamkeitsfunktionen und des emotionalen Befindens. <i>Erklärung:</i> Es werden mehrere Mechanismen diskutiert: Der Hippokampus als strahlensensibles Bestrahlungsgebiet, ein Einfluss von Tumorlast und Hirnödem, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und eine erhöhte Vaskularität. Für den Aufmerksamkeitsbereich werden Übungseffekte diskutiert.</p>				
Welzel 2008*	Patienten mit und ohne Hirntumor/Hirnmetastasen nach Teilhirn-/prophylaktischer/therapeutischer Ganzhirnbestrahlung/Radiochirurgie (Einzeldosis: 1,8/2,0/3,0/≥20,0 Gy)	10 Patienten nach Teilhirnbestrahlung, Alter MW58 (SD10) Jahre 9 Patienten nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung, Alter MW61 (SD16) Jahre 41 Patienten nach therapeutischer Ganzhirnbestrahlung, Alter MW58 (SD10) Jahre 4 Patienten nach Radiochirurgie, Alter MW59 (SD11) Jahre 18 Patienten mit Bestrahlung außerhalb des ZNS, Alter MW55 (SD11) Jahre	Vor + 1 Tag nach Bestrahlungsbeginn	Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion
<p><i>Ergebnis:</i> Verschlechterung der verbalen Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit zerebralem Befall, von der Strahlendosis abhängende Beeinträchtigung im Arbeitsgedächtnis. Mehr Beeinträchtigungen bei Patienten mit peritumoralem Hirnödem vor Bestrahlungsbeginn. Keine Beeinträchtigungen nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung. <i>Erklärung:</i> Es werden mehrere Mechanismen diskutiert: Ein strahlentherapieinduziertes Hirnödem, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, der Hippokampus als strahlensensibles Bestrahlungsgebiet. Für den Aufmerksamkeitsbereich werden Übungseffekte angenommen.</p>				
Welzel 2008*	Patienten mit und ohne Hirnmetastasen nach prophylaktischer/therapeutischer Ganzhirnbestrahlung (36,0/1,8 Gy/40/2,0 Gy)	13 Patienten nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung, Alter MW68 (SD8) Jahre 16 Patienten nach therapeutischer Ganzhirnbestrahlung, Alter MW57 (SD10) Jahre 15 Brustkrebspatientinnen mit Bestrahlung außerhalb des ZNS, Alter MW54 (SD10) Jahre	Vor, 1-3 Tage nach + bei Ende der Ganzhirnbestrahlung	Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion
<p><i>Ergebnis:</i> Starke Einflüsse des Baseline-Leistungsniveaus. Daneben transiente Verschlechterung der verbalen Gedächtnisfunktion 1-3 Tage nach Bestrahlungsbeginn bei 53% der Patienten mit Hirnmetastasen und Verbesserung der Aufmerksamkeitsfunktionen bei Patienten ohne Hirnmetastasen und in der Kontrollgruppe, die für die Kontrollgruppe deutlicher ausfallen. Transiente Verschlechterung in Visuokonstruktion und visuellen Gedächtnisfunktionen bei Patienten ohne Hirnmetastasen nach prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung zu Bestrahlungsende. <i>Erklärung:</i> Es wird vermutet, dass das durch den Tumor und/oder die Chemotherapie vorgeschädigte Hirngewebe strahlenempfindlicher reagiert.</p>				

*Anmerkung:* \* Die untersuchten Patientenpopulationen sind Teil der vorliegenden Arbeit. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## **2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN**

In Anlehnung an den bisherigen Forschungsstand werden in diesem Abschnitt die generelle Zielsetzung und die daraus resultierenden Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Untersuchung erläutert.

### **2.1 Generelle Zielsetzung**

Wenige Studien mit geringer Fallzahl weisen auf akute Veränderungen des Gedächtnisses unter zerebraler Strahlentherapie bei erwachsenen Hirntumorpatienten hin. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Ausmaß und den Verlauf kognitiver Veränderungen unter zerebraler Strahlentherapie an einer hinreichend großen Zahl von erwachsenen Tumorpatienten detailliert zu untersuchen. Zusätzlich sollen das psychische Allgemeinbefinden der Patienten vor Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie und potentielle Determinanten für das Auftreten kognitiver Veränderungen nach zerebraler Strahlentherapie analysiert werden. Auf Grundlage der Ergebnisse sollen verwertbare wissenschaftliche Informationen über das Auftreten und das Ausmaß Strahlentherapie-induzierter kognitiver Beschwerden in der akuten Phase der Strahlenreaktion gewonnen werden.

### **2.2 Spezielle Fragestellungen und Hypothesen**

Mit Hilfe von etablierten neuropsychologischen Testverfahren aus den Bereichen Gedächtnis, Konzentration/Aufmerksamkeit und visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit (Visuokonstruktion) soll die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung, die eine zerebrale oder extrakranielle Strahlentherapie erhalten, im zeitlichen Verlauf zu drei Messzeitpunkten dargestellt werden. Neben einer deskriptiv-explorativen Analyse der Daten sollen Patienten unter zerebraler Bestrahlung mit Patienten unter extrakranieller Bestrahlung +/- Chemotherapie zu drei Messzeitpunkten und im Prä-Post-Verlauf verglichen werden: vor Radiotherapie-Beginn, an den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn und an den letzten 1 bis 2 Behandlungstagen der Radiotherapieserie. In einem zweiten Schritt sollen das allgemeine und psychische Befinden der Patienten und der Einfluss potentieller Risikofaktoren auf die kognitiven Leistungsveränderungen während Strahlentherapie untersucht werden.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten unter zerebraler Strahlentherapie und welche neuropsychologischen Bereiche sind betroffen?
- Wie entwickelt sich das kognitive Leistungsvermögen, insbesondere das verbale Gedächtnis, unter zerebraler Strahlentherapie?
- Welche demografischen, krankheits- und therapieassoziierten Merkmale könnten einen Einfluss auf die Veränderungen des kognitiven Leistungsvermögens unter zerebraler Strahlentherapie haben?

Dazu sollen die folgenden Hypothesen geprüft werden:

1. Patienten unter zerebraler Strahlentherapie zeigen in den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn in mindestens 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen als vor Radiotherapie-Beginn. Patienten unter extrakranieller Strahlentherapie zeigen in den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn in weniger als 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen als vor Radiotherapie-Beginn.
2. An den letzten 1 bis 2 Behandlungstagen der Radiotherapieserie wird in allen drei Patientengruppen in weniger als 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet.
3. Die kognitive Leistungsfähigkeit unmittelbar nach Radiotherapie-Beginn wird durch die kognitive Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn und die Therapieart bestimmt. Nach Radiotherapie-Beginn besteht ein von der Baseline unabhängiger statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen ZNS-Radiotherapie und verbaler Gedächtnisleistung in mindestens 30% der Testparameter.
4. Die kognitive Leistungsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie wird allein durch die kognitive Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn bestimmt. Bei Abschluß der Radiotherapieserie besteht in mindestens 70% der Testparameter ein von der Baseline unabhängiger statistisch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen ZNS-Radiotherapie und verbaler Gedächtnisleistung.

5. Die Veränderungen des kognitiven Leistungsvermögens unter zerebraler Strahlentherapie werden durch demografische, krankheits- und therapieassoziierte Risikofaktoren getriggert.

## 3 PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 Studiendesign

Für die vorliegende monozentrische Studie wird ein prospektiver Forschungsansatz im Treatment-Kontroll-Gruppen-Design kombiniert mit einer Prä-Post-Post-Erhebung gewählt. Die Datenerhebung erfolgt zu drei Messzeitpunkten: unmittelbar vor Radiotherapie-Beginn (T0), direkt nach Radiotherapie-Beginn (T1) und bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2). Untersucht werden drei Patientengruppen: Patienten, die eine Bestrahlung des Gehirns erhalten (**ZNS-RT** Gruppe, Treatmentgruppe), Patienten, die außerhalb des Gehirns bestrahlt werden (**EXT-RT** Gruppe, Kontrollgruppe 1) und Patienten, die im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie außerhalb des Gehirns bestrahlt werden (**EXT-RT + ChT** Gruppe, Kontrollgruppe 2). Zu allen drei Messzeitpunkten werden die Patienten zu demografischen, klinischen und psychischen Faktoren anamnestisch befragt und klinisch-neuropsychologisch getestet. Zusätzlich wird das psychische Allgemeinbefinden der Patienten vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie kontrolliert.

### 3.2 Datenerhebung und Stichprobenrekrutierung

Die Datenerhebung erfolgte zwischen dem 29.11.2002 und dem 27.07.2012 an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim. Die für die Untersuchung in Frage kommenden Patienten wurden konsekutiv aus dem laufenden Patientenstamm der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim rekrutiert. Alle Patienten wurden vor Radiotherapie-Beginn persönlich kontaktiert und über Inhalt, Ablauf und Ziel der Studie informiert. Die Patienten wurden darauf aufmerksam gemacht, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt und zu jedem Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden kann. Äußerten die Patienten ihr Interesse an einer Teilnahme an den Untersuchungen wurde ein Untersuchungstermin vor Radiotherapie-Beginn (T0) vereinbart. Der zweite Untersuchungstermin (T1) wurde direkt im Anschluss an die erste Bestrahlungssitzung vereinbart. Der dritte Untersuchungstermin (T2) fand am vorletzten oder letzten Tag der Bestrahlungsserie statt. Die Untersuchungen wurden von der Autorin der vorliegenden Arbeit und – mit wenigen Ausnahmen – von einer studentischen Hilfskraft mit neuropsychologischen Grundkenntnissen unter Anleitung durchgeführt.

Die **Einschlusskriterien** für die Patienten der vorliegenden Studie waren: (1) ein chronologisches Alter von mindestens 18 Jahren, (2) die Indikation zur Radiotherapie, und (3) das schriftliche Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie. Als **Ausschlusskriterien** wurden definiert: (1) eine Intelligenzminderung im Sinne einer geistigen Behinderung (Intelligenzquotient  $< 70$  Punkte), (2) ein chronologisches Alter  $< 18$  Jahre, (3) unzureichende Deutschkenntnisse, (4) starke und nicht korrigierbare Seh- oder Hörstörungen und (5) eine vorbestehende manifeste psychiatrische oder neurologische Erkrankung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt (Nr. 180/99).

### 3.3 Eingesetzte Untersuchungsinstrumente

Alle Patienten wurden mit einer klinisch-neuropsychologischen Testbatterie in den Bereichen prämorbid Intelligenz, verbales und nonverbales Gedächtnis, visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit, Informationsverarbeitung, geteilte und selektive Aufmerksamkeit untersucht. Es wurden standardisierte, normierte psychometrische Testverfahren, die in ihren Gütekriterien (Objektivität, Reliabilität, Validität) allgemeinen Anforderungen entsprechen, verwendet. Für die follow-up Untersuchungen wurden Parallelversionen genutzt oder die zeitlichen Untersuchungsabstände ausreichend groß für eine Testwiederholung gewählt. Die durchschnittliche Dauer der Testbatterie lag zwischen 45 und 50 Minuten, um die zum Teil schwerkranken Patienten nicht zu sehr zu überfordern. Zusätzlich wurde ein kurzer Fragebogen zur Erfassung und Kontrolle des emotionalen Befindens eingesetzt.

**Tabelle 3-1** zeigt die verwendeten Test- und Fragebogeninstrumente, die untersuchten Funktionsbereiche, die Untersuchungszeitpunkte zu denen die Verfahren eingesetzt wurden und die durchschnittliche Dauer des jeweiligen Test- oder Fragebogenverfahrens. Die Erstuntersuchung (T0) dauerte im Normalfall zwischen 50 und 60 Minuten. Die nachfolgenden Untersuchungen (T1, T2) dauerten circa 45 Minuten.

**Tabelle 3-1: Eingesetzte Test- und Fragebogeninstrumente, untersuchte Funktionsbereiche, Untersuchungszeitpunkte und Dauer des jeweiligen Testverfahrens**

Test/Fragebogen	Untersuchter Funktionsbereich	T0	T1	T2	Dauer [Minuten]
<b>MWT-B</b>	Prämorbid Intelligenz	x	–	–	5
<b>VLMT</b>	Verbales Gedächtnis	x	x	x	20
<b>MCG</b>	Visuell-räumliche Konstruktion	x	x	x	5
	Nonverbales Gedächtnis	x	x	x	5
<b>TAP</b>					
Alertness	Aufmerksamkeitsaktivierung	x	x	x	5
Geteilte Aufmerksamkeit	Geteilte Aufmerksamkeit	x	x	x	5
Go/NoGo	Selektive Aufmerksamkeit	x	x	x	5
<b>HADS-D</b>	Angst und Depressivität	x	–	x	3

*Anmerkung:* T0: Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn; T1: Erhebung nach Radiotherapie-Beginn; T2: Erhebung bei Abschluß der Radiotherapieserie. x: Test/Fragebogen durchgeführt. –: Test/Fragebogen nicht durchgeführt. Die Abkürzungen der Test- und Fragebogeninstrumente sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

### 3.3.1 Neuropsychologische Testverfahren

#### Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; (Lehrl, 1999)) ist ein rein sprachlicher Test zur Bestimmung der kristallinen (prämorbid) Intelligenz, die robust gegenüber Alterungsprozessen oder anderen hirnanorganischen Veränderungen ist. Der Test besteht aus 37 in der Schwierigkeit aufsteigenden Wortzeilen mit jeweils fünf Wörtern. Jede Wortzeile enthält ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort und vier Neologismen (z.B. „Tuma - Umat - Maut - Taum - Muta“). Der Patient soll das „richtige“ der fünf Worte (hier „Maut“) herausfinden und markieren. Es besteht keine zeitliche Begrenzung für die Ausführung des Tests. Im Normalfall dauert die Durchführung ca. 5 Minuten. Der MWT-B wurde einmalig vor Therapiebeginn eingesetzt.

**Auswertung:** Für jedes richtige Wort erhält der Patient einen Rohwertpunkt. Werden mehr als ein Wort pro Zeile oder kein Wort pro Zeile markiert, erhält der Patient keinen Punkt. Die Anzahl der richtig gelösten Wortzeilen ergibt den Gesamt-Rohwert; die maximal zu erreichende Rohwertpunktzahl beträgt 37. Die ermittelten Gesamt-Rohwerte können mittels Normentabelle in IQ-Werte, Z-Werte oder Prozentränge transformiert werden. In der vorliegenden Arbeit wird der IQ-Wert zur Bestimmung der prämorbid Intelligenz erfasst.

### **Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test**

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT; (Helmstaedter et al., 2001)) ist eine Übersetzung und Weiterentwicklung des AVL (Auditory Verbal Learning Test) ((Rey, 1964)) zur Überprüfung der auditiv-verbale Lern- und Merkfähigkeit. Der Test besteht aus zwei Wortlisten (Lernliste A und Interferenzliste B) mit jeweils 15 semantisch unabhängigen Wörtern und einer Wiedererkennensliste, die alle Wörter aus den Wortlisten A und B und 20 weitere semantisch beziehungsweise phonetisch verwandte Distraktorwörter enthält. In der Lernphase, die aus fünf Durchgängen besteht, wird dem Patienten die Lernliste A in immer gleicher Abfolge vorgelesen. Nach jedem Durchgang soll der Patient so viele Wörter wie möglich in beliebiger Reihenfolge reproduzieren. Im Anschluss wird die Interferenzliste B einmalig vorgelesen und abgefragt (proaktive Inhibition). Nach dem einmaligen Lernen und Abrufen der Interferenzliste erfolgt ohne erneute Darbietung ein weiterer freier Abruf der Lernliste A (retroaktive Inhibition). Nach etwa 30 Minuten wird die Lernliste A nochmals ohne vorheriges Vorlesen abgerufen. Anschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennensliste und Ja-Nein Antworten geprüft, welche Wörter der Patient aus der Lernliste A wieder erkennt. Die Wiedererkennensliste besteht aus 50 Wörtern (alle Wörter der Listen A und B und phonetisch oder semantisch ähnliche Distraktorwörter).

**Auswertung:** Erfasst werden die Parameter Unmittelbare Merkspanne (VLMT 1; Reproduktionsleistung nach dem ersten Lerndurchgang, Liste A), Lernleistung (VLMT 1-5; Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge, Liste A), Interferenz (VLMT I; Reproduktionsleistung Interferenzliste B), Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6; Reproduktionsleistung Liste A nach Interferenzliste B), Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7; Reproduktionsleistung nach zeitlicher Verzögerung, Liste A), Korrigierte Wiedererkennensleistung (VLMT W-F; Anzahl der aus Liste A wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler), Verlust nach Interferenz (VLMT 5-6; Differenz zwischen Lernleistung und Abrufleistung nach Interferenz) und Verlust über die Zeit (VLMT 5-7; Differenz zwischen Lernleistung und mittelfristiger Gedächtnisspanne). Für die vorliegende Arbeit werden die ermittelten Rohwerte anschließend mittels Normentabelle in z-Werte transformiert.

### **Medical College of Georgia Complex Figures Test**

Der Medical College of Georgia Complex Figures Test (MCG; (Meador et al., 1991)) ist eine Weiterentwicklung des CFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test; (Rey, 1941)),

(Osterrieth, 1944)) zur Überprüfung von Wahrnehmungsorganisation und nonverbalem Gedächtnis. Der Test besteht aus drei Teilen. Initial soll der Patient freihändig eine komplexe zweidimensionale geometrische Figur ohne Zeitbeschränkung so genau wie möglich abzeichnen. Hat der Patient diese Aufgabe nach eigenem Dafürhalten gelöst, werden Vorlage und Kopie verdeckt, und der Patient wird nach einer kleinen Pause (nicht länger als 3 Minuten) gebeten, die Figur aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Nach einer zeitlichen Verzögerung von circa 30 Minuten wird die Reproduktionsleistung erneut getestet.

**Auswertung:** Die Präzision der Kopie und Reproduktionsleistungen wird erfasst, indem die Figur in 18 Einzelkomponenten zerlegt wird. Nach einem standardisierten Punktesystem werden für jede korrekt gezeichnete Komponente, die sich am richtigen Platz befindet, zwei Punkte vergeben, so dass maximal 36 Punkte erreicht werden können. Bei schlechter Positionierung und/oder verzerrter Darstellung der Komponenten werden den Bewertungsregeln entsprechend Punkte abgezogen. Die erfasste Gesamtpunktzahl wird anschließend mittels Normentabelle in  $z$ -Werte transformiert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Parameter Kopieren (MCG C; räumlich-konstruktive und motorische Fähigkeiten), Unmittelbare Reproduktion (MCG UR; nonverbale Gedächtnisleistung) und Verzögerte Reproduktion (MCG VR; nonverbale Gedächtnisleistung) untersucht.

### **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung**

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; (Zimmermann P and Fimm B, 2007)) ist eine Sammlung computergestützter Testverfahren zur differenzierten Diagnostik von Aufmerksamkeitsfunktionen, die 13 Einzeltests umfasst. Alle Verfahren bestehen aus sprachfreien, einfachen Reiz-Reaktions-Aufgaben, so dass Beeinträchtigungen der Testleistung durch sensorische, motorische, sprachliche, mnestiche oder andere Defizite weitestgehend vermieden werden. Für jeden Test gibt es eine Instruktionsphase, die wiederholt werden kann. Die von den Testautoren als wichtig eingestuft Parameter sind normiert. Sie können vom Programm als Prozentränge oder T-Werte ausgegeben werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Testverfahren Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit und Go/NoGo eingesetzt.

#### *Subtest Alertness*

Der Subtest Alertness misst die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz, der mit und ohne vorausgehenden Warnton dargeboten wird. Bestimmt werden die tonische (intrinsische)

Alertness, d.h. die einfache Reaktionszeit (ohne Warnton) als Indikator für die allgemeine Reaktionsbereitschaft ((Sturm W et al., 1999), (Sturm W and Willmes K, 2001)), und die phasische Alertness, d.h. die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes (Warnton) das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten ((Posner and Petersen, 1990)). Der Test umfasst vier Durchgänge mit jeweils 20 visuellen Reizen (ein Kreuz in der Mitte des Computermonitors). Die Durchgänge zwei und drei erfolgen mit Warnton, wobei das Intervall zwischen Warnton und Reiz zufällig ist.

**Auswertung:** Für jeden Durchgang, die Bedingungen mit und ohne Warnton und die gesamte Testdurchführung werden Median, Mittelwert und Standardabweichung der Reaktionszeiten und die Anzahl der korrekten Reaktionen, Auslassungen, Ausreißer und Antizipationen erfasst. Zusätzlich wird ein Kennwert für die phasische Alertness (Differenz der mittleren Reaktionszeiten zwischen den Versuchsdurchgängen mit und ohne Warnton) berechnet. Ausgewertet werden vier Parameter, die von den Testautoren als besonders wichtig erachtet werden: Mediane und Standardabweichungen der Reaktionszeiten in den Bedingungen mit und ohne Warnton (PA MD; phasische Alertness Median, PA SD; phasische Alertness Standardabweichung, TA MD; tonische Alertness Median, TA SD; tonische Alertness Standardabweichung). Erfasst werden T-Werte, die in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit in z-Werte transformiert werden.

### *Subtest Geteilte Aufmerksamkeit*

Der Subtest Geteilte Aufmerksamkeit erfasst die Fähigkeit, gleichzeitig zwei unterschiedliche Reize beachten zu können. Um keine Interferenz bei der Informationsverarbeitung der zwei Reize zu erzeugen, werden eine visuelle Aufgabe und eine auditive Aufgabe kombiniert. Als visueller Reiz wird dem Patienten ein Rechteck von vier mal vier Punkten präsentiert, in dem willkürlich an Stelle der Punkte Kreuze erscheinen und Muster bilden. Ergeben vier aneinander angrenzende Kreuze ein Quadrat, soll der Patient die vor ihm liegende Reaktionstaste drücken. Als auditiven Reiz hört der Patient abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton in einem synchronen Rhythmus zum Positionswechsel der Kreuze. Werden zwei hohe oder zwei tiefe Töne direkt nacheinander dargeboten, soll der Patient ebenfalls mittels Reaktionstaste reagieren. Insgesamt sind 100 visuelle und 200 auditive Reize mit 17 beziehungsweise 16 Zielreizen zu bearbeiten.

**Auswertung:** Für die visuelle und auditive Aufgabe werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der Reaktionszeiten sowie die Anzahl der korrekten Reaktionen, Auslas-

sungen und Ausreißer erfasst. Für den Gesamttest wird die Anzahl der Auslassungen und Fehler bestimmt. Untersucht wird der von Testautoren als besonders wichtig und aussagekräftig eingestufte Parameter Gesamtzahl der Auslassungen (GA A; Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen). Ausgewertet werden T-Werte, die in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit in  $z$ -Werte transformiert werden.

### *Subtest Go/NoGo*

Der Subtest Go/NoGo Komplexe Wahlreaktion erfasst die Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion und prüft die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen (Selektive Aufmerksamkeit). Der Patient sieht in der Mitte des Computermonitors eine willkürliche Abfolge von fünf Quadraten mit unterschiedlichen Füllmustern. Zwei dieser Quadrate sind als Zielreize definiert bei deren Erscheinen der Patient so schnell wie möglich mittels Reaktionstaste reagieren soll, bei den anderen drei Quadraten soll der Patient nicht reagieren. Insgesamt müssen 60 Reize mit 24 Zielreizen bearbeitet werden

**Auswertung:** Es werden Mittelwert, Median und Standardabweichung der Reaktionszeit sowie die Anzahl der korrekten Reaktionen, Fehler, Auslassungen und Ausreißer dokumentiert. Ausgewertet werden die von Testautoren als besonders wichtig eingeschätzten Parameter Median (G/N MD) und Fehleranzahl (G/N FE) der Reaktionszeit. Die Auswertungen basieren auf T-Werten, die in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit in  $z$ -Werte transformiert werden.

## 3.3.2 Fragebögen

### **Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version**

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Fragebogeninstrument zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden beziehungsweise Erkrankungen. Die HADS besteht aus einer Angst- und einer Depressions-Subskala mit jeweils sieben Fragen (Items). Sie verzichtet bewusst auf körperliche Indikatoren psychischer Störungen wie z.B. Schlaflosigkeit oder Gewichtsverlust und erreicht dadurch eine hohe Sensitivität (Herrmann et al., 1995).

**Auswertung:** Bei vier mit 0 bis 3 Punkten bewerteten Antwortmöglichkeiten pro Item ergibt sich für jede der beiden Subskalen ein möglicher Wertebereich von 0 bis 21 Punkten. Die Rohwerte der beiden Skalen können mittels Normentabelle in Perzentile und T-

Werte transformiert werden. Außerdem werden verschiedene Cut-off-Werte für die Angst- und Depressionssubskalen und die HADS Gesamtskala, die sich aus allen erfassten Items zusammensetzt, diskutiert (Herschbach and Weis, 2010). In der vorliegenden Arbeit werden psychische Gesamtbelastung, Angst und Depressivität anhand von Cut-off-Werten identifiziert. Für die Angst- und Depressions-Subskala werden Werte zwischen 0 und 7 als unauffällig, Werte von 8 bis 10 als grenzwertig und Werte zwischen 11 und 21 als auffällig eingestuft. Für die HADS Gesamtskala wird ein Cut-off-Wert von 15 angenommen: Werte zwischen 0 und 14 gelten als unauffällig. Werte zwischen 15 und 42 werden als auffällig eingestuft (Herschbach and Weis, 2010).

### **3.4 Ablauf der Untersuchungen**

Alle Patienten wurden einzeln und in einem ruhigen, gut beleuchteten Untersuchungsraum der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim untersucht. **Abbildung 3-1** zeigt den Ablauf der Untersuchungstermine.

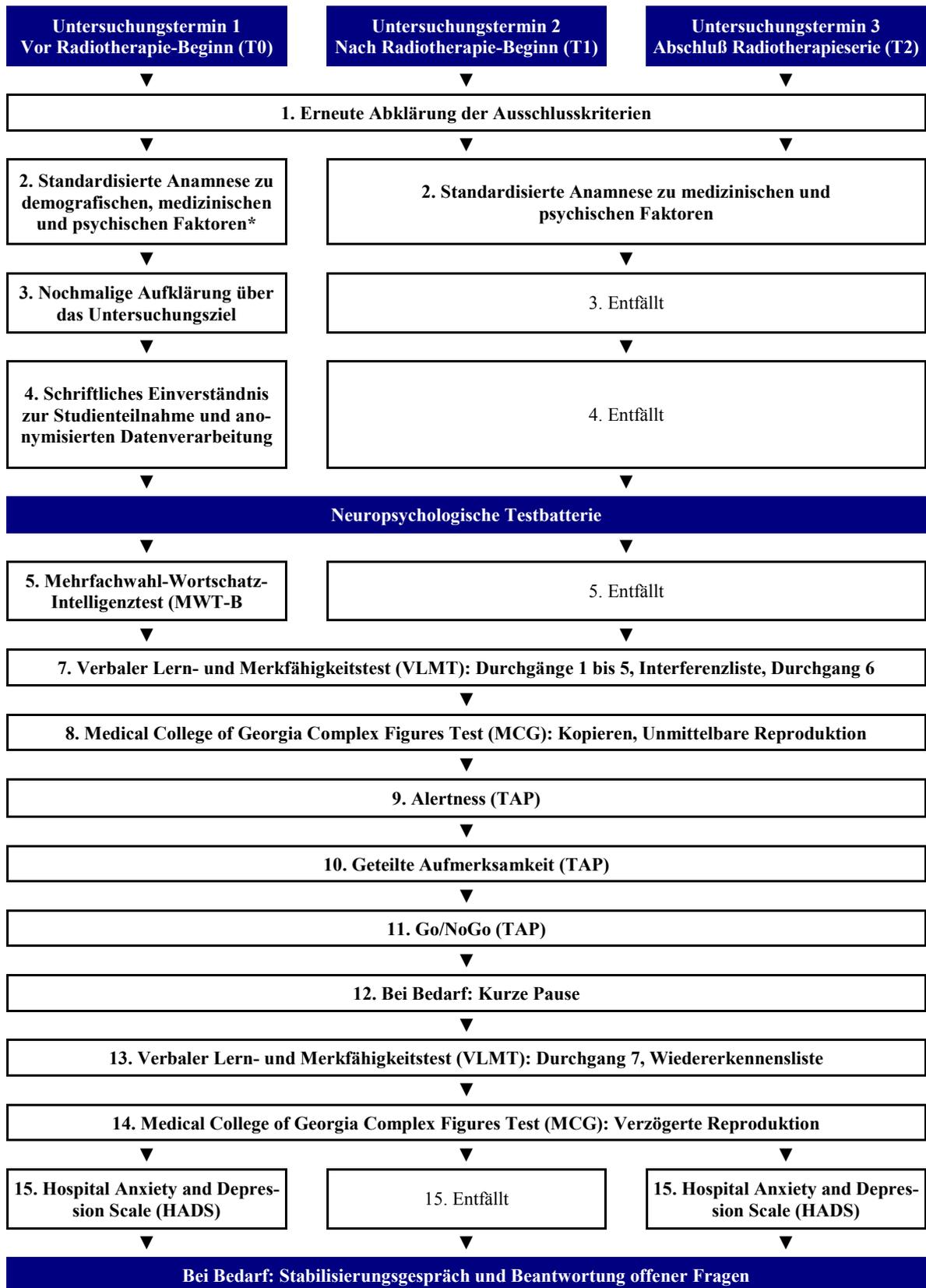


Abbildung 3-1: Ablauf der Untersuchungstermine

*Anmerkung:* \* Erfasst wurden allgemeine Patientendaten wie Ausbildungsgrad, Beruf, Familienstand, medizinische und psychische Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Chemotherapien, Operationen oder Bestrahlungen am ZNS in der Vorgeschichte, Zigaretten- und Alkoholkonsum, kognitive Beschwerden im Alltag, Schlafdauer und die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (sehr schlecht) durch den Patienten.

### 3.5 Interpretation der neuropsychologischen Testergebnisse

Im Rahmen der Analysen zur neuropsychologischen Leistungsfähigkeit werden 18 Testparameter aus den Testverfahren „Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test“, „Medical College of Georgia Complex Figures Test“ und „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ ausgewertet (siehe **Abschnitt 3.3.1 Neuropsychologische Testverfahren**). Alle ermittelten Roh- beziehungsweise T-Werte werden zur besseren Vergleichbarkeit der Daten in standardisierte  $z$ -Werte transformiert. Die  $z$ -Werte werden so gebildet, dass ein negativer  $z$ -Wert immer eine Abweichung vom Mittelwert nach unten widerspiegelt. Die Interpretation der einzelnen Testparameter erfolgt kategorial und über Cut-off-Werte. Auf **kategorialer Ebene** entsprechen  $z$ -Werte ab  $-2,0$  einer weit unterdurchschnittlichen,  $z$ -Werte zwischen  $-1,9$  und  $-1,0$  einer unterdurchschnittlichen,  $z$ -Werte zwischen  $-0,9$  und  $0,9$  einer durchschnittlichen,  $z$ -Werte zwischen  $1,0$  und  $1,9$  einer überdurchschnittlichen und  $z$ -Werte ab  $2,0$  einer weit überdurchschnittlichen Leistung. Mit Hilfe von **Cut-off-Werten** werden die Testergebnisse in beeinträchtigte und nicht beeinträchtigte Leistungen klassifiziert. Eine beeinträchtigte Leistung liegt vor, wenn die Leistung mindestens anderthalb Standardabweichungen unter dem Mittelwert liegt, d.h.  $z \leq -1,5$  ist. Der Cut-off-Wert von  $z \leq -1,5$  erfasst grenzwertig beeinträchtigte ( $z$ -Wert  $-1,4$  bis  $-1,9$ ) und beeinträchtigte Leistungen ( $z$ -Wert  $\leq -2,0$ ). Er entspricht einem Prozentrang von 7 und kann als klinisch relevante Beeinträchtigung interpretiert werden (Spreeen O and Strauss E, 1998). Zusätzlich wird für jeden Patienten ermittelt, ob bereichsspezifische Defizite oder eine globale kognitive Beeinträchtigung vorliegen. Der Cut-off-Wert für ein **bereichsspezifisches Defizit** wird konservativ auf zwei beeinträchtigte Testparameter im Bereich verbales Gedächtnis, einen beeinträchtigten Testparameter im Bereich nonverbales Gedächtnis, und zwei beeinträchtigte Testparameter im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit festgesetzt. Der Cut-off-Wert für eine **globale kognitive Beeinträchtigung** wird konservativ mit zwei bereichsspezifischen Defiziten angesetzt.

### 3.6 Statistische Analysen

Für die statistischen Analysen und grafischen Darstellungen wird das Programmpaket IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., an IBM Company, Chicago, IL, USA) verwendet. Die statistischen Analysen der neuropsychologischen Testparameter erfolgen durchgängig mit  $z$ -Wert-Normen. Fehlende Werte werden grundsätzlich nicht ersetzt. Potentielle Selektions-

effekte hinsichtlich der Patienten, die an der Studie trotz Einwilligung nicht teilnehmen konnten, die Studie abgebrochen haben oder nicht alle Testverfahren absolvieren konnten, werden kontrolliert (Studienausschluss-, Drop-Out- und Unvollständige-Testdatensatz-Analysen).

Die Signifikanz-Überprüfung erfolgt zweiseitig: p-Werte  $< 0,05$  (gekennzeichnet mit \*) werden als signifikant, p-Werte  $< 0,01$  (gekennzeichnet mit \*\*) als sehr signifikant und p-Werte  $< 0,001$  (gekennzeichnet mit \*\*\*) als höchst signifikant eingestuft. p-Werte zwischen 0,05 und 0,10 werden als Hinweis auf einen möglichen Unterschied gewertet und als Trend/Tendenz interpretiert. Im Fall von mehreren Einzelvergleichen innerhalb einer globalen Hypothese werden die p-Werte mittels Bonferroni-Holm-Prozedur<sup>1</sup> korrigiert, um eine Kumulierung des  $\alpha$ -Fehlers zu vermeiden. Einseitig formulierte Hypothesen werden zur Reduktion der  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit zweiseitig geprüft. Alle berechneten p-Werte werden auf drei Dezimalstellen gerundet.

Zur Beschreibung der Patientengruppen werden Mittelwerte (MW) und – zur besseren Übersicht – Standardfehler (SE) für intervallskalierte Daten beziehungsweise Median (MD) und Range für ordinalskalierte Daten angegeben. Nominalskalierte Daten werden als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten dargestellt. Die Prozentwertangaben werden zur besseren Übersicht und Lesbarkeit ohne Dezimalstellen aufgeführt. Durch Rundung kann die Summe der Einzelwerte von exakt 100% abweichen.

Mittelwertvergleiche für intervallskalierte und normalverteilte Daten erfolgen mit dem t-Test für zwei unabhängige/abhängige Stichproben. Bei ordinalskalierten oder nicht normalverteilten intervallskalierten (Stichprobengröße  $n < 30$ ) Daten werden Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test (für zwei unabhängige Stichproben) oder dem Wilcoxon-Test (für zwei abhängige Stichproben) geprüft. Unterschiede zwischen nominalskalierten Daten werden mit dem  $\chi^2$ -Test nach Pearson (für unabhängige Stichproben) oder dem McNemar-Test (für zwei abhängige Stichproben) überprüft. Bei geringer Zellenbesetzung im  $\chi^2$ -Test (= mehr als 20% der Zellen haben eine erwartete Zellenhäufigkeit  $< 5$ ) werden Fisher Exact Tests berechnet und korrigierte p-Werte berichtet (Bortz, 2005; Janssen and Laatz, 2007).

---

<sup>1</sup> Bei der Bonferroni-Holm-Prozedur werden p-Werte ihrer Größe nach (kleinste zuerst) sortiert. Anschließend wird der erste p-Wert mit k multipliziert, wobei k für die Anzahl der Testverfahren unter gleicher Hypothese steht. Der zweite p-Wert wird mit k-1 multipliziert, der dritte p-Wert mit k-2, etc.

Um die Veränderungen in den neuropsychologischen Leistungen nach Radiotherapie einordnen zu können, werden zunächst die mittleren individuellen Differenz-Werte gegen null (= keine Veränderung der mittleren individuellen Differenz-Werte nach Radiotherapie-Beginn/Abschluß der Radiotherapieserie gegenüber der Baseline) mittels Einstichproben t-Tests geprüft.

Der Einfluss der ZNS-Bestrahlung auf die Veränderungen in den neuropsychologischen Leistungen nach Radiotherapie wird – auch aufgrund der heterogenen Stichprobengrößen – mit regressionsanalytischen Modellen (multipel, linear) untersucht. Das Verfahren der Regressionsanalyse hat zudem den Vorteil, dass die Interkorrelationen der jeweiligen Variablen untereinander berücksichtigt und somit ermittelt werden kann, ob eine Variable einen eigenständigen Beitrag zur Aufklärung der Varianz in der abhängigen Variablen leistet. Als Regressand (= vorherzusagende Variablen) werden die individuellen prä- zu posttherapeutischen Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter (Differenzwerte zwischen Zustand nach Radiotherapie-Beginn beziehungsweise bei Abschluß der Radiotherapieserie und Baseline-Wert) eingegeben. Als Regressoren (= vorhersagende Variablen) werden der prätherapeutische Ausgangswert und die Therapieform (EXT-RT *versus* ZNS-RT oder EXT-RT + ChT *versus* ZNS-RT) in die Regressionsgleichungen eingegeben. Die Therapieform wird dummy-codiert (0 = EXT-RT beziehungsweise EXT-RT + ChT, 1 = ZNS-RT) aufgenommen. Statistisch nicht signifikante Regressoren werden mit der Methode „schrittweise“ ausgeschlossen. Jedes Regressionsmodell wird auf Erfüllung der Modellprämissen geprüft, um die Robustheit des Modells abzusichern:

- (1) Linearitätsannahme: Die Linearität der Parameter wird visuell mit Hilfe von Streudiagrammen der Kriteriumsvariablen gegen die studentisierten ausgeschlossenen Residuen überprüft. Zusätzlich werden die F-Test-Berechnung und das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) kontrolliert.
- (2) Homoskedastizitätsannahme: Die Homoskedastizität wird visuell durch Plotten der standardisierten vorhergesagten Werte der Kriteriumsvariablen gegen die studentisierten ausgeschlossenen Residuen und mittels Glejser-Test geprüft. Eine Verletzung der Homoskedastizitätsannahme liegt vor, wenn die Varianzen der Residuen unterschiedlich sind und der Glejser-Test einen p-Wert  $< 0,05$  aufweist (Glejser, 1969).
- (3) Keine Autokorrelation: Modellverletzungen durch Autokorrelation der Residuen werden mit dem Durbin-Watson-Test kontrolliert. Durbin-Watson-Werte zwischen 1,5 und 2,5 werden als akzeptabel eingestuft; Werte  $< 1,5$  deuten auf eine positive

Autokorrelation, Werte  $> 2,5$  auf eine negative Autokorrelation hin. Wenn der Durbin-Watson-Koeffizient bei 2 oder sehr nahe bei 2 liegt, sind die Residuen unkorreliert (Brosius, 2013).

- (4) Unkorreliertheit: Multikollinearität wird mit Hilfe der Toleranzstatistik, des Variance Inflation Factors (VIF) und des Konditionsindex getestet. Toleranz und VIF sollten möglichst nahe an 1 sein, der Konditionsindex sollte unter 10 liegen. Bei Toleranzwerten  $< 0,10$ ; VIF-Werten  $> 10$  oder Konditionsindizes  $> 10$  muss von Multikollinearität ausgegangen werden (Brosius, 2013; Janssen and Laatz, 2007).
- (5) Normalverteilungsannahme: Die Normalverteilung der Residuen wird durch Normalverteilungsplots und Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft.

Zusätzlich werden die Regressionsmodelle auf das Vorliegen von Extremwerten und einflussreichen Datenpunkten überprüft. Die Kontrolle von Extremwerten erfolgt über Mahalanobis-Distanzen; die kritischen Werte für die Mahalanobis-Distanzen werden Tabachnick und Fidell entnommen (Tabachnick and Fidell, 2014). Einflussreiche Datenpunkte werden mittels Cook-Distanzen geprüft: Fälle mit Cook-Distanzen nahe an oder größer 1 werden als einflussreiche Datenpunkte eingestuft (Cohen et al., 2003; Stevens, 2002).

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt über den standardisierten Regressionskoeffizienten und das korrigierte Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ). Der standardisierte Regressionskoeffizient gibt die relative Bedeutung der in die Regressionsgleichung aufgenommenen Prädiktoren an. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß ( $\Delta R^2$ ) quantifiziert den Anteil der erklärten Varianz der Kriteriumsvariablen durch die Prädiktorvariable(n), d.h. es quantifiziert wie stark die prä- zu posttherapeutische Veränderung der kognitiven Leistung durch den jeweiligen Prädiktor bestimmt wird. Die Abschätzung der praktischen Relevanz von signifikanten Effekten (Effektstärke) orientiert sich an der Faustregel von Cohen (Cohen, 1988; Cohen et al., 2003): Bei einem  $R^2$  ab 0,02 gilt die Varianzaufklärung als gering, ab 0,13 als mittel und ab 0,26 als hoch. Kann das regressionsanalytische Verfahren aufgrund von Voraussetzungsverletzungen nicht angewendet werden, wird der parameterfreie Mann-Whitney U-Test eingesetzt.

Im Anschluss wird für die ZNS-RT Gruppe explorativ überprüft, inwiefern patientenspezifische und klinische Faktoren Einfluss auf die prä- zu posttherapeutischen Veränderungen in den neuropsychologischen Testparametern haben. Gerechnet werden univariate Korrelationsanalysen zwischen der jeweiligen potentiellen Einflussvariablen und der prä- zu posttherapeutischen Veränderung des neuropsychologischen Testparameters (Differenzwert

zwischen Zustand nach Radiotherapie-Beginn beziehungsweise bei Abschluß der Radiotherapieserie und Baseline-Wert). Aufgrund der Stichprobengröße und der Vielzahl an potentiellen, für akute strahlentherapiebedingte kognitive Leistungsminderungen (bisher nicht bestätigten, Risikofaktoren werden keine multiplen Regressionsanalysen gerechnet. Die Interpretation der univariaten Ergebnisse erfolgt bei metrischen Variablen über den Pearson-Korrelationskoeffizienten ( $R_{xy}$ ) und bei kategorialen Variablen über den Eta-Koeffizienten ( $\eta$ ). Mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten wird der lineare Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen bestimmt, der Eta-Koeffizient misst inwieweit die Varianz einer abhängigen metrischen Variablen durch eine unabhängige nominale Variable erklärt wird. Die Abschätzung der praktischen Relevanz von signifikanten Effekten (Effektstärke) erfolgt nach der Faustregel von Cohen (Cohen, 1988; Cohen et al., 2003): ein  $R_{xy}$  ab  $|0,10|$  gilt als geringer, ein  $R_{xy}$  ab  $|0,30|$  als mittlerer und ein  $R_{xy}$  ab  $|0,50|$  als großer Effekt; bei einem  $\eta^2$  ab 0,01 gilt die Varianzaufklärung als gering, ab 0,04 als mittel und ab 0,16 als hoch.

**Tabelle 3-2** listet die kontrollierten potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten kognitiver Veränderungen und Defizite nach zerebraler Strahlentherapie auf.

**Tabelle 3-2: Potentielle Risikofaktoren für das Auftreten kognitiver Veränderungen und Defizite nach zerebraler Strahlentherapie**

<b>Demografische Parameter</b>	
<b>Geschlecht</b> [0: männlich, 1: weiblich]	<b>Bildungsgrad</b>
<b>Alter</b> [0: < 65 Jahre, 1: $\geq$ 65 Jahre]	Mittlerer Bildungsgrad
<b>Händigkeit</b>	Hoher Bildungsgrad
Linkshänder	[Referenz: Niedriger Bildungsgrad]
Ambidexter	<b>Intelligenzquotient</b> [IQ-Punkte]
[Referenz: Rechtshänder]	
<b>Klinische Parameter</b>	
<b>Gesundheitszustand*</b>	<b>Chemotherapie vor Radiotherapie-Beginn</b> [0: nein, 1: ja]
Vor Radiotherapie-Beginn	<b>Chemotherapie vor Radiotherapie-Beginn (Zeitabstand)</b>
Sehr gut/gut	$\leq$ 3 Monate
Mittelmäßig	> 3 Monate
[Referenz: Schlecht/sehr schlecht]	[Referenz: Keine Chemotherapie vor Radiotherapie-Beginn]
Zum Testzeitpunkt	<b>Anzahl an Chemotherapien</b>
Sehr gut/gut	Einmalige Chemotherapie
Mittelmäßig	Multiple Chemotherapien
[Referenz: Schlecht/sehr schlecht]	[Referenz: Keine Chemotherapie]
<b>Hirndruck</b>	<b>Antihormonelle Therapie</b> [0: nein, 1: ja]
Vor Radiotherapie-Beginn [0: nein, 1: ja]	<b>Diabetes mellitus</b> [0: nein, 1: ja]
Zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]	<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b> [0: nein, 1: ja]

Fortsetzung Tabelle 3-2:

Klinische Parameter	
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>Steroid-Einnahme</b> zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]
Vor Radiotherapie-Beginn [0: nein, 1: ja]	<b>Weitere ZNS relevante Komedikation</b> [0: nein, 1: ja]
Zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]	<b>Primarius</b>
<b>Generelle Schmerzen</b>	Mammakarzinom
Vor Radiotherapie-Beginn [0: nein, 1: ja]	Bronchialkarzinom
Zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]	Gastrointestinaler Tumor
<b>Müdigkeit</b>	Gutartiger Hirntumor
Vor Radiotherapie-Beginn [0: nein, 1: ja]	Sonstiger Primarius
Zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]	[Referenz: Leukämie]
<b>Schlafdauer</b>	<b>Extrakranielle Metastasierung</b> [0: nein, 1: ja]
Zum Testzeitpunkt [Stunden, h]	<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b>
Vor Radiotherapie-Beginn [Stunden, h]	1 zerebrale Läsion
<b>Karnofsky Index</b> [0: < 80%, 1: =/> 80%]	=/> 2 zerebrale Läsionen
<b>ZNS-Operation im Vorfeld</b> [0: nein, 1: ja]	[Referenz: Kein zerebraler Befall]
<b>ZNS-RT im Vorfeld</b> [0: nein, 1: ja]	<b>Hirnödem</b> [0: nein, 1: ja]
Radiotherapie Parameter	
<b>Radiotherapeutische Methode und Einzeldosis</b>	<b>Radiotherapeutische Methode</b> [0: Teilhirn, 1: Ganzhirn]
Teilhirnbestrahlung 1,8 Gy	<b>Infratentorielle Strukturen im Zielvolumen</b> [0: nein, 1: ja]
Teilhirnbestrahlung 2 Gy	
Therapeutische Ganzhirnbestrahlung 2 Gy	
Therapeutische Ganzhirnbestrahlung 3 Gy	
Radiochirurgie = /> 10 Gy	
[Referenz: Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung 2 Gy]	
Lebensstil Parameter	
<b>Rauchen</b>	<b>Alkoholkonsum</b>
Rauchen vor Therapie	C2-Abusus in der Vorgeschichte
Rauchen unter Therapie	C2-Abusus unter Therapie
[Referenz: Nichtraucher]	[Referenz: Kein C2-Abusus]
Psychische Parameter	
<b>Kognitive Beschwerden*</b>	<b>Depressive Symptomatik</b>
Vor Radiotherapie-Beginn [0: nein, 1: ja]	Vor Radiotherapie-Beginn
Zum Testzeitpunkt [0: nein, 1: ja]	Grenzwertig depressive Symptomatik
<b>Ängstliche Symptomatik</b>	Auffällige depressive Symptomatik
Vor Radiotherapie-Beginn	[Referenz: Keine depressive Symptomatik]
Grenzwertig ängstliche Symptomatik	Bei Abschluß der Radiotherapieserie
Auffällige ängstliche Symptomatik	Grenzwertig depressive Symptomatik
[Referenz: Keine ängstliche Symptomatik]	Auffällige depressive Symptomatik
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	[Referenz: Keine depressive Symptomatik]
Grenzwertig ängstliche Symptomatik	<b>Psychische Gesamtbelastung</b>
Auffällige ängstliche Symptomatik	Vor Radiotherapie-Beginn [0: unauffällig, 1: auffällig]
[Referenz: Keine ängstliche Symptomatik]	Bei Abschluß der Radiotherapieserie [0: unauffällig, 1: auffällig]

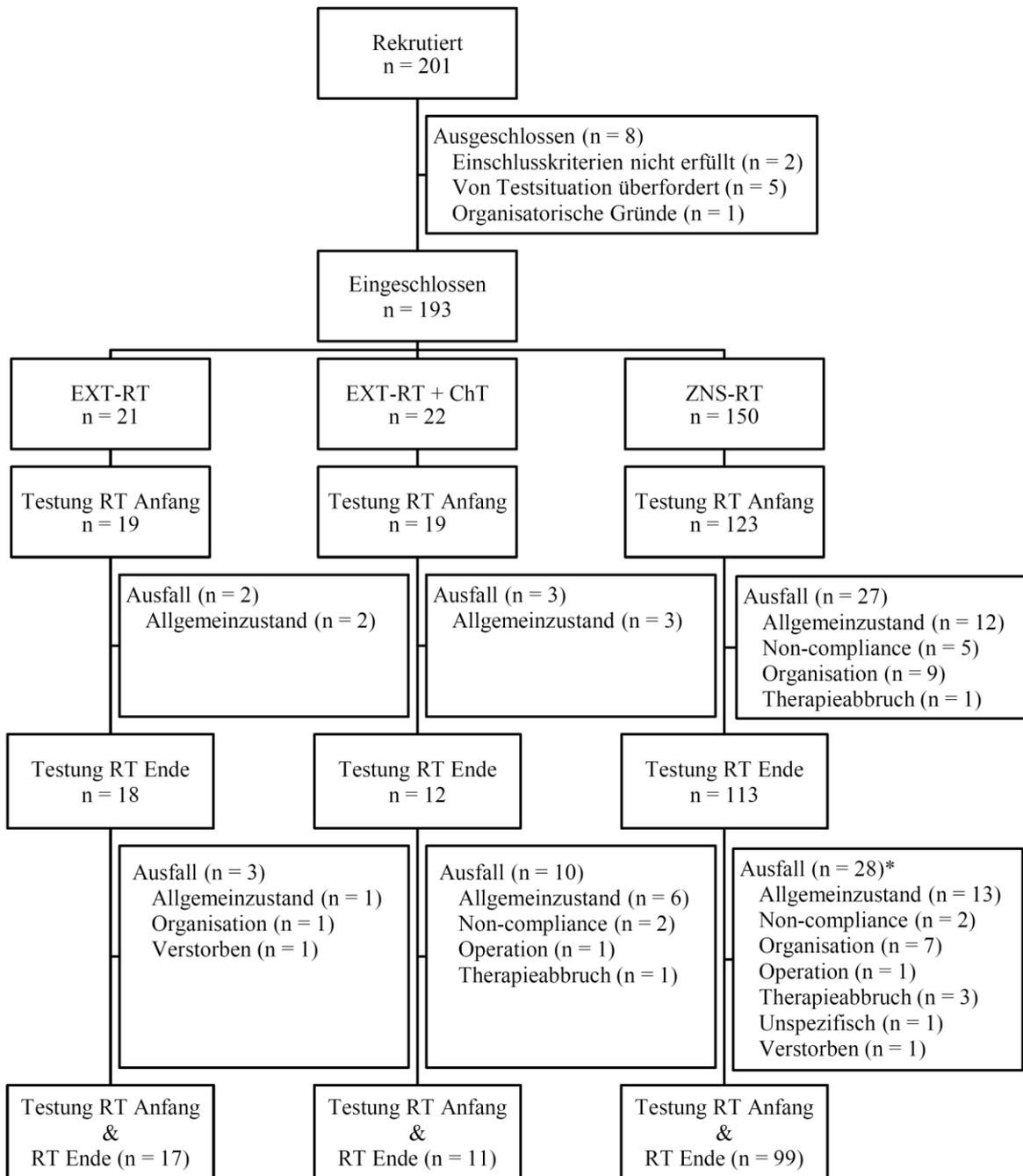
Anmerkung: \*: Patienteneinschätzung. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Zur Bestimmung der Mindeststichprobengröße wurde eine a priori Power-Analyse mit der Software *G\*Power* durchgeführt (Erdfelder et al., 1996). Die Analyse ergab, dass, um bei zwei zu untersuchenden Regressoren einen mittleren bis kleinen Effekt zu entdecken (t

tests - Linear multiple regression: Fixed model, single regression coefficient;  $f^2 = 0,111$ ;  $\beta = 0,95$ ;  $\alpha = 0,025$ ; zweiseitiger Test), eine Stichprobe von insgesamt 139 Patienten untersucht werden muss.

### 3.7 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 201 Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim rekrutiert **Abbildung 3-2** zeigt den Patienten Flow Chart. Insgesamt 8 Patienten wurden zu Studienbeginn wieder ausgeschlossen, da sie mit der Baseline-Testung überfordert waren, die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder aus organisatorischen Gründen nicht getestet werden konnten. Somit wurden 193 Patienten in die Studie eingeschlossen. 150 Patienten sollten am ZNS bestrahlt (**ZNS-RT** Gruppe), 21 Patienten sollten extrakranial bestrahlt (**EXT-RT** Kontrollgruppe) und 22 Patienten sollten extrakranial bestrahlt und chemotherapiert (**EXT-RT + ChT** Kontrollgruppe) werden. Nach Strahlentherapiebeginn (T1) konnten fast alle Patienten der Kontrollgruppen (19/21 **EXT-RT** Patienten [90%], 19/22 **EXT-RT + ChT** Patienten [86%]) erneut neuropsychologisch untersucht werden, in der ZNS-RT Gruppe wurden 123/150 Patienten (82%) untersucht. An den Untersuchungen zu Abschluß der Strahlentherapiesserie (T2) nahmen 18/21 Patienten (86%) der **EXT-RT** Gruppe, 12/22 Patienten (55%) der **EXT-RT + ChT** Gruppe und 113/141 Patienten (80%) der **ZNS-RT** Gruppe teil. Die mittels Radiochirurgie therapierten Patienten wurden nur einmal bestrahlt und zu Radiotherapie-Beginn getestet. Die Drop-Out-Rate für beide Follow-Up-Untersuchungen (T1/T2) liegt bei 5% in der **EXT-RT** und jeweils 9% in der **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Gruppe. **Tabelle 3-3** zeigt die demografischen und klinischen Charakteristika der drei Patientenstichproben.



\*n = 9 Radiochirurgie Patienten wurden nur einmal bestrahlt und zu RT Anfang ausgewertet.

**Abbildung 3-2: Patienten Flow Chart**

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Tabelle 3-3: Demografische und klinische Charakteristika der Patienten

	EXT-RT [n = 21]	EXT-RT + ChT [n = 22]	ZNS-RT [n = 150]
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	19 (91%)	10 (46%)	79 (53%)
männlich	2 (10%)	12 (55%)	71 (47%)
<b>Alter [Jahre]</b>			
Median	53	58,5	62
Range	35-75	41-77	19-79
< 65 Jahre	14 (67%)	17 (77%)	93 (62%)
≥ 65 Jahre	7 (33%)	5 (23%)	57 (38%)
<b>Händigkeit</b>			
rechts	18 (86%)	18 (82%)	137 (91%)
links	3 (14%)	2 (9%)	3 (2%)
ambidexter	–	2 (9%)	10 (7%)
<b>Schulbildung</b>			
kein Schulabschluss/Sonderschule	–	–	3 (2%)
Hauptschule	13 (62%)	11 (50%)	98 (65%)
Mittlere Reife	5 (24%)	6 (27%)	34 (23%)
Abitur	–	2 (9%)	8 (5%)
Hochschule	3 (14%)	3 (14%)	7 (5%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>			
Median	104	104	97
Range	81-130	81-136	70-136
<b>Karnofsky Index [%]</b>			
Median	90	90	80
Range	30-100	60-100	50-100
< 80%	1 (5%)	4 (19%)	41 (30%)
≥ 80%	18 (95%)	17 (81%)	98 (71%)
<b>Bisherige ZNS-Therapie</b>			
ZNS-Operation vor Radiotherapie-Beginn	–	–	24 (16%)
ZNS-Bestrahlung in der Vorgeschichte	–	–	5 (3%)
<b>Chemotherapie vor Radiotherapie-Beginn</b>			
Keine Chemotherapie vor RT	6 (29%)	18 (82%)	50 (33%)
Letzte Chemotherapie ≤ 3 Monate vor RT	14 (67%)	–	82 (55%)
Letzte Chemotherapie > 3 Monate vor RT	1 (5%)	4 (18%)	18 (12%)
Einmalige Chemotherapie vor RT	14 (67%)	3 (14%)	80 (54%)
Multiple Chemotherapien vor RT	1 (5%)	1 (5%)	19 (13%)
Taxane und andere Mitosehemmer	2 (10%)	–	29 (19%)
Platin-Verbindungen und andere Alkylanzien	13 (62%)	4 (18%)	83 (55%)
Zytostatisch wirkende Antibiotika	11 (52%)	1 (5%)	21 (14%)
Topoisomerase-Hemmer	2 (10%)	–	65 (43%)
Antimetaboliten	4 (19%)	3 (14%)	17 (11%)
o.n.A.	2 (10%)	–	3 (2%)
<b>Antihormonelle Therapie</b>			
Antiöstrogen	4 (19%)	1 (5%)*	1 (1%)
Aromatasehemmer	2 (10%)	–	5 (3%)
GnRH-Analogon	–	–	1 (1%)
o.n.A.	–	–	1 (1%)
<b>Internistische Erkrankungen</b>			
Diabetes mellitus	2 (10%)	1 (5%)	18 (12%)
Herz-Kreislauf-Erkrankung	7 (33%)	5 (23%)	62 (41%)
o.n.A.	–	–	1 (1%)

Fortsetzung Tabelle 3-3:

	EXT-RT [n = 21]	EXT-RT + ChT [n = 22]	ZNS-RT [n = 150]
<b>ZNS-relevante Komedikation</b>			
Steroid	–	–	45 (30%)
Antidepressivum (regelmäßig)	1 (5%)	1 (5%)	19 (13%)
Sedativum (regelmäßig)	–	–	4 (3%)
Benzodiazepin (regelmäßig)	–	1 (5%)	11 (7%)
Neuroleptikum (regelmäßig)	–	–	2 (1%)
Antiepileptikum (regelmäßig)	–	–	9 (6%)
Gichtmittel (regelmäßig)	–	–	9 (6%)
Diuretikum (regelmäßig)	3 (14%)	2 (9%)	20 (13%)
Analgetikum	4 (19%)	3 (14%)	29 (19%)
o.n.A.	–	–	1 (1%)
<b>Lebensstil</b>			
Rauchen unter Therapie	4 (19%)	5 (23%)	52 (35%)
Rauchen in der Vorgeschichte	8 (38%)	10 (45%)	60 (40%)
o.n.A.	–	–	3 (2%)
Alkoholabusus	3 (14%)	5 (23%)	27 (18%)
Alkoholabusus in der Vorgeschichte	–	2 (9%)	2 (1%)
o.n.A.	–	–	2 (1%)

Anmerkung: GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon; o.n.A. = ohne nähere Angabe.

Verglichen mit der **EXT-RT** Gruppe sind in der **ZNS-RT** Gruppe mehr männliche Patienten ( $n = 71/150$  versus  $n = 2/21$ ,  $\chi^2 = 10,76$ ;  $p = 0,001$ ), weniger Linkshänder ( $n = 3/150$  versus  $n = 3/21$ , Fisher Exact Test:  $p = 0,021$ ) und mehr Patienten mit einem Karnofsky Index von unter 80% ( $n = 41/139$  versus  $n = 1/19$ ,  $\chi^2 = 5,03$ ;  $p = 0,025$ ) vertreten. Der mediane Intelligenzquotient der **ZNS-RT** Gruppe ist etwas niedriger als der der **EXT-RT** ( $Z = -1,86$ ;  $p = 0,063$ ) und **EXT-RT + ChT** Gruppe ( $Z = -1,84$ ;  $p = 0,066$ ). Hinsichtlich des Alters und der Schulbildung unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Der mediane Karnofsky Index der **ZNS-RT** Gruppe liegt um 10 Punkte niedriger als in der **EXT-RT + ChT** Gruppe ( $Z = -2,98$ ;  $p = 0,003$ ). Im Vergleich zu **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten wurden im Vorfeld signifikant mehr **ZNS-RT** Patienten am ZNS operiert (Fisher Exact Test<sub>ZNS-RT versus EXT-RT</sub>:  $p = 0,047$  und Fisher Exact Test<sub>ZNS-RT versus EXT-RT + ChT</sub>:  $p = 0,046$ ), mit einem Topoisomerasehemmer ( $\chi^2_{\text{ZNS-RT versus EXT-RT}} = 7,93$ ;  $p = 0,005$  und  $\chi^2_{\text{ZNS-RT versus EXT-RT + ChT}} = 15,81$ ;  $p < 0,001$ ) und mit Steroiden ( $\chi^2_{\text{ZNS-RT versus EXT-RT}} = 8,63$ ;  $p = 0,003$  und  $\chi^2_{\text{ZNS-RT versus EXT-RT + ChT}} = 9,02$ ;  $p = 0,003$ ) behandelt.

Eine Chemotherapie im Vorfeld der Bestrahlung erhielten 71% der **EXT-RT** Patienten, 18% der **EXT-RT + ChT** Patienten und 67% der **ZNS-RT** Patienten. Der Unterschied zwischen **EXT-RT + ChT** Patienten und **ZNS-RT** Patienten ist signifikant ( $\chi^2_{\text{ZNS-RT versus EXT-RT + ChT}} = 18,87$ ;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu **EXT-RT** Patienten wurden **ZNS-RT** Patienten vor Radiotherapie-Beginn seltener mit zytostatisch wirkenden Antibiotika (Fisher Exact Test:  $p < 0,001$ ) und Antiöstrogenen (Fisher Exact Test:  $p = 0,001$ ) behandelt. Ge-

genüber den Patienten der **EXT-RT + ChT** Gruppe erhielten **ZNS-RT** Patienten häufiger eine Chemotherapie mit Taxanen oder anderen Mitosehemmern (Fisher Exact Test:  $p = 0,016$ ) und Platin-Verbindungen oder anderen Alkylanzien ( $\chi^2 = 11,23$ ;  $p < 0,001$ ). Kein Patient der **EXT-RT + ChT** Gruppe wurde in den letzten 3 Monaten vor Radiotherapie-Beginn mit einer Chemotherapie behandelt, während 55% der **ZNS-RT** Patienten eine Chemotherapie erhielten ( $\chi^2 = 22,98$ ;  $p < 0,001$ ) (siehe **Tabelle 3-3**).

**Tabelle 3-4** zeigt detailliert die Verteilung der Primär-Tumorentitäten in den drei Patientengruppen. Die häufigste Tumorentität ist das Bronchialkarzinom mit 50%. Mammakarzinome sind mit 86% in der **EXT-RT** Gruppe, Kopf-Hals-Tumoren mit 55% in der **EXT-RT + ChT** Gruppe und Bronchialkarzinome mit 62% in der **ZNS-RT** Gruppe am häufigsten vertreten.

**Tabelle 3-4: Verteilung der Primär-Tumorentitäten in den Patientengruppen**

	<b>EXT-RT</b> [n = 21]	<b>EXT-RT + ChT</b> [n = 22]	<b>ZNS-RT</b> [n = 150]
Mammakarzinom	18 (86%)	–	12 (8%)
Bronchialkarzinom	3 (14%)	–	93 (62%)
Kopf-Hals-Tumor	–	12 (55%)	–
Gastrointestinaler Tumor	–	10 (46%)	9 (6%)
Gutartiger Hirntumor	–	–	23 (15%) <sup>a</sup>
Leukämie	–	–	4 (3%)
Sonstiger Primarius	–	–	9 (6%) <sup>b</sup>

*Anmerkung:* <sup>a</sup>: Meningeom (n = 16), Akustikusneurinom (n = 6), Hypophysenadenom (n = 1). <sup>b</sup>: Melanom (n = 5), Leberzellkarzinom (n = 1), Nierenzellkarzinom (n = 1), Cancer of unknown primary origin (n = 2).

Bei 27 Patienten (18%) der **ZNS-RT** Gruppe liegt eine zerebrale Metastasierung vor, bei 17 Patienten (11%) eine extrakranielle Metastasierung und bei 34 Patienten (23%) eine zerebrale und extrakranielle Metastasierung. In den Kontrollgruppen zeigen ein (**EXT-RT** Gruppe, 5%) beziehungsweise zwei Patienten (**EXT-RT + ChT** Gruppe, 9%) eine extrakranielle Metastasierung. Fünfzehn Prozent der **ZNS-RT** Patienten wurden mittels Teilhirnbestrahlung, 43% mittels prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung, 36% mittels therapeutischer Ganzhirnbestrahlung und 6% mittels Radiochirurgie behandelt. Die entsprechenden Therapieschemata sind in **Tabelle 3-5** aufgeführt.

Tabelle 3-5: Therapieschemata der ZNS-RT Patienten

N	RT Gesamt-Dosis [Gy]	Fraktion [n] x Einzeldosis [Gy]	Zielorgan	Primarius	Simultane Chemotherapie
<b>Extrakranielle Bestrahlung</b>					
1	30	10 x 3	Wirbelsäule	Bronchial-Ca	Nein
2	46	23 x 2	Mamma	Mamma-Ca	Nein
7	50	25 x 2	Mamma	Mamma-Ca	Nein
1	56	28 x 2	Mediastinum	Bronchial-Ca	Nein
9	56	28 x 2	Mamma	Mamma-Ca	Nein
1	60	30 x 2	Mediastinum	Bronchial-Ca	Nein
1	45	25 x 1,8	Anus	Gastrointestinaler Tumor	1 x Mitomycin C/5-FU
1	45	25 x 1,8	Anus	Gastrointestinaler Tumor	2 x Mitomycin C/5-FU
1	45	25 x 1,8	Pankreas	Gastrointestinaler Tumor	2 x Mitomycin C/5-FU
1	50,4	28 x 1,8	Ösophagus	Gastrointestinaler Tumor	2 x 5-FU/Folinsäure
2	50,4	28 x 1,8	Anus	Gastrointestinaler Tumor	2 x Mitomycin C/5-FU
1	54	30 x 1,8	Ösophagus	Gastrointestinaler Tumor	2 x Cisplatin/5-FU
3	54	30 x 1,8	Anus	Gastrointestinaler Tumor	2 x Mitomycin C/5-FU
1	54	27 x 2	Zungenrand	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
1	60	30 x 2	Zungenrand	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
1	60	30 x 2	Oropharynx	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
2	60	30 x 2	Hypopharynx	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
1	66	33 x 2	Mundboden	Kopf-Hals-Tumor	1 x Carboplatin/5-FU
2	66	33 x 2	Hypopharynx	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
1	66,6	33 x 1,8	Mundboden	Kopf-Hals-Tumor	1 x Carboplatin/5-FU
1	68	34 x 2	Oropharynx	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
2	70	35 x 2	Larynx	Kopf-Hals-Tumor	2 x Carboplatin/5-FU
<b>Teilhirn-Bestrahlung</b>					
1	41,4	23 x 1,8	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
1	52,2	29 x 1,8	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
15	54,0	30 x 1,8	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
3	54,0	27 x 2	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
1	58,0	29 x 2	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
2	60,0	30 x 2	Gehirn	Gutartiger Hirntumor	Nein
<b>Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung</b>					
1	4	2 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
2	6	3 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
4	24	12 x 2	Gehirn	Leukämie	Nein
1	26	13 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
1	30	15 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
1	32	16 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
54	36	18 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
<b>Therapeutische Ganzhirnbestrahlung</b>					
1	3	1 x 3	Gehirn	Mamma-Ca	Nein
1	4	2 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
1	8	4 x 2	Gehirn	Gastrointestinaler Tumor	Nein
2	20	10 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
6	30	10 x 3	Gehirn	Mamma-Ca	Nein
18	30	10 x 3	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
5	30	10 x 3	Gehirn	Gastrointestinaler Tumor	Nein
4	30	10 x 3	Gehirn	Sonstiger Primarius <sup>a</sup>	Nein
1	36	18 x 2	Gehirn	Mamma-Ca	Nein
1	36	12 x 3	Gehirn	Mamma-Ca	Nein
1	36	12 x 3	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
3	40	20 x 2	Gehirn	Mamma-Ca	Nein
9	40	20 x 2	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
1	40	20 x 2	Gehirn	Gastrointestinaler Tumor	Nein

Fortsetzung Tabelle 3-5:

N	RT Gesamt-Dosis [Gy]	Fraktion [n] x Einzeldosis [Gy]	Zielorgan	Primarius	Simultane Chemotherapie
<b>Radiochirurgie</b>					
1	20	2 x 10	Gehirn	Sonstiger Primarius <sup>b</sup>	Nein
2	20	1 x 20	Gehirn	Bronchial-Ca	Nein
2	20	1 x 20	Gehirn	Gastrointestinaler Tumor	Nein
2	20	1 x 20	Gehirn	Sonstiger Primarius <sup>b</sup>	Nein
1	22	1 x 22	Gehirn	Sonstiger Primarius <sup>b</sup>	Nein
1	27,5	1 x 27,5	Gehirn	Sonstiger Primarius <sup>b</sup>	Nein

Anmerkung: Sonstiger Primarius<sup>a</sup>: n = 1 Leberzellkarzinom, n = 1 Nierenzellkarzinom, n = 2 Cancer of unknown primary origin. <sup>b</sup>: Melanom. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei 11 Patienten der **ZNS-RT** Gruppe konnte die Radiotherapie nicht wie geplant durchgeführt werden (n = 1 Patient mit Teilhirnbestrahlung, n = 6 Patienten mit prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung, n = 4 Patienten mit therapeutischer Ganzhirnbestrahlung), in den beiden anderen Patientengruppen erfolgte die Bestrahlung im vorgesehenen Umfang. Die bestrahlten Hirnregionen der mit Teilhirnbestrahlung oder Radiochirurgie therapierten Patienten sind in **Tabelle 3-6** dargestellt.

**Tabelle 3-6: Bestrahlungsgebiete der mit Teilhirnbestrahlung oder Radiochirurgie therapierten Patienten**

	Teilhirnbestrahlung [n = 23]	Radiochirurgie [n = 9]	Gesamt
<b>Frontal</b>			
rechts	–	2	2
links	2	–	2
<b>Temporal</b>			
rechts	7	2	9
links	11	2	13
<b>Parietal</b>			
rechts	2	2	4
links	–	1	1
<b>Okzipital</b>			
rechts	–	1	1
links	2	–	2
<b>Kleinhirn</b>			
rechts	2	–	2
links	4	–	4
<b>Hirnstamm</b>			
rechts	2	–	2
links	4	–	4
<b>Bestrahlte Hirnregionen insgesamt</b>	36	10	46

**Tabelle 3-7** zeigt die Lokalisationen der intrakraniellen Raumforderungen in der **ZNS-RT** Gruppe insgesamt.

Tabelle 3-7: Lokalisationen der intrakraniellen Raumforderungen in der ZNS-RT Gruppe

	Teilhirnbestrahlung [n = 23]				Therapeutische Ganzhirnbestrahlung [n = 54]			Radiochirurgie [n = 9]	
	Tumor [n = 11]	Tumorrezidiv [n = 6]	Tumorresektion vor RT [n = 1]	Tumorteilresektion vor RT [n = 5]	1 Metastase [n = 11 <sup>a, b</sup> ]	> 1 Metastase [n = 28 <sup>c</sup> ]	Metastasenresektion vor RT [n = 16 <sup>b</sup> ]	1 Metastase [n = 9 <sup>d</sup> ]	Metastasenresektion vor RT [n = 2 <sup>d</sup> ]
<b>Frontal</b>									
rechts	–	–	–	–	1	9	2	2	–
links	–	1	–	1	1	7 [*]	3	–	1
<b>Temporal</b>									
rechts	4	–	–	1	1	6	1	2	–
links	2	5	–	0	1	3 [*]	–	2	1
<b>Parietal</b>									
rechts	–	–	1	1	1	9	–	2	–
links	–	–	–	–	4	7 [*]	2	1	–
<b>Occipital</b>									
rechts	–	–	–	–	–	1	3	1	–
links	1	1	–	–	2	8 [*]	2	–	–
<b>Kleinhirn</b>									
rechts	2	–	–	–	1	9 <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	–	–
links	2	–	–	2	–	9 <sup>e</sup> [**]	– <sup>f</sup>	–	–
<b>Hirnstamm</b>									
rechts	–	–	–	–	–	–	–	–	–
links	–	–	–	–	1	1 [***]	1	–	–
<b>Hirnödem</b>	–	–	–	–	8	20 [***]	–	4	–

Anmerkung: Alle Angaben beziehen sich auf Hirntumoren beziehungsweise Hirnmetastasen, außer <sup>a</sup>: 1 Patient wurde an einer Aderhautmetastase bestrahlt und <sup>c</sup>: 1 Patientin wurde an Kalottenmetastasen bestrahlt. <sup>b</sup>: Bei 1 Patient wurden 1 Läsion reseziert und eine weitere Läsion bestrahlt. <sup>d</sup>: Bei 2 Patienten wurden 1 Läsion reseziert und eine weitere Läsion bestrahlt. <sup>e</sup>: Für 1 Patientin lagen keine Angaben zur Lateralität vor. <sup>f</sup>: Für 2 Patienten lagen keine Angaben zur Lateralität vor. \*: n = 7 Patienten ohne nähere Angabe zur Lokalisation. \*\*: n = 5 Patienten ohne nähere Angabe zur Lokalisation. \*\*\*: n = 1 Patient ohne nähere Angabe zu Lokalisation/Hirnödem. RT = Radiotherapie. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

## 3.8 Repräsentativität des Patientenkollektivs

### 3.8.1 Studienausschluss

Alle Patienten, die zu Studienbeginn ausgeschlossen werden mussten (siehe Patienten Flow Chart in **Abbildung 3-2**), sollten eine Strahlentherapie des ZNS erhalten (n = 4 prophylaktische Ganzhirnbestrahlung, n = 4 therapeutische Ganzhirnbestrahlung). Zwischen den Studienteilnehmern (n = 150) und den Nichtteilnehmern (n = 8) der **ZNS-RT** Gruppe liegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika Geschlecht (Studienteilnehmer: 53% weiblich *versus* Nichtteilnehmer: 50% weiblich, Fisher Exact Test: p = 1,000), Alter (38% der Studienteilnehmer  $\geq$  65 Jahre *versus* 63% der Nichtteilnehmer  $\geq$  65 Jahre, Fisher Exact Test: p = 0,264), Karnofsky Index (71% der Studienteilnehmer mit Karnofsky Index  $\geq$  80% *versus* 75% der Nichtteilnehmer mit Karnofsky Index  $\geq$  80%, Fisher Exact Test: p = 1,000), Händigkeit (Studienteilnehmer: 91% rechtshändig, 2% linkshändig, 7% ambidexter *versus* Nichtteilnehmer: 100% rechtshändig, Fisher Exact Test: p = 1,000) und Schulbildung (Studienteilnehmer: 2% kein Schulabschluss/ Sonderschule, 65% Hauptschule, 23% mittlere Reife, 5% Abitur, 5% Hochschule *versus* Nichtteilnehmer: 71% Hauptschule, 29% mittlere Reife, Fisher Exact Test: p = 1,000) vor. Die Studienteilnehmer sind im Median 62 (Range 19 bis 79) und die Nichtteilnehmer 67 (Range 56 bis 79) Jahre alt. Der Karnofsky Index liegt bei den Studienteilnehmern im Median bei 80% (Range 50-100) und bei den Nichtteilnehmern bei 80% (Range 70-90). Sechs Patienten aus der Nichtteilnehmergruppe sind an einem Bronchialkarzinom, eine Patientin an einem Mammakarzinom und eine weitere Patientin an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt. Zusammenfassend ergeben sich keine Hinweise auf Selektionseffekte durch systematischen Studienausschluss von Patienten.

### 3.8.2 Drop-Out im Behandlungsverlauf

#### Nach Radiotherapie-Beginn

Nach Radiotherapie-Beginn (T1) konnten 32 Patienten (17%) des ursprünglichen Patientenkollektivs nicht mehr neuropsychologisch untersucht werden (2/21 [10%] Patienten in der **EXT-RT**, 3/22 [14%] Patienten in der **EXT-RT + ChT** und 27/150 [18%] Patienten in der **ZNS-RT** Gruppe). Die Gründe für die Drop-Outs können dem Patienten Flow Chart in **Abbildung 3-2** entnommen werden.

In **Tabelle A-1** im Anhang sind die demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika für die im Verlauf (T0-T1) untersuchten Patientengruppen und die Drop-Out-Gruppen aufgeführt. Insgesamt betrachtet liegen keine gravierenden Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Testung im Verlauf in den drei Patientengruppen vor. In der **EXT-RT** Gruppe unterscheiden sich die vor und nach Radiotherapie-Beginn untersuchte Patientengruppe und die Drop-Out-Gruppe – bei kleiner Fallzahl – dahingehend, dass Patienten mit Mammakarzinom signifikant häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet wurden als Patienten mit Bronchialkarzinom. Im Parameter Herz-Kreislauf-Erkrankungen unterscheiden sich die im Verlauf untersuchte Patientengruppe und die Drop-Out-Gruppe im Trend: Patienten ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet als Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung (siehe **Tabelle A-1** im Anhang). In der **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigen sich – bei sehr kleiner Fallzahl – signifikante Unterschiede in den Parametern Schulbildung und Hirndruck/Kopfschmerzen vor Radiotherapie-Beginn. Patienten mit Abitur oder Kopfschmerzen vor Radiotherapie-Beginn gehören häufiger der Drop-Out-Gruppe an als Patienten mit anderer Schulbildung oder kopfschmerzfreie Patienten. Auch Patienten, die mit multiplen Chemotherapien behandelt wurden, gehören im Trend häufiger der Drop-Out-Gruppe an als Patienten, die noch keine Chemotherapie oder eine Chemotherapie erhalten haben (siehe **Tabelle A-1** im Anhang). In der **ZNS-RT** Gruppe unterscheiden sich die vor und nach Radiotherapie-Beginn untersuchte Patientengruppe und die Drop-Out-Gruppe in den Parametern Herz-Kreislauf-Erkrankung und HADS-Angstwert vor Radiotherapie-Beginn: Patienten ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder grenzwertig auffälligen Angstwert wurden statistisch signifikant häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet als Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder grenzwertig auffälligem Angstwert. Patienten ohne extrakranielle Metastasierung wurden im Trend häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet als zu Patienten mit extrakranieller Metastasierung (siehe **Tabelle A-1** im Anhang). Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Steroid-Medikation bestehen nicht: 38/45 (84%) der Patienten mit Steroid-Medikation und 85/104 (82%) der Patienten ohne Steroid-Medikation konnten vor und nach Radiotherapie-Beginn untersucht werden ( $\chi^2 = 0,16$ ;  $p = 0,689$ ).

**Tabelle 3-8** zeigt für alle erfassten Testparameter die Anzahl und den prozentualen Anteil der nach Radiotherapie-Beginn (T1) neuropsychologisch untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0).

**Tabelle 3-8: Anzahl und prozentualer Anteil der nach Radiotherapie-Beginn (T1) untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0)**

Testparameter	EXT-RT [n = 21]			EXT-RT + ChT [n = 22]			ZNS-RT [n = 150]		
	T1 (n)	T0 (n)	T1 (%)	T1 (n)	T0 (n)	T1 (%)	T1 (n)	T0 (n)	T1 (%)
<b>Verbalgedächtnis</b>									
VLMT 1	19	21	91	19	22	86	117	146	80
VLMT 1-5	19	21	91	19	22	86	116	144	81
VLMT I	19	21	91	19	22	86	115	142	81
VLMT 6	18	20	90	19	22	86	112	141	79
VLMT 7	19	21	91	19	22	86	115	143	80
VLMT W-F	19	21	91	19	22	86	115	143	76
VLMT 5-6	18	20	90	19	22	86	111	141	77
VLMT 5-7	19	21	91	19	22	86	114	143	73
<b>Visuelle Funktion</b>									
MCG C	18	20	90	18	21	86	109	137	80
MCG UR	18	20	90	17	21	81	106	135	79
MCG VR	18	20	90	18	21	86	108	137	79
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>									
Alertness [TA MD, TA SD, PA MD, PA SD]	16	18	89	14	17	82	108	134	81
Geteilte Aufmerksamkeit [GA A]	15	16	94	14	17	82	81	103	79
Selektive Aufmerksamkeit [G/N MD, G/N SD]	7	9	78	15	18	83	77	98	79

*Anmerkung:* Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Abweichungen in den Häufigkeitsangaben gegenüber **Tabelle 4-1** sind durch Nicht-Testung zu Baseline und/oder nach Radiotherapie-Beginn begründet.

Unterschiede zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Patienten hinsichtlich Anzahl und prozentualen Anteil der nach Radiotherapie-Beginn untersuchten Patienten liegen nicht vor. Ebenso bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den medianen beziehungsweise mittleren prätherapeutischen neuropsychologischen Testwerten zwischen Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (siehe **Tabelle A-3** und **Tabelle A-4** im Anhang). In der **EXT-RT** Gruppe zeigen sich jedoch Trends für die Testparameter Interferenz (VLMT I T0,  $p = 0,080$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Unmittelbare Merkspanne (VLMT 1 T0,  $p = 0,098$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Lernleistung (VLMT 1-5 T0,  $p = 0,098$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Korrigierte Wiedererkennungslleistung (VLMT W-F T0,  $p = 0,098$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) zu Gunsten der Patienten mit Testung nach Radiotherapie-Beginn (siehe **Tabelle A-2** im Anhang). Für die **ZNS-RT** Gruppe bestehen Trends für die Testparameter Verzögerte Reproduktion (MCG VR T0,  $p = 0,087$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Kopieren (MCG C T0,  $p = 0,098$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), ebenfalls zu Gunsten der Patienten mit Testung nach Radiotherapie-Beginn (siehe **Tabelle A-4** im Anhang).

### Abschluß der Radiotherapieserie

Bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) konnten 41 Patienten (22%) des ursprünglichen Patientenkollektivs nicht mehr getestet werden (3/21 [14%] Patienten in der **EXT-RT**, 10/22 [45%] Patienten in der **EXT-RT + ChT** und 28/141 [20%] Patienten in der **ZNS-RT** Gruppe). Die Gründe für die Drop-Outs können dem Patienten Flow Chart in **Abbildung 3-2** entnommen werden.

In **Tabelle A-5** im Anhang sind die demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika für die im Verlauf (T0-T2) untersuchten Patientengruppen und die Drop-Out-Gruppen aufgeführt. Insgesamt können keine schwerwiegenden Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Testung im Verlauf in den drei Patientengruppen festgestellt werden. In der **EXT-RT** Gruppe unterscheiden sich die vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie untersuchte Patientengruppe und die Drop-Out-Gruppe – bei sehr kleiner Fallzahl – in den Parametern Geschlecht und Primärtumor und Rauchen. Frauen und Patientinnen mit Mammakarzinom konnten signifikant häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet werden als männliche Patienten oder Patienten mit Bronchialkarzinom. Nichtraucher beziehungsweise ehemalige Raucher konnten in der Tendenz häufiger zu beiden Messzeitpunkten getestet werden als Raucher. In der **EXT-RT + ChT** Gruppe gehören – bei sehr kleiner Fallzahl – Linkshänder und Ambidexter häufiger der Drop-Out-Gruppe an als Rechtshänder. Patienten, die nicht über Müdigkeit zur Testung bei Radiotherapie-Beginn berichten, gehören in der Tendenz häufiger der Drop-Out-Gruppe an als Patienten, die über Müdigkeit zur Testung vor Radiotherapie-Beginn berichten. In der **ZNS-RT** Gruppe unterscheiden sich die vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie untersuchte Patientengruppe und die Drop-Out-Gruppe in den Merkmalen Alter, Primärtumor, extrakranielle Metastasierung, Chemotherapie und Hirndruck beziehungsweise Kopfschmerzen zur Testung vor Radiotherapie-Beginn. Patienten, die 65 Jahre oder älter beziehungsweise primär an einem Mamma- oder Bronchialkarzinom erkrankt sind, gehören im Trend häufiger der Drop-Out-Gruppe an als Patienten, die unter 65 Jahre alt beziehungsweise an einem gutartigen Hirntumor erkrankt sind. Patienten, die an einer extrakraniellen Metastasierung leiden, mit multiplen Chemotherapien vorbehandelt sind oder keinen Hirndruck beziehungsweise Kopfschmerzen zur Testung vor Radiotherapie-Beginn berichten, gehören signifikant öfter der Drop-Out-Gruppe an als Patienten, die nicht an einer extrakraniellen Metastasierung leiden, nicht mit multiplen Chemotherapien

vorbehandelt sind oder Hirndruck beziehungsweise Kopfschmerzen zur Testung vor Radiotherapie-Beginn berichten (siehe **Tabelle A-5** im Anhang). Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Steroid-Medikation bestehen nicht: 28/39 (72%) der Patienten mit Steroid-Medikation und 84/101 (83%) der Patienten ohne Steroid-Medikation konnten vor und nach Radiotherapie-Beginn untersucht werden ( $\chi^2 = 2,27$ ;  $p = 0,132$ ).

In **Tabelle 3-9** werden die Anzahl und der prozentuale Anteil der bei Ende der Radiotherapieserie (T2) untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0) für die einzelnen Testparameter gezeigt.

**Tabelle 3-9: Anzahl und prozentualer Anteil der bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) untersuchten Patienten im Vergleich zur Baseline-Erhebung (T0)**

Testparameter	EXT-RT [n = 21]			EXT-RT + ChT [n = 22]			ZNS-RT [n = 150]		
	T2 (n)	T0 (n)	T2 (%)	T2 (n)	T0 (n)	T2 (%)	T2 (n)	T0 (n)	T2 (%)
<b>Verbalgedächtnis</b>									
VLMT 1	18	21	86	11	22	50	111	146	76
VLMT 1-5	18	21	86	11	22	50	108	144	75
VLMT I	18	21	86	11	22	50	108	142	76
VLMT 6	17	20	85	11	22	50	106	141	75
VLMT 7	18	21	86	11	22	50	107	143	75
VLMT W-F	18	21	86	11	22	50	107	143	75
VLMT 5-6	17	20	85	11	22	50	105	141	75
VLMT 5-7	18	21	86	11	22	50	106	143	74
<b>Visuelle Funktion</b>									
MCG C	17	20	85	11	21	52	103	137	75
MCG UR	17	20	85	11	21	52	101	135	75
MCG VR	17	20	85	11	21	52	102	137	75
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>									
Alertness [TA MD, TA SD, PA MD, PA SD]	16	18	89	9	17	53	101	134	75
Geteilte Aufmerksamkeit [GA A]	13	16	81	9	17	53	79	103	77
Selektive Aufmerksamkeit [G/N MD, G/N SD]	7	9	78	10	18	56	74	98	76

*Anmerkung:* Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Abweichungen in den Häufigkeitsangaben gegenüber **Tabelle 4-1** sind durch Nicht-Testung zu Baseline und/oder nach Radiotherapie-Beginn begründet.

In der **ZNS-RT** Gruppe können bei Abschluß der Radiotherapieserie deutlich mehr Patienten untersucht werden als in der **EXT-RT + ChT** Gruppe (Unmittelbare Merkspanne, VLMT 1:  $\chi^2 = 6,51$ ;  $p = 0,011$ ; Lernleistung, VLMT 1-5:  $\chi^2 = 5,88$ ;  $p = 0,015$ ; Interferenz, VLMT I:  $\chi^2 = 6,50$ ;  $p = 0,011$ ; Abrufleistung nach Interferenz, VLMT 6:  $\chi^2 = 5,96$ ;  $p = 0,015$ ; Verzögerte Abrufleistung, VLMT 7:  $\chi^2 = 5,77$ ;  $p = 0,016$ ; Korrigierte Wiedererkennensleistung, VLMT W-F:  $\chi^2 = 5,77$ ;  $p = 0,016$ ; Verlust nach Interferenz, VLMT 5-6:  $\chi^2 = 5,55$ ;  $p = 0,018$ ; Verlust über die Zeit, VLMT 5-7:  $\chi^2 = 5,38$ ;  $p = 0,020$ ; Kopieren, MCG C:  $\chi^2 = 4,71$ ;  $p = 0,030$ ; Unmittelbare Reproduktion, MCG UR:  $\chi^2 = 4,52$ ;  $p = 0,034$ ; Verzö-

gerte Reproduktion, MCG VR:  $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,037$ ; Untertest Alertness: Fisher Exact Test:  $p = 0,079$ ; Untertest Geteilte Aufmerksamkeit: Fisher Exact Test:  $p = 0,071$ ; Untertest Selektive Aufmerksamkeit: Fisher Exact Test:  $p = 0,092$ ). Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten bestehen keine Unterschiede in der Anzahl und im prozentualen Anteil der bei Ende der Radiotherapieserie erneut untersuchten Patienten.

Unterschiede in den medianen beziehungsweise mittleren prätherapeutischen neuropsychologischen Testwerten zwischen Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie lassen sich nicht feststellen (siehe **Tabelle A-6**, **Tabelle A-7** und **Tabelle A-8** im Anhang).

### 3.8.3 Unvollständige Testdatensätze

#### Vor Radiotherapie-Beginn

Ein vollständiger Testdatensatz mit allen 18 neuropsychologischen Testparametern liegt für 101 Patienten vor: 7/21 Patienten (33%) der **EXT-RT** Gruppe, 17/22 Patienten (77%) der **EXT-RT + ChT** Gruppe und 77/150 Patienten (51%) der **ZNS-RT** Gruppe.

**Tabelle A-9** im Anhang zeigt die demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika der Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn für die einzelnen Patientengruppen. In der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigen sich keine Unterschiede in den demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika der Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz. In der **ZNS-RT** Gruppe liegt ein vollständiger Testdatensatz signifikant häufiger für Patienten vor, die jung oder mit einer solitären Chemotherapie vorbehandelt sind, und einen höheren Karnofsky Index oder Intelligenzquotienten beziehungsweise einen unauffälligen HADS Angstwert vor Radiotherapie-Beginn haben, als für Patienten, die älter, nicht oder mit multiplen Chemotherapien vorbehandelt sind, und einen niedrigeren Intelligenzquotienten oder Karnofsky Index beziehungsweise einen auffälligen HADS Angstwert vor Radiotherapie-Beginn haben. Patienten mit Hauptschulabschluss oder ZNS relevanter Komorbidität haben in der Tendenz häufiger unvollständige Testdatensätze als Patienten mit mittlerer Reife oder ohne ZNS relevante Komorbidität (siehe **Tabelle A-9** im Anhang). Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Steroid-Medikation bestehen nicht: Für 22/45 (49%) der Patienten mit Steroid-Medikation und 55/104 (53%) der Patienten ohne Steroid-Medikation liegt ein vollständiger Testdatensatz vor ( $\chi^2 = 0,20$ ;  $p = 0,654$ ).

Während in den Kontrollgruppen (**EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe) keine signifikanten Unterschiede in den medianen beziehungsweise mittleren prätherapeutischen neuropsychologischen Testwerten zwischen Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz vorliegen, zeigen **ZNS-RT** Patienten mit vollständigem Testdatensatz signifikant bessere Leistungen als **ZNS-RT** Patienten mit unvollständigem Testdatensatz in folgenden Testparametern: Lernleistung (VLMT 1-5 T0,  $p = 0,014$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Abruf nach Interferenz (VLMT 6 T0,  $p = 0,002$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Unmittelbare visuelle Reproduktion (MCG UR T0,  $p = 0,003$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Verzögerte visuelle Reproduktion (MCG VR T0,  $p = 0,004$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Selektive Aufmerksamkeit Fehler (G/N FE T0,  $p = 0,049$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). Für die Testparameter Korrigierte Wiedererkennungslleistung (VLMT W-F, T0) und Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7, T0) besteht ein Trend hin zu besseren Leistungen ( $p = 0,072$ ;  $p = 0,090$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse kann **Tabelle A-10**, **Tabelle A-11** und **Tabelle A-12** im Anhang entnommen werden.

### Nach Radiotherapie-Beginn

Ein vollständiger Testdatensatz, bei dem alle neuropsychologischen Testwerte nach Radiotherapie-Beginn (T1) zur Verfügung stehen, liegt für 80 Patienten vor: 6/19 Patienten (32%) der **EXT-RT** Gruppe, 15/19 Patienten (79%) der **EXT-RT + ChT** Gruppe und 59/123 Patienten (48%) der **ZNS-RT** Gruppe.

**Tabelle A-13** im Anhang zeigt die demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika der Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn für die einzelnen Patientengruppen. In der **EXT-RT** Gruppe unterscheiden sich die Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz – bei kleiner Fallzahl – lediglich hinsichtlich des Karnofsky Index. Patienten mit unvollständigem Testdatensatz erreichen einen im Trend höheren Karnofsky Index als Patienten mit vollständigem Testdatensatz. In der **EXT-RT + ChT** Gruppe gehören – bei kleiner Fallzahl – Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren häufiger der Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz an als Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. In der **ZNS-RT** Gruppe unterscheiden sich die Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz in den Parametern Alter, Angst, Depressivität und psychische Gesamtbelastung. Ein vollständiger Testdatensatz liegt signifikant häufiger für jüngere Patienten oder Patienten mit einer unauffälligen psychischen Gesamtbelastung vor als für ältere Patienten beziehungsweise Patienten mit einer auffälligen psychischen

Gesamtbelastung. Patienten mit einem auffälligen HADS Angst- oder HADS Depressionswert haben in der Tendenz häufiger unvollständige Testdatensätze als Patienten mit unauffälligen HADS Angst- oder HADS Depressionswerten (siehe auch **Tabelle A-13** im Anhang). Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Steroid-Medikation bestehen nicht: Für 19/38 (50%) der Patienten mit Steroid-Medikation und 40/85 (47%) der Patienten ohne Steroid-Medikation liegt ein vollständiger Testdatensatz vor ( $\chi^2 = 0,09$ ;  $p = 0,763$ ).

Für die Kontrollgruppen (**EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe) liegen keine signifikanten Unterschiede in den kognitiven Leistungen nach Radiotherapie-Beginn zwischen Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz vor (siehe **Tabelle A-14** und **Tabelle A-15** im Anhang). **ZNS-RT** Patienten mit vollständigem Testdatensatz zu zeigen im Testparameter Kopieren (MCG C, T0) signifikant bessere Leistungen als **ZNS-RT** Patienten mit unvollständigem Testdatensatz zu T1 ( $p = 0,048$  [Bonferroni-Holm korrigiert]; siehe **Tabelle A-16** im Anhang).

### **Abschluß der Radiotherapieserie**

Ein vollständiger Testdatensatz mit allen 18 neuropsychologischen Testparametern bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) steht für 75 Patienten zur Verfügung: 5/18 Patienten (28%) der **EXT-RT** Gruppe, 8/12 Patienten (67%) der **EXT-RT + ChT** Gruppe und 62/113 Patienten (55%) der **ZNS-RT** Gruppe.

**Tabelle A-17** im Anhang zeigt die demografischen, klinischen und psychischen Charakteristika der Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie für die einzelnen Patientengruppen. In der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe unterscheiden sich Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz hinsichtlich des Karnofsky Index: **EXT-RT** Patienten mit unvollständigem Testdatensatz erreichen einen höheren Karnofsky Index als **EXT-RT** Patienten mit vollständigem Testdatensatz, während **EXT-RT + ChT** Patienten mit unvollständigem Testdatensatz einen niedrigeren Karnofsky Index als **EXT-RT + ChT** Patienten mit vollständigem Testdatensatz aufweisen. In der **ZNS-RT** Gruppe gehören Patienten, die einen mittleren Schulabschluss (mittlere Reife) haben, an einem Bronchialkarzinom erkrankt, mit einer solitären Chemotherapie vorbehandelt sind oder bei Abschluß der Radiotherapieserie über Schmerzen berichten, signifikant häufiger der Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz an als Patienten, die einen Hauptschulabschluss haben, an einem gastrointestinalen Tumor, gutartigen Hirn-

tumor beziehungsweise Leukämie erkrankt, nicht beziehungsweise mit multiplen Chemotherapien vorbehandelt oder bei Abschluß der Radiotherapieserie schmerzfrei sind. Ältere Patienten oder Patienten mit mindestens zwei zerebralen Läsionen oder einem Karnofsky Index von unter 80% haben in der Tendenz häufiger unvollständige Testdatensätze als jüngere Patienten oder Patienten ohne zerebralen Befall beziehungsweise einen Karnofsky Index von mindestens 80% (siehe **Tabelle A-17** im Anhang). Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Steroid-Medikation bestehen nicht: Für 15/28 (54%) der Patienten mit Steroid-Medikation und 47/84 (56%) der Patienten ohne Steroid-Medikation liegt ein vollständiger Testdatensatz vor ( $\chi^2 = 0,05$ ;  $p = 0,826$ ).

Während in den Kontrollgruppen (**EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe) bei Abschluß der Radiotherapieserie keine signifikanten Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen Patienten mit voll- und unvollständigem Testdatensatz vorliegen (siehe **Tabelle A-18** und **Tabelle A-19** im Anhang), zeigen **ZNS-RT** Patienten mit vollständigem Testdatensatz in den Testparametern Unmittelbare Reproduktion (MCG UR, T0), Verzögerte Reproduktion (MCG VR, T0) und Phasische Alertness Standardabweichung (PA SD, T0) signifikant bessere Leistungen als **ZNS-RT** Patienten mit unvollständigem Testdatensatz ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,022$ ;  $p = 0,028$  [Bonferroni-Holm korrigiert]; siehe **Tabelle A-20** im Anhang).

#### **Fazit: Repräsentativität des Patientenkollektivs**

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der Analysen zu Studienausschluss, Drop-Out- und unvollständigen Testdatensätzen für eine weitgehende Repräsentativität der untersuchten Patientengruppen.

## 4 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen berichtet. Zunächst erfolgt die Darstellung der deskriptiven Befunde und explorativen Datenanalysen. Im zweiten Teilabschnitt werden die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn referiert. Im dritten Teilabschnitt erfolgt die Ergebnisdarstellung zur kognitiven Leistungsfähigkeit nach Radiotherapie-Beginn. Im letzten Teilabschnitt werden die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie berichtet.

### 4.1 Deskriptive Statistik und explorative Datenanalyse

Zunächst werden die deskriptiven Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit vor, nach Beginn und bei Ende der Radiotherapieserie dargestellt. Im Anschluss erfolgt die Darstellung und explorative Datenanalyse der mittleren individuellen Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter gegenüber der Baseline.

#### 4.1.1 Deskriptive Statistik

**Tabelle 4-1** zeigt die Fallzahl, Mittelwerte und Standardfehler der neuropsychologischen Leistungen für alle Gruppen und Tests zu allen Messzeitpunkten. Die meisten Mittelwerte liegen im durchschnittlichen Bereich. In der **ZNS-RT** Gruppe werden unterdurchschnittliche Mittelwerte für das Verbalgedächtnis nach Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie beobachtet. Darüber hinaus zeigen die **ZNS-RT** Patienten unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness zum Zeitpunkt der Baseline-Testung und bei Abschluß der Radiotherapieserie. Die **EXT-RT** Gruppe weist unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness zu allen drei Messzeitpunkten auf. Bei der **EXT-RT + ChT** Gruppe liegen unterdurchschnittliche Mittelwerte im Verbalgedächtnis nach Radiotherapie-Beginn und unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness bei Abschluß der Radiotherapieserie vor.

Tabelle 4-1: Fallzahl und Mittelwerte (SE) der neuropsychologischen Tests für alle Patientengruppen, dargestellt als z-Werte

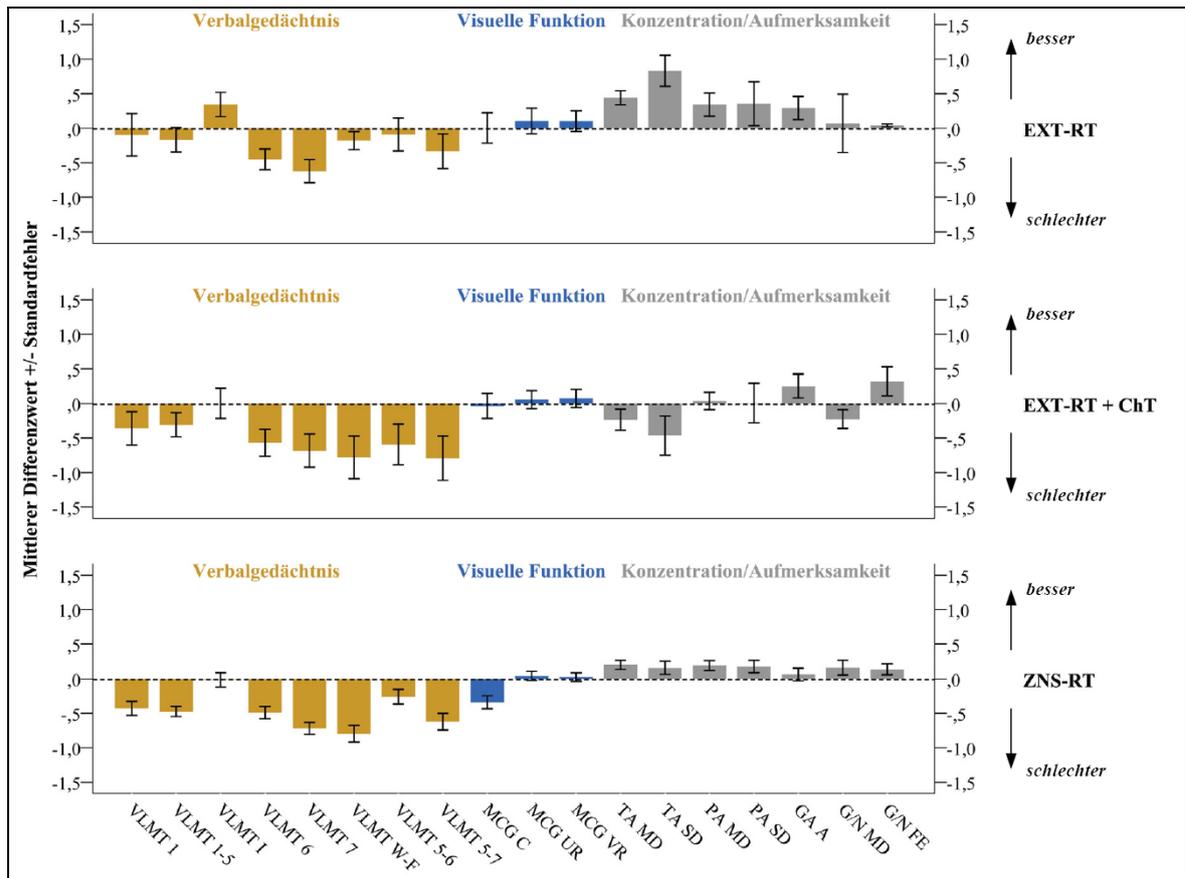
	EXT-RT						EXT-RT + ChT						ZNS-RT					
	Baseline (T0)		RT Beginn (T1)		RT Ende (T2)		Baseline (T0)		RT Beginn (T1)		RT Ende (T2)		Baseline (T0)		RT Beginn (T1)		RT Ende (T2)	
<b>Verbalgedächtnis</b>																		
VLMT 1	21	0,4 (0,2)	19	0,4 (0,3)	18	1,2 (0,3)	22	0,4 (0,3)	19	0,0 (0,2)	11	0,6 (0,5)	146	0,0 (0,1)	117	-0,5 (0,1)	112	0,0 (0,1)
VLMT 1-5	21	0,2 (0,2)	19	0,3 (0,2)	18	0,8 (0,2)	22	-0,1 (0,3)	19	-0,4 (0,3)	11	0,3 (0,4)	144	-0,5 (0,1)	116	-1,0 (0,1)	110	-0,6 (0,1)
VLMT I	21	-0,1 (0,3)	19	0,4 (0,2)	18	0,7 (0,3)	22	0,0 (0,2)	19	0,0 (0,3)	11	0,7 (0,5)	142	-0,4 (0,1)	116	-0,4 (0,1)	110	-0,3 (0,1)
VLMT 6	20	-0,2 (0,3)	19	-0,5 (0,2)	18	0,1 (0,2)	22	-0,3 (0,3)	19	-0,8 (0,3)	11	-0,3 (0,4)	141	-0,9 (0,1)	114	-1,4 (0,1)	109	-1,1 (0,1)
VLMT 7	21	0,1 (0,2)	19	-0,4 (0,2)	18	0,0 (0,2)	22	-0,5 (0,3)	19	-1,2 (0,3)	11	-0,5 (0,4)	143	-0,8 (0,1)	115	-1,6 (0,1)	109	-1,2 (0,1)
VLMT W-F	21	0,0 (0,3)	19	0,1 (0,2)	18	0,1 (0,2)	22	-0,2 (0,2)	19	-1,0 (0,3)	11	-0,7 (0,5)	143	-0,8 (0,1)	115	-1,5 (0,1)	109	-1,8 (0,2)
VLMT 5-6	20	-0,6 (0,2)	19	-0,7 (0,2)	18	-0,5 (0,2)	22	-0,1 (0,2)	19	-0,6 (0,3)	11	-0,4 (0,3)	141	-0,6 (0,1)	113	-0,9 (0,1)	108	-0,6 (0,1)
VLMT 5-7	21	-0,2 (0,2)	19	-0,5 (0,2)	18	-0,6 (0,2)	22	-0,4 (0,2)	19	-1,2 (0,3)	11	-0,6 (0,3)	143	-0,5 (0,1)	114	-1,2 (0,1)	108	-0,8 (0,1)
<b>Visuelle Funktion</b>																		
MCG C	20	-0,7 (0,3)	18	-0,6 (0,2)	17	-0,4 (0,2)	21	-0,5 (0,2)	18	-0,5 (0,2)	11	-0,7 (0,3)	137	-0,5 (0,1)	111	-0,7 (0,1)	104	-0,9 (0,1)
MCG UR	20	0,6 (0,2)	18	0,7 (0,2)	17	0,9 (0,2)	21	0,7 (0,2)	17	0,7 (0,2)	11	0,6 (0,3)	135	0,2 (0,1)	108	0,3 (0,1)	102	0,2 (0,1)
MCG VR	20	0,6 (0,2)	18	0,7 (0,2)	17	0,8 (0,2)	21	0,7 (0,2)	18	0,7 (0,2)	11	0,7 (0,2)	137	0,3 (0,1)	109	0,4 (0,1)	103	0,2 (0,1)
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>																		
TA MD	18	-1,4 (0,2)	16	-1,0 (0,2)	16	-1,2 (0,2)	17	-0,6 (0,2)	15	-0,8 (0,2)	10	-1,0 (0,2)	134	-1,0 (0,1)	108	-0,8 (0,1)	101	-1,0 (0,1)
TA SD	18	-1,1 (0,3)	16	-0,3 (0,2)	16	-0,7 (0,2)	17	0,0 (0,3)	15	-0,6 (0,2)	10	-0,4 (0,3)	134	-0,7 (0,1)	108	-0,5 (0,1)	101	-0,8 (0,1)
PA MD	18	-1,4 (0,2)	16	-1,0 (0,1)	16	-1,3 (0,2)	17	-0,8 (0,2)	15	-0,8 (0,2)	10	-0,9 (0,2)	134	-1,0 (0,1)	108	-0,8 (0,1)	101	-1,0 (0,1)
PA SD	18	-0,7 (0,3)	16	-0,4 (0,3)	16	-0,4 (0,3)	17	0,2 (0,2)	15	0,2 (0,2)	10	0,1 (0,2)	134	-0,5 (0,1)	108	-0,3 (0,1)	101	-0,4 (0,1)
GA A	16	-0,6 (0,3)	15	-0,4 (0,2)	13	-0,7 (0,3)	17	-0,3 (0,3)	15	-0,3 (0,3)	10	-0,1 (0,2)	103	-0,9 (0,1)	84	-0,9 (0,1)	82	-0,8 (0,1)
G/N MD	9	0,1 (0,4)	7	0,5 (0,5)	7	0,3 (0,4)	18	-0,6 (0,2)	15	-0,9 (0,3)	10	-0,5 (0,2)	98	-0,4 (0,1)	78	-0,3 (0,1)	75	-0,6 (0,1)
G/N FE	9	-0,5 (0,2)	7	-0,2 (0,0)	7	-0,5 (0,3)	18	-0,5 (0,2)	15	-0,3 (0,1)	10	-0,4 (0,1)	98	-0,8 (0,1)	78	-0,6 (0,1)	75	-0,6 (0,1)

Anmerkung: Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung.

Der Untertest Selektive Aufmerksamkeit konnte bereits vor Radiotherapie-Beginn signifikant häufiger in der **ZNS-RT** Gruppe als in der **EXT-RT** Gruppe (T0: 65% [ $n = 98/150$ ] versus 43% [ $n = 9/21$ ];  $\chi^2 = 3,97$ ;  $p = 0,046$ ) durchgeführt werden.

### 4.1.2 Explorative Datenanalyse

**Abbildung 4-1** fasst die mittleren individuellen Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter **nach Radiotherapie-Beginn** [Differenzwerte zwischen der individuellen Testleistung nach Radiotherapie-Beginn *versus* Baseline-Messung] zusammen.



**Abbildung 4-1:** Mittlere individuelle Differenz-Scores [z-Wert Differenz zur Baseline-Testung (T0)] für die neuropsychologischen Testparameter nach Radiotherapie-Beginn (T1) in der EXT-RT, EXT-RT + ChT und ZNS-RT Gruppe

Die **EXT-RT** Gruppe zeigt ein gemischtes Profil aus überwiegend verschlechterten beziehungsweise stabilen verbalen Gedächtnisleistungen. Die **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Gruppe zeigen überwiegend verschlechterte Leistungen im Bereich Verbalgedächtnis. Die visuelle Funktionsfähigkeit bleibt mit Ausnahme einer verschlechterten visuell-räumlichen Konstruktionsfähigkeit in der **ZNS-RT** Gruppe stabil. Die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen der **EXT-RT** und **ZNS-RT** Gruppe verbessern sich oder bleiben stabil. Die **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigt ein gemischtes Profil aus verbesserten, verschlechterten und stabilen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen.

**Tabelle 4-2** können die Ergebnisse der Einstichproben t-Tests für die Vergleiche der mittleren individuellen Differenz-Scores gegen null (= keine Veränderung der mittleren individuellen Differenz-Scores nach Radiotherapie-Beginn gegenüber der Baseline) entnommen werden.

**Tabelle 4-2: Ergebnisse der Einstichproben t-Tests zur Testung der mittleren individuellen Differenz-Scores nach Radiotherapie-Beginn (T1) gegen null [keine Veränderung nach Radiotherapie-Beginn gegenüber der Baseline (T0)]**

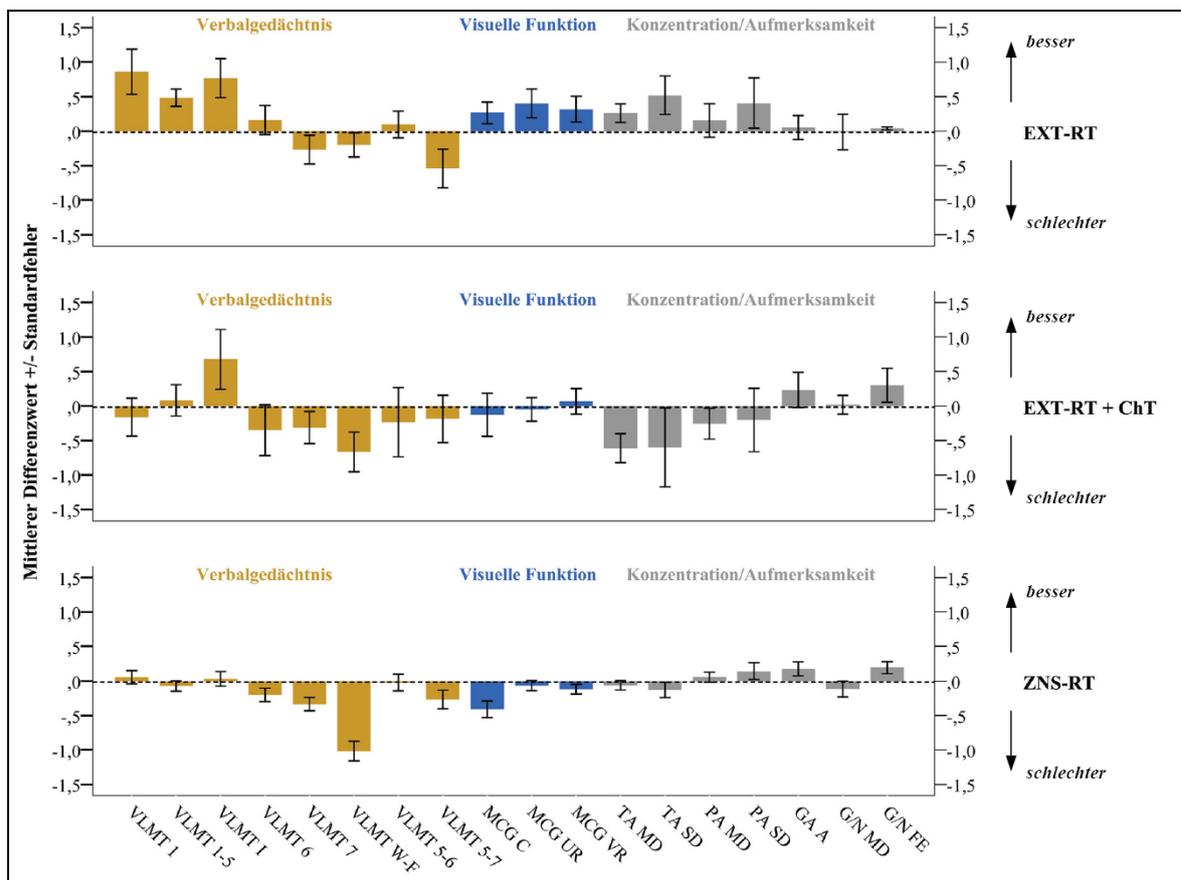
	EXT-RT			EXT-RT + ChT			ZNS-RT		
	MIDS		t	MIDS		t	MIDS		T
<b>Verbalgedächtnis</b>									
ΔVLMT 1	-0,10	↔	-0,31 <sup>a</sup>	-0,36	↓	-1,50	-0,43	↓	-4,26***
ΔVLMT 1-5	-0,17	↓	-0,96	-0,31	↓	-1,76	-0,48	↓	-6,45***
ΔVLMT I	0,35	↑	1,96	0,00	↔	0,02	-0,02	↔	-0,17
ΔVLMT 6	-0,45	↓	-3,02	-0,57	↓	-2,93	-0,49	↓	-5,61***
ΔVLMT 7	-0,62	↓	-3,72*	-0,68	↓	-2,83	-0,72	↓	-8,39***
ΔVLMT W-F	-0,18	↓	-1,36	-0,78	↓	-2,53	-0,80	↓	-6,67***
ΔVLMT 5-6	-0,09	↔	-0,38	-0,59	↓	-2,01	-0,26	↓	-2,51*
ΔVLMT 5-7	-0,33	↓	-1,32	-0,79	↓	-2,47	-0,62	↓	-5,10***
<b>Visuelle Funktion</b>									
ΔMCG C	0,00	↔	0,02	-0,04	↔	-0,20	-0,34	↓	-3,59**
ΔMCG UR	0,11	↔	0,57	0,06	↔	0,42	0,04	↔	0,64
ΔMCG VR	0,10	↔	0,69	0,07	↔	0,55	0,02	↔	0,39
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>									
ΔTA MD	0,44	↑	4,28**	-0,24	↓	-1,54	0,20	↑	3,15*
ΔTA SD	0,83	↑	3,74*	-0,46	↓	-1,63	0,16	↑	1,70
ΔPA MD	0,34	↑	2,05	0,04	↔	0,28	0,19	↑	2,67
ΔPA SD	0,36	↑	1,12	0,01	↔	0,02	0,18	↑	1,95
ΔGA A	0,29	↑	1,74 <sup>a</sup>	0,25	↑	1,46 <sup>a</sup>	0,06	↔	0,67
ΔG/N MD	0,07	↔	0,17	-0,23	↓	-1,66	0,16	↑	1,51
ΔG/N FE	0,04	↔	2,12 <sup>a</sup>	0,32	↑	1,54 <sup>a</sup>	0,14	↑	1,76

Anmerkung: Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. MIDS: mittlerer individueller Differenz-Score; t: Prüfgröße; ↑: Verbesserung der Testleistung; ↓: Verschlechterung der Testleistung; ↔: konstante Testleistung; <sup>a</sup>: fehlende Normalverteilung. \*, \*\*, \*\*\*: Bonferroni-Holm korrigierte Signifikanz auf dem 5%-, 1%- und 0,1%-Niveau.

In der **ZNS-RT** Gruppe unterscheiden sich die Differenzwerte für sieben der acht untersuchten verbalen Gedächtnisparameter signifikant von null im Sinne einer Verschlechterung der Leistungen nach Radiotherapie-Beginn. Betroffen sind die Differenzwerte in der Unmittelbaren Merkspanne (ΔVLMT 1), Lernleistung (ΔVLMT 1-5), Abrufleistung nach Interferenz (ΔVLMT 6), Verzögerten Abrufleistung (ΔVLMT 7), Korrigierten Wiedererkennungslleistung (ΔVLMT W-F), im Verlust nach Interferenz (ΔVLMT 5-6) und im Verlust über die Zeit (ΔVLMT 5-7). Der Differenzwert Kopieren (ΔMCG C) unterscheidet sich ebenfalls signifikant von null im Sinne einer Verschlechterung der Leistungen. Für den Differenzwert Tonische Alertness Median (ΔTA MD) liegt eine signifikante Abweichung von null im Sinne einer Leistungsverbesserung vor. Der Differenzwert Phasische Alertness Median (ΔPA MD) zeigt einen Trend zur Abweichung von null im Sinne einer Leistungsverbesserung ( $p = 0,054$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). In der **EXT-RT** Gruppe unterscheidet sich der Differenzwert Verzögerte Abrufleistung (ΔVLMT 7) signifikant von null im Sinne einer Leistungsverschlechterung nach Radiotherapie-Beginn. Für den Differenzwert Abrufleistung nach Interferenz (ΔVLMT 6) besteht ein Trend zur Abweichung von null im Sinne einer Leistungsverschlechterung ( $p = 0,056$  [Bonferroni-Holm korrigiert]).

Die Differenzwerte Tonische Alertness Median ( $\Delta$ TA MD) und Tonische Alertness Standardabweichung ( $\Delta$ TA SD) unterscheiden sich signifikant von null im Sinne einer Leistungsverbesserung. In der **EXT-RT + ChT** Gruppe liegen keine statistisch signifikanten Abweichungen von null vor. Die Differenzwerte Abrufleistung nach Interferenz ( $\Delta$ VLMT 6) und Verzögerte Abrufleistung ( $\Delta$ VLMT 7) zeigen einen Trend zur Abweichung von null im Sinne einer Leistungsverschlechterung nach Radiotherapie-Beginn ( $p = 0,072$ ;  $p = 0,077$  [Bonferroni-Holm korrigiert]).

Die **Abbildung 4-2** zeigt die prä- zu posttherapeutischen Veränderungen der Testparameter **bei Abschluß der Radiotherapieserie** [Differenzwerte zwischen der individuellen Testleistung bei Radiotherapie-Ende *versus* Baseline-Messung].



**Abbildung 4-2: Mittlere individuelle Differenz-Scores [z-Wert Differenz zur Baseline-Testung (T0)] für die neuropsychologischen Testparameter bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in der EXT-RT, EXT-RT + ChT und ZNS-RT Gruppe**

Im Bereich Verbalgedächtnis zeigen die **EXT-RT** Gruppe ein gemischtes Profil aus verbesserten, stabilen und verschlechterten Leistungen, die **EXT-RT + ChT** Gruppe überwiegend stabile, verbesserte und verschlechterte Leistungen und die **ZNS-RT** Gruppe stabile und verschlechterte Leistungen. Die visuelle Funktionsfähigkeit erscheint in der **EXT-RT** Gruppe verbessert, in der **EXT-RT + ChT** Gruppe stabil und in der **ZNS-RT** Gruppe stabil beziehungsweise verschlechtert. Die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen erscheinen in der **EXT-RT** und **ZNS-RT** Gruppe verbessert beziehungsweise stabil. Die **EXT-RT + ChT** Patienten zeigen ein gemischtes Profil aus verschlechterten, stabilen und verbesserten Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen.

Die Ergebnisse der Einstichproben t-Tests zum Vergleich der mittleren individuellen Differenz-Scores gegen null (keine Veränderung bei Radiotherapie-Ende gegenüber der Baseline) sind in **Tabelle 4-3** dargestellt.

**Tabelle 4-3: Ergebnisse der Einstichproben t-Tests zur Testung der mittleren individuellen Differenz-Scores bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) gegen null [keine Veränderung bei Abschluß der Radiotherapieserie gegenüber der Baseline (T0)]**

	EXT-RT		EXT-RT + ChT			ZNS-RT			
	MIDS	t	MIDS	t		MIDS	t		
<b>Verbalgedächtnis</b>									
ΔVLMT 1	0,86	↑	2,67	-0,16	↓	-0,58	0,06	↔	0,58
ΔVLMT 1-5	0,49	↑	3,82**	0,08	↔	0,37	-0,07	↔	-0,96
ΔVLMT I	0,77	↑	2,73	0,68	↑	1,57	0,03	↔	0,30
ΔVLMT 6	0,16	↑	0,77 <sup>a</sup>	-0,35	↓	-0,95	-0,20	↓	-2,04
ΔVLMT 7	-0,27	↓	-1,29	-0,31	↓	-1,34	-0,33	↓	-3,40**
ΔVLMT W-F	-0,20	↓	-1,14	-0,67	↓	-2,32	-1,02	↓	-7,14***
ΔVLMT 5-6	0,10	↔	0,51	-0,23	↓	-0,46	-0,02	↔	-0,19
ΔVLMT 5-7	-0,54	↓	-1,92	-0,18	↓	-0,54	-0,27	↓	-1,98
<b>Visuelle Funktion</b>									
ΔMCG C	0,27	↑	1,68	-0,13	↓	-0,40	-0,41	↓	-3,46*
ΔMCG UR	0,40	↑	1,93	-0,05	↔	-0,27	-0,07		-0,89
ΔMCG VR	0,32	↑	1,70	0,07	↔	0,37	-0,12	↓	-1,68
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>									
ΔTA MD	0,26	↑	1,94 <sup>a</sup>	-0,61	↓	-2,90	-0,06	↔	-0,87
ΔTA SD	0,52	↑	1,88	-0,60	↓	-1,04	-0,13	↓	-1,15
ΔPA MD	0,16	↑	0,64	-0,26	↓	-1,14	0,06	↔	0,78
ΔPA SD	0,41	↑	1,12	-0,20	↓	-0,43	0,14	↑	1,19
ΔGA A	0,05	↔	0,31	0,23	↑	0,92	0,17	↑	1,74
ΔG/N MD	-0,01	↔	-0,06	0,02	↔	0,15	-0,11	↓	-1,00
ΔG/N FE	0,04	↔	2,12 <sup>a</sup>	0,30	↑	1,22	0,19	↑	2,22

*Anmerkung:* Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. MIDS: mittlerer individueller Differenz-Score; t: Prüfgröße; ↑: Verbesserung der Testleistung; ↓: Verschlechterung der Testleistung; ↔: konstante Testleistung; <sup>a</sup>: fehlende Normalverteilung. \*, \*\*, \*\*\*: Bonferroni-Holm korrigierte Signifikanz auf dem 5%-, 1%- und 0,1%-Niveau.

In der **ZNS-RT** Gruppe unterscheiden sich die Differenzwerte Verzögerte Abrufleistung (ΔVLMT 7), Korrigierte Wiedererkennensleistung (ΔVLMT W-F) und Kopieren (Δ MCG C) signifikant von null im Sinne einer Verschlechterung der Leistungen bei Abschluß der Radiotherapieserie. In der **EXT-RT** Gruppe weicht der Differenzwert Lernleistung (ΔVLMT 1-5) signifikant von null im Sinne einer Verbesserung der Leistung ab. Die Differenzwerte Interferenz (ΔVLMT I) und Unmittelbare Merkspanne (ΔVLMT 1) zeigen einen Trend zur Abweichung von null im Sinne einer Verbesserung der Leistungen bei Abschluß der Radiotherapieserie ( $p = 0,098$ ;  $p = 0,096$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). Für die **EXT-RT + ChT** Gruppe liegen keine signifikanten Abweichungen von null vor.

**Fazit: Deskriptive Statistik und explorative Datenanalyse**

In der **deskriptiven Statistik** zeigen sich bereits vor Radiotherapie-Beginn unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness für die **ZNS-RT** und **EXT-RT** Gruppe. Nach Radiotherapie-Beginn werden unterdurchschnittliche Mittelwerte für das Verbalgedächtnis in der **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe beobachtet. Die **EXT-RT** Gruppe zeigt unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness. Bei Abschluß der Radiotherapieserie liegen unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Verbalgedächtnis und Alertness für die **ZNS-RT** Gruppe und unterdurchschnittliche Mittelwerte im Bereich Alertness für die **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe vor.

In der **explorativen Datenanalyse** weisen die mittleren individuellen Differenzwerte nach Radiotherapie-Beginn auf schlechtere Leistungen im Bereich Verbalgedächtnis in allen drei Patientengruppen hin: Signifikante oder im Trend signifikante Verschlechterungen liegen in 2/8 Gedächtnisparametern nach **EXT-RT**, 2/8 Testparametern nach **EXT-RT + ChT** und 7/8 Gedächtnisparametern nach **ZNS-RT** vor. Zusätzlich ist in der **ZNS-RT** Gruppe ein Trend zur Leistungsverschlechterung im Bereich visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit zu beobachten. Im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zeigen die **ZNS-RT** und **EXT-RT** Gruppe in 2/7 Testparametern signifikante oder im Trend signifikante Leistungsverbesserungen, während es in der **EXT-RT + ChT** Gruppe keine Hinweise auf Leistungsveränderungen gibt. Die mittleren individuellen Differenzwerte bei Abschluß der Radiotherapieserie weisen auf schlechtere Leistungen in den Bereichen visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit und Verbalgedächtnis (signifikante beziehungsweise im Trend signifikante Leistungsverschlechterungen in 4/8 Testparametern) in der **ZNS-RT** Gruppe hin. In der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe sind signifikante oder im Trend signifikante Leistungsverbesserungen im Bereich Verbalgedächtnis in 3/8 Testparametern (**ZNS-RT**) beziehungsweise 1/8 Testparametern (**EXT-RT + ChT**) zu beobachten. Im Bereich Konzentration/ Aufmerksamkeit wird in jeweils 1/7 Testparametern eine im Trend signifikante Leistungsverbesserung für die **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe beobachtet, während für die **EXT-RT** Gruppe keine Hinweise auf Leistungsveränderungen vorliegen.

## 4.2 Prätherapeutische Ergebnisse

Im ersten Teilabschnitt des Kapitels werden die Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Patienten berichtet. Im zweiten Teilabschnitt wird auf Unterschiede in den Angaben der Patienten zum Allgemeinbefinden eingegangen. Der dritte Teilabschnitt fasst die Ergebnisse vor Radiotherapie-Beginn zusammen.

### 4.2.1 Kognitive Leistungen

Nachfolgend werden die Mittelwertunterschiede in den kognitiven Leistungen und das Ausmaß kognitiver Funktionseinschränkungen der **ZNS-RT**, **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten vor Radiotherapie-Beginn referiert.

#### Mittelwertunterschiede

Die t-Tests für unabhängige Stichproben ergeben signifikante Mittelwertunterschiede zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten für die Testparameter Lernleistung (VLMT 1-5 T0,  $T = 2,80$ ;  $p = 0,036$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0,  $T = 2,85$ ;  $p = 0,035$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0,  $T = 3,42$ ;  $p = 0,008$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten (siehe **Tabelle 4-1**). Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten bestehen tendenzielle Mittelwertunterschiede für die Testparameter Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0,  $T = 2,63$ ;  $p = 0,072$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Verlust nach Interferenz (VLMT 5-6 T0,  $T = 2,54$ ;  $p = 0,084$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Phasische Alertness Standardabweichung (PA SD T0,  $T = 2,48$ ;  $p = 0,084$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen (GA A T0,  $T = 2,52$ ;  $p = 0,091$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten (siehe **Tabelle 4-1**).

#### Klinisch relevante Beeinträchtigungen

##### *Kategoriale Einschätzung*

Die kategoriale Einschätzung der prätherapeutischen kognitiven Leistungen zeigt **Tabelle 4-4**. Nach Bonferroni-Holm Korrektur können für die kategoriale Einschätzung der kogni-

tiven Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen ZNS-RT und EXT-RT beziehungsweise EXT-RT + ChT Patienten festgestellt werden.

**Tabelle 4-4: Kategoriale Einschätzung der kognitiven Leistungen vor Radiotherapie-Beginn (T0)**

	EXT-RT [n (%)]	EXT-RT + ChT [n (%)]	ZNS-RT [n (%)]
<b>Verbalgedächtnis</b>			
<b>Unmittelbare Merkspanne</b>			
weit unterdurchschnittlich	–	–	1 (1)
unterdurchschnittlich	1 (5)	3 (14)	16 (11)
überdurchschnittlich	3 (14)	5 (23)	16 (11)
weit überdurchschnittlich	2 (10)	2 (9)	5 (3)
<b>Lernleistung</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	2 (9)	10 (7)
unterdurchschnittlich	1 (5)	1 (5)	34 (24)
überdurchschnittlich	6 (29)	4 (18)	12 (8)
weit überdurchschnittlich	–	1 (5)	2 (1)
<b>Interferenz</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	1 (5)	9 (6)
unterdurchschnittlich	3 (14)	2 (9)	22 (16)
überdurchschnittlich	2 (10)	2 (9)	6 (4)
weit überdurchschnittlich	2 (10)	1 (5)	5 (4)
<b>Abrufleistung nach Interferenz</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	1 (5)	29 (21)
unterdurchschnittlich	3 (15)	6 (27)	38 (27)
überdurchschnittlich	4 (20)	4 (18)	7 (5)
[prätherapeutischer Deckeneffekt]	2 (10)	3 (14)	2 (1)
<b>Verzögerte Abrufleistung</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	2 (9)	20 (14)
unterdurchschnittlich	2 (10)	5 (23)	41 (29)
überdurchschnittlich	5 (24)	3 (14)	13 (9)
[prätherapeutischer Deckeneffekt]	1 (5)	1 (5)	5 (3)
<b>Korrigierte Wiedererkennensleistung</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	2 (9)	21 (15)
unterdurchschnittlich	3 (14)	3 (14)	23 (16)
[prätherapeutischer Deckeneffekt]	7 (33)	4 (18)	17 (12)
<b>Verlust nach Interferenz</b>			
weit unterdurchschnittlich	2 (10)	1 (5)	15 (11)
unterdurchschnittlich	2 (10)	3 (14)	28 (20)
überdurchschnittlich	–	2 (10)	2 (1)
<b>Verlust über die Zeit</b>			
weit unterdurchschnittlich	2 (10)	1 (5)	8 (6)
unterdurchschnittlich	1 (5)	4 (18)	33 (23)
überdurchschnittlich	2 (10)	–	7 (5)
weit überdurchschnittlich	–	–	1 (1)
<b>Visuelle Funktion</b>			
<b>Kopieren</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (5)	2 (10)	16 (12)
unterdurchschnittlich	8 (40)	4 (19)	23 (17)
überdurchschnittlich	1 (5)	1 (5)	15 (11)
<b>Nonverbales Gedächtnis</b>			
<b>Unmittelbare Reproduktion</b>			
unterdurchschnittlich	1 (5)	–	10 (7)
überdurchschnittlich	3 (15)	2 (10)	15 (11)
weit überdurchschnittlich	4 (20)	4 (19)	12 (9)

Fortsetzung Tabelle 4-4:

	EXT-RT [n (%)]	EXT-RT + ChT [n (%)]	ZNS-RT [n (%)]
<b>Verzögerte Reproduktion</b>			
weit unterdurchschnittlich	–	–	1 (1)
unterdurchschnittlich	–	–	7 (5)
überdurchschnittlich	6 (30)	6 (29)	29 (21)
weit überdurchschnittlich	1 (5)	1 (5)	5 (4)
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>			
<b>Tonische Alertness MD</b>			
weit unterdurchschnittlich	5 (28)	1 (6)	31 (23)
unterdurchschnittlich	8 (44)	6 (35)	46 (34)
überdurchschnittlich	–	1 (6)	9 (7)
<b>Tonische Alertness SD</b>			
weit unterdurchschnittlich	6 (33)	–	23 (17)
unterdurchschnittlich	4 (22)	3 (18)	41 (31)
überdurchschnittlich	1 (6)	2 (12)	8 (6)
weit überdurchschnittlich	–	1 (6)	5 (4)
<b>Phasische Alertness MD</b>			
weit unterdurchschnittlich	5 (28)	1 (6)	27 (20)
unterdurchschnittlich	8 (44)	7 (41)	46 (34)
überdurchschnittlich	–	–	6 (5)
weit überdurchschnittlich	–	–	2 (2)
<b>Phasische Alertness SD</b>			
weit unterdurchschnittlich	3 (17)	–	7 (5)
unterdurchschnittlich	6 (33)	1 (6)	42 (31)
überdurchschnittlich	1 (6)	1 (6)	9 (7)
weit überdurchschnittlich	–	1 (6)	5 (4)
<b>Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (6)	2 (12)	14 (14)
unterdurchschnittlich	4 (25)	3 (18)	36 (35)
überdurchschnittlich	–	1 (6)	1 (1)
<b>Selektive Aufmerksamkeit Median</b>			
weit unterdurchschnittlich	–	–	15 (15)
unterdurchschnittlich	2 (22)	7 (39)	14 (14)
überdurchschnittlich	2 (22)	1 (6)	9 (9)
weit überdurchschnittlich	–	–	6 (6)
<b>Selektive Aufmerksamkeit Fehler</b>			
weit unterdurchschnittlich	1 (11)	2 (11)	16 (16)
unterdurchschnittlich	–	2 (11)	19 (19)

Anmerkung: weit unterdurchschnittlich = z-Wert unter -1,9; unterdurchschnittlich = z-Wert zwischen -1,9 und -1,0; überdurchschnittlich = z-Wert zwischen 1,0 und 1,9; weit überdurchschnittlich = z-Wert über 1,9. Patienten mit durchschnittlichen Testwerten werden nicht aufgeführt.

Besonders viele **unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen** treten im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit auf. In der **ZNS-RT** Gruppe dominieren unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen in den Testparametern Tonische Alertness Median (TA MD T0: 57%), Tonische Alertness Standardabweichung (TA SD T0: 48%), Phasische Alertness Median (PA MD T0: 54%), Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen (GA A T0: 49%), Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0: 48%) und Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0: 43%). In der **EXT-RT** Gruppe werden auffällig viele unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen in den Testparametern Tonische Alertness Median (TA MD T0: 72%), Tonische Alertness Standardabweichung (TA SD T0: 55%), Phasische Alertness

Median (PA MD T0: 72%), Phasische Alertness Standardabweichung (PA SD: T0 50%) und Kopieren (MCG C T0: 45%) beobachtet. Bei den Patienten der **EXT-RT + ChT** Gruppe werden unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen am häufigsten in den Testparametern Tonische Alertness Median (TA MD T0: 41%) und Phasische Alertness Median (PA MD T0: 47%) festgestellt (siehe **Tabelle 4-4**).

**Über- oder weit überdurchschnittliche Leistungen** treten in allen drei Patientengruppen deutlich seltener auf. Der Anteil der Patienten mit über- oder weit überdurchschnittlicher kognitiver Leistung liegt in der **ZNS-RT** Gruppe zwischen 1% und 25%, in der **EXT-RT** Gruppe zwischen 0% und 35% und in der **EXT-RT + ChT** Gruppe zwischen 0% und 34%. Am häufigsten treten über- oder weit überdurchschnittliche Leistungen in den non-verbale Gedächtnisparametern Verzögerte Reproduktion (MCG VR T0, **EXT-RT**: 35%, **EXT-RT + ChT**: 34%, **ZNS-RT**: 25%) und Unmittelbare Reproduktion (MCG UR T0, **EXT-RT**: 35%, **EXT-RT + ChT**: 29%, **ZNS-RT**: 20%) und in den verbalen Gedächtnisparametern Unmittelbare Merkspanne (VLMT 1 T0, **EXT-RT + ChT**: 32%, **EXT-RT**: 24%) und Lernleistung (VLMT 1-5 T0, **EXT-RT**: 29%, **EXT-RT + ChT**: 23%) auf. Für die Testparameter Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0), Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0) und Korrigierte Wiedererkennensleistung (VLMT W-F T0) liegen Deckeneffekte vor (siehe **Tabelle 4-4**).

#### *Cut-off-Einschätzung*

**Tabelle 4-5** zeigt das Ausmaß klinisch relevanter Beeinträchtigungen in den einzelnen Testparametern und Testbereichen vor Radiotherapie-Beginn. In allen drei Patientengruppen liegen auffällig hohe Prävalenzraten kognitiver Einschränkungen vor. Bezogen auf die einzelnen Testparameter zeigen **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten in jeweils 44% (8/18) der untersuchten Parameter deutlich erhöhte Prävalenzraten. In der **ZNS-RT** Gruppe treten in mehr als 80% (15/18) der Testparameter deutlich erhöhte Prävalenzraten auf. Die höchsten Prävalenzraten finden sich in den Testparametern Tonische und Phasische Alertness (TA/PA MD/SD T0: klinisch relevante Defizite bei 39% bis 56% der **EXT-RT** und 23% bis 37% der **ZNS-RT** Patienten), Kopieren (MCG C T0: klinisch relevante Defizite bei 30% der **EXT-RT** Patienten), Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen (GA A T0: klinisch relevante Defizite bei 31% der **ZNS-RT** Patienten) und Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0: klinisch relevante Defizite bei 34% der **ZNS-RT** und 27% der **EXT-RT + ChT** Patienten). Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten liegen im Trend Un-

terschiede für die Variablen Tonische Alertness Median (TA MD;  $\chi^2 = 6,41$ ;  $p = 0,077$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Phasische Alertness Median (PA MD;  $\chi^2 = 6,41$ ;  $p = 0,077$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten vor.

**Tabelle 4-5: Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen in den untersuchten Testparametern und Testbereichen vor Radiotherapie-Beginn (T0)**

	EXT-RT [n/n Gesamt (%)]	EXT-RT + ChT [n/n Gesamt (%)]	ZNS-RT [n/n Gesamt (%)]
<b>Verbalgedächtnis</b>			
VLMT 1	1/21 (5)	3/22 (14)*	14/146 (10)
VLMT 1-5	1/21 (5)	3/22 (14)*	31/144 (22)*
VLMT I	3/21 (14)*	2/22 (9)	25/142 (18)*
VLMT 6	2/20 (10)	5/22 (23)*	39/141 (18)*
VLMT 7	2/21 (10)	6/22 (27)*	49/143 (34)*
VLMT W-F	4/21 (19)*	3/22 (14)*	33/143 (23)*
VLMT 5-6	2/20 (10)	3/22 (14)*	23/141 (16)*
VLMT 5-7	2/21 (10)	2/22 (9)	22/143 (15)*
<b>Defizit in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>	<b>4/20 (20)</b>	<b>5/22 (23)</b>	<b>55/141 (39)</b>
<b>Visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit</b>			
MCG C	6/20 (30)*	2/21 (10)	25/137 (18)*
<b>Nonverbales Gedächtnis</b>			
MCG UR	0/20 (0)	0/21 (0)	2/135 (2)
MCG VR	0/20 (0)	0/21 (0)	2/137 (2)
<b>Defizit in <math>\geq 1</math> Testparameter</b>	<b>0/20 (0)</b>	<b>0/21 (0)</b>	<b>4/136 (3)</b>
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>			
TA MD	10/18 (56)*	1/17 (6)	49/134 (37)*
TA SD	9/18 (50)*	1/17 (6)	41/134 (31)*
PA MD	9/18 (50)*	1/17 (6)	49/134 (37)*
PA SD	7/18 (39)*	0/17 (0)	31/134 (23)*
GA A	3/16 (19)*	3/17 (18)*	32/103 (31)*
G/N MD	1/9 (11)	4/18 (22)*	22/98 (22)*
G/N FE	1/9 (11)	2/18 (11)	27/98 (28)*
<b>Defizit in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>	<b>11/15 (73)</b>	<b>2/17 (12)</b>	<b>66/111 (60)</b>

*Anmerkung:* Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Klinisch relevante Beeinträchtigung: definiert als  $z$ -Wert  $\leq -1,5$ . \*: Auffällig erhöhte Prävalenz (Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf zirka 7% geschätzt).

Beeinträchtigungen in den jeweiligen Testbereichen (definiert als: Verbalgedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei verbalen Gedächtnisparametern; visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit = klinisch relevante Dysfunktion im Testparameter Kopieren; nonverbales Gedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei nonverbalen Gedächtnisparametern; Konzentration/Aufmerksamkeit = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Konzentrations-/Aufmerksamkeitsparametern) werden bei 3% bis 60% der **ZNS-RT** versus 0% bis 73% der **EXT-RT** und 0% bis 23% der **EXT-RT + ChT** Patienten beobachtet (siehe **Tabelle 4-5**). Für den Testbereich Konzentration/Aufmerksamkeit liegt ein signifikanter Unterschied zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT +**

**ChT** Patienten ( $\chi^2 = 13,47$ ;  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,003$ ) zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten vor.

Der Anteil der Patienten mit einer globalen kognitiven Beeinträchtigung, definiert als klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Testbereichen (Verbalgedächtnis - visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit - nonverbales Gedächtnis - Konzentration/Aufmerksamkeit), liegt bei 26% (5/19 Patienten) in der **EXT-RT** Gruppe, 11% (2/19 Patienten) in der **EXT-RT + ChT** Gruppe und 31% (38/121 Patienten) in der **ZNS-RT** Gruppe<sup>2</sup>. Der Unterschied zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten ist im Trend signifikant ( $\chi^2 = 3,51$ ;  $p = 0,061$ ).

#### **Fazit: Kognitive Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn**

Die **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Gruppen unterscheiden sich bereits vor Radiotherapie-Beginn zu Ungunsten der **ZNS-RT** Gruppe: Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Gruppe ergeben sich im Bereich Verbalgedächtnis für 3/8 Testparametern signifikante Mittelwertunterschiede. Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe bestehen tendenzielle Mittelwertunterschiede im Bereich Verbalgedächtnis für 2/8 Testparametern und im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit für 2/7 Testparametern.

Für bis zu 57% der **ZNS-RT** Patienten werden unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen in einzelnen kognitiven Testparameter verzeichnet, über- oder weit überdurchschnittliche Leistungen zeigen bis zu 25% der **ZNS-RT** Patienten. Eine globale kognitive Beeinträchtigung zeigen 28% (**EXT-RT**: 26%, **EXT-RT + ChT**: 11%, **ZNS-RT**: 31%) der Patienten. Deutlich erhöhte Prävalenzraten klinisch relevanter kognitiver Dysfunktionen von  $\geq 30\%$  treten in den Teilbereichen Konzentration/Aufmerksamkeit (**EXT-RT**: 73%, **ZNS-RT**: 60%), Verbalgedächtnis (**ZNS-RT**: 39%) und visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit (**EXT-RT**: 30%) auf. Betroffen sind die Testparameter Alertness (**EXT-RT**, **ZNS-RT**), Geteilte und Selektive Aufmerksamkeit (**ZNS-RT**), Verzögerte Abrufleistung (**ZNS-RT**) und Kopieren (**EXT-RT**).

---

<sup>2</sup> Die Angaben basieren auf allen vor Radiotherapie-Beginn getesteten Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Testdatensatz.

### 4.2.2 Allgemeinbefinden

In **Tabelle 4-6** sind die Angaben der Patienten zu ihrem Allgemeinbefinden zusammengefasst. Mehr als die Hälfte der **EXT-RT** Patienten berichtet Müdigkeit und kognitive Beschwerden. Bei den **ZNS-RT** Patienten klagt ein Drittel über kognitive Beschwerden. Die **EXT-RT + ChT** Patienten erscheinen unauffällig. Unterschiede zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Patienten bestehen dahingehend, dass **ZNS-RT** Patienten vor Radiotherapie-Beginn seltener über Müdigkeit (Fisher Exact Test:  $p = 0,001$ ) und kognitive Beschwerden ( $\chi^2 = 3,14$ ;  $p = 0,076$ ) klagen als **EXT-RT** Patienten. Gegenüber **EXT-RT + ChT** Patienten berichten **ZNS-RT** Patienten häufiger kognitive Beschwerden ( $\chi^2 = 5,11$ ;  $p = 0,024$ ), generelle Schmerzen werden dagegen seltener angegeben (Fisher Exact Test:  $p = 0,036$ ).

**Tabelle 4-6: Allgemeinbefinden der Patienten vor Radiotherapie-Beginn (T0)**

	EXT-RT [n (%)]	EXT-RT + ChT [n (%)]	ZNS-RT [n (%)]
<b>Gesundheitszustand*</b>			
sehr gut/gut	9 (43)	15 (68)	82 (56)
mittelmäßig	10 (48)	6 (27)	52 (36)
schlecht/sehr schlecht	2 (10)	1 (5)	12 (8)
o.n.A.	–	–	n = 4
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen</b>			
Hirndruck	–	–	3 (2)
Kopfschmerzen	1 (5)	2 (10)	21 (14)
<b>Generelle Schmerzen</b>	6 (29)	8 (36)	24 (16)
<b>Müdigkeit</b>	11 (52)	4 (18)	26 (17)
<b>Schlafdauer [h]</b>			
Median	8,0	8,0	7,0
Range	4,0-9,5	4,0-9,5	2,0-11,0
o.n.A.	–	n = 1	n = 3
<b>Kognitive Beschwerden*</b>	11 (52)	2 (9)	49 (33)
<b>HADS – Angst</b>			
grenzwertige Symptomatik	4 (20)	2 (11)	25 (18)
auffällige Symptomatik	3 (15)	3 (16)	30 (22)
o.n.A.	n = 1	n = 3	n = 14
<b>HADS – Depression</b>			
grenzwertige Symptomatik	3 (15)	4 (21)	20 (15)
auffällige Symptomatik	1 (5)	1 (5)	17 (13)
o.n.A.	n = 1	n = 3	n = 14
<b>HADS – Gesamtskala</b>			
auffällige Symptomatik	4 (20)	6 (32)	49 (36)
o.n.A.	n = 1	n = 3	n = 14

*Anmerkung:* \* = Patienteneinschätzung. o.n.A. = ohne nähere Angabe. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

**Fazit: Allgemeinbefinden vor Radiotherapie-Beginn**

Mehr als die Hälfte der **EXT-RT** Patienten berichtet Müdigkeit und kognitive Beschwerden. Bei den **ZNS-RT** Patienten klagt ein Drittel über kognitive Beschwerden. Die **EXT-RT + ChT** Patienten erscheinen unauffällig. **ZNS-RT** Patienten klagen vor Radiotherapie-Beginn seltener über Müdigkeit und kognitive Beschwerden als **EXT-RT** Patienten. Gegenüber **EXT-RT + ChT** Patienten äußern **ZNS-RT** Patienten häufiger kognitive Beschwerden, generelle Schmerzen werden dagegen seltener berichtet.

**4.2.3 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse**

Ein abschließender Überblick zu den Befunden vor Radiotherapie-Beginn kann **Tabelle 4-7** entnommen werden.

Tabelle 4-7: Ergebnisse vor Radiotherapie-Beginn im Überblick

Kognitive Leistung	VLMT						MCG			TAP								
	1	1-5	1	6	7	W-F	5-6	5-7	C	UR	VR	TA MD	TA SD	PA MD	PA SD	GA A	G/N MD	G/N FE
<b>z-Wert T0</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT		x (↓)		x (↓)	x (↓)													
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT				T (↓)			T (↓)								T (↓)		T (↓)	
<b>Klinisch relevantes Defizit T0</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT																		
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT												T (↓)		T (↓)				
<b>Hinweis auf globales kognitives Defizit*</b>																		
			ZNS-RT 31% (n=38/122)						EXT-RT 26% (n=5/19)					EXT-RT + ChT 11% (n=2/19)				
															T (↓)			
<b>Allgemeinbefinden</b>	<b>Subjektiver Gesundheitszustand</b>	<b>Hirndruck</b>	<b>Kopfschmerzen</b>	<b>Generelle Schmerzen</b>	<b>Müdigkeit</b>	<b>Subjektive kognitive Beschwerden</b>	<b>Schlafdauer</b>	<b>Ängstlichkeit</b>	<b>Depressivität</b>	<b>Psychische Gesamtbelastung</b>								
ZNS-RT vs. EXT-RT						T (↑)												
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT					x (↑)						x (↓)							

Anmerkung: T0: vor Radiotherapie-Beginn. Klinisch relevantes Defizit: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$ . x: statistisch signifikant; T: im Trend statistisch signifikant; ↓: Unterschied zu Ungunsten der ZNS-RT Gruppe; ↑: Unterschied zu Gunsten der ZNS-RT Gruppe. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. \*: vor Radiotherapie-Beginn getestete Patienten mit (a) vollständigem oder (b) unvollständigem Testdatensatz, die eine klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Testbereichen (Verbalgedächtnis - visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit - nonverbales Gedächtnis - Konzentration/Aufmerksamkeit) zeigen.

### 4.3 Ergebnisse nach Radiotherapie-Beginn

In den ersten drei Teilabschnitten werden die Ergebnisse für die Bereiche (1) Verbalgedächtnis, (2) Visuelle Funktion und (3) Konzentration/Aufmerksamkeit vorgestellt. Alle drei Teilabschnitte sind identisch aufgebaut: Zunächst erfolgt die grafische Darstellung der zeitlichen Verläufe der Mittelwerte für die einzelnen Testparameter. Im Anschluss werden die regressionsanalytischen Ergebnisse zum Einfluss der **ZNS-RT** auf die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Radiotherapie-Beginn dargestellt. Als abhängige Variablen werden der prätherapeutische Ausgangswert und die Therapieform (**EXT-RT versus ZNS-RT**, **EXT-RT + ChT versus ZNS-RT**) geprüft. Der vierte Teilabschnitt geht auf das Ausmaß klinisch relevanter Funktionseinschränkungen ein. Die Veränderungen im Allgemeinbefinden der Patienten werden in Teilabschnitt fünf referiert. Teilabschnitt sechs fasst die Ergebnisse der durchgeführten Analysen zusammen. Abschließend wird in Teilabschnitt sieben explorativ überprüft, inwieweit patientenspezifische und klinische Merkmale Einfluss auf die Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter haben.

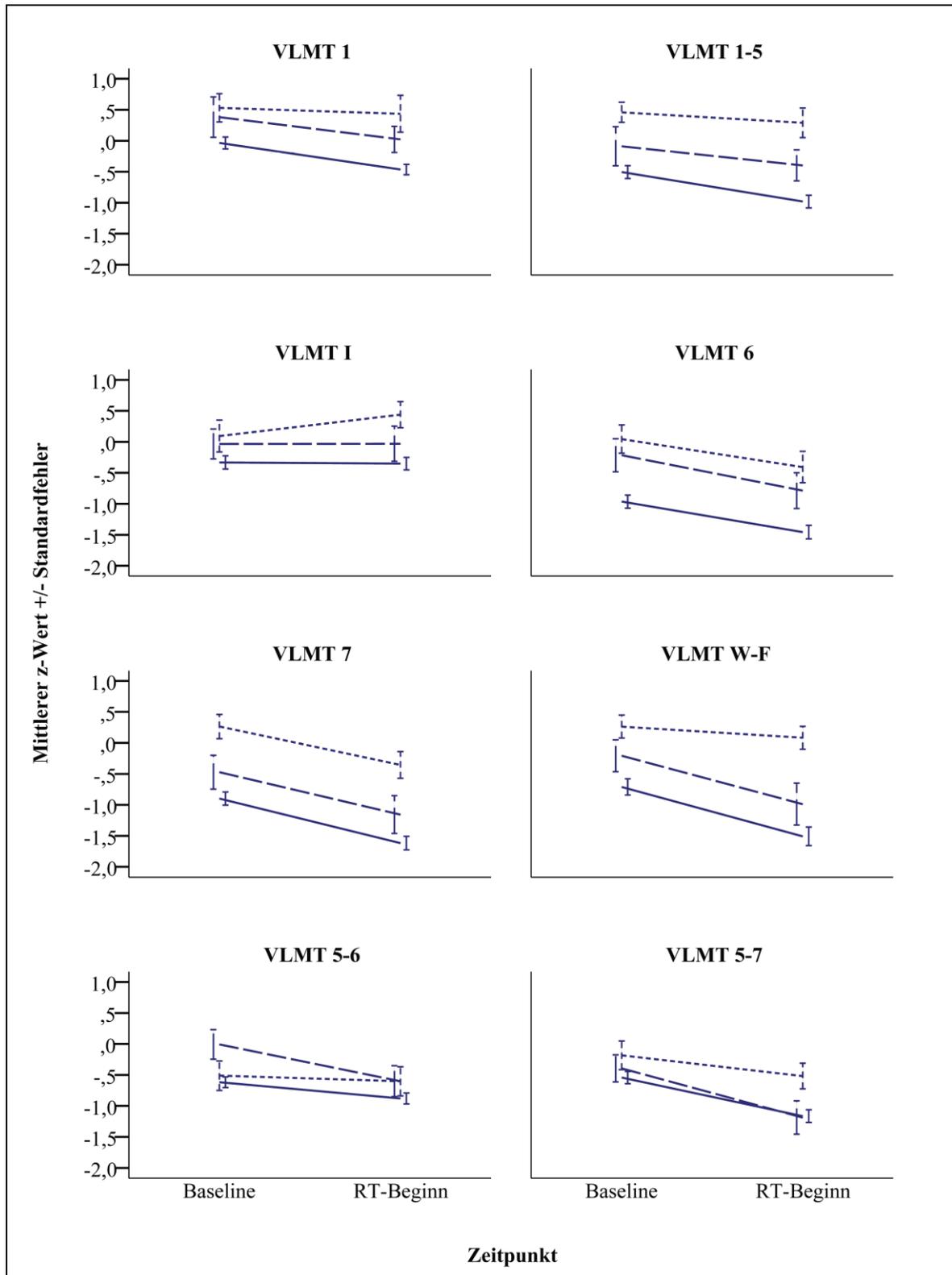
#### 4.3.1 Verbalgedächtnis

##### **Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte**

Eine Gesamtübersicht zu den Veränderungen der mittleren verbalen Gedächtnisparameter in den Patientengruppen kann **Abbildung 4-3** entnommen werden. **Abbildung A-1** (im Anhang) zeigt die Zusammenhänge zwischen den verbalen Gedächtnisparametern zur Baseline-Messung (T0) und den Veränderungen der verbalen Gedächtnisparameter nach Radiotherapie-Beginn (T0-T1). In allen drei Gruppen liegen zumeist negative Zusammenhänge zwischen Baseline- und Differenzwert [ $z\text{-Wert}_{\text{Radiotherapie-Beginn}} \textit{minus} z\text{-Wert}_{\text{Baseline}}$ ] vor.

##### **Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT versus ZNS-RT**

Die **Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen** für die Vergleiche zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten fasst **Tabelle 4-8** zusammen.



**Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf (Baseline - Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der verbalen Gedächtnisparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.**

*Die ZNS-RT und EXT-RT + ChT Gruppe zeigen mehrheitlich verschlechterte beziehungsweise stabile Leistungen, die EXT-RT Gruppe zeigt ein gemischtes Profil aus mehrheitlich verschlechterten, stabilen beziehungsweise verbesserten Leistungen nach Radiotherapie-Beginn.*

**Tabelle 4-8: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT): z-Wert Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T1**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>VLMT 1</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,593	-8,334	<,001	,553	,305	,300	,944	,305	58,888	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,215	-3,025	,003	,592	,350	,340	,916	,045	35,809	<,001
Hinweis: n = 136; Durbin-Watson-Statistik = 2,049											
<b><math>\Delta</math>VLMT 1-5</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,351	-4,116	<,001	,278	,077	,070	,767	,077	11,117	,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,241	-2,829	,005	,360	,130	,117	,747	,053	9,852	<,001
Hinweis: n = 135; Durbin-Watson-Statistik = 2,179											
<b><math>\Delta</math>VLMT I</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,551	-7,546	<,001	,527	,277	,272	,920	,277	50,628	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,190	-2,600	,010	,559	,313	,302	,901	,035	29,800	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 2,276											
<b><math>\Delta</math>VLMT 6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,319	-3,806	<,001	,319	,102	,095	,850	,102	14,486	<,001
Hinweis: n = 130; Durbin-Watson-Statistik = 1,938; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>VLMT 7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,389	-4,493	<,001	,329	,108	,102	,844	,108	16,056	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,173	-1,997	,048	,367	,135	,122	,835	,026	10,203	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 2,170											
<b><math>\Delta</math>VLMT W-F</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,308	-3,650	<,001	,246	,061	,054	1,191	,061	8,527	,004
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,253	-2,988	,003	,347	,121	,107	1,157	,060	8,985	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 1,975											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,577	-7,968	<,001	,577	,333	,328	,891	,333	63,486	<,001
Hinweis: n = 129; Durbin-Watson-Statistik = 1,829; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,589	-8,248	<,001	,571	,325	,320	1,051	,325	63,214	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,150	-2,102	,037	,590	,348	,338	1,037	,022	34,642	<,001
Hinweis: n = 133; Durbin-Watson-Statistik = 2,234											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

*Die Überprüfung auf Verletzung der Modellprämissen ergibt, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,829$  und  $d = 2,276$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen*

werden können. Für die Testparameter Differenz in der Lernleistung ( $\Delta VLMT$  1-5), Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta VLMT$  W-F) und Differenz im Verlust nach Interferenz ( $\Delta VLMT$  5-6) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben; dieser Aspekt kann bei einer Stichprobengröße zwischen  $n = 129$  und  $n = 135$  Patienten jedoch vernachlässigt werden.

Der stärkste Prädiktor für die Veränderungen im Verbalgedächtnis ist das prätherapeutische Leistungsniveau. Je nach Parameter (Regressand) klärt die prätherapeutische Gedächtnisleistung zwischen 6,1% und 33,3% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn auf. Im Vergleich zur Bestrahlung außerhalb des ZNS ist die **ZNS-Bestrahlung** mit höheren Einbußen, d.h. schlechteren Testleistungen, in den Testparametern Differenz in der unmittelbaren Merkspanne ( $\Delta VLMT$  1), Differenz in der Lernleistung ( $\Delta VLMT$  1-5) und Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta VLMT$  W-F) assoziiert (alle p-Werte  $< 0,05$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Der Anteil der erklärten Varianz ist mit Werten zwischen 4,5% und 6,0% gering. Ein Trend zu höheren Einbußen, d.h. schlechteren Testleistungen, nach ZNS-Bestrahlung liegt für den Testparameter Differenz in der Interferenz ( $\Delta VLMT$  I;  $p = 0,050$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) vor. Den stärksten Einfluss hat die **ZNS-RT** auf die Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta VLMT$  W-F) mit 6,0% ( $\beta = -0,253$ ;  $t(2) = -2,988$ ;  $p = 0,023$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). Das Regressionsmodell für den Testparameter Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta VLMT$  W-F) weist jedoch einen Extremwert (Mahalanobis-Distanz  $> 13,82$ ) in der ZNS-RT Gruppe auf (Patient Nr. 80). Der Patient zeigt eine weit unterdurchschnittliche Baseline-Leistung ( $z = -6,45$ ) und eine deutliche Verschlechterung nach Radiotherapie-Beginn (T1;  $z = -7,51$ ). Der Patient ist männlich, 66 Jahre alt und an einem Meningeom parietal rechts erkrankt, das teilreseziert werden konnte. Der Patient erhält eine Teilhirnbestrahlung mit  $30 \times 2$  Gy Einzeldosis. Der Karnofsky Index des Patienten beträgt 90, der Intelligenzquotient liegt bei 76. Der Patient berichtet über regelmäßigen Alkoholkonsum und zeigt im HADS erhöhte Angstwerte (15/21 Rohwertpunkten,  $T > 80$ ;  $z > 3,00$ ), so dass zur Bestätigung des Regressionsmodells eine Regressionsanalyse ohne diesen Patienten gerechnet wird. **Tabelle 4-9** zeigt die Ergebnisse des Regressionsmodells unter Ausschluss von Patient Nr. 80. Die Ergebnisse stützen das ursprüngliche Regressionsmodell ( $\beta = -0,261$ ;  $t(2) = -3,111$ ;  $p = 0,018$  [Bonferroni-Holm korrigiert]).

**Tabelle 4-9: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Korrigierte Wiedererkennensleistung zu T1 unter Ausschluss von Patient Nr. 80**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta VLMT</math> W-F</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,341	-4,053	<,001	,275	,076	,069	1,185	,076	10,716	,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,261	-3,111	,002	,374	,140	,126	1,148	,064	10,553	<,001

Hinweis: n = 133; Durbin-Watson-Statistik = 2,010

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

### Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT + ChT versus ZNS-RT

In **Tabelle 4-10** sind die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Vergleiche zwischen **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Patienten zusammengestellt.

*Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,899$  und  $d = 2,299$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) können ausgeschlossen werden. Für die Regressionsmodelle der Testparameter Differenz in der Interferenz ( $\Delta VLMT$  I) und Differenz im Verlust nach Interferenz ( $\Delta VLMT$  5-6) sind die Residuen nicht normalverteilt; dieser Befund ist bei einer Stichprobengröße von  $n = 134$  beziehungsweise  $n = 130$  Patienten jedoch von untergeordneter Bedeutung.*

Die Regressionsanalysen der **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten zeigen keinen unabhängigen signifikanten Einfluss der **ZNS-Bestrahlung** auf die verbalen Gedächtnisleistungen. Je nach Gedächtnisparameter lassen sich zwischen 8,8% und 39,8% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn durch die prätherapeutische Gedächtnisleistung aufklären.

**Tabelle 4-10: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T1**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>VLMT 1</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,631	-9,409	<,001	,631	,398	,393	,841	,398	88,524	<,001
Hinweis: n = 136; Durbin-Watson-Statistik = 1,899; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 1-5</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,394	-4,943	<,001	,394	,155	,149	,728	,155	24,437	<,001
Hinweis: n = 135; Durbin-Watson-Statistik = 2,082; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT I</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,513	-6,860	<,001	,513	,263	,257	,941	,263	47,066	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 2,186; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,341	-4,119	<,001	,341	,116	,109	,865	,116	16,968	<,001
Hinweis: n = 131; Durbin-Watson-Statistik = 1,914; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,355	-4,364	<,001	,355	,126	,119	,876	,126	19,040	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 2,122; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT W-F</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,297	-3,568	,001	,297	,088	,081	1,231	,088	12,728	<,001
Hinweis: n = 134; Durbin-Watson-Statistik = 1,905; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,596	-8,394	<,001	,596	,355	,350	,913	,355	70,453	<,001
Hinweis: n = 130; Durbin-Watson-Statistik = 2,131; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,577	-8,094	<,001	,577	,333	,328	1,075	,333	65,517	<,001
Hinweis: n = 133; Durbin-Watson-Statistik = 2,299; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Im Regressionsmodell des Testparameters Differenz in der Korrigierten Wiedererkennungslleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) liegt für Patient Nr. 80 aus der **ZNS-RT** Gruppe ein Extremwert vor (Mahalanobis-Distanz > 13,82). **Tabelle 4-11** zeigt die Ergebnisse des Regressionsmodells unter Ausschluss von Patient Nr. 80, die das ursprüngliche Regressionsmodell bestätigen.

**Tabelle 4-11: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Korrigierte Wiedererkennungslleistung zu T1 unter Ausschluss von Patient Nr. 80**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>VLMT W-F</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,326	-3,942	<,001	,326	,106	,099	1,224	,106	15,540	<,001

Hinweis: n = 133; Durbin-Watson-Statistik = 2,145; Ausgeschlossene Variable: *EXT-RT + ChT./ZNS-RT*

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

### Fazit: Verbalgedächtnis nach Radiotherapie-Beginn

Das prätherapeutische Leistungsniveau ist der stärkste Prädiktor für die Veränderungen der verbalen Gedächtnisleistungen. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Im Vergleich zur **EXT-RT** kann für drei der acht untersuchten Testparameter ein statistisch abgesicherter kleiner negativer Effekt der **ZNS-RT** festgestellt werden. Für einen weiteren Testparameter liegt ein statistisch abgesicherter negativer Trend zu Ungunsten der **ZNS-RT** gegenüber der **EXT-RT** vor. Betroffen sind der Arbeitsspeicher, das Kurz- und das Langzeitgedächtnis. Gegenüber der **EXT-RT + ChT** zeigt sich kein Effekt der **ZNS-RT**.

## 4.3.2 Visuelle Funktion

### Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte

Die zeitlichen Verläufe der mittleren visuellen Funktionsparameter in den drei Patientengruppen können **Abbildung 4-4** entnommen werden. **Abbildung A-2** (im Anhang) fasst die Korrelationen zwischen Baseline- und Veränderungsscore für den Bereich Visuelle Funktionsfähigkeit zusammen. In allen drei Gruppen liegen negative Zusammenhänge zwischen Baseline- und Differenzwert [ $z\text{-Wert}_{\text{Radiotherapie-Beginn}} \textit{minus} z\text{-Wert}_{\text{Baseline}}$ ] vor: Je höher die prätherapeutischen Leistungen sind, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten.

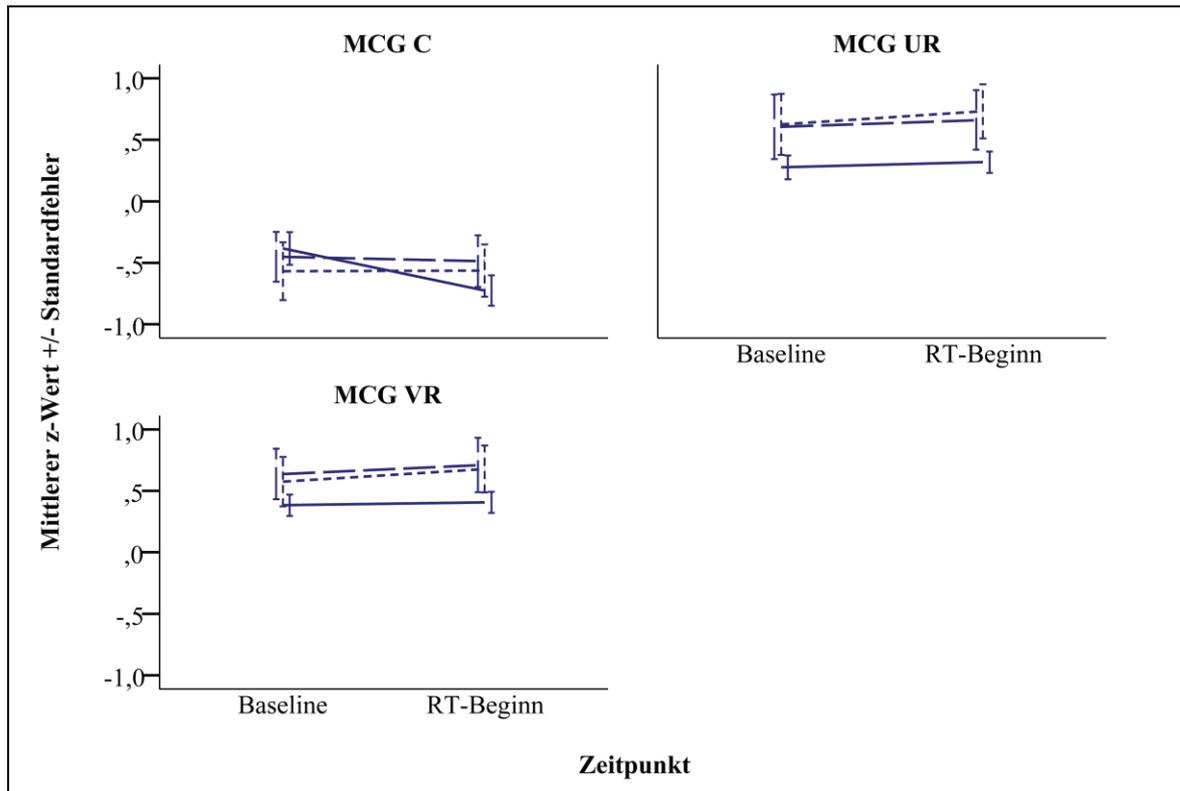


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der visuellen Funktionsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Die ZNS-RT Gruppe zeigt verschlechterte und leicht verbesserte Leistungen nach Radiotherapie-Beginn. Die EXT-RT und EXT-RT + ChT Gruppe zeigen stabile und leicht verbesserte Leistungen.

## Regressionsanalytische Ergebnisse

Tabelle 4-12 zeigt die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Gruppenvergleiche ZNS-RT versus EXT-RT und ZNS-RT versus EXT-RT + ChT.

Die Analyse auf Verletzung der Modellvoraussetzungen ergibt folgende Befunde: Für alle Regressionsmodelle können Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,794$  und  $d = 2,291$ ) sowie Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) ausgeschlossen werden. Bei den Regressionsanalysen für den Testparameter Differenz im Kopieren ( $\Delta$ MCG C) liegt keine Normalverteilung der Residuen vor. Da die Stichprobengröße für beide Gruppenvergleiche bei  $n = 127$  liegt, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Analysen valide sind.

**Tabelle 4-12: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT ./ EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Visuelle Funktion zu T1**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	P
<b>Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,469	-5,944	<,001	,469	,220	,214	,879	,220	35,334	<,001
Hinweis: n = 127; Durbin-Watson-Statistik = 2,256; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG UR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,472	-5,917	<,001	,472	,223	,217	,615	,223	35,011	<,001
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 1,898; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG VR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,371	-4,469	<,001	,371	,138	,131	,589	,138	19,972	<,001
Hinweis: n = 127; Durbin-Watson-Statistik = 2,026; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b>Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,454	-5,689	<,001	,454	,206	,199	,868	,206	32,368	<,001
Hinweis: n = 127; Durbin-Watson-Statistik = 2,291; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG UR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,458	-5,664	<,001	,458	,210	,203	,592	,210	32,086	<,001
Hinweis: n = 123; Durbin-Watson-Statistik = 1,794; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG VR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,343	-4,078	<,001	,343	,117	,110	,587	,117	16,630	<,001
Hinweis: n = 127; Durbin-Watson-Statistik = 2,004; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Die Regressionsanalysen der **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten zeigen, dass die Veränderungen in der visuellen Funktionsfähigkeit vom prätherapeutischen Leistungsniveau abhängen. Je nach Parameter (Regressand) werden zwischen 13,8% und 22,3% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn durch die prätherapeutische Leistung aufgeklärt. Hinweise auf einen negativen Einfluss der ZNS-Bestrahlung bestehen nicht. Die Regressionsanalysen der **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Patienten zeigen ebenfalls keinen negativen Einfluss der ZNS-Bestrahlung auf die visuelle Funktionsfähigkeit nach Radiotherapie-Beginn. Die prätherapeutische Leistung klärt je nach Parameter (Regressand) zwischen 11,7% und 21,0% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn auf. Die Regressionsmodelle für den Testparameter Differenz im Kopieren ( $\Delta$ MCG C) enthalten zwei Extremwerte (Mahalanobis-Distanzen > 13,82) in der **ZNS-RT** Gruppe (Patient Nr. 174 und Pati-

ent Nr. 184). Beide Patienten zeigen eine weit unterdurchschnittliche Baseline-Leistung (Patient Nr. 174:  $z = -5,66$ ; Patient Nr. 184:  $z = -9,10$ ) und Verbesserungen nach Radiotherapie-Beginn (Patient Nr. 174:  $z = -1,07$  [entspricht einer niedrig durchschnittlichen Leistung]; Patient Nr. 184:  $z = -8,36$  [entspricht einer weit unterdurchschnittlichen Leistung]). Patient 174 ist männlich, 73 Jahre alt und an einem neuroendokrinen Pankreaskarzinom erkrankt. Der Patient erhält eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy Einzeldosis bei insgesamt 5 neu diagnostizierten Hirnmetastasen frontal rechts und links, parietal links, occipital links und im Kleinhirn rechts mit Begleitödem. Der Karnofsky Index des Patienten beträgt 70, der Intelligenzquotient liegt bei 86. Patient 184 ist weiblich, 46 Jahre alt und an einem Bronchialkarzinom erkrankt. Die Patientin erhält ebenfalls eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy Einzeldosis bei mindestens 10 Hirnmetastasen mit Begleitödem. Der Karnofsky Index der Patientin beträgt 80, der Intelligenzquotient liegt bei 76. Die Patientin zeigt im HADS erhöhte Angst- (10/21 Rohwertpunkten,  $T = 63$ ;  $z = 1,30$ ) und Depressionswerte (9/21 Rohwertpunkten,  $T = 72,3$ ;  $z = 2,23$ ) und berichtet vor und nach Radiotherapie-Beginn über Kopfschmerzen. Zur Bestätigung der ursprünglichen Regressionsmodelle werden Regressionsanalysen ohne die Patienten Nr. 174 und Nr. 184 gerechnet. **Tabelle 4-13** zeigt die Ergebnisse der Regressionsmodelle unter Ausschluss dieser zwei Patienten. Die Ergebnisse unterstützen die ursprünglichen Regressionsmodelle.

**Tabelle 4-13: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT und EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Kopieren zu T1 unter Ausschluss der Patienten Nr. 174 und Nr. 184**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	$R^2$	Korr. $R^2$	SE ( $R^2$ )	$\Delta R^2$	F	P
<b>Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,394	-4,761	<,001	,394	,156	,149	,823	,156	22,666	<,001
Hinweis: n = 125; Durbin-Watson-Statistik = 2,037; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b>Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,364	-4,334	<,001	,364	,132	,125	,811	,132	18,783	<,001
Hinweis: n = 125; Durbin-Watson-Statistik = 2,003; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an.  $R^2$  gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte  $R^2$  (Korr.  $R^2$ ) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

**Fazit: Visuelle Funktion nach Radiotherapie-Beginn**

Die Veränderungen in der visuellen Funktionsfähigkeit werden durch das prätherapeutische Leistungsniveau bestimmt. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Ein Effekt der **ZNS-RT** lässt sich nicht nachweisen.

**4.3.3 Konzentration/Aufmerksamkeit****Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte**

Eine Gesamtübersicht zu den mittleren Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsvariablen kann **Abbildung 4-5** entnommen werden. **Abbildung A-3** (im Anhang) zeigt die Zusammenhänge zwischen den Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen zur Baseline-Messung (T0) und den Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen nach Radiotherapie-Beginn (T0-T1). Alle Differenzwerte [Radiotherapie-Beginn-Wert *minus* Baseline-Wert] zeigen negative Korrelationen mit den Baseline-Werten: Je höher die prätherapeutische Leistung, desto ausgeprägter die Einbußen der Patienten.

**Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT versus ZNS-RT**

Die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Vergleiche zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten sind in **Tabelle 4-14** dokumentiert.

*Die Untersuchung auf Verletzung der Modellprämissen zeigt an, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,839$  und  $d = 2,185$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen werden können. Für die Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ), Differenz in der phasischen Alertness Median ( $\Delta PA MD$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben. Für die Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ) und Differenz in der phasischen Alertness Median ( $\Delta PA MD$ ) kann dieser Aspekt bei einer Stichprobengröße von  $n = 124$  Patienten ver-*

nachlässigt werden. Für den Testparameter Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) können die Ergebnisse aufgrund der kleineren Stichprobengröße ( $n = 84$ ) nur mit Vorbehalt interpretiert werden. Die Stichprobengröße für die Testparameter Differenz in der Geteilten Aufmerksamkeit Auslassungen ( $\Delta GA A$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Median ( $\Delta G/N MD$ ) ist mit  $n = 96$  beziehungsweise  $n = 84$  Patienten ebenfalls recht gering. Zur statistischen Absicherung der Ergebnisse werden diese drei Testparameter zusätzlich verteilungsannahmefrei mit dem Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten hin ausgewertet.

**Tabelle 4-14: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T1**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta TA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,249	-2,836	,005	,249	,062	,054	,619	,062	8,044	,005
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 2,027; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta TA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,495	-6,453	<,001	,515	,266	,260	,837	,260	44,125	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,177	-2,307	,023	,545	,297	,285	,823	,031	25,505	<,001
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 2,185											
<b><math>\Delta PA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,352	-4,155	<,001	,352	,124	,117	,683	,124	17,260	<,001
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 2,143; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta PA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,583	-7,928	<,001	,583	,340	,335	,798	,340	62,858	<,001
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 1,982; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta GA A^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,431	-4,630	<,001	,431	,186	,177	,729	,186	21,441	<,001
Hinweis: n = 96; Durbin-Watson-Statistik = 1,839; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta G/N MD^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,535	-5,729	<,001	,535	,286	,277	,799	,286	32,818	<,001
Hinweis: n = 84; Durbin-Watson-Statistik = 2,009; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta G/N FE^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,494	-5,146	<,001	,494	,244	,235	,564	,244	26,481	<,001
Hinweis: n = 84; Durbin-Watson-Statistik = 1,924; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. <sup>a</sup>: kleine Stichprobengröße. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

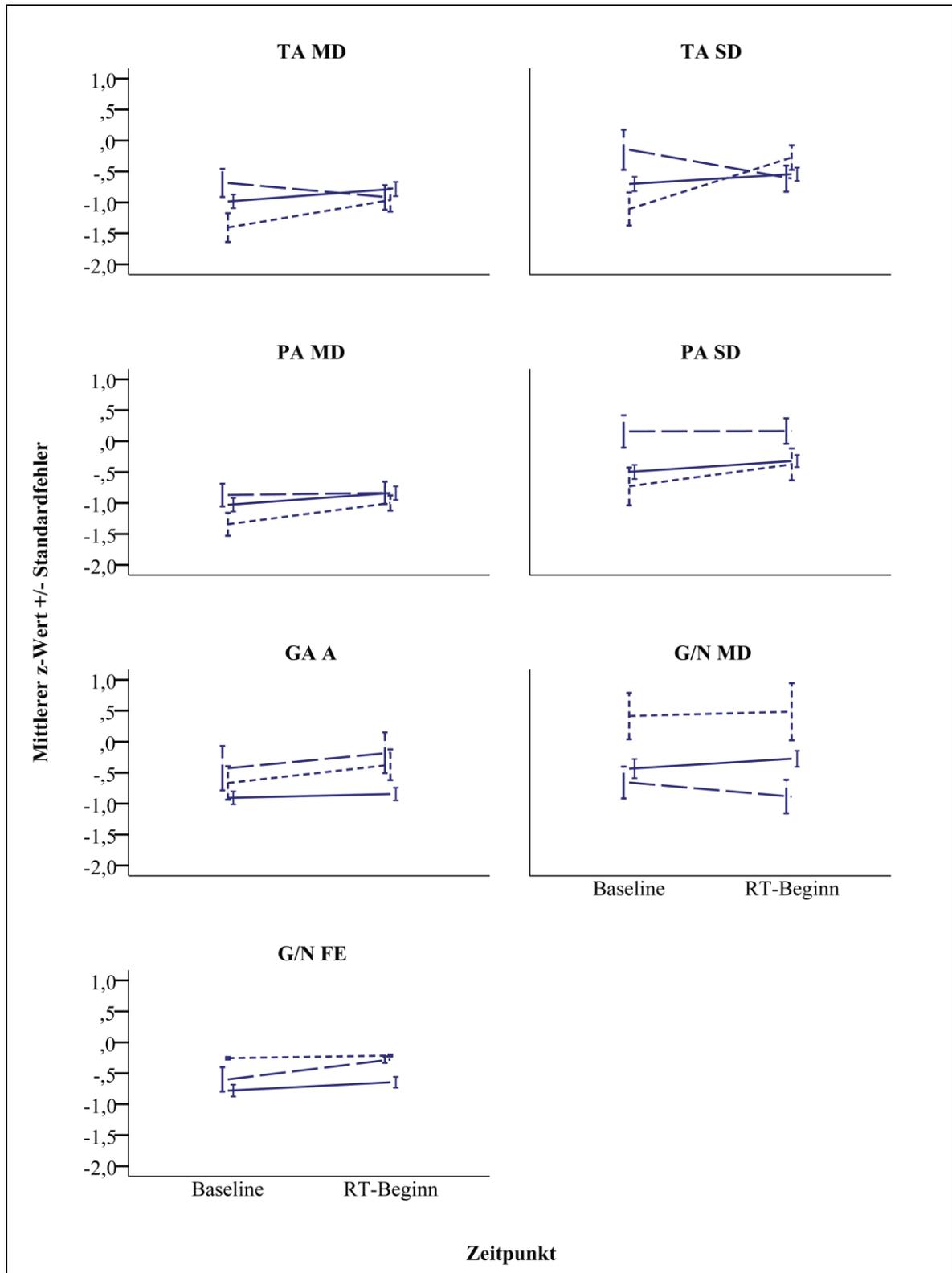


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Radiotherapie-Beginn) der Mittelwerte der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Die ZNS-RT und EXT-RT Gruppe zeigen überwiegend verbesserte und stabile Leistungen nach Radiotherapie-Beginn. Die EXT-RT + ChT Gruppe zeigt ein gemischtes Profil aus verschlechterten, stabilen und verbesserten Leistungen.

Je nach Parameter (Regressand) klären die prätherapeutischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen zwischen 6,2% und 34,0% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn auf. Ein statistisch abgesicherter negativer Einfluss der **ZNS-Bestrahlung** auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen nach Radiotherapie-Beginn besteht nicht. Der negative Einfluss der **ZNS-RT** auf die Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ) ist nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant ( $p > 0,100$ ). **Tabelle 4-15** fasst die Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße zusammen: Zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Gruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Testparametern.

**Tabelle 4-15:** Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T1

	Mittlerer Rang EXT-RT	Mittlerer Rang ZNS-RT	Mann-Whitney U	Z	p
$\Delta GA A$	54,80	47,33	513,00	-0,961	0,342
$\Delta G/N MD$	43,36	42,42	263,50	-0,097	0,927
$\Delta G/N FE$	48,50	41,95	227,50	-0,724	0,477

Anmerkung: Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Berichtet werden p-Werte vor Bonferroni-Holm-Korrektur. Die neuropsychologischen Testparameter werden als z-Wert ausgewertet.

### Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT + ChT versus ZNS-RT

Die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Vergleiche zwischen **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Patienten können **Tabelle 4-16** entnommen werden.

*Die Überprüfung auf Verletzung der Modellprämissen bestätigt, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,872$  und  $d = 2,291$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen werden können. Für die Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Median ( $\Delta TA MD$ ), Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ), Differenz in der phasischen Alertness Median ( $\Delta PA MD$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben. Für die ersten drei der genannten Variablen kann dieses Ergebnis bei einer Stichprobengröße von  $n = 122$  Patienten vernachlässigt werden. Für den Testparameter Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) können die Ergebnisse wegen der geringen Stichprobengröße ( $n = 92$ ) nur mit Vorbehalt interpretiert werden. Die Stichprobengröße für die Testparameter Differenz in der Geteilten Aufmerksamkeit Auslassungen ( $\Delta GA A$ ) und Dif-*

ferenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Median ( $\Delta G/N MD$ ) ist mit  $n = 95$  und  $n = 92$  Patienten ebenfalls recht gering. Die drei letztgenannten Testparameter werden daher zusätzlich verteilungsannahmefrei mit dem Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen (**EXT-RT + ChT** versus **ZNS-RT**) geprüft.

**Tabelle 4-16: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/ Aufmerksamkeit zu T1**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta TA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,227	-2,589	,011	,243	,059	,051	,645	,059	7,519	,007
EXT-RT + ChT./ZNS-RT	2	,191	2,186	,031	,309	,095	,080	,635	,036	6,266	,003
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 2,036											
<b><math>\Delta TA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,531	-6,873	<,001	,531	,282	,276	,840	,282	47,232	<,001
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 2,280; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta PA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,319	-3,684	<,001	,319	,102	,094	,676	,102	13,571	<,001
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 2,121; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta PA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,584	-7,877	<,001	,584	,341	,335	,772	,341	62,045	<,001
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 1,872; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta GA A^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,411	-4,342	<,001	,411	,169	,160	,735	,169	18,857	<,001
Hinweis: n = 95; Durbin-Watson-Statistik = 2,000; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta G/N MD^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,521	-5,854	<,001	,509	,259	,251	,767	,259	31,436	<,001
EXT-RT + ChT./ZNS-RT	2	,196	2,195	,031	,545	,297	,281	,752	,038	18,794	<,001
Hinweis: n = 92; Durbin-Watson-Statistik = 2,291											
<b><math>\Delta G/N FE^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,558	-6,383	<,001	,558	,312	,304	,580	,312	40,743	<,001
Hinweis: n = 92; Durbin-Watson-Statistik = 1,924; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. <sup>a</sup>: kleine Stichprobengröße. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Der wesentliche Prädiktor für die Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen ist das prätherapeutische Leistungsniveau, das zwischen 5,9% und 34,1% der Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn aufklärt. Ein statistisch abgesicherter Einfluss der **ZNS-RT** auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen nach Radiothe-

rapie-Beginn ist nicht vorhanden. **Tabelle 4-17** fasst die Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für alle untersuchten Testparameter mit kritischer Stichprobengröße zusammen.

**Tabelle 4-17: Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T1**

	Mittlerer Rang EXT-RT + ChT	Mittlerer Rang ZNS-RT	Mann-Whitney U	Z	p
$\Delta$ GA A	53,00	47,14	497,00	-0,742	0,458
$\Delta$ G/N MD	35,27	48,69	409,00	-1,783	0,075
$\Delta$ G/N FE	46,57	46,49	576,50	-0,011	0,991

*Anmerkung:* Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Berichtet werden p-Werte vor Bonferroni-Holm-Korrektur. Die Vergleiche der Testparameter basieren auf z-Werten.

#### **Fazit: Konzentration/Aufmerksamkeit nach Radiotherapie-Beginn**

Auch im Bereich Konzentration und Aufmerksamkeit stellt das prätherapeutische Leistungsniveau den wesentlichen Prädiktor für die Veränderungen der Leistungen nach Radiotherapie-Beginn dar. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Ein statistisch abgesicherter Effekt der ZNS-RT kann nicht nachgewiesen werden.

### **4.3.4 Klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen**

**Tabelle 4-18** kann das Ausmaß klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen und Veränderungen bei Patienten, die vor und nach Radiotherapie-Beginn getestet werden konnten, für alle untersuchten Testparameter, Testbereiche und Patientengruppen entnommen werden.

#### **Unterschiede in den Testparametern**

Nach Radiotherapie-Beginn liegen zwischen ZNS-RT und EXT-RT Patienten statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der ZNS-RT Patienten in zwei Testparametern vor: Verlust über die Zeit (VLMT 7 T1:  $\chi^2 = 9,92$ ;  $p = 0,013$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) und Korrigierte Wiedererkennungslleistung (VLMT W-F T1:  $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,016$  [Bonferroni-Holm korrigiert]) (siehe **Tabelle 4-18**).

**Tabelle 4-18: Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen und Veränderungen in den untersuchten Testparametern und Testbereichen vor und nach Radiotherapie-Beginn (T0-T1)**

	NPT (n)	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T0 [n (%)]	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T1 [n (%)]	Kognitiv verschlechtert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv verbessert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv stabil <sup>c</sup> [n (%)]
<b>Verbalgedächtnis</b>						
<b>VLMT 1</b>						
EXT-RT	19	0	3 (16)*	3 (16)	1 (5)	15 (79)
EXT-RT + ChT	19	2 (11)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	16 (84)
ZNS-RT	117	12 (10)	19 (16)*	16 (14)	3 (3)	98 (84)
<b>VLMT 1-5</b>						
EXT-RT	19	0	1 (5)	1 (5)	0	18 (95)
EXT-RT + ChT	19	3 (16)*	2 (11)	1 (5)	1 (5)	17 (89)
ZNS-RT	116	24 (21)*	37 (32)*	12 (10)	1 (1)	103 (89)
<b>VLMT I</b>						
EXT-RT	19	1 (5)	0	0	1 (5)	18 (95)
EXT-RT + ChT	19	2 (11)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	16 (84)
ZNS-RT	115	21 (18)*	17 (15)*	10 (9)	8 (7)	97 (84)
<b>VLMT 6</b>						
EXT-RT	18	1 (6)	3 (17)*	2 (11)	0	16 (89)
EXT-RT + ChT	19	4 (21)*	4 (21)*	4 (21)	0	15 (79)
ZNS-RT	112	30 (27)*	46 (41)*	16 (14)	3 (3)	93 (83)
<b>VLMT 7</b>						
EXT-RT	19	1 (5)	3 (16)*	2 (11)	0	17 (90)
EXT-RT + ChT	19	5 (26)*	7 (37)*	3 (16)	1 (5)	15 (79)
ZNS-RT	115	40 (35)*	63 (55)*	27 (24)	0	120 (78)
<b>VLMT W-F</b>						
EXT-RT	19	2 (11)	2 (11)	0	0	19 (100)
EXT-RT + ChT	19	3 (16)*	7 (37)*	6 (32)	1 (5)	12 (63)
ZNS-RT	115	25 (22)*	55 (48)*	25 (22)	6 (5)	84 (73)
<b>VLMT 5-6</b>						
EXT-RT	18	2 (11)	3 (17)*	1 (6)	2 (11)	15 (83)
EXT-RT + ChT	19	2 (11)	2 (11)	3 (16)	1 (5)	15 (79)
ZNS-RT	111	17 (15)*	27 (24)*	10 (9)	3 (3)	98 (88)
<b>VLMT 5-7</b>						
EXT-RT	19	2 (11)	3 (16)*	4 (21)	1 (5)	14 (74)
EXT-RT + ChT	19	2 (11)	7 (37)*	8 (42)	1 (5)	10 (53)
ZNS-RT	114	19 (17)*	43 (38)*	35 (31)	6 (5)	73 (64)
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>						
EXT-RT	18	2 (11)	4 (22)*	4 (22)	1 (6)	13 (72)
EXT-RT + ChT	19	4 (21)*	8 (42)*	7 (37)	1 (5)	11 (58)
ZNS-RT	114	45 (39)*	73 (64)*	35 (31)	5 (4)	74 (65)
<b>Visuokonstruktion</b>						
<b>MCG C</b>						
EXT-RT	18	5 (28)*	2 (11)	2 (11)	0	16 (89)
EXT-RT + ChT	18	2 (11)	2 (11)	0	0	18 (100)
ZNS-RT	109	13 (12)	25 (23)*	12 (11)	1 (1)	96 (88)
<b>Nonverbales Gedächtnis</b>						
<b>MCG UR</b>						
EXT-RT	18	0	0	0	1 (6)	17 (94)
EXT-RT + ChT	17	0	0	0	0	17 (100)
ZNS-RT	106	1 (1)	0	3 (3)	4 (4)	99 (93)
<b>MCG VR</b>						
EXT-RT	18	0	0	0	0	18 (100)
EXT-RT + ChT	18	0	0	0	0	18 (100)
ZNS-RT	108	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0	106 (98)
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 1</math> Testparameter</b>						
EXT-RT	18	0	0	0	1 (6)	17 (94)
EXT-RT + ChT	17	0	0	0	0	17 (100)
ZNS-RT	107	3 (3)	1 (1)	3 (3)	4 (4)	100 (93)

Fortsetzung Tabelle 4-18:

	NPT (n)	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T0 [n (%)]	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T1 [n (%)]	Kognitiv verschlechtert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv verbessert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv stabil <sup>c</sup> [n (%)]
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>						
<b>TA MD</b>						
EXT-RT	16	9 (56)*	3 (19)*	0	0	16 (100)
EXT-RT + ChT	14	1 (7)	3 (21)*	0	0	14 (100)
ZNS-RT	108	40 (37)*	37 (34)*	1 (1)	4 (4)	103 (95)
<b>TA SD</b>						
EXT-RT	16	8 (50)*	0 (0)	0	4 (25)	12 (75)
EXT-RT + ChT	14	1 (7)	3 (21)*	2 (14)	1 (7)	11 (79)
ZNS-RT	108	34 (32)*	23 (21)*	4 (4)	4 (4)	100 (93)
<b>PA MD</b>						
EXT-RT	16	8 (50)*	2 (13)	0	1 (6)	15 (94)
EXT-RT + ChT	14	1 (7)	3 (21)*	0	0	14 (100)
ZNS-RT	108	41 (38)*	35 (32)*	1 (1)	6 (6)	101 (94)
<b>PA SD</b>						
EXT-RT	16	7 (44)*	2 (13)	2 (13)	4 (25)	10 (63)
EXT-RT + ChT	14	0	0	1 (7)	1 (7)	12 (86)
ZNS-RT	108	24 (22)*	12 (11)	6 (6)	9 (8)	93 (86)
<b>GA A</b>						
EXT-RT	15	3 (20)*	2 (13)	0	0	15 (100)
EXT-RT + ChT	14	3 (21)*	2 (14)	0	1 (7)	13 (93)
ZNS-RT	81	24 (30)*	21 (26)*	3 (4)	4 (5)	74 (91)
<b>G/N MD</b>						
EXT-RT	7	0	0	1 (14)	0	6 (86)
EXT-RT + ChT	15	4 (27)*	2 (13)	0	0	15 (100)
ZNS-RT	77	18 (23)*	11 (14)	4 (5)	6 (8)	67 (87)
<b>G/N FE</b>						
EXT-RT	7	0	0	0	0	7 (100)
EXT-RT + ChT	15	2 (13)	0	0	2 (13)	13 (87)
ZNS-RT	77	21 (27)*	14 (18)*	2 (3)	5 (7)	70 (91)
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>						
EXT-RT	8	5 (63)*	2 (25)*	0	1 (13)	7 (88)
EXT-RT + ChT	14	2 (14)	4 (29)*	1 (7)	0	13 (93)
ZNS-RT	82	47 (57)*	41 (50)*	1 (1)	8 (10)	73 (89)

Anmerkung: Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. <sup>a</sup>: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$ . \*: Auffällig erhöhte Prävalenz (Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf zirka 7% geschätzt). <sup>b</sup>: definiert als Veränderung von  $\geq 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) post Radiotherapie-Beginn. <sup>c</sup>: definiert als Veränderung von  $< 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) post Radiotherapie-Beginn.

## Veränderungen in den Testparametern

Innerhalb der ZNS-RT Gruppe erhöht sich die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite nach Radiotherapie-Beginn im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn in sechs Testparametern: Lernleistung (VLMT 1-5 T0-T1, McNemar-Test:  $p = 0,020$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0-T1, McNemar-Test:  $p = 0,020$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0-T1, McNemar-Test:  $p < 0,001$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Korrigierte Wiedererkennensleistung (VLMT W-F T0-T1, McNemar-Test:  $p < 0,001$  [Bonferroni-Holm korrigiert]), Verlust über die Zeit (VLMT 5-7 T0-T1, McNemar-Test:  $p = 0,002$  [Bonferroni-Holm

korrigiert]) und Kopieren (MCG C, McNemar Test:  $p = 0,023$ ). Für den Testparameter Physische Alertness Standardabweichung (PA SD T0-T1) liegt ein statistisch abgesicherter Trend hin zu einer geringeren Prävalenzrate nach Radiotherapie-Beginn vor (McNemar-Test:  $p = 0,012$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur und  $p = 0,083$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur) (siehe **Tabelle 4-18**). In der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe können keine signifikanten Veränderungen in den Prävalenzraten festgestellt werden.

Klinisch relevante Verschlechterungen werden bei 9% bis 31% der **ZNS-RT** versus 0% bis 21% der **EXT-RT** und 0% bis 42% der **EXT-RT + ChT** Patienten beobachtet. Klinisch relevante Verbesserungen präsentieren 0% bis 8% der **ZNS-RT** versus 0% bis 25% der **EXT-RT** und 0% bis 13% der **EXT-RT + ChT** Patienten (siehe **Tabelle 4-18**).

### **Bereichsspezifische Unterschiede und Veränderungen**

Bereichsspezifische Beeinträchtigungen nach Radiotherapie-Beginn (definiert als: Verbalgedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei verbalen Gedächtnisparametern; visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit = klinisch relevante Dysfunktion im Testparameter Kopieren; nonverbales Gedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei nonverbalen Gedächtnisparametern; Konzentration/Aufmerksamkeit = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Konzentrations-/Aufmerksamkeitsparametern) liegen bei 1% bis 64% der **ZNS-RT** Patienten versus 0% bis 25% der **EXT-RT** und 0% bis 42% der **EXT-RT + ChT** Patienten vor (siehe **Tabelle 4-18**). Im Bereich Verbalgedächtnis besteht ein signifikanter Unterschied zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten ( $\chi^2 = 11,18$ ;  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,003$ ). In der **ZNS-RT** Gruppe nimmt die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite nach Radiotherapie-Beginn im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn im Bereich Verbalgedächtnis signifikant zu (McNemar-Test:  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} < 0,001$ ). Die **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigen keine Veränderungen (siehe **Tabelle 4-18**). Auffällig hohe Raten an klinisch relevanten kognitiven Veränderungen werden ebenfalls nur im Bereich Verbalgedächtnis beobachtet: 31% der **ZNS-RT** versus 22% der **EXT-RT** und 37% der **EXT-RT + ChT** Patienten zeigen nach Radiotherapie-Beginn klinisch relevante Verschlechterungen (siehe **Tabelle 4-18**). Die Unterschiede zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Patienten sind statistisch nicht signifikant.

### Globale kognitive Beeinträchtigung

Eine globale kognitive Beeinträchtigung nach Radiotherapie-Beginn, definiert als klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Testbereichen, zeigen 39/88 (44%) der **ZNS-RT** Patienten (versus 24/88 Patienten [27%] vor Radiotherapie-Beginn), 1/14 (7%) der **EXT-RT** Patienten (versus 2/14 Patienten [14%] vor Radiotherapie-Beginn) und 2/14 (14%) der **EXT-RT + ChT** Patienten (versus 2/14 Patienten [14%] vor Radiotherapie-Beginn)<sup>3</sup>. Innerhalb der **ZNS-RT** Gruppe erhöht sich die Prävalenzrate nach Radiotherapie-Beginn im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn signifikant (McNemar-Test:  $p < 0,001$ ). Auch der Unterschied in den Prävalenzraten nach Radiotherapie-Beginn ist zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten signifikant (Fisher Exact Test:  $p = 0,008$ ; Fisher Exact Test:  $p = 0,033$ ).

#### **Fazit: Ausmaß klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen und Veränderungen nach Radiotherapie-Beginn**

Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Defiziten ist in der **ZNS-RT** Gruppe und in den Bereichen Verbalgedächtnis und Konzentration/Aufmerksamkeit hoch. Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Gruppe ergeben sich zu Ungunsten der **ZNS-RT** Gruppe für zwei Testparameter (Verbalgedächtnis: Langzeitkomponente) signifikante Unterschiede in der Häufigkeit klinisch relevanter kognitiver Defizite. In der **ZNS-RT** Gruppe erhöht sich die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite nach Radiotherapie-Beginn im Vergleich zur Erhebung vor Radiotherapie-Beginn in den Bereichen Verbalgedächtnis (5 Testparameter; Kurz- und Langzeitkomponente) und visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit statistisch signifikant, während es in den **Kontrollgruppen** zu keiner statistisch abgesicherten Veränderung der Prävalenzraten kommt. Die Analysen der Testbereiche bestätigen die Ergebnisse.

Eine globale kognitive Beeinträchtigung liegt bei 44% der **ZNS-RT**, 14% der **EXT-RT + ChT** und 7% der **EXT-RT** Patienten vor, der Unterschied zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** beziehungsweise **EXT-RT + ChT** Patienten ist signifikant. Bei den **ZNS-RT**

---

<sup>3</sup> Diese Angaben basieren auf allen vor und nach Radiotherapie-Beginn getesteten Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Testdatensatz.

Patienten nimmt die Prävalenz von 27% vor Radiotherapie-Beginn auf 44% nach Radiotherapie-Beginn statistisch signifikant zu.

### 4.3.5 Veränderungen im Allgemeinbefinden

Das Allgemeinbefinden der Patienten vor und nach Radiotherapie-Beginn (T0-T1) kann **Tabelle 4-19** entnommen werden.

**Tabelle 4-19: Allgemeinbefinden vor und nach Radiotherapie-Beginn**

	EXT-RT <sup>a</sup>				EXT-RT + ChT <sup>b</sup>				ZNS-RT <sup>c</sup>			
	T0		T1		T0		T1		T0		T1	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Gesundheitszustand*</b>												
sehr gut/gut	8	47	10	59	12	71	10	59	64	56	56	49
mittelmäßig	8	47	7	41	4	24	6	35	40	35	48	42
schlecht/sehr schlecht	1	6	-	-	1	6	1	6	10	9	10	9
<b>Hirndruck/Kopfschmerz</b>												
Hirndruck	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	6	5
Kopfschmerzen	1	6	1	6	-	-	5	26	16	14	28	24
<b>Generelle Schmerzen</b>	5	28	3	17	6	32	2	11	20	17	7	6
<b>Müdigkeit</b>	8	44	4	22	4	21	3	16	23	19	29	25
<b>Schlafdauer [h]</b>												
Median	7,5		7,0		8,0		7,5		7,0		7,0	
Range	4,0 - 9,0		4,0 - 8,5		4,0 - 9,5		4,0 - 9,0		2,0 - 11,0		1,0 - 11,0	
<b>Kognitive Beschwerden*</b>	9	50	10	56	1	5	1	5	39	33	41	35
<b>HADS – Angst</b>												
grenzwertige Symptomatik	4	22	**	**	1	6	**	**	17	15	**	**
auffällige Symptomatik	3	17	**	**	3	18	**	**	27	23	**	**
<b>HADS – Depression</b>												
grenzwertige Symptomatik	3	17	**	**	4	24	**	**	18	16	**	**
auffällige Symptomatik	1	6	**	**	1	6	**	**	15	13	**	**
<b>HADS – Gesamtskala</b>												
auffällige Symptomatik	4	22	**	**	5	29	**	**	43	37	**	**

*Anmerkung:* \*: Patienteneinschätzung. <sup>a</sup>: nähere Angaben fehlen bei n = 2 Patienten zum Gesundheitszustand und n = 1 Patient zu Hirndruck, Kopfschmerzen, generellen Schmerzen, Müdigkeit, psychischem Befinden, kognitiven Beschwerden beziehungsweise Schlafdauer. <sup>b</sup>: nähere Angaben fehlen bei n = 2 Patienten zu Gesundheitszustand beziehungsweise psychischem Befinden. <sup>c</sup>: nähere Angaben fehlen bei n = 9 Patienten zum Gesundheitszustand, n = 5 Patienten zu Hirndruck, Kopfschmerzen, generellen Schmerzen, Müdigkeit beziehungsweise kognitiven Beschwerden und n = 7 Patienten zu psychischem Befinden beziehungsweise Schlafdauer. T0: vor Radiotherapie-Beginn. T1: nach Radiotherapie-Beginn. -: keine Beschwerden vorhanden. \*\*: keine Erhebung nach Radiotherapie-Beginn, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ZNS-RT und EXT-RT / EXT-RT + ChT Patienten vor Radiotherapie-Beginn.

In der **EXT-RT** liegen keine statistisch signifikanten Veränderungen über die Zeit vor. Die **EXT-RT + ChT** Patienten zeigen einen Trend hin zu einer Abnahme der Schlafdauer nach Radiotherapie-Beginn ( $T = 1,83$ ;  $p = 0,083$ ). In der **ZNS-RT** Gruppe nimmt der Anteil der Patienten, die nach Radiotherapie-Beginn über Kopfschmerzen klagen, im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie-Beginn signifikant zu (McNemar-Test:  $p = 0,043$ ).

Gleichzeitig sinkt der Anteil der **ZNS-RT** Patienten, die nach Radiotherapie-Beginn über generelle Schmerzen klagen (McNemar-Test:  $p = 0,007$ ).

Im Vergleich zur **EXT-RT** Gruppe berichten **ZNS-RT** Patienten nach Radiotherapie-Beginn häufiger über eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Fisher Exact Test:  $p = 0,083$ ) oder neu aufgetretene Kopfschmerzen (Fisher Exact Test:  $p = 0,049$ ). Darüber hinaus ist der Anteil der **EXT-RT** Patienten, die nach Radiotherapie-Beginn nicht mehr über Müdigkeit klagen, höher als der der **ZNS-RT** Patienten (Fisher Exact Test:  $p = 0,048$ ). Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten werden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen des Allgemeinbefindens beobachtet.

#### **Fazit: Veränderungen im Allgemeinbefinden nach Radiotherapie-Beginn**

In der **EXT-RT** Gruppe liegen keine statistisch signifikanten Veränderungen über die Zeit vor. Die **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigt einen Trend hin zu einer Abnahme der Schlafdauer. In der **ZNS-RT** Gruppe nimmt der Anteil der Patienten, die nach Radiotherapie-Beginn über Kopfschmerzen klagen, im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie-Beginn signifikant zu. Parallel dazu sinkt der Anteil der **ZNS-RT** Patienten, die über generelle Schmerzen klagen, signifikant.

Im Vergleich zur **EXT-RT** Gruppe berichten **ZNS-RT** Patienten im Trend häufiger über eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und signifikant häufiger über neu aufgetretene Kopfschmerzen. Der Anteil der **EXT-RT** Patienten, die nach Radiotherapie-Beginn nicht mehr über Müdigkeit klagen ist signifikant höher als der der **ZNS-RT** Patienten. Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen des Allgemeinbefindens vor.

#### **4.3.6 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse**

Einen zusammenfassenden Überblick zu den Ergebnissen nach Radiotherapie-Beginn gibt **Tabelle 4-20**.

Tabelle 4-20: Ergebnisse nach Radiotherapie-Beginn im Überblick

Kognitive Leistung	VLMT							MCG			TAP								
	1	1-5	1	6	7	W-F	5-6	5-7	C	UR	VR	TA MD	TA SD	PA MD	PA SD	GA A	G/N MD	G/N FE	
<b>z-Wert Veränderung von T0 zu T1</b>																			
ZNS-RT vs. EXT-RT	x (↓)	x (↓)	T (↓)			x (↓)													
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																			
<b>Klinisch relevante Verbesserung von T0 zu T1</b>																			
ZNS-RT vs. EXT-RT																			
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																			
<b>Klinisch relevante Verschlechterung von T0 zu T1</b>																			
ZNS-RT vs. EXT-RT																			
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																			
<b>Klinisch relevantes Defizit T1</b>																			
ZNS-RT vs. EXT-RT					x (↓)	x (↓)													
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																			
<b>Klinisch relevantes Defizit von T0 zu T1</b>																			
ZNS-RT	x (Z)		x (Z)	x (Z)	x (Z)			x (Z)	x (Z)									T (A)	
EXT-RT																			
EXT-RT + ChT																			
<b>Hinweis auf globales kognitives Defizit*</b>																			
			ZNS-RT 44% (n=39/88)						EXT-RT 7% (n=1/14)					EXT-RT + ChT 14% (n=2/14)					
			x (Z)						x (↓)					x (↓)					
<b>Allgemeinbefinden</b>	<b>Subjektiver Gesundheitszustand</b>	<b>Hirndruck</b>	<b>Kopfschmerzen</b>	<b>Generelle Schmerzen</b>	<b>Müdigkeit</b>	<b>Subjektive kognitive Beschwerden</b>	<b>Schlafdauer</b>	<b>Ängstlichkeit</b>	<b>Depressivität</b>	<b>Psychische Gesamtbelastung</b>									
ZNS-RT			x (Z)	x (A)						**	**	**							
EXT-RT										**	**	**							
EXT-RT + ChT										**	**	**	T (A)	**	**	**			
ZNS-RT vs. EXT-RT	T (↓)		x (↓)		x (↓)					**	**	**		**	**	**			
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT										**	**	**		**	**	**			

*Anmerkung:* T0: vor Radiotherapie-Beginn. T1: nach Radiotherapie-Beginn. Klinisch relevante Verbesserung: definiert als Veränderung von  $\geq 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) post Radiotherapie-Beginn. Klinisch relevante Verschlechterung: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$  (Delta,  $\Delta$ ) post Radiotherapie-Beginn. Klinisch relevantes Defizit: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$ . x: statistisch signifikant; T: im Trend statistisch signifikant; (↓): Unterschied zu Ungunsten der **ZNS-RT** Gruppe; (↑): Unterschied zu Gunsten der **ZNS-RT** Gruppe; (Z): Zunahme; (A): Abnahme. \*: vor und nach Radiotherapie-Beginn getestete Patienten mit (a) vollständigem oder (b) unvollständigem Testdatensatz, die eine klinisch relevante Dysfunktion beziehungsweise Veränderung in mindestens zwei Testbereichen (Verbalgedächtnis - visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit - nonverbales Gedächtnis - Konzentration/Aufmerksamkeit) zeigen. \*\*: keine Erhebung zu T1. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

### 4.3.7 Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der ZNS-RT Gruppe

Abschließend wird für die **ZNS-RT** Gruppe explorativ überprüft, inwiefern patientenspezifische und klinische Faktoren das Auftreten von Veränderungen in den neuropsychologischen Testparametern nach Radiotherapie-Beginn beeinflussen. Untersucht werden alle Testparameter, für die die Regressionsanalysen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen **ZNS-RT** und kognitiver Leistungsveränderung zu Ungunsten der **ZNS-RT** vor Bonferroni-Holm-Korrektur zeigen (siehe **Teilabschnitte 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3**). Die vollständigen Ergebnisse sind in **Tabelle A-21** im Anhang aufgeführt. Den größten Varianzanteil an den Veränderungen in den Testparametern erklärt der prätherapeutische Ausgangswert. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten variieren zwischen -0,30 und -0,62, das heißt es liegen mittlere bis große Effekte für den prätherapeutischen Ausgangswert vor. Die Effektstärken für die patientenspezifischen und klinischen Risikofaktoren liegen alle unter den Effektstärken der prätherapeutischen Ausgangswerte. Demografische und klinische Merkmale scheinen keinen gravierenden Einfluss auf die Veränderungen in den kognitiven Testparametern zu haben. Der Einfluss der Lebensstil-Parameter Rauchen und Alkoholkonsum erscheint inkonsistent. Psychische und komorbide Merkmale klären mit einer geringen beziehungsweise mittleren Effektstärke einen Teil der Varianz im Testparameter Differenz im Verlust der verbalen Merkfähigkeit über die Zeit ( $\Delta$ VLMT 5-7) auf. Für die Parameter Gesundheitszustand nach Radiotherapiebeginn, Kopfschmerzen vor Radiotherapiebeginn, Müdigkeit nach Radiotherapiebeginn und Rauchen werden aber ebenfalls Zusammenhänge mit dem Testparameter Differenz im Verlust der verbalen Merkfähigkeit über die Zeit ( $\Delta$ VLMT 5-7) bei mittlerer Effektstärke beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen strahlentherapeutischer Technik und kognitiver Veränderung wird lediglich für den Testparameter Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) mit einer geringen Effektstärke beobachtet. Eine vorangegangene Chemotherapie und deren Anzahl zeigen ebenfalls Zusammenhänge von mittlerer Effektstärke mit den Veränderungen im Testparameter Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F).

## 4.4 Ergebnisse bei Abschluß der Radiotherapieserie

In den folgenden Teilabschnitten werden die Ergebnisse zu den Bereichen (1) Verbalgedächtnis, (2) Visuelle Funktion und (3) Konzentration/Aufmerksamkeit bei Abschluß der

Radiotherapieserie vorgestellt. Die drei Teilabschnitte sind identisch aufgebaut: Zunächst erfolgt die grafische Darstellung der zeitlichen Verläufe der Mittelwerte für die einzelnen Testparameter. Anschließend werden die regressionsanalytischen Ergebnisse zum Einfluss der **ZNS-RT** auf die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie erläutert. Als abhängige Variablen werden der prätherapeutische Ausgangswert und die Therapieform (**EXT-RT versus ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT versus ZNS-RT**) geprüft. In Teilabschnitt vier wird auf das Ausmaß klinisch relevanter Funktionseinschränkungen eingegangen. Teilabschnitt fünf referiert die Veränderungen im Allgemeinbefinden der Patienten. Teilabschnitt sechs fasst die Ergebnisse der durchgeführten Analysen zusammen. In Teilabschnitt sieben wird explorativ überprüft, inwieweit patientenspezifische und klinische Faktoren Einfluss auf die Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter bei Abschluß der Radiotherapieserie haben.

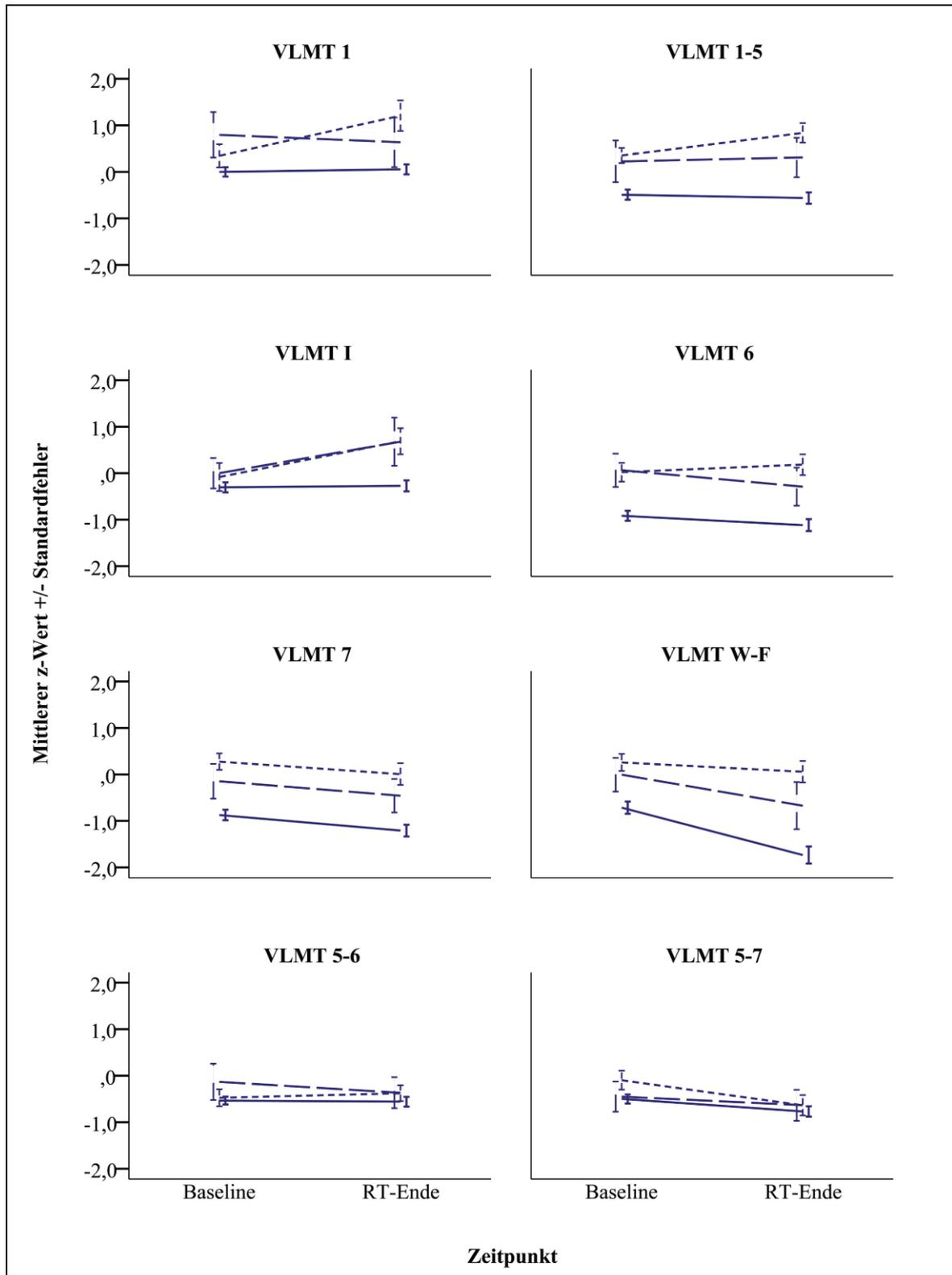
#### 4.4.1 Verbalgedächtnis

##### Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte

Eine Gesamtübersicht zu den Veränderungen der mittleren verbalen Gedächtnisparameter in den Patientengruppen kann **Abbildung 4-6** entnommen werden. **Abbildung A-4** (im Anhang) zeigt die Zusammenhänge zwischen den verbalen Gedächtnisparametern zur Baseline-Messung (T0) und den Veränderungen der verbalen Gedächtnisparameter bei Abschluß der Radiotherapieserie (T0-T2). In allen drei Gruppen liegen zumeist negative Zusammenhänge zwischen Baseline-Wert und Differenzwert [Abschluß Radiotherapieserie-Wert *minus* Baseline-Wert] vor: Je höher die prätherapeutischen Leistungen, desto ausgeprägter die Einbußen der Patienten.

##### Regressionsanalytische Ergebnisse: **EXT-RT versus ZNS-RT**

Die **Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen** für die Vergleiche zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten werden in **Tabelle 4-21** präsentiert.



**Abbildung 4-6:** Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der verbalen Gedächtnisparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Bei Abschluß der Radiotherapieserie zeigt die ZNS-RT Gruppe überwiegend stabile und verschlechterte Leistungen, die EXT-RT Gruppe ein gemischtes Profil aus verbesserten, verschlechterten und stabilen Leistungen und die EXT-RT + ChT Gruppe überwiegend verschlechterte, verbesserte und stabile Leistungen.

**Tabelle 4-21: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T2**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>VLMT 1</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,381	-4,777	<,001	,347	,120	,113	1,032	,120	17,343	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,300	-3,757	<,001	,457	,209	,196	,982	,089	16,626	<,001
Hinweis: n = 129; Durbin-Watson-Statistik = 1,970											
<b><math>\Delta</math>VLMT 1-5</b>											
EXT-RT./ZNS-RT	1	-,253	-2,910	,004	,253	,064	,056	,754	,064	8,469	,004
Hinweis: n = 126; Durbin-Watson-Statistik = 1,973; Ausgeschlossene Variable: z-Wert zur Baseline											
<b><math>\Delta</math>VLMT I</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,423	-5,329	<,001	,405	,164	,158	1,040	,164	24,373	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,257	-3,234	,002	,479	,230	,217	1,002	,066	18,346	<,001
Hinweis: n = 126; Durbin-Watson-Statistik = 1,588											
<b><math>\Delta</math>VLMT 6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,246	-2,681	,008	,189	,036	,028	,987	,036	4,491	,036
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,197	-2,146	,034	,267	,071	,056	,972	,036	4,616	,012
Hinweis: n = 123; Durbin-Watson-Statistik = 2,105											
<b><math>\Delta</math>VLMT 7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,256	-2,941	,004	,256	,066	,058	,967	,066	8,649	,004
Hinweis: n = 125; Durbin-Watson-Statistik = 2,105; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>VLMT W-F</b>											
EXT-RT./ZNS-RT	1	-,203	-2,302	,023	,203	,041	,034	1,396	,041	5,301	,023
Hinweis: n = 125; Durbin-Watson-Statistik = 1,940; Ausgeschlossene Variable: z-Wert zur Baseline											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,536	-6,958	<,001	,536	,287	,282	1,011	,287	48,415	<,001
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 1,977; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,604	-8,367	<,001	,604	,365	,359	1,097	,365	70,001	<,001
Hinweis: n = 124; Durbin-Watson-Statistik = 1,801; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

*Die Überprüfung auf Verletzung der Modellprämissen ergibt, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,588$  und  $d = 2,105$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen werden können. Für die Testparameter Differenz in der Interferenz ( $\Delta$ VLMT I), Differenz in der Korrigierten Wiedererkennungslleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) und Differenz im Verlust nach*

*Interferenz ( $\Delta$ VLMT 5-6) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben; dieser Aspekt kann bei einer Stichprobengröße zwischen  $n = 122$  und  $n = 126$  Patienten jedoch vernachlässigt werden.*

Der stärkste Prädiktor für die Veränderungen im Verbalgedächtnis bei Abschluß der Radiotherapieserie ist das prätherapeutische Leistungsniveau. In sechs der acht untersuchten Gedächtnisparameter klärt die prätherapeutische Gedächtnisleistung zwischen 3,6% und 36,5% der Veränderungen auf. Im Vergleich zur extrakraniellen Radiotherapie ist die **ZNS-Bestrahlung** mit höheren Einbußen, d.h. schlechteren Testleistungen, in den Testparametern Differenz in der unmittelbaren Merkspanne ( $\Delta$ VLMT 1), Differenz in der Lernleistung ( $\Delta$ VLMT 1-5), und Differenz in der Interferenz ( $\Delta$ VLMT I) assoziiert (alle  $p$ -Werte  $< 0,05$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Der Anteil der erklärten Varianz liegt zwischen 6,4% und 8,9%. Der negative Einfluss der ZNS-RT auf die Differenz in der Abrufleistung nach Interferenz ( $\Delta$ VLMT 6) und Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) ist nach Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant ( $p > 0,100$ ).

#### **Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT + ChT versus ZNS-RT**

In **Tabelle 4-22** sind die **Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen** für die Vergleiche zwischen **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Patienten zusammengestellt.

*Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,781$  und  $d = 2,202$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) können ausgeschlossen werden. Für die Regressionsmodelle der Testparameter Differenz in der Interferenz ( $\Delta$ VLMT I), Differenz in der Verzögerten Abrufleistung ( $\Delta$ VLMT 7) und Differenz im Verlust nach Interferenz ( $\Delta$ VLMT 5-6) sind die Residuen nicht normalverteilt; dieser Befund ist bei einer Stichprobengröße zwischen  $n = 116$  und  $n = 119$  Patienten jedoch von untergeordneter Bedeutung.*

Die Regressionsanalysen der **ZNS-RT** und **EXT-RT + ChT** Patienten zeigen nach Bonferroni-Holm Korrektur keinen unabhängigen signifikanten Einfluss der **ZNS-Bestrahlung** auf die verbalen Gedächtnisleistungen. Für sechs der acht untersuchten Gedächtnisparame-

ter kann die prätherapeutische Gedächtnisleistung 5,7% bis 34,7% der Veränderungen bei Abschluß der Radiotherapieserie erklären.

**Tabelle 4-22: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Verbalgedächtnis zu T2**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>VLMT 1</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,368	-4,339	<,001	,368	,136	,128	,931	,136	18,827	<,001
Hinweis: n = 122; Durbin-Watson-Statistik = 1,937; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 1-5</b>											
Hinweis: n = 119; Ausgeschlossene Variablen: <i>z-Wert zur Baseline, EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT I</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,372	-4,377	<,001	,357	,128	,120	1,066	,128	17,128	<,001
EXT-RT + ChT./ZNS-RT	2	-,194	-2,282	,024	,406	,165	,151	1,048	,037	11,476	<,001
Hinweis: n = 119; Durbin-Watson-Statistik = 1,781											
<b><math>\Delta</math>VLMT 6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,240	-2,646	,009	,240	,057	,049	1,006	,057	7,003	,009
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 2,027; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,282	-3,166	,002	,282	,080	,072	,958	,080	10,025	,002
Hinweis: n = 118; Durbin-Watson-Statistik = 2,202; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT W-F</b>											
Hinweis: n = 118; Ausgeschlossene Variablen: <i>z-Wert zur Baseline, EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-6</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,569	-7,395	<,001	,569	,324	,318	1,061	,324	54,687	<,001
Hinweis: n = 116; Durbin-Watson-Statistik = 2,042; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>VLMT 5-7</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,589	-7,813	<,001	,589	,347	,341	1,114	,347	61,042	<,001
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 1,844; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

### Fazit: Verbalgedächtnis bei Abschluß der Radiotherapieserie

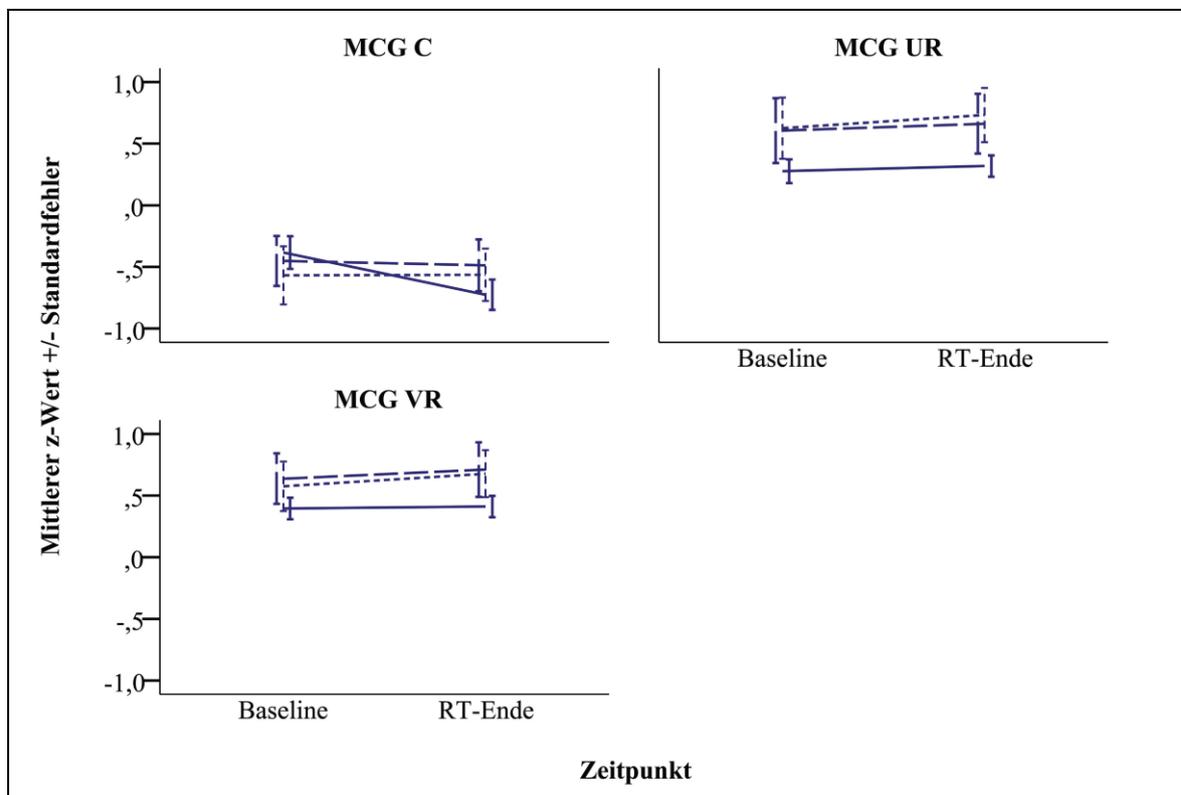
Der stärkste Prädiktor für die Veränderungen im Verbalgedächtnis bei Abschluß der Radiotherapieserie ist das prätherapeutische Leistungsniveau. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Im Vergleich zur **EXT-RT** kann für drei der acht untersuchten Testparameter ein statistisch

abgesicherter kleiner negativer Effekt der **ZNS-RT** festgestellt werden. Betroffen sind der Arbeitsspeicher und das Kurzzeitgedächtnis. Gegenüber der **EXT-RT + ChT** zeigt sich kein Effekt der **ZNS-RT**.

#### 4.4.2 Visuelle Funktion

##### Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte

Die zeitlichen Verläufe der mittleren visuellen Funktionsparameter in den drei Patientengruppen können **Abbildung 4-7** entnommen werden.



**Abbildung 4-7:** Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der visuellen Funktionsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

*Die ZNS-RT Gruppe zeigt verschlechterte oder leicht verbesserte Leistungen bei Abschluß der Radiotherapieserie. Die EXT-RT und EXT-RT + ChT Gruppe zeigen leicht verbesserte oder stabile Leistungen.*

**Abbildung A-5** (im Anhang) zeigt die Korrelationen zwischen Baseline- und Veränderungsscore für den Bereich Visuelle Funktionsfähigkeit. In allen drei Gruppen liegen erneut negative Zusammenhänge zwischen Baseline-Wert (T0) und Differenzwert (T0-T2)

[Abschluß der Radiotherapieserie-Wert *minus* Baseline-Wert] vor: Je höher die prätherapeutischen Leistungen sind, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten.

### Regressionsanalytische Ergebnisse

**Tabelle 4-23** zeigt die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Gruppenvergleiche **ZNS-RT versus EXT-RT** und **ZNS-RT versus EXT-RT + ChT**.

**Tabelle 4-23: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT ./ EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Visuelle Funktion zu T2**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	P
<b>Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,507	-6,532	<,001	,517	,267	,261	1,001	,267	42,945	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,176	-2,263	,025	,545	,298	,286	,984	,031	24,782	<,001
Hinweis: n = 120; Durbin-Watson-Statistik = 2,273											
<b><math>\Delta</math>MCG UR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,354	-4,151	<,001	,333	,111	,103	,730	,111	14,476	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,244	-2,868	,005	,413	,170	,156	,708	,059	11,801	<,001
Hinweis: n = 118; Durbin-Watson-Statistik = 1,887											
<b><math>\Delta</math>MCG VR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,487	-6,191	<,001	,471	,222	,216	,653	,222	33,715	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,239	-3,044	,003	,528	,279	,267	,632	,057	22,670	<,001
Hinweis: n = 120; Durbin-Watson-Statistik = 1,854											
<b>Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,509	-6,262	<,001	,509	,259	,253	1,026	,259	39,218	<,001
Hinweis: n = 114; Durbin-Watson-Statistik = 2,146; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG UR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,347	-3,900	<,001	,347	,121	,113	,695	,121	15,212	<,001
Hinweis: n = 113; Durbin-Watson-Statistik = 2,007; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											
<b><math>\Delta</math>MCG VR</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,444	-5,239	<,001	,444	,197	,190	,636	,197	27,443	<,001
Hinweis: n = 114; Durbin-Watson-Statistik = 2,038; Ausgeschlossene Variable: <i>EXT-RT + ChT./ZNS-RT</i>											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

*Die Analyse auf Verletzung der Modellvoraussetzungen ergibt folgende Befunde: Für alle Regressionsmodelle können Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ),*

*Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,854$  und  $d = 2,273$ ) sowie Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) ausgeschlossen werden. Bei den Regressionsanalysen für den Testparameter Differenz in der Verzögerten Reproduktion ( $\Delta$ MCG VR) liegt keine Normalverteilung der Residuen vor. Da die Stichprobengröße für den Gruppenvergleich **ZNS-RT** versus **EXT-RT** bei  $n = 120$  und für den Gruppenvergleich **ZNS-RT** versus **EXT-RT + CHT** bei  $n = 114$  liegt, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Analysen valide sind.*

Die Regressionsanalysen der **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten zeigen, dass die Veränderungen in der visuellen Funktionsfähigkeit vom prätherapeutischen Leistungsniveau abhängen. Je nach Parameter (Regressand) werden zwischen 11,1% und 26,7% der Veränderungen bei Abschluß der Radiotherapieserie durch die prätherapeutische Leistung aufgeklärt. Im Vergleich zur extrakraniellen Radiotherapie ist die **ZNS-Bestrahlung** mit höheren Einbußen, d.h. schlechteren Testleistungen, in allen drei erfassten Testparametern assoziiert (alle p-Werte  $< 0,05$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Der Anteil der erklärten Varianz liegt zwischen 3,1% und 5,9%. Die Regressionsanalysen der **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Patienten zeigen keinen negativen Einfluss der **ZNS-Bestrahlung** auf die visuelle Funktionsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie. Die prätherapeutische Leistung klärt je nach Parameter (Regressand) zwischen 12,1% und 25,9% der Veränderungen bei Abschluß der Radiotherapieserie auf.

Die Regressionsmodelle für den Testparameter Differenz im Kopieren ( $\Delta$ MCG C) weisen einen Extremwert (Mahalanobis-Distanz  $> 13,82$ ) in der **ZNS-RT** Gruppe auf (Patient Nr. 184). Das Geschlecht des Patienten ist weiblich. Die Patientin zeigt eine weit unterdurchschnittliche Baseline-Leistung ( $z = -9,10$ ) und eine minimale Verschlechterung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2;  $z = -9,48$ ). Die Patientin ist 46 Jahre alt und an einem Bronchialkarzinom erkrankt. Die Patientin erhält eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung mit 10 x 3 Gy Einzeldosis bei mindestens 10 Hirnmetastasen mit Begleitödem. Der Karnofsky Index der Patientin beträgt 80, der Intelligenzquotient liegt bei 76. Die Patientin berichtet über Kopfschmerzen vor Radiotherapie-Beginn und Müdigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie. Sie zeigt im HADS erhöhte Angst- und Depressionswerte vor Radiotherapie-Beginn (T0; 10/21 Rohwertpunkten,  $T = 63$ ;  $z = 1,30$  beziehungsweise 9/21 Rohwertpunkten,  $T = 72,3$ ;  $z = 2,23$ ) und erhöhte Depressionswerte bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2; 12/21 Rohwertpunkten,  $T > 80$ ;  $z > 3,00$ ), so dass zur Bestätigung der Regressionsmodelle Regressionsanalysen ohne diese Patientin gerechnet werden. **Tabelle**

**4-24** zeigt die Ergebnisse der Regressionsmodelle unter Ausschluss von Patientin Nr. 184. Die Ergebnisse stützen die ursprünglichen Regressionsmodelle.

**Tabelle 4-24:** Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT und EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderung im Testparameter Kopieren zu T2 unter Ausschluss von Patientin Nr. 184

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	P
<b>Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,604	-8,384	<,001	,617	,381	,376	,923	,381	72,000	<,001
EXT-RT./ZNS-RT	2	-,149	-2,075	,040	,635	,403	,393	,911	,022	39,171	<,001
Hinweis: n = 119; Durbin-Watson-Statistik = 2,222; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b>Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT:</b>											
<b><math>\Delta</math>MCG C</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,615	-8,214	<,001	,615	,378	,372	,945	,378	67,466	<,001
Hinweis: n = 113; Durbin-Watson-Statistik = 1,934; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung nach Schritt 1 und 2. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

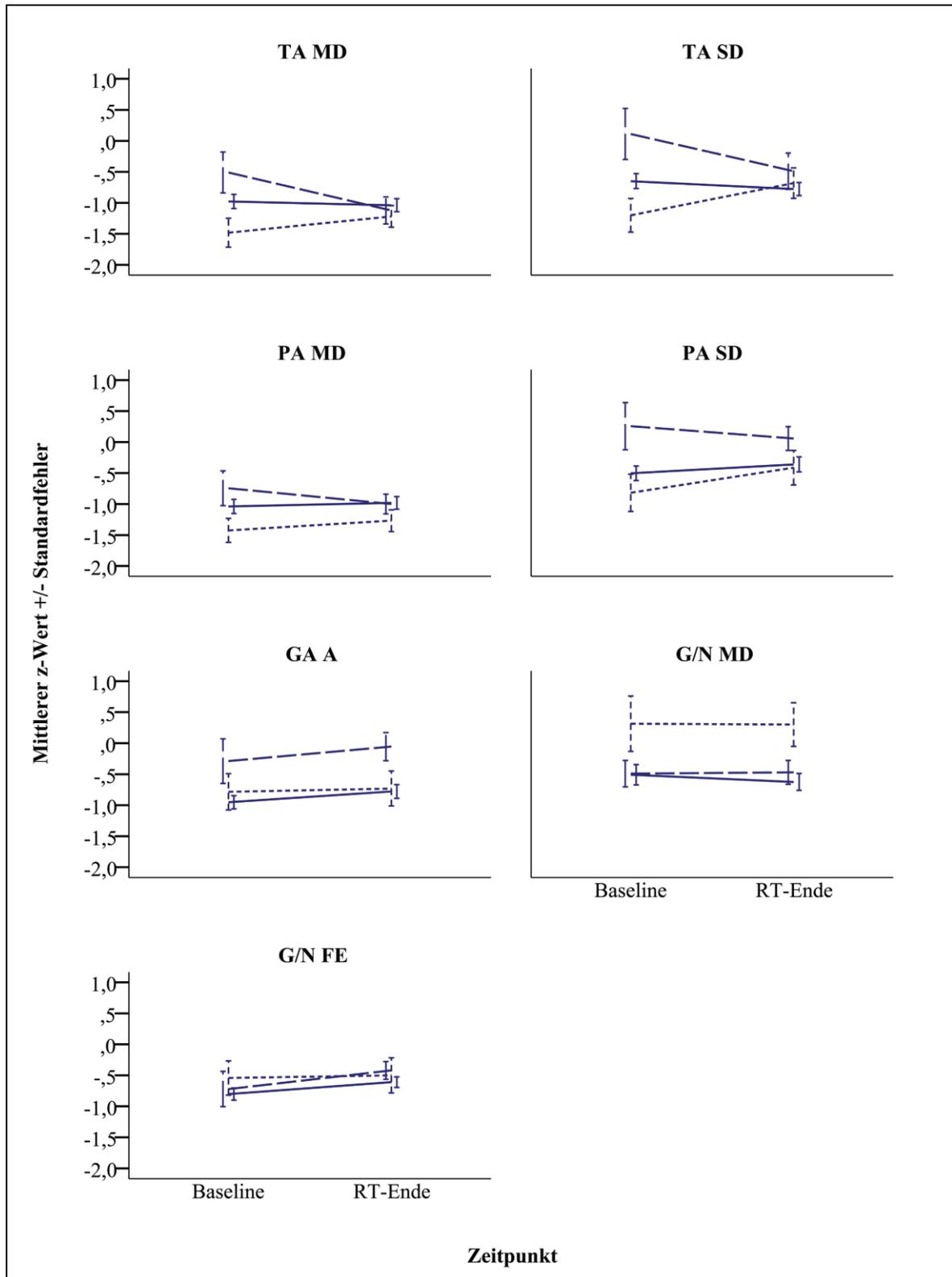
### **Fazit: Visuelle Funktion bei Abschluß der Radiotherapieserie**

Die Veränderungen in den visuellen Funktionen werden maßgeblich durch das prätherapeutische Leistungsniveau bestimmt. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Im Vergleich zur EXT-RT kann für alle drei untersuchten Testparameter (visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit und nonverbales Kurz- und Langzeitgedächtnis) ein statistisch abgesicherter kleiner negativer Effekt der ZNS-RT festgestellt werden. Gegenüber der EXT-RT + ChT zeigt sich kein Effekt der ZNS-RT.

#### **4.4.3 Konzentration/Aufmerksamkeit**

##### **Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte**

Eine Gesamtübersicht zu den mittleren Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsvariablen kann **Abbildung 4-8** entnommen werden.



**Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf (Baseline – Ende Radiotherapieserie) der Mittelwerte der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsparameter in der ZNS-RT Gruppe (durchgezogene Linie) im Vergleich zur EXT-RT (gepunktete Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (gestrichelte Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt (überdurchschnittlich ist); ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt (unterdurchschnittlich ist). Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.**

Bei Abschluß der Radiotherapieserie werden in der **ZNS-RT** Gruppe ein gemischtes Profil aus verbesserten und leicht verschlechterten Leistungen, in der **EXT-RT** Gruppe überwiegend verbesserte und stabile Leistungen und in der **EXT-RT + ChT** Gruppe überwiegend verschlechterte, stabile und verbesserte Leistungen beobachtet.

**Abbildung A-6** (im Anhang) zeigt die Zusammenhänge zwischen den Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen zur Baseline-Messung (T0) und den Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen bei Abschluß der Radiotherapieserie (T0-T2). Alle Differenzwerte [Abschluß der Radiotherapieserie-Wert *minus* Baseline-Wert] zeigen negative Korrelationen mit den Baseline-Werten: Je höher die prätherapeutische Leistung, desto ausgeprägter die Einbußen der Patienten.

### **Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT versus ZNS-RT**

**Tabelle 4-25** zeigt die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Vergleiche zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten.

*Die Untersuchung auf Verletzung der Modellprämissen zeigt an, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,799$  und  $d = 2,312$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen werden können. Für die Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben. Für den Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Standardabweichung ( $\Delta TA SD$ ) kann dieser Aspekt bei einer Stichprobengröße von  $n = 117$  Patienten vernachlässigt werden. Für den Testparameter Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) können die Ergebnisse aufgrund der kleineren Stichprobengröße ( $n = 81$ ) nur mit Vorbehalt interpretiert werden. Da die Stichprobengröße für die Testparameter Differenz in der Geteilten Aufmerksamkeit Auslassungen ( $\Delta GA A$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Median ( $\Delta G/N MD$ ) mit  $n = 92$  beziehungsweise  $n = 81$  Patienten ebenfalls gering ist, werden die drei letztgenannten Testparameter zur statistischen Absicherung der Ergebnisse zusätzlich verteilungsannahmefrei mit dem Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Patienten hin ausgewertet.*

Je nach Parameter (Regressand) klären die prätherapeutischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen zwischen 16,7% und 35,8% der Veränderungen zu Abschluß der Radiotherapieserie auf. Ein statistisch abgesicherter negativer Einfluss der **ZNS-Bestrahlung** auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen besteht nicht.

**Tabelle 4-25: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta</math>TA MD</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,472	-5,745	<,001	,472	,223	,216	,613	,223	33,010	<,001
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 1,839; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>TA SD</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,598	-8,005	<,001	,598	,358	,352	,909	,358	64,079	<,001
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 2,048; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>PA MD</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,501	-6,200	<,001	,501	,251	,244	,670	,251	38,437	<,001
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 1,833; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>PA SD</b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,519	-6,516	<,001	,519	,270	,263	1,064	,270	42,459	<,001
Hinweis: n = 117; Durbin-Watson-Statistik = 1,878; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>GA A<sup>a</sup></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,408	-4,243	<,001	,408	,167	,157	,787	,167	18,005	<,001
Hinweis: n = 92; Durbin-Watson-Statistik = 1,799; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>G/N MD<sup>a</sup></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,557	-5,961	<,001	,557	,310	,301	,805	,310	35,530	<,001
Hinweis: n = 81; Durbin-Watson-Statistik = 2,312; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta</math>G/N FE<sup>a</sup></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,559	-5,999	<,001	,559	,313	,304	,593	,313	35,987	<,001
Hinweis: n = 81; Durbin-Watson-Statistik = 2,110; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT./ZNS-RT											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. <sup>a</sup>: kleine Stichprobengröße. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

In **Tabelle 4-26** sind die Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße dargestellt: Zwischen **EXT-RT** und **ZNS-RT** Gruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 4-26: Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT versus ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2**

	Mittlerer Rang EXT-RT	Mittlerer Rang ZNS-RT	Mann-Whitney U	Z	p
$\Delta$ GA A	44,81	46,78	491,50	-0,248	0,804
$\Delta$ G/N MD	43,86	40,73	239,00	-0,336	0,737
$\Delta$ G/N FE	47,14	40,42	216,00	-0,765	0,444

*Anmerkung:* Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Berichtet werden p-Werte vor Bonferroni-Holm-Korrektur. Die neuropsychologischen Testparameter werden als z-Wert ausgewertet.

### Regressionsanalytische Ergebnisse: EXT-RT + ChT versus ZNS-RT

Die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen für die Vergleiche zwischen EXT-RT + ChT und ZNS-RT Patienten können **Tabelle 4-27** entnommen werden.

**Tabelle 4-27: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalysen mit den Prädiktorvariablen Baseline-Wert und Therapie (EXT-RT + ChT versus ZNS-RT): Veränderungen im Bereich Konzentration/ Aufmerksamkeit zu T2**

Testparameter (Regressand)/ Prädiktor (Regressor)	Schritt	$\beta$	t	p	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	SE (R <sup>2</sup> )	$\Delta R^2$	F	p
<b><math>\Delta TA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,469	-5,511	<,001	,469	,220	,212	,633	,220	30,375	<,001
Hinweis: n = 110; Durbin-Watson-Statistik = 1,924; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta TA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,618	-8,169	<,001	,618	,382	,376	,925	,382	66,740	<,001
Hinweis: n = 110; Durbin-Watson-Statistik = 2,001; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta PA MD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,506	-6,090	<,001	,506	,256	,249	,637	,256	37,084	<,001
Hinweis: n = 110; Durbin-Watson-Statistik = 1,749; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta PA SD</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,528	-6,466	<,001	,528	,279	,272	1,040	,279	41,811	<,001
Hinweis: n = 110; Durbin-Watson-Statistik = 1,981; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta GA A^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,434	-4,468	<,001	,434	,188	,179	,793	,188	19,964	<,001
Hinweis: n = 88; Durbin-Watson-Statistik = 1,691; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta G/N MD^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,565	-6,200	<,001	,565	,319	,311	,779	,319	38,445	<,001
Hinweis: n = 84; Durbin-Watson-Statistik = 2,216; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											
<b><math>\Delta G/N FE^a</math></b>											
z-Wert zur Baseline	1	-,608	-6,930	<,001	,608	,369	,362	,594	,369	48,031	<,001
Hinweis: n = 84; Durbin-Watson-Statistik = 2,092; Ausgeschlossene Variable: EXT-RT + ChT./ZNS-RT											

*Anmerkung:* Die Reihenfolge der Variablenaufnahme erfolgt nach statistischer Signifikanz. Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta gibt Auskunft über die Größe und Richtung des Einflusses des jeweiligen Regressors; der t-Wert des Regressionskoeffizienten gibt den Quotienten aus Beta und dessen Standardfehler an und dient als Grundlage für den Signifikanztest des Regressionskoeffizienten (p, unkorrigiert). R gibt den Zusammenhang zwischen Regressoren und Regressand an. R<sup>2</sup> gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren an, das korrigierte R<sup>2</sup> (Korr. R<sup>2</sup>) gibt den Anteil erklärter Varianz durch die Regressoren unter Berücksichtigung der Anzahl an Regressoren im Modell an. SE: Standardfehler.  $\Delta R^2$  gibt den zusätzlichen Anteil erklärter Varianz durch den jeweiligen Regressor an. Die F-Statistik und das Signifikanzniveau (p, unkorrigiert) geben Auskunft über die Erklärungskraft der Regressionsgleichung. <sup>a</sup>: kleine Stichprobengröße. Die Stichprobengröße n schwankt je nach Vollständigkeit der erfassten Prädiktorvariablen/Regressoren (Testparameter) bei den einzelnen Patienten. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Die Überprüfung auf Verletzung der Modellprämissen bestätigt, dass Nicht-Linearität, Heteroskedastizität (Glejser-Test:  $p > 0,05$ ), Autokorrelation der Residuen (Durbin-Watson-Statistik zwischen  $d = 1,691$  und  $d = 2,216$ ) und Multikollinearität (Konditionsindex, Toleranz- und VIF-Werte im Toleranzbereich) für alle Regressionsmodelle ausgeschlossen werden können. Für die Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Median ( $\Delta TA$

MD) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) ist eine Normalverteilung der Residuen nicht gegeben. Für den Testparameter Differenz in der tonischen Alertness Median ( $\Delta TA MD$ ) kann dieses Ergebnis bei einer Stichprobengröße von  $n = 110$  Patienten vernachlässigt werden. Für den Testparameter Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Fehler ( $\Delta G/N FE$ ) können die Ergebnisse wegen der geringen Stichprobengröße ( $n = 84$ ) nur mit Vorbehalt interpretiert werden. Die Stichprobengröße für die Testparameter Differenz in der Geteilten Aufmerksamkeit Auslassungen ( $\Delta GA A$ ) und Differenz in der Selektiven Aufmerksamkeit Median ( $\Delta G/N MD$ ) ist mit  $n = 88$  und  $n = 84$  Patienten ebenfalls recht gering. Die drei letztgenannten Testparameter werden daher ergänzend verteilungsannahmefrei mit dem Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen (**EXT-RT + ChT** versus **ZNS-RT**) geprüft.

Der wesentliche Prädiktor für die Veränderungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen ist das prätherapeutische Leistungsniveau, das zwischen 18,8% und 38,2% der Veränderungen zu Abschluß der Radiotherapieserie aufklärt. Ein statistisch abgesicherter Einfluss der **ZNS-RT** auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen bei Abschluß der Radiotherapieserie ist nicht vorhanden. Die **Tabelle 4-28** fasst die Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die untersuchten Testparameter mit kritischer Stichprobengröße zusammen: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen **EXT-RT + ChT** und **ZNS-RT** Gruppe liegen nicht vor.

**Tabelle 4-28: Ergebnisse der Mann-Whitney U-Tests für die Testparameter mit kritischer Stichprobengröße: Vergleich EXT-RT + ChT versus ZNS-RT – Veränderungen im Bereich Konzentration/Aufmerksamkeit zu T2**

	Mittlerer Rang EXT-RT + ChT	Mittlerer Rang ZNS-RT	Mann-Whitney U	Z	p
$\Delta GA A$	45,00	44,44	351,00	-0,062	0,950
$\Delta G/N MD$	48,20	41,73	313,00	-0,788	0,431
$\Delta G/N FE$	46,35	41,98	331,50	-0,560	0,576

Anmerkung: Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Berichtet werden p-Werte vor Bonferroni-Holm-Korrektur. Die Vergleiche der Testparameter basieren auf z-Werten.

### **Fazit: Konzentration/Aufmerksamkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie**

Auch im Bereich Konzentration und Aufmerksamkeit stellt das prätherapeutische Leistungsniveau den wesentlichen Prädiktor für die Veränderungen der Leistungen nach Radiotherapie-Beginn dar. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau ist, desto ausgeprägter sind die Einbußen der Patienten. Ein statistisch abgesicherter Effekt der

ZNS-RT lässt sich nicht nachweisen.

#### 4.4.4 Klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen

**Tabelle 4-29** fasst das Ausmaß klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen und Veränderungen für die Patienten, die vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie untersucht werden konnten, für alle untersuchten Testparameter, Testbereiche und Patientengruppen zusammen.

**Tabelle 4-29: Prävalenz klinisch relevanter Beeinträchtigungen und Veränderungen in den untersuchten Testparametern vor Radiotherapie-Beginn und bei Abschluß der Radiotherapieserie**

	NPT (n)	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T0 [n (%)]	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T2 [n (%)]	Kognitiv verschlechtert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv verbessert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv stabil <sup>c</sup> [n (%)]
<b>Verbalgedächtnis</b>						
<b>VLMT 1</b>						
EXT-RT	18	1 (6)	0	0	5 (28)	13 (72)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	0	2 (18)	0	9 (82)
ZNS-RT	111	12 (11)	11 (10)	9 (8)	8 (7)	94 (85)
<b>VLMT 1-5</b>						
EXT-RT	18	0	0	0	2 (11)	16 (89)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	1 (9)	0	0	11 (100)
ZNS-RT	108	24 (22)*	21 (19)*	5 (5)	1 (1)	102 (94)
<b>VLMT I</b>						
EXT-RT	18	2 (11)	0	1 (6)	5 (28)	12 (67)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	1 (9)	0	4 (36)	7 (64)
ZNS-RT	108	18 (17)*	18 (17)*	11 (10)	9 (8)	88 (82)
<b>VLMT 6</b>						
EXT-RT	17	0	0	0	1 (6)	16 (94)
EXT-RT + ChT	11	2 (18)*	3 (27)*	2 (18)	0	9 (82)
ZNS-RT	106	26 (25)*	40 (38)*	9 (9)	4 (4)	93 (88)
<b>VLMT 7</b>						
EXT-RT	18	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	16 (89)
EXT-RT + ChT	11	2 (18)*	3 (27)*	1 (9)	0	10 (91)
ZNS-RT	107	37 (35)*	52 (49)*	15 (14)	2 (2)	90 (84)
<b>VLMT W-F</b>						
EXT-RT	18	2 (11)	2 (11)	1 (6)	0	17 (94)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	3 (27)*	1 (9)	0	10 (91)
ZNS-RT	107	23 (22)*	51 (48)*	31 (29)	2 (2)	74 (69)
<b>VLMT 5-6</b>						
EXT-RT	17	1 (6)	1 (6)	0	1 (6)	16 (94)
EXT-RT + ChT	11	2 (18)*	1 (6)	2 (18)	1 (9)	8 (73)
ZNS-RT	105	13 (12)	20 (19)*	9 (9)	10 (10)	86 (82)
<b>VLMT 5-7</b>						
EXT-RT	18	1 (6)	4 (22)*	5 (28)	2 (11)	11 (61)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	3 (27)*	2 (18)	1 (9)	8 (73)
ZNS-RT	106	17 (16)*	24 (23)*	22 (21)	13 (12)	71 (67)

Fortsetzung Tabelle 4-29:

	NPT (n)	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T0 [n (%)]	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T2 [n (%)]	Kognitiv verschlechtert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv verbessert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv stabil <sup>c</sup> [n (%)]
<b>Verbalgedächtnis</b>						
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>						
EXT-RT	17	2 (12)	3 (18)*	2 (12)	5 (29)	10 (59)
EXT-RT + ChT	11	2 (18)*	4 (36)*	2 (18)*	0	9 (82)
ZNS-RT	106	40 (38)*	55 (52)*	29 (27)*	13 (12)	64 (60)
<b>Visuokonstruktion</b>						
<b>MCG C</b>						
EXT-RT	17	5 (29)*	2 (12)	0 (0)	0 (0)	17 (100)
EXT-RT + ChT	11	1 (9)	2 (18)*	1 (9)	0 (0)	10 (91)
ZNS-RT	103	17 (17)*	27 (26)*	12 (12)	2 (2)	89 (86)
<b>Nonverbales Gedächtnis</b>						
<b>MCG UR</b>						
EXT-RT	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	15 (88)
EXT-RT + ChT	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
ZNS-RT	101	1 (1)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	96 (95)
<b>MCG VR</b>						
EXT-RT	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	16 (94)
EXT-RT + ChT	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
ZNS-RT	102	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	99 (97)
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 1</math> Testparameter</b>						
EXT-RT	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	15 (88)
EXT-RT + ChT	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
ZNS-RT	101	1 (1)	2 (2)	5 (5)	2 (2)	94 (93)
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>						
<b>TA MD</b>						
EXT-RT	16	10 (63)*	7 (44)*	0	1 (6)	15 (94)
EXT-RT + ChT	9	1 (11)	3 (33)*	1 (11)	0	8 (89)
ZNS-RT	101	36 (36)*	41 (41)*	2 (2)	2 (2)	97 (96)
<b>TA SD</b>						
EXT-RT	16	9 (56)*	5 (31)*	0	3 (19)	13 (81)
EXT-RT + ChT	9	0	1 (11)	2 (22)	1 (11)	6 (67)
ZNS-RT	101	31 (31)*	31 (31)*	10 (10)	7 (7)	84 (83)
<b>PA MD</b>						
EXT-RT	16	9 (56)*	6 (38)*	1 (6)	1 (6)	14 (88)
EXT-RT + ChT	9	1 (11)	1 (11)	0	0	9 (100)
ZNS-RT	101	38 (38)*	41 (41)*	2 (2)	2 (2)	97 (96)
<b>PA SD</b>						
EXT-RT	16	7 (44)*	3 (19)*	1 (6)	3 (19)	12 (75)
EXT-RT + ChT	9	0	0	2 (22)	1 (11)	6 (67)
ZNS-RT	101	22 (22)*	19 (19)*	8 (8)	15 (15)	78 (77)
<b>GA A</b>						
EXT-RT	13	3 (23)*	3 (23)*	0	0	13 (100)
EXT-RT + ChT	9	1 (11)	0	0	0	9 (100)
ZNS-RT	79	25 (32)*	16 (20)*	3 (4)	7 (9)	69 (87)
<b>G/N MD</b>						
EXT-RT	7	1 (14)	0	0	0	7 (100)
EXT-RT + ChT	10	1 (10)	1 (10)	0	0	10 (100)
ZNS-RT	74	19 (26)*	15 (20)*	5 (7)	6 (8)	63 (85)

Fortsetzung Tabelle 4-29:

	NPT (n)	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T0 [n (%)]	Kognitives Defizit <sup>a</sup> T2 [n (%)]	Kognitiv verschlechtert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv verbessert <sup>b</sup> [n (%)]	Kognitiv stabil <sup>c</sup> [n (%)]
<b>Konzentration/Aufmerksamkeit</b>						
<b>G/N FE</b>						
EXT-RT	7	1 (14)	1 (14)	0	0	7 (100)
EXT-RT + ChT	10	2 (20)*	1 (10)	0	1 (10)	9 (90)
ZNS-RT	74	21 (28)*	12 (16)*	1 (1)	7 (9)	66 (89)
<b>Defizit/Veränderung in <math>\geq 2</math> Testparametern</b>						
EXT-RT	9	7 (78)*	6 (67)*	2 (22)	2 (22)	5 (56)
EXT-RT + ChT	9	0	2 (22)*	1 (11)	0	8 (89)
ZNS-RT	80	47 (59)*	42 (52)*	6 (8)	9 (11)	65 (81)

Anmerkung: Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. <sup>a</sup>: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$ . \*: Auffällig erhöhte Prävalenz (Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf zirka 7% geschätzt). <sup>b</sup>: definiert als Veränderung von  $\geq 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) bei Abschluß der Radiotherapieserie. <sup>c</sup>: definiert als Veränderung von  $< 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) bei Abschluß der Radiotherapieserie.

### Unterschiede in den Testparametern

Bei Abschluß der Radiotherapieserie liegen zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten in folgenden Testparametern vor: Lernleistung Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T2:  $\chi^2 = 9,51$ ;  $p = 0,002$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur;  $p = 0,014$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur), Verlust über die Zeit (VLMT 7 T2:  $\chi^2 = 11,69$ ;  $p = 0,001$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur;  $p = 0,005$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur) und Korrigierte Wiedererkennungslleistung (VLMT W-F T2:  $\chi^2 = 8,43$ ;  $p = 0,004$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur und  $p = 0,022$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur) (siehe **Tabelle 4-29**).

### Veränderungen in den Testparametern

Im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn nimmt die Prävalenz klinisch relevanter Defizite in der **ZNS-RT** Gruppe bei Abschluß der Radiotherapieserie im Testparameter Korrigierte Wiedererkennungslleistung (VLMT W-F T0-T2) signifikant zu (McNemar-Test:  $p < 0,001$  [Bonferroni-Holm korrigiert]). Die Testparameter Abrufleistung nach Interferenz (VLMT 6 T0-T2), Verzögerte Abrufleistung (VLMT 7 T0-T2) und Kopieren (MCG C) zeigen einen Trend hin zu einer Zunahme der Prävalenz klinisch relevanter Defizite (McNemar-Test<sub>VLMT 6 T0-T2</sub>:  $p = 0,009$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur;  $p = 0,065$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur; McNemar-Test<sub>VLMT 7 T0-T2</sub>:  $p = 0,011$  vor Bonferroni-Holm-Korrektur;  $p = 0,064$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur; McNemar Test<sub>MCG C</sub>:  $p$

= 0,064). In der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe findet sich keine signifikante Zunahme oder Abnahme der Prävalenzraten.

Klinisch relevante Verschlechterungen zeigen 5% bis 29% der **ZNS-RT** versus 0% bis 28% der **EXT-RT** und 0% bis 22% der **EXT-RT + ChT** Patienten. Klinisch relevante Verbesserungen präsentieren 0% bis 15% der **ZNS-RT** versus 0% bis 28% der **EXT-RT** und 0% bis 36% der **EXT-RT + ChT** Patienten (siehe **Tabelle 4-29**). Die Gruppenvergleiche ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Bereichsspezifische Unterschiede und Veränderungen**

Bereichsspezifische Beeinträchtigungen bei Abschluß der Radiotherapieserie (definiert als: Verbalgedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei verbalen Gedächtnisparametern; visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit = klinisch relevante Dysfunktion im Testparameter Kopieren; nonverbales Gedächtnis = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei nonverbalen Gedächtnisparametern; Konzentration/Aufmerksamkeit = klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Konzentrations-/Aufmerksamkeitsparametern) zeigen zwischen 2% bis 52% der **ZNS-RT** Patienten versus 0% bis 67% der **EXT-RT** und 0% bis 36% der **EXT-RT + ChT** Patienten vor (siehe **Tabelle 4-29**). Im Bereich Verbalgedächtnis besteht ein signifikanter Unterschied zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten ( $\chi^2 = 6,89$ ;  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,035$ ). Die Prävalenzrate für klinisch relevante Beeinträchtigungen im Bereich Verbalgedächtnis und Visuokonstruktion, definiert als klinisch relevante Dysfunktion im Testparameter Kopieren (MCG C), nimmt in der **ZNS-RT** Gruppe im Trend zu (McNemar-Test<sub>Verbalgedächtnis</sub>:  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,054$ ; McNemar Test<sub>Visuokonstruktion</sub>:  $p = 0,064$ ). In den **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppen kommt es zu keinen statistisch signifikanten Zu- oder Abnahmen klinisch relevanter Beeinträchtigungen.

### **Globale kognitive Beeinträchtigung**

Eine globale kognitive Beeinträchtigung nach Radiotherapie-Beginn, definiert als klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Testbereichen, weisen bei Abschluß der Radiotherapieserie 37/84 (44%) der **ZNS-RT** Patienten (versus 26/84 Patienten [31%] vor Radiotherapie-Beginn), 3/16 (19%) der **EXT-RT** Patienten (versus 4/16 Patienten [25%] vor

Radiotherapie-Beginn) und 2/8 (25%) der **EXT-RT + ChT** Patienten (versus 0/8 Patienten [0%] vor Radiotherapie-Beginn)<sup>4</sup>. Innerhalb der **ZNS-RT** Gruppe erhöht sich die Prävalenzrate nach Radiotherapie-Beginn im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn signifikant (McNemar-Test:  $p = 0,019$ ). Der Unterschied in den Prävalenzraten nach Radiotherapie-Beginn ist zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten im Trend signifikant (Fisher Exact Test:  $p = 0,058$ ).

#### **Fazit: Ausmaß klinisch relevanter Funktionseinschränkungen bei Abschluß der Radiotherapieserie**

Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Defiziten ist in den Bereichen Verbalgedächtnis, Visuokonstruktion und Konzentration/Aufmerksamkeit hoch. Zwischen **ZNS-RT** und **EXT-RT** Patienten bestehen signifikante Unterschiede zu Ungunsten der **ZNS-RT** Patienten in drei Testparametern (Verbalgedächtnis: Kurz- und Langzeitkomponente). Im Vergleich zur Baseline-Erhebung vor Radiotherapie-Beginn nimmt die Prävalenz klinisch relevanter Defizite in der **ZNS-RT** Gruppe bei Abschluß der Radiotherapieserie in einem Testparameter signifikant und in drei Testparametern in der Tendenz zu (Kurz- und Langzeitkomponente Verbalgedächtnis, visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit). In den Kontrollgruppen kommt es zu keiner statistisch abgesicherten Veränderung der Prävalenzraten. Die Analysen zu den Testbereichen bestätigen die Ergebnisse.

Eine globale kognitive Beeinträchtigung bei Abschluß der Radiotherapieserie zeigen 44% der **ZNS-RT**, 25% der **EXT-RT + ChT** und 19% der **EXT-RT** Patienten. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede liegen nicht vor.

#### **4.4.5 Veränderungen im Allgemeinbefinden**

**Tabelle 4-30** gibt einen Überblick zum Allgemeinbefinden der Patienten vor und bei Abschluß der Radiotherapieserie (T0-T2). Insgesamt liegen in der **EXT-RT** Gruppe keine statistisch signifikanten Veränderungen über die Zeit vor. In der **EXT-RT + ChT** Gruppe

---

<sup>4</sup> Diese Angaben basieren auf allen vor und nach Radiotherapie-Beginn getesteten Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Testdatensatz.

kann ein Trend hin zu einer Zunahme der Schlafdauer beobachtet werden ( $T = -1,82$ ;  $p = 0,099$ ). Darüber hinaus klagt die Hälfte der Patienten bei Abschluß der Radiotherapieserie über neu aufgetretene kognitive Beschwerden. In der **ZNS-RT** Gruppe nimmt der Anteil der Patienten, die einen mittelmäßigen oder schlechten bis sehr schlechten Gesundheitszustand, Müdigkeit oder auffällige HADS-Depressionswerte bei Ende der Radiotherapieserie angeben, im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie-Beginn zu (McNemar-Test<sub>Gesundheitszustand T0-T2</sub>:  $p = 0,066$ ; McNemar-Test<sub>Müdigkeit T0-T2</sub>:  $p < 0,001$  und McNemar-Test<sub>HADS - Depression T0-T2</sub>:  $p = 0,069$ ). Gleichzeitig sinkt der Anteil der **ZNS-RT** Patienten, die bei Abschluß der Radiotherapieserie im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie-Beginn über generelle Schmerzen klagen (McNemar-Test:  $p = 0,093$ ) oder auffällige HADS-Angstwerte berichten (McNemar-Test:  $p = 0,014$ ).

**Tabelle 4-30: Allgemeinbefinden vor und bei Abschluß der Radiotherapieserie**

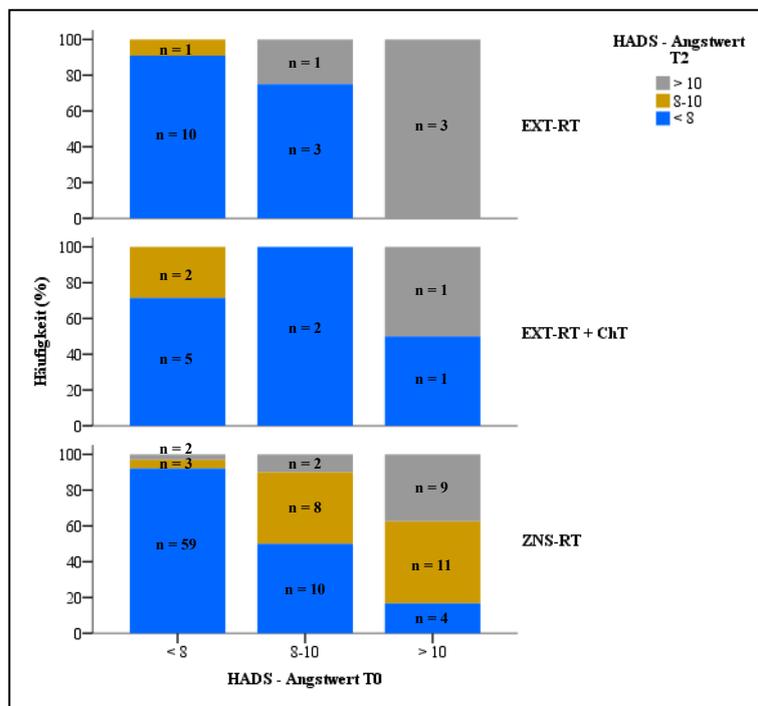
	EXT-RT				EXT-RT + ChT <sup>a</sup>				ZNS-RT <sup>b</sup>			
	T0		T2		T0		T2		T0		T2	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%
<b>Gesundheitszustand*</b>												
sehr gut/gut	9	50	7	39	9	82	7	64	63	57	48	44
mittelmäßig	8	44	7	39	1	9	1	9	39	35	46	42
schlecht/sehr schlecht	1	6	4	22	1	9	3	27	8	7	16	15
<b>Hirndruck/Kopfschmerz</b>												
Hirndruck	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	7	6
Kopfschmerzen	1	6	1	6	1	9	5	45	20	18	18	16
<b>Generelle Schmerzen</b>	5	28	6	33	3	27	5	45	18	16	9	8
<b>Müdigkeit</b>	9	50	9	50	3	27	4	36	20	18	48	42
<b>Schlafdauer [h]</b>												
Median	7,5		6,0		7,0		8,0		7,0		7,0	
Range	4,0 - 9,5		4,0 - 10,0		4,0 - 9,5		4,5 - 11,0		2,5 - 11,0		2,0 - 10,0	
<b>Kognitive Beschwerden*</b>	8	44	2	11	-	-	5	45	40	35	29	26
<b>HADS – Angst</b>												
grenzwertige Symptomatik	4	22	1	6	2	18	2	18	20	19	22	20
auffällige Symptomatik	3	17	4	22	2	18	1	9	24	22	13	12
<b>HADS – Depression</b>												
grenzwertige Symptomatik	3	17	3	17	3	27	4	36	19	18	9	8
auffällige Symptomatik	1	6	2	11	-	-	-	-	12	11	21	19
<b>HADS – Gesamtskala</b>												
auffällige Symptomatik	4	22	6	33	4	45	4	36	40	37	36	33

Anmerkung: \*: Patienteneinschätzung. <sup>a</sup>: nähere Angaben fehlen bei  $n = 1$  Patient zu Gesundheitszustand, Hirndruck, Kopfschmerzen, generellen Schmerzen, Müdigkeit, psychischem Befinden, kognitiven Beschwerden beziehungsweise Schlafdauer. <sup>b</sup>: nähere Angaben fehlen bei  $n = 3$  Patienten zum Gesundheitszustand,  $n = 5$  Patienten zum psychischen Befinden und  $n = 2$  Patienten zur Schlafdauer. T0: vor Radiotherapie-Beginn. T2: bei Abschluß der Radiotherapieserie. -: keine Beschwerden.

Im Vergleich zu den Patienten der **ZNS-RT** Gruppe beklagen die Patienten der **EXT-RT** und **EXT-RT + ChT** Gruppe bei Abschluß der Radiotherapieserie signifikant häufiger neu aufgetretene generelle Schmerzen als vor Radiotherapiebeginn (Fisher Exact Test<sub>ZNS-RT versus EXT-RT</sub>:  $p = 0,007$  und Fisher Exact Test<sub>ZNS-RT versus EXT-RT + ChT</sub>:  $p = 0,003$ ). Außerdem

beklagen die **EXT-RT + ChT** Patienten bei Abschluß der Radiotherapieserie häufiger neu aufgetretene Kopfschmerzen (Fisher Exact Test:  $p = 0,065$ ) als die **ZNS-RT** Gruppe.

Eine detaillierte Darstellung der Veränderungen im psychischen Allgemeinbefinden (Ängstlichkeit, Depressivität, psychische Gesamtbelastung) zeigen **Abbildung 4-9**, **Abbildung 4-10** und **Abbildung 4-11**.



**Abbildung 4-9:** Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligen, grenzwertigen und unauffälligen Angstwerten bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte < 8 werden als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 als grenzwertig und Werte > 10 als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

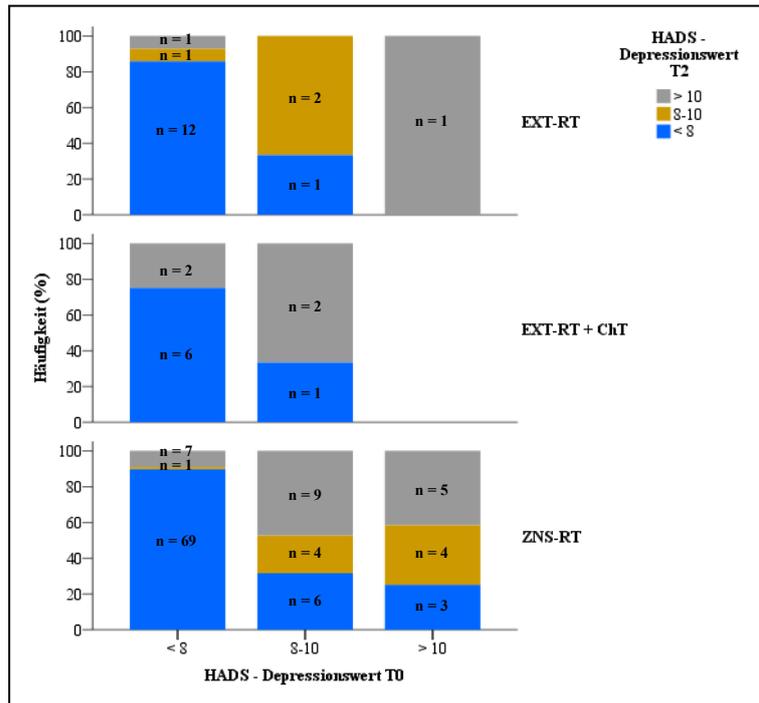


Abbildung 4-10: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligen, grenzwertigen und unauffälligen Depressionswerten bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte < 8 werden als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 als grenzwertig und Werte > 10 als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

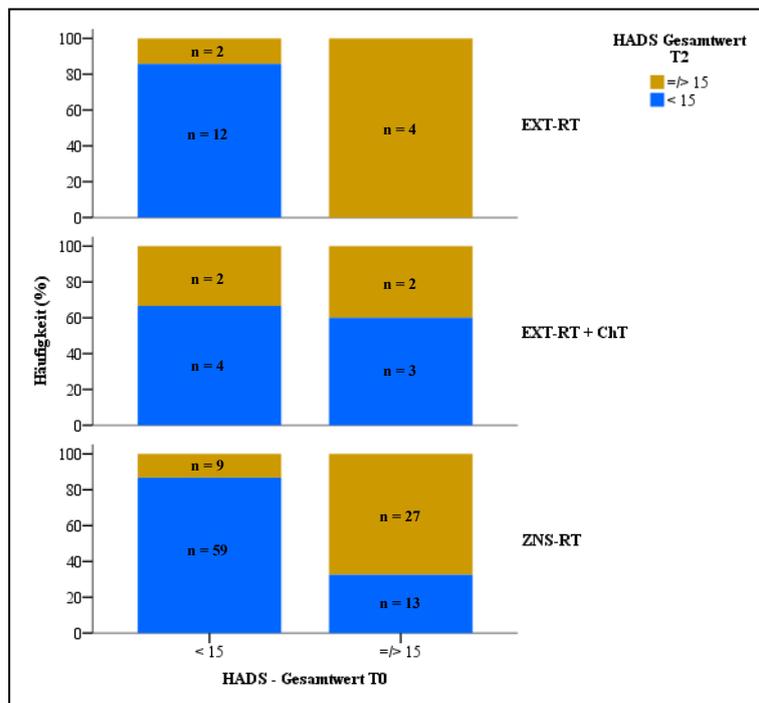


Abbildung 4-11: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit auffälligem und unauffälligem HADS Gesamtwert bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) in Abhängigkeit vom Baseline-Befund (T0). Werte < 15 werden als unauffällig, Werte >= 15 als auffällig eingestuft. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

**Fazit: Veränderungen im Allgemeinbefinden bei Abschluß der Radiotherapieserie**

In der **EXT-RT** Gruppe liegen keine statistisch signifikanten Veränderungen über die Zeit vor. Die **EXT-RT + ChT** Gruppe zeigt einen Trend hin zu einer Zunahme der Schlafdauer. Darüber hinaus klagt die Hälfte der Gruppe über neu aufgetretene kognitive Beschwerden. In der **ZNS-RT** Gruppe nimmt der Anteil der Patienten, die einen mittelmäßigen beziehungsweise schlechten bis sehr schlechten Gesundheitszustand, Müdigkeit oder auffällige HADS-Depressionswerte angeben, im Vergleich zur Untersuchung vor Radiotherapie-Beginn in der Tendenz beziehungsweise statistisch signifikant zu. Gleichzeitig sinkt der Anteil der **ZNS-RT** Patienten, die über generelle Schmerzen klagen oder auffällige HADS-Angstwerte berichten, in der Tendenz beziehungsweise statistisch signifikant.

Im Vergleich zur **EXT-RT** Gruppe geben **ZNS-RT** Patienten bei Ende der Radiotherapieserie statistisch signifikant seltener neu aufgetretene generelle Schmerzen an. Die **EXT-RT + ChT** Gruppe beklagt statistisch signifikant beziehungsweise in der Tendenz häufiger neu aufgetretene generelle Schmerzen und Kopfschmerzen als die **ZNS-RT** Gruppe.

**4.4.6 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse**

In **Tabelle 4-31** werden die relevanten Ergebnisse bei Abschluß der Radiotherapieserie im Überblick dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse bei Abschluß der Radiotherapieserie im Überblick

Kognitive Leistung	VLMT							MCG			TAP							
	1	1-5	I	6	7	W-F	5-6	5-7	C	UR	VR	TA MD	TA SD	PA MD	PA SD	GA A	G/N MD	G/N FE
<b>z-Wert Veränderung von T0 zu T2</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT	x (↓)	x (↓)	x (↓)						x (↓)	x (↓)	x (↓)							
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																		
<b>Klinisch relevante Verbesserung von T0 zu T2</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT																		
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																		
<b>Klinisch relevante Verschlechterung von T0 zu T2</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT																		
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																		
<b>Klinisch relevantes Defizit T2</b>																		
ZNS-RT vs. EXT-RT				x (↓)	x (↓)	x (↓)												
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT																		
<b>Klinisch relevantes Defizit von T0 zu T2</b>																		
ZNS-RT			T (Z)	T (Z)	x (Z)				T (Z)									
EXT-RT																		
EXT-RT + ChT																		
<b>Hinweis auf globales kognitives Defizit</b>																		
			ZNS-RT 44% (n=37/84) x (Z)						EXT-RT 19% (n=3/16) T (↓)				EXT-RT + ChT 25% (n=2/8)					
<b>Allgemeinbefinden</b>																		
	Subjektiver Gesundheitszustand	Hirndruck	Kopfschmerzen	Generelle Schmerzen	Müdigkeit	Subjektive kognitive Beschwerden	Schlafdauer	Ängstlichkeit	Depressivität	Psychische Gesamtbelastung								
ZNS-RT	T (A)			T (A)	x (Z)					x (A)	T (Z)							
EXT-RT																		
EXT-RT + ChT						(Z)	T (Z)											
ZNS-RT vs. EXT-RT																		
ZNS-RT vs. EXT-RT + ChT				T (↑)	x (↑)													

*Anmerkung:* T0: vor Radiotherapie-Beginn. T2: Abschluß der Radiotherapieserie. Klinisch relevante Verbesserung: definiert als Veränderung von  $\geq 1,5$  z-Wert-Punkten (Delta,  $\Delta$ ) bei Abschluß der Radiotherapieserie. Klinisch relevante Verschlechterung: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$  (Delta,  $\Delta$ ) bei Abschluß der Radiotherapieserie. Klinisch relevantes Defizit: definiert als z-Wert  $\leq -1,5$ . x: statistisch signifikant; T: im Trend statistisch signifikant; (↓): Unterschied zu Gunsten der **ZNS-RT** Gruppe; (↑): Unterschied zu Gunsten der **ZNS-RT** Gruppe; (Z): Zunahme; (A): Abnahme. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

#### 4.4.7 Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der ZNS-RT Gruppe

Abschließend wird für die ZNS-RT Gruppe explorativ überprüft, inwiefern patientenspezifische und klinische Faktoren Einfluss auf die Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter bei Abschluß der Radiotherapieserie haben. Untersucht werden alle Testparameter, für die die Regressionsanalysen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen ZNS-RT und kognitiver Leistungsveränderung zu Ungunsten der ZNS-RT vor Bonferroni-Holm-Korrektur zeigen (siehe **Teilabschnitte 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3**). Die Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalysen können **Tabelle A-22** im Anhang entnommen werden. Den größten Varianzanteil an den Veränderungen in den meisten Testparametern bei Abschluß der Bestrahlungsserie erklärt erneut der prätherapeutische Ausgangswert. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten variieren zwischen -0,22 und -0,51, das heißt es liegen mittlere bis große Effektstärken für den prätherapeutischen Ausgangswert vor. Eine Ausnahme bilden die Testparameter Differenz in der Lernleistung ( $\Delta$ VLMT 1-5) und Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F). Demografische, klinische, Lebensstil, Chemotherapie, komorbide und psychische Merkmale scheinen keinen gravierenden Einfluss auf die Veränderungen in den kognitiven Testparametern zu haben. Es werden nur vereinzelte, inkonsistente Zusammenhänge mit kleinen beziehungsweise geringen Effektstärken beobachtet. Interessant erscheint der erneute Zusammenhang zwischen strahlentherapeutischer Technik und kognitiver Veränderung im Testparameter Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) mit diesmal mittlerer Effektstärke. Weitere Faktoren, die einen Zusammenhang mit der kognitiven Veränderung im Testparameter Differenz in der Korrigierten Wiedererkennensleistung ( $\Delta$ VLMT W-F) bei mittlerer Effektstärke aufweisen sind das Alter und eine vorangegangene Chemotherapie. Weiterhin findet sich ein Zusammenhang zwischen der strahlentherapeutischen Technik und dem Testparameter Differenz in der Unmittelbaren Reproduktion nonverbalen Materials ( $\Delta$ MCG UR) mit mittlerer Effektstärke. Daneben wird die Differenz in der Unmittelbaren Reproduktion nonverbalen Materials ( $\Delta$ MCG UR) bei mittlerer Effektstärke auch durch das Geschlecht und eine ängstliche Symptomatik vor Radiotherapie-Beginn erklärt. Mit dem Testparameter Differenz im Kopieren nonverbalen Materials ( $\Delta$ MCG C) korrelieren eine vorangegangene Operation am Hirn mit geringer Effektstärke und eine vorangegangene Bestrahlung des Gehirns mit mittlerer Effektstärke.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Patientenkollektiv und methodische Aspekte

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, Aussagen hinsichtlich des Umfangs und Verlaufs kognitiver Veränderungen bei erwachsenen Tumorpatienten in der akuten Phase der Strahlenreaktionen des Gehirns zu erhalten. Ferner sollten potentielle klinische, demografische und psychische Determinanten für das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit einer zerebralen Bestrahlung identifiziert werden. Dazu wurden Patienten, die eine zerebrale Strahlentherapie erhalten sollten, mit einer Kontrollgruppe von Patienten, die eine extrakranielle Strahlentherapie erhalten sollten, verglichen. Da die Hälfte der Patienten der Kontrollgruppe während dieser Zeit auch mit einer Chemotherapie behandelt wurde, wurden zwei Kontrollgruppen gebildet: Die erste Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten, die nur mit einer Bestrahlung außerhalb des Gehirns behandelt wurden zusammen; die zweite Kontrollgruppe umfasste Patienten, die im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt wurden. So konnte sichergestellt werden, dass die Ergebnisse nicht durch eventuelle Effekte einer Chemotherapie verzerrt werden. Die Patienten wurden zu drei Messzeitpunkten untersucht: unmittelbar vor Strahlentherapie-Beginn, direkt nach Strahlentherapie-Beginn und bei Abschluß der Strahlentherapiesserie. Dadurch sollte eine detaillierte Analyse des kognitiven Leistungsvermögens in der Akutphase der Strahlenreaktion sichergestellt werden. In die Studie konnten 201 Patienten rekrutiert und 193 Patienten eingeschlossen werden, davon 150 Patienten, die eine Bestrahlung des Gehirns erhielten. Die ungleiche Gruppengröße wurde gewählt, damit zumindest explorativ potentielle Risikofaktoren für das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit einer Bestrahlung des Gehirns untersucht werden konnten. Zudem gestaltete sich die Rekrutierung der Patienten dahingehend schwierig, dass die Patienten doch einen beträchtlichen Zeitaufwand durch die Untersuchungen hatten, da sie dreimal untersucht wurden. Die Compliance der zum Teil schwer kranken Patienten, die dann an den Untersuchungen teilnahmen war jedoch gut. Nach Strahlentherapiebeginn konnten 90% der extrakraniell bestrahlten, 86% der radiochemotherapierten und 82% der zerebral bestrahlten Patienten erneut untersucht werden. Bei Abschluß der Strahlentherapiesserie nahmen 86% der extrakraniell bestrahlten, 55% der radiochemotherapierten und 80% der zerebral bestrahlten Patienten an den Untersuchungen teil. Die Drop-Out-Rate für beide Follow-Up-Untersuchungen lag zwischen 5% und 9%. Die niedrige Compliance-Rate bei

den radiochemotherapierten Patienten kann durch eine höhere Akuttoxizität insbesondere bei Abschluß der Strahlentherapie Serie erklärt werden. Andererseits sind sinkende Compliance-Raten auch ein generelles Problem in Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit und/oder Lebensqualität von Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung (Joly et al., 2007). Die Gruppe der extrakraniell bestrahlten Patienten bestand zu fast 90% aus Mammakarzinompatientinnen, einer Patientengruppe mit einer hohen Prävalenz kognitiver Defizite (Ahles et al., 2012; Scherwath, 2016). Dadurch konnte sichergestellt werden, dass sich die kognitiven Leistungen vor Strahlentherapiebeginn in den untersuchten Patientengruppen nicht allzu gravierend unterscheiden. Insgesamt waren die untersuchten Patientengruppen hinsichtlich weiterer demografischer und klinischer Charakteristika gut ausbalanciert. Dennoch bestanden geringfügige Unterschiede im Karnofsky-Index, in der Händigkeit und im prämorbidem Intelligenzniveau. Auffällig ist, dass sehr viele Patienten mit Hauptschulabschluss und nur wenige Patienten mit Abitur oder Hochschulabschluss in die Untersuchungen eingeschlossen wurden. Die Patienten waren im Median zwischen 53 und 62 Jahre alt und es ist bekannt, dass in den jüngeren Altersgruppen Realschul- und Hochschulabschlüsse häufiger verbreitet sind als in den älteren Altersgruppen. Die Therapie der Patienten erfolgte an einer Universitätsklinik mit Maximalversorgungsauftrag, mit dem Vorteil, dass es sich bei der untersuchten Patientengruppe um eine Stichprobe handelt, die als weitgehend repräsentativ für eine Klinik der Maximalversorgung anzusehen ist. Zugleich kam es dadurch zu einer Inhomogenität in der Gruppe der zerebral bestrahlten Patienten: 15% der Patienten erhielten eine Teilhirnbestrahlung, 43% der Patienten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung, 36% der Patienten eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung und 6% der Patienten eine radiochirurgische Behandlung. Dies entspricht der tatsächlichen Versorgungswirklichkeit, erschwert aber statistische Analysen. Trotz einer Stichprobengröße von 150 Patienten waren die jeweiligen „Zellenbesetzungen“ hinsichtlich von Variablen, die den Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit beeinflussen können, für statistische Analysen relativ klein, so dass der Einfluss potentieller Risikofaktoren lediglich explorativ überprüft werden konnte. Ebenso kann ein Einfluss der unterschiedlichen Gruppengrößen auf die Ergebnisse insgesamt nicht vollständig ausgeschlossen werden, auch wenn die in der a priori Power-Analyse errechnete Stichprobengröße erreicht wurde. Die Repräsentativität des Patientenkollektivs hinsichtlich der neuropsychologischen Testergebnisse wurde differenziert mit Analysen der kognitiven Leistungen zwischen Studienteilnehmern und Studienabbrechern und Patienten mit und ohne vollständige Testdatensätze überprüft. Zudem wurden demografische und klinische Merkmale zwischen Stu-

dienteilnehmern und Nichtteilnehmern verglichen. Insgesamt erscheint das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ und es konnten keine Selektionseffekte durch einen systematischen Studienausschluss von Patienten gefunden werden. Die neuropsychologischen Daten wurden reliabel und valide durch die Autorin der vorliegenden Arbeit (eine klinisch tätige Psychoonkologin) und zu einem geringen Teil durch eine studentischen Hilfskraft mit neuropsychologischen Grundkenntnissen unter Anleitung der Autorin erhoben. Bei den angewandten Instrumenten handelte es sich um bewährte neuropsychologische Testverfahren, die gemäß den entsprechenden Testanweisungen benutzt wurden. Falls vorhanden, wurden Parallelversionen eingesetzt, um Lerneffekte zu reduzieren. Als Einschränkung muss erwähnt werden, dass die eingesetzten Testverfahren primär für andere Krankheitsbilder entwickelt wurden, auch wenn kognitive Einbußen kein diagnosespezifisches Phänomen darstellen.

## **5.2 Prävalenz von kognitiven Funktionsstörungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion**

Die deskriptive Statistik wies bereits vor Radiotherapie-Beginn auf unterdurchschnittliche Werte in der Aufmerksamkeitsaktivierung bei Patienten, die zerebral bestrahlt werden sollten, hin. Statistisch signifikante Häufigkeitsunterschiede auf kategorialer Ebene zwischen Patienten vor zerebraler oder extrakranieller Strahlentherapie wurden jedoch nicht festgestellt. Von den Patienten, die eine zerebrale Bestrahlung erhalten sollten, wiesen bis zu 57% der Patienten unter- oder weit unterdurchschnittliche Leistungen in einzelnen kognitiven Testparameter auf. Über- oder weit überdurchschnittliche Leistungen zeigten bis zu 25% der Patienten. Allerdings wurden für einige wenige Patienten auch prätherapeutische Deckeneffekte in einzelnen Testparametern beobachtet. Die Prävalenz klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen war bei den zerebral bestrahlten Patienten bereits vor Bestrahlungsbeginn auffällig hoch und schwankte je nach Testparameter zwischen 2% und 37%. Gemessen an der Prävalenzrate für kognitive Beeinträchtigungen in der Allgemeinbevölkerung von zirka 7% zeigten Patienten vor zerebraler Strahlentherapie in mehr als 80% (15/18) der Testparameter deutlich erhöhte Prävalenzraten. Bei den Patienten der Kontrollgruppen wurden in jeweils 44% (8/18) der Testparameter deutlich erhöhte Prävalenzraten beobachtet. Die höchsten Prävalenzraten fanden sich in den Bereichen verbales Gedächtnis und Konzentration/Aufmerksamkeit. Eine globale kognitive Beeinträchtigung vor Bestrahlungsbeginn, definiert als klinisch relevante Dysfunktion in mindestens zwei Bereichen, zeigten

31% der zerebral bestrahlten Patienten, 26% der extrakraniell bestrahlten Patienten und 11% der radiochemotherapierten Patienten.

Nach Radiotherapie-Beginn erhöhte sich die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite bei den zerebral bestrahlten Patienten signifikant in fünf der acht erfassten verbalen Gedächtnisparameter und dem visuokonstruktiven Testparameter, in den Kontrollgruppen zeigte sich keine Zunahme. Auch die Prävalenz für eine globale kognitive Beeinträchtigung nahm bei den zerebral bestrahlten Patienten, die vor und nach Radiotherapie-Beginn getestet werden konnten, von 27% auf 44% signifikant zu. Da die nach Radiotherapie-Beginn getestete Patientengruppe mit 27% eine etwas niedrigere Rate an kognitiven Dysfunktionen vor Radiotherapie-Beginn aufwies als die Patientengruppe, die insgesamt vor Radiotherapie-Beginn getestet werden konnte, ist nicht auszuschließen, dass die Zunahme an kognitiven Dysfunktionen nach Radiotherapie-Beginn möglicherweise überschätzt wurde. Die Patienten der Kontrollgruppen zeigten diese Veränderungen nicht. Somit konnte Hypothese 1 bestätigt werden. Patienten unter zerebraler Strahlentherapie zeigten in den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn in mindestens 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen als vor Radiotherapie-Beginn. Patienten unter extrakranieller Strahlentherapie zeigten in den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn in weniger als 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen als vor Radiotherapie-Beginn.

Bei Abschluß der Radiotherapieserie nahm die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite bei den zerebral bestrahlten Patienten lediglich in einem der acht erfassten verbalen Gedächtnisparameter signifikant zu. In zwei weiteren verbalen Gedächtnisparametern und im visuokonstruktiven Testparameter nahm die Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite in der Tendenz zu. Die Kontrollgruppen zeigten keine signifikante Zunahme der Prävalenzraten. Damit konnte auch Hypothese 2 bestätigt werden. An den letzten 1 bis 2 Behandlungstagen der Radiotherapieserie wurde in allen drei Patientengruppen in weniger als 30% der Testparameter eine statistisch signifikant höhere Rate an klinisch relevanten kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet. Allerdings nahm die Prävalenzrate für eine globale kognitive Beeinträchtigung bei den zerebral bestrahlten Patienten von 31% auf 44% statistisch signifikant zu, und die Patienten zeigten in drei verbalen Gedächtnisparametern eine statistisch signifikant höhere Prävalenzrate für klinisch relevante Defizite als alleinig extrakraniell bestrahlte Patienten.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die Beobachtung, dass Tumorpatienten unabhängig von der Behandlungsart generell eine hohe Rate an kognitiven Dysfunktionen zeigen (Ahles et al., 2012; Denlinger et al., 2014; Gonzalez et al., 2015; Janelins et al., 2011; Scherwath, 2016; Vardy et al., 2015; Wefel et al., 2011). Gleichzeitig weisen die Ergebnisse darauf hin, dass es in der akuten Phase der Strahlenreaktion zu kognitiven Veränderungen in den ersten 1 bis 3 und letzten 1 bis 2 Behandlungstagen der Radiotherapieserie bei zerebral bestrahlten Tumorpatienten kommt.

### **5.3 Zeitlicher Verlauf kognitiver Leistungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion**

Die Unterschiede in den Prävalenzraten für klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen spiegelten sich auch auf Mittelwertebene wider. Bereits vor Radiotherapie-Beginn zeigten die zerebral bestrahlten Patienten schlechtere kognitive Leistungen als alleinig extrakraniell bestrahlte oder radiochemotherapierte Patienten. Der zeitliche Verlauf der kognitiven Leistungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion war dann vor allem durch das prätherapeutische Leistungsniveau bestimmt. Je höher das prätherapeutische Leistungsniveau der Patienten war, desto ausgeprägter waren die Einbußen der Patienten.

Nach Radiotherapie-Beginn konnte für die zerebrale Bestrahlung in drei von acht verbalen Gedächtnisparametern ein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger kleiner negativer Effekt gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung festgestellt werden. Betroffen waren Testparameter, die den Arbeitsspeicher, das Kurz- und das Langzeitgedächtnis messen. Gegenüber der Radiochemotherapie (extrakranielle Strahlentherapie + Chemotherapie) zeigte sich kein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger negativer Effekt der zerebralen Bestrahlung. Signifikante Effekte der zerebralen Bestrahlung für visuelle Funktionsparameter und Konzentrations-/Aufmerksamkeitsparameter ergaben sich nicht. Damit wurde Hypothese 3 bestätigt. Die kognitive Leistungsfähigkeit unmittelbar nach Radiotherapie-Beginn wurde durch die kognitive Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn und die Therapieart bestimmt. Die verbalen Gedächtnisleistungen von Patienten unter zerebraler Strahlentherapie nahmen in den ersten 1 bis 3 Behandlungstagen nach Radiotherapie-Beginn ab. Es wurde ein signifikanter unabhängiger, wenn auch kleiner, negativer Effekt der zerebralen Bestrahlung gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung in mindestens 30% der Testparameter beobachtet.

Bei Abschluß der Radiotherapieserie konnte für die zerebraler Bestrahlung erneut in drei von acht verbalen Testparametern ein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger geringer negativer Effekt gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung festgestellt werden. Betroffen waren diesmal Testparameter, die den Arbeitsspeicher und das Kurzzeitgedächtnis messen. Ein signifikanter vom prätherapeutischen Wert unabhängiger negativer Effekt der zerebralen Bestrahlung gegenüber der Radiochemotherapie (extrakranielle Strahlentherapie + Chemotherapie) konnte nicht festgestellt werden. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Effekte der zerebralen Bestrahlung in den Konzentrations-/Aufmerksamkeitsparametern. Dagegen wurden für die visuellen Testparameter visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit, nonverbales Kurz- und nonverbles Langzeitgedächtnis ebenfalls vom prätherapeutischen Wert unabhängige geringe negative Effekte der zerebralen Bestrahlung gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung gefunden. Somit konnte Hypothese 4 nur zum Teil bestätigt werden. Die kognitive Leistungsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie wurde zwar durch die kognitive Leistungsfähigkeit vor Radiotherapie-Beginn bestimmt. Es wurden jedoch vom prätherapeutischen Wert unabhängige kleine negative Effekte der zerebralen Bestrahlung gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung in 38% der Testparameter beobachtet.

Zusammenfassend weist auch der zeitliche Verlauf der kognitiven Leistungen auf subtile Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion bei zerebral bestrahlten Tumorpazienten hin. Betroffen sind die verbalen und nonverbalen Gedächtnisfunktionen, wobei anzumerken ist, dass der strahlentherapeutische Effekt nur für einen geringen Teil des kognitiven Leistungsvermögens verantwortlich ist und weniger als zehn Prozent der Unterschiede in den kognitiven Leistungen während einer Strahlentherapie erklärt.

Gedächtnisstörungen kommen bei vielen psychischen Erkrankungen vor, wie zum Beispiel der Depression, der milden kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimer-Erkrankung. Sie können ein sensibler Anzeiger für Hirnfunktionsstörungen sein und sind das meistgenannte Symptom nach Hirnverletzungen (Bartsch, 2015). Insgesamt gaben 33% der zerebral bestrahlten Patienten, 52% der extrakraniell bestrahlten Patienten und 9% der extrakraniell bestrahlten und chemotherapierten Patienten subjektive kognitive Beschwerden vor Strahlentherapiebeginn an. Eine überzeugende Zunahme subjektiver kognitiver Beschwerden nach Strahlentherapiebeginn wurde nicht beobachtet. Bei Abschluß der Strahlentherapieserie berichteten sogar weniger Patienten über subjektive kognitive Beschwerden als vor Strahlentherapie. Lediglich Patienten, die eine extrakranielle Strahlentherapie und eine Chemotherapie erhalten hatten, klagten häufiger über subjektive kognitive Beschwerden,

wobei betont werden muss, dass die Stichprobengröße mit elf Patienten zu diesem Zeitpunkt sehr klein war. Bisher liegen nur wenige Daten zu subjektiven kognitiven Beschwerden bei Patienten nach zerebraler Strahlentherapie vor, das Ergebnis für die extrakraniell bestrahlten und chemotherapierten Patienten steht jedoch in Einklang mit der bislang publizierten Literatur (Pullens et al., 2010).

#### **5.4 Risikofaktoren für kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion**

Das Allgemeinbefinden der Patienten vor Radiotherapie-Beginn unterschied sich dahingehend, dass Patienten vor zerebraler Strahlentherapie seltener über Müdigkeit beziehungsweise Schmerzen klagten als die Kontrollgruppen. Nach Strahlentherapiebeginn klagten zerebral bestrahlten Patienten häufiger über Kopfschmerzen als vor Strahlentherapiebeginn. Außerdem litten die Patienten signifikant häufiger unter Kopfschmerzen und Müdigkeit als extrakraniell bestrahlte Patienten. Die univariaten Korrelationsanalysen ergaben jedoch keinen Hinweis darauf, dass diese Faktoren Varianz in Testparametern aufklären, für die ein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger negativer Effekt der zerebralen Strahlentherapie gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung festgestellt wurde. Zum Abschluß der Strahlentherapieserie berichteten zerebral bestrahlte Patienten über mehr Müdigkeit und weniger Ängstlichkeit als vor Strahlentherapiebeginn. Generelle Schmerzen traten bei extrakraniell bestrahlten oder radiochemotherapierten Patienten häufiger auf als bei zerebral bestrahlten Patienten. In den univariaten Korrelationsanalysen klärten die Variablen Müdigkeit und generelle Schmerzen nur einen kleinen Teil der Varianz in den Veränderungen zweier Testparametern auf, für die ein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger negativer Effekt der zerebralen Strahlentherapie gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung vorlag.

In einem zweiten Schritt wurden für die Gruppe der zerebral bestrahlten Patienten explorative univariate Korrelationsanalysen zu möglichen weiteren demografischen, krankheits- und therapieassoziierten Einflussfaktoren für die Testparameter durchgeführt, für die ein vom prätherapeutischen Wert unabhängiger negativer Effekt der zerebralen Strahlentherapie gegenüber der extrakraniellen Bestrahlung festgestellt worden war. Insgesamt ergab sich ein sehr uneinheitliches Bild. Den größten Varianzanteil an den Veränderungen in den Testparametern klärte der prätherapeutische Ausgangswert auf. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten variierten zwischen -0,30 und -0,62 nach Strahlentherapiebeginn

und -0,22 und -0,51 bei Abschluß der Bestrahlungsserie was für mittlere bis große Effekte spricht. Ein generelles Muster an Merkmalen, die einen Einfluss auf die Veränderungen in den kognitiven Leistungen hatten, ergab sich nicht. Interessant ist, dass eine Steroidmedikation entgegen vieler Studien keinen signifikanten Zusammenhang mit den kognitiven Leistungsveränderungen zeigte. Die Effektstärken für die untersuchten demografischen, krankheits- und therapieassoziierten potentiellen Risikofaktoren lagen bis auf zwei Testparameter immer unter den Effektstärken der prätherapeutischen Ausgangswerte. Für einen der beiden Testparameter, Veränderung in der korrigierten Wiedererkennensleistung, zeigten sich in den Regressionsanalysen vor Strahlentherapiebeginn und bei Abschluß der Strahlentherapiesserie geringe Effekte durch die zerebrale Bestrahlung, die durch die explorativen Korrelationsanalysen untermauert werden konnten (wobei anzumerken ist, dass zu Abschluß der Strahlentherapiesserie keine statistische Signifikanz nach Bonferroni-Holm-Korrektur erreicht wurde). Nach Strahlentherapie-Beginn korrelierte die Veränderung in der korrigierten Wiedererkennensleistung in geringer Effektstärke mit der strahlentherapeutischen Methode und Einzeldosis. Bei Abschluß der Strahlentherapiesserie korrelierten die Veränderungen in der korrigierten Wiedererkennensleistung in mittlerer Effektstärke mit der Ganzhirnbestrahlung und dem Vorhandensein infratentorieller Strukturen im Bestrahlungsvolumen. Darüber hinaus korrelierte die Ganzhirnbestrahlung mit den Veränderungen in den nonverbalen Gedächtnisleistungen.

Somit konnte Hypothese 5 nur teilweise bestätigt werden. Die Veränderungen des kognitiven Leistungsvermögens unter zerebraler Strahlentherapie wurden durch wenige demografische, krankheits- und therapieassoziierte Risikofaktoren getriggert.

Insgesamt bestätigen die vorliegenden Untersuchungen Hinweise auf subtile kognitive Veränderungen in der akuten Phase der Strahlenreaktion bei Patienten mit Hirntumoren oder Hirnmetastasen und nach Ganzhirnbestrahlung, auch wenn die Patienten unter einem klinischen Blick physisch und kognitiv weitgehend unauffällig und unverändert erscheinen. Offen bleibt, ob das Gehirn diese Veränderungen kompensieren und sich erholen kann oder ob diese Beeinträchtigungen Vorboten für subakute oder chronische Strahlenfolgen darstellen. Die Stichprobengröße in der vorliegenden Studie war auf den Nachweis mittelgroßer Effekte gepowert. Da für die beobachteten Effekte zum Teil nur geringe Effektstärken vorlagen, besteht die Gefahr, einen Fehler zweiter Art zu begehen. Das bedeutet, dass die mangelnde Signifikanz eines vorhandenen Zusammenhangs nicht unbedingt auf das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen den drei Patientengruppen zurückzuführen ist,

---

sondern zumindest anteilig auf einen Mangel an statistischer Power. Daher sollten weitere Untersuchungen mit homogeneren und größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden. Der Einfluss potentieller demografischer, krankheits- oder therapieassoziierter Einflussfaktoren auf das kognitive Leistungsvermögen während einer Bestrahlung des Gehirns konnte nur explorativ geprüft werden. Auf multivariate Analysen musste aufgrund der Stichprobengröße und der Vielzahl potentieller Einflussfaktoren verzichtet werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

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 Wiedererkennungslleistung (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 Wiedererkennungslernleistung ( $\beta = -0,261$ ;  $t(2) = -3,111$ ;  $p_{\text{Bonferroni-Holm korrigiert}} = 0,018$ ) 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 Wiedererkennungslernleistung, 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 therapieassoziierter 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 gepowert. Es sollten weitere Untersuchungen mit homogeneren und grösseren Patientenkollektiven zur Absicherung der Ergebnisse durchgeführt werden.

## **7 PUBLIKATIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT DIESER ARBEIT**

Welzel, G., Steinvorth, S., and Wenz, F. (2005). Kognitive Leistungsfähigkeit von Erwachsenen nach Chemo- und/oder kranialer Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol* 181, 141-156.

Welzel, G., Fleckenstein, K., Mai, S.K., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U., and Wenz, F. (2008). Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors. *Strahlenther Onkol* 184, 647-654.

Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U., Mai, S.K., and Wenz, F. (2008). Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 1311-1318.

Welzel, G., Wenz, F., and Hermelink K. (2013). Gedächtnisstörungen nach Strahlen- und Chemotherapie. In *Gedächtnisstörungen*, T. Bartsch, and P. Falkai, eds. (Berlin, Springer), pp. 300-312.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahles, T.A., and Hurria, A. (2018). New Challenges in Psycho-Oncology Research IV: Cognition and cancer: Conceptual and methodological issues and future directions. *Psychooncology* 27, 3-9.
- Ahles, T.A., and Root, J.C. (2018). Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu Rev Clin Psychol* 14, 425-451.
- Ahles, T.A., Root, J.C., and Ryan, E.L. (2012). Cancer- and Cancer Treatment-Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J Clin Oncol* 30, 3675-3686.
- Ahles, T.A., Saykin, A.J., Furstenberg, C.T., Cole, B., Mott, L.A., Skalla, K., Whedon, M.B., Bivens, S., Mitchell, T., Greenberg, E.R., *et al.* (2002). Neuropsychologic Impact of Standard-Dose Systemic Chemotherapy in Long-Term Survivors of Breast Cancer and Lymphoma. *J Clin Oncol* 20, 485-493.
- Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M., Hirota, S., Shioura, H., Inomata, T., Kunieda, E., Hayakawa, K., *et al.* (2007). Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68, 1388-1395.
- Armstrong, C., Ruffer, J., Corn, B., DeVries, K., and Mollman, J. (1995). Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J Clin Oncol* 13, 2263-2271.
- Asher, A., and Myers, J.S. (2015). The effect of cancer treatment on cognitive function. *Clin Adv Hematol Oncol* 13, 441-450.
- Astner, S., Grosu, A., Kneschaurek, P., Kreth, F., Krimmel, K., Nieder, C., Rachinger, W., Siefert, A., and Wowra, B. (2007). Strahlentherapie und Radiochirurgie. In *Manual Hirntumoren und spinale Tumoren*, Tonn JC, Kreth FW, Goldbrunner R, and Meyer B, eds. (München: W.Zuckschwerdt Verlag), pp. 46-56.
- Bartsch, T. (2015). *Störungen der Gedächtnisfunktion: Ein Überblick* (Berlin, Heidelberg: Springer).
- Baschnagel, A., Wolters, P.L., and Camphausen, K. (2008). Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol* 3, 26.
- Berger, A.M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W.S., Carpenter, K.M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M.A., Escalante, C.P., *et al.* (2015). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 13, 1012-1039.
- Bodensohn, R., Corradini, S., Ganswindt, U., Hofmaier, J., Schnell, O., Belka, C., and Niyazi, M. (2016). A prospective study on neurocognitive effects after primary radiotherapy in high-grade glioma patients. *Int J Clin Oncol* 21, 642-650.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 6. Aufl. edn (Berlin: Springer).

- Bosma, I., Vos, M.J., Heimans, J.J., Taphoorn, M.J., Aaronson, N.K., Postma, T.J., van der Ploeg, H.M., Muller, M., Vandertop, W.P., Slotman, B.J., *et al.* (2007). The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 9, 53-62.
- Brosius, F. (2013). SPSS 21, 1. Aufl. edn (Heidelberg ; München ; Landsberg ; Frechen ; Hamburg: mitp).
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2. ed. edn (Hillsdale, NJ [u.a.]: Erlbaum).
- Cohen, J., Cohen, P., West, S.G., and Aiken, L.S., eds. (2003). Applied multiple regression correlation analysis for the behavioral sciences, 3. ed. edn (Mahwah, NJ [u.a.]: Erlbaum).
- Cole, A.M., Scherwath, A., Ernst, G., Lanfermann, H., Bremer, M., and Steinmann, D. (2013). Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87, 705-712.
- Combs, S.E., and Debus, J. (2013). Treatment with heavy charged particles: Systematic review of clinical data and current clinical (comparative) trials. *Acta Oncol* 52, 1272-1286.
- Correa, D.D. (2010). Neurocognitive function in brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10, 232-239.
- De Ruysscher, D., Dingemans, A.C., Praag, J., Belderbos, J., Tissing-Tan, C., Herder, J., Haitjema, T., Ubbels, F., Lagerwaard, F., El Sharouni, S.Y., *et al.* (2018). Prophylactic Cranial Irradiation Versus Observation in Radically Treated Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III NVALT-11/DLCRG-02 Study. *J Clin Oncol* 36, 2366-2377.
- DeAngelis, L.M., Delattre, J.Y., and Posner, J.B. (1989). Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39, 789-796.
- Defrancesco, M., and Sperner-Unterweger, B. (2015). Diagnose und Therapie neurokognitiver Störungen bei onkologischen Patienten. *Nervenarzt* 86, 282-290.
- Denlinger, C.S., Ligibel, J.A., Are, M., Baker, K.S., Demark-Wahnefried, W., Friedman, D.L., Goldman, M., Jones, L., King, A., Ku, G.H., *et al.* (2014). Survivorship: Cognitive Function, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 12, 976-986.
- Devore, E.E., Grodstein, F., and Schernhammer, E.S. (2016). Sleep Duration in Relation to Cognitive Function among Older Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Neuroepidemiology* 46, 57-78.
- Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J., and Meyers, C. (2008). Clinical Patterns and Biological Correlates of Cognitive Dysfunction Associated with Cancer Therapy. *Oncologist* 13, 1285-1295.
- Edelstein, K., Richard, N.M., and Bernstein, L.J. (2017). Neurocognitive impact of cranial radiation in adults with cancer: an update of recent findings. *Curr Opin Support Palliat Care* 11, 32-37.

Engenhart-Cabillic, R. (2003). Strahlentherapie. In Neuroonkologie, Schlegel U, Weller M, and Westphal M, eds. (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).

Engenhart-Cabillic R, Groß MW, Henzel M, Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, and Rades D (2013). Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane. In Strahlentherapie, Wannemacher M, Wenz F, and Debus J, eds. (Berlin: Springer), pp. 373-430.

Engenhart-Cabillic, R., Groß, M., Henzel, M., Zabel-du Bois, A., Milker-Zabel, S., and Rades, D. (2006). Zentrales Nervensystem und Sinnesorgane. In Strahlentherapie, Wannemacher M, Debus J, and Wenz F, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag), pp. 321-372.

Erdfelder, E., Faul, F., and Buchner, A. (1996). GPOWER: A general power analysis program. *Behav Res Methods* 28, 1-11.

Giordano, F.A., Brehmer, S., Murle, B., Welzel, G., Sperk, E., Keller, A., Abo-Madyan, Y., Scherzinger, E., Clausen, S., Schneider, F., *et al.* (2019). Intraoperative Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma (INTRAGO): An Open-Label, Dose-Escalation Phase I/II Trial. *Neurosurgery* 84, 41-49.

Giordano, F.A., Wenz, F., and Petrecca, K. (2016). Rationale for intraoperative radiotherapy in glioblastoma. *J Neurosurg Sci* 60, 350-356.

Glejser, H. (1969). A new test for heteroskedasticity. *J Am Stat Assoc* 64, 316-323.

Goebel, S., Kaup, L., Wiesner, C.D., and Mehdorn, H.M. (2013). Affective state and cognitive functioning in patients with intracranial tumors: validity of the neuropsychological baseline assessment. *Psychooncology* 22, 1319-1327.

Gondi, V., Pugh, S.L., Tome, W.A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., Rowley, H., Kundapur, V., DeNittis, A., Greenspoon, J.N., *et al.* (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32, 3810-3816.

Gonzalez, B.D., Jim, H.S.L., Booth-Jones, M., Small, B.J., Sutton, S.K., Lin, H.-Y., Park, J.Y., Spiess, P.E., Fishman, M.N., and Jacobsen, P.B. (2015). Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol* 33, 2021-2027.

Greene-Schloesser, D., and Robbins, M.E. (2012). Radiation-induced cognitive impairment--from bench to bedside. *Neuro Oncol* 14 *Suppl 4*, iv37-44.

Greene-Schloesser, D., Robbins, M.E., Peiffer, A.M., Shaw, E.G., Wheeler, K.T., and Chan, M.D. (2012). Radiation-induced brain injury: A review. In *Front Oncol*, pp. 2.

Grosshans, D.R., Meyers, C.A., Allen, P.K., Davenport, S.D., and Komaki, R. (2008). Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 112, 589-595.

Helmstaedter, C., Lendt, M., and Lux, S. (2001). VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, 1. Aufl edn (Göttingen: Beltz Test GmbH).

- Herrlinger, U., and Steinbach, J.P. (2010). Neurologische Komplikationen der neuroonkologischen Therapie. *Nervenarzt* 81, 940-949.
- Herrmann, C., Buss, U., and Snaith, R.P. (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (Bern: Huber).
- Herschbach, P., and Weis, J., eds. (2010). Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis, 2. Aufl. edn (Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft).
- Hoppe, C., Fliessbach, K., Schlegel, U., Elger, C.E., and Helmstaedter, C. (2009). NeuroCog FX: computerized screening of cognitive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 16, 298-310.
- Hutchinson, A.D., Hosking, J.R., Kichenadasse, G., Mattiske, J.K., and Wilson, C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 38, 926-934.
- Janelins, M.C., Kesler, S.R., Ahles, T.A., and Morrow, G.R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 26, 102-113.
- Janelins, M.C., Kohli, S., Mohile, S.G., Usuki, K., Ahles, T.A., and Morrow, G.R. (2011). An Update on Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction: Current Status. *Semin Oncol* 38, 431-438.
- Janssen, J., and Laatz, W., eds. (2007). Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests, Sechste, neu bearbeitete und erweiterte Auflage edn (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg).
- Joly, F., Vardy, J., Pintilie, M., and Tannock, I.F. (2007). Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 18, 1935-1942.
- Kalm, M., Abel, E., Wasling, P., Nyman, J., Hietala, M.A., Bremell, D., Hagberg, L., Elam, M., Blennow, K., Bjork-Eriksson, T., *et al.* (2014). Neurochemical evidence of potential neurotoxicity after prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89, 607-614.
- Kazda, T., Jancalek, R., Pospisil, P., Sevela, O., Prochazka, T., Vrzal, M., Burkon, P., Slavik, M., Hynkova, L., Slampa, P., *et al.* (2014). Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 9, 139.
- Komaki, R., Meyers, C.A., Shin, D.M., Garden, A.S., Byrne, K., Nickens, J.A., and Cox, J.D. (1995). Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33, 179-182.

- Kortmann, R.D. (2009). Strahlentherapie. In Neuroonkologische Therapie, Schlegel U, Westphal M, and Weller M, eds. (Stuttgart: Kohlhammer), pp. 191-199.
- Lai, J.-S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J.J., Beaumont, J.L., Vardy, J., Jacobsen, P.B., Shapiro, P.J., Jacobs, S.R., and Cella, D. (2009). Evaluating the Dimensionality of Perceived Cognitive Function. *J Pain Symptom Manage* 37, 982-995.
- Lehrl, S. (1999). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. MWT-B, 4. überarb. Aufl edn (Balingen: Spitta).
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie; AWMF) (2015). Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica, AWMF-Registernummer: 030/060. Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-060l\\_S2k\\_Hirnmetastasen\\_Meningeosis\\_neoplastica\\_2015-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf), Stand: 01.03.2014.
- Lilja, A.M., Portin, R.I., Hamalainen, P.I., and Salminen, E.K. (2001). Short-term effects of radiotherapy on attention and memory performances in patients with brain tumors. *Cancer* 91, 2361-2368.
- Makale, M.T., McDonald, C.R., Hattangadi-Gluth, J.A., and Kesari, S. (2017). Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* 13, 52-64.
- Meador, K.J., Taylor, H.S., and Loring, D.W. (1991). Medical College of Georgia (MCG) Complex Figures (Augusta: Medical College of Georgia).
- Mehnert, A., Brähler, E., Faller, H., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Weis, J., Boehncke, A., Hund, B., *et al.* (2014). Four-Week Prevalence of Mental Disorders in Patients With Cancer Across Major Tumor Entities. *Journal of Clinical Oncology* 32, 3540-3546.
- Mehnert, A., Hartung, T.J., Friedrich, M., Vehling, S., Brähler, E., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Weis, J., *et al.* (2018). One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psychooncology* 27, 75-82.
- Meyers, C.A., Smith, J.A., Bezjak, A., Mehta, M.P., Liebmann, J., Illidge, T., Kunkler, I., Caudrelier, J.M., Eisenberg, P.D., Meerwaldt, J., *et al.* (2004). Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22, 157-165.
- Mizumatsu, S., Monje, M.L., Morhardt, D.R., Rola, R., Palmer, T.D., and Fike, J.R. (2003). Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 63, 4021-4027.
- Molassiotis, A., Zheng, Y., Denton-Cardew, L., Swindell, R., and Brunton, L. (2010). Symptoms experienced by cancer patients during the first year from diagnosis: Patient and informal caregiver ratings and agreement. *Palliat Support Care* 8, 313-324.
- Monje, M.L., Mizumatsu, S., Fike, J.R., and Palmer, T.D. (2002). Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 8, 955-962.

- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol (Geneve)* 30, 206-356.
- Papagno, C., Casarotti, A., Comi, A., Gallucci, M., Riva, M., and Bello, L. (2012). Measuring clinical outcomes in neuro-oncology. A battery to evaluate low-grade gliomas (LGG). *J Neurooncol* 108, 269-275.
- Pendergrass, J.C., Targum, S.D., and Harrison, J.E. (2018). Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci* 15, 36-44.
- Posner, M.I., and Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13, 25-42.
- Pullens, M.J.J., De Vries, J., and Roukema, J.A. (2010). Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 19, 1127-1138.
- Raber, J., Rola, R., LeFevour, A., Morhardt, D., Curley, J., Mizumatsu, S., VandenBerg, S.R., and Fike, J.R. (2004). Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res* 162, 39-47.
- Reiser, M., Kuhn, F.P., and Debus, J. (2011). *Radiologie*, 3. vollst. überarb. und erw. Aufl. edn (Stuttgart: Thieme).
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.) [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems]. *Arch Psychol (Geneve)* 28, 215-285.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*, 2 edn (Paris: Presses Universitaires de France).
- Rick, O. (2018). Die Bedeutung der kognitiven Dysfunktion in der onkologischen Rehabilitation. *GMS Onkol Rehabil Sozialmed* 7, Doc02.
- Schenk, M. (2018). Kognitionsstörungen durch Medikamente: Verwirrt und vergesslich, aber nicht dement. *Dtsch Arztebl* 115, A2002-A2005.
- Scherwath, A. (2016). Kognitive Funktionsstörungen bei Krebserkrankungen und -therapien im Erwachsenenalter. In *Handbuch Psychoonkologie*, A. Mehnert, and U. Koch, eds. (Hogrefe Verlag), pp. 554-566.
- Scherwath, A., Poppelreuter, M., Weis, J., Schulz-Kindermann, F., Koch, U., and Mehnert, A. (2008). Psychometrische Überprüfung einer neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung kognitiver Dysfunktionen bei Krebspatienten – Empfehlungen für ein Basisassessment. [Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients--recommendations for a screening tool]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76, 583-593.
- Scherwath, A., Schirmer, L., Kruse, M., Ernst, G., Eder, M., Dinkel, A., Kunze, S., Balck, F., Bornhäuser, M., Ehninger, G., *et al.* (2013). Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective

multicenter study: Cognitive functioning in the course of allogeneic HSCT. *Psychooncology* 22, 1509-1516.

Schimmel, W.C.M., Gehring, K., Eekers, D.B.P., Hanssens, P.E.J., and Sitskoorn, M.M. (2018). Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: A systematic review. *Adv Radiat Oncol* 3, 568-581.

Schueller, P., Micke, O., Palkovic, S., Schroeder, J., Moustakis, C., Bruns, F., Schuck, A., Wassmann, H., and Willich, N. (2005). 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 181, 500-506.

Schumacher, V., and Martin, M. (2014). Lernen und Gedächtnis im Alter. In *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*, T. Bartsch, and P. Falkai, eds. (Springer), pp. 31-39.

Scoccianti, S., Detti, B., Cipressi, S., Iannalfo, A., Franzese, C., and Biti, G. (2012). Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. *J Neurooncol* 108, 291-308.

Seelye, A., Mattek, N., Howieson, D., Riley, T., Wild, K., and Kaye, J. (2015). The impact of sleep on neuropsychological performance in cognitively intact older adults using a novel in-home sensor-based sleep assessment approach. *Clin Neuropsychol* 29, 53-66.

Sheline, G.E., Wara, W.M., and Smith, V. (1980). Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6, 1215-1228.

Shilling, V., and Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 11, 6-15.

Soussain, C., Ricard, D., Fike, J.R., Mazon, J.J., Psimaras, D., and Delattre, J.Y. (2009). CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 374, 1639-1651.

Spree O, and Strauss E (1998). *A compendium of neuropsychological tests*, 2nd ed. edn (Oxford: Oxford University Press).

Steinvorth, S., Welzel, G., Fuss, M., Debus, J., Wildermuth, S., Wannemacher, M., and Wenz, F. (2003). Neuropsychological outcome after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for base of skull meningiomas: a prospective 1-year follow-up. *Radiother Oncol* 69, 177-182.

Steinvorth, S., Wenz, F., Wildermuth, S., Essig, M., Fuss, M., Lohr, F., Debus, J., Wannemacher, M., and Hacke, W. (2002). Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: prospective long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54, 1430-1437.

Stevens, J. (2002). *Applied multivariate statistics for the social sciences*, 4. ed. edn (Mahwah, NJ [u.a.]: Erlbaum).

Sturm W, de Simone A, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Rademacher I, Herzog H, Tellmann C, Müller-Gärtner HW, and Willmes K (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia* 37, 797-805.

Sturm W, and Willmes K (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage 14*, 76-84.

Sutter, C., Zollig, J., Allemand, M., and Martin, M. (2012). Sleep quality and cognitive function in healthy old age: the moderating role of subclinical depression. *Neuropsychology 26*, 768-775.

Tabachnick, B.G., and Fidell, L.S. (2014). *Using multivariate statistics*, 6. ed., Pearson new international edition edn (Harlow: Pearson).

Talacchi, A., Santini, B., Savazzi, S., and Gerosa, M. (2011). Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol 103*, 541-549.

Tsai, P.F., Yang, C.C., Chuang, C.C., Huang, T.Y., Wu, Y.M., Pai, P.C., Tseng, C.K., Wu, T.H., Shen, Y.L., and Lin, S.Y. (2015). Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: a prospective study. *Radiat Oncol 10*, 253.

Tsao, M.N., Xu, W., Wong, R.K., Lloyd, N., Laperriere, N., Sahgal, A., Rakovitch, E., and Chow, E. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev 1*, Cd003869.

Tucha, O., Smely, C., Preier, M., and Lange, K.W. (2000). Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery 47*, 324-333; discussion 333-324.

Vardy, J., Wong, K., Yi, Q.-I., Park, A., Maruff, P., Wagner, L., and Tannock, I.F. (2006). Assessing cognitive function in cancer patients. *Support Care Cancer 14*, 1111-1118.

Vardy, J.L., Dhillon, H.M., Pond, G.R., Rourke, S.B., Bekele, T., Renton, C., Dodd, A., Zhang, H., Beale, P., Clarke, S., *et al.* (2015). Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol 33*, 4085-4092.

Vigliani, M.C., Sichez, N., Poisson, M., and Delattre, J.Y. (1996). A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 35*, 527-533.

Wefel, J.S., Kesler, S.R., Noll, K.R., and Schagen, S.B. (2015). Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin 65*, 123-138.

Wefel, J.S., Vardy, J., Ahles, T., and Schagen, S.B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol 12*, 703-708.

Weil, R.J., Mavinkurve, G.G., Chao, S.T., Vogelbaum, M.A., Suh, J.H., Kolar, M., and Toms, S.A. (2015). Intraoperative radiotherapy to treat newly diagnosed solitary brain metastasis: initial experience and long-term outcomes. *J Neurosurg 122*, 825-832.

Weis, J., and Heim, M.E. (2015). Tumorassoziierte Fatigue. *Onkologie 21*, 1193-1202.

- Weller M, Krauseneck P, Kath R, Kortmann RD, and HJ, S. (2006). Primäre Hirntumoren bei Erwachsenen. In Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, Schmoll HJ, Höffken K, and Possinger K, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag), pp. 3219-3260.
- Weller, M., and Schlegel, U. (2012). Hirntumoren. In NeuroIntensiv, S. Schwab, P. Schellinger, C. Werner, A. Unterberg, and W. Hacke, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag), pp. 573-584.
- Welzel, G., Fleckenstein, K., Mai, S.K., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U., and Wenz, F. (2008a). Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors. *Strahlenther Onkol* 184, 647-654.
- Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U., Mai, S.K., and Wenz, F. (2008b). Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 1311-1318.
- Welzel, G., Steinvorth, S., and Wenz, F. (2005). Kognitive Leistungsfähigkeit von Erwachsenen nach Chemo- und/oder kranieller Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol* 181, 141-156.
- Wenz, F. (2001). Radiogene Normalgewebsreaktionen am Zentralnervensystem (ZNS). *Forum (Fokus) DKG* 1, 39-41.
- Wenz, F. (2012). Supportive Maßnahmen in der Strahlentherapie im Bereich des zentralen und des peripheren Nervensystems: Definition und Problembeschreibung. Online: <http://www.onkodin.de/e6/e95624/e95639/e95640/>, Stand: 23.05.2012.
- Wenz, F., Steinvorth, S., Lohr, F., Fruehauf, S., Wildermuth, S., van Kampen, M., and Wannemacher, M. (2000). Prospective evaluation of delayed central nervous system (CNS) toxicity of hyperfractionated total body irradiation (TBI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 1497-1501.
- Wenz, F., Steinvorth, S., Lohr, F., Hacke, W., and Wannemacher, M. (1999). Acute central nervous system (CNS) toxicity of total body irradiation (TBI) measured using neuropsychological testing of attention functions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44, 891-894.
- Wenz, F., Steinvorth, S., Wildermuth, S., Lohr, F., Fuss, M., Debus, J., Essig, M., Hacke, W., and Wannemacher, M. (1998). Assessment of neuropsychological changes in patients with arteriovenous malformation (AVM) after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42, 995-999.
- Yaffe, K., Falvey, C.M., and Hoang, T. (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol* 13, 1017-1028.
- Zimmermann P, and Fimm B (2007). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.1) (Herzogenrath: Psytest Psychologische Testsysteme).

## 9 ANHANG

### 9.1 Tabellenverzeichnis Anhang

Tabelle A-1:	Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor und nach Radiotherapie-Beginn (T0 und T1) untersuchte Patientengruppe (VG) und Vergleiche mit der Drop-Out-Gruppe (DG).....	142
Tabelle A-2:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe .....	144
Tabelle A-3:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe .....	145
Tabelle A-4:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe .....	146
Tabelle A-5:	Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor Radiotherapie-Beginn (T0) und bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) untersuchte Patientengruppe (VG) und Vergleiche mit der Drop-Out-Gruppe (DG) .....	147
Tabelle A-6:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe .....	149
Tabelle A-7:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe.....	150
Tabelle A-8:	Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe .....	151
Tabelle A-9:	Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor Radiotherapie-Beginn (T0) untersuchte Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT) .....	152
Tabelle A-10:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe .....	154
Tabelle A-11:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe.....	155
Tabelle A-12:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe .....	156
Tabelle A-13:	Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die nach Radiotherapie-Beginn (T1) untersuchte Patientengruppe mit	

	vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT) .....	157
Tabelle A-14:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe .....	159
Tabelle A-15:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe .....	160
Tabelle A-16:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe .....	161
Tabelle A-17:	Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) untersuchte Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT) .....	162
Tabelle A-18:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe .....	164
Tabelle A-19:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe .....	165
Tabelle A-20:	Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe .....	166
Tabelle A-21:	Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalysen zur Identifikation von patientenspezifischen und klinischen Risikofaktoren für Veränderungen in den neuropsychologischen Testparametern nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT Gruppe.....	167
Tabelle A-22:	Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalysen zur Identifikation von patientenspezifischen und klinischen Risikofaktoren für Veränderungen in den neuropsychologischen Testparametern bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT Gruppe.....	169

**Tabelle A-1: Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor und nach Radiotherapie-Beginn (T0 und T1) untersuchte Patientengruppe (VG) und Vergleiche mit der Drop-Out-Gruppe (DG)**

Demografische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VG	DG	VG	DG	VG	DG
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	18 (95%)	1 (5%)	9 (90%)	1 (10%)	60 (85%)	11 (15%)
männlich	1 (50%)	1 (50%)	10 (83%)	2 (17%)	63 (80%)	16 (20%)
<b>Alter [Jahre]</b>						
Median	53	60,5	59	58	61	64
Range	35-69	46-75	45-77	41-58	19-79	21-74
< 65 Jahre	13 (93%)	1 (7%)	14 (82%)	3 (18%)	78 (84%)	15 (16%)
≥ 65 Jahre	6 (86%)	1 (14%)	5 (100%)	0 (0%)	45 (79%)	12 (21%)
<b>Händigkeit</b>						
rechts	17 (94%)	1 (6%)	16 (89%)	2 (11%)	113 (82%)	24 (18%)
links	2 (67%)	1 (33%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)
ambidexter	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	8 (80%)	2 (20%)
<b>Schulbildung</b>						
kein Schulabschluss/Sonderschule	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)
Hauptschule	11 (85%)	2 (15%)	11 (100%)	0 (0%)	78 (80%)	20 (20%)
Mittlere Reife	5 (100%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)	30 (88%)	4 (12%)
Abitur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	7 (88%)	1 (13%)
Hochschule	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	6 (86%)	1 (14%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>						
Median	105	95	104	112	97	95
Range	81-130	91-99	81-136	97-136	70-136	78-118
<b>Klinische Parameter</b>						
<b>Gesundheitszustand* T0</b>						
sehr gut/gut	8 (89%)	1 (11%)	12 (80%)	3 (20%)	66 (80%)	16 (20%)
mittelmäßig	9 (90%)	1 (10%)	6 (100%)	0 (0%)	44 (85%)	8 (15%)
schlecht/sehr schlecht	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	11 (92%)	1 (8%)
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen T0</b>						
nicht vorliegend	18 (90%)	2 (10%)	19 (95%)	1 (5%)	105 (83%)	21 (17%)
Hirndruck	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)
Kopfschmerzen	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	16 (76%)	5 (24%)
<b>Generelle Schmerzen T0</b>						
nicht vorliegend	14 (93%)	1 (7%)	13 (93%)	1 (7%)	103 (82%)	23 (18%)
vorliegend	5 (83%)	1 (17%)	6 (75%)	2 (25%)	20 (83%)	4 (17%)
<b>Müdigkeit T0</b>						
nicht vorliegend	10 (100%)	0 (0%)	15 (83%)	3 (17%)	100 (81%)	24 (19%)
vorliegend	9 (82%)	2 (18%)	4 (100%)	0 (0%)	23 (88%)	3 (12%)
<b>Karnofsky Index [%]</b>						
Median	90	90	90	90	80	90
Range	30-100	90-90	60-100	70-90	50-100	60-100
< 80%	1 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	32 (78%)	9 (22%)
≥ 80%	16 (89%)	2 (11%)	15 (88%)	2 (12%)	81 (83%)	17 (17%)
<b>ZNS-OP in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	19 (90%)	2 (10%)	19 (86%)	3 (14%)	97 (81%)	23 (19%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (87%)	4 (13%)
<b>ZNS-RT in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	19 (90%)	2 (10%)	19 (86%)	3 (14%)	120 (83%)	25 (17%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)
<b>ChT vor RT-Beginn</b>						
keine ChT vor RT	6 (100%)	0 (0%)	17 (94%)	1 (6%)	45 (90%)	5 (10%)
letzte ChT ≤ 3 Monate vor RT	12 (86%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (78%)	18 (22%)
letzte ChT > 3 Monate vor RT	1 (100%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	14 (78%)	4 (22%)
einmalige ChT vor RT	12 (86%)	2 (14%)	2 (67%)	1 (33%)	62 (78%)	18 (23%)
multiple ChT vor RT	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	15 (79%)	4 (21%)
<b>Antihormonelle Therapie</b>						
keine antihormonelle Therapie	13 (87%)	2 (13%)	18 (86%)	3 (14%)	118 (83%)	24 (17%)
antihormonelle Therapie	6 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	5 (71%)	2 (29%)

Fortsetzung Tabelle A-1:

Klinische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VG	DG	VG	DG	VG	DG
<b>Diabetes mellitus</b>						
nicht vorliegend	17 (89%)	2 (11%)	18 (86%)	3 (14%)	104 (80%)	26 (26%)
vorliegend	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	17 (94%)	1 (6%)
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b> <sup>*4</sup>						
nicht vorliegend	14 (100%)	0 (0%)	15 (88%)	2 (12%)	67 (77%)	20 (23%)
vorliegend	5 (71%)	2 (29%)	4 (80%)	1 (20%)	56 (90%)	6 (10%)
<b>ZNS relevante Komedikation</b>						
nicht vorliegend	13 (93%)	1 (7%)	12 (80%)	3 (20%)	67 (83%)	14 (17%)
vorliegend	6 (86%)	1 (14%)	7 (100%)	0 (0%)	56 (82%)	12 (18%)
<b>Primarius</b> <sup>*6</sup>						
Mammakarzinom	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (67%)	4 (33%)
Bronchialkarzinom	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	78 (84%)	15 (16%)
Gastrointestinaler Tumor	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)	1 (10%)	7 (78%)	2 (22%)
Kopf-Hals-Tumor	0 (0%)	0 (0%)	10 (83%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Gutartiger Hirntumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (91%)	2 (9%)
Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
sonstiger Primarius	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (67%)	3 (33%)
<b>Extrakranielle Metastasierung</b> <sup>*7</sup>						
nicht vorliegend	18 (90%)	2 (10%)	18 (90%)	2 (10%)	85 (86%)	14 (14%)
vorliegend	1 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	88 (75%)	13 (25%)
<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b>						
kein zerebraler Befall	19 (90%)	2 (10%)	19 (86%)	3 (14%)	67 (82%)	15 (18%)
1 zerebrale Läsion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	34 (83%)	7 (17%)
= /> 2 zerebrale Läsionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (81%)	5 (19%)
<b>Lebensstil Parameter</b>						
<b>Rauchen</b>						
Nichtraucher	9 (100%)	0 (0%)	6 (86%)	1 (14%)	25 (71%)	10 (19%)
Rauchen vor Therapie	7 (88%)	1 (13%)	8 (80%)	2 (20%)	50 (83%)	10 (17%)
Rauchen unter Therapie	3 (75%)	1 (25%)	5 (100%)	0 (0%)	46 (88%)	6 (12%)
<b>Alkoholkonsum</b>						
kein C2-Abusus	16 (89%)	2 (11%)	13 (87%)	2 (13%)	96 (81%)	23 (19%)
C2-Abusus in der Vorgeschichte	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	23 (85%)	4 (15%)
C2-Abusus unter Therapie	3 (100%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)	2 (100%)	0 (0%)
<b>Psychische Parameter</b>						
<b>Kognitive Beschwerden* T0</b>						
nicht vorliegend	9 (90%)	1 (10%)	18 (90%)	2 (10%)	83 (82%)	18 (18%)
vorliegend	10 (91%)	1 (9%)	1 (50%)	1 (50%)	40 (82%)	9 (18%)
<b>HADS – Angst T0</b> <sup>*8</sup>						
unauffällige Symptomatik	11 (85%)	2 (15%)	13 (93%)	1 (7%)	72 (89%)	9 (11%)
grenzwertige Symptomatik	4 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	17 (68%)	8 (32%)
auffällige Symptomatik	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	27 (90%)	3 (10%)
<b>HADS – Depression T0</b>						
unauffällige Symptomatik	14 (88%)	2 (13%)	12 (86%)	2 (14%)	83 (84%)	16 (16%)
grenzwertige Symptomatik	3 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	18 (90%)	2 (10%)
auffällige Symptomatik	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	15 (88%)	2 (12%)
<b>HADS – Gesamtskala T0</b>						
unauffällige Symptomatik	14 (88%)	2 (13%)	12 (92%)	1 (8%)	73 (84%)	14 (16%)
auffällige Symptomatik	4 (100%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)	43 (88%)	6 (12%)

Anmerkung: VG = Verlaufsgruppe, DG = Drop-Out-Gruppe. Die übrigen Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. \* Patienteneinschätzung; <sup>\*1</sup> Fisher exact test:  $p = 0,010$ ; <sup>\*2</sup> Fisher exact test:  $p = 0,013$ ; <sup>\*3</sup> keine versus einmalige versus multiple ChT: Fisher exact test:  $p = 0,073$ ; keine versus letzte ChT  $\leq 3$  Monate vor RT versus letzte ChT  $> 3$  Monate vor RT: Fisher exact test:  $p = 0,073$ ; <sup>\*4</sup> Fisher exact test:  $p = 0,100$ ; <sup>\*5</sup>  $\chi^2 = 4,45$ ;  $p = 0,035$ ; <sup>\*6</sup> Fisher exact test:  $p = 0,014$ ; <sup>\*7</sup>  $\chi^2 = 2,94$ ;  $p = 0,087$ ; <sup>\*8</sup> Fisher exact test:  $p = 0,046$ .

**Tabelle A-2: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe**

Testvariable	Testung T1	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
VLMT 1	nein	2	-1,2	0,3	1,75	0,5	-2,237	0,014
	ja	19	0,5	0,2	11,97			
VLMT 1-5	nein	2	-2,0	1,1	2,00	1,0	-2,159	0,014
	ja	19	0,5	0,2	11,95			
VLMT I	nein	2	-2,4	0,4	1,50	0,0	-2,285	0,010
	ja	19	0,1	0,3	12,00			
VLMT 6	nein	2	-2,1	1,3	3,25	3,5	-1,832	0,063
	ja	18	0,0	0,2	11,31			
VLMT 7	nein	2	-1,6	1,7	4,75	6,5	-1,503	0,176
	ja	19	0,3	0,2	11,66			
VLMT W-F	nein	2	-2,9	1,4	2,25	1,5	-2,117	0,014
	ja	19	0,3	0,2	11,92			
VLMT 5-6	nein	2	-1,0	0,1	4,50	6,0	-1,526	0,147
	ja	18	-0,5	0,2	11,17			
VLMT 5-7	nein	2	-0,4	0,6	8,50	14,0	-0,603	0,590
	ja	19	-0,2	0,2	11,26			
MCG C	nein	2	-1,9	1,4	6,50	10,0	-1,010	0,368
	ja	18	-0,6	0,2	10,94			
MCG UR	nein	2	0,8	1,4	11,00	17,0	-0,126	0,937
	ja	18	0,6	0,2	10,44			
MCG VR	nein	2	0,9	1,3	11,50	16,0	-0,252	0,842
	ja	18	0,6	0,2	10,39			
TA MD	nein	2	-1,4	0,7	8,75	14,5	-0,212	0,882
	ja	16	-1,4	0,2	9,59			
TA SD	nein	2	-1,0	1,1	10,5	14,0	-0,282	0,850
	ja	16	-1,1	0,3	9,38			
PA MD	nein	2	-1,8	0,5	6,50	10,0	-0,845	0,458
	ja	16	-1,3	0,2	9,88			
PA SD	nein	2	-0,6	0,7	10,25	14,5	-0,211	0,876
	ja	16	-0,7	0,3	9,41			
GA A	nein	1	0,5	.	13,00	3,0	-0,981	0,500
	ja	15	-0,7	0,3	8,20			
G/N MD	nein	2	-0,9	0,8	2,50	2,0	-1,464	0,222
	ja	7	0,4	0,4	5,71			
G/N FE	nein	2	-1,3	1,0	2,50	2,0	-1,637	0,222
	ja	7	-0,3	0,0	5,71			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-3: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe**

Testvariable	Testung T1	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
VLMT 1	nein	3	0,3	0,9	12,17	26,5	-0,193	0,862
	ja	19	0,4	0,3	11,39			
VLMT 1-5	nein	3	0,0	0,9	10,50	25,5	-0,287	0,806
	ja	19	-0,1	0,3	11,66			
VLMT I	nein	3	0,2	0,6	12,00	27,0	-0,147	0,920
	ja	19	0,0	0,2	11,42			
VLMT 6	nein	3	-0,5	1,0	10,33	25,0	-0,337	0,765
	ja	19	-0,2	0,3	11,68			
VLMT 7	nein	3	-0,6	0,8	11,00	27,0	-0,144	0,919
	ja	19	-0,5	0,3	11,58			
VLMT W-F	nein	3	-0,4	0,6	10,00	24,0	-0,433	0,692
	ja	19	-0,2	0,3	11,74			
VLMT 5-6	nein	3	-0,5	0,9	9,33	22,0	-0,628	0,571
	ja	19	0,0	0,2	11,84			
VLMT 5-7	nein	3	-0,6	0,7	9,83	23,5	-0,483	0,647
	ja	19	-0,4	0,2	11,76			
MCG C	nein	3	-0,8	0,5	8,83	20,5	-0,654	0,541
	ja	18	-0,5	0,2	11,36			
MCG UR	nein	3	1,2	0,5	14,83	15,5	-1,156	0,267
	ja	18	0,6	0,2	10,36			
MCG VR	nein	3	0,9	0,4	12,67	22,0	-0,503	0,660
	ja	18	0,6	0,2	10,72			
TA MD	nein	3	-0,4	0,5	10,17	17,5	-0,444	0,701
	ja	14	-0,7	0,2	8,75			
TA SD	nein	3	0,5	0,8	11,33	14,0	-0,884	0,421
	ja	14	-0,2	0,3	8,50			
PA MD	nein	3	-0,2	0,2	13,50	7,5	-1,708	0,099
	ja	14	-0,9	0,2	8,04			
PA SD	nein	3	0,6	0,4	12,00	12,0	-1,138	0,284
	ja	14	0,2	0,3	8,36			
GA A	nein	3	0,4	0,1	12,33	11,0	-1,262	0,231
	ja	14	-0,4	0,4	8,29			
G/N MD	nein	3	-0,5	0,4	11,50	16,5	-0,712	0,521
	ja	15	-0,7	0,3	9,10			
G/N FE	nein	3	-0,2	0,0	12,00	15,0	-1,125	0,522
	ja	15	-0,6	0,2	9,00			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-4: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe**

Testvariable	Testung T1	N	MW	SE	T	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	SE der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz																																																																																																																																																																																																																																																									
<b>VLMT 1</b>	nein	24	0,0	0,2	-0,046	0,963	-0,01	0,22	-0,45	0,43																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	122	0,0	0,1							<b>VLMT 1-5</b>	nein	23	-0,5	0,2	-0,072	0,943	-0,02	0,26	-0,53	0,49	ja	121	-0,5	0,1	<b>VLMT I</b>	nein	23	-0,5	0,2	-0,732	0,465	-0,19	0,26	-0,69	0,32	ja	119	-0,3	0,1	<b>VLMT 6</b>	nein	23	-0,8	0,2	0,478	0,634	0,12	0,26	-0,39	0,63	ja	118	-1,0	0,1	<b>VLMT 7</b>	nein	23	-0,7	0,2	0,783	0,435	0,21	0,26	-0,32	0,73	ja	120	-0,9	0,1	<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62	ja	120	-0,7	0,1	<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06
<b>VLMT 1-5</b>	nein	23	-0,5	0,2	-0,072	0,943	-0,02	0,26	-0,53	0,49																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	121	-0,5	0,1							<b>VLMT I</b>	nein	23	-0,5	0,2	-0,732	0,465	-0,19	0,26	-0,69	0,32	ja	119	-0,3	0,1	<b>VLMT 6</b>	nein	23	-0,8	0,2	0,478	0,634	0,12	0,26	-0,39	0,63	ja	118	-1,0	0,1	<b>VLMT 7</b>	nein	23	-0,7	0,2	0,783	0,435	0,21	0,26	-0,32	0,73	ja	120	-0,9	0,1	<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62	ja	120	-0,7	0,1	<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1								
<b>VLMT I</b>	nein	23	-0,5	0,2	-0,732	0,465	-0,19	0,26	-0,69	0,32																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	119	-0,3	0,1							<b>VLMT 6</b>	nein	23	-0,8	0,2	0,478	0,634	0,12	0,26	-0,39	0,63	ja	118	-1,0	0,1	<b>VLMT 7</b>	nein	23	-0,7	0,2	0,783	0,435	0,21	0,26	-0,32	0,73	ja	120	-0,9	0,1	<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62	ja	120	-0,7	0,1	<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																							
<b>VLMT 6</b>	nein	23	-0,8	0,2	0,478	0,634	0,12	0,26	-0,39	0,63																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	118	-1,0	0,1							<b>VLMT 7</b>	nein	23	-0,7	0,2	0,783	0,435	0,21	0,26	-0,32	0,73	ja	120	-0,9	0,1	<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62	ja	120	-0,7	0,1	<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																						
<b>VLMT 7</b>	nein	23	-0,7	0,2	0,783	0,435	0,21	0,26	-0,32	0,73																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	120	-0,9	0,1							<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62	ja	120	-0,7	0,1	<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																					
<b>VLMT W-F</b>	nein	23	-0,8	0,3	-0,167	0,868	-0,06	0,34	-0,74	0,62																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	120	-0,7	0,1							<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38	ja	118	-0,6	0,1	<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																				
<b>VLMT 5-6</b>	nein	23	-0,6	0,2	-0,175	0,862	-0,04	0,21	-0,45	0,38																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	118	-0,6	0,1							<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55	ja	120	-0,5	0,1	<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																			
<b>VLMT 5-7</b>	nein	23	-0,4	0,2	0,349	0,728	0,08	0,23	-0,38	0,55																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	120	-0,5	0,1							<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00	ja	112	-0,4	0,1	<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																		
<b>MCG C</b>	nein	25	-1,1	0,3	-2,044	0,049	-0,71	0,35	-1,43	0,00																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	112	-0,4	0,1							<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16	ja	110	0,3	0,1	<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																	
<b>MCG UR</b>	nein	25	0,0	0,2	-1,288	0,200	-0,29	0,23	-0,75	0,16																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	110	0,3	0,1							<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04	ja	112	0,4	0,1	<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																
<b>MCG VR</b>	nein	25	0,0	0,1	-2,203	0,029	-0,43	0,20	-0,82	-0,04																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	112	0,4	0,1							<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66	ja	110	-1,0	0,1	<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																															
<b>TA MD</b>	nein	24	-0,8	0,2	0,577	0,565	0,15	0,26	-0,36	0,66																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	110	-1,0	0,1							<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62	ja	110	-0,7	0,1	<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																														
<b>TA SD</b>	nein	24	-0,6	0,3	0,278	0,781	0,08	0,28	-0,47	0,62																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	110	-0,7	0,1							<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77	ja	110	-1,0	0,1	<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																													
<b>PA MD</b>	nein	24	-0,8	0,3	0,964	0,337	0,25	0,26	-0,26	0,77																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	110	-1,0	0,1							<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50	ja	110	-0,5	0,1	<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																																												
<b>PA SD</b>	nein	24	-0,5	0,3	-0,130	0,897	-0,04	0,27	-0,57	0,50																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	110	-0,5	0,1							<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52	ja	85	-0,9	0,1	<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																																																											
<b>GA A</b>	nein	18	-0,9	0,2	0,149	0,882	0,04	0,25	-0,45	0,52																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	85	-0,9	0,1							<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76	ja	79	-0,5	0,2	<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																																																																										
<b>G/N MD</b>	nein	19	-0,4	0,3	0,223	0,824	0,08	0,34	-0,61	0,76																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	79	-0,5	0,2							<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																																																																																									
<b>G/N FE</b>	nein	19	-0,7	0,2	0,274	0,785	0,06	0,22	-0,37	0,49																																																																																																																																																																																																																																																								
	ja	79	-0,8	0,1																																																																																																																																																																																																																																																														

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-5: Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor Radiotherapie-Beginn (T0) und bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2) untersuchte Patientengruppe (VG) und Vergleiche mit der Drop-Out-Gruppe (DG)**

Demografische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VG	DG	VG	DG	VG	DG
<b>Geschlecht</b>	*1					
weiblich	18 (95%)	1 (5%)	5 (50%)	5 (50%)	60 (80%)	15 (20%)
männlich	0 (0%)	2 (100%)	7 (58%)	5 (42%)	53 (80%)	13 (20%)
<b>Alter [Jahre]</b>						
Median	55.5	46	58	62	61	65
Range	37-75	35-69	45-71	41-77	21-79	19-73
< 65 Jahre	12 (86%)	2 (14%)	11 (65%)	6 (35%)	73 (85%)	13 (15%)
≥ 65 Jahre	6 (86%)	1 (14%)	1 (20%)	4 (80%)	40 (73%)	15 (27%)*2
<b>Händigkeit</b>	*3					
rechts	16 (89%)	2 (11%)	12 (67%)	6 (33%)	103 (80%)	25 (20%)
links	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (67%)	1 (33%)
ambidexter	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	8 (80%)	2 (20%)
<b>Schulbildung</b>						
kein Schulabschluss/Sonderschule	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Hauptschule	11 (85%)	2 (15%)	5 (45%)	6 (55%)	76 (81%)	18 (19%)
Mittlere Reife	5 (100%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)	24 (80%)	6 (20%)
Abitur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	6 (75%)	2 (25%)
Hochschule	2 (67%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	4 (67%)	2 (33%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>						
Median	104	105	103.5	104	95	96
Range	81-130	91-112	89-136	81-136	70-136	77-124
<b>Klinische Parameter</b>						
<b>Gesundheitszustand* T0</b>						
sehr gut/gut	9 (100%)	0 (0%)	9 (60%)	6 (40%)	63 (81%)	15 (19%)
mittelmäßig	8 (80%)	2 (20%)	2 (33%)	4 (67%)	40 (82%)	9 (18%)
schlecht/sehr schlecht	1 (50%)	1 (50%)	1 (100%)	0 (0%)	8 (73%)	3 (27%)
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen T0</b>	*4					
nicht vorliegend	17 (85%)	3 (15%)	11 (55%)	9 (45%)	90 (76%)	28 (24%)
Hirndruck	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Kopfschmerzen	1 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	20 (100%)	0 (0%)
<b>Generelle Schmerzen T0</b>						
nicht vorliegend	13 (87%)	2 (13%)	8 (57%)	6 (43%)	95 (81%)	23 (19%)
vorliegend	5 (83%)	1 (17%)	4 (50%)	4 (50%)	18 (78%)	5 (22%)
<b>Müdigkeit T0</b>	*5					
nicht vorliegend	9 (90%)	1 (10%)	8 (44%)	10 (56%)	93 (81%)	22 (19%)
vorliegend	9 (82%)	2 (18%)	4 (100%)	0 (0%)	20 (77%)	6 (23%)
<b>Karnofsky Index [%]</b>						
Median	90	80	90	90	80	80
Range	80-100	30-90	70-100	60-100	50-100	70-100
< 80%	0 (0%)	1 (100%)	1 (25%)	3 (75%)	29 (73%)	11 (28%)
≥ 80%	16 (89%)	2 (11%)	11 (65%)	7 (35%)	75 (82%)	16 (18%)
<b>ZNS-OP in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	18 (86%)	3 (14%)	12 (55%)	10 (45%)	89 (79%)	24 (21%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (86%)	4 (14%)
<b>ZNS-RT in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	18 (86%)	3 (14%)	12 (55%)	10 (45%)	109 (80%)	28 (20%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
<b>Chemotherapie vor RT-Beginn</b>						
keine Chemotherapie	6 (100%)	0 (0%)	11 (61%)	7 (39%)	39 (78%)	11 (22%)
letzte ChT ≤ 3 Monate vor RT	11 (79%)	3 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	61 (74%)	21 (26%)
letzte ChT > 3 Monate vor RT	1 (100%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	13 (72%)	5 (28%)
einmalige Chemotherapie	12 (86%)	2 (14%)	1 (33%)	2 (67%)	63 (79%)	17 (21%)
multiple Chemotherapien	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	10 (53%)	9 (47%)

Fortsetzung Tabelle A-5:

Klinische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VG	DG	VG	DG	VG	DG
<b>Antihormonelle Therapie</b>						
keine antihormonelle Therapie	12 (80%)	3 (20%)	12 (57%)	9 (43%)	108 (81%)	25 (19%)
antihormonelle Therapie	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (57%)	3 (43%)
<b>Diabetes mellitus</b>						
nicht vorliegend	17 (89%)	2 (11%)	12 (57%)	9 (43%)	97 (80%)	25 (20%)
vorliegend	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (100%)	15 (88%)	2 (12%)
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>						
nicht vorliegend	13 (93%)	1 (7%)	11 (65%)	6 (35%)	63 (79%)	17 (21%)
vorliegend	5 (71%)	2 (29%)	1 (20%)	4 (80%)	49 (82%)	11 (18%)
<b>ZNS relevante Komedikation</b>						
nicht vorliegend	12 (86%)	2 (14%)	9 (60%)	6 (40%)	60 (79%)	16 (21%)
vorliegend	6 (86%)	1 (14%)	3 (43%)	4 (57%)	52 (81%)	12 (19%)
<b>Primarius</b> <sup>*6</sup>						
Mammakarzinom	17 (94%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (58%)	5 (42%)
Bronchialkarzinom	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	72 (79%)	19 (21%)
Gastrointestinaler Tumor	0 (0%)	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)	5 (71%)	2 (29%)
Kopf-Hals-Tumor	0 (0%)	0 (0%)	6 (50%)	6 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Gutartiger Hirntumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (96%)	1 (4%)
Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
sonstiger Primarius	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
<b>Extrakranielle Metastasierung</b> <sup>*8</sup>						
nicht vorliegend	18 (90%)	2 (10%)	12 (60%)	8 (40%)	82 (85%)	14 (15%)
vorliegend	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	31 (69%)	14 (31%)
<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b>						
kein zerebraler Befall	18 (86%)	3 (14%)	12 (55%)	10 (45%)	66 (80%)	16 (20%)
1 zerebrale Läsion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	27 (84%)	5 (16%)
= /> 2 zerebrale Läsionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (74%)	7 (26%)
<b>Lebensstil Parameter</b>						
<b>Rauchen</b> <sup>*9</sup>						
Nichtraucher	8 (89%)	1 (11%)	2 (29%)	5 (71%)	28 (85%)	5 (15%)
Rauchen vor Therapie	8 (100%)	0 (0%)	7 (70%)	3 (30%)	47 (84%)	9 (16%)
Rauchen unter Therapie	5 (50%)	2 (50%)	3 (60%)	2 (40%)	36 (72%)	14 (28%)
<b>Alkoholkonsum</b>						
kein C2-Abusus	15 (83%)	3 (17%)	9 (60%)	6 (40%)	91 (81%)	21 (19%)
C2-Abusus in der Vorgeschichte	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (50%)	1 (50%)
C2-Abusus unter Therapie	3 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	19 (76%)	6 (24%)
<b>Psychische Parameter</b>						
<b>Kognitive Beschwerden* T0</b>						
nicht vorliegend	10 (100%)	0 (0%)	12 (60%)	8 (40%)	73 (78%)	20 (22%)
vorliegend	8 (73%)	3 (27%)	0 (0%)	2 (100%)	40 (83%)	8 (17%)
<b>HADS – Angst T0</b>						
unauffällige Symptomatik	11 (85%)	2 (15%)	7 (50%)	7 (50%)	64 (84%)	12 (16%)
grenzwertige Symptomatik	4 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	21 (91%)	2 (9%)
auffällige Symptomatik	3 (100%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)	24 (86%)	4 (14%)
<b>HADS – Depression T0</b>						
unauffällige Symptomatik	14 (88%)	2 (13%)	8 (57%)	6 (43%)	78 (85%)	14 (15%)
grenzwertige Symptomatik	3 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	19 (95%)	1 (5%)
auffällige Symptomatik	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	12 (80%)	3 (20%)
<b>HADS – Gesamtskala T0</b>						
unauffällige Symptomatik	14 (88%)	2 (13%)	6 (46%)	7 (54%)	69 (85%)	12 (15%)
auffällige Symptomatik	4 (100%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)	40 (87%)	6 (13%)

Anmerkung: Die n = 9 Radiochirurgie Patienten gehen nicht in die Drop-Out-Analysen zu T2 ein, da sie nur einmal bestrahlt und lediglich nach Radiotherapie-Beginn ausgewertet wurden. VG = Verlaufsgruppe. DG = Drop-Out-Gruppe. Die übrigen Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. \* Patienteneinschätzung; <sup>\*1</sup> Fisher exact test: p = 0,014; <sup>\*2</sup>  $\chi^2 = 3,11$ ; p = 0,078; <sup>\*3</sup> Fisher exact test: p = 0,029; <sup>\*4</sup> Fisher exact test: p = 0,025; <sup>\*5</sup> Fisher exact test: p = 0,096; <sup>\*6</sup> Fisher exact test: p = 0,041; <sup>\*7</sup> Fisher exact test: p = 0,085; <sup>\*8</sup>  $\chi^2 = 5,26$ ; p = 0,022; <sup>\*9</sup> Fisher exact test: p = 0,080.

**Tabelle A-6: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe**

Testvariable	Testung T2	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
VLMT 1	nein	3	0,5	0,9	11,50	25,5	-0,152	0,924
	ja	18	0,3	0,2	10,92			
VLMT 1-5	nein	3	-0,6	1,4	8,67	20,0	-0,704	0,520
	ja	18	0,4	0,2	11,39			
VLMT I	nein	3	-0,5	1,0	8,67	20,0	-0,706	0,511
	ja	18	-0,1	0,3	11,39			
VLMT 6	nein	3	-1,2	1,4	7,50	16,5	-0,956	0,376
	ja	17	0,0	0,2	11,03			
VLMT 7	nein	3	-1,1	1,4	8,33	19,0	-0,807	0,470
	ja	18	0,3	0,2	11,44			
VLMT W-F	nein	3	-1,8	1,5	6,33	13,0	-1,421	0,182
	ja	18	0,3	0,2	11,78			
VLMT 5-6	nein	3	-1,1	1,1	8,67	20,0	-0,588	0,594
	ja	17	-0,5	0,2	10,82			
VLMT 5-7	nein	3	-0,9	0,9	8,17	18,5	-0,859	0,429
	ja	18	-0,1	0,2	11,47			
MCG C	nein	3	-0,8	0,6	9,83	23,5	-0,212	0,856
	ja	17	-0,7	0,3	10,62			
MCG UR	nein	3	1,4	0,7	14,50	13,5	-1,271	0,221
	ja	17	0,5	0,3	9,79			
MCG VR	nein	3	1,1	0,6	13,83	15,5	-1,059	0,312
	ja	17	0,5	0,2	9,91			
TA MD	nein	2	-0,8	0,1	14,50	6,0	-1,414	0,190
	ja	16	-1,5	0,2	8,88			
TA SD	nein	2	-0,2	0,3	14,00	7,0	-1,268	0,275
	ja	16	-1,2	0,3	8,94			
PA MD	nein	2	-1,2	0,2	11,75	11,5	-0,634	0,562
	ja	16	-1,4	0,2	9,22			
PA SD	nein	2	0,1	0,0	12,50	10,0	-0,845	0,444
	ja	16	-0,8	0,3	9,13			
GA A	nein	2	0,6	0,1	14,00	3,0	-1,754	0,100
	ja	14	-0,8	0,3	7,71			
G/N MD	nein	2	-0,6	0,5	3,00	3,0	-1,171	0,333
	ja	7	0,3	0,4	5,57			
G/N FE	nein	2	-0,3	0,1	6,00	5,0	-0,655	0,917
	ja	7	-0,5	0,3	4,71			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-7: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe**

Testvariable	Testung T2	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
VLMT 1	nein	10	-0,2	0,3	9,1	36,0	-1,592	0,117
	ja	12	0,8	0,5	13,5			
VLMT 1-5	nein	10	-0,3	0,4	10,3	47,5	-0,825	0,427
	ja	12	0,1	0,4	12,5			
VLMT I	nein	10	0,0	0,3	11,9	56,5	-0,236	0,833
	ja	12	0,0	0,3	11,2			
VLMT 6	nein	10	-0,4	0,4	10,5	50,0	-0,663	0,526
	ja	12	-0,1	0,4	12,3			
VLMT 7	nein	10	-0,8	0,3	9,8	43,0	-1,125	0,274
	ja	12	-0,3	0,4	12,9			
VLMT W-F	nein	10	-0,4	0,3	9,8	43,0	-1,127	0,273
	ja	12	-0,1	0,3	12,9			
VLMT 5-6	nein	10	0,2	0,2	12,2	53,0	-0,466	0,660
	ja	12	-0,3	0,4	10,9			
VLMT 5-7	nein	10	-0,3	0,3	12,2	53,5	-0,433	0,683
	ja	12	-0,5	0,3	11,0			
MCG C	nein	9	-0,6	0,3	10,3	47,5	-0,463	0,664
	ja	12	-0,4	0,2	11,5			
MCG UR	nein	9	0,5	0,3	9,7	42,5	-0,818	0,433
	ja	12	0,8	0,3	12,0			
MCG VR	nein	9	0,5	0,2	10,1	46,0	-0,569	0,589
	ja	12	0,8	0,3	11,7			
TA MD	nein	8	-0,8	0,2	8,1	29,0	-0,678	0,522
	ja	9	-0,5	0,3	9,8			
TA SD	nein	8	-0,2	0,4	8,0	28,0	-0,772	0,471
	ja	9	0,1	0,4	9,9			
PA MD	nein	8	-0,8	0,2	8,8	34,0	-0,193	0,869
	ja	9	-0,7	0,3	9,2			
PA SD	nein	8	0,2	0,2	9,0	36,0	0,000	1,000
	ja	9	0,3	0,4	9,0			
GA A	nein	8	-0,3	0,5	9,4	32,5	-0,337	0,761
	ja	9	-0,3	0,4	8,6			
G/N MD	nein	8	-0,8	0,4	7,8	26,0	-1,247	0,227
	ja	10	-0,5	0,2	10,9			
G/N FE	nein	8	-0,3	0,1	10,9	28,5	-1,294	0,235
	ja	10	-0,7	0,3	8,4			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-8: Kognitive Leistungen (z-Werte) vor Radiotherapie-Beginn (T0) bei Patienten mit und ohne Testung bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe**

Testvariable	Testung T2	N	MW	SE	T	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	SE der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
VLMT 1	nein	26	0,0	0,2	-0,042	0,966	-0,01	0,22	-0,45	0,43
	ja	111	0,0	0,1						
VLMT 1-5	nein	26	-0,7	0,2	-0,727	0,469	-0,18	0,25	-0,67	0,31
	ja	109	-0,5	0,1						
VLMT I	nein	24	-0,7	0,2	-1,681	0,095	-0,42	0,25	-0,92	0,07
	ja	109	-0,3	0,1						
VLMT 6	nein	24	-1,1	0,3	-0,671	0,503	-0,17	0,26	-0,68	0,33
	ja	108	-0,9	0,1						
VLMT 7	nein	25	-0,9	0,2	-0,286	0,776	-0,07	0,26	-0,58	0,44
	ja	109	-0,9	0,1						
VLMT W-F	nein	25	-1,1	0,4	-0,890	0,381	-0,39	0,44	-1,29	0,51
	ja	109	-0,7	0,1						
VLMT 5-6	nein	24	-0,9	0,2	-1,261	0,217	-0,31	0,25	-0,82	0,19
	ja	108	-0,5	0,1						
VLMT 5-7	nein	25	-0,6	0,2	-0,527	0,599	-0,12	0,23	-0,58	0,34
	ja	109	-0,5	0,1						
MCG C	nein	24	-1,0	0,3	-1,635	0,105	-0,54	0,33	-1,20	0,11
	ja	105	-0,5	0,1						
MCG UR	nein	23	0,0	0,2	-0,951	0,344	-0,22	0,23	-0,69	0,24
	ja	104	0,2	0,1						
MCG VR	nein	24	0,1	0,2	-1,379	0,170	-0,28	0,20	-0,68	0,12
	ja	105	0,3	0,1						
TA MD	nein	22	-1,3	0,2	-1,401	0,164	-0,37	0,26	-0,89	0,15
	ja	104	-1,0	0,1						
TA SD	nein	22	-1,2	0,2	-1,908	0,059	-0,53	0,28	-1,08	0,02
	ja	104	-0,6	0,1						
PA MD	nein	22	-1,2	0,3	-0,638	0,525	-0,17	0,27	-0,71	0,36
	ja	104	-1,0	0,1						
PA SD	nein	22	-0,9	0,2	-1,515	0,132	-0,42	0,28	-0,96	0,13
	ja	104	-0,5	0,1						
GA A	nein	14	-1,2	0,3	-0,868	0,388	-0,24	0,28	-0,79	0,31
	ja	81	-0,9	0,1						
G/N MD	nein	16	-0,3	0,2	0,605	0,547	0,22	0,37	-0,51	0,95
	ja	75	-0,5	0,2						
G/N FE	nein	16	-1,0	0,2	-0,921	0,360	-0,22	0,24	-0,69	0,25
	ja	75	-0,8	0,1						

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert. Die n = 9 Radiochirurgie Patienten gehen nicht in die Drop-Out-Analysen zu T2 ein, da sie nur einmal bestrahlt und lediglich nach Radiotherapie-Beginn ausgewertet wurden (siehe Patienten Flow Chart in **Abbildung 3-2**).

**Tabelle A-9: Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die vor Radiotherapie-Beginn (T0) untersuchte Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT)**

Demografische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	6 (32%)	13 (68%)	8 (80%)	2 (20%)	41 (52%)	38 (48%)
männlich	1 (50%)	1 (50%)	9 (75%)	3 (25%)	36 (51%)	35 (49%)
<b>Alter [Jahre]</b>						
Median	50	58,5	58	62	57	64* <sup>1</sup>
Range	35-69	37-75	41-77	53-68	21-78	19-79
< 65 Jahre	6 (43%)	8 (57%)	13 (76%)	4 (24%)	53 (57%)	40 (43%)
≥ 65 Jahre	1 (14%)	6 (86%)	4 (80%)	1 (20%)	24 (42%)	33 (58%)* <sup>2</sup>
<b>Händigkeit</b>						
rechts	5 (28%)	13 (72%)	13 (72%)	5 (28%)	70 (51%)	67 (49%)
links	2 (67%)	1 (33%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
ambidexter	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	4 (40%)	6 (60%)
<b>Schulbildung</b>						* <sup>3</sup>
kein Schulabschluss/Sonderschule	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)
Hauptschule	4 (31%)	9 (69%)	7 (64%)	4 (36%)	44 (45%)	54 (55%)
Mittlere Reife	1 (20%)	4 (80%)	5 (83%)	1 (17%)	24 (71%)	10 (29%)
Abitur	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (38%)	5 (63%)
Hochschule	2 (67%)	1 (33%)	3 (100%)	0 (0%)	4 (57%)	3 (43%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>						
Median	105	102,5	107	93	101	95* <sup>4</sup>
Range	91-130	81-130	89-136	81-136	76-136	70-130
<b>Klinische Parameter</b>						
<b>Gesundheitszustand* T0</b>						
sehr gut/gut	4 (44%)	5 (56%)	13 (87%)	2 (13%)	45 (55%)	37 (45%)
mittelmäßig	3 (30%)	7 (70%)	3 (50%)	3 (50%)	26 (50%)	26 (50%)
schlecht/sehr schlecht	0 (0%)	2 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	5 (42%)	7 (58%)
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen T0</b>						
nicht vorliegend	7 (35%)	13 (65%)	15 (75%)	5 (25%)	65 (52%)	61 (48%)
Hirndruck	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)
Kopfschmerzen	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	11 (52%)	10 (48%)
<b>Generelle Schmerzen T0</b>						
nicht vorliegend	6 (40%)	9 (60%)	10 (71%)	4 (29%)	66 (52%)	60 (48%)
vorliegend	1 (17%)	5 (83%)	7 (88%)	1 (13%)	11 (46%)	13 (54%)
<b>Müdigkeit T0</b>						
nicht vorliegend	2 (20%)	8 (80%)	13 (72%)	5 (28%)	64 (52%)	60 (48%)
vorliegend	5 (45%)	6 (55%)	4 (100%)	0 (0%)	13 (50%)	13 (50%)
<b>Karnofsky Index [%]</b>						
Median	80	90	90	90	80	80* <sup>5</sup>
Range	80-90	30-100	60-100	80-90	60-100	50-100
< 80%	0 (0%)	1 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	16 (39%)	25 (61%)
≥ 80%	6 (33%)	12 (67%)	12 (71%)	5 (29%)	60 (61%)	38 (39%)* <sup>6</sup>
<b>ZNS-OP in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	7 (33%)	14 (67%)	17 (77%)	5 (23%)	61 (51%)	59 (49%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (53%)	14 (47%)
<b>ZNS-RT in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	7 (33%)	14 (67%)	17 (77%)	5 (23%)	76 (52%)	69 (48%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)
<b>Chemotherapie vor RT-Beginn</b>						* <sup>7</sup>
keine Chemotherapie	1 (17%)	5 (83%)	13 (72%)	5 (28%)	23 (46%)	27 (54%)
letzte ChT ≤ 3 Monate vor RT	6 (43%)	8 (57%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (55%)	37 (45%)
letzte ChT > 3 Monate vor RT	0 (0%)	1 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	9 (50%)	9 (50%)
einmalige Chemotherapie	5 (36%)	9 (64%)	3 (100%)	0 (0%)	49 (61%)	31 (39%)
multiple Chemotherapien	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	5 (26%)	14 (74%)

Fortsetzung Tabelle A-9:

Klinische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Antihormonelle Therapie</b>						
keine antihormonelle Therapie	6 (40%)	9 (60%)	16 (76%)	5 (24%)	73 (51%)	69 (49%)
antihormonelle Therapie	1 (17%)	5 (83%)	1 (100%)	0 (0%)	4 (57%)	3 (43%)
<b>Diabetes mellitus</b>						
nicht vorliegend	7 (37%)	12 (63%)	16 (76%)	5 (24%)	68 (52%)	62 (48%)
vorliegend	0 (0%)	2 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	9 (50%)	9 (50%)
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>						
nicht vorliegend	6 (43%)	8 (57%)	12 (71%)	5 (29%)	43 (49%)	44 (51%)
vorliegend	1 (14%)	6 (86%)	5 (100%)	0 (0%)	34 (55%)	28 (45%)
<b>ZNS relevante Komedikation</b> * <sup>8</sup>						
nicht vorliegend	5 (36%)	9 (64%)	12 (80%)	3 (20%)	47 (58%)	34 (42%)
vorliegend	2 (29%)	5 (71%)	5 (71%)	2 (29%)	30 (44%)	38 (56%)
<b>Primarius</b>						
Mammakarzinom	6 (33%)	12 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (42%)	7 (58%)
Bronchialkarzinom	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	53 (57%)	40 (43%)
Gastrointestinaler Tumor	0 (0%)	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)	3 (33%)	6 (67%)
Kopf-Hals-Tumor	0 (0%)	0 (0%)	11 (92%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Gutartiger Hirntumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (48%)	12 (52%)
Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
sonstiger Primarius	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	4 (44%)
<b>Extrakranielle Metastasierung</b>						
nicht vorliegend	7 (35%)	13 (65%)	15 (75%)	5 (25%)	54 (55%)	45 (45%)
vorliegend	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	23 (45%)	28 (55%)
<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b>						
kein zerebraler Befall	7 (33%)	14 (67%)	17 (77%)	5 (23%)	45 (55%)	37 (45%)
1 zerebrale Läsion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (56%)	18 (44%)
= /> 2 zerebrale Läsionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (33%)	18 (67%)
<b>Lebensstil Parameter</b>						
<b>Rauchen</b>						
Nichtraucher	3 (33%)	6 (67%)	6 (86%)	1 (14%)	19 (54%)	16 (46%)
Rauchen vor Therapie	3 (38%)	5 (63%)	8 (80%)	2 (20%)	30 (50%)	30 (50%)
Rauchen unter Therapie	1 (25%)	3 (75%)	3 (60%)	2 (40%)	26 (50%)	26 (50%)
<b>Alkoholkonsum</b>						
kein C2-Abusus	6 (33%)	12 (67%)	12 (80%)	3 (20%)	65 (55%)	54 (45%)
C2-Abusus in der Vorgeschichte	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
C2-Abusus unter Therapie	1 (33%)	2 (67%)	4 (80%)	1 (20%)	11 (41%)	16 (59%)
<b>Psychische Parameter</b>						
<b>Kognitive Beschwerden* T0</b>						
nicht vorliegend	2 (20%)	8 (80%)	16 (80%)	4 (20%)	51 (50%)	50 (50%)
vorliegend	5 (45%)	6 (55%)	1 (50%)	1 (50%)	26 (53%)	23 (47%)
<b>HADS – Angst T0</b> * <sup>9</sup>						
unauffällige Symptomatik	6 (46%)	7 (54%)	11 (79%)	3 (21%)	45 (56%)	36 (44%)
grenzwertige Symptomatik	1 (25%)	3 (75%)	2 (100%)	0 (0%)	18 (72%)	7 (28%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	10 (33%)	20 (67%)
<b>HADS – Depression T0</b>						
unauffällige Symptomatik	7 (44%)	9 (56%)	11 (79%)	3 (21%)	57 (58%)	42 (42%)
grenzwertige Symptomatik	0 (0%)	3 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	10 (50%)	10 (50%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	6 (35%)	11 (65%)
<b>HADS – Gesamtskala T0</b>						
unauffällige Symptomatik	7 (44%)	9 (56%)	10 (77%)	3 (23%)	49 (56%)	38 (44%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	4 (100%)	5 (83%)	1 (17%)	24 (49%)	25 (51%)

Anmerkung: VT = Vollständiger Testdatensatz. UT = Unvollständiger Testdatensatz. Die übrigen Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. \* Patienteneinschätzung; \*<sup>1</sup> Z = -2,01; p = 0,044; \*<sup>2</sup>  $\chi^2 = 3,13$ ; p = 0,077; \*<sup>3</sup> Fisher exact test; p = 0,081; \*<sup>4</sup> Z = -2,27; p = 0,023; \*<sup>5</sup> Z = -2,39; p = 0,017; \*<sup>6</sup>  $\chi^2 = 5,75$ ; p = 0,016; \*<sup>7</sup> keine versus einmalige versus multiple ChT:  $\chi^2 = 8,47$ ; p = 0,014; \*<sup>8</sup>  $\chi^2 = 2,86$ ; p = 0,091; \*<sup>9</sup>  $\chi^2 = 8,48$ ; p = 0,014.

**Tabelle A-10: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	14	0,3	0,3	11,21	46,0	-0,226	0,839
	vollständig	7	0,4	0,5	10,57			
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	14	0,2	0,2	10,57	43,0	-0,448	0,675
	vollständig	7	0,2	0,6	11,86			
<b>VLMT I</b>	unvollständig	14	-0,2	0,3	10,46	41,5	-0,562	0,597
	vollständig	7	0,0	0,5	12,07			
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	13	-0,2	0,3	9,58	33,5	-0,954	0,360
	vollständig	7	0,0	0,6	12,21			
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	14	0,2	0,2	11,61	40,5	-0,636	0,548
	vollständig	7	-0,2	0,6	9,79			
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	14	0,0	0,3	10,07	36,0	-0,979	0,343
	vollständig	7	0,0	0,7	12,86			
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	13	-0,8	0,3	9,38	31,0	-1,160	0,264
	vollständig	7	-0,2	0,2	12,57			
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	14	-0,1	0,3	11,71	39,0	-0,750	0,475
	vollständig	7	-0,4	0,4	9,57			
<b>MCG C</b>	unvollständig	13	-1,0	0,3	8,77	23,0	-1,787	0,077
	vollständig	7	-0,1	0,4	13,71			
<b>MCG UR</b>	unvollständig	13	0,7	0,3	10,69	43,0	-0,198	0,863
	vollständig	7	0,6	0,4	10,14			
<b>MCG VR</b>	unvollständig	13	0,7	0,3	10,65	43,5	-0,159	0,892
	vollständig	7	0,5	0,4	10,21			
<b>TA MD</b>	unvollständig	11	-1,7	0,2	7,41	15,5	-2,097	0,036
	vollständig	7	-0,9	0,3	12,79			
<b>TA SD</b>	unvollständig	11	-1,3	0,3	8,55	28,0	-0,953	0,371
	vollständig	7	-0,7	0,5	11,00			
<b>PA MD</b>	unvollständig	11	-1,5	0,2	8,45	27,0	-1,044	0,317
	vollständig	7	-1,2	0,2	11,14			
<b>PA SD</b>	unvollständig	11	-0,8	0,3	9,05	33,5	-0,454	0,676
	vollständig	7	-0,6	0,5	10,21			
<b>GA A</b>	unvollständig	9	-0,7	0,4	8,44	31,0	-0,053	0,979
	vollständig	7	-0,5	0,4	8,57			
<b>G/N MD</b>	unvollständig	2	-0,1	1,6	4,50	6,0	-0,293	0,889
	vollständig	7	0,2	0,3	5,14			
<b>G/N FE</b>	unvollständig	2	-1,3	1,0	2,50	2,0	-1,637	0,222
	vollständig	7	-0,3	0,0	5,71			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-11: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	5	0,1	0,7	10,10	35,5	-0,552	0,608
	vollständig	17	0,4	0,3	11,91			
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	5	-0,9	0,8	9,20	31,0	-0,902	0,389
	vollständig	17	0,2	0,3	12,18			
<b>VLMT I</b>	unvollständig	5	-0,2	0,4	10,30	36,5	-0,481	0,657
	vollständig	17	0,1	0,3	11,85			
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	5	-0,9	0,5	7,90	24,5	-1,417	0,166
	vollständig	17	-0,1	0,3	12,56			
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	5	-1,0	0,7	9,30	31,5	-0,865	0,414
	vollständig	17	-0,3	0,3	12,15			
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	5	-0,9	0,8	9,80	34,0	-0,670	0,527
	vollständig	17	0,0	0,2	12,00			
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	5	0,2	0,5	13,30	33,5	-0,712	0,498
	vollständig	17	-0,1	0,3	10,97			
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	5	0,0	0,3	13,80	31,0	-0,911	0,379
	vollständig	17	-0,5	0,2	10,82			
<b>MCG C</b>	unvollständig	4	-0,7	0,5	10,00	30,0	-0,359	0,751
	vollständig	17	-0,4	0,2	11,24			
<b>MCG UR</b>	unvollständig	4	0,4	0,3	9,75	29,0	-0,448	0,687
	vollständig	17	0,8	0,3	11,29			
<b>MCG VR</b>	unvollständig	4	0,2	0,1	6,75	17,0	-1,523	0,140
	vollständig	17	0,8	0,2	12,00			
<b>TA MD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	17	-0,6	0,2	9,00			
<b>TA SD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	17	0,0	0,3	9,00			
<b>PA MD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	17	-0,8	0,2	9,00			
<b>PA SD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	17	0,2	0,2	9,00			
<b>GA A</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	17	-0,3	0,3	9,00			
<b>G/N MD</b>	unvollständig	1	-0,3	.	12,00	6,0	-0,483	0,778
	vollständig	17	-0,7	0,2	9,35			
<b>G/N FE</b>	unvollständig	1	-2,5	.	1,00	0,0	-2,075	0,056
	vollständig	17	-0,4	0,1	10,00			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-12: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz vor Radiotherapie-Beginn (T0): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	T	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	SE der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
VLMT 1	unvollständig	69	-0,2	0,1	-2,245	0,026	-0,37	0,16	-0,69	-0,04
	vollständig	77	0,2	0,1						
VLMT 1-5	unvollständig	67	-0,8	0,1	-3,137	<b>0,002</b>	-0,57	0,18	-0,94	-0,21
	vollständig	77	-0,2	0,1						
VLMT I	unvollständig	65	-0,4	0,1	-0,194	0,846	-0,04	0,19	-0,41	0,34
	vollständig	77	-0,4	0,1						
VLMT 6	unvollständig	64	-1,3	0,1	-3,732	< <b>0,001</b>	-0,68	0,18	-1,04	-0,32
	vollständig	77	-0,6	0,1						
VLMT 7	unvollständig	66	-1,1	0,1	-2,403	0,018	-0,46	0,19	-0,84	-0,08
	vollständig	77	-0,6	0,1						
VLMT W-F	unvollständig	66	-1,1	0,2	-2,557	0,012	-0,63	0,25	-1,13	-0,14
	vollständig	77	-0,5	0,1						
VLMT 5-6	unvollständig	64	-0,8	0,1	-2,024	0,045	-0,32	0,16	-0,63	-0,01
	vollständig	77	-0,5	0,1						
VLMT 5-7	unvollständig	66	-0,5	0,1	-0,215	0,830	-0,04	0,17	-0,38	0,30
	vollständig	77	-0,5	0,1						
MCG C	unvollständig	60	-0,7	0,2	-1,202	0,231	-0,30	0,25	-0,80	0,19
	vollständig	77	-0,4	0,1						
MCG UR	unvollständig	58	-0,1	0,1	-3,248	<b>0,001</b>	-0,56	0,17	-0,91	-0,22
	vollständig	77	0,5	0,1						
MCG VR	unvollständig	60	0,0	0,1	-3,272	<b>0,001</b>	-0,49	0,15	-0,79	-0,19
	vollständig	77	0,5	0,1						
TA MD	unvollständig	57	-1,1	0,2	-1,094	0,277	-0,23	0,21	-0,64	0,19
	vollständig	77	-0,9	0,1						
TA SD	unvollständig	57	-1,0	0,2	-2,223	0,028	-0,49	0,22	-0,92	-0,05
	vollständig	77	-0,5	0,1						
PA MD	unvollständig	57	-1,0	0,2	-0,078	0,938	-0,02	0,22	-0,44	0,41
	vollständig	77	-1,0	0,1						
PA SD	unvollständig	57	-0,5	0,2	-0,289	0,773	-0,06	0,22	-0,50	0,37
	vollständig	77	-0,5	0,1						
GA A	unvollständig	26	-1,1	0,2	-0,774	0,440	-0,17	0,21	-0,59	0,26
	vollständig	77	-0,9	0,1						
G/N MD	unvollständig	21	-0,7	0,4	-0,689	0,497	-0,29	0,42	-1,15	0,57
	vollständig	77	-0,4	0,1						
G/N FE	unvollständig	21	-1,3	0,2	-2,933	<b>0,007</b>	-0,65	0,22	-1,10	-0,20
	vollständig	77	-0,7	0,1						

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-13: Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die nach Radiotherapie-Beginn (T1) untersuchte Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT)**

Demografische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	6 (33%)	12 (67%)	8 (80%)	2 (20%)	30 (50%)	30 (50%)
männlich	0 (0%)	1 (100%)	7 (78%)	2 (22%)	29 (46%)	34 (54%)
<b>Alter [Jahre]</b>						
Median	51,5	58	59	63	57	64* <sup>1</sup>
Range	35-69	37-69	45-77	58-68	37-78	19-79
< 65 Jahre	5 (38%)	8 (62%)	11 (79%)	3 (21%)	44 (56%)	34 (44%)
≥ 65 Jahre	1 (17%)	5 (83%)	4 (80%)	1 (20%)	15 (33%)	30 (67%)* <sup>2</sup>
<b>Händigkeit</b>						
rechts	5 (29%)	12 (71%)	12 (75%)	4 (25%)	55 (49%)	58 (51%)
links	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
ambidexter	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	3 (38%)	5 (63%)
<b>Schulbildung</b>						
kein Schulabschluss/Sonderschule	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Hauptschule	3 (27%)	8 (73%)	8 (73%)	3 (27%)	33 (42%)	45 (58%)
Mittlere Reife	1 (20%)	4 (80%)	4 (80%)	1 (20%)	17 (57%)	13 (43%)
Abitur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (43%)	4 (57%)
Hochschule	2 (67%)	1 (33%)	3 (100%)	0 (0%)	4 (67%)	2 (33%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>						
Median	108,5	104	104	95	101	96,5
Range	101-130	81-130	89-136	81-136	74-136	70-130
<b>Klinische Parameter</b>						
<b>Gesundheitszustand* T1</b>						
sehr gut/gut	4 (40%)	6 (60%)	9 (90%)	1 (10%)	29 (52%)	27 (48%)
mittelmäßig	2 (29%)	5 (71%)	6 (100%)	0 (0%)	25 (51%)	24 (49%)
schlecht/sehr schlecht	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (40%)	6 (60%)
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen T1</b>						
nicht vorliegend	6 (35%)	11 (65%)	11 (79%)	3 (21%)	40 (48%)	44 (52%)
Hirndruck	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)
Kopfschmerzen	0 (0%)	1 (100%)	4 (80%)	1 (20%)	14 (50%)	14 (50%)
<b>Generelle Schmerzen T1</b>						
nicht vorliegend	6 (40%)	9 (60%)	13 (76%)	4 (24%)	55 (50%)	56 (50%)
vorliegend	0 (0%)	3 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	4 (57%)	3 (43%)
<b>Müdigkeit T1</b>						
nicht vorliegend	4 (29%)	10 (71%)	13 (81%)	3 (19%)	45 (51%)	44 (49%)
vorliegend	2 (50%)	2 (50%)	2 (67%)	1 (33%)	14 (48%)	15 (52%)
<b>Karnofsky Index [%]</b>						
Median	80	90* <sup>3</sup>	90	90	80	80
Range	80-90	30-100	60-100	80-90	60-100	50-100
< 80%	0 (0%)	1 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	13 (41%)	19 (59%)
≥ 80%	5 (31%)	11 (69%)	11 (73%)	4 (27%)	44 (54%)	37 (46%)
<b>ZNS-OP in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	6 (32%)	13 (67%)	15 (79%)	4 (21%)	47 (48%)	50 (52%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (46%)	14 (54%)
<b>ZNS-RT in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	6 (32%)	13 (67%)	15 (79%)	4 (21%)	59 (49%)	61 (51%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
<b>Chemotherapie vor RT-Beginn</b>						
keine Chemotherapie	1 (17%)	5 (83%)	13 (76%)	4 (24%)	21 (47%)	24 (53%)
letzte ChT ≤ 3 Monate vor RT	5 (42%)	7 (58%)	0 (0%)	0 (0%)	33 (52%)	31 (48%)
letzte ChT > 3 Monate vor RT	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	5 (36%)	9 (64%)
einmalige Chemotherapie	4 (33%)	8 (67%)	2 (100%)	0 (0%)	34 (55%)	28 (45%)
multiple Chemotherapien	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	11 (73%)

Fortsetzung Tabelle A-13:

Klinische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Antihormonelle Therapie</b>						
keine antihormonelle Therapie	5 (38%)	8 (62%)	14 (78%)	4 (22%)	57 (48%)	61 (52%)
antihormonelle Therapie	1 (17%)	5 (83%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)
<b>Diabetes mellitus</b>						
nicht vorliegend	6 (35%)	11 (65%)	14 (78%)	4 (22%)	50 (48%)	54 (52%)
vorliegend	0 (0%)	2 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	9 (53%)	8 (47%)
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>						
nicht vorliegend	6 (43%)	8 (57%)	11 (73%)	4 (27%)	33 (49%)	34 (51%)
vorliegend	0 (0%)	5 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	26 (46%)	30 (54%)
<b>ZNS relevante Komedikation</b>						
nicht vorliegend	4 (31%)	9 (69%)	9 (75%)	3 (25%)	35 (52%)	32 (48%)
vorliegend	2 (33%)	4 (67%)	6 (86%)	1 (14%)	24 (43%)	32 (57%)
<b>Primarius</b>						
Mammakarzinom	6 (33%)	12 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)
Bronchialkarzinom	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	41 (53%)	37 (43%)
Gastrointestinaler Tumor	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	4 (44%)	2 (29%)	5 (71%)
Kopf-Hals-Tumor	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gutartiger Hirntumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (43%)	12 (57%)
Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
sonstiger Primarius	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)
<b>Extrakranielle Metastasierung</b>						
nicht vorliegend	6 (33%)	12 (67%)	14 (78%)	4 (22%)	42 (49%)	43 (51%)
vorliegend	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	17 (45%)	21 (55%)
<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b>						
kein zerebraler Befall	6 (32%)	13 (67%)	15 (79%)	4 (21%)	34 (51%)	33 (49%)
1 zerebrale Läsion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (53%)	16 (47%)
= /> 2 zerebrale Läsionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (32%)	15 (68%)
<b>Lebensstil Parameter</b>						
<b>Rauchen</b>						
Nichtraucher	3 (33%)	6 (67%)	5 (83%)	1 (17%)	13 (52%)	12 (48%)
Rauchen vor Therapie	3 (43%)	4 (57%)	7 (88%)	1 (13%)	25 (50%)	25 (50%)
Rauchen unter Therapie	0 (0%)	3 (100%)	3 (60%)	2 (40%)	20 (43%)	26 (57%)
<b>Alkoholkonsum</b>						
kein C2-Abusus	5 (31%)	11 (69%)	11 (85%)	2 (15%)	48 (50%)	48 (50%)
C2-Abusus in der Vorgeschichte	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	10 (43%)	13 (57%)
C2-Abusus unter Therapie	1 (33%)	2 (67%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>Psychische Parameter</b>						
<b>Kognitive Beschwerden* T1</b>						
nicht vorliegend	6 (35%)	11 (65%)	15 (79%)	4 (21%)	55 (49%)	58 (51%)
vorliegend	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
<b>HADS – Angst T0</b>						
unauffällige Symptomatik	5 (45%)	6 (55%)	10 (77%)	3 (23%)	39 (54%)	33 (46%)
grenzwertige Symptomatik	1 (25%)	3 (75%)	1 (100%)	0 (0%)	10 (59%)	7 (41%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	8 (30%)	19 (70%)
<b>HADS – Depression T0</b>						
unauffällige Symptomatik	6 (43%)	8 (57%)	9 (75%)	3 (25%)	45 (54%)	38 (46%)
grenzwertige Symptomatik	0 (0%)	3 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	9 (50%)	9 (50%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	3 (20%)	12 (80%)
<b>HADS – Gesamtskala T0</b>						
unauffällige Symptomatik	6 (43%)	8 (57%)	9 (75%)	3 (25%)	41 (56%)	32 (44%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	4 (100%)	4 (80%)	1 (20%)	16 (37%)	27 (63%)

Anmerkung: VT = Vollständiger Testdatensatz. UT = Unvollständiger Testdatensatz. Die übrigen Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. \* Patienteneinschätzung; \*<sup>1</sup> Z = -2,35; p = 0,019; \*<sup>2</sup>  $\chi^2 = 6,09$ ; p = 0,014; \*<sup>3</sup> Z = -1,76; p = 0,079; \*<sup>4</sup> Fisher exact test: p = 0,033; \*<sup>5</sup>  $\chi^2 = 5,48$ ; p = 0,065; \*<sup>6</sup>  $\chi^2 = 5,96$ ; p = 0,051; \*<sup>7</sup>  $\chi^2 = 3,89$ ; p = 0,049.

**Tabelle A-14: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	13	0,2	0,4	9,12	27,5	-1,014	0,333
	vollständig	6	0,9	0,4	11,92			
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	13	0,0	0,3	8,27	16,5	-1,974	0,049
	vollständig	6	0,9	0,2	13,75			
<b>VLMT I</b>	unvollständig	13	0,4	0,2	9,54	33,0	-0,531	0,616
	vollständig	6	0,5	0,4	11,00			
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	13	-0,8	0,3	8,42	18,5	-1,807	0,075
	vollständig	6	0,2	0,2	13,42			
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	13	-0,5	0,3	8,88	24,5	-1,285	0,216
	vollständig	6	0,0	0,1	12,42			
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	13	-0,1	0,3	9,15	28,0	-0,974	0,358
	vollständig	6	0,4	0,1	11,83			
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	13	-0,8	0,3	9,31	30,0	-0,795	0,451
	vollständig	6	-0,4	0,2	11,50			
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	13	-0,4	0,3	10,65	30,5	-0,751	0,480
	vollständig	6	-0,7	0,2	8,58			
<b>MCG C</b>	unvollständig	12	-0,8	0,1	8,29	21,5	-1,359	0,187
	vollständig	6	-0,1	0,5	11,92			
<b>MCG UR</b>	unvollständig	12	0,7	0,2	9,92	31,0	-0,469	0,665
	vollständig	6	0,7	0,5	8,67			
<b>MCG VR</b>	unvollständig	12	0,7	0,2	9,58	35,0	-0,094	0,946
	vollständig	6	0,7	0,3	9,33			
<b>TA MD</b>	unvollständig	10	-1,2	0,2	6,90	14,0	-1,744	0,087
	vollständig	6	-0,6	0,3	11,17			
<b>TA SD</b>	unvollständig	10	-0,5	0,2	7,60	21,0	-0,983	0,349
	vollständig	6	0,0	0,4	10,00			
<b>PA MD</b>	unvollständig	10	-1,2	0,2	7,20	17,0	-1,427	0,168
	vollständig	6	-0,8	0,1	10,67			
<b>PA SD</b>	unvollständig	10	-0,7	0,2	7,30	18,0	-1,304	0,208
	vollständig	6	0,2	0,5	10,50			
<b>GA A</b>	unvollständig	9	-0,5	0,3	6,83	16,5	-1,242	0,236
	vollständig	6	-0,1	0,4	9,75			
<b>G/N MD</b>	unvollständig	1	2,5	.	7,00	0,0	-1,500	0,286
	vollständig	6	0,2	0,4	3,50			
<b>G/N FE</b>	unvollständig	1	-0,2	.	4,50	2,5	-0,408	1,000
	vollständig	6	-0,2	0,0	3,92			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-15: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	4	-0,3	0,3	7,25	19,0	-1,114	0,287
	vollständig	15	0,1	0,2	10,73			
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	4	-0,7	0,7	8,63	24,5	-0,550	0,614
	vollständig	15	-0,3	0,3	10,37			
<b>VLMT I</b>	unvollständig	4	0,1	0,7	9,50	28,0	-0,204	0,843
	vollständig	15	-0,1	0,3	10,13			
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	4	-1,2	0,8	8,88	25,5	-0,455	0,674
	vollständig	15	-0,7	0,3	10,30			
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	4	-1,7	0,7	7,50	20,0	-1,004	0,343
	vollständig	15	-1,0	0,3	10,67			
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	4	-1,5	0,9	7,88	21,5	-0,853	0,425
	vollständig	15	-0,8	0,4	10,57			
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	4	-0,6	0,4	9,00	26,0	-0,406	0,714
	vollständig	15	-0,6	0,3	10,27			
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	4	-1,5	0,1	8,50	24,0	-0,607	0,580
	vollständig	15	-1,1	0,3	10,40			
<b>MCG C</b>	unvollständig	3	-0,7	0,7	9,17	21,5	-0,119	0,934
	vollständig	15	-0,4	0,2	9,57			
<b>MCG UR</b>	unvollständig	2	0,3	0,3	7,00	11,0	-0,596	0,618
	vollständig	15	0,7	0,3	9,27			
<b>MCG VR</b>	unvollständig	3	0,2	0,3	5,67	11,0	-1,362	0,203
	vollständig	15	0,8	0,3	10,27			
<b>TA MD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,8	0,2	8,00			
<b>TA SD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,6	0,2	8,00			
<b>PA MD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,8	0,2	8,00			
<b>PA SD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	0,2	0,2	8,00			
<b>GA A</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,3	0,3	8,00			
<b>G/N MD</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,9	0,3	8,00			
<b>G/N FE</b>	unvollständig	0	.	.	0,00			
	vollständig	15	-0,3	0,1	8,00			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-16: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz nach Radiotherapie-Beginn (T1): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	T	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	SE der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	58	-0,4	0,1	0,823	0,412	0,14	0,17	-0,20	0,48
	vollständig	59	-0,5	0,1						
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	57	-1,1	0,2	-1,623	0,107	-0,33	0,20	-0,73	0,07
	vollständig	59	-0,8	0,1						
<b>VLMT I</b>	unvollständig	57	-0,5	0,1	-1,459	0,147	-0,29	0,20	-0,68	0,10
	vollständig	59	-0,2	0,1						
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	55	-1,6	0,2	-1,588	0,115	-0,34	0,22	-0,77	0,08
	vollständig	59	-1,3	0,1						
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	56	-1,7	0,2	-1,038	0,301	-0,23	0,22	-0,66	0,21
	vollständig	59	-1,5	0,1						
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	56	-1,6	0,2	-0,794	0,429	-0,24	0,30	-0,83	0,35
	vollständig	59	-1,4	0,2						
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	54	-0,8	0,1	0,675	0,501	0,12	0,17	-0,23	0,46
	vollständig	59	-0,9	0,1						
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	55	-1,0	0,2	1,227	0,222	0,25	0,21	-0,16	0,66
	vollständig	59	-1,3	0,1						
<b>MCG C</b>	unvollständig	52	-0,9	0,2	-1,173	0,243	-0,28	0,24	-0,76	0,20
	vollständig	59	-0,6	0,1						
<b>MCG UR</b>	unvollständig	49	0,2	0,1	-1,631	0,106	-0,28	0,17	-0,62	0,06
	vollständig	59	0,4	0,1						
<b>MCG VR</b>	unvollständig	50	0,2	0,1	-2,450	<b>0,016</b>	-0,41	0,17	-0,75	-0,08
	vollständig	59	0,6	0,1						
<b>TA MD</b>	unvollständig	49	-0,8	0,2	-0,460	0,647	-0,11	0,23	-0,57	0,36
	vollständig	59	-0,7	0,1						
<b>TA SD</b>	unvollständig	49	-0,6	0,2	-0,639	0,524	-0,14	0,22	-0,59	0,30
	vollständig	59	-0,5	0,1						
<b>PA MD</b>	unvollständig	49	-0,9	0,2	-0,601	0,549	-0,14	0,23	-0,59	0,31
	vollständig	59	-0,8	0,1						
<b>PA SD</b>	unvollständig	49	-0,4	0,2	-1,090	0,278	-0,21	0,20	-0,60	0,17
	vollständig	59	-0,2	0,1						
<b>GA A</b>	unvollständig	25	-1,1	0,2	-1,701	0,093	-0,38	0,22	-0,82	0,06
	vollständig	59	-0,8	0,1						
<b>G/N MD</b>	unvollständig	19	-0,1	0,3	0,621	0,536	0,19	0,30	-0,41	0,78
	vollständig	59	-0,3	0,1						
<b>G/N FE</b>	unvollständig	19	-0,9	0,2	-1,489	0,141	-0,30	0,20	-0,70	0,10
	vollständig	59	-0,6	0,1						

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-17: Demografische, klinische und psychische Charakteristika für die bei Abschluß der Radiotherapie (T2) untersuchte Patientengruppe mit vollständigem Testdatensatz (VT) und Vergleiche mit der Gruppe mit unvollständigem Testdatensatz (UT)**

Demografische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	5 (28%)	13 (82%)	4 (57%)	3 (43%)	30 (57%)	23 (43%)
männlich	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)	32 (53%)	28 (47%)
<b>Alter [Jahre]</b>						
Median	53	58	53,5	58,5	57,5	64* <sup>1</sup>
Range	45-69	37-75	45-71	58-64	21-78	26-79
< 65 Jahre	4 (33%)	8 (67%)	7 (64%)	4 (36%)	45 (62%)	28 (38%)
≥ 65 Jahre	1 (17%)	5 (83%)	1 (100%)	0 (0%)	17 (43%)	23 (58%)* <sup>2</sup>
<b>Händigkeit</b>						
rechts	4 (25%)	12 (75%)	8 (67%)	4 (33%)	57 (55%)	46 (45%)
links	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
ambidexter	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (38%)	5 (63%)
<b>Schulbildung</b> * <sup>3</sup>						
kein Schulabschluss/Sonderschule	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)
Hauptschule	3 (27%)	8 (73%)	4 (80%)	1 (20%)	35 (46%)	41 (54%)
Mittlere Reife	1 (20%)	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)	19 (79%)	5 (21%)
Abitur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)
Hochschule	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
<b>Intelligenzquotient [IQ-Punkte]</b>						
Median	105	101	94,5	121	98,5	95
Range	101-130	81-130	89-136	93-136	74-136	70-130
<b>Klinische Parameter</b>						
<b>Gesundheitszustand* T2</b>						
sehr gut/gut	2 (29%)	5 (71%)	4 (57%)	3 (43%)	25 (52%)	23 (48%)
mittelmäßig	3 (43%)	4 (57%)	1 (100%)	0 (0%)	28 (58%)	20 (42%)
schlecht/sehr schlecht	0 (0%)	4 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	9 (56%)	7 (43%)
<b>Hirndruck/Kopfschmerzen T2</b>						
nicht vorliegend	4 (24%)	13 (76%)	4 (67%)	2 (33%)	49 (56%)	39 (44%)
Hirndruck	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (71%)	2 (29%)
Kopfschmerzen	1 (100%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)	8 (44%)	10 (56%)
<b>Generelle Schmerzen T2</b> * <sup>4</sup>						
nicht vorliegend	4 (33%)	8 (67%)	3 (50%)	3 (50%)	54 (52%)	50 (48%)
vorliegend	1 (17%)	5 (83%)	5 (100%)	0 (0%)	8 (89%)	1 (11%)
<b>Müdigkeit T2</b>						
nicht vorliegend	2 (22%)	7 (78%)	4 (57%)	3 (43%)	34 (52%)	31 (48%)
vorliegend	3 (33%)	6 (67%)	4 (100%)	0 (0%)	28 (58%)	20 (42%)
<b>Karnofsky Index [%]</b>						
Median	80	90* <sup>5</sup>	90	85* <sup>6</sup>	80	80
Range	80-90	80-100	90-100	70-90	60-100	50-100
< 80%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	13 (45%)	16 (55%)
≥ 80%	4 (25%)	12 (75%)	8 (73%)	3 (27%)	49 (65%)	26 (35%)* <sup>7</sup>
<b>ZNS-OP in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	5 (28%)	13 (72%)	8 (67%)	4 (33%)	50 (56%)	39 (44%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (50%)	12 (50%)
<b>ZNS-RT in der Vorgeschichte</b>						
nicht vorliegend	5 (28%)	13 (72%)	8 (67%)	4 (33%)	61 (56%)	48 (44%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
<b>Chemotherapie vor RT-Beginn</b> * <sup>8</sup>						
keine Chemotherapie	1 (17%)	5 (83%)	8 (73%)	3 (27%)	18 (46%)	21 (54%)
letzte ChT ≤ 3 Monate vor RT	4 (36%)	7 (64%)	0 (0%)	0 (0%)	39 (64%)	22 (36%)
letzte ChT > 3 Monate vor RT	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	5 (38%)	8 (62%)
einmalige Chemotherapie	4 (33%)	8 (67%)	0 (0%)	1 (100%)	42 (67%)	21 (33%)
multiple Chemotherapien	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	8 (80%)

Fortsetzung Tabelle A-17:

Klinische Parameter	EXT-RT		EXT-RT + ChT		ZNS-RT	
	VT	UT	VT	UT	VT	UT
<b>Antihormonelle Therapie</b>						
keine antihormonelle Therapie	4 (33%)	8 (67%)	8 (67%)	4 (33%)	60 (56%)	48 (44%)
antihormonelle Therapie	1 (17%)	5 (83%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
<b>Diabetes mellitus</b>						
nicht vorliegend	5 (29%)	12 (71%)	8 (67%)	4 (33%)	53 (55%)	44 (45%)
vorliegend	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (60%)	6 (40%)
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>						
nicht vorliegend	5 (38%)	8 (62%)	7 (64%)	4 (36%)	33 (52%)	30 (48%)
vorliegend	0 (0%)	5 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	29 (59%)	20 (41%)
<b>ZNS relevante Komedikation</b>						
nicht vorliegend	3 (25%)	9 (75%)	6 (67%)	3 (33%)	36 (60%)	24 (40%)
vorliegend	2 (33%)	4 (67%)	2 (67%)	1 (33%)	26 (50%)	26 (50%)
<b>Primarius</b> <sup>*9</sup>						
Mammakarzinom	5 (29%)	12 (71%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (43%)	4 (57%)
Bronchialkarzinom	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	47 (65%)	25 (35%)
Gastrointestinaler Tumor	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)	1 (20%)	4 (80%)
Kopf-Hals-Tumor	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Gutartiger Hirntumor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (45%)	12 (55%)
Leukämie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
sonstiger Primarius	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)
<b>Extrakranielle Metastasierung</b>						
nicht vorliegend	5 (28%)	13 (72%)	8 (67%)	4 (33%)	45 (55%)	37 (45%)
vorliegend	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (55%)	14 (45%)
<b>Anzahl zerebraler Läsionen</b> <sup>*10</sup>						
kein zerebraler Befall	5 (28%)	13 (72%)	8 (67%)	4 (33%)	41 (62%)	25 (38%)
1 zerebrale Läsion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (52%)	13 (48%)
= /> 2 zerebrale Läsionen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (35%)	13 (65%)
<b>Lebensstil Parameter</b>						
<b>Rauchen</b>						
Nichtraucher	2 (25%)	6 (75%)	2 (100%)	0 (0%)	13 (46%)	15 (54%)
Rauchen vor Therapie	3 (38%)	5 (63%)	4 (57%)	3 (43%)	27 (57%)	20 (43%)
Rauchen unter Therapie	0 (0%)	2 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	21 (58%)	15 (42%)
<b>Alkoholkonsum</b>						
kein C2-Abusus	4 (27%)	11 (73%)	7 (78%)	2 (22%)	51 (56%)	40 (44%)
C2-Abusus in der Vorgeschichte	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	11 (58%)	8 (42%)
C2-Abusus unter Therapie	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
<b>Psychische Parameter</b>						
<b>Kognitive Beschwerden* T2</b>						
nicht vorliegend	5 (31%)	11 (68%)	4 (67%)	2 (33%)	49 (58%)	35 (42%)
vorliegend	0 (0%)	2 (100%)	4 (80%)	1 (20%)	13 (45%)	16 (55%)
<b>HADS – Angst T2</b>						
unauffällige Symptomatik	5 (38%)	8 (62%)	5 (56%)	4 (44%)	42 (56%)	33 (44%)
grenzwertige Symptomatik	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	13 (59%)	9 (41%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	7 (54%)	6 (46%)
<b>HADS – Depression T2</b>						
unauffällige Symptomatik	5 (38%)	8 (62%)	4 (50%)	4 (50%)	46 (58%)	33 (42%)
grenzwertige Symptomatik	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	4 (44%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	11 (50%)	11 (50%)
<b>HADS – Gesamtskala T2</b>						
unauffällige Symptomatik	5 (42%)	7 (58%)	4 (50%)	4 (50%)	42 (58%)	31 (42%)
auffällige Symptomatik	0 (0%)	6 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	20 (54%)	17 (46%)

Anmerkung: VT = Vollständiger Testdatensatz. UT = Unvollständiger Testdatensatz. Die übrigen Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. <sup>\*1</sup> Z = -1,83; p = 0,068; <sup>\*2</sup>  $\chi^2 = 3,82$ ; p = 0,051; <sup>\*3</sup> Fisher exact test: p = 0,035; <sup>\*4</sup> Fisher exact test: p = 0,039; <sup>\*5</sup> Z = -2,06; p = 0,039; <sup>\*6</sup> Z = -2,03; p = 0,043; <sup>\*7</sup>  $\chi^2 = 3,65$ ; p = 0,056; <sup>\*8</sup> keine versus einmalige versus multiple ChT:  $\chi^2 = 9,66$ ; p = 0,008; <sup>\*9</sup> Fisher exact test: p = 0,027; <sup>\*10</sup>  $\chi^2 = 4,69$ ; p = 0,096.

**Tabelle A-18: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
VLMT 1	unvollständig	13	1,0	0,3	8,92	25,0	-0,744	0,485
	vollständig	5	1,9	0,9	11,00			
VLMT 1-5	unvollständig	13	0,7	0,2	8,81	23,5	-0,888	0,401
	vollständig	5	1,2	0,5	11,30			
VLMT I	unvollständig	13	0,5	0,3	8,31	17,0	-1,540	0,135
	vollständig	5	1,2	0,4	12,60			
VLMT 6	unvollständig	13	-0,1	0,3	8,46	19,0	-1,338	0,197
	vollständig	5	0,7	0,4	12,20			
VLMT 7	unvollständig	13	-0,2	0,3	8,35	17,5	-1,485	0,149
	vollständig	5	0,5	0,4	12,50			
VLMT W-F	unvollständig	13	-0,1	0,3	8,92	25,0	-0,748	0,486
	vollständig	5	0,4	0,3	11,00			
VLMT 5-6	unvollständig	13	-0,7	0,2	8,00	13,0	-1,939	0,053
	vollständig	5	0,0	0,2	13,40			
VLMT 5-7	unvollständig	13	-0,8	0,3	8,50	19,5	-1,289	0,219
	vollständig	5	-0,1	0,3	12,10			
MCG C	unvollständig	12	-0,8	0,3	7,29	9,5	-2,169	0,029
	vollständig	5	0,4	0,2	13,10			
MCG UR	unvollständig	12	1,0	0,3	9,79	20,5	-1,002	0,340
	vollständig	5	0,7	0,2	7,10			
MCG VR	unvollständig	12	0,9	0,2	9,42	25,0	-0,528	0,628
	vollständig	5	0,7	0,2	8,00			
TA MD	unvollständig	11	-1,4	0,2	8,09	23,0	-0,511	0,641
	vollständig	5	-0,9	0,4	9,40			
TA SD	unvollständig	11	-0,7	0,3	8,77	24,5	-0,341	0,762
	vollständig	5	-0,6	0,6	7,90			
PA MD	unvollständig	11	-1,3	0,2	8,27	25,0	-0,284	0,804
	vollständig	5	-1,1	0,3	9,00			
PA SD	unvollständig	11	-0,5	0,3	8,45	27,0	-0,057	0,981
	vollständig	5	-0,3	0,6	8,60			
GA A	unvollständig	8	-0,7	0,4	7,25	18,0	-0,294	0,799
	vollständig	5	-0,7	0,4	6,60			
G/N MD	unvollständig	2	0,1	1,1	3,75	4,5	-0,197	1,000
	vollständig	5	0,4	0,4	4,10			
G/N FE	unvollständig	2	-1,3	1,0	1,50	0,0	-2,415	0,048
	vollständig	5	-0,2	0,0	5,00			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-19: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der EXT-RT + ChT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	Mittlerer Rang	Mann-Whitney U	Z	p (exakt, 2-seitig)
<b>VLMT 1</b>	unvollständig	3	0,8	0,6	6,67	10,0	-0,419	0,721
	vollständig	8	0,6	0,7	5,75			
<b>VLMT 1-5</b>	unvollständig	3	0,6	0,5	7,00	9,0	-0,612	0,630
	vollständig	8	0,2	0,6	5,63			
<b>VLMT I</b>	unvollständig	3	0,7	0,7	6,17	11,5	-0,103	0,970
	vollständig	8	0,7	0,7	5,94			
<b>VLMT 6</b>	unvollständig	3	-0,6	0,8	5,00	9,0	-0,615	0,594
	vollständig	8	-0,2	0,5	6,38			
<b>VLMT 7</b>	unvollständig	3	-0,3	0,4	6,33	11,0	-0,206	0,891
	vollständig	8	-0,5	0,5	5,88			
<b>VLMT W-F</b>	unvollständig	3	-0,6	0,7	5,67	11,0	-0,206	0,879
	vollständig	8	-0,7	0,7	6,13			
<b>VLMT 5-6</b>	unvollständig	3	-1,1	1,0	4,50	7,5	-0,931	0,406
	vollständig	8	-0,1	0,3	6,56			
<b>VLMT 5-7</b>	unvollständig	3	-0,8	0,5	5,50	10,5	-0,310	0,770
	vollständig	8	-0,6	0,4	6,19			
<b>MCG C</b>	unvollständig	3	-0,9	0,2	5,33	10,0	-0,409	0,745
	vollständig	8	-0,6	0,4	6,25			
<b>MCG UR</b>	unvollständig	3	0,2	0,3	4,50	7,5	-0,921	0,394
	vollständig	8	0,7	0,3	6,56			
<b>MCG VR</b>	unvollständig	3	0,3	0,4	4,50	7,5	-0,921	0,406
	vollständig	8	0,8	0,3	6,56			
<b>TA MD</b>	unvollständig	2	-1,3	0,3	5,00	7,0	-0,262	0,844
	vollständig	8	-0,9	0,3	5,63			
<b>TA SD</b>	unvollständig	2	-0,9	0,5	4,00	5,0	-0,786	0,511
	vollständig	8	-0,3	0,3	5,88			
<b>PA MD</b>	unvollständig	2	-1,0	0,3	5,75	7,5	-0,131	0,956
	vollständig	8	-0,9	0,2	5,44			
<b>PA SD</b>	unvollständig	2	-0,1	0,0	3,50	4,0	-1,078	0,422
	vollständig	8	0,2	0,2	6,00			
<b>GA A</b>	unvollständig	2	0,7	0,1	8,75	1,5	-1,713	0,133
	vollständig	8	-0,3	0,2	4,69			
<b>G/N MD</b>	unvollständig	2	-0,2	0,3	6,50	6,0	-0,530	0,689
	vollständig	8	-0,5	0,2	5,25			
<b>G/N FE</b>	unvollständig	2	-0,2	0,0	7,00	5,0	-0,964	0,689
	vollständig	8	-0,5	0,2	5,13			

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.

**Tabelle A-20: Kognitive Leistungen (z-Werte) der Patienten mit vollständigem und unvollständigem Testdatensatz bei Abschluß der Radiotherapieserie (T2): Unterschiede in der ZNS-RT Gruppe**

Testvariable	Testdatensatz	N	MW	SE	T	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	SE der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
VLMT 1	unvollständig	50	-0,1	0,2	-1,268	0,207	-0,27	0,21	-0,69	0,15
	vollständig	62	0,2	0,1						
VLMT 1-5	unvollständig	48	-0,8	0,2	-1,293	0,199	-0,31	0,24	-0,79	0,17
	vollständig	62	-0,4	0,2						
VLMT I	unvollständig	48	-0,5	0,2	-1,430	0,156	-0,34	0,24	-0,81	0,13
	vollständig	62	-0,2	0,2						
VLMT 6	unvollständig	47	-1,4	0,2	-1,606	0,111	-0,41	0,25	-0,91	0,10
	vollständig	62	-0,9	0,2						
VLMT 7	unvollständig	47	-1,5	0,2	-1,497	0,137	-0,38	0,25	-0,88	0,12
	vollständig	62	-1,1	0,2						
VLMT W-F	unvollständig	47	-2,0	0,3	-0,997	0,321	-0,37	0,37	-1,10	0,36
	vollständig	62	-1,6	0,3						
VLMT 5-6	unvollständig	46	-0,7	0,2	-0,924	0,357	-0,19	0,21	-0,60	0,22
	vollständig	62	-0,5	0,1						
VLMT 5-7	unvollständig	46	-1,0	0,2	-1,317	0,191	-0,29	0,22	-0,74	0,15
	vollständig	62	-0,7	0,1						
MCG C	unvollständig	42	-1,2	0,3	-1,823	0,071	-0,49	0,27	-1,02	0,04
	vollständig	62	-0,7	0,1						
MCG UR	unvollständig	40	-0,1	0,2	-2,806	<b>0,006</b>	-0,58	0,21	-0,99	-0,17
	vollständig	62	0,4	0,1						
MCG VR	unvollständig	41	0,0	0,1	-2,575	<b>0,011</b>	-0,44	0,17	-0,78	-0,10
	vollständig	62	0,4	0,1						
TA MD	unvollständig	39	-1,1	0,2	-0,661	0,510	-0,14	0,21	-0,57	0,28
	vollständig	62	-1,0	0,1						
TA SD	unvollständig	39	-1,0	0,2	-1,279	0,206	-0,30	0,24	-0,78	0,17
	vollständig	62	-0,7	0,1						
PA MD	unvollständig	39	-1,2	0,2	-1,364	0,176	-0,28	0,21	-0,69	0,13
	vollständig	62	-0,9	0,1						
PA SD	unvollständig	39	-0,8	0,2	-2,949	<b>0,004</b>	-0,70	0,24	-1,17	-0,23
	vollständig	62	-0,1	0,1						
GA A	unvollständig	20	-1,1	0,2	-1,751	0,084	-0,45	0,25	-0,95	0,06
	vollständig	62	-0,7	0,1						
G/N MD	unvollständig	13	-0,6	0,4	-0,049	0,961	-0,02	0,36	-0,73	0,69
	vollständig	62	-0,6	0,1						
G/N FE	unvollständig	13	-1,0	0,3	-1,676	0,116	-0,52	0,31	-1,18	0,15
	Vollständig	62	-0,5	0,1						

*Anmerkung:* Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. SE = Standardfehler. z-Werte unter -1,9 entsprechen einer weit unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -1,9 und -1,0 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen -0,9 und 0,9 entsprechen einer durchschnittlichen Leistung. z-Werte zwischen 1,0 und 1,9 entsprechen einer überdurchschnittlichen Leistung. Die angegebenen p-Werte sind unkorrigiert.



Fortsetzung Tabelle A-21:

	ΔVLM T 1			ΔVLM T 1-5			ΔVLM T 1			ΔVLM T 7			ΔVLM T W-F			ΔVLM T 5-7		
	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N
<b>Steroid-Einnahme</b>																		
Vor Radiotherapie-Beginn	,022	,812	117	,042	,651	116	,043	,645	115	,092	,327	115	,086	,360	115	,075	,427	114
Nach Radiotherapie-Beginn	,068	,468	116	,004	,970	115	,090	,339	114	,046	,626	114	,122	,195	114	,066	,489	113
<b>Weitere ZNS relevante Komedikation</b>																		
Primarius	,211	,399	117	,191	,530	116	,213	,398	115	,160	,719	115	,252	,203	115	,178	,622	114
Extrakranielle Metastasierung	,024	,799	117	,026	,781	116	,090	,338	115	,482	,803	115	,016	,865	115	,041	,668	114
Anzahl zerebraler Läsionen	,136	,343	117	,037	,927	116	,108	,517	115	,050	,869	115	,174	,177	115	,124	,421	114
Hirnödem	,058	,535	117	,070	,455	116	,124	,187	115	,010	,914	115	,042	,655	115	,108	,251	114
<b>RT Parameter</b>																		
Radiotherapeutische Methode und Einzeldosis	,127	,173	117	,067	,476	116	,051	,585	115	,115	,221	115	<b>,186</b>	<b>,047</b>	<b>115</b>	,092	,332	114
Radiotherapeutische Methode: Ganzhirn-RT	,188	,542	117	,181	,593	116	,193	,522	115	,164	,699	115	,242	,245	115	,249	,219	114
Infratentorielle Strukturen im Zielvolumen	,075	,421	117	,056	,553	116	,127	,178	115	,105	,262	115	,179	,056	115	,048	,614	114
<b>Lebensstil Parameter</b>																		
Rauchen	,140	,330	115	,053	,857	114	,065	,794	113	,191	,129	113	,121	,444	113	<b>,290</b>	<b>,008</b>	<b>112</b>
Alkoholkonsum	,180	,157	115	,185	,145	114	<b>,260</b>	<b>,021</b>	<b>113</b>	,153	,273	113	,089	,648	113	,182	,159	112
<b>Psychische Parameter</b>																		
<b>Kognitive Beschwerden*</b>																		
Vor Radiotherapie-Beginn	,068	,468	117	,052	,580	116	,082	,381	115	,106	,258	115	,038	,687	115	<b>,190</b>	<b>,043</b>	<b>114</b>
Nach Radiotherapie-Beginn	,011	,909	114	,116	,220	113	,024	,805	112	,032	,737	112	,045	,636	112	,020	,832	111
<b>Ängstliche Symptomatik</b>																		
Vor Radiotherapie-Beginn	,175	,191	110	,028	,959	109	,068	,786	108	,134	,388	108	,101	,584	108	<b>,256</b>	<b>,029</b>	<b>107</b>
<b>Depressive Symptomatik</b>																		
Vor Radiotherapie-Beginn	,080	,708	110	,117	,484	109	,062	,816	108	,178	,184	108	,021	,978	108	<b>,254</b>	<b>,031</b>	<b>107</b>
<b>Psychische Gesamtbelastung</b>																		
Vor Radiotherapie-Beginn	,060	,535	110	,010	,917	109	,022	,823	108	,180	,063	108	,068	,485	108	<b>,290</b>	<b>,002</b>	<b>107</b>

Anmerkung: \* Patienteneinschätzung. R<sub>xy</sub>: Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient. η: Eta-Koeffizient. Für die Variablen Baselinewert, Intelligenzquotient und Schlafdauer wird der Zusammenhang über R<sub>xy</sub> bestimmt, für alle anderen Variablen wird der Zusammenhang über η bestimmt. Die Kodierung der Variablen (Parameter) kann **Tabelle 3-2** entnommen werden. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Statistisch signifikante Ergebnisse (p<0,05) sind fett gedruckt und farblich unterlegt.

**Tabelle A-22: Ergebnisse der univariaten Korrelationsanalysen zur Identifikation von patientenspezifischen und klinischen Risikofaktoren für Veränderungen in den neuropsychologischen Testparametern bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT Gruppe**

	ΔVLMT 1			ΔVLMT 1-5			ΔVLMT I			ΔVLMT 6			ΔVLMT W-F			ΔMCG C			ΔMCG UR			ΔMCG VR		
	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N
<b>Baselinewert</b>	<b>-,401</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>111</b>	-,170	,079	108	<b>-,412</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>108</b>	<b>-,221</b>	<b>,023</b>	<b>106</b>	-,107	,275	107	<b>-,514</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>103</b>	<b>-,306</b>	<b>,002</b>	<b>101</b>	<b>-,455</b>	<b>&lt;,001</b>	<b>102</b>
<b>Demografische Parameter</b>																								
<b>Geschlecht</b>	,062	,516	111	,078	,425	108	,023	,812	108	,148	,130	106	,072	,462	107	,094	,343	103	<b>,231</b>	<b>,020</b>	<b>101</b>	,163	,101	102
<b>Alter</b>	,095	,320	111	,069	,480	108	,054	,576	108	,086	,383	106	<b>,256</b>	<b>,008</b>	<b>107</b>	,070	,485	103	,064	,526	101	,002	,986	102
<b>Händigkeit</b>	,054	,854	111	,129	,412	108	,171	,212	108	,162	,256	106	,178	,187	107	,052	,875	103	,121	,488	101	,125	,458	102
<b>Bildungsgrad</b>	,096	,605	111	,202	,113	108	,069	,780	108	<b>,293</b>	<b>,010</b>	<b>106</b>	,146	,327	107	,104	,580	103	,023	,974	101	,085	,697	102
<b>Intelligenzquotient</b>	-,112	,243	111	-,102	,294	108	-,026	,791	108	,056	,572	106	-,071	,468	107	,120	,228	103	-,023	,817	101	-,055	,582	102
<b>Klinische Parameter</b>																								
<b>Gesundheitszustand*</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,161	,247	109	,153	,293	106	,098	,606	106	,095	,629	105	,051	,876	105	,076	,752	102	,084	,707	100	,123	,476	101
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,124	,434	110	,074	,751	107	,110	,531	107	,108	,551	105	,039	,924	106	,020	,980	103	,037	,934	101	,228	,072	102
<b>Hirndruck</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,009	,923	111	,164	,090	108	,074	,445	108	,191	,050	106	,129	,186	107	,165	,095	103	,090	,369	101	,023	,817	102
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,056	,556	111	,070	,474	108	,053	,584	108	,062	,525	106	,042	,665	107	,090	,364	103	,081	,420	101	,034	,737	102
<b>Kopfschmerzen</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	<b>,205</b>	<b>,031</b>	<b>111</b>	,092	,342	108	,023	,810	108	<b>,195</b>	<b>,045</b>	<b>106</b>	,057	,563	107	,114	,252	103	,006	,956	101	,024	,811	102
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,103	,283	111	,149	,123	108	,107	,269	108	<b>,209</b>	<b>,032</b>	<b>106</b>	,100	,304	107	,023	,815	103	,085	,396	101	,047	,639	102
<b>Generelle Schmerzen</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,004	,966	111	,033	,736	108	,109	,260	108	<b>,225</b>	<b>,020</b>	<b>106</b>	,060	,538	107	,088	,377	103	,070	,487	101	,115	,248	102
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,064	,507	111	,050	,607	108	,008	,933	108	,050	,610	106	,010	,922	107	,019	,848	103	,138	,167	101	,182	,068	102
<b>Müdigkeit</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,024	,804	111	,028	,776	108	,002	,985	108	,069	,485	106	,004	,963	107	,020	,839	103	,138	,170	101	,042	,678	102
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,003	,977	111	,037	,702	108	,180	,063	108	,132	,178	106	,049	,614	107	,136	,169	103	,109	,279	101	,103	,305	102
<b>Schlafdauer</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	-,027	,780	110	,064	,510	107	<b>,241</b>	<b>,012</b>	<b>107</b>	,040	,686	106	,040	,681	106	,015	,882	102	-,082	,416	100	-,062	,537	101
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	-,045	,638	110	,101	,301	107	,187	,054	107	-,006	,948	105	-,009	,929	106	,110	,269	102	-,160	,112	100	-,163	,104	101
<b>Karnofsky Index</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,002	,984	102	,052	,609	100	,001	,989	100	,021	,834	98	,107	,289	100	,033	,749	94	,080	,443	93	,133	,202	94
<b>ZNS-Operation im Vorfeld</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,130	,175	111	,150	,121	108	,169	,081	108	,061	,532	106	,165	,088	107	<b>,198</b>	<b>,045</b>	<b>103</b>	,042	,680	101	,070	,483	102
<b>ZNS-RT im Vorfeld</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,135	,157	111	,109	,632	108	,014	,882	108	,075	,446	106	,067	,494	107	<b>,251</b>	<b>,011</b>	<b>103</b>	,056	,577	101	,022	,826	102
<b>Chemotherapie vor Radiotherapie-Beginn</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,034	,724	111	,116	,233	108	,000	,999	108	,104	,288	106	<b>,214</b>	<b>,027</b>	<b>107</b>	,003	,979	103	,025	,806	101	,075	,452	102
<b>Zeitabstand zur Chemotherapie</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,098	,591	111	,116	,492	108	,172	,208	108	,129	,421	106	,215	,086	107	,097	,622	103	,102	,600	101	,167	,249	102
<b>Anzahl an Chemotherapien</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,066	,792	110	,116	,473	107	,005	,999	107	,106	,560	105	,219	,080	106	,012	,992	102	,204	,128	100	,238	,058	101
<b>Antihormonelle Therapie</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,184	,054	110	,140	,148	108	,034	,729	108	,161	,100	106	,064	,511	107	,063	,530	102	,089	,377	100	,057	,573	101
<b>Diabetes mellitus</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,053	,584	110	,139	,153	107	<b>,238</b>	<b>,013</b>	<b>107</b>	,009	,931	105	,128	,191	106	,007	,946	102	,080	,429	100	,035	,729	101
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,148	,123	110	<b>,222</b>	<b>,021</b>	<b>108</b>	,123	,205	108	,119	,224	106	,168	,083	107	,021	,836	102	,000	,999	100	,054	,590	101

Fortsetzung Tabelle A-22:

	ΔVLMT 1			ΔVLMT 1-5			ΔVLMT I			ΔVLMT 6			ΔVLMT W-F			ΔMCG C			ΔMCG UR			ΔMCG VR		
	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N	R <sub>xy</sub> /η	p	N
<b>Steroid-Einnahme</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,147	,126	110	,169	,080	108	,042	,665	108	,111	,256	106	,047	,630	107	,038	,702	102	,040	,694	100	,026	,793	101
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,100	,331	97	,116	,261	96	,022	,828	96	,109	,295	94	,055	,600	95	,040	,713	89	,002	,989	87	,025	,817	88
<b>Weitere ZNS relevante Komedikation</b>																								
Primarius	,244	,256	111	,226	,365	108	,292	,100	108	,292	,106	106	,313	,061	107	,299	,100	103	,309	,084	101	,241	,321	102
Extrakranielle Metastasierung	,085	,375	111	,028	,772	108	,022	,823	108	,031	,749	106	,053	,588	107	,114	,251	103	,135	,178	101	,085	,394	102
Anzahl zerebraler Läsionen	,100	,584	111	,093	,631	108	,038	,926	108	,088	,667	106	,146	,327	107	,093	,649	103	,215	,099	101	,184	,181	102
Hirnödem	,044	,247	110	,126	,194	108	,040	,683	108	,153	,116	106	,091	,349	107	,021	,834	102	,097	,336	100	,094	,349	101
<b>RT Parameter</b>																								
Radiotherapeutische Methode und Einzeldosis	,182	,464	111	,186	,452	108	,199	,377	108	,174	,538	106	,239	,194	107	,210	,348	103	<b>,350</b>	<b>,013</b>	<b>101</b>	,261	,140	102
Radiotherapeutische Methode: Ganzhirn-RT	,138	,148	111	,143	,141	108	,055	,571	108	,078	,425	106	<b>,232</b>	<b>,016</b>	<b>107</b>	,095	,338	103	<b>,203</b>	<b>,041</b>	<b>101</b>	<b>,200</b>	<b>,044</b>	<b>102</b>
Infratentorielle Strukturen im Zielvolumen	,163	,088	111	,159	,101	108	,071	,464	108	,117	,233	106	<b>,267</b>	<b>,005</b>	<b>107</b>	,128	,198	103	,156	,120	101	,117	,241	102
<b>Lebensstil Parameter</b>																								
Rauchen	,105	,555	109	,136	,540	106	,129	,420	106	,225	,072	104	,088	,674	105	,098	,624	101	,118	,508	99	,055	,865	100
Alkoholkonsum	,217	,077	109	<b>,273</b>	<b>,018</b>	<b>106</b>	,196	,133	106	,223	,076	104	,041	,920	105	,111	,545	101	,173	,228	100	,119	,500	100
<b>Psychische Parameter</b>																								
<b>Kognitive Beschwerden*</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,043	,651	111	,093	,338	108	,161	,096	108	,005	,956	106	,144	,140	107	,144	,147	103	,111	,270	101	,004	,968	102
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,057	,550	111	,006	,948	108	,098	,315	108	,084	,390	106	,060	,541	107	,035	,727	103	,011	,915	101	,098	,328	102
<b>Ängstliche Symptomatik</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,119	,479	107	,063	,820	104	,006	,998	104	,039	,926	102	,181	,187	104	,130	,439	100	<b>,249</b>	<b>,047</b>	<b>98</b>	,178	,210	100
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,088	,664	108	,111	,526	106	,019	,981	106	,080	,723	104	,077	,737	106	,134	,416	100	,122	,491	98	,126	,462	100
<b>Depressive Symptomatik</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,099	,601	107	,076	,747	104	,092	,654	104	,039	,928	102	,067	,797	104	,066	,807	100	,045	,907	98	,123	,480	100
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,092	,638	108	,040	,920	106	,122	,463	106	,125	,451	104	,070	,776	106	,047	,899	100	,083	,723	98	,088	,687	100
<b>Psychische Gesamtbelastung</b>																								
Vor Radiotherapie-Beginn	,063	,520	107	,084	,397	104	,006	,953	104	,040	,693	102	,021	,830	104	,084	,408	100	,108	,292	98	,090	,372	100
Bei Abschluß der Radiotherapieserie	,048	,622	108	,084	,393	106	,084	,391	106	,095	,339	104	,083	,821	106	,110	,277	100	,071	,490	98	,044	,665	100

Anmerkung: \* Patienteneinschätzung. R<sub>xy</sub>: Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient. η: Eta-Koeffizient. Für die Variablen Baselinewert, Intelligenzquotient und Schlafdauer wird der Zusammenhang über R<sub>xy</sub> bestimmt, für alle anderen Variablen wird der Zusammenhang über η bestimmt. Die Kodierung der Variablen (Parameter) kann **Tabelle 3-2** entnommen werden. Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Statistisch signifikante Ergebnisse (p<0,05) sind fett gedruckt und farblich unterlegt.

## 9.2 Abbildungsverzeichnis Anhang

- Abbildung A-1: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen verbaler Gedächtnisleistung zur Baseline und Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungs-verzeichnis erklärt. .... 173
- Abbildung A-2: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen visueller Funktionsfähigkeit zur Baseline und Veränderung der visuellen Funktionsfähigkeit nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungs-verzeichnis erklärt. .... 174
- Abbildung A-3: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung zur Baseline und Veränderung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.... 175
- Abbildung A-4: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen verbaler Gedächtnisleistung zur Baseline und Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-T (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungs-verzeichnis erklärt. .... 176
- Abbildung A-5: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen visueller Funktionsfähigkeit zur Baseline und Veränderung der visuellen Funktionsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung

oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungs-verzeichnis erklärt. .... 177

Abbildung A-6: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung zur Baseline und Veränderung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer  $z$ -Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt. .... 178

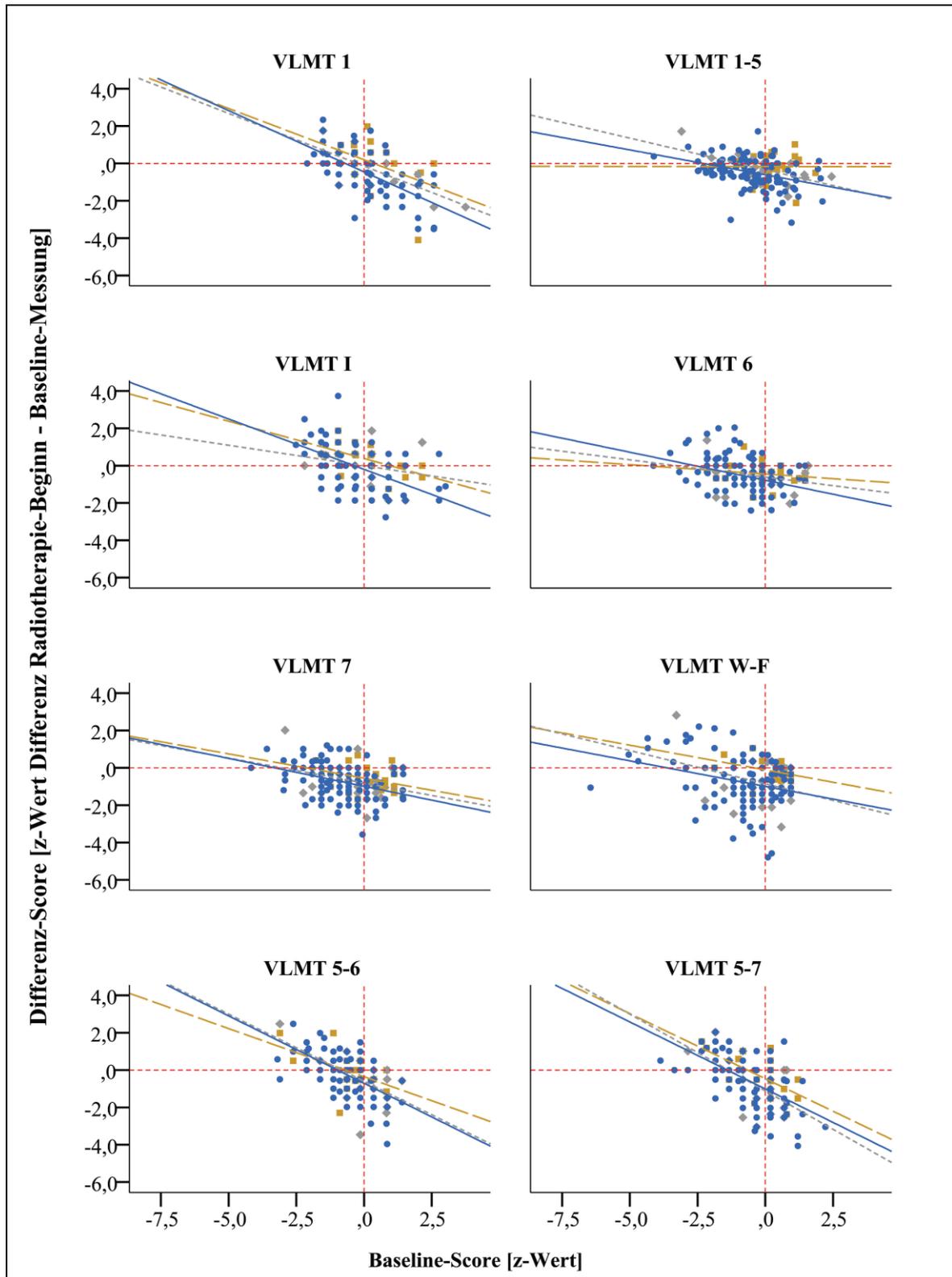


Abbildung A-1: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen verbaler Gedächtnisleistung zur Baseline und Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungs-verzeichnis erklärt.

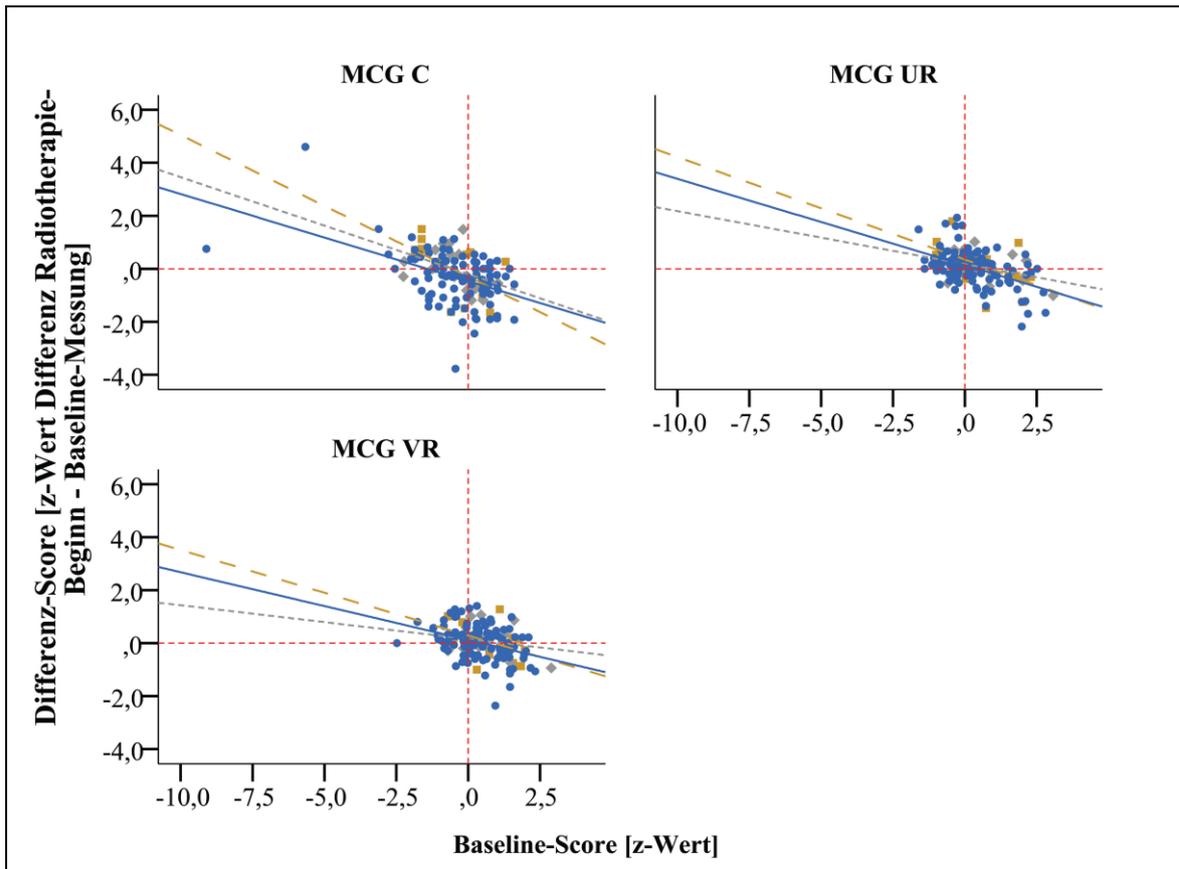


Abbildung A-2: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen visueller Funktionsfähigkeit zur Baseline und Veränderung der visuellen Funktionsfähigkeit nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

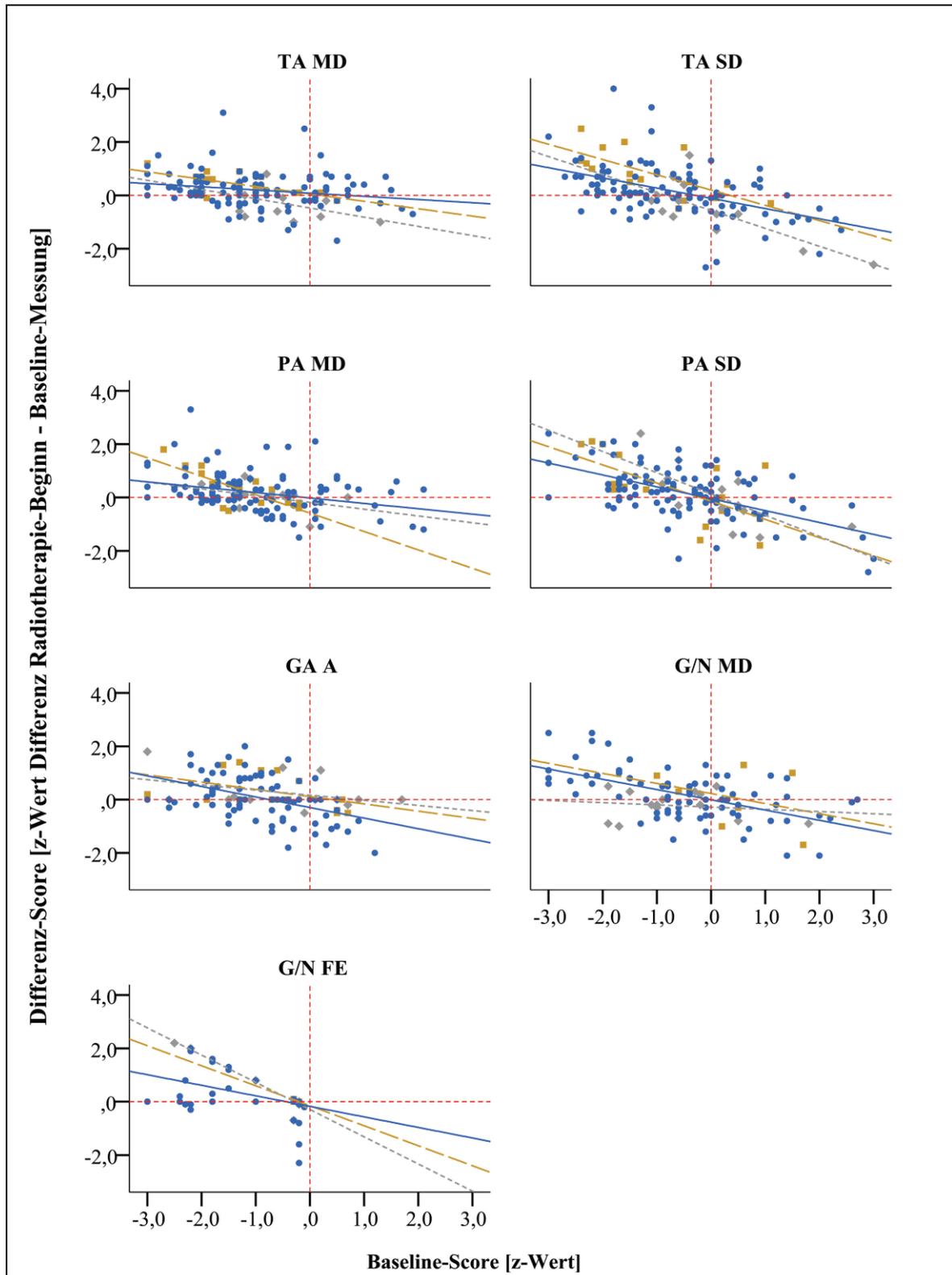


Abbildung A-3: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung zur Baseline und Veränderung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung nach Radiotherapie-Beginn in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

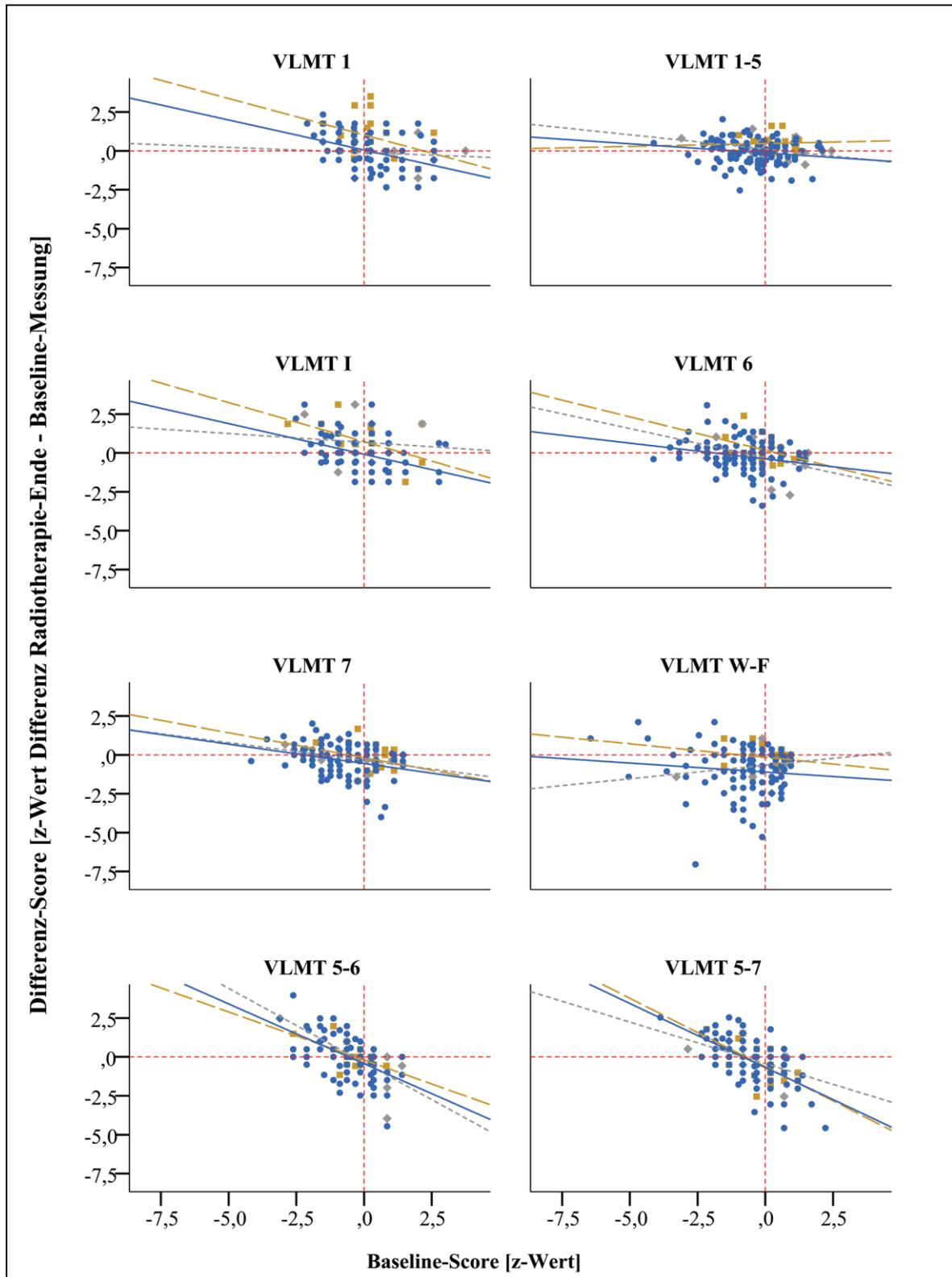


Abbildung A-4: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen verbaler Gedächtnisleistung zur Baseline und Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-T (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

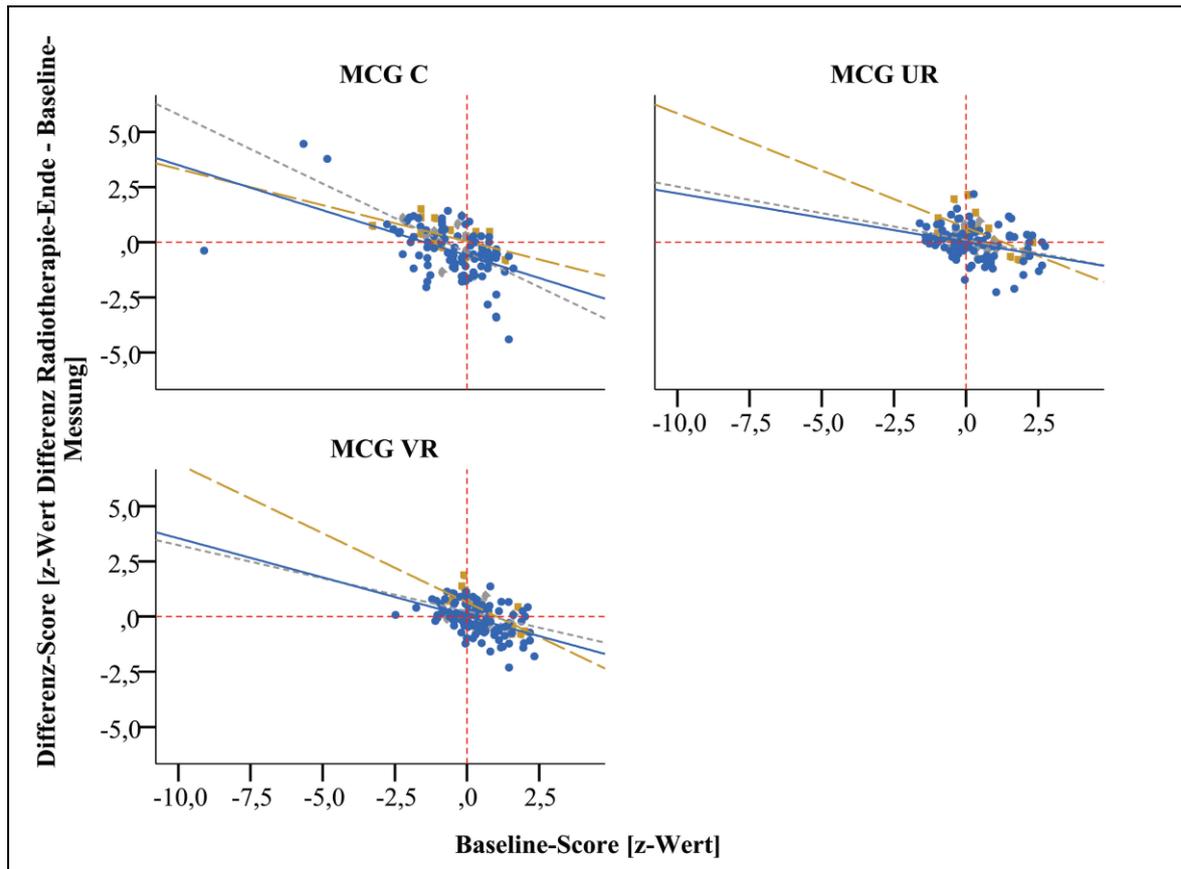


Abbildung A-5: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen visueller Funktionsfähigkeit zur Baseline und Veränderung der visuellen Funktionsfähigkeit bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

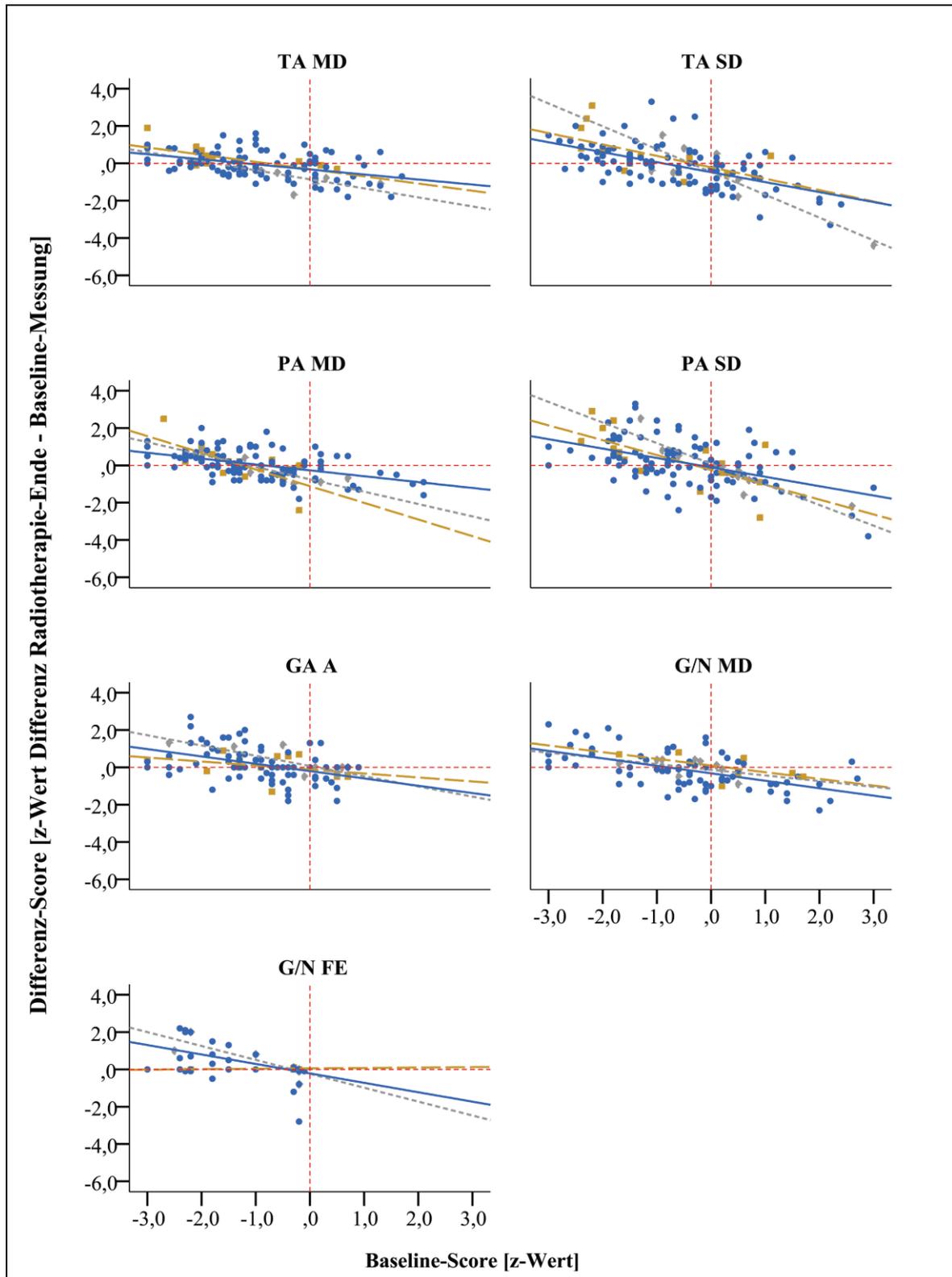


Abbildung A-6: Streudiagramme und Regressionsgeraden zum Zusammenhang zwischen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung zur Baseline und Veränderung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung bei Abschluß der Radiotherapieserie in der ZNS-RT (blaue Punkte, durchgezogene Linie), EXT-RT (gelbe Vierecke, gestrichelte Linie) und EXT-RT + ChT Gruppe (graue Rauten, gepunktete Linie). Ein hoher positiver z-Wert bedeutet, dass die Leistung oberhalb des Mittelwertes liegt und überdurchschnittlich ist. Ein niedriger negativer z-Wert bedeutet, dass die Leistung unterhalb des Mittelwertes liegt und unterdurchschnittlich ist. Die Abkürzungen der Tests sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

## 10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an alle aussprechen, die mich während meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich nochmals bei allen Patienten und Patientinnen bedanken, die bereitwillig an den Untersuchungen teilgenommen haben. Vielen Dank!

Ganz besonders danke ich meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Frederik Wenz für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Klinik anfertigen zu dürfen. Er hat mich mit seinen Ideen und seiner Kritik unterstützt und geprägt. Vielen Dank für Akzeptanz, Wohlwollen, Geduld und die vielen Möglichkeiten, über den Tellerrand meines eigenen Studienfachs hinauszuschauen!

Mein nächster Dank gilt der Dietmar Hopp Stiftung, die das Projekt finanziell sehr großzügig unterstützt hat.

Meiner Bürokollegin und Freundin Frau Privatdozentin Dr. med. Sabine Kathrin Mai danke ich für die gegenseitigen Aufmunterungen in den letzten Jahren, die angenehme Arbeitsatmosphäre in unserem Zimmer und die vielen fruchtbaren Diskussionen zu den unterschiedlichsten onkologischen und psychologischen Themen. Dir gilt mein besonderer Dank, Sabine!

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie danke ich für das gute Arbeitsklima und ihre Unterstützung bei wirklich ALLEN Fragen. Es war und ist schön mit Euch, danke!

Ein herzliches Dankeschön gilt meiner lieben Familie für ihr Verständnis, besonders meinem geliebten Ehemann Thomas: Du bist und bleibst mir mit Deiner immer bewundernswert ausgeglichenen und resilienten Art ein großes Vorbild!

**VIELEN DANK EUCH ALLEN!**