

Kognitive Dysfunktion oder Chemobrain

Cognitive dysfunction or chemobrain

Abstract

Cognitive dysfunction (CD) occurred in up to 50% of patients with cancer during or after cancer therapy. The CD can occur in the context of a chemotherapeutic treatment, as well as in radiation therapy or after anesthesia in connection with surgery. The symptoms can be deteriorate up to half a year after the end of the treatment and in several studies up to 70% of the patients suffering from CD. The pathomechanisms of the CD are rudimentary understood and it seems to be a multifactorial origin. In addition, the impact of possible risk factors is still unclear.

Oliver Rick¹

1 Klinik Reinhardshöhe, Bad Wildungen, Deutschland

Zusammenfassung

Eine kognitive Dysfunktion (KD) wird von bis zu 50% der Patienten mit einer Krebserkrankung während oder nach einer akutmedizinischen Behandlung beschrieben. Dabei kann die KD im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung, als auch bei Strahlentherapie oder nach einer längeren Narkose bei Operationen auftreten. Die Symptomatik kann sich bis zu einem halben Jahr nach Ende der akutmedizinischen Behandlung noch weiter verschlechtern und erreicht dann in einzelnen Studien einen Anteil von bis zu 70%. Die Pathomechanismen der KD sind nur ansatzweise verstanden und es scheint sich am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln. Darüber hinaus ist die Bedeutung der einzelnen möglichen Risikofaktoren weiterhin unklar.

Definition

Bei der kognitiven Dysfunktion (KD) bei onkologischen Erkrankungen handelt es sich um eine kurzfristige, langfristige oder dauerhafte Störung der:

- Aufmerksamkeit
- Konzentrationsfähigkeit
- Denkprozesse
- Gedächtnisleistung (insbesondere Kurzzeitgedächtnis)
- Lernfähigkeit
- Fähigkeit komplexe Aufgaben auszuführen

Die Begrifflichkeit der KD geht zurück bis in die 80er Jahre. Geprägt wurde diese Terminologie durch die Symptomatik, beobachtet bei ZNS und pädiatrischen Tumoren. Erst in den 90er Jahren wurde dieser klinischen Symptomatik wissenschaftliche Aufmerksamkeit gewidmet. Derzeit existieren 21 Längsschnitt-Studien mit Untersuchungen vor und nach der onkologischen Therapie.

Klinische Bedeutung

Die KD kann rasch nach Narkosen auftreten. Verzögert wird sie gerne nach Chemotherapie, endokriner Therapie oder Strahlentherapie beobachtet. Ebenso kann sie nach psychoonkologischen Folgestörungen in protrahierter

Form auftreten. Für den Patienten kann dies mit Einschränkungen im täglichen Leben und mit Störungen mit Teilhabe am Sozialleben einhergehen. Auch Beeinträchtigungen bei der Teilhabe am Erwerbsleben werden häufig beschrieben. Die Folgen davon sind verminderte Eigenversorgung, soziale Isolation, finanzieller Abstieg und psychische Störungen [1]. Neben den Folgen für den Patienten können allerdings auch Folgen für die Sozialgemeinschaft daraus resultieren. Es entstehen Kosten auf Grund von Arbeitsunfähigkeitszeiten, als auch finanzieller Ausgleich von Erwerbsminderung. Häufig liegt eine Störung der Produktivität des Arbeitnehmers vor und es entstehen Kosten für Heilbehandlungen.

Inzidenz und Pathophysiologie

Ca. 15–25% und in einigen Studien auch bis zu 50% der Patienten nach Chemotherapie erleiden eine KD, evaluiert in objektivierbaren Testbatterien. Nach subjektiven Angaben der Patienten kann sich diese Zahl 6 Monate nach Chemotherapie bis auf 71% erhöhen. Eine KD nach onkologischer Therapie wird bis zu 20 Jahre nach der Krebstherapie von den Patienten beschrieben. Allerdings handelt es sich bei den Studien häufig um kleine inhomogene kollektive, zum Teil auch ohne Kontrollgruppen (gesunde Probanden) [2].

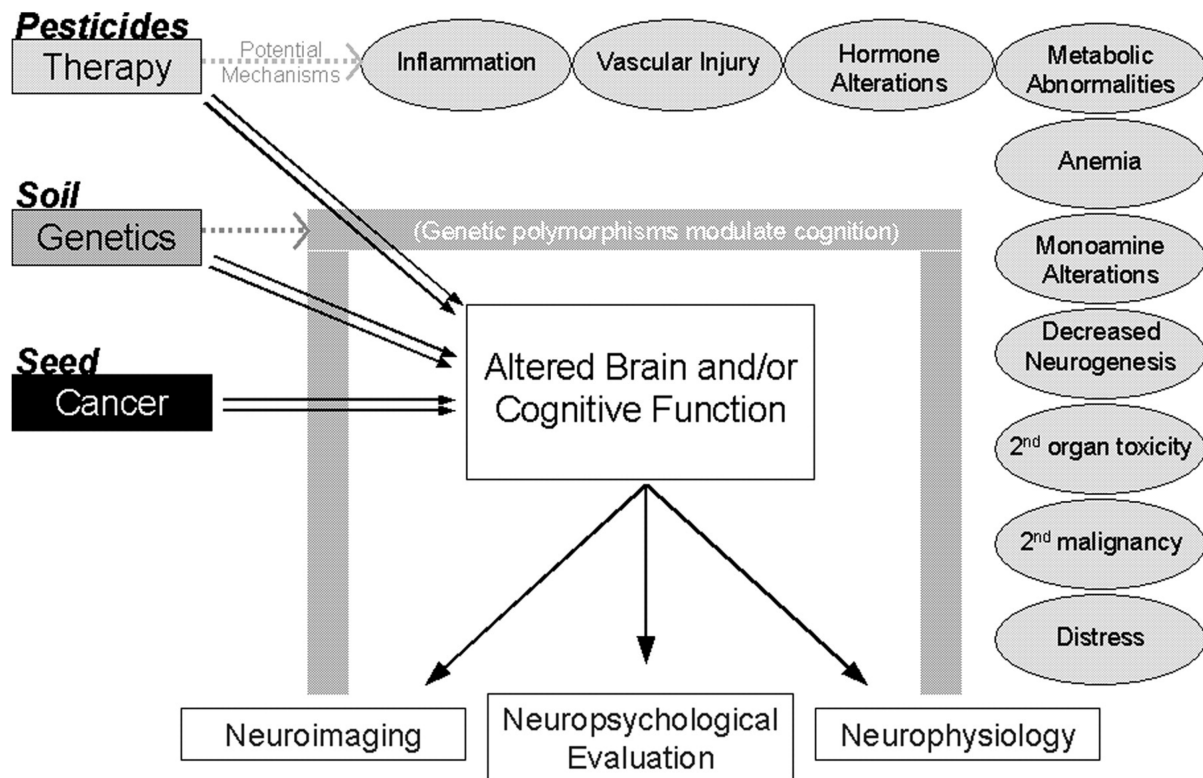


Abbildung 1: Mögliche Mechanismen bei der Entstehung einer Chemotherapie-induzierten kognitiven Dysfunktion

Aus: Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):623-9. Figure 1: Postulated mechanisms of chemotherapy-associated cognitive changes (© Vardy et al.) Mit freundlicher Erlaubnis der European Society for Medical Oncology.

Pathophysiologisch handelt es sich bei der KD um ein multifaktorielles Geschehen. Neben der eigentlichen Tumorerkrankung spielen genetische Bedingungen und die Antitumorthherapie eine wesentliche Rolle. Das Zusammenspiel dieser drei Komponenten macht letztendlich den Schweregrad der kognitiven Dysfunktion aus. Insbesondere die medikamentöse Tumorthherapie geht mit entzündlichen Prozessen und Sekundärveränderungen, wie Gefäßschäden, hormonelle Veränderungen und metabolisch Abnormalitäten einher. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Veränderungen, die letztendlich zu einer KD führen, sind in Abbildung 1 dargestellt [3].

Medikamentöse Therapie als Ursache der KD

Zahlreiche Substanzen die in der Tumorthherapie Anwendung finden, können eine KD bedingen. Hierbei spielen vor allem die Zytostatika eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang sind besonders folgende Substanzen zu benennen [4]:

- 5-FU
- Zyklophosphamid
- Methotrexat
- Anthrazykline (Epirubicin, Doxorubicin)
- Taxan (Paclitaxel, Docetaxel)
- Cisplatin (Oxaliplatin)

Auch die endokrinen Therapien, wie sie bei Patientinnen mit Mammakarzinom Anwendung finden, können eine KD bedingen. Hierbei sind folgende Substanzen zu benennen [5]:

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

Auch bei den modernen zielgerichteten Therapien werden zentralnervöse Toxizitäten beschrieben, aus denen KD resultieren können (Fachinformationen). Hierbei sind folgende Substanzen relevant:

- Imatinib (gelegentlich Gedächtnisschwäche)
- Dasatinib (gelegentlich Amnesie)
- Trastuzumab (häufig Denkstörungen)
- Axitinib (rezidivierende Enzephalopathie)
- Pazopanib (selten rezidivierende Enzephalopathie)
- Aflibercept (gelegentlich rezidivierende Enzephalopathie)
- Bevacizumab (sehr häufig Dysarthrie)

Psychogene Faktoren als Ursache der KD

Neben den medikamentösen Auslösern einer KD scheinen aber auch psychische Belange eine Rolle zu spielen. So konnte Hermeling et al. zeigen, dass bei Patientinnen mit Brustkrebs nach neoadjuvanter Chemotherapie die subjektive Einschätzung der kognitiven Funktion, nicht den Ergebnissen aus neuropsychologischen Testbatterien,

entspricht. In einer Untersuchung von 92 Patientinnen mit Brustkrebs, von denen 46 mittels einer normaldosierten Standardchemotherapie behandelt wurden und 46 eine dosisintensivierte Chemotherapie bekamen, fand sich keine Korrelation zwischen den durchgeführten neurophysiologischen Testbatterien und der subjektiven Beurteilung hinsichtlich des EORTC-Lebensqualitätsfragebogens oder FEDA-Fragebogens. Einen negativen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung hatte vornehmlich eine bereits bestehende Depression oder eine negative Affektiertheit. Den größten Einfluss hatte allerdings die Information und Aufklärung über die Intensität der Chemotherapie. Statistisch signifikant mehr Patientinnen litten bereits kurz nach Aufklärung über die Chemotherapie und noch vor Einleitung selbiger unter einer KD. Dieser Effekt hielt über die gesamte Therapiezeit an. Die Autoren interpretieren dies im Sinne einer negativen Erwartungshaltung im Bezug auf die Dosisintensität der Chemotherapie [6].

Einen ähnlichen Effekt konnte eine weitere Arbeitsgruppe 2012 um Schagen et al. nachweisen. Bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen, die entweder eine Chemotherapie oder keine Chemotherapie erhielten, wurde randomisiert zwischen einer intensiven und detaillierten Aufklärung und einer eher allgemeinen chemotherapeutischen Aufklärung. Während sich in der Gruppe ohne Chemotherapie kein Unterschied zwischen den beiden Arten der Patientenaufklärung fand, war ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten bei den chemotherapeutisch behandelten Patienten zu sehen. Die Patienten in der experimentellen Gruppe litten deutlich häufiger an kognitiven Störungen, als die Patienten in der Kontrollgruppe [7].

Tumorerkrankung als Ursache für KD

Zusätzlich zu den medikamentös bedingten Folgen, als auch der psychischen Konstellation, scheint auch die Tumorerkrankung als solche Einfluss auf die kognitive Funktion zu nehmen. In zwei Arbeitsgruppen konnte beobachtet werden, dass vor Einleitung der Tumorthherapie ca. 20–30% der Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter und vom Bildungsstand, eine niedrigere kognitive Leistungsfähigkeit hatten als zu erwarten gewesen wäre. Dieses Phänomen war unabhängig von psychischen Symptomen, wie Angst und Depression, aber auch unabhängig von Fatigue-Symptomatik oder den operativen Umständen wie z.B. Dauer der Operation [8], [9].

Die Autoren generieren daraus zwei Hypothesen:

1. Die Biologie der Erkrankung spielt mit den inflammatorischen Prozessen und dem Trigger auf neurotoxische Zytokine eine wesentliche Rolle.
2. Gemeinsame Risikofaktoren, wie z.B. Keimbahnmutationen im DNA Mismatch-Reparaturprotein erhöhen das Risiko für Krebs und neurodegenerative Erkrankungen.

Biochemische Erklärungen für die KD

Eine molekularbiologische Erklärung für die Entstehung einer KD könnte die Veränderung im Genotyp der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) sein. Die COMT beeinflusst die kognitive Funktion und baut Dopamin im präfrontalen Kortex ab. Da im COMT-Gen auf Chromosom 22q11 auf Codon 158 entweder Methionin (Met) und/oder Valin (Val) eingebaut werden kann, ergibt sich hier ein Single-Nukleotid Polymorphismus. Die COMT mit dem Val-Allel (Met/Val; Val/Val) baut Dopamin 3–4x schneller ab als die COMT dem Met-Allel (Met/Met). Da 75% aller Frauen Val-Allel positiv sind, erklärt dies ein erhöhtes Auftreten von KD bei Brustkrebspatientinnen [10].

Auch der Apolipoprotein E (APOE) Stoffwechsel könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. APOE zeigt ein Polymorphismus aus 3 Allelen (E2, E3, E4). Die Genotypen APOE 3,4 und ApoE 4,4 finden sich bei Alzheimer-Krankheit und gehen mit einem erhöhten Risiko für eine KD einher. Patienten mit APOE Allel E4 könnten demzufolge ein erhöhtes Risiko für eine KD nach Chemotherapie haben. Dies konnte von einer Arbeitsgruppe bereits schon im Jahr 2003, insbesondere bei den Qualitäten des visuellen Gedächtnisses aber auch der räumlichen Wahrnehmung, festgestellt werden [11].

Bildgebende Veränderungen im Rahmen der KD

In einer jüngsten Studie von Deprez et al aus dem Jahr 2012 konnte mittels MRT Untersuchung des ZNS bei Patienten mit Brustkrebs gezeigt werden, dass die Intaktheit der weißen Substanz (Nervenbahnen) 3 bis 4 Monate nach Ende der Chemotherapie abnimmt. Dieser Effekt war bei Patientinnen ohne Chemotherapie nicht zu beobachten. Auch eine Abnahme der grauen Substanz im Bereich des frontalen Kortex und Hypocampus, die für das Langzeit- und Kurzgedächtnisse zuständig ist, konnte beobachtet werden. Beide Effekte verringerten sich nach einem Jahr, waren aber anhaltend nachweisbar nach über 9 Jahren [12].

Darüber hinaus konnten mehrere Arbeitsgruppen anhand von bildgebenden Funktionsuntersuchungen, wie Funktions-(f)MRT und fPET bei verschiedenen Tumorkrankheiten mit Chemotherapie eine verminderte Aktivität der Hirnleistung im Rahmen von kognitiven Aufgaben messen. Dies erfolgte im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie und gesunden Probanden [13], [14], [15], [16], [17].

Lebensalter als Risikofaktor für KD

Das Lebensalter scheint sich als Risikofaktor für Krebs und auch für neurodegenerative Erkrankungen herauszustellen [18]. Bedingt ist dies durch:

- Zellalterung
- DNA-Schäden

- Oxidativer Stress
- Entzündliche Prozesse
- Verminderte Länge und Aktivität der Telomere (dadurch verminderte Stabilität der Chromosomen und verminderte Enzymaktivität)

Jüngere Patientinnen (<65 Jahren) mit Brustkrebs entwickeln nach Chemotherapie auf Grund der noch geringeren Alterungsprozesse (längere Telomere) weniger häufig und erst im späteren Lebensalter eine KD. Bei älteren Frauen (>65 Jahren) mit Brustkrebs wird signifikant früher (ab einem Monat nach Chemotherapie) eine KD beobachtet [18]. In diesem Zusammenhang spielt auch die kognitive Reserve, beeinflusst durch den Bildungsstand, die berufliche Tätigkeit und die Lebensweise eine Rolle. Ist die kognitive Reserve hoch, bildet sich weniger häufig eine KD heraus, als bei Patientinnen mit geringer kognitiver Reserve [19]. Dies könnte einer Erklärung dafür sein, dass viele Studien kein Effekt der Chemotherapie oder anderer Therapien auf die kognitive Funktion fanden. Dies ist dadurch zu erklären, dass oftmals junge Patientinnen (mittleres Alter bei 40 Jahren) mit hoher kognitiver Reserve in diese Studien eingeschlossen wurden [20], [21].

Fazit

Die Genese der KD bei Krebspatienten ist multifaktoriell bedingt. Mittels biochemischer und bildgebender Verfahren können Veränderungen auf molekularbiologischer und organischer Ebene nachgewiesen werden. Neben der Chemotherapie scheinen aber auch psychische Faktoren, Lebensalter und die individuelle kognitive Reserve eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings stammen die Daten meistens aus kleinen Fallzahlen mit heterogenen Kollektiven und oftmals jungen Patienten.

Die KD hat nicht nur für den betroffenen Patienten, sondern, auf Grund der abnehmenden Krebsmortalität, auch für die Sozialkassen eine erhebliche Bedeutung. Bei kontinuierlich steigender Zahl von Langzeitüberlebenden und zunehmender Ausweitung der medikamentösen Therapie, wird die Prävalenz der KD erwartungsgemäß in den nächsten Jahren deutlich weiter ansteigen. Aus diesem Grund erscheint eine Intensivierung der Erforschung hinsichtlich einfacher und praktikabler diagnostischer Instrumente, als auch therapeutische Ansätze dringend geboten. Die KD muss als sozialmedizinisch relevante Funktionsstörung des ZNS mehr Beachtung durch die Krankenkassen und die Rentenversicherung finden und als Einschränkung des Restleistungsvermögens im Hinblick auf die Teilhabe am Sozial- und Erwerbsleben mehr Würdigung erfahren.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel hat.

Zusammenhang

Der Artikel ist die Zusammenfassung eines Vortrags anlässlich der Veranstaltung der Wilsede-Schule „Cancer Survivorship – oder wie sieht das Leben nach der Krebserkrankung und deren Behandlung aus“, 26.09.–28.09.2013 (<https://www.wilsede-schule-akademie.de/cancersurvivorship.html>).

Literatur

1. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Jun;12(3):267-75. DOI: 10.1007/s11910-012-0264-9
2. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol.* 2012 Oct;30(30):3675-86. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0116
3. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):623-9. DOI: 10.1093/annonc/mdm500
4. Raffa RB, Duong PV, Finney J, Garber DA, Lam LM, Mathew SS, Patel NN, Plaskett KC, Shah M, Jen Weng HF. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther.* 2006 Apr;31(2):129-38. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00726.x
5. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, Huizenga HM, Nortier JW, van de Velde CJ, van Dam FS, Schagen SB. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar;28(8):1294-300. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3553
6. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Bühner M, Manitz J, Fensterer V, Münzel K. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology.* 2010 Dec;19(12):1321-8. DOI: 10.1002/pon.1695
7. Schagen SB, Das E, Vermeulen I. Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psychooncology.* 2012 Oct;21(10):1132-5. DOI: 10.1002/pon.2011
8. Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *Br J Cancer.* 2004 May;90(9):1691-6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601772
9. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN, Kaufman PA. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jul;110(1):143-52. DOI: 10.1007/s10549-007-9686-5

10. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HS, Hughes TF, Iser L, Andrykowski MA, Jacobsen PB. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*. 2011 Apr;117(7):1369-76. DOI: 10.1002/cncr.25685
11. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, Mott LA. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003 Sep;12(6):612-9. DOI: 10.1002/pon.742
12. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, Verhoeven JS, Christiaens MR, Vandenberghe J, Vandenbulcke M, Sunaert S. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol*. 2012 Jan;30(3):274-81. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8571
13. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Sep;25(25):3866-70. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8639
14. Kesler SR, Bennett FC, Mahaffey ML, Spiegel D. Regional brain activation during verbal declarative memory in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov;15(21):6665-73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1227
15. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1447-53. DOI: 10.1001/archneurol.2011.245
16. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FS, Nederveen AJ, Boven E, Schagen SB. Cerebral hypo-responsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp*. 2011 Aug;32(8):1206-19. DOI: 10.1002/hbm.21102
17. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, Waddell K, Petersen L, Phelps ME, Ganz PA. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul;103(3):303-11. DOI: 10.1007/s10549-006-9380-z
18. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, Schultz SK. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(1):48-54. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.22.1.48
19. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology*. 2012 Nov;21(11):1141-8. DOI: 10.1002/pon.3196
20. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB, Zachariae R. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology*. 2009 Mar;18(3):248-57. DOI: 10.1002/pon.1398

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Oliver Rick
Klinik Reinhardshöhe, Quellenstr. 8-12, 34537 Bad
Wildungen, Deutschland, Tel.: +49 5621 705 154, Fax:
+49 5621 705 450
oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de

Bitte zitieren als

Rick O. Kognitive Dysfunktion oder Chemobrain. *GMS Onkol Rehabil Sozialmed*. 2014;3:Doc04.
DOI: 10.3205/ors000012, URN: urn:nbn:de:0183-ors0000122

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/ors/2014-3/ors000012.shtml>

Veröffentlicht: 04.06.2014

Copyright

©2014 Rick. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.