

Mnestische und raumkognitive Funktionen  
bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter endokriner Therapie

Dissertation

zur Erlangung des  
Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.)

vorgelegt

der Philosophischen Fakultät der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg, Fachbereich Psychologie

von Dipl.-Psych. Ute Berndt

geb. am 20.02.1967 in Halle (Saale)

Halle (Saale), Mai 2010

Gutachter:

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. phil. Bernd Lепlow

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

## Inhalt

<b>Einleitung</b>	1
<b>1. Das Mammakarzinom</b>	3
1.1 Inzidenz, Erkrankungsrisiko, Mortalität	3
1.2 Behandlungsmethoden im Überblick	4
1.3 Therapie invasiver Mammakarzinome	7
1.4 Psychosoziale und psychische Belastungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom	14
1.5 Postoperative kognitive Dysfunktionen	15
<b>2. Neuroendokrinologische Grundlagen</b>	17
2.1 Hormone und Hormonrezeptoren	17
2.2 Sexualhormone	18
2.3 Bedeutung der Hormone für das Zentralnervensystem	21
<b>3. Kognitionspsychologische Grundlagen</b>	25
3.1 Klassische Modellvorstellungen zur Raumorientierung	25
3.1.1 Mentale Rotation	26
3.1.2 Räumliche Orientierung und Navigation	27
3.1.2 Das Morris-Water-Maze Experiment	29
3.1.4 Neurobiologischer Hintergrund zu Raumkognitionen	30
3.2 Klassische Modellvorstellungen zum Gedächtnis	32
3.2.1 Taxonomie der Gedächtnissysteme	32
3.2.2 Neurobiologischer Hintergrund zum Gedächtnis	34
<b>4. Auswirkungen der Östrogene auf kognitive Leistungen und affektive Symptome</b>	36
4.1 Kognitive Auswirkungen der natürlichen hormonellen Veränderungen und der Hormontherapie	36
4.2 Kognitive Auswirkungen der systemischen Therapie des Mammakarzinoms	46
4.2.1 Kognitive Veränderungen infolge von Chemotherapie	46
4.2.2 Kognitive Veränderungen infolge von endokriner Therapie	58

<b>5. Ableitung der Fragestellung</b>	68
<b>6. Methoden</b>	
6.1 Das Studiendesign	70
6.2 Die Stichprobe	70
6.3 Erhebungsinstrumente	73
6.3.1 Soziodemographischer Fragebogen	73
6.3.2 Mehrfachwahlwortschatztest	73
6.3.3 Befindlichkeitsskala	74
6.3.4 Hospital Anxiety Depression Scale	74
6.3.5 Memory Assessment Clinic Self-Report Scale	74
6.3.6 Wechsler Memory Scale revised	75
6.3.7 Trail Making Test	77
6.3.8 Rey-Osterrieth Complex Figure Test	77
6.3.9 Mentaler Rotationstest	77
6.3.10 Pfadintegration: Heimkehraufgabe	78
6.3.11 Navigationsaufgabe	79
6.4 Untersuchungsablauf	81
6.5 Hypothesen	81
6.6 Auswertungsmethoden	83
<b>7. Ergebnisse</b>	85
7.1 Begleitdiagnostik	85
7.1.1 Parallelisierungsvariablen	85
7.1.2 Ergebnisse des Gedächtnis-Selbsteinschätzungsfragebogens	88
7.2 Gedächtnis und visuokonstruktive Fähigkeiten	89
7.3 Raumkognitionen	92
7.3.1 Mentale Rotation	92
7.3.2 Pfadintegration	93
7.3.3 Navigation	94
7.4 Kognitive Stützfunktionen	97
7.5 Korrelationen	99
7.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	102

<b>8. Diskussion</b>	105
<b>9. Anhang</b>	122
<b>10. Dank</b>	145
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	146

## Memory and Spatial Cognition in Patients with Breast Cancer under Endocrine Therapy

The primary aim of our study was to ascertain, whether neurocognitive functioning is altered in breast cancer patients receiving various endocrine therapies. In a cross sectional study we investigated 80 post-menopausal women with breast cancer. Memory, spatial cognition, processing speed and attention were evaluated. Patients who ever received chemotherapy were not included. To compare cognitive task performance we constituted four treatment groups:

Medication	Sample size
Tamoxifen group not less than 1 year, no more the 3 years	n=22
Aromatase inhibitor group not less than 1 year, no more the 3 years	n=22
Switch group 2-3 years tamoxifen added by at least 1 year and at most 3 years aromatase inhibitor	n=15
Control group only surgical intervention, no systemic therapy	n=21

We also evaluated mood, depression, anxiety, pre-morbid intelligence and self-perception of memory. Women who solely received an aromatase inhibitor without any tamoxifen treatment showed a significant impairment of general and verbal memory in comparison to the control group. The aromatase inhibitor group performed significantly worse than the tamoxifen- and the switch group concerning attention. With respect to their spatial abilities, no significant differences were noted. It seems that treatment with tamoxifen alone in comparison to aromatase inhibitor alone is less harmful for cognitive abilities.

## **Mnestische und raumkognitive Funktionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter endokriner Therapie**

Ziel dieser Untersuchung war es, der Frage nachzugehen, inwieweit die einzelnen endokrinen Therapieformen bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen mnestiche und raumkognitive Funktionen beeinflussen. Im Rahmen einer quasiexperimentellen Querschnittuntersuchung wurden die Leistungen hinsichtlich Gedächtnis und Raumkognitionen sowie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erhoben.

*Dazu wurden folgende Gruppen getestet:*

Medikation	Stichprobengröße
<b>Tamoxifen</b> Mindestens 1 Jahr bis max. 3 Jahre Einnahmezeit	n=22
<b>Aromatasehemmer</b> Mindestens 1 Jahr bis max. 3 Jahre Einnahmezeit	n=22
<b>Switch</b> 2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von 1 Jahr bis max. 3 Jahre AI	n=15
<b>Kontrollgruppe</b> Mammakarzinompatientinnen ohne systemische Therapie	n=21

Befindlichkeit, Angst, Depression, prämorbid Intelligenz und die Selbstwahrnehmung der Gedächtnisleistung wurden ebenfalls untersucht. Frauen, die ausschließlich mit einem Aromatasehemmer behandelt worden waren, ohne im Vorfeld eine Tamoxifentherapie erhalten zu haben, zeigten signifikante Beeinträchtigungen hinsichtlich des allgemeinen und verbalen Gedächtnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der Aufmerksamkeit erzielten sie einen signifikant geringeren Mittelwert als die Switch- und die Tamoxifengruppe. Im Hinblick auf die raumkognitiven Leistungen wurden keine signifikanten Mittelwertunterschiede festgestellt. Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass eine nahezu vollständige Östrogendeprivation ohne Tamoxifenbehandlung im Vorfeld zu kognitiven Leistungsminderungen hinsichtlich Gedächtnis und Aufmerksamkeit führen kann.

## Einleitung

Das Mammakarzinom ist die am häufigsten auftretende Krebserkrankung der Frau. Eine der wirksamsten Therapien beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom ist die „antihormonelle“ Therapie. Sie zielt darauf, entweder Hormonrezeptoren zu blockieren oder den Östrogenspiegel nahezu **vollständig** zu senken. Andererseits ist seit Jahren bekannt, dass Sexualhormone, insbesondere Östrogene, nicht nur das reproduktive System beeinflussen, sondern in verschiedenen Organsystemen des Körpers agieren, so u.a. auch im Gehirn. Nachdem vor allem in den 80-er Jahren die Hormontherapie in der Postmenopause (HT) einen regelrechten Boom erlebt hat, ist in zahlreichen Studien der Einfluss endogener und exogen zugeführter Östrogene, wie etwa bei der Hormontherapie nach den Wechseljahren, auf die kognitive Leistungsfähigkeit und auf affektive Symptome untersucht worden. Neben leidenschaftlichen Verfechtern der positiven Wirkungen der Östrogene („Estradiol is a mystery drug“), die die Risiken als eher gering und beherrschbar ansehen, gibt es aber auch zunehmend kritische Stimmen, die sich auf groß angelegte Längsschnittstudien beziehen, welche die neuroprotektiven Wirkungen anzweifeln, mitunter sogar schädliche Wirkungen festgestellt haben und folglich eine strenge Indikation für eine HT fordern (Espeland et al., 2004; Shumaker 2004; Anderson et al., 2004; Rossouw et al., 2002).

Die endokrine Therapie ist zweifellos ein wesentlicher Bestandteil bei der Behandlung des Mammakarzinoms und mit einem erheblichen Vorteil für die betroffene Patientin verbunden. Nahe liegend ist jedoch die Frage, welche Auswirkungen die endokrine Therapie auf das zentrale Nervensystem hat. Die Idee, kognitive Funktionen bei Mammakarzinompatientinnen zu untersuchen, entstand aufgrund gehäufte Patientenklagen über subjektive Gedächtnis- und Konzentrationsminderungen. Die Einflussfaktoren auf kognitive Funktionen bei Krebspatienten sind vielschichtig. In verschiedenen Studien wurden bereits vor Beginn einer Therapie Leistungsminderungen gemessen, so dass vermutet wird, dass bereits der Schock der Diagnose und der darauf folgende Distress als Ursache hierfür in Frage kommen. Auch das Phänomen der postoperativen kognitiven Dysfunktionen könnte die geistige Leistungsfähigkeit von Mammakarzinompatientinnen beeinträchtigen. Seit den 1980ziger Jahren haben sich zahlreiche Studienautoren damit beschäftigt, ob die Chemotherapie Effekte auf die geistige Leistungsfähigkeit hat. Dabei fiel auf, dass Patientinnen mit chemotherapiebedingter Menopause

in einigen Untersuchungen signifikant schwächere Testleistungen zeigten. Vor diesem Hintergrund entstand die Hypothese, dass eine Veränderung des hormonellen Milieus ebenfalls einen Einfluss auf kognitive Testleistungen haben könnte.

Die hier vorgelegte Untersuchung beschäftigt sich mit den kognitiven Effekten unterschiedlicher endokriner Therapieoptionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Sollte sich eine Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit herausstellen, so wäre dies bei der Verordnung der Medikamente und der Aufklärung der Patientinnen zu berücksichtigen. Auch würde sich dann für weitere Untersuchungen die Frage stellen, inwieweit Trainingsmaßnahmen den Erhalt der kognitiven Funktionen unterstützen können.



## **1. Das Mammakarzinom**

Bereits 3000 vor Christi Geburt beschäftigten sich die Ägypter mit Brusttumoren. Auch in indischen Schriften in der Zeit um 2000 vor Christi findet man Berichte über die operative Entfernung solcher Tumoren, deren Ausbrennen oder die Behandlung mit arsenhaltigen Mixturen (Donegan, 1988). Hippokrates von Kos (ca. 400 v. Christi) mahnte bei Krebsleiden Zurückhaltung an, da die Patientinnen die Behandlung nicht lange überleben würden. Der römische Arzt Galen sah im 2. Jahrhundert nach Christi das Mammakarzinom als eine systemische Erkrankung an und glaubte deshalb, dass eine Operation keinen Sinn habe. Augustinus (ca. 440 nach Christi Geburt) empfahl wieder die Entfernung der Brust. Diese Methode blieb über viele Jahrhunderte die einzige therapeutische Option (Kaufmann et al., 2008). Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde von Beatson entdeckt, dass die Entfernung der Ovarien und die damit einhergehende Veränderung des hormonellen Status der prämenopausalen Patientin zu einer Tumorrückbildung führen kann. Mit der Entdeckung der Östrogenrezeptoren in den 1960ziger Jahren konnte dann erstmals die Wirkung der Östrogene auf die Tumorzelle dargestellt werden (Jensen 2003).

### **1.1 Inzidenz, Erkrankungsrisiko, Mortalität**

Brustkrebs zählt auch heute in den westlichen Ländern mit knapp 28% aller weiblichen Krebsfälle zur häufigsten malignen Erkrankung der Frau und ist für ca. 18% der Krebstodesfälle verantwortlich. Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2004 ca. 57.000 Frauen, wobei 17.500 Patientinnen an der Krankheit verstarben. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist Brustkrebs sogar die häufigste Todesursache überhaupt. Die Zahl der Neuerkrankungen am Mammakarzinom stieg seit den 1980er Jahren an, die Sterblichkeit nimmt jedoch seit der Mitte der 1990er Jahre leicht ab. Über alle Stadien betrachtet, beträgt die relative 5-Jahresüberlebensrate ca. 81% (Robert-Koch-Institut, 2008). Bei metastasierter Erkrankung konnte jedoch in den letzten 20 Jahren keine Lebensverlängerung erzielt werden (Raab-Schlesinger, 2005).

## 1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Als Ursache der Entstehung des Mammakarzinoms werden Veränderungen auf verschiedenen Regulationsebenen des Zellwachstums und der Zellproliferation angenommen, die als Mehrschritt-Karzinogenese beschrieben werden. Die genauen Ursachen sind jedoch noch nicht hinreichend bekannt, ausgenommen die der familiären Mammakarzinome, die etwa 3-5% der Fälle ausmachen und sich auf die Mutationen bzw. Allelverluste verschiedener Gene wie BRCA-1 und BRCA-2, ATM, PTEN und p53 zurückführen lassen (Kaufmann et al., 2005; Rhiem et al., 2002). Es werden auch Mutationen noch unbekannter Gene vermutet (Schmutzler, 2008). Tumorsuppressorgene schützen die Zellen vor unkontrollierter Zellteilung. Wird diese Funktion durch Mutation verloren, wird die Tumorsuppression aufgehoben und es kommt zur malignen Transformation der Zelle. Frauen, die beispielsweise von Mutationen der Gene BRCA1 oder BRCA2 betroffen sind, haben ein Risiko von 50-80 %, an einem Mammakarzinom, von 60 %, an einem kontralateralen Mammakarzinom, und von 10-40 %, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Goldberg, et al., 2006).

Zahlreiche Untersuchungen über eine Mitbeteiligung psychosozialer Variablen an der Krebsentstehung brachten wenig schlüssige Ergebnisse. So gibt es kaum Unterstützung für die These eines direkten Zusammenhangs zwischen Depression sowie genereller Ängstlichkeit und Krebsinzidenz. Die meisten Studien sind methodisch unzureichend und zudem retrospektiv angelegt. Auch die These, dass Stress oder eine Trauerreaktion krebsverursachend wirken, konnte nicht verifiziert werden. Beobachtet wurde jedoch der sozioökonomische Status und seine inverse Beziehung zum Auftreten verschiedener Krebserkrankungen (Tschuschke, 2006). Dies ist nachvollziehbar, da eine ungesunde Lebensweise wie Überernährung, Bewegungsmangel sowie Alkohol- und Nikotinabusus für viele Krebsarten als Risikofaktoren gelten. Inwieweit Letzteres für das Mammakarzinom eine Rolle spielt, wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert.

Aus verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen sind eine Reihe von Risikofaktoren abgeleitet worden, welche die Entstehung eines Mammakarzinoms offensichtlich begünstigen.

Dazu gehören:

- weibliches Geschlecht
- höheres Lebensalter (Altersgipfel liegt zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr)
- westliche Lebensweise (Häufigkeit: Maximum USA vs. Minimum Japan)
- Faktoren der Reproduktion (frühe Menarche, späte Menopause, sehr frühe oder späte erste Schwangerschaft, Nulliparität)
- Lebensgewohnheiten: fettreiche Ernährung, deutliches Übergewicht, Bewegungsmangel
- brustspezifische Faktoren (gutartige Brusterkrankungen, hohe postmenopausale Gewebsdichte, Carcinoma in situ, kontralaterales Mammakarzinom in der Anamnese)
- genetische Belastung
- exogene Faktoren (HT, orale Kontrazeption, Radiotherapie in der Kindheit, Alkohol, andere toxische Substanzen)
- andere Malignome in der Eigenanamnese (Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom)

(Kaufmann et al., 2005, Emmert et al., 2005, Ortmann et al., 2008).

### Früherkennung

Aktuell haben alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren die Möglichkeit, an einem Mammographie-Screening-Programm zur Diagnostik von Brustkrebs teilzunehmen. Ziel dieser Reihenuntersuchung ist die Früherkennung der Erkrankung und somit die Möglichkeit, ggf. weniger invasiv zu therapieren, das Leben zu verlängern und die Mortalität zu senken. Inwieweit das Mammographie-Screening tatsächlich nützt, wird aktuell kontrovers diskutiert. Kritiker merken an, dass auch zahlreiche falsch-positive Nachrichten Patientinnen unnötig verunsichern und falsch-negative Befunde eine unangemessene Sicherheit geben. Auch stellt sich die Frage, ob Brustkrebserkrankungen entdeckt werden, die nie klinisch relevant geworden wären und ob manche Patientinnen ihre Diagnose möglicherweise eher erhalten und somit länger als Brustkrebspatientin leben müssen, ohne dass dies Einfluss auf ihre Überlebenszeit hat. Schließ-

lich führen Kritiker auch die Strahlenbelastung und die Kosten des Screenings an (Koubenec, 2000). Weitere wichtige Maßnahmen zur Früherkennung sind die monatliche Selbstuntersuchung der Brust, die jährliche ärztliche Kontrolle mit Inspektion, Palpation und ggf. zusätzlich die Sonographie.

### Klinik

Der Verdacht eines Mammakarzinoms besteht bei palpablen Knoten, Schmerzen und Druckgefühl, Orangenhaut und Entzündungen, Veränderungen an der Mamille (z.B. Einziehung, Sekretion aus der Mamille (Silva et al., 2007) oder durch metastasenverursachte Symptome.

### Prognostische Faktoren und Behandlungsmethoden im Überblick

Prädiktive Faktoren sagen die Effizienz oder das Ansprechen einer bestimmten Therapie voraus. Die Prognose hingegen schätzt das Rückfallrisiko oder Sterberisiko ohne Einfluss einer Therapie ab. Prognostische und prädiktive Faktoren dienen dazu, den Krankheitsverlauf abzuschätzen und eine für die Patientin individualisierte Therapie festzulegen (Thomssen et al., 2008). Neben den etablierten klassischen prognostischen und prädiktiven Faktoren, wie

- pTNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung)
- Gefäßinvasion
- histologischer Typ
- Malignitätsgrad/ Grading (Grad der histologischen Entdifferenzierung der Tumorzellen)
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen und Progesteron)
- HER2-Status (Überexpression des HER2- Proteins oder Amplifikation des HER2 Gens)
- Alter, Menopausenstatus

(vgl. Jungmayer, 2006; Kreienberg et al., 2008), werden in der aktuellen Literatur zahlreiche weitere Einflussfaktoren diskutiert, deren klinischer Nutzen bisher nicht nachgewiesen ist, wie z.B. beim Knochenmarkstatus (disseminierte Tumorzellen im Knochenmark gehen mit einer schlechteren Prognose einher) der Fall ist. Relevant für eine therapeutische Entscheidung beim nodalnegativen Mammakarzinom kann die Bestimmung von Invasionsfaktoren, wie dem

Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und seinem Inhibitor 1 (PAI-1), sein. Mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko ist zu rechnen, wenn hohe Konzentrationen von uPA und PAI 1 im Primärtumor festgestellt werden. Diese Prognosefaktoren unterstützen die Entscheidung bei nodalnegativen Patientinnen für oder gegen eine Chemotherapie (Thomssen et al., 2008).

### 1.3 Therapie invasiver Mammakarzinome

Im Wesentlichen werden invasiv-duktales Karzinome (ca. 80%) von invasiv-lobulären Karzinomen (ca. 10%) unterschieden. Im Weiteren gibt es noch ca. 20 andere spezielle Typen von Mammakarzinomen. Meist beginnt die Therapie operativ, nur in wenigen Fällen erhalten Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie, d.h. schon vor der Operation. Dies betrifft vor allem Patientinnen mit größeren Tumoren, bei denen eine brusterhaltende Therapie angestrebt wird (Jonat et al., 2005).

Die **drei Hauptsäulen der Therapie** des Mammakarzinoms sind die **Operation** als brusterhaltende Therapie oder Mastektomie (erforderlichenfalls mit sentinel-node-Entfernung bzw. axillärer Dissektion) und je nach Indikation die **Bestrahlung** und die **systemische Therapie** (Chemotherapie, Anti-Hormontherapie, Antikörpertherapie etc.). Eine Bestrahlung ist bei invasiven Karzinomen und brusterhaltender Therapie angezeigt. Die Indikation für eine Chemotherapie richtet sich nach der Tumorklassifikation, der Komorbidität und dem Alter der Patientin. Eine endokrine Therapie kommt infrage, wenn an den Tumoren Hormonrezeptoren nachgewiesen wurden. Für Karzinome mit HER-2 überexprimierten Tumoren wurde im Jahr 2006 in der EU Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) auch zur adjuvanten Therapie zugelassen. Die Wirkung besteht einerseits in einer Hemmung des Tumorwachstums und andererseits in einer Erhöhung der Chemosensibilität des Tumors (Gonzalez-Angulo et al., 2006).

#### Das hormonrezeptorpositive Mammakarzinom

Etwa zwei Drittel aller Mammakarzinome exprimieren Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren an der Zelloberfläche oder im Zellkern und gelten als hormonrezeptorpositiv (Anderson 2002). Die endokrine Therapie zielt darauf ab, die wachstumsfördernde Wirkung von Steroidhormonen, vor allem Östradiol, zu verhindern. Je höher die Rezeptorexpression getestet

wurde, umso effizienter ist die endokrine Therapie (Thomssen et al., 2008). Ein Tumor gilt als endokrin ansprechbar, wenn mehr als 10% der Tumorzellkerne positiv getestet werden (Goldhirsch et al., 2005). In neueren Publikationen findet man jedoch auch die Empfehlung einer endokrinen Therapie bei weniger als 10% positiv getesteter Zellen. Der prognostische Wert des Östrogenrezeptorstatus ist aber eher gering, da die 10-Jahres-Überlebensrate mit nicht hormonrezeptorpositiven Patientinnen identisch ist. Die Wahl der adjuvanten systemischen Therapie wird jedoch maßgeblich vom Vorhandensein von Hormonrezeptoren bestimmt. Grundsätzlich gibt es mehrere Wege der endokrinen Behandlung: Zum einen kann die Produktion von Östradiol gehemmt werden, z.B. durch Blockade der Ovarialfunktion (Kastration durch bilaterale Ovariectomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten), durch Suppression der peripheren Östradiolproduktion mit Hilfe von Aromataseinhibitoren, oder durch Blockade der Östradiolbindung an den Rezeptor mit Hilfe so genannter selektiver Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM, „Antiöstrogene“), wie Tamoxifen. Ist eine endokrine Behandlung indiziert, sollte diese erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden (Kreienberg, 2008).

Für die **prämenopausale Patientin** ist Tamoxifen, dosiert mit 20 mg pro Tag, Standard. Die Medikation erfolgt in der Regel über eine Dauer von 5 Jahren und geht mit einer Risikoreduktion der Mortalität von 32% einher (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998). Tamoxifen als nicht steriodales Antiöstrogen gehört zu den selektiven Östrogenrezeptormodulatoren und hat je nach Zielgewebe am Östrogenrezeptor agonistische oder auch antagonistische Effekte (Riggs, 2003). Es wirkt durch Bindung am Östrogenrezeptor. Durch hepatische Metabolisierung über Cytochrom P450 (CYP) 2D6 wird der eigentlich aktive Metabolit Endoxifen gebildet, welcher in seiner onkologischen Wirksamkeit Tamoxifen um das 100fache übertrifft. Es gibt Hinweise darauf, dass durch genetische Besonderheiten, z.B. einem Übermaß des Gens FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1) oder andere Medikamente (z.B. Antidepressiva), Enzymblockaden in der Leber aufgebaut werden und Tamoxifen so seine Wirkungen nicht mehr voll entfalten kann (Wenderlein, 2010; Turner, 2010). Studien, die diese Enzymblockaden und die daraus resultierende mögliche Tamoxifenresistenz untersuchten, waren meist retrospektiv angelegt und kamen bisher zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Tamoxifen kann in allen Stadien von östrogenrezeptorpositiven Karzinomen eingesetzt werden. Bei Frauen, die ein sehr hohes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken, ist auch ein präventiver Einsatz möglich (Jordan, 2007). Bei prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko kann zusätzlich die Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga (=Agonisten, gonadotropin-releasing Hormone) als reversible Ausschaltung der ovariellen Hormonproduktion sinnvoll sein (Goldhirsch 2007).

Bei **postmenopausalen Patientinnen** werden nach dem Ausbleiben der ovariellen Östrogenausschüttung Androgene im Fett-, Leber- und Muskelgewebe, auch im Tumor selbst, durch das Enzym Aromatase in Östrogene umgewandelt (Huober et al., 2008). Mit der medikamentösen Hemmung der Aromatase kann eine nahezu vollständige Östrogendeprivation erreicht werden. Bei postmenopausalen Patientinnen werden Aromatasehemmer (Aromataseinhibitoren) der 3. Generation zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Dazu gehören nicht steroidale Aromatasehemmer wie Anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>) und Letrozol (Femara<sup>®</sup>) und der steroidale Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin<sup>®</sup>). Sie werden entweder „upfront“ für 5 Jahre oder für 3 Jahre nach 2 Jahren Tamoxifentherapie (Switch) oder für 2 Jahre gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen oder nach 5 Jahren Tamoxifentherapie für 5 weitere Jahre (erweiterte adjuvante Therapie) verordnet (vgl. Kreienberg et al., 2008; Mouridsen, 2009). Es wurden eine Reihe von Studien zum Nutzen der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie im Vergleich zu Tamoxifen durchgeführt, in denen gezeigt werden konnte, dass eine signifikante Verminderung der Brustkrebsrückfälle erreicht werden kann.

#### Überblick über die wichtigsten Studien zum Vergleich der Effektivität von Tamoxifen gegenüber Aromatasehemmern in der adjuvanten Therapie

- **Upfront Therapie**

**Anastrozol:** Im Ergebnis der **ATAC-Studie** (Anastrozol Tamoxifen alone or in Combination: 5 Jahre Anastrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. 5 Jahre Anastrozol und Tamoxifen) konnten signifikante Therapievorteile zugunsten der Aromatasehemmergruppe in der „upfront“-Therapie belegt werden. Anastrozol zeigte im Vergleich zu Tamoxifen nach 68 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben (Howell et al.,

2005). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte jedoch selbst nach insgesamt 100 Monaten Nachbeobachtungszeit in der ATAC Studie nicht nachgewiesen werden.

**Letrozol:** In der **BIG 1-98-Studie** (*5 Jahre Letrozol vs. 5 Jahre Tamoxifen vs. 2-3 Jahre Letrozol gefolgt von Tamoxifen, vs. 2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von Letrozol*) zeigte Letrozol in einer medianen Nachbeobachtung von 26 Monaten ebenfalls eine signifikante Rezidivminderung und eine signifikante Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen und somit eine effektivere Wirkung im Vergleich zu Tamoxifen (Thürlimann et al., 2005). Letrozol senkte auch die Mortalität zugunsten der Aromatasehemmergruppe um 14%. Es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor (Huober, 2008).

**Exemestan:** In der **TEAM-Studie** (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Trial) wurde ebenfalls Daten zum Erfolg einer „upfront“- Therapie mit Exemestan (für 5 Jahre) im Vergleich zu Tamoxifen untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Exemestan sowohl bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens als auch im metastasenfrem Überleben (Jones, 2008).

- ***Sequenztherapien***

A) *Switch*

**Anastrozol:** In drei Studien wurden die Effekte einer 2-3 Jahre dauernden Anastrozolbehandlung als Sequenztherapie nach 2-3 Jahren Tamoxifen untersucht: **ABC SG-8** (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), **ARNO-95** (Arimidex-Novaldex Trial), **ITA** (Italian Tamoxifen-Anastrozol Trial). Der Wechsel von Tamoxifen auf Anastrozol zeigte in allen drei Studien eine Verbesserung des rezidivfreien und des metastasenfrem Überlebens. In der ABC SG-8-Studie war das Gesamtüberleben nach einem follow-up von 72 Monaten zugunsten der Switchgruppe (2-3 Jahre Tamoxifen, danach 2-3 Jahre Anastrozol vs. Tamoxifen up-front) signifikant. Auch eine Metaanalyse dieser drei Studien zeigte eine signifikante Verbesserung bei den Patientinnen, die auf Anastrozol umgestellt worden waren, in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Reduktion der Inzidenz kontralateraler Zweitkarzinome und Fernmetastasen (Jonat 2006).

**Exemestan:** In der **IES-Studie** (Intergroup-Exemestane Study: *Wechsel für 2-3 Jahre auf Exemestane nach 2-3 Jahren Tamoxifen*) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Monaten eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens festge-



stellt. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde eine knapp signifikante Verbesserung um 17% ( $p=0.05$ ) berechnet (Coombes, 2007).

**Letrozol:** In der **BIG 1-98-Studie** (Beschreibung siehe upfront Therapie) wurde in der medianen Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten festgestellt, dass eine 5jährige upfront Therapie mit Letrozol einer Switch-Therapie Tamoxifen-Letrozol überlegen ist. Die Unterschiede sind besonders deutlich für nodalpositive Patientinnen. Wird die Switch-Therapie mit Letrozol begonnen, so werden jedoch ähnliche Ergebnisse erzielt, wie durch Letrozol upfront (Mouridsen et al., 2009).

### *B) Erweiterte adjuvante Therapie*

Da auch nach 5jähriger endokriner Therapie mit Tamoxifen noch Rezidive auftreten können, wurde in verschiedenen Studien die Wirkung von Aromataseinhibitoren in der erweiterten Adjuvanz (also eine Fortsetzung der fünfjährigen Tamoxifenbehandlung mit weiteren 5 Jahren Aromatasehemmermedikation) untersucht:

**Anastrozol:** In der **ABCSG-6a-Studie** (nach 5 Jahren Tamoxifen entweder 5 Jahre Anastrozol vs. nihil) zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 62 Monaten eine signifikante Reduktion der Rezidive und der kontralateralen Mammakarzinome sowie der Fernmetastasen im Vergleich zu den Patientinnen, die keine weitere Therapie erhalten hatten (Jakesz, 2007).

**Exemestan:** Die Effektivität von Exemestan in der erweiterten Adjuvanz wurde in der **NSABP B-33-Studie** (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial: (5 Jahre Tamoxifen, gefolgt von 5 Jahren Exemestan vs. gefolgt von Placebo) untersucht. Die Verblindung wurde jedoch aufgrund der positiven Ergebnisse der MA17-Studie ebenfalls vorzeitig aufgehoben. Die Datenauswertung nach einer medianen Beobachtungszeit von 30 Monaten zeigte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht (Mamounas, 2008)

**Letrozol:** Im Ergebnis der **MA.17-Studie** (nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 5 Jahre Letrozol vs. 5 Jahre Placebo) wurde festgestellt, dass eine fünfjährige Weiterbehandlung mit Letrozol von Vorteil ist. So zeigte sich nach 30 Monaten Nachbeobachtung eine signifikante Reduktion des krankheitsfreien Überlebens und der kontralateralen Karzinome sowie eine signifikante Verlängerung des Zeitraums bis zum Auftreten von Fernmetastasen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war die Verbesserung des Therapieeffektes nur für nodalpositive Patientinnen sig-

nifikant (Goss et al., 2007, 2008). Bei dieser Studie kam es nach einer Zwischenauswertung zur Entblindung, da die Ergebnisse so überzeugend waren, so dass die Vorteile der erweiterten Adjuvanz mit Letrozol allen Patientinnen angeboten werden sollten.

In der folgenden Übersicht sind die wichtigsten Studien im Überblick dargestellt. Der Forschungsstand Mai 2009 soll als Grundlage für die hier vorgelegte Arbeit genügen.

*Zusammenfassende Übersicht zu den wichtigsten Studien zur endokrinen Therapie*

Studie	Protokoll	n	krankheitsfrei	Gesamtüberleben
<b>1. Upfront</b>				
<b>ATAC</b> (Forbes, 2008)	Anastrozol vs. Tam	5216	HR=0,85 p = 0,003	HR= 0,97 p = 0,7
<b>BIG-1-98</b> (Coates, 2007)	Letrozol vs. Tam	1828	HR=0,88 p =0,03	HR=0,87 p = 0,08
<b>TEAM</b> (Jones, 2008)	Exemestan vs. Tamoxifen		statistisch nicht signifikante HR=0,89	rezidivfreien Überlebens HR = 0,85 metastasenfreien Überleben HR = 0,81
<b>2. Sequenztherapien:</b>				
<b>A) Switch</b>				
<b>IES</b> (Coombes, 2007)	Tam 2-3 Jahre, danach Exemestan vs. Tam für 5 Jahre	4742	HR=0,76 p=0,0001	HR=0,83 p= 0,05
<b>BIG-1-98</b> (Mouridsen 2009)	Tam 2 Jahre gefolgt von Letrozole 3 Jahre vs. Letrozol	6182	HR=1,05	HR=1,13
	Letrozol 2 Jahre gefolgt von Tam 3 Jahre vs. Letrozol		HR=0,96	HR=0,90
<b>ABCSG-8</b> (Jakesz, 2009 )	Tam 2-3 Jahre, danach Anastrozol vs. Tam 5 Jahre	2922	HR=0,79 p=0,038	HR=0,77 p=0,025 follow-up 72 Monate
<b>B) Erweiterte Adjuvanz</b>				
<b>MA-17</b> (Goss, 2003)	Tam 5 Jahre, danach Letrozol für 5 Jahre	5187	HR=0,58 p= 0,0001	HR=0,82 p = 0,3
<b>NSABP B33</b> (Mamounas, 2008)	Tam 5 Jahre, danach Exemestan für 5 Jahre	1598	HR=0,68 p = 0,07	HR=1,2 nicht signifikant

HR Hazard Ratio, AI Aromataseinhibitor, Tam Tamoxifen

Studie	Protokoll	n	krankheitsfrei	Gesamtüberleben
<b>3. Metaanalysen</b>				
<b>ABCSG-8/ ARNO/ ITA</b> (Jonat, 2006)	Tam 2-3 Jahre, danach A-nastrozol vs. Tam 5 Jahre	4006	HR=0,59 p < 0,0001	HR=0,71 p = 0,04
<b>AIOG: Kohorte 1</b> (ATAC, BIG 1-98, IBCSG 18-98) (Ingle 2008)	5 Jahre AI vs. 5 Jahre Tam	9856	HR=0,77, p<0,00001	nicht signifikante Differenz (1.1% Benefit für AI's nach 5 Jahren, 0.5% nach 8 Jahren)
<b>AIOG: Kohorte 2</b> (GABG/ARNO IES BIG 2-97 ABCSG 8, ITA ) (Ingle, 2008)	8-9 Jahre nach Diagnose Tam 2-3 Jahre, danach AI vs. Tam 5 Jahre	9015	HR=0,71 p<0,00001	signifikante Reduktion für AIs (0.7% nach 3 Jahren and 1.6% nach 6 Jahren)

HR Hazard Ratio, AI Aromataseinhibitor, Tam Tamoxifen

(Stand Mai, 2009)

### Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Entsprechend der unterschiedlichen Wirkungsweise von Aromatasehemmern und Tamoxifen sind auch die Nebenwirkungsprofile different. Zu den unerwünschten **Nebenwirkungen von Tamoxifen** zählen ein häufigeres Auftreten von Hitzewallungen, vaginalen Blutungen, Thromboembolien und Endometriumkarzinomen. Andererseits wurden auch günstige Begleitwirkungen wie ein vermindertes Osteoporoserisiko beobachtet. Es treten zudem weniger Athralgien und Myalgien auf, und es zeigte sich eine kardioprotektive und cholesterinsenkende Wirkung. Zu den wesentlichen unerwünschten **Effekten der Aromatasehemmer** gehören ein erhöhtes Auftreten von Osteoporose, Myalgien und Athralgien. Zu den günstigen Begleitwirkungen zählt, verglichen mit dem Risiko der Gruppe der Tamoxifenpatientinnen, eine Reduktion des Auftretens von Thromboembolien und Endometriumkarzinomen (Gabriel, 2008). Der bisherige Stand der Erkenntnisse zu möglichen Effekten der endokrinen Therapie auf das ZNS ist im Kapitel 4 gesondert ausgeführt.

#### **1.4 Psychosoziale und psychische Belastungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom**

Die Diagnose Brustkrebs stellt einen tiefen Einschnitt im Leben der Patientin dar und führt nicht selten zu einem regelrechten Diagnoseschock. Viele Patientinnen erleben die Erkrankung darüber hinaus als anhaltenden Stressor. Als Hauptbelastungsfaktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom gelten:

- Konfrontation mit einer Krebserkrankung
- Behandlung und deren Nebenwirkungen
- ggf. Auseinandersetzung mit einem veränderten Körperbild
- Veränderungen der Rolle im Berufsleben, in der Familie und im Freundeskreis
- Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und der finanziellen Situation
- ggf. Auseinandersetzung mit dem Voranschreiten der Erkrankung und der Unausweichlichkeit des Todes

Die Studienergebnisse hinsichtlich einer psychischen Komorbidität bei Karzinompatienten, variieren jedoch in Abhängigkeit vom Studiendesign, der untersuchten Stichprobe und der verwendeten Messinstrumente stark. So wurden starke Angstsymptome bei 4%-24% und Anpassungsstörungen bei 24%-46% der Patienten ermittelt (Massie et al., 1998). Einige Autoren untersuchten große Kollektive von mehr als 4000 Karzinompatienten und stellten jeweils bei rund einem Drittel erhöhten Distress (negativer Stress) fest (DeTrill et al., 1995; Zabroa, 2001). Für Brustkrebspatientinnen wurde in verschiedenen Studien eine Prävalenz bis zu 33% für das Auftreten von depressiven Symptomen nach Diagnosestellung Brustkrebs gemessen (Payne et al., 1999; McDaniel et al., 1995; Hopwood et al., 1991). Auffällige Werte auf der Angstskala fanden Faller et al. (2003) bei 20% der Mammakarzinompatientinnen, aber nur 5 % der Patientinnen zeigten hier erhöhte Depressionswerte.

Andererseits stellten Van't Spijker et al. (1997) in einer Metaanalyse von 58 Studien keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Angst und psychischen Distress gegenüber der Allgemeinbevölkerung fest. Im Hinblick auf Depressionen gab es jedoch signifikante Unterschiede. Herschbach und Heußner (2008) kommen wiederum zu dem Schluss, dass Krebskranke zwar erheblichen psychischen und sozialen Belastungen ausgesetzt seien, diese aber nicht immer den diagnostischen Kriterien psychischer Störungen entsprechen, wie sie im ICD

beschrieben werden. Problematisch sei auch, dass einige somatische Diagnosekriterien für Depression bei Krebspatienten karzinombedingt vorkommen können. Vor dem Hintergrund, dass in internationalen Studien eine Punktprävalenz der Gesamtbevölkerung für Depression von 10,4%, in nationalen Studien für Deutschland von 5,5% und für gemischte internistische Patienten von 7,5-15% gemessen wurden, folgerten sie, dass Krebskranke im Vergleich zur Gesamtbevölkerung nicht depressiver sind.

Dennoch steht außer Frage, dass Krebspatienten erheblichen psychischen Belastungen ausgesetzt sind, auch wenn diese nicht unbedingt zu psychischen Störungen mit Krankheitswert führen müssen, wie sie im ICD 10 klassifiziert sind. So fühlen sich beispielsweise mehr als ein Drittel der befragten Patienten (n=3389) in einer Untersuchung durch die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung stark bis sehr stark beeinträchtigt. Mehr als ein Viertel der Patienten leidet unter Kraftlosigkeit, Schlafstörungen und ggf. dem Krankenhausaufenthalt als solchen. In der Untersuchungsgruppe fielen als besonders stark belastet Patienten mit Mammakarzinom, Weichteiltumor und Bronchialkarzinom auf (Herschbach, 2008).

## **1.5 Postoperative kognitive Dysfunktion**

Störungen der zerebralen Funktionen im Sinne von Verwirrheitszuständen wurden erstmals 1955 von Bedford beschrieben, der bei 10% der über 65jährigen Patienten kognitive Defizite feststellte (Bedford, 1955). Postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) äußern sich durch Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten, einer verminderten Konzentrationsfähigkeit und einer schnelleren geistigen Ermüdung. Es handelt sich hier um meist vorübergehende Störungen. Nur selten wurden längerfristige Beeinträchtigungen festgestellt. Anders als die postoperativen kognitiven Störungen wie Durchgangssyndrom, Delir oder Verwirrtheit fallen POCD oft nicht auf, weil die Symptome weniger deutlich sind und die Störung meist nur testpsychologisch nachzuweisen ist. In der Literatur wird die Inzidenz für die unmittelbare postoperative Phase mit 10-60% angegeben. In der nachstationären Phase sinkt die Rate auf 10% (Williams-Russo, 1995; Biedler, 1999; Abildstrom, 2000), bei ca. 1% sind noch nach 1,5 Jahren POCD nachweisbar (Abildstrom, 2000). Als besonders betroffen gelten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation, nach längerer Anästhesie-dauer, nach Zweitoperationen und bei postoperativen Komplikationen (Andres, 2004; Biedler, 1999)

Es ist von einer multifaktoriellen Ätiologie auszugehen. Neben patientenspezifischen Faktoren wie Alter, Bildungsstand, Vorliegen einer Depression oder anderer körperlicher Vorerkrankung, Nikotin- und Alkoholabusus (Hudetz, 2007) wird vor allem der Einfluss der zerebralen Sauerstoffversorgung diskutiert (Moller, 1993; Rosenberg, 1993). Es gibt Hinweise darauf, dass zudem als Auslöser diesen kognitiven Defiziten eine komplexe Störung der Neurotransmitterbalance vor allem mit einem Mangel an Acetylcholin und einem Überschuss an Dopamin zugrunde liegt. Aber auch inflammatorische Prozesse und Stress (hoher Beta-Endorphin- und Kortisolspiegel) scheinen das Risiko kognitiver Dysfunktionen zu erhöhen. Auch werden Auswirkungen bestimmter Anästhetika sowie Blutdruckabfälle mit dem Auftreten von POCD in Zusammenhang gebracht. Einziger evidenzbasierter Risikofaktor ist jedoch das Alter der Patienten (Newman 2007; Moller, 1998; Monk, 2008). Untersuchungen eines POCD bei Mammakarzinompatientinnen waren trotz intensiver Literaturrecherche nicht zu finden. Die Studien zur geistigen Leistungsfähigkeit dieser Patientengruppe untersuchten in erster Linie die zerebralen Wirkungen von Chemotherapie und endokriner Therapie.

## 2. Neuroendokrinologische Grundlagen

Die Neuroendokrinologie untersucht die Wechselwirkung zwischen Nerven- und Hormonsystem. Hormone, als hochwirksame biologische Substanzen, lösen spezifische biologische Antworten des Körpers aus, in dem sie ihren Informationsgehalt über Rezeptormoleküle und andere biologische Strukturen durch molekulare Wechselwirkungen an nachgeschaltete responsive Systeme weiterleiten (Köhrle, 2006).

### 2.1 Hormone und Hormonrezeptoren

Hormone übertragen als chemische Botenstoffe Signale im endokrinen System. Sie werden von spezialisierten Zellen des Körpers gebildet und wirken an definierten Zielzellen (Ritter, 2007). Hormone werden entsprechend ihrer chemischen Struktur in Protein- und Peptidhormone, Steroidhormone und Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin eingeteilt. Die Sexualhormone gehören in die Gruppe der Steroidhormone. Hormonproduzierende Zellen finden sich organgebunden in Drüsen oder als diffuse endokrine Systeme, d.h. als Einzelzellen im Körper vorkommend (Voigt, 2003). Sie stimmen die Leistungen der Zellen, Organe und Gewebe aufeinander ab und passen sie den Bedürfnissen des Gesamtorganismus an. Ihre Synthese und Sekretion unterliegen komplexen Regelkreisen. Hormone kontrollieren ihre eigene Freisetzung, indem übergeordnete Hormonsysteme den Spiegel und die Effekte des Botenstoffs im Körper messen und sich daran anpassen. Die Zielzellen der Hormone halten spezifischen Rezeptoren vor. Wird durch die Bindung des Hormons eine spezifische Zellantwort ausgelöst, so werden diese Hormone als Agonisten bezeichnet. Antagonisten hingegen sind hormonähnliche Moleküle, die ebenfalls am Rezeptor binden, jedoch diesen nur besetzen und keine Zellantwort auslösen (Rezeptorblockade) (Ritter, 2007).

Von einer **endokrinen Signalübertragung** spricht man, wenn die Zielzellen der Hormone vom Produktionsort entfernt liegen und die Botenstoffe erst durch die Blutbahn transportiert werden müssen (Göretzlehner, 2007).

Weitere Einteilungen der endokrinen Informationsübermittlung sind

- **die autokrine Übertragung:** das Hormon wirkt über den Rezeptor der Zelle, die es produziert hat,
- **die parakrine Übertragung:** das von einer Zelle produzierte Hormon wirkt über den Rezeptor der Nachbarzelle,
- **die neurokrine Übertragung:** das Hormon wurde in einem Neuron produziert und wird in den extrazellulären Raum abgegeben, um dann an der benachbarten Zelle zu wirken,
- **die neuroendokrine Übertragung:** das Hormon wird von einer Nervenzelle gebildet und gelangt über den extrazellulären Raum in die Blutbahn, sowie
- **die Neurotransmitterfunktion:** das im Neuron produzierte Hormon wird am axonalen Ende sezerniert und bindet nach Überquerung des synaptischen Spaltes an die Rezeptoren des benachbarten Neurons (Holzgreve et al., 2000).

Da für die vorliegende Arbeit ausschließlich die weiblichen Sexualhormone bedeutsam sind, soll im Folgenden schwerpunktmäßig auf diese, insbesondere auf die Östrogene, eingegangen werden.

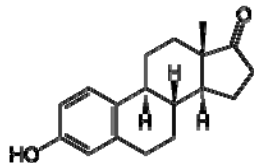
## 2.2 Sexualhormone

Hormone sind entweder fett- oder wasserlöslich, wobei die Steroidhormone zu den fettlöslichen gehören. Lipophile Hormone benötigen Transportproteine. Ändert sich die Konzentration der Transportproteine, so wirkt dies auch auf die Konzentration der freien Hormone (Ritter, 2007). Steroidhormone bestehen aus Kohlenwasserstoffen, die eine ringförmige Anordnung besitzen (Feige et al., 2001). Dazu gehören die Corticoide (Cortisol, Aldosteron) und die Sexualhormone mit Androgenen (Testosteron, Androsteron) und Östrogenen (Östron, Östradiol, Östriol) sowie Gestagenen (Progesteron). Steroidhormone werden hauptsächlich in der Nebennierenrinde und in den Gonaden synthetisiert. Aus dem Vorläufer Cholesterin entstehen Steroide in mehreren enzymatischen Schritten (Wuttke, 1997).

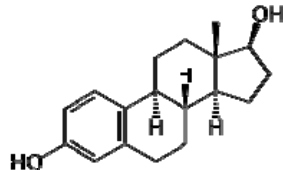


## Östrogene

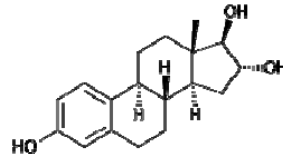
Zu den Östrogenen gehören Östron, 17- $\beta$  Östradiol und Östriol mit den nachfolgenden chemischen Formeln:



Östron (E1)



Östradiol (E2)

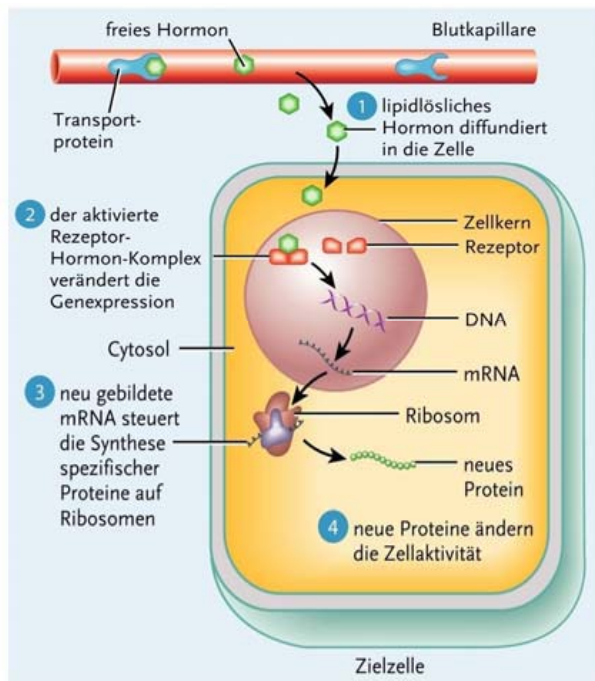


Östriol (E3)

Die östrogene Wirksamkeit des 17- $\beta$ -Östradiol ist doppelt so stark wie die des Östron und zehnfach höher als die des Östriol (Silbernagl & Despopoulos, 1991). Das biologisch aktivste Östrogen, das 17- $\beta$ -Östradiol, wird vor allem in den Granulosazellen der Ovarien aber auch in der Muskulatur, der Leber, im Endometrium, in der Plazenta, in der Nebennierenrinde und im Unterhautfettgewebe gebildet (Feige et al., 2001). Für die Östrogen-Biosynthese wird Cholesterin über die Zwischenstufen Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Testosteron in Östradiol umgewandelt. Die zyklische Hormonproduktion im Ovar (neben Östrogenen auch Gestagene) erfolgt innerhalb eines sich selbst steuernden Regelkreises Hypothalamus – Hypophyse – Ovar. Durch Sekretion des Gonadotropin – Releasing - Hormons aus dem Hypothalamus wird die Hypophyse zur Abgabe der Gonadotropine (Follikelstimulierendes Hormon, FSH, und Luteinisierendes Hormon, LH) angeregt. Die Gonadotropine ihrerseits stimulieren im Ovar die zyklusgerechte Bildung der weiblichen Sexualhormone, die, abhängig von ihrem Blutspiegel, dem Hypothalamus ein Feedback geben. Nach der Menopause geht die Östrogensynthese im weiblichen Körper deutlich zurück, da die Ovarien ihre Östrogenproduktion weitestgehend einstellen. Der stark abfallende Östrogenspiegel sorgt nun für eine Reihe von altersbedingten physiologischen Veränderungen u.a. an den weiblichen Geschlechtsorganen, an Blase und Urethra sowie an Haut und Knochen (Osteoporose). Es werden zudem auch kardiovaskuläre und psychische Beeinträchtigungen beschrieben (van Kampen 2005).

Auch Männer verfügen über Östrogene. Neben dem Fettgewebe ist die Hauptsynthesequelle das Gehirn. Durch die Aromatasereaktion kann auch Testosteron in Östrogen umgewandelt werden (Behl, 2001). Geschlechtshormone wie Testosteron, Östrogen und Progesteron werden

über das Blut im gesamten Organismus verteilt. Weil sie die Blut-Hirnschranke überwinden, gelangen sie auch ins ZNS (Bauer et al., 2003). Da Östrogene auch in Nervenzellen gebildet werden, gelten große Teile des ZNS als hormonproduzierend (Wuttke, 1997). Bisher sind zwei Östrogenrezeptoren entdeckt worden: ER-  $\alpha$  und ER-  $\beta$ . Die Organwirkungen werden durch die Rezeptoren vermittelt. Östrogene können aber auch direkt wirken. Zielorgane der Östrogenwirkung sind in erster Linie die Genitalorgane (Vagina, Zervix, Endometrium, Myometrium und Eileiter). Die extragenitalen Östrogenwirkungen finden in folgenden Organsystemen statt: Mamma, Darm, Lunge, Knochen, Bindegewebe, Haut und ZNS (vgl. Feige et al., 2001).



Östrogen bindet an intrazelluläre Rezeptorproteine an. Diese sind zugleich Transkriptionsfaktoren. Wenn das 17- $\beta$ -Östradiol an einen Östrogenrezeptor andockt, so wandert der Ligand-Rezeptor-Komplex in den Zellkern. Dort binden diese Komplexe an spezielle DNA-Sequenzen. Wirkt das Östrogen direkt transkriptionell, so bezeichnet man diesen Vorgang als „klassisch genomisch“. Östrogen kann jedoch auch in Geweben wirken, die keine Östrogenrezeptoren exprimieren. Man spricht dann von „indirekt genomischen“ oder „nicht genomischen Effekten“ (Behl et al., 2001).

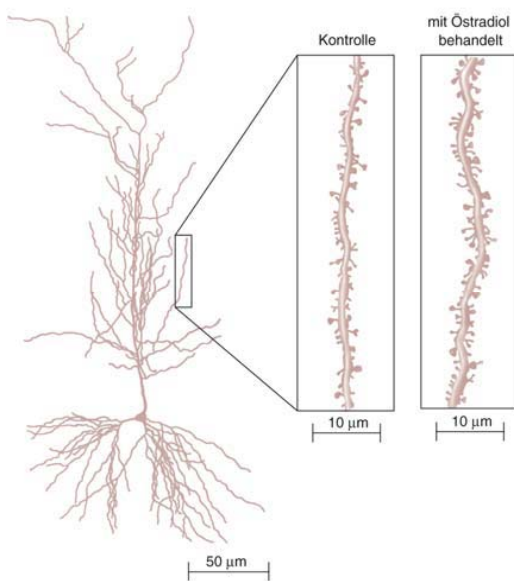
Zellulärer „genomischer“ Wirkmechanismus der Sexualhormone

Aus Bear et al. (2009): Neurowissenschaften

## 2.3 Bedeutung der Östrogene für das Zentralnervensystem

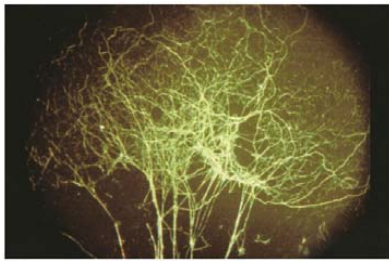
### Östrogenrezeptoren im ZNS

Östrogenrezeptoren sind im Hypothalamus, in der Hypophyse, im zerebralen Kortex, im Mittelhirn und im Stammhirn zu finden (Sherwin, 2003). Auch im Hippokampus, der Gehirnstruktur, die für kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnis, Emotionen und den REM-Schlaf wesentlich ist, befinden sich Östrogenrezeptoren (Behl, 2001; Wenderlein, 2005). In den letzten Jahren konnten verschiedene neuro- und psychoprotektive Effekte durch Östrogene nachgewiesen werden. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass Östrogene die Morphologie des Hippokampus beeinflussen können (McEwen, 1999; Foy et al., 2001; Eberling, 2007). Sie fördern die Synapsenbildung und die Dichte der synaptischen Verzweigung im Hippokampus (Prange-Kiel et al., 2004; McEwen, 2002) und verstärken so die hippokampale Langzeitpotenzierung (Shughrue, 2000). Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass Östrogene die Neubildung von Dendritendornen an hippokampalen CA1- Pyramidenzellen anregen (Wolley, 1999).

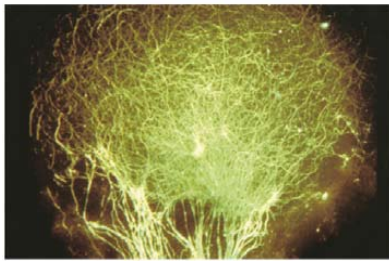


### Synapsendichte und Östradiol

Bildquelle:  
Bear et al. (2009): Neurowissenschaften



a



b

Östradiol und das Neuritenwachstum:  
Abbildung  
(a) ohne, (b) mit Östradiolbehandlung

Bildquelle:  
Bear et al. (2009): Neurowissenschaften

### Östrogene und Neurotransmitter

Östrogene beeinflussen auch verschiedene Neurotransmittersysteme im Gehirn, wie das dopaminerge, das serotonerge, das glutamerge, das noradrenerge und das cholinerge System (Riecher-Rössler, 2008), indem sie Synthese, Freisetzung, Rezeptorbindung, Wiederaufnahme, Inaktivierung und auch postsynaptische Funktionen förderlich beeinflussen. Östrogene verstärken die Serotonin- und die Dopaminaktivität und reduzieren die Noradrenalinfreisetzung. Östrogenmangel kehrt diese Effekte jeweils um. Der durch die Östrogene verursachte aktivierende Effekt, der sich zum Beispiel durch eine Verbesserung der Stimmung zeigt, kann durch Progesteron sowie synthetische Gestagene und deren inaktivierenden, sedierenden Effekt beeinträchtigt werden (Kuhl, 2003).

Das Hormon  $17\beta$ -Östradiol schützt die Neuronen durch seine antioxidante Wirkung vor oxidativem Stress (Rao, 2002). Auch im Zusammenhang mit zerebraler Ischämie wurden protektive Effekte beobachtet (Grodstein et al., 1996, Hurn et al., 2000). Dies wird durch Ergebnisse der veterenärmedizinischen Forschung unterstützt. So konnte mit einem Tierversuch an Ratten nachgewiesen werden, dass Östradiol protektiv auf Hirnschädigungen bei Ischämie im ZNS wirkt (Dubal et al., 1998; Alkayed et al. 2000). Den Nutzen einer HT zur sekundären Apoplexprophylaxe konnten Viscoli et al. (2001) jedoch nicht verifizieren. Sie behandelten mehr als 300 Patientinnen nach Schlaganfall mit Östradiol und verglichen diese mit einer placebo-behandelten Kontrollgruppe. Nach drei Jahren Behandlung konnten keine Vorteile in der Be-

handlungsgruppe festgestellt werden. Allerdings waren die Patientinnen im Durchschnitt 72 Jahre alt und hatten schon ein jahrelanges Östrogendefizit hinter sich (ausführliche Darstellung siehe Kapitel 4).

Östrogen wirkt sich protektiv bei Parkinsonerkrankten (Mc Ewen, 2005) und bei Patienten mit Krampfanfällen aus (Bounucceli, 1989) aus. Ovariectomierte Frauen haben ebenso wie die Männer beispielsweise ein leicht höheres Risiko, an Parkinson zu erkranken. Dies wird mit der Interaktion des Östrogens mit dem Dopaminspiegel und dem Auftreten von freien Radikalen in Zusammenhang gebracht, die ebenfalls durch den Östrogenspiegel beeinflusst werden (Vedder, 2005). Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass das für das Auslösen der Alzheimer Erkrankung verantwortliche toxische Eiweiß Beta-Amyloid durch Östrogene unterdrückt werden kann (Behl, 2002). Auf die neuroprotektive Funktion der Östrogene weist zudem deren vermehrte Ausschüttung nach Hirnverletzungen hin (Wenderlein, 2005). Östrogene beeinflussen die Gehirnfunktion jedoch auch durch die Verbesserung der zerebralen Durchblutung (Bellfort, 1995) und die Optimierung der Glukoseaufnahme im Gehirn (Bishop, 1992).

### Rolle der Aromatase

Eine Vielzahl von Studien bestätigt die wesentliche Rolle der Aromatase im Gehirn von Tieren und Menschen, die auf die daraus resultierende Östradiolwirkung zurückzuführen ist. So wurde u.a. festgestellt, dass die Aromataseaktivität die Neurogenese, die synaptische Plastizität und die synaptische Funktion fördert und jeweils eine sehr unmittelbare schnelle Wirkung zeigt. Daraus folgt eine Modulation von Stimmung, Verhalten und Kognition. Neuroprotektive Wirkungen zeigen sich auch im Zusammenhang mit Hirnschädigungen wie Apoplex und Ischämie. Dabei wurde unter Aromatase ein besseres Überleben der Zellen und eine höhere Zellproliferation und eine Förderung von Reparaturprozessen festgestellt (vgl. Garcia-Segura, 2008). Die durch Aromatase verursachten neuronalen Wirkungen werden der Aromatisierung von Testosteron zu Östradiol zugeschrieben. Demzufolge dürfte das Enzym auch nur mittelbar solche kognitiven Leistungen beeinflussen, die durch Östrogene moduliert werden. Shah et al. (2006) stellten keine Effekte des Aromatasehemmers Letrozol bei gesunden mit Östrogen und Testosteron behandelten Frauen fest. Dieses Ergebnis verwundert nicht, da die untersuchten Frauen östrogensubstituiert und so nicht auf die Aromatase von Testosteron angewiesen waren. Verschiedene tierexperimentelle Studien untersuchten den Zusammenhang von Testoste-

ron, Aromatase und räumlichem Gedächtnis. Aydin (2008) stellte beispielsweise keinen signifikanten Einfluss von Letrozolgaben auf das räumliche Lernen bei Ratten fest. Die Tiere hielten sich jedoch länger im Zielquadranten auf. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Boon et al. (2005), die Morris Water Maze Aufgaben an Aromatase-knockout Mäusen testeten. Hodosy et al. (2009) untersuchten räumliche Gedächtnisleistungen von Ratten unter der Gabe von Testosteron, Testosteron mit einem Aromatasehemmer oder Plazebo. Die Aromatasehemmergruppe zeigte zwar etwas schwächere Leistungen, die jedoch nicht signifikant waren.

### **Fazit:**

Es gilt allgemein als biologisch plausibel, dass die zahlreichen protektiven Effekte des Östrogens sich auch beim Erhalt bzw. der Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten (z.B. bei Morbus Alzheimer) oder zur Behandlung von seelischen Erkrankungen (wie Schizophrenie und Depression) auswirken müssten. Des Weiteren gibt es auch zahlreiche Hinweise, dass affektive Symptome an reproduktive Vorgänge gebunden sind (prämenstruelles Syndrom, depressive oder manische Symptome in der Schwangerschaft und nach der Entbindung, Depressionen in der Postmenopause). Verschiedene Studienergebnisse sprechen für protektive Östrogeneffekte auf die kognitiven Fähigkeiten, insbesondere auf die Prävention und Behandlung von Morbus Alzheimer (Behl, 2001, Paganini-Hill et al., 1994; Sherwin 1994; Tang et al., 1996; Yaffe et al., 1998; Saunders-Pullmann et al., 1999; Hogervorst et al., 2000) und auf seelische Erkrankungen wie Schizophrenie (Riecher-Rössler 1994; Bergemann 2007) und Depressionen (de Novaes-Soares et al., 2001). Über den Nutzen einer HT zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Behandlung psychischer Erkrankungen findet man jedoch in verschiedenen Studien zu diesen Themen uneinheitliche Ergebnisse (ausführliche Darstellung siehe Kapitel 4).

### **3. Kognitionspsychologische Grundlagen**

Der Begriff **Kognition** (lateinisch: cognoscere = erkennen, wissen) gilt als Oberbegriff für verschiedene menschliche Denkprozesse, wozu z.B. Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wissensrepräsentation, Sprache, Problemlösen und Planen sowie das Bewusstsein gehören. Auch Emotionen und Motivation werden von einigen Autoren als kognitive Prozesse beschrieben (Gauggel, 2007), andere grenzen sie wiederum davon ab. Als gesichert gilt, dass emotionale Prozesse kognitive Funktionen beeinflussen. So können negative Emotionen beispielsweise attentionale Ressourcen für die Informationsverarbeitung reduzieren (Ellis & Ashbrook, 1988). Allgemein bekannt ist auch der Effekt von Emotionen auf Gedächtnisleistungen. Emotionen und Kognitionen werden meist als interdependente Prozesse verstanden, die parallel ablaufen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden als Hauptzielvariablen raumkognitive Funktionen sowie Gedächtnisleistungen bei Mammakarzinompatientinnen unter endokriner Therapie untersucht. Im Folgenden wird der theoretische Hintergrund hierzu kurz umrissen.

#### **3.1 Klassische Modellvorstellungen zu Raumkognitionen**

Die Fähigkeit, sich im dreidimensionalen Raum zu orientieren, ist von wesentlicher Bedeutung für das selbst bestimmte Überleben von zahlreichen Lebewesen. Raumkognition macht es mobilen Organismen möglich, sich in und an der Umgebung zu orientieren, Objekte zu lokalisieren, sich auf sie zu und davon weg zu bewegen und sich somit an unterschiedliche Situationen flexibel anzupassen. Fähigkeiten und Funktionen, die den Erwerb, die Speicherung und das Anwenden von Wissen über den Außenraum ermöglichen, werden unter dem Begriff Raumkognitionen zusammengefasst (Karnath & Zihl, 2005). Räumliche Vorstellung kann durch unterschiedliche Sinnesorgane, also auch über das visuelle System hinaus, entstehen. So nutzen beispielsweise Blinde kognitive Karten, die durch taktile und akustische Wahrnehmungen u.a. entstehen. Sie können Winkel und Entfernungen memorieren und Geräuschquellen lokalisieren etc.. Sie nutzen verbale Beschreibungen und Modelle der räumlichen Umgebung, die taktil erfassbar sind.

Hinter dem Terminus Raumkognition verbirgt sich ein kompliziertes und umfassendes Konstrukt, welches nicht durch einen Einzelfaktor erklärt werden kann. In der Literatur findet man verschiedene Auffassungen über solche Teilfaktoren. Bereits Thurstone (1938) zählte den Space-Faktor, den er als Fähigkeit verstand, mit zwei- oder dreidimensionalen Objekten in der Vorstellung zu operieren, zu den Primärfaktoren der Intelligenz. Er formulierte eine Drei-Faktoren-Hypothese zur Raumkognition, bestehend aus Veranschaulichung (visualization), räumlichen Beziehungen (spatial relations) und räumlicher Orientierung (spatial orientation) (Thurstone 1938). Linn und Petersen (1985) teilten die klassischen räumlichen Fähigkeiten in drei Faktoren ein: Mentale Rotation (mental rotation), räumliche Veranschaulichung (spatial visualization) und räumliche Wahrnehmung (spatial perception). Maier (1999) erweiterte die Drei-Faktoren-Theorie von Thurstone auf fünf Faktoren durch Ergänzung um die Faktoren räumliche Wahrnehmung und mentale Rotation. Andere Autoren definierten Komponenten der Raumkognition wie Raumwahrnehmung, räumliche Orientierung, räumliches Wissen, räumliche Aufmerksamkeit sowie die Nutzung wahrgenommener und gespeicherter Informationen (Karnath & Zihl, 2005). In der jüngeren Literatur findet man als weiteren Aspekt die Fähigkeit des Verhaltens im Umraum beschrieben. Unter Umraum oder Umgebungsraum versteht man jene Umwelt, die erst durch zielgerichtete Bewegung im Raum erfasst werden kann, da sie nicht primär einsehbar ist (Hearty et al., 2005, zitiert bei Wiedenbauer, 2006)

Die in der vorgelegten Arbeit untersuchten raumkognitiven Leistungen verlangen im Wesentlichen räumliche Gedächtnisleistungen sowie Fähigkeiten im mentalen Rotieren und in der visuell-räumlichen Orientierung sowie der Navigation. Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf diese Faktoren eingegangen werden.

### **3.1.1 Mentale Rotation**

Mentale Rotation bezeichnet die Fähigkeit, räumliche Informationen mental zu repräsentieren und mit ihnen zu operieren. Es werden dazu zweidimensionale oder häufiger dreidimensionale Objekte in zweidimensionaler Darstellung mit unterschiedlicher Ausrichtung dargeboten, die auf Überführbarkeit ineinander überprüft werden sollen. Im klassischen Experiment von Shepard und Metzler (1971) sollten die Probanden entscheiden, ob zwei im Raum gedrehte Würfelfiguren identisch sind. Es zeigte sich, dass beim Vergleich zweier dreidimensionaler Objekte



te die Probanden diese Körper mental in einem dreidimensionalen Raum rotieren, um Aussagen über eine mögliche Übereinstimmung machen zu können. Shepard und Metzler fanden als erste einen linearen Zusammenhang zwischen dem Rotationswinkel und der Reaktionszeit, ähnlich der physikalischen Rotationszeiten, auch das Kriterium der „positiven Steigung“ genannt. Von mentaler Rotation kann nur ausgegangen werden, wenn eine maximale Drehgeschwindigkeit nicht überschritten wird (Shepard und Metzler, 1971; Shepard und Feng, 1972; Shepard & Cooper, 1982).

Karadi et al. (2001) unterschieden folgende Einzelleistungen während der mentalen Rotation: Mentale Repräsentation des Objekts, Rotation des Objekts, Vergleich der zwei Objekte (Referenzobjekt, rotiertes Objekt), Bewerten der Übereinstimmung, Antwort.

Für keine andere raumkognitive Fähigkeit wurden so deutliche Geschlechtsunterschiede in den Leistungen gefunden wie für die mentale Rotation (Metaanalyse bei Voyer et al. 1995). Einige Studien sprechen dafür, dass ein hoher Östrogenspiegel diese Fähigkeit eher behindert (z.B. Hausmann, 2000 und siehe Kapitel 4.1). Auch scheinen die verwendete Strategie, die Reaktionszeit sowie die Übung eine Rolle zu spielen (vgl. Newcombe, 2001; Smith et al. 2001, Heil et al. 1998).

Der Mentale Rotationstest (MRT) wurde auch in der vorliegenden Arbeit angewendet.

### **3.1.2 Räumliche Orientierung und Navigation**

Unter **räumlicher Orientierung** versteht man nicht nur die Wahrnehmung des Raumes und dessen mentale Repräsentation, sondern auch die Wahrnehmung der Ausrichtung des Subjektes selbst im Raum (vgl. Maier, 1999). Abzugrenzen ist räumliche Orientierung von räumlichem Gedächtnis, da es Orientierungsaufgaben gibt, die kein räumliches Gedächtnis erfordern (Spiers et al., 2001), beispielsweise beim Ausweichen vor einem Gegenstand oder beim Folgen einer Markierung. Räumliche Orientierung ist auch von Navigation zu unterscheiden. **Navigationsprozesse** sind immer an ein Ziel gebunden, enthalten eine zielgerichtete, geplante Bewegung (locomotion) und bedürfen für das Wegfinden (wayfinding) räumlicher Orientie-

rung. Letztere kann jedoch auch ohne konkretes Ziel und ohne Navigation stattfinden (May & Klatzky et al 2000, vgl. Barkowsky et al., 2007).

### Navigationsstrategien

Man unterscheidet verschiedene **Referenzsysteme** (frames of reference), die zur Lokalisierung von Objekten genutzt werden können, wie z.B. das **egozentrische** und das **allozentrische System**. Die Orientierung an stabilen Landmarken wird als allozentrisch oder umweltzentriert (environment-centered) bezeichnet. Sie setzt deren Vorhandensein voraus und hat den Vorteil, dass eine Korrektur der Position möglich ist und räumliche Informationen auch nach einem längeren Zeitraum noch abrufbar sind (Newcombe, 2002). Zum Begriff **Landmarke** ist in der Literatur kaum eine einheitliche Begriffsbestimmung zu finden. Gemeinsam ist verschiedenen Autoren, Landmarken als topographische Objekte zu definieren, welche durch ihre lokale Prägnanz und Einzigartigkeit aus ihrer Umgebung hervorstechen (Lynch, 1960; Werner et al., 1997). Steck & Mallot (1998) unterscheiden globale Landmarken eines allozentrischen Bezugsrahmens, die eine Art Kompassfunktion haben (z.B. Sonnenstand), von lokalen, die auf kurze Distanz sichtbar sind (z.B. nach der Saalebrücke die Erste rechts abbiegen). Wird die Gestalt der Landschaft oder werden prominente Landmarken memoriert, so ist die gespeicherte Information nicht zwingend räumlich, sondern visuell, da möglicherweise nur das Aussehen der einzelnen Landmarken behalten wird und nicht die räumliche Relation zwischen ihnen (vgl. Goldenberg, 2007).

Siegel und White (1975) stellten ein Stufenmodell der Entwicklung des räumlichen Wissens auf. Landmarkenwissen, als einfachste Stufe, umfasst das Einprägen von Landmarken. Das Routenwissen, als nächst höhere Entwicklung, umfasst zusätzlich das Einprägen von Wegen zwischen den Landmarken. Überblickwissen schließlich ist sowohl vom Ziel als auch von der eigenen Person unabhängig und wird häufig im Zusammenhang mit dem Begriff **der kognitiven Karte** und einem allozentrischen Referenzsystem eingeführt. Der Begriff der kognitiven Karte wurde erstmals von Tolmann (1949) gebraucht und von O'Keefe & Nadel (1978) als „**cognitive map theorie**“ weiterentwickelt. Ähnlich wie Siegel und White (1975) unterscheiden sie das egozentrische „route learning system“ von einem „place learning mapping system“, welches auf kognitiven Karten basiert und als allozentrisch gilt. Dies trifft zumindest für

die Feldperspektive zu, die in der vorliegenden Untersuchung zum Einsatz kommt. Inwieweit eine Beobachterperspektive generell allozentrisch ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Stehen keine Landmarken zur Verfügung, so wird die Strategie der **Pfadintegration** benötigt, eine **egozentrische Strategie**, weil die Orientierung an der eigenen Person geschieht. Unter **Pfadintegration** versteht man die ständige Aktualisierung der eigenen körperlichen Position im Raum während einer Bewegung. Sie erfolgt auf der Grundlage von vestibulären, kinästhetischen und motor-efferenten Informationen, welche aus aktiven oder passiven Eigenbewegungen des Akteurs im Raum resultieren (May, 2006). Pfadintegration wird meist mit dem Paradigma des Heimfindens ('Homing') untersucht (May, 2000). Die Probanden begehen mehrgliedrige Pfade, die aus geraden Strecken mit verschiedenen Wendepunkten bestehen, entweder tatsächlich oder in einer virtuellen Realität. Hierzu ist eine fortlaufende Aktualisierung der Eigenposition immer in relativer Beziehung zu einem Startpunkt notwendig. Nach der letzten Wendemarke sollen die Probanden wieder auf direktem Weg zum Ausgangspunkt zurückkehren, das heißt, es wird ein direkter **Rücklaufvektor** bestimmt. Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, sich auch in reizarmer Umgebung oder bei schlechten Lichtverhältnissen zu orientieren. Von Nachteil ist, dass häufig längere Distanzen ungenau eingeschätzt werden, da sich bei der Integration die Fehler summieren, die dann zu beträchtlichen Abweichungen führen können (Heldmaier & Neuweiler, 2003).

Insgesamt zeigt die Literatur eine recht heterogene Systematik, raumkognitive Zusammenhänge darzustellen. Neben Pfadintegration und Landmarken findet man noch verschiedene weitere Informationsquellen und Strategien zur Navigation, die für die vorgelegte Arbeit weniger oder gar nicht relevant sind und auf die deshalb hier nicht weiter eingegangen werden soll.

### **3.1.3 Das Morris-Water-Maze Experiment**

Zu den klassischen tierexperimentellen Paradigmen gehören beispielsweise das Morris-Water-Maze Experiment (Morris, 1981), welches bis heute in zahlreichen Modifikationen genutzt wird, und das Strahlenlabyrinth von Olton (1976). Da nur Ersteres für die vorgelegte Arbeit erheblich ist, soll dies im Folgenden kurz umrissen werden.

Das Morris-Water-Maze Experiment dient der Erforschung der räumlichen Orientierung von Tieren. Meist wurden Ratten oder Mäuse als Versuchstiere eingesetzt, da diese eine Abneigung gegenüber Wasser haben. In einem runden Schwimmbecken befindet sich milchiges Wasser. Kurz unter der Wasseroberfläche, aber in der Regel nicht sichtbar, befindet sich eine Plattform als Fluchtposition für die Tiere. Die Nager sollen nun möglichst schnell die Plattform erreichen. Dazu werden Wege und Zeit gemessen. Das Tier kann distale Hinweisreize zur Orientierung nutzen, die sich außerhalb des Beckens im Raum befinden. Die Plattform selbst stellt einen proximalen Hinweisreiz dar, wenn sie, wie in einigen Versuchsmodifikationen üblich, mit einem Stab markiert ist. Im ersten Durchgang durchschwimmen die Versuchstiere das Becken nach der Methode „Versuch und Irrtum“, in den weiteren Durchgängen profitiert das Tier von einem Lernprozess, der durch die Vermeidung von negativ empfundenen Reizen angetrieben wird. Dieser Versuchsaufbau wurde in zahlreichen Modifikationen wiederholt. Für den humanexperimentellen Bereich wurde diese Aufgabe in eine virtuelle Realität übertragen, nämlich in das so genannte virtuelle Morris-Water-Maze-Experiment (z.B. Driscoll et al., 2005; Grön et al., 2000; Schönfeld, 2008), welches auch in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde.

### **3.1.4 Neurobiologischer Hintergrund zu Raumkognitionen**

Neben der Theorie der Nutzung von kognitiven Karten zur räumlichen Orientierung war die Entdeckung von so genannten „**place cells**“ oder Ortszellen ein weiterer Meilenstein raumkognitiver Forschung. Die place cells dienen der Lokalisierung des eigenen Körpers in der Umgebung. Es handelt sich um pyramidale Zellen im Hippokampus, die unter Navigation Aktivität zeigen (O’Keefe und Dostrovsky, 1971). Das rezeptive Feld dieser Neurone wird als **Ortsfeld** (place field) bezeichnet. Es entsteht ungleichmäßig an markanten Stellen des Raumes. Werden die Ortsfelder anhand von Landmarken aufgebaut, bleiben sie auch bei Dunkelheit erhalten. Bewegen sich die Landmarken, so verändern sich die Ortsfelder entsprechend (Heldmeier und Neuweiler, 2003). Die Entwicklung bildgebender Verfahren wie die des PET (Positron Emission Tomographie) und des fMRI (funktionelle Kernspintomographie) als nicht invasive Untersuchungsmethoden machten die Analyse von Gehirnaktivität auch am Menschen während Navigationsexperimenten in virtuellen Umgebungen möglich. Dabei konnten auch Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der aktivierten Hirnareale bei Navigationsaufgaben

gefunden werden. Grön et al. (2000) zeigten bei Männern eine stärkere Aktivierung im linken Hippocampus, bei Frauen hingegen eine stärkere im rechten Parietallappen und in präfrontalen Strukturen rechts. Als Ursache für die Unterschiede wird angenommen, dass Frauen für die Orientierung vermehrt Landmarkenwissen nutzen und daher Arbeitsgedächtnisprozesse benötigen.

In der Literatur werden unterschiedliche Aussagen über die neuronalen Grundlagen von raumkognitiven Prozessen getroffen. Als gesichert gilt, dass der Hippokampus für die meisten raumkognitiven Leistungen eine wesentliche Rolle spielt (Bird & Burgess 2008, Maguire et al., 2006, O'Keefe & Nadel, 1978). Der Hippokampus ist eine komplexe Struktur, die zum limbischen System gehört und sich, jeweils in beiden Hirnhälften, an der medialen Oberfläche des Temporallappens befindet. Er ist vom perirhinalen und entorhinalen Cortex sowie vom Parahippokampus umgeben und hat zahlreiche Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen. Es werden fünf funktionell bedeutsame Strukturen unterschieden: Subiculum, Prosubiculum, Cornu ammonis regio superior CA1, Cornu ammonis regio inferior CA3 und die Fascia dentata (Oertel & Rosenow, 2006). Im Hippocampus sind die Neurone jeweils mit bis zu 20.000 anderen synaptisch verbunden, was für eine enorme neuronale Plastizität und Formbarkeit dieses Hirnareals spricht. Poucet (1993) indes stellt fest, dass es weitere Strukturen zur Verarbeitung räumlicher Informationen als nur den Hippokampus geben müsse. Aus seinen raumkognitiven Tierexperimenten schloss er, dass der Hippokampus in der Akquisitionsphase wesentlich sei, die Langzeitspeicherung jedoch im parietalen Cortex erfolge. Auch Burgess (2008) meint, dass unterschiedliche Hirnareale beteiligt seien, z.B. in Abhängigkeit des jeweiligen Referenzsystems allozentrisch und egozentrisch. Allozentrische Repräsentationen seien mit Aktivitäten im Hippokampus und im medialen Temporallappen verbunden, egozentrische mit dem Parietallappen. Für beide Repräsentationssysteme seien Aktivitäten im retrosplenialen Cortex und im Sulcus parietoccipitalis gemessen worden. Auch in anderen Arbeiten sind aktive Hirnareale bei der Bewältigung raumkognitiver Aufgaben über den Hippokampus hinaus beschrieben worden. Unter Verwendung bildgebender Verfahren fanden beispielsweise Henke et al. (1999), dass für die mentale Rotation der Hippokampus nicht das entscheidende Hirnareal sei, da Patienten mit Hippokampusläsionen keine Beeinträchtigungen im Hinblick auf die mentale Rotation zeigten. Hingegen wurde eine erhöhte Aktivität im parietalen Cortex und in den motorischen Arealen gefunden und dies durch verschiedene weitere bildgebende Ver-

fahren (fMRT, PET) bestätigt (Jordan, 2001; Cohen, 1996). Für die anderen beschriebenen raumkognitiven Leistungen besteht jedoch im Hinblick auf die Bedeutung des Hippokampus in der Literatur weitestgehende Einigkeit (Bird & Burgess, 2008; Burgess et al. 2002, 2008; Maguire et al. 1998; Epstein & Kanwisher, 1998; O'Keefe & Nadel et al. 1971).

### 3.2 Klassische Modellvorstellungen zum Gedächtnis

Der Einfluss der verschiedenen endokrinen Therapieformen auf das Gedächtnis ist eine der Hauptzielvariablen dieser Arbeit. Zudem sind Gedächtnisprozesse an den meisten raumkognitiven Leistungen beteiligt. Daher werden im Weiteren die theoretischen Grundlagen zum Thema Gedächtnis kurz umrissen.

Als Gedächtnis wird die Fähigkeit verstanden, Informationen aufzunehmen, zu behalten und bei Bedarf wieder abzurufen (Zimbardo, 2008; Brand & Markowitsch, 2009). Obgleich in zahlreichen Quellen der Terminus Gedächtnis in dieser oder ähnlicher Weise definiert ist, scheint sich diese Begriffsbestimmung in erster Linie auf das Langzeitgedächtnis zu beziehen. Bredenkamp (1981) definiert allgemeiner und versteht unter Gedächtnis die Fähigkeit von Organismen, aufgenommene Informationen mehr oder minder lange Zeit aufbewahren zu können.

#### 3.2.1 Taxonomie der Gedächtnissysteme

Hinsichtlich der einzelnen **Verarbeitungsprozesse** unterscheidet man die Aufnahme von Informationen über die Wahrnehmungskanäle, die Einspeicherung/Enkodierung, die Konsolidierung/Festigung, die Ablagerung und den Informationsabruf (vgl. Brand & Markowitsch; 2009). Gedächtnisfunktionen werden darüber hinaus häufig anhand von **zeitlichen und inhaltlichen Dimensionen** beschrieben. Betrachtet man die **zeitliche Dimension** des Gedächtnisses, so ist auch heute noch das Mehr-Speicher-Modell von Atkinson und Shiffrin (1968) allgemein anerkannt. Es handelt sich um drei seriell angeordnete Speichersysteme. Im sensorischen Speicher (=Ultrakurzzeitgedächtnis) werden alle Reize (vor allem ikonische/visuelle und echoische/akustische Eindrücke), die über die Sinnesorgane aufgenommen wurden, sehr **kurze Zeit** - die meisten Autoren geben Millisekunden an (Cowan, 1984) - bei insgesamt **großer Kapazität** zwischengespeichert. Diese unkodierten Informationen durchlaufen Identifika-

tions- und Selektionsprozesse. Nur relevante Informationen gelangen in das Kurzzeitgedächtnis. Letzteres hat eine begrenzte Kapazität von etwa 7 (+/-2) Elementen (Hulme, 1999) und eine Speicherdauer von einigen Sekunden bis zu wenigen Minuten (Baddeley, 1974, 1992; Markowitsch, 1996). In der Alltagssprache häufig synonym mit dem Kurzzeitgedächtnis gebraucht, findet man in der Literatur den Begriff des **Arbeitsgedächtnisses** (Baddeley & Hitch, 1974), welches eine Art Schnittstelle zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis darstellt. Die Informationen werden hier bearbeitet und für eine längere Abspeicherung im Langzeitgedächtnis vorbereitet. Umgekehrt können Informationen aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen und im Kurzzeitgedächtnis bearbeitet werden (Brand, 2009). Nach Baddeley (2000) wird das Arbeitsgedächtnis in drei Systeme unterteilt: Die „artikulatorische Schleife“, die sprachliche Informationen erhält, den „bildhaft-räumlichen Notizblock“, als Repräsentation visueller und räumlicher Vorstellungen, und die zentrale Exekutive, welche die anderen beiden Systeme koordiniert. Die Verarbeitung im Kurzzeitgedächtnis erfolgt bewusst. Durch den Prozess der Konsolidierung (z.B. Bilden von Assoziationen) können Informationen dann im Langzeitgedächtnis dauerhaft gespeichert werden. Seine Kapazität gilt als unbegrenzt (vgl. Markowitsch 2005).

Einige Aspekte des Mehr-Speicher-Modells blieben jedoch im Hinblick auf den klaren seriellen Ablauf nicht unwidersprochen. So schlussfolgerte z.B. Bredenkamp (1998) aus seinen experimentellen Erfahrungen, dass das Kurzzeitgedächtnis durch bestimmte Strategien (Zusammenführen von Einzelinformationen, z.B. Telefonnummern als Daten mit Bedeutung einspeichern) beeinflussbar sei, da diese Strategien wiederum im Langzeitgedächtnis gespeichert seien. Lass et al. (1999) betonen, dass die Reproduktionskapazität auch durch das Tempo der Darbietung der zu memorierenden Reize determiniert und demzufolge nur eine zeitlich begrenzte Ressource sei. Im Gegensatz zu Atkinson und Shiffrin`s Mehr-Speicher-Modell, gehen Craik und Lockhart (1972) von einem Einspeichermodell aus. Das Erinnern wird hier als ein Produkt von Enkodierungsvorgängen aufgefasst. Die Erinnerungsfähigkeit ist umso länger, je intensiver die Verarbeitung erfolgte. Das Modell von Atkinson und Shiffrin ist häufig empirisch überprüft worden, es ist plausibel und wurde von zahlreichen Autoren aufgegriffen und teilweise auch modifiziert.

In Bezug auf die **inhaltliche Dimension** des Langzeitgedächtnisses entwirft Tulving (1995) eine hierarchische Struktur von 5 Systemen des Langzeitgedächtnisses, die von Markowitsch (2003) erweitert wurde. Tulving unterscheidet das deklarative vom prozeduralen Gedächtnis. Das **prozedurale Gedächtnis**, oft auch implizites Gedächtnis genannt, wird in der Hierarchie als unterstes Gedächtnissystem eingeführt und ist durch automatisierte Handlungsabläufe, die keine bewusste Verarbeitung benötigen (Fahrrad fahren, Tee kochen, Zähne putzen etc.) charakterisiert. Die nächst höhere Stufe stellt das **Priming (Bahnung)** dar, worunter man eine bessere Wiedererkennensleistung von unbewusst wahrgenommenen Inhalten (z.B. Musik im Zusammenhang mit Werbespots) versteht (Brand & Markowitsch, 2009). In jüngeren Quellen findet man als weiteres Konstrukt und nächste Hierarchiestufe das **perzeptuelle Gedächtnis**, welches zum Wiedererkennen von bekannten Objekten, unabhängig einer semantischen Einordnung, dient (Markowitsch, 2009, Tulving, 2001). Zum **deklarativen Gedächtnis**, welches auch als explizites Gedächtnis bekannt ist, gehören, hierarchisch weiter oben stehend, das semantische Gedächtnis (Wissenssystem) und das episodische Gedächtnis (an Zeit und Ort gebundene Informationen, häufig emotional gefärbt).

### 3.2.2 Neurobiologischer Hintergrund zum Gedächtnis

Eine Vielzahl von Hirnstrukturen ist an den Gedächtnisleistungen beteiligt. Gerrig & Zimbardo (2008) zählen hierzu das Striatum, den präfrontalen Cortex, den Thalamus, die Amygdala, den Hippocampus, das Cerebellum und den Hirnstamm. Letzterer bildet eine wichtige Grundlage, weil er das Aktivitätsniveau und die Wachheit reguliert. Strukturen, die spezifische Gedächtnisleistungen ermöglichen, werden oft als „Flaschenhalsstrukturen“ bezeichnet. Die Information muss diesen Bereich durchlaufen, um abgespeichert werden zu können. Bei der **Enkodierung** von Informationen ins Langzeitgedächtnis ist es vom Inhalt abhängig, welche Hirnareale beteiligt sind. So werden episodische und semantische Informationen vor allem im limbischen System, wozu auch der Hippocampus gehört, und im präfrontalen Cortex verarbeitet. Im limbischen System werden zwei Schaltkreise unterschieden: der **Papez'sche Schaltkreis**, welcher mit der Enkodierung episodischer und semantischer Inhalte verbunden ist und der **basolateral limbische Schaltkreis**, der vor allem für die Einspeicherung von emotionalen Inhalten wesentlich ist. Die Verarbeitung perzeptueller Gedächtnisinhalte und das Priming erfolgen in weiten Teilen des Cortex (Pritzel et al., 2009). Das Arbeitsgedächtnis ist für die



Einspeicherung neuer Informationen maßgeblich und wird ebenfalls mit dem präfrontalen Cortex als neuronales Korrelat in Verbindung gebracht. Beim **Erinnern** von Gedächtnisinhalten aus dem Langzeitgedächtnis ist ebenfalls in erster Linie der präfrontale Cortex beteiligt. Hinzu kommen aber auch limbische und paralimbische Strukturen. Dabei findet die emotionale Erinnerung des episodischen Gedächtnisses eher in der rechten Hirnhälfte statt, semantische Inhalte werden eher in der linken Hirnhälfte lokalisiert (Brand & Markowitsch, 2009). Bei den hier dargestellten neuronalen Zusammenhängen handelt es sich um exemplarische Zuordnungen von Hirnregionen und Gedächtnisleistungen, die aufgrund der Komplexität des derzeitigen Wissens keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben können.

#### 4. Auswirkungen der Östrogene auf kognitive Leistungen und affektive Symptome

Betrachtet man die Studienlage zum Thema „Östrogenwirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit und auf affektive Symptome“, so findet man insgesamt uneinheitliche Ergebnisse. Obgleich Östrogene als Neuroprotektiva allgemein anerkannt sind, scheinen deren kognitive und emotionale Auswirkungen noch nicht endgültig geklärt zu sein. Zahlreiche Studienautoren fanden negative Effekte für Östrogenmangel und protektive bei höheren Östrogenspiegeln. Andererseits gibt es auch eine Reihe von jüngeren Untersuchungen, die keinen signifikanten Unterschied oder sogar Nachteile durch eine Östrogensubstitution feststellten. Ein ähnlich heterogenes Bild zeigt sich im Zusammenhang mit dem Östrogenentzug bzw. bei der Blockierung der Östrogenrezeptoren im Zusammenhang mit der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms.

##### 4.1 Kognitive Auswirkungen der natürlichen hormonellen Veränderungen und der Hormontherapie

###### Länge der reproduktiven Phase

Einige Studien untersuchten den Einfluss der lebenslangen Östrogenexposition, basierend auf der Länge der Reproduktionszeit, und deren Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit und fanden keinen Zusammenhang (Henderson 2003, Low 2005). In einer weiteren Untersuchung von Geerlings et al. (2001) mit Patientinnen, die eine lange Reproduktionsphase aufwiesen, stieg das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, an. Allerdings traf dies nur Trägerinnen von mindestens einem *ApoE*  $\epsilon 4$  Allel. Es ist allgemein bekannt, dass dieses Allel, mit einem erhöhten Risiko an Alzheimer-Demenz zu erkranken, assoziiert ist (Müller, 1999).

###### Einfluss des Menstruationszyklus

Protopopescu et al. (2008) untersuchten mittels MRT die graue Hirnsubstanz während des Menstruationszyklus und fanden anatomische Veränderungen im Hinblick auf die graue Substanz im Hippokampus in Abhängigkeit vom monatlichen Zyklus. Dies spiegelte sich auch auf der **Leistungsebene/der funktionellen Ebene** wider. Das verbale Gedächtnis war postmenstruell signifikant besser als prämenstruell. Solis-Ortiz et al. (1994) und Krug et al.

(1999) stellten Veränderungen der Hirnaktivität mittels EEG fest, die insbesondere die prämenstruelle Zeit und die Follikelphase betrafen.

Einige Autoren untersuchten die kognitive und motorische Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus und stellten fest, dass im Zeitraum der Ovulation die verbalen Leistungen besonders gut waren (Harvey et al. 1987; Meuwissen et al., 1992; Graham 1985). Hinsichtlich des räumlichen Vorstellungsvermögens hingegen erzielten die Probandinnen während der Menstruation zwar bessere Leistungen als in der mittleren Lutealphase (McCormick et al., 2001, Hampson et al., 1988, 1990a, 1990b), aber schlechtere in der motorischen Koordination (Hampson et al., 1988, 1990a, 1990b). Diese Ergebnisse stützt auch eine Studie von Hausmann et al. (2000), die das räumliche Vorstellungsvermögen von jungen Frauen mittels mentaler Rotation während der Menstruation und in der mittleren Lutealphase untersuchten. Auch hier erzielten die Frauen zur Zeit der Menstruation bessere Ergebnisse als in der mittlutealen Phase, was die Autoren auf den niedrigen Östrogenspiegel bei gleichzeitig höherer Testosteronkonzentration zurückführten. Daraus kann man schlussfolgern, dass Frauen während ihrer Menstruation in jenen Leistungsbereichen zulegen, bei denen eher Männer als leistungstark gelten, und schwächer werden in den sonst von den Frauen besser beherrschten Domänen, wie z.B. den verbalen Fähigkeiten oder der motorischen Geschwindigkeit.

Auch unabhängig vom Menstruationszyklus zeigt der Geschlechtervergleich im Hinblick auf raumkognitive Leistungen im humanexperimentellen Bereich bei männlichen Probanden meist bessere Leistungen als bei weiblichen, dies bei insgesamt großer Streuung der Werte in den jeweiligen Gruppen. Am deutlichsten waren die Unterschiede bei der mentalen Rotation ausgeprägt. Auch bei Aufgaben, in denen Orientierungs- und Navigationsleistungen gefordert sind, zeigen sich Männer im Hinblick auf Schnelligkeit und Fehlerquote den Frauen überlegen, allerdings sind die Unterschiede hier weit weniger deutlich. Widersprüchliche Ergebnisse zum Thema Sexualhormone und Raumkognitionen sind im tierexperimentellen Bereich zu finden. So wurde zum Beispiel an ovariektomierten Ratten, die mit Östradiol behandelt waren, eine **Überlegenheit** bei der Bewältigung von Navigationsaufgaben im Vergleich zur Placebogruppe (Sandstrom & Williams, 2004) festgestellt. Auch die lokale Aromatisierung von Testosteron zur Östradiol im Hippokampus von Singvögeln verbesserte deren räumliches Gedächtnis (Oberlander, 2004). Andererseits wurde bei männlichen Ratten, die mit Aromatase-

hemmern behandelt wurden, um eine Synthetisierung von Östrogen zu vermeiden, wiederum ein positiver Einfluss auf das räumliche Lernen festgestellt (Moradpour, 2006).

### Einfluss der Menopause

Zahlreiche Studienautoren beschäftigten sich mit kognitiven Veränderungen während und nach der Menopause. In zwei Querschnittstudien, in denen die Leistungen von prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen Frauen verglichen wurden, zeigten die prämenopausalen Patientinnen in einigen Bereichen bessere Leistungen als die postmenopausalen (Kok et al., 2006; Fuh et al., 2006). Andererseits wurde in der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) kein Zusammenhang zwischen prämenopausalen (9% der Gesamtprobandenzahl), früh perimenopausalen (57%) und spät perimenopausalen (13,4%) sowie postmenopausalen Frauen (20,6%) im Hinblick auf kognitiven Leistungen gefunden (Luetters et al., 2007). Die Aussagekraft der Studie ist allerdings durch die extrem unterschiedliche Probandenzahl der einzelnen Gruppen eingeschränkt.

### Auswirkungen der Hormontherapie

Zahlreiche Beobachtungsstudien aber auch experimentelle Längsschnittuntersuchungen sind zum Thema HT und kognitiver Leistungsfähigkeit durchgeführt worden. Insgesamt zeigt sich ein heterogenes Bild der Studienergebnisse. Auffallend ist, dass die Ergebnisse der epidemiologischen Studien häufiger für einen Gewinn durch HT sprechen als die der experimentellen Untersuchungen.

Eine Reihe von Studienautoren stellten an gesunden postmenopausalen Frauen mit HT bessere Testleistungen bei Gedächtnis und Sprache, aber auch beim abstrakt-logischen Denken, fest (Resnick, 2006; Schiff, 2005; McEwen, 2005; Senanarong et. al., 2002; Grodstein et al., 2000; Yaffe et al., 2000a; Steffens et al., 1999). Damit übereinstimmend kamen einige kleinere, meist unkontrollierte Therapiestudien zu dem Ergebnis, dass in einzelnen Testbereichen Verbesserungen unter HT erzielt wurden (Fillit et al., 1986; Honjo et al., 1989; Ohkura et al., 1994). Andere Autoren wiederum kamen zu dem Ergebnis, dass nur die Frauen sich signifikant von nicht mit HT behandelten Patientinnen unterschieden, die zwar in der Vergangenheit eine HT erhalten hatten, nicht aber mehr zum Messzeitpunkt. In einer weiteren Untersuchung

von Rice et al. (2000) zeigte sich, dass Frauen, die allein Östrogene einnahmen, kognitiv profitierten, während Patientinnen, die Östrogen und Progestin einnahmen, sogar schlechtere Leistungen als nicht behandelte Frauen aufwiesen. Resnick et al. (2009) untersuchten kognitive Fähigkeiten an hysterektomierten Patientinnen unter Östrogen/Progesterontherapie. Sie stellten schwächere Leistungen hinsichtlich räumlicher Rotationsleistungen fest. In verschiedenen anderen Studien (z.B. Hausmann et al.) wurde ebenfalls festgestellt, dass höhere Östrogenspiegel diese Leistung eher behindern. Allerdings waren die Probandinnen durchschnittlich 74 Jahre alt und hatten schon ein jahrelanges Östrogenmangel hinter sich.

Östrogenmangel scheint bei Männern ähnliche Effekte zu verursachen. So untersuchten Cherrier et al. (2005) an gesunden älteren Männern in einer doppelblinden plazebokontrollierten Längsschnittstudie die Wirkung von Testosteron mit und ohne Anastrozol auf die kognitiven Fähigkeiten. Erhielten die Patienten ausschließlich Testosteron, so verbesserten sich ihre Raumkognitionen und ihre verbalen Fähigkeiten. Letzteres wurde der Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen zugeschrieben. Wurden jedoch beide Medikamente kombiniert, so zeigte sich keine Verbesserung der verbalen Fähigkeiten, was die Studienautoren der Aromatasehemmung durch Anastrozol und dem folgenden Östrogenmangel zuschrieben. Die Raumkognitionen verbesserten sich jedoch auch hier (Cherrier, 2005).

In einer von Hegenbarth (2008) durchgeführten Studie wurden Frauen, die im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung unter ovarieller Hyperstimulation standen, im Hinblick auf ihre raumkognitiven Funktionen untersucht. Es wurde festgestellt, dass Östradiol die Fähigkeiten zur Raumorientierung und die mentale Rotation beeinflusst. Progesteron modifizierte die psychomotorischen Leistungen. Es konnten jedoch keine linearen Zusammenhänge zwischen den Sexualhormonkonzentrationen und kognitiven Leistungen gefunden werden. Die Konstellation verschiedener Hormonspiegel schien die kognitiven Leistungen mehr zu beeinflussen als die absolute Höhe der einzelnen Sexualhormonkonzentrationen. Auch Nyborg (1988, 1990) geht davon aus, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen Östradiol und raumkognitiven Leistungen gibt, sondern dass hierfür **weder sehr geringe noch sehr hohe Östradiolspiegel förderlich** sind. An Frauen, die durch ein Turnersyndrom (Vorhandensein nur eines X-Chromosoms) unter einem unnatürlich niedrigen Östrogenspiegel litten, stellte er schwache raumkognitive Leistungen fest, die sich durch Östradiolgaben jedoch steigerten. In seinem

„General Trait Covarianz-Androgen/Estrogen Balance Modell“ nimmt er u.a. einen **umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen Östrogen und Leistung** an. Dem Modell folgend gäbe es einen optimalen Wert für gute raumkognitive Leistungen, der durch die in gesunden Ovarien produzierte Ostradiolmenge überschritten wird. Er kam zu dem Schluss, dass ein mittleres Niveau an Östradiol optimal für räumlich-visuelle Leistungen sei. Ein solcher umgekehrt u-förmiger Zusammenhang wurde auch zu Testosteron gefunden. So konnten Moffat et al. (1996) und Muller et al. (2005) zeigen, dass die besten räumlichen Leistungen nicht mit hohen, sondern mit optimalen Testosteronspiegeln erreicht werden.

### Östrogene und Demenz

Im Hinblick darauf, ob sich die Östrogenlevel von Patienten mit kognitiven Defiziten, wie z.B. Alzheimerpatienten, von Gesunden unterscheiden, sind die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen uneinheitlich. Einige Arbeiten weisen auf niedrige Östrogenlevel hin (Fillit et al., 1986; Manly et al., 2000), einige sogar auf höhere (Cunningham et al., 2001; Hogervorst et al., 1999), andere fanden keine signifikanten Unterschiede (Barrett-Conner, 1999; Yaffe et al., 1998; Rasmuson et al., 2002).

In einer prospektiven Kohortenstudie an 1357 Männern und 1889 Frauen zeigten Frauen ein doppelt so hohes Risiko für Alzheimer-Demenz wie die Männer. Durch Hormonersatztherapie wurde das Risiko in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie verringert. Nach 10-jähriger HT war das geschlechtsspezifisch erhöhte Risiko der Frauen gegenüber den Männern ausgeglichen. Dabei fiel auf, dass insbesondere eine frühere HT protektiv wirkte, die aktuelle Therapie nützte nur dann, wenn sie mehr als 10 Jahre bestand (Zandi et al., 2002). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass es ein „therapeutisches Fenster“ in zeitlicher Nähe zur Menopause gibt, welche die positive Wirkung der HT begünstigt. Im Tierversuch konnten Adams et al. (2001) nachweisen, dass der Einfluss von Östradiol auf die CA1 Pyramidenzellen von Ratten von deren jeweiligem Alter abhängig ist. Bei ovariectomierten Tieren war es offensichtlich vom Alter des Hippokampus abhängig, ob eine Östradiolgabe zu einer Verbesserung der Synapsendichte führte. Während bei jungen Tieren ein Anstieg der Synapsendichte um 30% im Vergleich zu einer jungen Placebogruppe gefunden wurde, zeigte sich bei älteren Tieren kein signifikanter Unterschied. Die Autoren schlossen daraus, dass es um eine altersabhängige Ab-

nahme der Synapsendichte handelt, die nur bei jungen Tieren durch Östradiolgaben umgekehrt werden kann. Unklar ist, inwieweit diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind. Zudem handelt es sich in der vorliegenden Untersuchung ohnehin ausschließlich um Frauen, deren Ovarialfunktion weitestgehend erloschen ist.

Auch die Längsschnittuntersuchungen von Tang et al. (1996) und von Kawas et al. (1997) fanden ein vermindertes Alzheimerisiko von 50% unter HT. Verschiedene Studienautoren prüften, ob das Risiko des Auftretens von Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson infolge einer Therapie mit Östrogenen in der Menopause vermindert werden kann, und kamen zu positiven Ergebnissen (Sherwin, 1994; Yaffe et al.; 1998; Costa et al., 1999; Saunders-Pullmann et al., 1999; u.a.). Bei bereits eingetretener leichter bis moderater Demenz konnten andere Autoren jedoch keine positiven Effekte einer Östrogentherapie messen (Henderson et al., 2002, Wang et al. 2000, Mulnard et al., 2000).

#### *HT und Kognition in Studien mit sehr großen Stichproben*

Die **Nurse Health Study** andererseits zeigt mit über 13.000 Probanden im Alter von 70-81 Jahren, dass die Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit bei nicht hormonbehandelten Patientinnen geringer ist. Die größten Defizite hatten jene Frauen, die viele Jahre nach der Menopause mit der Hormontherapie (Östrogen oder Östrogen und Progestin) begonnen hatten. Zwischen den beiden Hormongruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Kang, 2004). Allerdings erfolgte das Assessment der kognitiven Funktionen zu zwei Messzeitpunkten mittels Telefon. Dass dieses Medium geeignet ist, um kognitive Fähigkeiten zu messen, ist zu bezweifeln.

Die Ergebnisse der **Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)**, einer randomisierten placebokontrollierten Untersuchung zur Hormonersatztherapie an postmenopausalen Frauen, zeigen in der Behandlungsgruppe der über 65-jährigen Frauen ebenfalls eine Abnahme der kognitiven Funktionen (Espeland et al., 2004). Auch war das Risiko einer Demenzerkrankung bei Frauen mit Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Behandlung erhöht. Vor allem Patientinnen, die bereits zu Beginn der Studie kognitive Einschränkungen zeigten, hatten unter HT einen weiteren Risikoanstieg (Shumaker et al., 2003, 2004). Kritiker der Studie merken an,

dass die Signifikanzen erst durch die Zusammenfassung der beiden HT-Arme zu errechnen waren, dass Risikoparameter für Demenz in der Studie signifikant zulasten der HT-Gruppen verteilt waren (z.B. Diabetes mellitus) und es einen extrem hohen Probandenschwund von ca. 2800 auf rund 410 Probanden zu Studienende gab (Birkhäuser et al., 2005). Interessant ist, dass der Risikoanstieg für jene Gruppe, die allein Östrogene nahm oder die HT schon lange vor der Studie erhalten hatte, nicht vorhanden war. Dieses Ergebnis ist in verschiedene anderen Studien ähnlich berichtet worden.

In der **Women's Health Initiative randomized controlled trial (WHI-Studie)** wurde ebenfalls Nachteile einer Östrogen/Progesteronsubstitution festgestellt. Die Frauen waren zu Studienbeginn durchschnittlich 63 Jahre alt (Range 50-79) und litten zu diesem Zeitpunkt nicht an Demenz. Für Patientinnen unter HT erhöhte sich das Schlaganfallrisiko sowohl in der Östrogen- als auch in der Östrogen-Gestagen-Gruppe (Rossouw et al., 2002; Anderson et al., 2004). Auch das Risiko für die Entwicklung einer Demenz oder von liberaleren kognitiven Beeinträchtigungen unter Hormontherapie stieg im Vergleich zur Placebogruppe an. Dies galt sowohl für die Patientinnen der Gruppen Östrogen/Progesteron vs. Placebo (Shumaker 2003) als auch für die ausschließlich mit Östrogenen behandelten Frauen (Shumaker 2004).

### Metaanalysen

In einer Metaanalyse von 14 Studien an gesunden älteren Frauen stellten Hogervorst et al. (2001) fest, dass nur einige Studien die förderliche Wirkung der HT auf die Kognitionen zeigten, die signifikant waren. In der gepoolten Analyse betrug der Benefit 34%. LeBlanc et al. (2001) fanden in ihrer Metaanalyse von 12 Studien im Vergleich ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Hier zeigte sich eine Risikoreduktion für eine Alzheimer-Demenz in der gepoolten Analyse von 29%. Dies stimmt mit dem Ergebnis der Metaanalyse Yaffe et al. (1998) über 10 Studien überein, die ebenfalls eine 29%ige Risikoreduktion für die Alzheimer-Demenz feststellten. Eine weitere Metaanalyse von Lethabi (2008) stellt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Formen der HT vs. Placebo und Kognitionen fest. In einem jüngsten Review kommen Hogervorst et al. (2009) zum dem Ergebnis, dass weder für eine Östrogenbehandlung noch für eine Kombination aus Östrogen und Progestin ausreichend positive Ef-



fekte bei Alzheimerpatientinnen nachweisbar sind, die eine solche Behandlung indizieren würden.

### Östrogenspiegel und Psyche

Ein Zusammenhang zwischen Östrogenspiegel und psychischen Erkrankungen wird seit einiger Zeit insbesondere für Schizophrenie und Depressionen diskutiert. Auffallend ist eine geschlechtspezifische Verteilung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenie. So sind junge Männer mehr gefährdet als junge Frauen, über die gesamte Lebenszeit hinweg haben Männer und Frauen jedoch ein gleich hohes Erkrankungsrisiko. Bei weiblichen Patientinnen zeigt sich der größte Anstieg erst nach der Menopause. Zudem korreliert die Symptomschwere negativ mit dem Östrogenspiegel. In Lebensphasen mit erhöhtem Östrogenspiegel, wie z.B. in der Schwangerschaft, ist das Schizophrenierisiko geringer, folgerichtig in Phasen verringerter Östrogenproduktion, wie z. B. nach der Geburt eines Kindes oder während und nach der Menopause, wieder höher. Vor diesem Hintergrund entstand die Östrogenhypothese (Maurer 2002). So stellten einige Studienautoren einen signifikanten Symptomrückgang unter Östrogentherapie bei Schizophrenieerkrankten fest (Akhondzadeh, 2003; Kulkarni 1996, 2001, 2002). Allerdings scheint der protektive Östrogeneffekt bei starker Krankheitsdisposition eine geringere Rolle zu spielen (Könnecke, 1999). Zu einem anderen Ergebnis kamen demzufolge Bergemann et al. (2005). Sie untersuchten 46 an Schizophrenie erkrankte Frauen, die mit Östradiol oder einem Placebo zur Rezidivprophylaxe behandelt wurden. Es konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Allerdings wurden ausschließlich chronisch Kranke untersucht und man beschränkte sich nicht auf Patientinnen mit Östrogenmangel.

Auch für depressive Symptome wurde ein vermehrtes Auftreten zu Zeiten geringerer Östrogenkonzentration (prämenstruell, postpartal, peri- und postmenopausal) beobachtet. Vor dem Hintergrund jüngerer epidemiologischer Daten ist es jedoch wahrscheinlich, dass insbesondere die postmenopausalen Stimmungsveränderungen allgemein überschätzt werden. Die Mehrheit der postmenopausalen Frauen leidet demnach nicht unter depressiven Verstimmungen. Für die Zeit der Perimenopause wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Depression gemessen (Kaufert et al. 1992; Avis et al., 1994).

Bei depressiven Patienten wurde eine Störung der Neurotransmitterkonzentration von Noradrenalin und Serotonin beobachtet. Es ist wahrscheinlich, dass die Wirkung der Östrogene auf affektive Symptome über deren Einfluss auf die Neurotransmitteraktivität erfolgt (Andrade et al., 2005). Zudem wird eine direkte psychotrope Wirkung des Östrogens auf die Stimmung vermutet (Halbreich et al., 2001). Studien, die den Östrogenspiegel von depressiven und nicht depressiven Frauen untersuchten, kamen jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis. Zum Teil wurden bei Depressiven niedrigere Östrogenspiegel gefunden (Harlow et al., 2003), in anderen Untersuchungen wiederum nicht (Erdinçler et al., 2004). Ähnlich inkonsistent sind die Ergebnisse zur Wirkung von Östrogenen auf affektive Symptome, beispielsweise als Hormonersatztherapie nach der Menopause. Die Metaanalyse von 26 Studien durch Zweifel und O'Brian (1997) lässt den Schluss zu, dass eine Östrogensubstitution eine Abschwächung der depressiven Symptomatik zur Folge hat. Dabei war die alleinige Östrogengabe effektiver als eine Kombination mit einem Gestagen. Zudem war die Therapie in der Perimenopause am wirkungsvollsten, was ebenfalls die These eines therapeutischen Fensters für die Hormonersatztherapie stützt. Auch neuere Studien bestätigen die antidepressive Wirkung einer Östrogensubstitution bei depressiven Frauen in der Perimenopause (Schmidt et al., 2001; Soares et al., 2001; Cohen et al., 2003). Für depressive Patientinnen in der Postmenopause sind die Ergebnisse uneinheitlich. So konnten einige Studienautoren auch keinen Nutzen durch Östradiolgaben feststellen (Morrison et al., 2004; Cagnacci et al., 1999; Polo-Kantola, 1998). Es wird vermutet, dass nicht ausschließlich ein Mangel an Östrogenen, sondern auch ein Ungleichgewicht zwischen dem Östrogen- und Progesteronspiegel, ggf. auch ein Überwiegen des Östrogenanteils, Befindlichkeits- und Verhaltensänderungen auslösen kann (Arpels, 1996).

Nicht zu vergessen sind zahlreiche weitere Erklärungsansätze für die Entstehung von Depressionen, wie psychologische, genetische, neuroendokrine Hypothesen u.a. auf die hier im Einzelnen aber nicht eingegangen werden soll.

## **Fazit**

Insgesamt ist die Studienlage als inkonsistent einzuschätzen und lässt keine „handfesten“ Schlussfolgerungen zu. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studienergebnisse ist eingeschränkt. Zum einen kommt es bei den Beobachtungsstudien zu einer Art Selbstselektion der

Medikationsgruppe. Es ist bekannt, dass eher gebildete Frauen mit einem höheren sozioökonomischen Status und einem besserem Gesundheitsstatus HT in Anspruch nehmen (Matthews, 1996). Das könnte erklären, warum in den Beobachtungsstudien meist ein größerer Nutzen für die Substitutionsgruppen gemessen wurde. Zudem unterscheiden sich die einzelnen Untersuchungen darin, wann die HT begonnen wurde, wie lange sie bereits dauert, welche Medikamente (Östrogene allein oder in Kombination mit einem Gestagen, meist Progestin), in welchen Dosen und in welcher Applikationsform (oral oder Pflaster) verordnet wurden. Des Weiteren sind die Studien nur eingeschränkt vergleichbar, weil der Zeitpunkt der Testung, die Auswahl der Erhebungsinstrumente und das Untersuchungssetting sich stark unterscheiden. Insbesondere bei jenen Studien, welche die Auswirkungen der Östrogen-therapie auf bereits eingetretene Demenz prüften, stellt sich die Frage nach einer lückenlosen Compliance der betroffenen Patientinnen. Nur wenige Studienautoren berücksichtigten den Body Mass Index der Patientinnen als Einflussfaktor des Östrogenspiegels in der Postmenopause. Als Gründe für die uneinheitliche Studienlage wird unter anderem diskutiert, dass die Östradiolspiegel zum einem erheblich differierten und zum anderen bei älteren Patientinnen schwierig zu messen seien. Dazu kommt, dass in einigen Studien die Proben nicht immer nüchtern und in den Morgenstunden gezogen wurden. Auch ist das im Blut gemessene Östradiol nicht zwingend auch zerebral verwertbar, da ca. 37% des Östradiols an das sexualhormonbindende Globulin gebunden sind und die Blut-Hirnschranke nicht passieren können (Barrett-Conner, 2009).

Vor diesem Hintergrund konzipierten Yaffe et al. (2002) eine Studie, in der sie den Zusammenhang von kognitiven Funktionen und dem tatsächlich für das ZNS verfügbare Östrogen im Hinblick auf nicht proteingebundenes oder geringe gebundenes Östrogen gemessen haben. Im Ergebnis dieser Längsschnittuntersuchung wurden geringere kognitive Defizite bei jenen Frauen gemessen, die hohe Östrogenkonzentrationen aufwiesen, welche für das ZNS auch verfügbar waren. Allerdings gibt es auch hier Ergebnisse anderer Autoren, die keinen oder einen negativen Zusammenhang zwischen nicht bzw. gering gebundenem Östradiol und kognitiven Funktionen gemessen haben (Barrett-Conner, 1999; den Heijer, 2003). Es spricht auch vieles dafür, dass die widersprüchlichen Befunde der einzelnen Studien mit dem Zeitpunkt des Beginns der Hormonsubstitution zusammenhängen. Es gibt Hinweise darauf, dass die positiven Effekte der Hormonersatztherapie sich vor allem dann günstig auswirken, wenn die Therapie perimenopausal oder unmittelbar nach der Menopause beginnt. In späteren Jahren kann

vermutlich sogar Schaden entstehen, weil die Hirnalterung bei Einsatz der Hormonsubstitution schon weiter fortgeschritten ist (Sherwin, 2007). Letztlich fällt insbesondere bei Studien mit sehr großen Stichproben auf, dass nicht selten ungeeignete Datenerhebungsmethoden wie Briefe, Email oder Telefon benutzt wurden. Eine Standardisierung der Testsituation und ein Ausschluss von Störfaktoren sind hier kaum zu gewährleisten.

## **4.2 Kognitive Auswirkungen der systemischen Therapie des Mammakarzinoms**

Auffallend ist, dass zahlreiche Patientinnen mit Mammakarzinom über Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme berichten. Vor diesem Hintergrund wurden seit den 1980er Jahren die potentiellen Einflussfaktoren der geistigen Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit der systemischen Krebstherapie untersucht. Zunächst lag der Forschungsschwerpunkt auf den kognitiven Effekten, die durch die Chemotherapie verursacht werden; seit einigen Jahren ist ein zunehmendes Interesse auch an den Auswirkungen durch die endokrine Therapie zu verzeichnen.

### **4.2.1 Kognitive Veränderungen infolge von Chemotherapie**

Eine Reihe von testpsychologischen Untersuchungen zum Thema Kognition und Chemotherapie stellt mehrheitlich einen Zusammenhang zu eingeschränkten Leistungen fest (Wefel et al., 2004; Tannock et al., 2004; Shilling et al., 2005; Morse et al., 2003; Paraska et al., 2003; Brezden et al., 2000, 2001; Wienecke et al., 1995; van Dam et al., 1998; Schagen et al., 1999; Wefel et al., 2004; Ahles et al.; 2002).

#### *Ergebnisse medizinischer Diagnostik*

Mittels bildgebender Verfahren wurden morphologische und metabolische Veränderungen im Gehirn von Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen. Dies zeigte sich zum einen durch eine Abnahme der grauen Hirnsubstanz (Saykin 2003), zum anderen durch eine Reduktion der metabolischen Aktivität im Gyrus praecentralis und im Broca'schen Sprachzentrum (Silvermann, 2003). Schagen (2001) et al. beobachteten bei Mammakarzinompatientinnen Asymmetrien des Al-

pha-Rhythmus  $\leq 0,5\text{Hz}$  ca. 2 Jahre nach der Chemotherapie, wobei insbesondere Patientinnen nach Hochdosischemotherapie betroffen waren. Auch Silvermann et al. (2007) konnten bei Brustkrebspatientinnen 5-10 Jahre, nachdem sie eine Chemotherapie erhalten hatten, während der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben eine signifikante Abnahme des zerebralen Blutflusses in einigen Regionen des frontalen Cortex und des Cerebellum im PET nachweisen. Patientinnen, die zusätzlich Tamoxifen erhalten hatten, zeigten eine Abnahme des Metabolismus der Basalganglien im Vergleich zu ausschließlich mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und zur unbehandelten Kontrollgruppe auf (Silvermann, 2007). Weitere Nebenwirkungen der Chemotherapie, wie z.B. Anämie (Ludwig 2001), sind ebenfalls mit gehäuften Konzentrations- und Gedächtnisproblemen sowie einer verminderten Steuerfunktion für das Planen und Handeln assoziiert (Jacobson, 2002).

### Ergebnisse testpsychologischer Untersuchungen

Obgleich in der Mehrheit der testpsychologischen Untersuchungen zum Thema „Kognition und Chemotherapie“ zur Behandlung des Mammakarzinoms Leistungsminderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurden (Hedayati, 2006; Wefel et al., 2004; Wienecke et al., 1995; van Dam et al., 1998; Schagen et al., 1999; Brezden et al., 2000), scheint der genaue Zusammenhang zwischen Chemotherapie und kognitiver Leistungsfähigkeit nicht endgültig geklärt zu sein. Die hierzu gemessenen Leistungseinbußen variieren zwischen den einzelnen Untersuchungen stark, hinsichtlich der Inzidenz beispielsweise von 16% (Tchen et al., 2002) bis zu 75% (Wienecke et al., 1995). Aber auch das Profil der neuropsychologischen Defizite unterschied sich in den einzelnen Untersuchungen. Keine eindeutigen Ergebnisse liegen auch zum Thema kognitiver Auswirkungen von Hochdosischemotherapie, verglichen mit einer Standarddosis, vor. Während van Dam et al. (1998) einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Hochdosischemotherapie und stärkeren Beeinträchtigungen fanden, konnte dies in einer ähnlichen Studie von Scherwath et al. (2006) nicht nachgewiesen werden. Uneinigkeit besteht auch hinsichtlich der Frage einer kognitiven Langzeitbeeinträchtigung. Während Schagen et al. (2002) von einem weitestgehenden Rückgang der Leistungsminderungen berichten, beschreiben andere Autoren Beeinträchtigungen noch 10 Jahre nach der Chemotherapie (Ahles et al., 2002; Berglund, 1991). Zunehmend wurden auch andere Einflussfaktoren wie die Veränderung des hormonellen Milieus infolge einer therapiebedingten Menopause, die

krankheitsbedingt nicht weitergeführte Hormontherapie oder eine endokrine Therapie als Ursache für kognitive Leistungsminderungen diskutiert. Es verdichten sich Hinweise, dass emotionaler Distress an der Verursachung kognitiver Leistungseinbußen mit beteiligt ist (Wefel et al., 2004; Troy et al., 2000; Hermelink et al., 2007; Shilling et al., 2007). Auch durch behandlungsbedingte Begleiterscheinungen wie Fatigue, Abnahme der Lebensqualität sowie durch die weitere Medikation (z.B. Steroide, Analgetika u.a.) sind Leistungseinbußen auf kognitiver Ebene denkbar (Shilling 2006).

### Metaanalysen

Einige Autoren erarbeiteten Metaanalysen zu den Studien, welche die kognitiven Auswirkungen der Chemotherapie untersuchten. Stewart et al. (2006) analysierten 7 Studien und ermittelten zwar geringfügige, aber signifikante Beeinträchtigungen der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit; jedoch seien die Ergebnisse nicht klinisch relevant. Auch Mores et al. (2003) stellten in einer Übersichtsarbeit fest, dass die Beeinträchtigungen zwar statistisch signifikant, die Effektstärken jedoch gering und für das tägliche Leben möglicherweise unerheblich seien. Daher empfehlen sie auch, die Effektstärken zu publizieren. Falletti et al. (2005) analysierten fünf Querschnittuntersuchungen und einen Längsschnitt. Im Ergebnis wurde deutlich, dass Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie infolge eines Mammakarzinoms erhielten, auch kognitiv beeinträchtigt waren. Es zeigte sich, dass die Defizite umso größer waren, je kürzer der Zeitraum seit der letzten Chemotherapie war. Das Ausmaß der gemessenen Beeinträchtigung schien jedoch im Zusammenhang mit dem Studiendesign der einzelnen Untersuchungen zu stehen. Jansen et al. (2005) analysierten 16 Studien, die sich mit den kognitiven Auswirkungen der Chemotherapie beschäftigten. Sie schlussfolgerten, dass in allen Studien signifikante Beeinträchtigungen hinsichtlich des visuellen Gedächtnisses unabhängig von der gewählten Kontrollgruppe auftraten. Wurden die neuropsychologischen Testdaten jedoch mit Testnormwerten verglichen, so zeigten sich auch signifikante Unterschiede auf den Gebieten der Steuerfunktion für das Planen und Handeln, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie des verbalen und visuellen Gedächtnisses.

Auffallend ist, dass in jüngeren prospektiven Untersuchungen keine oder nur eine gering verminderte Leistungsfähigkeit festgestellt wurde. Die Studie von Jenkins et al. (2006), in der

kognitive Beeinträchtigungen vor allem bei Mammakarzinompatientinnen im Rahmen einer prospektiven 3-Jahresstudie geprüft wurden, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Brustkrebspatientinnen mit Chemotherapie vs. Brustkrebspatientinnen mit endokriner Therapie vs. gesunder Kontrollgruppe). Patientinnen, bei denen eine durch die Chemotherapie bedingte Menopause eingetreten war, wiesen zwar stärkere, aber nicht signifikante Beeinträchtigungen auf. Abgesehen von einigen Patientinnen, die Einschränkungen hinsichtlich Konzentration und Gedächtnis zeigten, war die Mehrheit entweder unbeeinträchtigt oder verbesserte sogar mit der Zeit ihre Leistungen. Eine weitere prospektive Studie von Hermelink et al. (2007) an Mammakarzinompatientinnen ermittelte zwar bereits im Vorfeld einer neoadjuvanten Chemotherapie Gruppenmittelwerte unterhalb der Normen. Nach der Chemotherapie zeigte aber nur ein Teil der Patientinnen (27%) schlechtere Ergebnisse, die Mehrheit zeigte indes keine Veränderung (45%) und eine kleine Gruppe verbesserte ihre Leistungen sogar (28%).

Die Ursachen für die insgesamt recht unterschiedlichen Ergebnisse liegen vermutlich im Studiendesign der einzelnen Untersuchungen. Die meisten Studien waren als Querschnittuntersuchungen angelegt, so dass die kognitiven Leistungen nur selten im Vorfeld der systemischen Behandlung erhoben wurden. So können Patientinnen, die trotz Chemotherapie durchschnittliche kognitive Werte aufweisen, dennoch beeinträchtigt sein, da ein überdurchschnittliches Niveau im Vorfeld der Krebserkrankung möglich ist. Jedoch kann auch bei Längsschnittuntersuchungen nicht ausgeschlossen werden, dass bereits zum ersten Messzeitpunkt durch den Diagnoseschock oder die Operation Leistungsminderungen vorliegen, die sich dann im Zeitverlauf bis zur zweiten Erhebung bessern. Da die Teilnahme an Kognitionstests freiwillig ist, kommt es zu einer Selbstselektion der Stichproben, d.h. eher intelligente und leistungsbereite Patientinnen lassen sich auf eine testpsychologische Untersuchung ein. Bei den meisten Untersuchungen handelte es sich um kleine Stichproben. Zudem gab es Unterschiede in der Auswahl der zu testenden Bereiche kognitiver Fähigkeiten, bezüglich der eingesetzten Zytostatika, d.h. jener Medikamente, die zur Chemotherapie verwendet werden, und der Messzeitpunkte. Teilweise wurde emotionaler Distress als Einflussfaktor vernachlässigt. Die gewählten Kontrollgruppen unterschieden sich zudem erheblich. Die über die Chemotherapie hinausgehende Medikation war bisweilen unzureichend dokumentiert. Die Veränderung der hormonellen Bedingungen durch eine chemotherapieinduzierte Menopause oder eine adjuvante endokrine

Therapie wurde teilweise nicht berücksichtigt. Letztlich zeigten verschiedene Methoden der Datenanalyse desselben Datensatzes unterschiedliche Ergebnisse (Shilling, 2006). Allgemein vernachlässigt wurde auch die Tatsache, dass Chemotherapiepatienten sich weitestgehend aus dem gesellschaftlichen und beruflichen Leben zurückziehen und somit weniger geistige Anregung haben als beruflich aktive Gesunde. Geistige Leistungsfähigkeit kann jedoch auch infolge von mangelndem Training eingeschränkt sein. Die Ergebnisse aus der Demenzforschung zeigen, dass Patienten, die sich auch im höheren Lebensalter geistig fordern, ein geringeres Risiko haben, an Demenz zu erkranken (Wilson et al., 2002). Auch körperliche Aktivitäten tragen zum Erhalt der geistigen Leistungsfähigkeit bei (Yaffe et al., 2001). Weitestgehende Einigkeit besteht darüber, dass Patientinnen nach Hochdosis-Chemotherapie oder zahlreichen Therapiezyklen häufiger Leistungsminderungen (Wienecke et al., 1995; van Dam et al., 1998; Brezden et al., 2000) zeigen, mit Ausnahme der Studie von Scherwath (2006). Auch korrelierten selbst berichtete kognitive Einschränkungen in den meisten Untersuchungen nicht mit den objektiven Testdaten, sondern mit Angst und Depression.

Eingeschränkte Vergleichbarkeit der einzelnen Studienergebnisse aufgrund:

- des Studiendesigns: Querschnittuntersuchungen vs. Längsschnittstudien,
- der meist kleinen Stichproben ,
- von Unterschieden:
  - hinsichtlich der eingesetzten Zytostatika,
  - in der Dauer der Behandlung
  - in der Berücksichtigung endokriner Aspekte
  - in der Auswahl der getesteten kognitiven Funktionen
  - hinsichtlich der Messzeitpunkte
  - in Bezug auf die verwendeten Kontrollgruppen
  - in der Berücksichtigung weiterer Medikation
  - in der Anwendung statistischer Verfahren
  - in der Begleitdiagnostik.



Im Einklang mit der Mehrheit der Autoren sind daher prospektive Untersuchungen unter Einbeziehung einer Basiserhebung vor Einsetzen der systemischen Behandlung, an größeren Stichproben und einer besseren Kontrolle weiterer Einflussfaktoren notwendig.

Es gibt Hinweise darauf, dass verschiedene Medikamente der systemischen Therapie des Mammakarzinoms jeweils Effekte auf die geistige Leistungsfähigkeit haben. Bender et al. (2006) ermittelten im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung ein beeinträchtigtes verbales Gedächtnis bei Patientinnen, die Chemotherapie erhielten. Patientinnen, die zusätzlich mit Tamoxifen behandelt wurden, zeigten eine Abnahme der Leistungen sowohl des visuellen als auch des verbalen Gedächtnisses. Silverman et al. (2007) stellten eine signifikante Abnahme des Metabolismus an den Basalganglien bei Patientinnen, die außer der Chemotherapie auch mit Tamoxifen behandelt worden waren, fest. Durch die Umstellung der Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau vom selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator Tamoxifen hin zu den Aromatasehemmern der dritten Generation stellt sich die Frage, inwieweit durch die Aromatasehemmertherapie und der damit einhergehenden nahezu vollständigen Östrogendeprivation Auswirkungen im Gehirn nachweisbar sind. Dies ist nahe liegend, da auch im Gehirn Östrogenrezeptoren nachgewiesen wurden.

Im Folgenden fasst eine Übersicht die wichtigsten Studien zum Thema Chemotherapie und kognitive Funktionen zusammen. In zahlreichen Untersuchungen war eine zusätzliche endokrine Therapie kein Ausschlusskriterium.

## Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse testpsychologischer Untersuchungen zu kognitiven Effekten der Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die mit Chemotherapie behandelten Patientinnen sind, wenn nicht anders vermerkt, ausschließlich Mammakarzinompatientinnen.

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Wienecke &amp; Dienst 1995</b>	Gesamt: n=28  CMF+CAF: n= 7 CAF: n= 4 CMF: n= 17  Kontrolle: Testnormwerte	Dauer der CTx: 3-18 Monate Testzeitpunkt: ø 6 Monate nach CTx	unter Tam. n=11	Intelligenz visuomotorische Fähigkeiten IVG Raumwahrnehmung Aufmerksamkeit Gedächtnis Abstrakte Begriffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mind. eine Veränderung bei einem oder mehr Messwerten bei 21 (75%) Patientinnen</li> <li>- Dauer der CTx war signifikant mit den veränderten Kognitionen verbunden</li> <li>- kein Zusammenhang zwischen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Art der CTx und kognitive Veränderungen</li> <li>o der Zeit seit der letzten Behandlung</li> <li>o zu Depression</li> </ul> </li> </ul>
<b>Van Dam 1998</b>	Gesamt: n = 70 Stadium II und III CTC (Hochdosis) n=34  FEC (Standarddosis) n=36  Mammakarzinompatientinnen ohne systemische Therapie n=34	Testzeitpunkt: 2 Jahre nach der Therapie	CTC unter Tam. n=29 nach Tam. n= 5  FEC unter Tam. n=28 nach Tam. n= 8	Intelligenz visuomotorische Fähigkeiten Gedächtnis Aufmerksamkeit IVG Verbale Fähigkeiten (Wortflüssigkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der als kognitiv beeinträchtigt klassifizierten Patienten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o CTC-Gruppe (Hochdosis) 32%,</li> <li>o FEC-Gruppe (Standarddosis) 17%</li> <li>o Kontrollgruppe 9%</li> </ul> </li> <li>- das Risiko einer Abnahme der kognitiven Leistungen war 8fach höher im Vergleich zur Kontrollgruppe und 3,5fach höher als in der Standarddosisgruppe (FEC)</li> <li>- signifikante beeinträchtigte kognitive Domänen: Aufmerksamkeit, IVG, visuelles Gedächtnis, visuomotorische Funktionen</li> </ul>

**Abkürzungen:** AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid, AI: Aromataseinhibitor, CAF: Cyclophosphamid, Epirubicin oder Adriamycin, 5-Fluorouracil  
 CEF: Cyclophosphamid+Epirubicin +Fluorouracil (5-FU), CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat+Fluorouracil (5-FU), CTC: Cyclophosphamid, Thiotepa, Carboplatin, CTM: Cyclophosphamid, Thiotepa, Mitoxantron, CTx: Chemotherapie, DC: Doxorubicin and Cyclophosphamid, EC: Epirubicin Cyclophosphamid  
 EP: Epirubicin, Paclitaxel, FAC: 5-fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid, HT: Hormontherapie, IVG: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Tam: Tamoxifen

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Schagen 1999</b>	n=39 CMF  Kontrolle: n=34 Mammakarzinompatientinnen nur mit lokaler Therapie	Testzeitpunkt: nach CTx ca. 2 Jahren  nach lokaler Therapie ca. 2,4 Jahre	Tam. n=20	verbale Fähigkeiten (Wortflüssigkeit) Intelligenz visuomotorische Fähigkeiten Gedächtnis Raumwahrnehmung Aufmerksamkeit IVG krankheitsbezogene Lebensqualität Depression Angst	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapiepatienten berichteten signifikant häufiger Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, die selbst berichteten Defizite korrelierten nicht mit den Testwerten</li> <li>- Tamoxifen hatte keinen Einfluss auf die selbst berichteten kognitiven Einschränkungen</li> <li>- 28% der CMF Gruppe zeigten Beeinträchtigungen aber nur 12% der Kontrollgruppe ein 6,4fach erhöhtes Risiko der Chemotherapiepatienten gegenüber der Kontrollgruppe</li> <li>- keine signifikanten Differenzen zwischen Kontrollgruppe und Testnormwerten</li> <li>- beeinträchtigte Bereiche waren: Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität, IVG, visuell-räumliches Gedächtnis, motorische und verbale Funktionen</li> <li>- kognitive Leistungen waren nicht durch Angst, Depression oder Fatigue beeinflusst</li> </ul>
<b>Ahles 2002</b>	<b>verschiedene CTx-Formen, alle Standarddosis:</b>  Mammakarzinompatientinnen n=35  Lymphompatienten n=36  <b>nur lokale Therapie:</b> Mammakarzinompatientinnen n=35  Lymphompatienten n=22	ca. 9 Jahre nach der CTx (beide Gruppen)  ca. 10 Jahre nach der lokalen Therapie  ca. 14 Jahre nach der lokalen Therapie	ohne Tam. n=22 nach Tam. n=13  ohne Tam. n=30 nach Tam. n=5	verbale Fähigkeiten visuomotorische Fähigkeiten Gedächtnis Raumwahrnehmung (Konstruktion) Aufmerksamkeit IVG Depression Angst Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapiepatienten hatten signifikant schwächere Leistungen in den neuropsychologischen Tests im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich mit lokaler Therapie behandelt wurden, vor allem auf den Gebieten des verbalen Gedächtnisses und der psychomotorischen Funktionen</li> <li>- Länge der Zeit nach der Chemotherapie zeigte keinen Einfluss</li> <li>- Anzahl der Therapiezyklen korrelierte negativ mit Testleistungen</li> </ul>

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Schagen 2002</b>  <b>Follow-up Studie</b>  <b>siehe Schagen 1999</b>	n=23 FEC  n=22 CTC  n=31 CMF  n=27 nur lokale Therapie	T2: ø 3.4 Jahre nach CTx  T2: ø 3.3 Jahre nach CTx  T2: ø 3.7 Jahre nach CTx  T2: ø 4.6 Jahre	unter Tam. n=4 nach Tam. n=19  unter Tam. n=7 nach Tam. n=15  unter Tam. n=11 nach Tam. n=9  ohne Tam. n=27	Verbale Fähigkeiten (Wortflüssigkeit) Intelligenz visuomotorische Fähigkeiten Gedächtnis Raumwahrnehmung Aufmerksamkeit IVG krankheitsbezogene Lebensqualität Depression, Angst	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verbesserungen der Leistungen in allen Chemotherapiegruppen im Vergleich zu T1 (Schagen 1999)</li> <li>- leichter Rückgang der Leistungen in der Kontrollgruppe</li> <li>- jedoch keine signifikanten Differenzen im Vergleich der 4 Gruppen zu T2</li> </ul>
<b>Tchen 2003</b>	n=110 CTx: CEF n=64 CMF n=11 AC n=17 Andere n=8  n=100 Kontrollgruppe gesunde Bekannte der Patientinnen	Während der CTx	unter Tam. n=5	Gedächtnis, Sprache Aufmerksamkeit, Konzentration Raumwahrnehmung Steuerfunktion für das Planen und Handeln visuomotorische Fähigkeiten, Fatigue, endokrine Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- signifikant höhere Inzidenz für moderate und schwere kognitive Beeinträchtigungen, Gesamtscore (16% v 4%) im Vergleich zu Gesunden</li> <li>- signifikant häufiger Leitungsminderung hinsichtlich verbaler Fähigkeiten</li> <li>- Fatigue und Menopausensymptome korrelierten mit Lebensqualität, zeigten aber keinen Zusammenhang zum Auftreten von kognitiven Dysfunktionen</li> </ul>

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Wefel 2004</b>	n=25 CTx mit FAC  Drop out zu T2 n=7	T1 vor der Behandlung  T2 3 Wochen nach der CTx  T3 1 Jahr nach der Ctx	Keine Angaben	Aufmerksamkeit, IVG Lernen Gedächtnis Steuerfunktion für das Planen und Handeln Raumwahrnehmung motorische Fähigkeiten Angst, Depression Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1: 33% der Patientinnen zeigten kognitive Leistungsminde- rungen</li> <li>- T2: 61% der Patientinnen zeigten eine Abnahme der kogniti- ven Leistungsfähigkeit (am häufigsten beeinträchtigt: Auf- merksamkeit, Lernen und IVG)</li> <li>- T3: ca. 50% der Patientinnen, die zu T2 beeinträchtigt waren, verbesserten ihre Leistungen, die andere blieben unverändert</li> <li>- keine Korrelation mit Lebensqualität, klinischer oder demo- grafischer Charakteristika</li> </ul>
<b>Fan 2005</b>	T1: n = 104 Pat.CTx CEF (63%) DC (19%). n = 102 gesunde Kontrollpersonen  T2: n = 91 Pat. n = 81 Kontrollgr.  T3: n = 83 Patienten n = 81 Kontrollgr.	T1 = nach mind. 3 Zyklen Chemothe- rapie  T2 = 1 Jahr (±2 Monate) nach T1  T3 = 2 Jahre (±2 Monate) nach T1	T1 Tam. n=5 AI n=0  T2 Tam. n=49 AI n= 9  T3 Tam. n=44 AI n=10	Gedächtnis Sprache Aufmerksamkeit visuelle Bewegung räumliche Fähigkei- ten Selbstregulation Fragebogen zur Le- bensqualität Fatigue-Selbstreport Selbstreport zu me- nopausalen Sym- ptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatigue und menopausale Symptome verbesserten sich (bei Kontrollgruppe stabil)</li> <li>- bei beiden Skalen jedoch signifikante schwächere Leistungen der Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen 3 Zeitpunkten</li> <li>- Inzidenz von moderat bis schwerer kognitiver Leistungsmin- derungen verringerte sich im Verlauf der 2 Jahre bei beiden Gruppen: Patientinnen von 16% auf 4%, Kontrollgruppe von 5% auf 0%</li> <li>- antihormonelle Therapie hatte keinen Einfluss</li> </ul>

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Jenkins 2006</b>	<p>n = 85 mit CTx FEC n= 60 CMF n= 3 FEC+ Docetaxel n=3 AC n=4 EC n=9 EC+ Paclitaxel n=5 Drop out: n=1 zu T1-T2 und n=7 zu T3</p> <p>n=43 ohne CTx</p> <p>n=49 gesunde Kontrollpersonen</p>	<p><u>3 Messzeitpunkte</u> T1: baseline ca. 40 Tage nach der OP</p> <p>T2: nach der CTx oder nach 6 Monaten in den anderen Gruppen</p> <p>T3: 12 Monate nach der Chemotherapie oder nach 18 Monaten in den anderen Gruppen</p>	<p>mit Ctx T2 n=17 Tam n= 3 AI T3 n=45 Tam n=14 AI</p> <p>Ohne CTx seit T1 n=36 Tam. n= 4 AI</p>	<p>Gedächtnis (verbal, visuell, Arbeitsgedächtnis) Steuerfunktion für das Planen und Handeln IVG Intelligenz Selbstauskunft: Gesundheitsfragebogen zum Screening nicht psychotischer psychiatrischer Erkrankungen Assessment der Nebenwirkungen der Krebstherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leistungen wurden am zuverlässigsten durch Alter, Intelligenz und Bildung bestimmt</li> <li>- Lebensqualität und Distress wirkten sich nicht auf die Leistungen aus</li> <li>- Leistungsminderungen (Konzentration und Gedächtnis) traten eher in den Patientengruppen auf, waren jedoch nicht signifikant</li> <li>- die Mehrheit der Patienten war unbeeinträchtigt oder verbesserte ihre Leistungen mit der Zeit</li> <li>- Patientinnen mit chemotherapieinduzierter Menopause zeigten in einigen Messwerten einen Minderung kognitiver Leistungen, jedoch nicht signifikant p=0.086</li> </ul>
<b>Scherwath 2006</b>	<p>Hochdosis n=24 EC+CTM</p> <p>Standarddosis n=23 EC+ CMF</p> <p>Kontrolle n=29 Brustkrebspatientinnen (nur lokale Therapie)</p>	<p>durchschnittlich 5 Jahre nach Beendigung der Chemotherapie</p>	<p>CTM Gruppe 50% Tam</p> <p>CMF Gruppe 43% Tam.</p> <p>Kontrolle 21% Tam.</p>	<p>Intelligenz Aufmerksamkeit IVG verbales, visuelles und räumliches Gedächtnis verbales Lernen visuomotorische Fähigkeiten logisches Denken</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Generelle kognitive Beeinträchtigung wurde bei 3% der Kontrollgruppe, 8% der Hochdosisgruppe und 13% der Standarddosispatientinnen beobachtet</li> <li>- Differenzen sind nicht signifikant</li> <li>- verglichen mit Testnormwerten schnitten hinsichtlich der Aufmerksamkeit alle Patientinnengruppen unterdurchschnittlich ab</li> </ul>

Autoren	Stichprobe/ Kontrolle	Testzeitpunkt	Endokrine Therapie	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Hermelink 2007</b>	T1 n=109 T2 n=101 vollständige Datensätze zu T2 n=73  Im Rahmen der Studie PREPARE (Preoperative, Epirubicin, Paclitaxel Aranesp) <b>2 Arme:</b> <i>Arm A:</i> EC+ Paclitaxel <i>Arm B:</i> EP+CMF	T1 vor Therapiebeginn 1-3 Wochen nach der Erstdiagnose  T2 vor dem letzten Zyklus präoperativer CTx	Keine Angabe	Gedächtnis selektive Aufmerksamkeit Steuerfunktion für das Planen und Handeln Wortflüssigkeit Intelligenz Depression Angst subjektive Aufmerksamkeitsdefizite Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1 Gruppendurchschnittswerte für 5 von 12 kognitiven Tests lagen unter dem Durchschnitt der Testnormwerte und für einen Test über dem Durchschnitt</li> <li>- T2 signifikante generelle Verbesserung der Testergebnisse</li> <li>- nach Korrektur der Übungeffekte:</li> <li>- Kognitive Leistungsminderung herrschte bei 27% der Patientinnen vor, Verbesserungen bei 28%, Mehrheit der kognitiven Leistungen blieb stabil</li> <li>- kein signifikanter Zusammenhang zu selbst berichteten Leistungsminderungen, Angst, Depression und Menopause</li> </ul>
<b>Collins 2009a</b>	n=53 CTx  FEC n=26 AC n=13 CEF n= 5 Andere n= 9  n=40 Kontrollgruppe unter endokriner Therapie	T1 vor der CTx  T2 ein Monat nach Beendigung der CTx  T3 ca. ein Jahr nach T2  Kontrollgruppe wurde in vergleichbaren Intervallen getestet	CTx-Gruppe: <i>Tam.</i> T2 n= 6 T3 n=18 <i>AI</i> T2 n= 3 T3 n=16 <i>Switch</i> T3 n= 4 <i>keine</i> T2 n=44 T3 n=15 Kontrollgr. <i>Tam</i> T2 n=25 T3 n=24 <i>AI</i> T2 n=11 T3 n=11 <i>Switch</i> T2 n= 4 T3 n= 5	IVG Lernen Gedächtnis Steuerfunktion für das Planen und Handeln Raumwahrnehmung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1: keine Gruppenunterschiede bei der Erstdiagnostik</li> <li>- T1-T2: signifikant höhere Rate an kognitiven Minderungen bei CTx-Patientinnen (34%) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit endokriner Therapie (13%)</li> <li>- T1-T3: Abnahme der kognitiven Leistungen 22% in der CTx Gruppe und 31% in der Kontrollgruppe unter endokriner Therapie, nicht signifikant</li> <li>- Ausnahme: Patientinnen, die Ctx <u>und</u> endokrine Therapie erhielten, zeigten signifikant schwächere Leistungen als Ctx-Patientinnen <u>ohne</u> endokrine Therapie im Hinblick auf IVG und Verbalgedächtnis</li> <li>- die einzelnen endokrinen Therapieformen AI, Tam und Switch wurden nicht getrennt von einander betrachtet</li> </ul>

#### 4.2.2 Kognitive Veränderungen infolge von endokriner Therapie

Die **endokrine Therapie** des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms **erfolgt** im Wesentlichen **auf zwei Wegen**: **durch Östrogenentzug** (z.B. durch Aromatasehemmer) oder **durch die Blockierung des Östrogenrezeptors** (z.B. durch Tamoxifen). Ausführliche Informationen dazu siehe Kapitel 1.

Die positiven Effekte der Östrogene im ZNS sind in Kapitel 2 ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse der Untersuchungen zu natürlichen hormonellen Veränderungen und Kognitionen sowie die Ergebnisse der Auswirkungen der HT Ersatztherapie auf die Affekte und Kognitionen legen trotz einer nicht ganz einheitlichen Studienlage nahe, dass der plötzliche Östrogenentzug bzw. die Blockierung des Östrogenrezeptors ebenfalls Auswirkungen auf das ZNS haben könnten.

##### Medizinische Diagnostik

So untersuchten Eberling et al. (2004) die Effekte von Östrogen und Tamoxifen mittels PET und MRT. Hierzu wurden Patientinnen, die unter Tamoxifen- vs. Östrogenmedikation standen, mit solchen ohne Medikation verglichen. Frauen unter Tamoxifen zeigten einen verminderten Stoffwechsel in ausgedehnten Gebieten des inferioren und dorsalen lateralen Frontallappens und auch signifikant geringere Leistungen hinsichtlich des semantischen Gedächtnisses im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen. Das rechte und linke Hippokampusvolumen war signifikant geringer als das der Östrogengruppe. Die unbehandelte Gruppe lag in der Leistung zwischen der Tamoxifen- und der Östrogengruppe. Ernst et al. (2002) berichten wiederum von einem Abfall des Cerebralmarkers Myo-Inositol (MI) bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie. Eine hohe Konzentration von MI wird mit schlechteren Gedächtnisfunktionen in Zusammenhang gebracht und nimmt im höheren Lebensalter zu. Die von Ernst untersuchten Patientinnen erhielten Tamoxifen oder Hormontherapie oder keines der beiden. Sowohl die Gruppe, die Tamoxifen erhielt, als auch jene mit Hormonersatztherapie zeigten deutlich geringere Konzentrationen von MI in allen Gehirnregionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Je länger die Tamoxifenbehandlung andauerte, umso größer war der Gewinn für die Patientinnen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Behandlung mit Tamoxifen durch die partiell intrinsische Wir-



kung protektive Effekte auf die Gedächtnisfunktion haben könnte. Inwieweit die Ergebnisse auf jüngere Patientinnen übertragbar sind, bleibt offen.

### Testpsychologische Diagnostik

In einer Pilotstudie untersuchten Jenkins et al. (2004) Mammakarzinompatientinnen, um zu prüfen, ob die endokrine Therapie bei Brustkrebspatientinnen (ATAC-Design: Arimidex-Tamoxifen Alone or in Combination) einen Effekt auf die Kognitionen hat. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht die Gesamtheit der kognitiven Leistungen betroffen ist. Es wurden signifikante Differenzen zur Kontrollgruppe hinsichtlich des verbalen Gedächtnisses, insbesondere bei der sofortigen Reproduktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, festgestellt. Die Länge der endokrinen Therapie korrelierte nicht mit dem Auftreten der kognitiven Beeinträchtigungen. Es waren keine Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen (Patientinnen mit Aromatasehemmertherapie vs. Tamoxifen) vorgesehen. Da aber Aromatasehemmer anders agieren als Antiöstrogene, sind auch andere Effekte, möglicherweise gegensätzliche, auf die Kognitionen denkbar.

Bender (2007) untersuchten Brustkrebspatienten unter Tamoxifen oder Anastrozol nach mindestens 3 Monaten Einnahmedauer. Patientinnen unter Aromatasehemmer wiesen schwächere Leistungen bezüglich des visuellen und verbalen Lernens im Vergleich zur Tamoxifengruppe auf. In einer Untersuchung von Palmer et al. (2008) wurden prämenopausale Tamoxifenpatientinnen mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 2,3 Jahren mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Keine der Testpersonen hatte eine Chemotherapie erhalten. Die Tamoxifenpatientinnen waren gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich des visuellen und verbalen Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit, der räumlichen Orientierungsfähigkeit sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beeinträchtigt.

Auch Collins et al. (2009) ermittelten eine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit bei Mammakarzinompatientinnen unter endokriner Therapie. Sie untersuchten im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung Patientinnen unter Tamoxifen vs. Anastrozol vs. einer gesunden weiblichen Kontrollgruppe. Verglichen wurden die Leistungen einer neuropsychologischen Testbatterie zu Beginn der Therapie und 5-6 Monate später. Im Ergebnis wurden schwächere

Leistungen der beiden endokrinen Patientinnengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten ermittelt. Die Aromatasehemmergruppe zeigte ein 9faches Risiko einer Abnahme kognitiver Leistungen im Verhältnis zur Kontrollgruppe, die Tamoxifengruppe hingegen nur ein 5faches. Zudem hatte die Anastrozolgruppe, die einen auffallend geringen Stichprobenumfang (n=14) aufweist, in fast allen Bereichen die schwächsten Leistungen. Die am meisten beeinträchtigten Domänen der endokrin behandelten Patienten waren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Verbalgedächtnis.

Die Untersuchung von Paganini-Hill und Clark (2000) ergab bei Tamoxifenpatientinnen mit und ohne Chemotherapie in der Anamnese eine signifikante Differenz ausschließlich für den Untertest „Narratives Schreiben“ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auffallend waren jedoch erhebliche methodische Mängel bei der Datengewinnung, die per Post stattfand. Von einer standardisierten und kontrollierten Datenerhebung ist somit nicht auszugehen. Schagen et al. (1999) stellten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen Chemotherapiepatientinnen mit und ohne Tamoxifenbehandlung fest. Ähnliche Ergebnisse fanden Hermelink et al. (2008) in ihrer prospektiven Studie an Patientinnen vor und nach adjuvanter Chemotherapie. Zur Untersuchung der Effekte der endokrinen Therapie wurde ein weiterer Messzeitpunkt festgelegt. Die Ergebnisse der dritten Testung zeigten ein Jahr nach der ersten Datenerhebung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von endokrin behandelten Patienten gegenüber denen, die diese Therapie nicht erhielten. Auch ein Vergleich zwischen der Tamoxifengruppe und der Aromatasehemmergruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede. Erstaunlicherweise zeigten Patientinnen mit chemotherapieinduzierter Menopause signifikant bessere Leistungen hinsichtlich der Steuerfunktion für das Planen und Handeln. Auffallend ist, dass der Zeitraum der endokrinen Therapie recht kurz war und die Stichprobe der Aromatasehemmerpatientinnen sehr klein (n=13). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Jenkins et al (2008). Sie legten im Rahmen der IBIS-II-Studie (doppel-blind randomisierte Präventionsstudie zur Untersuchung der präventiven Wirkung von Anastrozol vs. Placebo bei postmenopausalen Risikopatientinnen) ein Subprotokoll zur Messung der Auswirkungen von Anastrozol auf die geistige Leistungsfähigkeit an. Das Assessment erfolgte im Vorfeld der Randomisierung, nach 6 und nach 24 Monaten. Es wurden keine signifikanten Differenzen zwischen der Anastrozolgruppe und Patientinnen mit Placebo festgestellt. Allerdings beendeten nur 67% der Patientinnen den dritten Messzeitpunkt, da aufgrund von Ne-

benwirkungen zahlreiche Patientinnen die Medikamenteneinnahme vorzeitig beendeten. Möglicherweise ist es deshalb zu einer Unterschätzung der Effekte gekommen. Unklar ist auch, ob eine längerfristige Einnahme von Anastrozol >24 Monate zu Minderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit führt. Zudem ist bekannt, dass die Compliance von Mammakarzinompatientinnen im Bezug auf die endokrine Therapie eingeschränkt ist. Wenn aber bereits erkrankte Patientinnen wenig sorgsam mit der ärztlichen Verordnung umgehen, stellt sich dann aber die Frage, ob dies für gesunde Probanden nicht sogar umso mehr zutrifft.

Einerseits ist die Studienlage zum Thema Antiöstrogentherapie und Kognition sehr uneinheitlich, bisweilen sogar widersprüchlich. Andererseits finden sich zahlreiche Hinweise, dass ein veränderter Östrogenhaushalt sowohl anatomische als auch physiologische Veränderungen des ZNS bewirken kann. Wesentlich dabei erscheint, die verschiedenen endokrinen Therapievarianten bei der Untersuchung kognitiver Veränderungen zu trennen und zu vergleichen, da Antiöstrogene und Aromatasehemmer ein jeweils spezifisches und von einander verschiedenes Wirkprinzip haben. Auch sollten mit Chemotherapie behandelte Patientinnen ausgeschlossen werden, da diese Therapie als Störfaktor zu werten ist. Ähnlich wie bei den Studien zum Thema Chemotherapie und Kognition ist es schwierig, ein geeignetes Studiendesign zu finden, da selbst bei Längsschnittstudien der Diagnoseschock und die Operation sich beeinträchtigend auswirken können. Zudem ist die Gefahr einer mangelhaften Therapietreue nicht zu unterschätzen. Da die Patientinnen die Medikamente selbständig einnehmen, gibt es keine Kontrolle darüber, ob sie sich an die Einnahmевorschriften halten. In einigen Studien wurde die Non-compliance bei Brustkrebspatientinnen unter endokriner Therapie untersucht. In einer Fragebogenbefragung von 100 Mammakarzinompatientinnen, die Tamoxifen oder einen Aromatasehemmer verordnet bekommen hatten, gaben alle Patientinnen an, die ärztlichen Verordnungen zu befolgen. Für Tamoxifen traf dies tatsächlich jedoch nur für 80 % der Patientinnen zu, für Aromatasehemmer sogar nur für 66% (Hadjji, 2007).

### **Fazit:**

Die Folgen der Chemotherapie auf das Zentralnervensystem sind hinsichtlich der allgemeinen Inzidenz, des Ausmaßes der Leistungsminderungen und der betroffenen Funktionen nicht eindeutig geklärt. Es gibt Hinweise, dass eine chemotherapieinduzierte Menopause auch zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, was für eine östrogenmangelbedingte Abnahme

der geistigen Leistungsfähigkeit spricht. Auch hinsichtlich der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms durch Antiöstrogene und Aromatasehemmer liegen widersprüchliche Daten vor. Die einzelnen Studien unterscheiden sich jedoch deutlich in ihrem Design. Künftig sind prospektive Untersuchungen mit größeren Stichproben sowie einer Trennung von Chemotherapie und endokriner Therapie erforderlich. Die endokrinen Therapieformen sollten separat von einander betrachtet werden. Emotionaler Distress ist als Einflussfaktor zu berücksichtigen. Ideal wäre, wenn die Einnahme der endokrinen Medikation in Laboruntersuchungen im Rahmen der jeweiligen Kognitionsstudie kontrolliert werden könnte.

### Studienübersicht

Im Folgenden fasst eine Übersicht die Studien zusammen, die das Ziel hatten, kognitive Auswirkungen der endokrinen Therapie zu messen. Obgleich hier die kognitive Wirkung der Chemotherapie nicht Hauptzielvariable war, haben verschiedene Autoren Patientinnen mit einer solchen Therapie nicht aus der Untersuchung ausgeschlossen.

## Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse testpsychologischer Untersuchungen zu kognitiven Effekten der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

Abkürzungen: Ctx: Chemotherapie, Tam.: Tamoxifen, AI: Aromatasehemmer, IVG: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Autoren	Stichprobe/Kontrolle	Einnahmedauer/ Testzeitpunkt	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Paganini-Hill 2000</b>	n= 1.163 Tam.-Patientinnen  Kontrolle: Mammakarzinompatientinnen ohne Tam. n=453  kein Ausschluss von CTx	Kurzzeiteinnahme < 4 Jahre n=231 Standardeinnahme 48-71 Monate n= 203 Langzeitnutzer > 6 Jahre n=130 Einnahme von Tam. beendet n=428 bestehend n= 41	visuokonstruktive Fähigkeiten Textproduktion Fragebogen zu Gedächtnisproblemen Fragebogen zu depressiven Symptomen  <b>Datenerhebung erfolgte per Post!</b>	- Standardeinnahme und Langzeiteinnahme haben doppelt sooft wie die Kontrollgruppe ihren Arzt wegen Gedächtnisproblemen konsultiert - momentane Einnahmegruppe signifikant schlechter bei Komplexitätswert des narrativen Schreibens (p=0.03) - keine Unterschiede, zwischen ehemalg Behandelten und Kontrollgruppe
<b>Shilling, 2004</b>	n=94 ATAC (Anastrozol, Tam., alone or in combination)  n=35 gesunde Kontrollgruppe	Median 36 Monate endokrine Therapie, Range 12-60 Monate	verbales und visuelles Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis IQ IVG Stimmung	- verbales Gedächtnis (immediate verbal recall, p=0.026) und Verarbeitungsgeschwindigkeit (p=0.032) im Vergleich zur KG signifikant beeinträchtigt - kein Vergleich zwischen AI und Tam. Patientinnen vorgesehen
<b>Eberling 2004</b>	Tam.-Patientinnen n=10 vs. gesunde Frauen mit Östrogen Therapie n=15 ohne Östrogen Therapie n=15	Dauer der Therapie Östrogen Therapie ca. 16,7 Jahre Tam. ca. 2,3 Jahre	<b>PET:</b> Glukosestoffwechsel im ZNS <b>MRT:</b> Hippokampusatrophie <b>kognitive Tests:</b> Gedächtnis: episodisch, semantisch, verbal Musterwiedererkennung Aufmerksamkeit	- Hypometabolismus im Frontallappen der Tamoxifengruppe - rechtes Hippokampusvolumen war geringer - schlechtere Leistungen im semantischen Gedächtnis im Vergleich zu den anderen Gruppen

<b>Autoren</b>	<b>Stichprobe/Kontrolle</b>	<b>Einnahmedauer/ Testzeitpunkt</b>	<b>Zielvariablen</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Jenkins 2004 ATAC- Studie</b>	n=94 Anastrozol und/oder Tamoxifen Therapie  n=35 gesunde Kontroll- gruppe  CTx war ausgeschlos- sen	während eines routinemäßigen Klinikaufenthaltes nach durch- schnittlich 36 Monaten	Intelligenz Demenz visuelles, verbales und Ar- beitsgedächtnis IVG Stimmung Selbst berichtete kognitive Einschränkungen	- signifikante Beeinträchtigung im Hinblick auf das Verbalgedächtnis (p=0.026) und der IVG (p=0.032) der Anastrozol/Tam. Gruppe im Vergleich zur Kon- trollgruppe, kein Vergleich zwischen Tam und A- nastrozol  - hohe Depressionswerte waren nicht mit geringen kog- nitiven Werten assoziiert, aber mit selbst berichteten kognitiven Einschränkungen
<b>Jenkins 2006</b>	n=85 CTx-Patientinnen  n=43 ohne CTx davon unter endokri- ner Therapie n=40 n=36 Tamoxifen n=4 Anastrozol  n=49 gesunde Kon- trollgruppe	Drei Messzeitpunkte: T1: vor d. Ctx,  T2: nach d. CTx oder nach 6 Mo- naten, aus der CTx-Gruppe erhal- ten nun endokrine Therapie n=20 (n=17 Tamoxifen, n=3 Letrozol)  T3: nach 18 Monaten aus der CTx- Gruppe erhalten nun n=60 endo- krine Therapie (n=46 Tam, n=9 Letrozol., 5 Anastrozol)	Verbales visuelles und Ar- beitsgedächtnis Intelligenz IVG Befindlichkeit	- Abnahme der kognitiven Leistungen wurden bei 20% der CTx-Patientinnen, 26% der nicht CTx-Patien- tinnen and 18% der Gesunden zu T2 beobachtet und zu T3 jeweils 18%, 14 % und 11%).  - Gruppeunterschiede sind nicht signifikant  - Patienten mit CTx verursachter Menopause zeigten eine größere, aber nicht signifikante Beeinträchtigung zu T2 (p=0.086)  - Distress, Stimmung und Lebensqualität korrelierten untereinander, hatten aber keine Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen
<b>Bender 2007</b>	n=16 Tamoxifen vs. n=15 Anastrozol Chemotherapie war kein Ausschlusskrite- rium	mindestens 3 Monate Einnahme- dauer	Aufmerksamkeit, Gedäch- tnis Lernen, IVG, visuo- konstruktive Fähigkeiten, Ausführungsfunktion für das Steuern und Handeln Depression, Angst, Fatigue	- verbales und visuelles Lernen, allgemeines Gedächtnis bei Patientinnen unter Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifenpatientinnen signifikant beeinträchtigt

Autoren	Stichprobe/Kontrolle	Einnahmedauer/ Testzeitpunkt	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Jenkins 2008 IBIS II</b>	<b>Präventionsstudie - nur gesunde Patientinnen!</b> Anastrozol n=111 vs. Placebo n=116 prospektiv randomisiert, aber starker Patientinnenschwund	T1: vor der Randomisierung T2: nach 6 Monaten (10 Probanden in jeder Gruppe ausgeschlossen) T3: nach 24 Mon. (24 Anastrozol und 32 Placebopatienten ausgeschlossen!) Anastrozol n=77 vs. Placebo n= 74	verbales visuelles und Arbeitsgedächtnis IQ Wortflüssigkeit IVG Befindlichkeit	- keine signifikanten Mittelwertunterschiede, jedoch nur 67% der Patienten erreichten den dritten Messzeitpunkt
<b>Hermelink 2008</b>	n=101, alle erhielten CTx siehe Tabelle Chemoherapie s. S. 52	T1: vor Therapiebeginn 1-3 Wochen nach der Erstdiagnose T2: vor dem letzten Zyklus präoperativer CTx T3: 1 Jahr nach T1 Endokrine Therapie n=62 Tamoxifen n=49 AI=13 ohne endokr. Therapie n=30 Dauer: <b>19 Wochen (!)</b>	Verbalgedächtnis Logisches Gedächtnis Arbeitsgedächtnis Aufmerksamkeit IVG psychomotorische Leistungen Ausführungsfunktion für das Steuern und Handeln Wortflüssigkeit	- kein Einfluss von Tamoxifen oder AI auf die kognitiven Funktionen - positiver signifikanter Effekt für CTx induzierte Menopause hinsichtlich der Ausführungsfunktion für das Steuern und Handeln p=0,035
<b>Palmer 2008</b>	n=23 Tamoxifen vs. n=23 gesunde Kontrollgruppe  keine CTx Patienten	mit durchschnittlich 2,3 Jahren Behandlung	verbales visuelles und Arbeitsgedächtnis Wortschatz IVG feinmotorische Fähigkeiten mentale Rotation räumliches Gedächtnis Befindlichkeit	- signifikant schwächere Leistungen in der Tamoxifen-gruppe: - Gedächtnis: o visuelles (p=0.013) o verbales (p=0.025) - Wortflüssigkeit (p=0,008), - mentale Rotation (p=0,02), - IVG (p<0,001)

Autoren	Stichprobe/Kontrolle	Einnahmedauer/ Testzeitpunkt	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Collins 2009b</b>	Tamoxifen n=31 vs. Anastrozol n=14 vs. Gesunde n=28 Keine CTx	Zwei Messzeitpunkte: T1: Beginn der Therapie  T2: 5-6 Monate später	Aufmerksamkeit verbales, visuelles, logi- sches Gedächtnis, Lernen Wortflüssigkeit IVG visuokonstruktive Fähigkei- ten Ausführungsfunktion für das Steuern und Handeln	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 9-faches Risiko einer Abnahme kognitiver Fähigkeiten in der Anastrozolgruppe, 5faches in der Tamoxifen-gruppe gegenüber Gesunden</li> <li>- größte Beeinträchtigungen der Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe: IVG p=0,02, Verbalgedächtnis p=0,03</li> </ul>
<b>Schilder 2009a Team- Studie</b>	Tamoxifen vs. Exe- mestan <u>nach</u> CTx vs. Gesunde davon Tamoxifen n=30 Exemestan n=50 Gesunde Kontroll- gruppe n=48	Testzeitpunkt zwei Jahre nach Ende der CTx	Wortflüssigkeit IVG Visuelles, verbales und Arbeitsgedächtnis Selbst beobachtete kognitive Einschränkung per Frage- bogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gedächtnisbeeinträchtigungen berichten 28% der Tamoxifenpatientinnen, 24% der Exemestanpatientinnen, 6% Kontrollgruppe (p=0.02)</li> <li>- deutlich schlechtere Leistungen beider Patientengruppen hinsichtlich Wortflüssigkeit und IVG im Vergleich zur Kontrollgruppe</li> <li>- keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnengruppen</li> </ul>
<b>Schilder 2009b Team- Studie</b>	Tamoxifen vs. Exe- mestan <u>ohne</u> CTx vs. Gesunde davon Tamoxifen n= 80 Exemestan n= 99 Gesunde Kontroll- gruppe n=120  Signifikanter Altersun- terschied der Untersu- chungsgruppen zur Kontrollgruppe!	Testzeitpunkt T1 vor Beginn der endokrinen Therapie T2 nach einem 1 Jahr	Wortflüssigkeit IVG visuelles, verbales und Ar- beitsgedächtnis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kaum signifikanten Beeinträchtigungen zwischen den Patientinnengruppen, aber zu Gesunden</li> <li>- keine Gruppenunterschiede: visuelles und Arbeitsgedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit, Wortflüssigkeit</li> <li>- <b>Tamoxifenpatientinnen</b> waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigt im Hinblick auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>o das verbale Gedächtnis</li> <li>o die Steuerfunktion für das Planen und Handeln</li> <li>o im Vergleich zur <b>Exemestangruppe in Bezug auf die IVG</b></li> </ul> </li> </ul>



Autoren	Stichprobe/Kontrolle	Einnahmedauer/ Testzeitpunkt	Zielvariablen	Ergebnisse
<b>Ribi 2009 BIG 1-98</b>	n=120 A) 5Jahre Tamoxifen B) 5Jahre Letrozol C) 2 Jahre Tamoxifen, gefolgt von 3 Jahren Letrozol D) 2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen  verglichen wurden die Ergebnisse der <b>Letro-</b> <b>zolgruppen:</b> (B+C; n=65) mit den <b>Tamoxi-</b> <b>fengruppen</b> (A+D; n=55) beide Gruppen enthiel- ten Switchpatientinnen!	während des 5. Behandlungs- jahres	psychomotorische Ge- schwindigkeit Aufmerksamkeit verbales und Arbeitsge- dächtnis Lernen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- beide Gruppen lagen in ihren Leistungen <b>unter</b> den Altersnormwerten</li> <li>- die Letrozolgruppe schnitt jedoch im Vergleich zur Tamoxifengruppe besser ab, signifikante Differenz der Durchschnittswerte verschiedener zusammengefasster Tests (p=0.038)</li> </ul>

## 5. Ableitung der Fragestellung

Zahlreiche neurophysiologische Forschungsergebnisse sprechen für neuro- und psychoprotektive Effekte der Östrogene (Eberling 2007; Wenderlein, 2005; Prange-Kiel et al., 2004, Sherwin et al., 2003; Behl, 2001, Foy et al., 2001; Shugrue, 2000; Mc Ewen, 1999). Die Studienergebnisse zum Thema Östrogenwirkungen und kognitive Leistungsfähigkeit aus dem tierexperimentellen Bereich und auch aus den testpsychologischen Untersuchungen am Menschen sind jedoch uneinheitlich (siehe Kapitel 4). In Anbetracht der Umstellung der endokrinen Therapie der postmenopausalen Mammakarzinompatientin vom selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen zu den Aromatasehemmern der dritten Generation und der damit einhergehenden nahezu vollständigen Östrogendeprivation ist seit einigen Jahren ein zunehmendes Forschungsinteresse an den Auswirkungen der endokrinen Therapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patientinnen zu verzeichnen. Die Ergebnisse der bisherigen Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse. In vielen der bisher publizierten Untersuchungen wurden die Auswirkungen der endokrinen Therapie jedoch **nicht isoliert von der Chemotherapie** untersucht, die als Störfaktor zu werten ist. Die Auswirkungen der Chemotherapie auf die geistige Leistungsfähigkeit zeigten in zahlreichen Studien Leistungsminderungen, wobei die Ergebnisse in Bezug auf Profil, Ausmaß und Dauer der kognitiven Beeinträchtigungen uneinheitlich sind. In verschiedenen bisherigen Untersuchungen wurden die Effekte der **verschiedenen endokrinen Medikationen** (Antiöstrogene vs. Aromatasehemmer) trotz unterschiedlicher Wirkungsweise meist **nicht separat voneinander betrachtet** (z.B. Schilder 2009a, Jenkins, 2006; Paganini-Hill und Clark, 2000). Auch wurden teilweise **prä- und postmenopausale Patientinnen miteinander vermischt**. Zudem wurden mitunter **ungeeignete Datenerhebungsinstrumente benutzt**, wie z.B. Telefoninterviews oder Assessment per Post (z.B. Paganini-Hill und Clark, 2000).

Vor dem Hintergrund von **Patientinnenklagen über Konzentrations- und Gedächtnisprobleme** ist es nahe liegend, diese Funktionen zu untersuchen, zumal jene Hirnareale (z.B. der Hippokampus), die für diese Leistungen wesentlich sind, über Östrogenrezeptoren verfügen.

Im Weiteren soll die Auswirkung der endokrinen Therapie auf Raumkognitionen geprüft werden.

Hintergrund hierfür sind zahlreiche Studienergebnisse, die für geschlechts- und sexualhormonspezifische Differenzen bei gesunden Probanden sprechen. Besonders deutlich waren die Unterschiede bei der räumlichen Vorstellung zugunsten der Männer (McCormick et al., 2001, Hampson et al., 1988, 1990a, 1990b) oder im Zusammenhang mit signifikanten Leistungsschwankungen in Abhängigkeit des Menstruationszyklus zu beobachten (Hausmann et al., 2000).

**Ziel dieser Untersuchung ist es also, der Frage nachzugehen, inwieweit die einzelnen endokrinen Therapieformen bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen die Leistungen hinsichtlich mnestischer und raumkognitiver Funktionen beeinflussen.**

Hierzu wurden die Konstrukte verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, allgemeines Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion, mentale Rotation sowie Orientierung und Navigation im dreidimensionalen Raum, unter Nutzung von virtuellen Realitäten, ausgewählt. Chemotherapie soll als möglicher Störfaktor durch Ausschluss eliminiert werden. Die einzelnen Therapieformen Tamoxifen, Aromatasehemmertherapie (Anastrozol, Letrozol, Aromasin) und die so genannten Switch-Behandlung (Sequenz aus Tamoxifen und einem Aromatasehemmer, siehe Kapitel 1) sollen in ihrer kognitiven Wirkung miteinander und mit nicht systemisch behandelten Mammakarzinompatientinnen (Kontrollgruppe) verglichen werden.

**Die Untersuchung dieser Fragestellung ist wichtig, da die Patientinnen im Falle zu erwartender kognitiver Leistungsminderungen darüber aufgeklärt werden müssten. Möglicherweise können zudem, darauf aufbauend, in weiterführenden Untersuchungen besonders vulnerable Patientinnengruppen identifiziert werden. Schließlich würde sich dann auch die Aufgabe stellen, Möglichkeiten zu evaluieren, durch spezielle Präventionsmaßnahmen diese Leistungseinbußen zu minimieren.**

## 6. Methoden

### 6.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die kognitiven Funktionen von Mammakarzinompatientinnen unter verschiedenen endokrinen Medikationen im Rahmen einer **quasiexperimentellen Querschnittuntersuchung** zu erheben. Die Gruppenzugehörigkeit als **unabhängige Variable** wurde vierfach gestuft und entsprechend der Art der endokrinen Therapie vorgenommen. Es handelt sich um unabhängige Stichproben. Die **abhängigen Variablen** stellen die gemessenen mnestischen und raumkognitiven Funktionen sowie Variablen der Begleitdiagnostik wie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dar.

### 6.2 Die Stichprobe

#### Stichprobengröße

Vor dem Hintergrund der erheblichen medizinischen Bedeutung der endokrinen Therapie für die Patientinnen ist es erforderlich, dass die interessierenden Effekte mindestens mittelgroß sein müssen, um eine klinische Bedeutung daraus ableiten zu können. Daher wird zur Berechnung der Stichprobengrößen von mittleren Effektstärken, d.h. von mindestens  $d=0.4$ , ausgegangen. Es werden dabei zwei Irrtumswahrscheinlichkeiten unterschieden: der  $\alpha$ -Fehler und der  $\beta$ -Fehler, die für die Berechnung der Stichprobengröße von Bedeutung sind. Der  $\alpha$ -Fehler, gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Nullhypothese aufgrund eines Stichprobenergebnisses verworfen wird, obwohl sie in der Population gilt. Der  $\beta$ -Fehler, auch Power genannt, gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Nullhypothese beibehalten wird, obwohl in der Population eine Abweichung in einem bestimmten Ausmaß besteht.

Entsprechend der zweiseitigen Fragestellung, den zu erwartenden mittelgroßen Effekten, einer Power von 0.80 ( $\beta$ -Fehler-Niveau) und einem Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  ließ sich eine Gesamtstichprobenzahl von  $N=76$  Patientinnen berechnen, aus der sich pro Untersuchungsgruppe eine Fallzahl (optimale Stichprobengröße) von ca. 19 Patientinnen ergibt.

Es wurden insgesamt 92 Mammakarzinompatientinnen getestet. Davon mussten 12 Patientinnen aufgrund von Ausschlusskriterien, die aus der Krankenakte zuvor nicht ersichtlich waren und welche erst später exploriert worden sind, von der Datenauswertung ausgenommen werden (Ausschlussgründe siehe Tabelle 1, Anhang). Insgesamt gingen die Daten von 80 postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen in die Auswertung ein. Alle Patientinnen wurden bereits operiert, entweder brusterhaltend oder nicht brusterhaltend durch Mastektomie.

*Tabelle 6.1 Untersuchte Gruppen im Überblick*

Medikation	Stichprobengröße
<b>Tamoxifen</b> Mindestens 1 Jahr bis max. 3 Jahre Einnahmezeit	n=22
<b>Aromatasehemmer (AI)</b> Mindestens 1 Jahr bis max. 3 Jahre Einnahmezeit	n=22
<b>Switch</b> 2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von 1 Jahr bis max. 3 Jahre AI	n=15
<b>OP-Gruppe (Kontrollgruppe)</b> Mammakarzinompatientinnen ohne systemische Therapie	n=21

Trotz intensiver Bemühungen konnte in der Switchgruppe nur eine Anzahl von 15 Patientinnen erreicht werden, da diese Form der Medikation offensichtlich von den hiesigen Ärzten seltener verordnet wird. Es wurde erwartet, dass jene postmenopausale Mammakarzinompatientinnen, die bereits Tamoxifen einnahmen, auf einen Aromatasehemmer umgestellt werden, weil auch die Sequenz aus beiden Medikamenten nicht nur mit einem besseren krankheitsfreien Überleben, sondern auch mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist (Kaufmann et al., 2007; Coombes et al., 2007). Inwieweit die 10fach höheren Kosten für die Aromatasehemmer zu einer Zurückhaltung bei der

Verordnung geführt haben oder möglicherweise Kontraindikationen vorlagen, konnte nicht geklärt werden. Zudem hätte eine diesbezügliche Befragung möglicherweise zu einer Verunsicherung der Patientinnen geführt. Alle bekannten Einflussfaktoren auf Kognitionen, so auch die Chemotherapie, führten zum Ausschluss aus der Untersuchung.

*Tabelle 6.2 Ein- und Ausschlusskriterien*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• postmenopausale Mammakarzinom-Patientinnen</li> <li>• Intelligenzquotient mindestens im Durchschnittsbereich</li> <li>• Alter bis 80 Jahre</li> <li>• Zustimmung zur Teilnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hirnorganische Erkrankung (bereits vor der Krebserkrankung)</li> <li>• psychiatrische Erkrankung als Nebendiagnose</li> <li>• Einnahme von Medikamenten, die die Zielvariablen beeinflussen</li> <li>• Chemotherapie in der Anamnese</li> <li>• Behandlung mit GnRH-Analoga (künstliche Menopause)</li> <li>• IQ &lt; 85</li> <li>• Alkohol- oder Drogenmissbrauch</li> <li>• ZNS Metastasen</li> <li>• Alter über 80 Jahre</li> </ul>

### Rekrutierung

Die Stichprobe wurde aus der Universitätsfrauenklinik in Halle und der Frauenklinik des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara in Halle rekrutiert. Nachdem ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Halle vorlag, wurden alle Patientinnen angeschrieben, die laut Aktenlage den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Das Anschreiben enthielt Informationen zur Untersuchung, zum Datenschutz und zur Freiwilligkeit der Teilnahme. Danach wurden die Patientinnen fernmündlich kontaktiert, um sich nach eventuellen Fragen und ihrer Teilnahmebereitschaft zu erkundigen. Ein großer Teil der Patientinnen der Kontrollgruppe wurde während ihres stationären Aufenthaltes

nach der Operation auf der Station kontaktiert. Ihnen wurde das Anschreiben persönlich ausgehändigt. Alle Patientinnen erklärten schriftlich ihr Einverständnis, an der Studie teilzunehmen (Anschreiben und Einverständniserklärung siehe Anhang). Die Daten wurden im Zeitraum von Februar 2007- Mai 2009 erhoben.

### Parallelisierungsvariablen

Um eine Vergleichbarkeit der Stichproben herzustellen, wurden die Patientinnen hinsichtlich soziodemographischer Variablen wie Alter, Familienstand, Erwerbstätigkeit, Schul- und Berufsausbildung sowie präorbider Intelligenz untersucht. Zudem wurden die Gruppen auf Vergleichbarkeit im Hinblick auf ihre „hormonspezifische Anamnese“, wie Hormontherapie im Vorfeld der Brustkrebserkrankung und den vergangenen Zeitraum seit der Menopause kontrolliert. Dies gestaltete sich als schwierig, da als Datenquelle Patientinnenaussagen genutzt werden mussten. Insbesondere im Hinblick auf die Hormontherapie in der Zeit vor der Erkrankung konnten viele Patientinnen nur ungenaue Angaben über Medikation und Einnahmezeitpunkt machen. Zudem unterschied sich die Einnahmedauer erheblich (Range 3-180 Monate).

## **6.3 Erhebungsinstrumente**

Um die Gruppen zu charakterisieren und auf **Parallelität** zu prüfen, kamen folgende **Erhebungsinstrumente** zum Einsatz:

### 6.3.1 Soziodemographischer Fragebogen (siehe Anhang)

Es wurden Daten zu Familienstand, Erwerbstätigkeit, Schul- und Berufsausbildung, aktueller Berufstätigkeit, Zeitpunkt der Menopause, frühere Hormonersatztherapie sowie weitere Medikamenteneinnahme exploriert. Die soziodemographischen Daten (Fragebogen siehe Anhang) wurden durch die Versuchsleiterin während der Exploration der Patientin protokolliert. Alle Patientinnen wurden danach befragt, welche weiteren Medikamente eingenommen werden, um auszuschließen, dass andere Medikamente als Störvariablen auf die geistige Leistungsfähigkeit wirken.

### 6.3.2 Mehrfachwahlwortschatztest Form B (MWT-B)

Zur Überprüfung der prämorbid kristallisierten Intelligenz wurde der MWT-B (Lehrl, 1995) eingesetzt. Dabei wird eine Wissensstichprobe erhoben, die nur geringe Anforderungen an die aktuelle Leistungsfähigkeit stellt. Die Testperson wird gebeten, 37 Wortzeilen mit jeweils fünf Wörtern zu bearbeiten. Dabei ist zu entscheiden, welche der Wörter tatsächlich im Sprachgebrauch vorkommen und welche nur ähnlich klingende Neologismen sind. Der Test ist sehr rationell und gilt als altersstabil. Die Gesamtpunktzahl wird in einen IQ transformiert. Die Studienpatientinnen mussten einen IQ von mindestens 85 erreichen, also gerade noch im Durchschnittsbereich, um den Einschlusskriterien zu genügen. Andernfalls wäre das Verständnis der weiteren Testinstruktionen fraglich gewesen.

### 6.3.3 Befindlichkeitsskala (BfS)

Die Befindlichkeitsskala von v. Zerssen (von Zerssen, 1976) ist eine Selbstbeurteilungsskala und besteht aus einer Eigenschaftswörterliste zur Erfassung eines momentanen Querschnitts subjektiver Gestimmtheit. Dazu werden 28 Eigenschaftswortpaare gegensätzlicher Bedeutung präsentiert. Die Patientin soll für jedes dieser Paare den Pol angeben, der ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten passt. Es steht zudem die Rubrik "weder-noch" zur Verfügung. Dem positiven Pol werden 0 Punkte, dem negativen Pol 2 Punkte und dem Indifferenzpunkt wird 1 Punkt zugeordnet. Die Summe der Punktwerte bildet den Testscore, der in einen Standardwert umgerechnet wird. So werden die Stichproben auf Parallelität im Hinblick auf die aktuelle Befindlichkeit geprüft.

### 6.3.4 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (Hermann et al., 1995) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit je sieben alternierend dargebotenen Angst- und Depressionsitems. Die Auswahl der Items berücksichtigt die Anforderungen eines durch körperliche Krankheit bestimmten Settings. Es wird die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik während der vergangenen Woche erfasst. Cut-off-Werte erlauben die Identifikation klinisch relevanter Störungen.



### 6.3.5 Memory Assessment Clinic Self-Report Scale (MAC-S)

Die Memory Assessment Clinic Self-Report Scale (Crook et al., 1990) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung alltäglicher Gedächtnisdefizite. Die Patientinnen bearbeiten 49 Items auf einer fünfstufigen Ratingskala. Je niedriger der Wert ausfällt, umso größer sind die selbst wahrgenommenen Gedächtnisdefizite. Der Test umfasst 21 Items zur Einschätzung der **Gedächtnisfähigkeit** und 24 Items zur **Häufigkeit von Gedächtnisproblemen**.

Zur Selbstbeurteilung der **Gedächtnisfähigkeit** werden folgende Faktoren erfasst:

- persönliches Altgedächtnis
- numerischer Abruf
- alltagsaufgabenorientiertes Gedächtnis
- semantisches Gedächtnis
- topographisches Gedächtnis

Zur Selbstbeurteilung der **Häufigkeit von Gedächtnisproblemen** werden folgende Faktoren erfasst:

- semantisches Gedächtnis
- Aufmerksamkeit/Konzentration
- alltagsaufgabenorientiertes Gedächtnis
- generelle Vergesslichkeit
- Einprägen von Gesichtern

Ziel der Befragung ist es, zu untersuchen, ob die subjektiven Gedächtnisdefizite mit objektiven Testdaten und/oder Stimmung korrelieren.

Zur Erfassung der **abhängigen Variablen** wie Gedächtnis, Raumkognitionen, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden folgende Erhebungsinstrumente verwendet:

### 6.3.6 Wechsler Memory Scale revised (WSM-R)

Dieser Gedächtnistest wurde in der deutschen Fassung von Härting et al. (2000) genutzt. Folgende Untertests wurden, jeweils nur im unmittelbaren Abruf (immediate recall), durchgeführt:

#### - *Mentale Kontrolle*

Es handelt sich um 3 Aufgabentypen

- Rückwärtszählen von 20 bis 1
- Aufsagen des Alphabets
- Zählen in 3er-Schritten

#### - *Visuelle Wiedergabe I*

Die Probandin soll zuvor dargebotene Muster aus einer Anzahl von Mustern wieder erkennen. Zunächst muss ein Muster aus drei Mustern, danach müssen in drei Durchgängen drei aus neun Mustern wieder erkannt werden.

#### - *Verbale Paarererkennung I*

Der Patientin werden acht Wortpaare vorgelesen, von denen sie sich an das dazugehörige zweite Wort bei der anschließenden Vorgabe des jeweils ersten Wortes erinnern soll. Es erfolgen drei Durchgänge mit jeweils denselben Wortpaaren.

#### - *Visuelle Paarererkennung*

Dem Probanden werden sechs Strichfiguren, jeweils in Kombination mit einer bestimmten Farbe, gezeigt. Anschließend werden die Strichfiguren allein dargeboten. Die Patientin soll im Testheft auf die zugehörigen Farben zeigen. Die Patientin durchläuft drei Durchgänge.

#### - *Logisches Gedächtnis I*

Die Patientin wird gebeten, im direkten Anschluss an das Vorlesen einer Geschichte diese nachzuerzählen. Der Untertest besteht aus zwei Geschichten. Jeder richtig erinnerte Fakt wird mit einem Punkt bewertet.

- *Figurales Gedächtnis*

Der Patientin werden vier Stimuluskarten mit Figuren für jeweils zehn Sekunden dargeboten. Sie wird aufgefordert, diese jeweils im unmittelbaren Anschluss an die Darbietung frei zu reproduzieren.

- *Zahlenspanne*

Der Patient soll die vorgelesenen Zahlenfolgen mit wachsender Länge im unmittelbaren Anschluss verbal wiederholen. Dazu absolviert sie zwei Aufgabentypen:

- Zahlenspanne vorwärts
- Zahlenspanne rückwärts.

- *Blockspanne (visuelle Merkspanne)*

Dem Probanden werden auf dem Blockspannbrett Folgen wachsender Länge durch Antippen gezeigt, die dieser im unmittelbaren Anschluss wiederholen soll. Die Reproduktion erfolgt zunächst in der vom Versuchsleiter präsentierten Reihenfolge, im zweiten Teil des Tests in entgegengesetzter Richtung, d.h. beginnend mit dem letzten Block.

6.3.7 Trail Making Test (TMT, Form A und Form B)

Dieser Test besteht aus zwei Formen (TMT-A und TMT-B) und misst Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuomotorische Koordination und mentale Flexibilität (Reitan, 1992). Im Teil A sind auf einem DIN-A4-Blatt zufällig angeordnete Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich miteinander zu verbinden. Im Teil B sollen die ebenfalls zufällig angeordneten Zahlen von 1 bis 13 alternierend mit den Buchstaben A bis L abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich miteinander verbunden werden. Bei beiden Testformen wird die benötigte Zeit (in Sekunden) gemessen. Um das Instruktionsverständnis zu sichern, durchlaufen die Patientinnen in beiden Testvarianten stark verkürzte Beispielaufgaben.

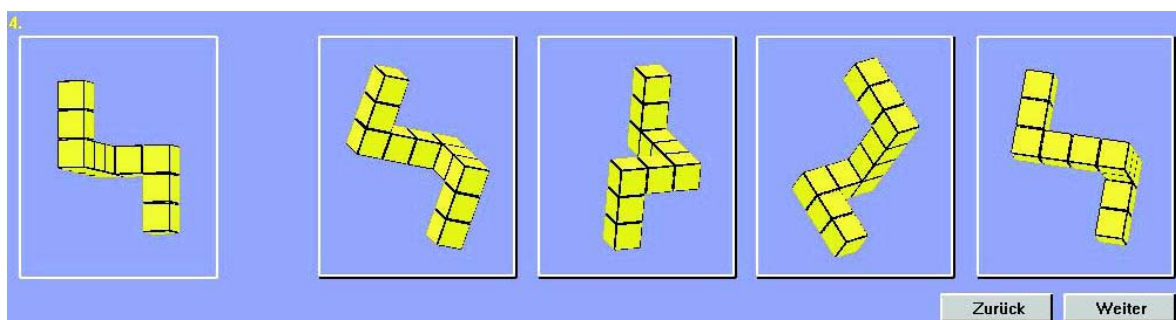
6.3.8 Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)

Der ROCFT (Osterrieth, 1944; zitiert bei Spreen & Strauss, 1998) überprüft die Fähigkeit zur Visuokonstruktion und das visuelle Gedächtnis. Er erfordert zunächst das Abzeichnen (copy-Bedingung) einer komplexen geometrischen Figur. Anschließend, nach ca. 30 Minuten, erfolgt das erneute Zeichnen dieser Figur, nun ohne Vorlage, aus dem

Gedächtnis (delay-Bedingung), was die Patientin in der Phase des Abzeichnens noch nicht weiß.

### 6.3.9 Mentaler Rotationstest (MRT)

Der Mentale Rotationstest misst die Fähigkeit, dreidimensionale Objekte in zweidimensionaler Darstellung im Geiste zu drehen. Dabei soll die Patientin entscheiden, ob die im Geiste gedrehte Figur mit einer Referenzfigur identisch ist. Es werden in zwei Durchgängen jeweils 12 Aufgaben bearbeitet.



(Abbildung: Schönfeld, 2008)

Zu jeder Referenzfigur werden vier Auswahlfiguren angeboten, von denen zwei als identisch erkannt werden müssen. Pro Testdurchgang stehen 5 Minuten zur Verfügung. Zwischen den Durchgängen sind zwei Minuten Pause vorgesehen. Die Patientin kann durch Zurückblättern ihre Antworten ggf. korrigieren. Wird der strenge Bewertungsmaßstab angelegt, so erhält die Patientin nur dann einen Punkt, wenn beide Auswahlfiguren richtig sind (maximale Punktzahl: 24). Bei der liberalen Bewertung erhält die Patientin für jede richtig ausgewählte Figur einen Punkt (maximale Punktzahl: 48). In der vorliegenden Arbeit wurde die Version A des Paradigmas von Peters et al. (1995) als Computer-version von Schönfeld (2008) verwendet.

### 6.3.10 Pfadintegration: Heimkehraufgabe (Virtual Pointing Task, VPT)

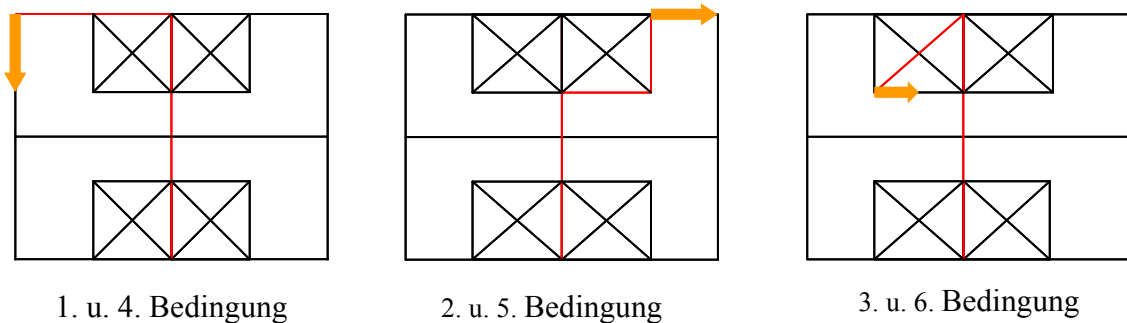
Bei der Heimkehraufgabe (Schönfeld, 2008) wird eine virtuelle Parklandschaft präsentiert. Die Patientin soll sich in Gedanken mit der computersimulierten Person durch die virtuelle Umgebung bewegen. Die Bewegung erfolgt PC-gesteuert und ist durch sie nicht beeinflussbar. Es handelt sich um eine egozentrische Navigation, da keine salien-

ten Landmarken existieren. Richtung und Distanzen werden allein durch den optischen Fluss geschätzt, den die Patientin wahrnimmt.



(Abbildungen: Schönfeld 2008)

Die virtuelle Person bleibt im Park plötzlich stehen, und die Patientin soll mittels Kompass eine Richtungsschätzung, nämlich die der Lage der Ausgangsposition, vornehmen. Dabei werden die Winkelschätzungen (in Grad) und die jeweilige Zeit bis zum Einstellen der Kompassnadel als Orientierungszeit (in Sekunden) gemessen. Es werden drei verschiedene Wege mit jeweils aufsteigendem Schwierigkeitsgrad in je zwei Geschwindigkeiten dargeboten. Es gibt keine zeitliche Begrenzung.

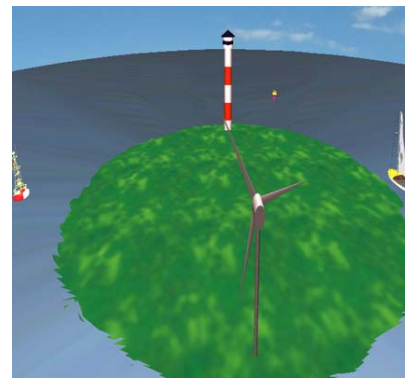


Dieser Test misst die Fähigkeit zur Wegintegration (siehe auch Kapitel 3.1.2).

### 6.3.11 Navigationsaufgabe (Virtual Water Maze)

Die Navigationsaufgabe ist von Schönfeld (2008) in Anlehnung an das Morris Water Maze Experiment (siehe 3.3.1) konzipiert worden. Es handelt sich um eine virtuelle Insel, auf der distale und proximale Hinweisreize zu sehen sind. Einige der Hinweisreize sind beweglich (Segelboot und Bojen), andere fest (Leuchtturm und Windrad). In der Nähe des Leuchtturms befindet sich eine Senke, in der eine Schatzkiste versteckt ist. Die Patientin wird nun aufgefordert, die Kiste zu finden und zu öffnen, um den „Schatz“, nützliche Dinge für einen Schiffbrüchigen, zu finden. Dazu benutzt die Patientin eine Steuerkonsole, mit der sie sich aktiv auf der virtuellen Fläche bewegen kann. Der Um-

gang mit der Steuerkonsole und das Ansteuern der Schatzkiste wurden im Vorfeld in einer ähnlichen virtuellen Umgebung trainiert.



(Abbildungen: Schönfeld, 2008)

Die Navigationsaufgabe beginnt mit einem Explorationsdurchgang. Der Weg zur Kiste wird hier durch einen darüber schwebenden Heißluftballon (proximaler Hinweisreiz) geleitet. Die Kiste wird durch Annäherung geöffnet und gilt damit als gefunden. Die Patientin hat nun die Gelegenheit, vom Standort der Kiste aus die Umgebung zu explorieren und sich die entsprechenden distalen Hinweisreize einzuprägen. Die Kiste befindet sich in allen Folgedurchgängen am gleichen Ort. Hat die Patientin mittels Steuerkonsole einen bestimmten Umgebungsradius verlassen, so ist der Explorationsdurchgang beendet. Nun folgen drei Lerndurchgänge. Die Patientin startet jetzt von unterschiedlichen Punkten der Insel. Der Ballon, als proximaler Hinweisreiz, steht aber nicht mehr zur Verfügung. Zuletzt absolviert die Patientin den Testdurchgang, hierbei sind zwei bewegliche Hinweisreize (Segelboot und Schwimmboje) verschwunden. Für die Lerndurchgänge besteht ein Zeitlimit von vier Minuten, für den Testdurchgang von zehn Minuten. Wird das Limit überschritten, so wird der Durchgang abgebrochen und die Kiste gilt als nicht gefunden. Alle Daten werden elektronisch aufgezeichnet. In die Auswertung gingen folgende Parameter ein:

- Erfolg (Kiste gefunden)
- benötigte Zeit (in Sekunden)
- Detour (Umweg)
- Initial heading error (Abweichungswinkel, in der direkten Linie zwischen Start und Ziel nach 1 Sekunde Bewegung)
- Average heading error (durchschnittlicher Abweichungswinkel)

## 6.4 Untersuchungsablauf

Die testpsychologische Untersuchung fand in einer einmaligen ca. zweistündigen Sitzung statt, die von einer 10minütigen Pause unterbrochen wurde. Der Testzeitpunkt lag in den Vormittagsstunden. Als Ort wurden das Büro des psychoonkologischen Dienstes der Universitätsklinik für Gynäkologie oder ein Arztzimmer des Elisabethkrankenhauses gewählt. Die Untersuchung erfolgte ausschließlich im Einzelkontakt. Im Jahr 2007 unterstützte eine Diplomandin der Psychologie die Datenerhebung als Versuchsleiterin. Die Reihenfolge der zu absolvierenden Tests (Übersicht siehe Anhang) sowie die Testinstruktion erfolgten standardisiert. Die im Vorfeld zugesandte Einverständniserklärung und der Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Gedächtnisleistungen (MAC-S) wurden von der Patientin zu Beginn überreicht. Die Speicherung der Daten im PC erfolgte in anonymisierter Form. Patientinnen, die eine Rückmeldung über ihre Testergebnisse wünschten, wurden fernmündlich oder schriftlich darüber informiert.

## 6.5 Hypothesen

Die Patientinnen der verschiedenen Behandlungsgruppen unterscheiden sich von einander in ihren Leistungen im Hinblick

### *auf Gedächtnis und Visuokonstruktion (1)*

- H 1.1 ...auf das allgemeine Gedächtnis.
- H 1.2 ...auf das verbale Gedächtnis.
- H 1.3 ...das visuelle Gedächtnis.
- H 1.4 ...auf die Fähigkeit zur Visuokonstruktion

### *Raumkognitionen (2)*

- H 2.1 ...auf die Fähigkeit zur mentalen Rotation.
- H 2.2 ...auf die räumliche Orientierungsfähigkeit unter Verwendung der Pfadintegration.
- H 2.3 ...auf die räumliche Orientierungsfähigkeit und Navigation unter Verwendung der Fähigkeit des place-learnings.

### *Kognitive Stützfunktionen (3)*

- H 3.1 ...auf Aufmerksamkeit
- H 3.2 ...auf Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuomotorische Koordination und kognitive Umstellfähigkeit.

## Daraus ergeben sich folgende statistische Hypothesen

Kognitive Funktion	Erhebungsinstrument	Statistische Hypothese
<b>1. Gedächtnis und Visuokonstruktion:</b>		
1.1 Allgemeines Gedächtnis	Wechsler-Memory-Scale R	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
1.2 Verbales Gedächtnis	Wechsler-Memory-Scale R	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
1.3 Visuelles Gedächtnis	Wechsler-Memory-Scale R Rey-Osterrieth Complex Figure Test (delay)	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
1.4 Visuokonstruktion	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (copy)	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
<b>2. Raumkognitionen:</b>		
2.1 Mentale Rotation	Mentaler-Rotations-Test	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
2.2 Pfadintegration	Heimkehraufgabe	
	2.2.1 Schätzfehler	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
	2.2.2 Orientierungszeit	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
2.3 Orientierung und Navigation	Navigationsaufgabe	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
<b>3. Kognitive Stützfunktionen</b>		
3.1 Aufmerksamkeit/ Konzentration	Wechsler-Memory-Scale R	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$
3.2 Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit, visuomoto- rische Koordination und mentale Flexibilität	Trail Making Test (Teil A und B)	$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$ $H_A: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$



## 6.6 Auswertungsmethoden

### Datenerfassung und statistische Analysen

Zur **Datenerfassung und –auswertung** wurde das Programm Statistical Package for the Social Science (SPSS) Version 17 verwendet. Die verschiedenen Untersuchungsgruppen wurden hinsichtlich Alter und prä-morbider Intelligenz, als maßgebliche Einflussfaktoren kognitiver Fähigkeiten, aber auch im Hinblick auf aktuelle Gestimmtheit und Zeitdauer seit der Menopause auf Parallelität überprüft, um eine Vergleichbarkeit der Stichproben zu gewährleisten.

Die **Mittelwertvergleiche** erfolgen bei gegebenen Voraussetzungen mittels einfaktoriel-ler univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit vierfach gestuften Gruppenfaktoren. Um die Voraussetzungen für die Anwendung der ANOVA festzustellen, werden die Datensätze der einzelnen Behandlungsgruppen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Homogenität der Fehlervarianzen werden mittels Levene-Test getestet. Für den Fall, dass diese nicht vorliegt, sollen robuste Tests (Brown-Forsyth-Test und Welch-Test) zur Prüfung der Mittelwertunterschiede genutzt werden. Werden durch die ANOVA signifikante Ergebnisse festgestellt, soll a posteriori die Richtung der Mittelwertunterschiede geprüft werden, zum Beispiel mit Hilfe des Bonferroni-Tests. Sind **Merkmale** einer oder mehrerer Behandlungsgruppen **nicht normal verteilt**, soll der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) genutzt werden. Im Falle von signifikanten Unterschieden, kommt der Mann-Whitney-Test als Post-Hoc-Test zum Einsatz. Gruppenunterschiede hinsichtlich **nominaler Daten** (wie z.B. „Erfolg“ oder „nicht Erfolg“ beim Auffinden der Schatzkiste in der Navigationsaufgabe) werden mittels Chi<sup>2</sup>-Test berechnet.

Im Falle von signifikanten Mittelwertunterschieden sollen zur Abschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse die **Effektstärken** berechnet werden. Hierfür werden für normal verteilte Daten als Prüfgröße die Effektstärke Cohens *d* berechnet (Cohen, 1988). Dazu sollen die Standardabweichungen beider Experimentalgruppen genutzt werden:

$$d = \frac{\overline{x_1} - \overline{x_2}}{\sqrt{(s_1^2 + s_2^2) / 2}}$$

Nach Bortz und Döring (2006) gelten Effektstärken

- unter 0.2 als **unbedeutende**,
- von 0.2 bis 0.5 als **kleine**,
- von 0.5 bis 0.8 als **mittlere** und
- ab 0.8 und größer als **starke Effekte**.

Zur Berechnung möglicher **Zusammenhänge** zwischen Stimmungsmaßen, selbst berichteten kognitiven Funktionen und Testergebnissen werden im Falle einer vorliegenden Normalverteilung die Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet. Andernfalls wird die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

Zur Interpretation der Korrelationskoeffizienten gibt Raithel (2008) folgende Einteilung an:

---

<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>Interpretation</b>
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

---

## 7. Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Varianzanalysen (ANOVA) bzw. der Chi<sup>2</sup>-Tests zur Überprüfung signifikanter Gruppenunterschiede dargestellt. Die Angaben zu den Mittelwerten und mittleren Rängen wurden auf Zehntel, Prüfgrößen und p-Werte in der Regel auf Hundertstel gerundet. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung durch den Komolgorov-Smirnov-Test bzw. auf Homogenität der Fehlervarianzen durch den Levene-Test und die Mehrfachvergleiche/Post-Hoc-Tests befinden sich im Anhang.

### 7.1 Begleitdiagnostik

#### 7.1.1 Parallelisierungsvariablen/Vergleichbarkeit der Gruppen

Die soziodemographischen Eigenschaften sowie die Daten zu Intelligenz, Menopause und Hormonersatztherapie der einzelnen Untersuchungsgruppen sind, entsprechend des verwendeten statistischen Verfahrens geordnet, in den folgenden Tabellen dargestellt (ANOVA: *Tabellen 7.1* und Chi<sup>2</sup> Tests: *Tabelle 7.2*).

*Tabelle 7.1 Parallelisierungsvariablen*

Variable	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße F	p
Alter MW (SD)	64,9 (7,3)	62,6 (8,7)	68,3 (5,1)	65,3 (7,9)	2,25 2,1 <sup>1</sup>	0,09 0,1 <sup>1</sup>
IQ <sup>2</sup> MW (SD)	115,4 (14,7)	112,3 (15,0)	112,6 (13,0)	114,6 (17,2)	0,21	0,88
BfS Befindlichkeit MW (SD)	49,0 (8,8)	52,8 (8,8)	48,5 (10,5)	54,9 (15,8)	1,47	0,23
HADS Depression MW (SD)	55,6 (10,1)	57,8 (8,8)	57,0 (11,7)	58,5 (15,7)	0,23	0,87
HADS Angst MW (SD)	53,5 (10,3)	55 (11,6)	50,2 (11,9)	56,3 (14,2)	0,98	0,41

Variable	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße F	p
Menopause <sup>1</sup> MW (SD)	13,4 (7,8)	12,2 (10)	18,1 (5,9)	15,6 (7,8)	2,24	0,09
Erwerbslosigkeit <sup>1</sup> MW (SD)	11,2 (8,9)	10,6 (6,3)	10,5 (6,4)	10,3 (10,3)	0,035	0,99

Legende: <sup>1</sup> keine Homogenität der Varianzen, daher robuster Test angewendet: Welch-Test, <sup>2</sup> Intelligenzquotient, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, BfS: Befindlichkeitsskala nach Zersen, OP-Operationsgruppe, TAM Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Hinsichtlich der hier aufgeführten Parallelisierungsvariablen konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede festgestellt werden. Die *Tabelle 7.2* zeigt die Ergebnisse der  $\chi^2$ -Tests nach Pearsen für die nominal skalierten Variablen der Begleitdiagnostik.

*Tabelle 7.2  $\chi^2$  Tests nach Pearsen zu den nominalskalierten Variablen der Begleitdiagnostik*

Variable	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße $\chi^2$	p
<b>Schulbildung</b>						
Hauptschule	9	10	13	9	2,97	0,81
Realschule	6	8	6	4		
Abitur	6	4	3	2		
<b>Berufsausbildung</b>						
ohne	1	1	1	2	9,36	0,4
Lehre	10	12	16	9		
Fachschule	8	5	4	1		
Universität	2	4	1	3		
<b>Erwerbstätigkeit</b>						
Vollzeit	4	7	0	1	22,15	0,06
Teilzeit	1	1	0	0		
nicht erwerbstätig	16	14	22	14		
<b>Familienstand</b>						
verheiratet	12	19	16	10	7,55	0,58
in Trennung	1	0	0	1		
geschieden	3	0	2	1		
verwitwet	5	3	4	3		

Variable	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße $\chi^2$	p
<b>Hormontherapie</b> in % (vor der Erkrankung)	28,6	27,3	18,2	73,3	13,56	<b>0,004**</b>

Legende:\*\*signifikant p<0,01 OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede im Hinblick auf Schul- und Berufsausbildung sowie auf Familienstand festgestellt. Für das Merkmal „Hormontherapie im Vorfeld der Mammakarzinomerkrankung“ wurde eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen zugunsten der Switchgruppe errechnet. Allerdings zeigte sich bereits bei der Exploration, dass bei zahlreichen Patientinnen die Zeit der Hormonsubstitution schon viele Jahre zurücklag und sie nur ungenaue Angaben über Dauer und Art der Medikation machen konnten. Zudem unterschied sich der angegebene Einnahmezeitraum erheblich (Range: 3-180 Monate). **Demzufolge wird eine frühere Hormontherapie als möglicher Einflussfaktor auf aktuelle Leistungen nicht ausreichend zu bestimmen sein.**

Hinsichtlich der Dauer der endokrinen Therapie wurde geprüft, inwieweit sich die beiden Monotherapiearme Tamoxifen- und Aromatasehemmergruppe von einander unterscheiden. Ein Vergleich der beiden mit Aromatasehemmern behandelten Gruppen hinsichtlich der Dauer der fast vollständigen Östrogendeprivation ist ebenfalls von Interesse. Die Patientinnen der Switchgruppe sollten erst zum Zeitpunkt der Aromatasehemmertherapie getestet werden und standen daher unvermeidlich länger (durchschnittlich 47 Monate) als die anderen beiden Gruppen unter endokriner Therapie. Die in der Tabelle 7.3 dargestellte Therapiedauer bezieht sich in der Switchgruppe ausschließlich auf die Zeit der Medikation mit Aromatasehemmern.

Tabelle 7.3 Vergleich der Dauer der Therapie und der Zeit seit der Diagnose

Variable	TAM n= 22	AI n=22	Prüfgröße t	p
<b>Dauer der Systemischen Therapie</b> MW (SD) in Monaten	21,5 (8,6)	24,1 (9)	-1,2	0,23
<b>Monate seit Diagnose</b> MW (SD)	23,2 (9)	26,9 (10,1)	-1,28	0,21

Variable	Switch n=15	AI n=22	Prüfgröße t	p
<b>Dauer der Aromatasehemmertherapie</b> MW (SD) in Monaten	22,3 (11)	24,1 (9)	0,53	0,6

Legende: Tam: Tamoxifengruppe, Switch: Switchgruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, MW: Mittelwert SD: Standardabweichung

Die beiden Monotherapiearme Tamoxifen vs. Aromatasehemmer zeigen keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Dauer der endokrinen Therapie. Gleiches gilt für die Zeit seit der Diagnose. Die Dauer der Aromatasehemmertherapie unterschied sich ebenfalls zwischen der Switch- und der Aromatasehemmergruppe nicht signifikant.

### 7.1.2 Ergebnisse des Gedächtnis-Selbstbeurteilungsfragebogens (MAC-S)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der ANOVA über die Selbstwahrnehmung im Hinblick auf das Gedächtnis nach Fähigkeits- und Häufigkeitsskala geordnet dargestellt (Tabelle 7.4). Die einzelnen Untersuchungsgruppen unterscheiden sich auf der Fähigkeitskala hinsichtlich ihres selbst wahrgenommenen Gedächtnisses für alltägliche Aufgaben und auf der Häufigkeitsskala in Bezug auf ihre selbst wahrgenommene Vergesslichkeit. Die **OP-Gruppe** schätzte sich im Hinblick auf das **Alltagsgedächtnis** signifikant besser ein als die **Tamoxifengruppe**. Auffallend hierbei ist, dass die Switchgruppe im Vergleich zur Tamoxifengruppe beim Post-Hoc-Test (Bonferroni Test) nicht signifikant besser abschneidet ( $p=0,096$ ), obwohl der Mittelwert hinsichtlich des Alltagsgedächtnisses mit dem der OP-Gruppe identisch ist. Die **Switchgruppe** nahm sich im Ver-

gleich zu **jeder anderen Gruppe** als „generell vergesslicher“ wahr (Mehrfachvergleiche/Post-Hoc-Tests siehe Anhang C, Tabelle 10 und 11).

Tabelle 7.4 Selbstwahrnehmung Gedächtnis MAC-S

Variable	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße	p
<b>Fähigkeitsskala</b>						
Persönliches Altgedächtnis MW (SD) <sup>1</sup>	3,7 (0,5)	3,6 (0,6)	3,5 (0,47)	3,6 (0,7)	F=0,5	0,68
Numerischer Abruf MW (SD)	3,1 (0,9)	3,2 (0,7)	3,4 (0,6)	3,3 (0,6)	F=0,9	0,44
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben MW (SD)	3,9 (0,6)	<b>3,4</b> (0,6)	3,6 (0,5)	3,9 (0,6)	<b>F=3,7</b> <b>F=3,6<sup>1</sup></b>	<b>0,016*</b> <b>0,018<sup>1</sup></b>
Semantisches Gedächtnis Wortabruf MW (SD)	3,3 (0,6)	3,2 (0,6)	3,4 (0,6)	3,4 (0,6)	F=0,45	0,72
Topographisches Gedächtnis MW (SD)	3,6 (0,6)	3,4 (0,8)	3,4 (0,6)	3,6 (0,4)	F=0,8 F=0,9 <sup>1</sup>	0,49 0,46 <sup>1</sup>
<b>Häufigkeitsskala</b>						
Aufmerksamkeit/ Konzentration MW (SD) <sup>1</sup>	3,8 (0,5)	3,8 (0,7)	4,1 (0,5)	3,7 (0,7)	F=0,11	0,49
Semantisches Gedächtnis für Wörter und Fakten Mittlerer Rang	46,7	34,3	43,9	35,7	$\chi^2 = 4,3$	0,23
Generelle Vergesslichkeit Mittlerer Rang MW (SD) <sup>2</sup>	47,7 4,6 (0,5)	41,9 4,5 (0,4)	51,6 4,7 (0,5)	<b>12,17</b> 3,5 (0,5)	$\chi^2 = 31,1$	<b>0,000**</b>
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben MW (SD)	3,6 (0,4)	3,3 (0,9)	3,6 (0,6)	3,5 (0,5)	F=0,97 F=1,0 <sup>1</sup>	0,41 0,39 <sup>3</sup>
Einprägen von Gesichtern MW (SD)	3,7 (0,5)	3,8 (0,8)	4,1 (0,7)	3,6 (0,8)	F=1,9	0,14

OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung \*signifikant  $p < 0,05$ , \*\*signifikant  $p < 0,01$ ,<sup>1</sup> Mittelwerte der 5-stufigen Ratingskala: geringe Werte weisen auf die Wahrnehmung der größten und hohe Werte auf die Wahrnehmung der geringsten Gedächtnisdefizite hin;<sup>2</sup> keine Normalverteilung daher keine ANOVA möglich;<sup>3</sup> da Homogenität der Varianzen nicht gegeben, robuster Test nach Brown-Forsyth (Tabellen siehe Anhang)

Insgesamt haben die Patientinnen ihr Gedächtnis als durchschnittlich bis gut wahrgenommen, was vor dem Hintergrund der in der Fachliteratur immer wieder berichteten subjektiven kognitiven Leistungseinbußen überrascht.

## 7.2 Gedächtnis und visuokonstruktive Fähigkeiten

Die *Tabelle 7.5* zeigt die Mittelwerte der Ergebnisse der testpsychologischen Untersuchung zum Gedächtnis und zur Visuokonstruktion und jeweils die dazugehörige ANOVA bzw. die Kruskal-Wallis-Tests.

*Tabelle 7.5 Gedächtnis und Visuokonstruktion*

	<b>OP n=21</b>	<b>TAM n= 22</b>	<b>AI n=22</b>	<b>Switch n=15</b>	<b>Prüfgröße</b>	<b>p</b>
<b>WMS-R</b> Allgemeines Gedächtnis MW (SD)	105,3 (14,5)	99,5 (17,5)	89,2 (13,4)	101,5 (20,3)	F=3,8	<b>0,013*</b>
<b>WMS-R</b> Verbales Gedächtnis MW (SD)	101,1 (16,7)	95 (19,4)	84,3 (18)	92,3 (21,5)	F=3	<b>0,037*</b>
<b>WMS-R</b> Visuelles Gedächtnis MW (SD)	108,9 (10,9)	105,4 (14,4)	100,4 (11,7)	108,5 (13,9)	F=2	0,126
<b>ROCF (copy)</b> Visuokonstruktion Mittlerer Rang MW (SD) <sup>1</sup>	45,3 33,3 (4,9)	43,4 33,5 (3,4)	28,6 31,7 (4,8)	47 33,9 (3,5)	$\chi^2 = 8,5$	<b>0,037*</b>
<b>ROCF (delay)</b> Visuelles Gedächtnis MW (SD)	17 (6,4)	17,9 (7,6)	14,5 (6,3)	13,9 (4,2)	F=1,7	0,2

\*p<0,05 Wechsler Memory Scale revised (WSM-R) Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert, (bei WMS-R: Indizes der umgewandelten Rohwerte, ROCF delay: Testscores), SD: Standardabweichung, <sup>1</sup> keine Normalverteilung, daher keine ANOVA möglich, Mittelwerte nur zur Information



Es wurden signifikante Differenzen hinsichtlich des allgemeinen und verbalen Gedächtnisses sowie in Bezug auf die Fähigkeit zur Visuokonstruktion gefunden. Die OP-Gruppe erzielte signifikant bessere Ergebnisse als die Aromatasehemmergruppe. Auch im Hinblick auf das Verbalgedächtnis erreichte die OP-Gruppe signifikant bessere Leistungen im Vergleich zur Aromatasehemmergruppe (Mehrfachvergleiche/Post-Hoc-Tests siehe Anhang C Tabelle 12 und 13).

Um die klinische Relevanz der Ergebnisse beurteilen zu können, wurden zu den signifikanten Gedächtniswerten die Effektstärken berechnet und in *Tabelle 7.6* dargestellt.

*Die Tabelle 7.6 Effektstärken*

<b>OP – AI</b>	<b>d</b>	<b>KI</b>
Allgemeines Gedächtnis	1,15	0,51-1,79
Verbales Gedächtnis	0,97	0,33-1,6

d: Effektstärke, KI: Konfidenzintervall OP: Operationsgruppe, AI: Aromatasehemmergruppe

Es handelt sich sowohl hinsichtlich des allgemeinen Gedächtnisses als auch in Bezug auf das Verbalgedächtnis um sehr große Effekte. Weiter interessiert nun, inwieweit die Untersuchungsgruppen im Vergleich zur altersstratifizierten Normstichprobe unterdurchschnittliche Werte erzielten.

*Tabelle 7.7 Anteil der unterdurchschnittlichen Ergebnisse im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden*

<b>WMS-R</b>	<b>OP n=21</b>	<b>TAM n= 20</b>	<b>AI n=22</b>	<b>Switch n=15</b>
Allgemeines Gedächtnis in %	9,5	18,2	36,4	26,7
Verbales Gedächtnis in %	23,8	36,4	54,5	33,3

WMS-R Wechsler Memory Scale revidierte Fassung OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

Mit Ausnahme des Ergebnisses zum allgemeinen Gedächtnis der OP-Gruppe sind die Anteile unterdurchschnittlicher Ergebnisse in allen Gruppen höher als dies von einer

gesunden Stichprobe (hier unterdurchschnittliche Leistungen ca 16%) zu erwarten gewesen wäre. Mehr als die Hälfte der Aromatasehemmerpatientinnen erzielten im Hinblick auf das Verbalgedächtnis unterdurchschnittliche Leistungen. **Die Nullhypothese ist daher für H 1.1 und H 1.2 zu verwerfen.** Die Alternativhypothese gilt. Für das visuelle Gedächtnis konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede gefunden werden, so dass **H 1.3 beibehalten werden muss.** Bezüglich der Fähigkeit zur Visuokonstruktion zeigte die Aromatasehemmergruppe signifikant schwächere Leistungen als jede andere Gruppe (Post-Hoc-Tests siehe Anhang C, Tabelle 14) **Die Nullhypothese H 1.4 muss daher verworfen werden.** Es gilt die Alternativhypothese.

### 7.3 Raumkognitionen

#### 7.3.1 Mentale Rotation

*Tabelle 7.8 Mentale Rotation*

MRT	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße F	p
<b>Gesamt streng</b> (max 24 P) MW (SD)	6,1 (3,8)	7,1 (3,2)	6,4 (2,1)	6,8 (4,4)	0,32 0,3 <sup>1</sup>	0,81 0,83 <sup>1</sup>
<b>Gesamt liberal</b> (max 48 P) MW (SD)	21,4 (5,6)	23,5 (6,5)	24,4 (4,4)	23,9 (6,0)	1,1	0,81
<b>DG 1 liberal</b> (max 24P) MW (SD)	11,0 (3,8)	11,5 (3,9)	11,4 (2,5)	11,8 (3,4)	0,15	0,93
<b>DG 2 liberal</b> (max 24P) MW (SD)	10,4 (2,8)	12 (3,4)	13,0 (3,2)	12,1 (3,1)	2,58	0,06
<b>DG 1 streng</b> (max 12P) MW (SD)	3,4 (2,3)	3,5 (2,1)	3,0 (1,2)	3,6 (2,4)	0,5 0,32 <sup>1</sup>	0,68 0,81 <sup>1</sup>
<b>DG 2 streng</b> (max 12P) MW (SD)	2,8 (1,7)	3,6 (1,8)	3,4 (1,8)	3,2 (2,2)	0,8	0,5

<sup>1</sup> keine Homogenität der Varianzen, daher robuster Test angewendet: Welch-Test OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe max: Maximal erreichbare Punktzahl, MW: Mittelwerte der Test-Scores, SD: Standardabweichung, MRT: Mentaler Rotationstest DG: Durchgang; liberal: liberale Bewertung, pro richtige Antwort 1 Punkt, streng: strenge Bewertung, nur wenn beide Figuren richtig erkannt werden, wird der Punkt gegeben

**Es konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede festgestellt werden, so dass die Nullhypothese H 2.1 beibehalten werden muss.** Die überwiegende Mehrheit der Testpersonen gab während dieses Untertests die Rückmeldung, angestrengt zu sein und die Aufgabe als schwierig zu empfinden. So sind möglicherweise Bodeneffekte nicht auszuschließen. Unterschiede bilden sich nicht mehr ab, wenn insgesamt schwache Leistungen erzielt werden. Für diese Hypothese spricht das Ergebnis des Untertests 2 mit liberaler Bewertung (DG 2 liberal). Die Patientinnen sind jetzt schon besser auf den Test eingestellt, da sie bereits 12 Aufgaben gelöst haben. **So erzielte hier mit knapp verfehlter Signifikanz die Aromatasehemmergruppe im Vergleich zur OP-Gruppe einen besseren Mittelwert.** Das ist unter der Annahme, dass niedrige Östrogenspiegel diese Testergebnisse positiv beeinflussen, als interessanter Hinweis für künftige Untersuchungen zu werten.

### 7.3.2 Pfadintegration (Heimkehraufgabe)

In der *Tabelle 7.9* sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemittelten Schätzfehler beider Tempi (langsam, schnell) des jeweiligen Pfades dargestellt. Der Schätzfehler wird jeweils aus der Differenz zwischen realem Winkel und geschätztem Winkel, dividiert durch 6, gebildet. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um negative oder positive Schätzfehler handelt, so dass alle Ergebnisse als positive Zahlen dargestellt sind. Für alle drei Pfade wurde eine ANOVA gerechnet.

*Tabelle 7.9 Pfadintegration: Schätzfehler*

Schätzfehler	OP n=21	TAM n= 22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße F	p
Pfad 1 MW <sup>1</sup> (SD)	8,2 (7,1)	7,6 (7,1)	8,2 (7)	8,1 (5,5)	0,46	0,99
Pfad 2 MW (SD)	9,2 (5,2)	6,4 (4,1)	10,7 (5,6)	7,7 (5,4)	2,9	<b>0,039*</b>
Pfad 3 MW (SD)	17,7 (6,6)	18,6 (8)	17,2 (7,2)	13,8 (8)	1,3	0,27

\*signifikant,  $p < 0,05$ ; OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, <sup>1</sup>MW: Mittelwert (Differenz aus realem und geschätztem Winkel, geteilt durch 6) SD: Standardabweichung

Für den Pfad 2 (mittlerer Schwierigkeitsgrad) wurden signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Schätzfehler festgestellt (Mehrfachvergleiche/Post-Hoc-Tests siehe Anhang C Tabelle 15). **Die Tamoxifengruppe zeigte signifikant weniger Schätzfehler als die Aromatasehemmergruppe, so dass die Nullhypothese H 2.2.1 verworfen werden muss.** Die Alternativhypothese gilt.

In der *Tabelle 7.10* sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemittelten Orientierungszeiten beider Tempi (langsam, schnell) des jeweiligen Pfades in Sekunden dargestellt.

*Tabelle 7.10 Pfadintegration: Orientierungszeit*

Orientierungszeit in Sekunden	OP n=21	TAM n=22	AI n=22	Switch n=15	Prüfgröße	p
Pfad 1 Mittlerer Rang	46,7	34,9	41,9	38,9	$\chi^2=2,9$	0,41
Pfad 2 MW (SD)	28,7 (17,6)	16,8 (8,3)	23,1 (15,8)	21,3 (10,4)	F=2,7	<b>0,044<sup>1*</sup></b>
Pfad 3 MW (SD)	22,3 (11,8)	14,1 (6,4)	17,1 (8,7)	16 (7,9)	F=2,8	<b>0,044*</b>

\* signifikant, da  $p < 0,05$  <sup>1</sup> keine Homogenität der Varianzen, daher robuster Test angewendet: Welch-Test OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Für die signifikanten Mittelwertunterschiede bei den Aufgaben zu Pfad 2 (mittelschwere Aufgabe) und Pfad 3 (schwere Aufgabe) sind im (Mehrfachvergleiche/Post-Hoc-Tests siehe Anhang C, Tabelle 16 und 17) dargestellt. Die OP-Gruppe (Kontrollgruppe) zeigte die längsten Orientierungszeiten, die beim Pfad 2 (mittelschwere Aufgabe) und beim Pfad 3 (schwere Aufgabe) im Vergleich zur Tamoxifengruppe signifikant waren. **So ist für die Orientierungszeit bei der Pfadintegration die Nullhypothese H 2.2.1 ebenfalls abzulehnen.** Die Alternativhypothese gilt.

### 7.3.3 Navigation

Im Folgenden sind die Ergebnisse des **Explorationsdurchgangs** für die benötigte Zeit und die Pfadlänge dargestellt. Alle Patientinnen hatten das Ziel erreicht und die Schatzkiste gefunden. Da die Testdaten nicht normal verteilt sind, liegen die Voraussetzungen zur Durchführung einer ANOVA nicht vor. Es kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz.

Die Tabelle 7.11 Navigationsaufgabe: Explorationsdurchgang

	<b>OP n=21</b>	<b>TAM n= 22</b>	<b>AI n=22</b>	<b>Switch n=15</b>	<b>Prüfgröße <math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
Zeit Mittlerer Rang	38,2	38,9	40,7	45,6	1,04	0,79
Pfadlänge Mittlerer Rang	38	38,5	42,2	44,3	0,93	0,82

OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

Im Explorationsdurchgang konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen hinsichtlich benötigter Zeit und Länge des Pfades festgestellt werden.

Die *Tabelle 7.12* zeigt die Ergebnisse der Navigationsaufgabe. Für die normal verteilten Daten wurden Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung sowie die dazugehörige ANOVA berechnet. Auch für das Maß detour (Umweg) wurde mittels Komolgorov-Smirnov-Test eine Normalverteilung für alle Gruppen errechnet (siehe Anhang B, Tabelle 4). Dennoch streuen die Werte der Switchgruppe sehr stark (MW = 4,6; SD s = 4,1). Als relativer Streuungsparameter dient der Variationskoeffizient, der aus dem Quotienten von Standardabweichung und Mittelwert berechnet wird.

$$\frac{s_x}{x} \approx V_x \quad \text{Variationskoeffizient für detour: } \frac{4,1}{4,6} \approx 0,89$$

Bei einem Variationskoeffizienten größer 0,5 geht man davon aus, dass der Mittelwert wegen der zu großen Streuung kein guter Repräsentant der Einzelwerte ist (Eckstein, 2006). Deshalb wurde für diese Größe, wie auch für die nicht normalverteilten Daten, der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

*Tabelle 7.12 Navigationsaufgabe- Lerndurchgänge und Testdurchgang gemittelt*

	<b>OP n=21</b>	<b>TAM n= 22</b>	<b>AI n=22</b>	<b>Switch n=15</b>	<b>Prüfgröße</b>	<b>p</b>
Zeit Mittlerer Rang	36,8	38,1	43,1	45,4	$\chi^2=1,7$	0,63
Pfadlänge in Mittlerer Rang	32,8	41	46,3	42	$\chi^2=3,75$	0,29
Initial heading error in ° MW (SD)	33,8 (14)	34,1 (15)	41,7 (14,6)	30,8 (12)	F=2,1	0,1
Average heading error in ° MW (SD)	48,7 (14,6)	52 (14,5)	59 (15,3)	55,2 (15,2)	F=1,8	0,15
Detour Mittlerer Rang	37,9	39,5	44,8	39,27	$\chi^2=1,1$	0,78
Anzahl der gefun- denen Kisten Mittlerer Rang	42,3	42,4	42,2	32,7	$\chi^2=5,9$	0,12

OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert SD: Standardabweichung detour: Umweg, initial heading error (anfänglicher Abweichungswinkel, 1s nach dem Start) average heading error (durchschnittlichen Abweichungswinkel)

Für die gemittelten Werte aus den drei Lerndurchgängen und dem Testdurchgang konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede im Hinblick auf die benötigte Zeit, den Umweg (detour), den durchschnittlichen Abweichungswinkel (average heading error), den anfänglichen Abweichungswinkel (1s nach dem Start, initial heading error) sowie den Erfolg (Kiste gefunden) ermittelt werden. **Daher muss die Nullhypothese H 2.3 beibehalten werden.**

## 7.4 Kognitive Stützfunktionen

Die *Tabelle 7.13* zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Tests zur Prüfung von Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der mentalen Flexibilität sowie die jeweiligen die Ergebnisse der jeweiligen ANOVA.

*Die Tabelle 7.13 Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit*

	<b>OP n=21</b>	<b>TAM n= 22</b>	<b>AI n=22</b>	<b>Switch n=15</b>	<b>Prüfgröße F</b>	<b>p</b>
<b>TMT A</b> MW (SD) in s	39,1 (10,4)	33,9 (10,4)	41,6 (14,5)	35,5 (8,7)	1,97	0,13
<b>TMT B</b> MW (SD) in s	92,4 (44)	90,5 (44,3)	104,7 (36,6)	89,4 (30,1)	0,65	0,59
<b>WMS-R</b> Aufmerksamkeit MW <sup>1</sup> (SD)	90,1 (17,5)	98,5 (16,3)	88,7 (14)	99,9 (10,3)	2,77	<b>0,047*</b>

\* signifikant, da  $p < 0,05$  OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, MW: Mittelwert SD: Standardabweichung, s: Sekunden, TMT: Trail Making Test, WMS-R: Wechsler Memory Scale revised, <sup>1</sup>Indizes der umgewandelten Rohwerte

Für das signifikante Ergebnis hinsichtlich der Aufmerksamkeit wurden im Post-Hoc-Test (siehe Anhang C, Tabelle 18) signifikante Mittelwertunterschiede zulasten der Aromatasehemmergruppe gegenüber der Tamoxifengruppe und auch gegenüber der Switchgruppe festgestellt. Hierzu wurden die Effektstärken berechnet (*Tabelle 7.14*).

*Tabelle 7.14 Effektstärken Aufmerksamkeit*

<b>Gruppe</b>	<b>d</b>	<b>KI</b>
Tam – AI	0,64	0,04-1,22
Switch-AI	0,91	0,23-1,6

d: Effektstärke KI Konfidenzintervall, OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 7.15 Anteil der unterdurchschnittlichen Ergebnisse im Vergleich zur altersstratifizierten Normstichprobe*

	OP	TAM	AI	Switch
<b>WMS-R</b>	n=21	n= 20	n=22	n=15
	in %	in %	in %	in %
Aufmerksamkeit	28,6	18,2	31,8	6,7

OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

Es handelt sich beim Vergleich der Tamoxifenpatientinnen zur Aromatasehemmergruppe um mittlere Effekte. Die Effektstärken zwischen Switchgruppe und Aromatasehemmerpatientinnen sind als groß zu bewerten. Auffallend ist, dass die Operationsgruppe einen Anteil von fast 29% unterdurchschnittlicher Ergebnisse im Vergleich zu einer gesunden altersstratifizierten Normstichprobe erreicht. So ist nicht auszuschließen, dass diese Gruppe zum Testzeitpunkt nicht ihre volle Leistungsfähigkeit zeigen konnte. Auch im Hinblick auf die Orientierungszeiten bei der Pfadintegration, die ebenfalls Aufmerksamkeitsressourcen benötigen, fiel die Operationsgruppe durch einen höheren Zeitbedarf auf.

**Hinsichtlich Aufmerksamkeit und Konzentration muss die Nullhypothese H 3.1. verworfen werden. Die Alternativhypothese gilt. In Bezug auf Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie mentale Flexibilität muss die Nullhypothese 3.2. beibehalten werden.**



## 7.5 Korrelationen

In verschiedenen Studien (z.B. Jenkins et al., 2004) wurde festgestellt, dass selbst berichtete kognitive Einschränkungen eher mit Angst und Depression, weniger aber mit den objektiven Testdaten korrelieren. Daher sind in *Tabelle 7.16 die Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen* zwischen den Subskalen des Gedächtniselbsteinschätzungs-Fragenbogens und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Befindlichkeits-Skala (BfS) sowie den Ergebnissen zum allgemeinen, verbalen und visuellen Gedächtnis dargestellt. Für jene Skalen, für die keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden *Rangkorrelationen nach Spearman berechnet und in Tabelle 7.17* aufgeführt. Die interessierenden Daten sind jeweils grau hinterlegt.

Mit Ausnahme des Altgedächtnisses (der Fähigkeitsskala) zeigten sich für alle Faktoren des Selbsteinschätzungsfragebogens geringe negative Korrelationen zur **Befindlichkeit**, wobei hohe Werte der Befindlichkeitsskala mit schlechterem Befinden verbunden sind. Ebenfalls geringe negative Zusammenhänge wurden zwischen selbst eingeschätzten Gedächtnisleistungen und **Angst**, ausgenommen Aufmerksamkeit und Konzentration, und auch für **Depression**, ausgenommen das Alltagsgedächtnis (der Häufigkeitsskala), festgestellt. Für diese Faktoren wurden jeweils mittlere Korrelationen errechnet.

Im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen den Faktoren des Selbsteinschätzungs-Fragebogens und den objektiven Leistungsdaten **des allgemeinen bzw. des verbalen Gedächtnisses** wurden geringe negative Korrelationen zum Faktor „Gesichter wieder erkennen“ gefunden. Zwischen den getesteten visuellen Gedächtnisleistungen und der Selbstwahrnehmung wurden geringe positive Korrelationen für die Faktoren „persönliches Altgedächtnis“, „Gedächtnis für alltägliche Aufgaben“, „semantisches Gedächtnis“ (Wortabruf) und das „topographische Gedächtnis“ (der Fähigkeitsskala) errechnet.

Tabelle 7.16 Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen zwischen den normalverteilten Subskalen des Gedächtnis-Selbsteinschätzungs-Fragenbogens, der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Befindlichkeits-Skala (BfS) sowie den Ergebnissen des Allgemeinen Gedächtnisses

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
1.	-	,402**	,492**	,366**	,357**	,346**	,259*	-,184	-,317**	-,314**	,132	,110	<b>,236*</b>
2.		-	,488**	,564**	429**	,379**	,327**	-,402**	-,392**	-,286*	,118	,122	,062
3.			-	,387**	,479**	,317**	,304**	-,323**	-,389**	-,319**	,157	,012	<b>,367**</b>
4.				-	,522**	,479**	,418**	-,406**	-,405**	-,353**	,137	,096	<b>,246*</b>
5.					-	,4**	,318**	-,251*	-,304*	-,232*	,168	,083	<b>,249*</b>
6.						-	,557**	-,376**	-,502**	-,365**	-,163	-,149	,116
7.							-	-,364**	-,345**	-,258**	-,267*	-,249*	,059
8.								-	-,644**	<b>,590**</b>	,054	-,049	-,086
9.									-	<b>,714**</b>	-,091	-,055	<b>-,240*</b>
10.										-	,131	,062	<b>-,262*</b>
11.											-	<b>,920**</b>	<b>,568**</b>
12.												-	<b>,335**</b>
13.													-

Legende: Fähigkeitsskala: 1 Altgedächtnis, 2 Numerischer Abruf, 3 Alltagsgedächtnis, 4 Semantisches Gedächtnis (Wortabruf) 5 Topografisches Gedächtnis Häufigkeitsskala: 6 Aufmerksamkeit, Konzentration, 7 Gesichter wieder erkennen, Befindlichkeitsskala, HADS: 9 Angst, 10 Depression, WMS-R: 11 Allgemeines Gedächtnis 12 Verbales Gedächtnis, 13 Visuelles Gedächtnis

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (zweiseitig) signifikant. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 7.17 Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den nicht normalverteilten Subskalen des Gedächtnis-Selbsteinschätzungs-Fragenbogens, der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Befindlichkeits-Skala (BfS) sowie den Ergebnissen des Allgemeinen Gedächtnisses

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1.	-	,631**	,479**	<b>-,222*</b>	<b>-,469**</b>	<b>-,310*</b>	,030	,007	,196
2.		-	,515**	<b>-,295**</b>	<b>-,515**</b>	<b>-,450**</b>	,112	,006	<b>,347**</b>
3.			-	<b>-,306**</b>	<b>-,397**</b>	<b>-,377**</b>	,084	,092	,107
4.				-	<b>,650**</b>	<b>,608**</b>	-,003	,005	-,033
5.					-	<b>,696**</b>	-,123	-,025	-,285*
6.						-	-,110	-,053	-,245
7.							-	<b>,912**</b>	<b>,593**</b>
8.								-	<b>,333**</b>
9.									-

Legende: Häufigkeitsskala: 1 Semantisches Gedächtnis für Wörter und Fakten, 2 Alltagsgedächtnis, 3 Allgemeine Vergesslichkeit, 4 Befindlichkeitsskala, HADS: 5 Angst, 6 Depression, WMS-R: 7 Allgemeines Gedächtnis, 8 Verbales Gedächtnis, 9 Visuelles Gedächtnis

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (zweiseitig) signifikant. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (zweiseitig) signifikant.

## 7.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die einzelnen Untersuchungsgruppen sind statistisch parallel. Allein für das Merkmal „Hormontherapie im Vorfeld der Brustkrebserkrankung“ gaben die Patientinnen der Switchgruppe signifikant häufiger an, diese erhalten zu haben. Diese lag jedoch meist schon mehrere Jahre zurück. Genaue Angaben über Dauer und Art der Medikation konnten nur wenige Patientinnen machen. Der angegebene Einnahmezeitraum unterscheidet sich erheblich (Range: 3-180 Monate).

Die Testergebnisse zeigen, dass die Aromatasehemmerpatientinnen hinsichtlich ihrer allgemeinen und verbalen **Gedächtnisleistungen** signifikant schwächer abschnitten als die Operationsgruppe. Es handelt sich um große Effekte. Vor dem Hintergrund der vielfältigen protektiven Wirkungen der Östrogene im ZNS überrascht dieses Ergebnis nicht. Auch an der Fähigkeit zur **Visuokonstruktion** sind Gedächtnisprozesse, vor allem das Arbeitsgedächtnis, beteiligt. Hierbei war die Aromatasehemmergruppe allen anderen Gruppen signifikant unterlegen.

Hinsichtlich der **Raumkognitionen** zeigen sich bei der **mentalen Rotation** keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Beim zweiten Testdurchgang mit liberaler Bewertung verfehlte die Aromatasehemmergruppe allerdings nur knapp die Signifikanz bei höherem Mittelwert. Vor dem Hintergrund der bisherigen Erkenntnisse darüber, dass höhere Östrogenspiegel diese Fähigkeiten eher behindern, ist dieses Ergebnis als wichtiger Hinweis für weitere Forschungsaktivitäten zu werten. In Bezug auf die **Pfadintegration** wurde deutlich, dass die Operationsgruppe im Vergleich zur Tamoxifengruppe für die mittelschwere und schwere Aufgabe eine signifikant längere *Orientierungszeit* benötigte. Hinsichtlich der *Schätzfehler* war die Tamoxifengruppe der Aromatasehemmergruppe bei der mittelschweren Aufgabe signifikant überlegen. Da die Pfadintegration im Vergleich zur mentalen Rotation andere Fähigkeiten erfordert, nämlich die ständige Aktualisierung der eigenen Position im Raum, ist dieses Ergebnis nicht als Widerspruch zu werten. Hinsichtlich der Fähigkeit, im virtuellen Raum zu **navigieren**, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden.

Auffallend ist, dass die Operationsgruppe sowohl im Hinblick auf die Orientierungszeiten bei der Pfadintegration durch einen höheren Zeitbedarf auffällt, als auch einen hohen Anteil unterdurchschnittlicher Ergebnisse im Hinblick auf Aufmerksamkeit und Konzentration zeigt, wenngleich dies im Gruppenvergleich nicht signifikant ist.

Die Ergebnisse des Gedächtnisselbsteinschätzungsfragebogens zeigen geringe negative Korrelationen zur Befindlichkeit, mit Ausnahme des Faktors Altgedächtnis (der Fähigkeitsskala). Auch zu Angst und Depression werden geringe und teilweise mittlere negative Zusammenhänge sichtbar. Objektive Testdaten und Selbstwahrnehmung korrelieren gering positiv mit den Leistungen des visuellen Gedächtnisses, ausgenommen jedoch der Faktor Numerischer Abruf. Zu den Ergebnissen des allgemeinen und verbalen Gedächtnisses zeigt allein der Faktor „Gesichter wieder erkennen“ einen schwach negativen Zusammenhang.

*Tabellarische Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der Leistungsdiagnostik und der dazugehörigen Mehrfachvergleiche:*

	ANOVA	Mehrfachvergleiche	
	p	Gruppen	p
<b>WMS-R</b> Allgemeines Gedächtnis	0,013	OP > AI	0,01
<b>WMS-R</b> Verbales Gedächtnis	0,037	OP > AI	0,026
<b>WMS-R</b> Aufmerksamkeit	0,047	Tam > AI Switch > AI	0,035 0,03
<b>ROCF (copy)</b> Visuokonstruktion	0,037	OP > AI Tam > AI Switch > AI	0,02 0,03 0,02
<b>Pfadintegration</b> Schätzfehler Pfad 2	0,039	Tam < AI	0,035
<b>Pfadintegration</b> Orientierungszeit Pfad 2	0,044	Tam < OP	0,036
<b>Pfadintegration</b> Orientierungszeit Pfad 3	0,044	Tam < OP	0,04

Legende OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe, WMS-R: Wechsler Memory Scale revised, ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

	Effektstärken Gruppe	d	Anteil der unterdurchschnittlichen Ergebnisse <sup>1</sup>
<b>WMS-R</b> Allgemeines Gedächtnis	OP > AI:	1,15	OP: 9,5% Tam: 18,2% <b>AI: 36,4%</b> Switch: 26,7%
<b>WMS-R</b> Verbales Gedächtnis	OP > AI:	0,97	OP: 23,8% Tam: 36,4% <b>AI: 54,5%</b> Switch: 33,3%
<b>WMS-R</b> Aufmerksamkeit	Tam > AI Switch > AI	0,64 0,91	OP: 28,6% Tam: 18,2% <b>AI: 31,8%</b> Switch: 6,7%

Legende: OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, SWITCH: Switchgruppe, WSM-R: Wechsler Memory Scale revised, <sup>1</sup> verglichen mit Testnormwerten

## 8. Diskussion

In der vorliegenden neuropsychologischen Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob sich die Leistungen von Mammakarzinompatientinnen mit unterschiedlichen endokrinen Therapieformen bzw. ohne endokrine Therapie im Hinblick auf Gedächtnis und Raumkognitionen unterscheiden. Hintergrund hierfür sind einerseits die Erkenntnisse über die neuro- und psychoprotektiven Effekte der Östrogene (siehe Kapitel 2) und andererseits die heterogenen Ergebnisse der bisherigen Studien zu den kognitiven Nebenwirkungen der systemischen Therapie des Mammakarzinoms (siehe Kapitel 4.2.1 und 4.2.2). Im Unterschied zu den meisten bisherigen Untersuchungen auf diesem Gebiet sollte eine klare Trennung der verschiedenen endokrinen Therapieformen in jeweils separate Untersuchungsgruppen und der Ausschluss von prämenopausalen Patientinnen sowie solchen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, den Einfluss bekannter Störvariablen vermeiden.

### Die wichtigsten Erkenntnisse:

1. Der nahezu **vollständige Östrogenentzug** in der Aromatasehemmergruppe **wirkt sich auf einige**, aber nicht auf alle **kognitive Leistungen mindernd** aus.

*Signifikante Beeinträchtigungen* konnten hinsichtlich des allgemeinen und verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit sowie der Fähigkeit zur Visuokonstruktion (Copy-Bedingung) und zur Pfadintegration (bei Aufgaben mit mittlerem Schwierigkeitsgrad) festgestellt werden.

*Keine signifikanten Gruppenunterschiede* wurden für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die mentale Flexibilität, das visuelle Gedächtnis, die Fähigkeit zur Navigation mithilfe von Landmarken und die mentale Rotation gefunden.

2. **Geht der Östrogendeprivation durch Aromatasehemmung eine antiöstrogene Therapie** mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen **voraus** (Switchgruppe), **zeigen sich diese Beeinträchtigungen** im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen **nicht**.

3. Patientinnen, die eine Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator **Tamoxifen** erhalten hatten, wiesen im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen ebenfalls **keine Leistungsminderungen** auf.
4. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass eine testpsychologische Untersuchung in **zeitlicher Nähe zur Operation bzw. zur Diagnosemitteilung** eine **reduzierte Aufmerksamkeit und ein vermindertes verbales Gedächtnis im Vergleich zur** gesunden alterstratifizierten **Normstichprobe** nach sich zieht.

## **Gedächtnis und Aufmerksamkeit**

### *Selbstwahrnehmung*

Die **Gedächtnisleistungen** wurden von den Patientinnen **subjektiv als durchschnittlich bis gut wahrgenommen**, was vermutlich damit zusammenhängt, dass jene Patientinnen eher bereit sind, an Studien zur Überprüfung kognitiver Leistungen teilzunehmen, die eine positivere Selbstwahrnehmung diesbezüglich haben. Wie in verschiedenen anderen Untersuchungen auch (z.B. Hermelink, 2007) korrelierten in der vorliegenden Studie selbst wahrgenommene kognitive Defizite eher mit Angst und Depression als mit objektiven Testdaten. Zwischen den Gruppen gibt es hinsichtlich der Gedächtniselbsteinschätzung kaum nennenswerte Unterschiede. Die Tatsache, dass gerade die Switchgruppe hinsichtlich der generellen Vergesslichkeit in ihrer Selbstwahrnehmung auffällt, könnte damit zusammenhängen, dass diese schon sehr lange unter endokriner Therapie steht (durchschnittlich 47 Monate), was zu einer verstärkten subjektiven Wahrnehmung von möglichen Gedächtnisdefiziten führen kann. In Bezug auf alle anderen Faktoren, die sich zumeist auf konkretere Leistungen bezogen (Gesichter wieder erkennen, numerischer Abruf) wurden keine signifikanten Unterschiede der Wahrnehmungen von Beeinträchtigungen festgestellt. Die OP-Gruppe zeigte sich hinsichtlich ihrer Einschätzung im Hinblick auf die Bewältigung von Alltagsaufgaben im Vergleich zur Tamoxifengruppe optimistischer. Allerdings hatte diese Gruppe bisher nur eine sehr kurze Krankheitsdauer zu bewältigen. Da die Testung mehrheitlich während des Klinikaufenthaltes erfolgte, fehlten diesen Patientinnen konkrete Erfahrungen in der Alltagsbewältigung.



### Neurobiologische Erklärungen der Leistungsdefizite der Aromatasehemmergruppe

In der Literatur sind vielfach **neurobiologische Ansätze** zu finden, die einen Einfluss des Östradiols auf Gedächtnisfunktionen stützen. Die signifikanten Leistungsunterschiede im Hinblick auf das verbale und allgemeine Gedächtnis zulasten der Aromatasehemmergruppe erscheinen vor dem Hintergrund, dass **in zahlreichen Gehirnregionen Östrogenrezeptoren nachgewiesen** wurden, die auch für Gedächtnisleitungen relevant sind, wie zum Beispiel im Hippokampus und im präfrontalen Cortex plausibel. Die **Synaptogenese und das Neuritenwachstum werden durch Östrogene reguliert**. Dies ließ sich beispielsweise in der für das Einspeichern bedeutsamen hippokampalen CA 1-Region nachweisen. **Einspeicherprozesse erhöhen ebenfalls die Anzahl der dendritischen Spines und auch der daran befindlichen Synapsen** (Schweiger, 2000).

Die Bedeutung des Östrogens demonstrieren u.a. Tierversuche, die nachweisen, dass eine **Senkung des natürlichen Östrogenspiegels**, z.B. durch eine Ovariectomie, mit einer **starken Verringerung der Dichte dendritischer Fortsätze** in CA1-Pyramidenzellen des Hippocampus einhergeht. Folgerichtig erscheint es, dass in einigen Untersuchungen **östrogenmangelbedingte Leistungsminderungen**, die im Hinblick auf Lernen und Gedächtnis festgestellt wurden, durch eine **Hormonsubstitution reversibel** sind (z.B. Gould et al., 1990).

Auch im humanbiologischen Bereich wurde unter Verwendung von neuropsychologischen Tests ein **Einfluss auf die geistige Leistungsfähigkeit** bereits durch **natürliche Schwankungen des Hormonspiegels**, z.B. über den **monatlichen Zyklus** hinweg (McCormick et al., 2001; Hausmann, 2000; Hampson et al., 1988, 1990a, 1990b) und im Zusammenhang mit der **Menopause** (Kok et al., 2006; Fuh et al., 2006) festgestellt. Auch bei Patientinnen und Patienten unter **Hormontherapie** von Östrogen (z.B.: Resnick, 2006; Schiff, 2005; McEwen, 2005; Senanarong et al., 2002; Grodstein et al., 2000; Yaffe et al., 2000a; Steffens et al., 1999) bzw. von Testosteron (z.B.: Cherrier, 2005) wurden Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten nachgewiesen.

**Bedenkt man diese neurobiologischen Hintergründe, so ist es in Anbetracht einer mit Aromatasehemmern behandelten und damit nahezu vollständig östrogendeprivierten Patientinnengruppe nachvollziehbar, dass es sich nicht nur um signifikante Leistungseinbußen, sondern auch um jeweils große Effektstärken handelt.**

## Raumkognitive Leistungen

### Die Bedeutung des Östrogenspiegels

**Östrogene wirken offensichtlich nicht ausschließlich förderlich auf geistige Leistungen.** So zeigt sich hinsichtlich der Raumkognitionen ein heterogenes Bild. Ein interessanter Ansatz stellt die Theorie von Nyborg dar (1988, 1990, siehe auch Punkt 4.1 S. 39). **Weder sehr geringe noch sehr hohe Östradiolspiegel seien für raumkognitive Leistungen förderlich.** Nyborg (1988, 1990) spricht von einem **umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen Östrogen und Leistung.** Demzufolge sei ein mittleres Niveau an Östradiol optimal für gute räumlich-visuelle Leistungen. Für Testosteron unterstützen Moffat et al. (1996) und Muller et al. (2005) diese These eines nicht linearen Zusammenhangs zwischen Sexualhormonen und Leistung. Sie fanden heraus, dass die besten räumlichen Leistungen nicht mit hohen, sondern mit optimalen Testosteronspiegeln erreicht werden.

### Die Rolle der untersuchten Fähigkeit

**Die Gruppenunterschiede in der vorliegenden Untersuchung sind auch davon abhängig, welche raumkognitive Fähigkeit genau getestet wird.** Die eindrucksvollsten Leistungsunterschiede, die zu der Annahme führten, dass hormonelle Voraussetzungen diese Leistung moduliert, wurden in der bisherigen Literatur hinsichtlich der **mentalen Rotation** beschrieben. Die Daten stammen zum einen aus dem Geschlechtervergleich (Metaanalyse bei Voyer et al. 1995) und zum anderen aus der Erfassung intraindividuel-ler Leistungsunterschiede in Abhängigkeit des Menstruationszyklus. So wurde in verschiedenen Studien festgestellt, dass höhere Östrogenspiegel die Fähigkeit zur mentalen Rotation beeinträchtigen (McCormick et al., 2001, Hausmann et al., 2000; Hampson et al., 1988, 1990a, 1990b). Interessant ist auch, dass diese Unterschiede für die Rotation von dreidimensionalen Objekten viel deutlicher gefunden wurden als bei zweidimensionalen (Hirsch et al., 2003; Roberts, 2003) bzw. gar nicht für zweidimensionale Objekte (Hausmann, 2000). Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass **niedrige Östrogenspiegel nur für bestimmte raumkognitive Fähigkeiten hinderlich sind, für andere wiederum weniger.** Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese These.

## Mentale Rotation

Hinsichtlich der **mentalen Rotation** unterscheiden sich die Patientinnen der Aromatasehemmergruppe zwar nicht signifikant von den anderen Untersuchungsgruppen. Es fällt jedoch auf, dass im 2. Durchgang bei liberaler Bewertung, bei dem die Patientinnen schon ein wenig geübter beim Lösen dieser Aufgabe sind, die **Aromatasehemmergruppe einen höheren Mittelwert mit knapp verfehlter Signifikanz ( $p=0.06$ ) im Vergleich zur Operationsgruppe** erreicht. Da dieser Test erhebliche Aufmerksamkeitsressourcen benötigt, die bei der Aromatasehemmergruppe deutlich herabgesetzt waren, besteht die Möglichkeit, dass diese Defizite einem noch besseren Ergebnis im Vergleich zu den nicht in ihrer Aufmerksamkeit beeinträchtigten Patientinnen der Tamoxifengruppe und der Switchgruppe im Wege standen. Kozaki et al. (2008) sehen bei der mentalen Rotation einen Zusammenhang zwischen **Östrogenlevel und Reaktionszeit**. Sie fanden auch bei Männern unter höheren Östrogenspiegeln längere Reaktionszeiten, welche bei Aufgaben mit Zeitbegrenzung zu schwächeren Leistungen führten. Folgt man dem Modell von Nyborg (1988, 1990) eines **umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen Östrogen und Leistung**, so könnten auch sehr niedrige Östrogenspiegel bzw. ein nahezu vollständiger Östrogenentzug eine ähnliche Wirkung auf die Reaktionszeiten und somit auf die Leistung haben. Die mentale Rotationsfähigkeit der einzelnen Behandlungsgruppen der vorliegenden Arbeit in weiteren Untersuchungen ohne Zeitlimit zu prüfen, könnte daher weitere Erkenntnisse liefern.

Für die mentale Rotation dreidimensionaler Objekte in zweidimensionaler Darstellung ist nicht nur bekannt, dass höhere Östrogenspiegel diese Fähigkeit behindern, sondern auch, dass **Testosteron eher förderlich wirkt** (siehe Kapitel 4.1). Interessant wäre in diesem Zusammenhang zu untersuchen, ob Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie höhere Testosteronwerte, als in ihrer Altersklasse üblich, aufweisen, da das vorhandene Testosteron nicht zu Östrogen aromatisiert wird. Vor dem Hintergrund, dass eine verbreitete aber mittlerweile verbotene Methode des Dopings die Einnahme von Aromatasehemmern bei Männern darstellte, mit dem Ziel, ihren Testosteronspiegel zu erhöhen und das Muskelwachstum zu begünstigen (NADA, 2009; Schänzer, 2005), wäre ein erhöhter Testosteronspiegel bei Aromatasehemmerpatientinnen ebenfalls vorstellbar. Allerdings konnten dazu in der aktuellen Literatur keine Belege gefunden werden. Auch bei weiblichen Probanden wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Testosteronspiegel und einer Verbesserung visuell-räumlicher Leistungen und andererseits auch einer Verschlechterung verbaler Fähigkeiten belegt (Silverman et al., 1993).

Da die Mittelwerte bei der mentalen Rotation sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht signifikant unterscheiden und auch nur einen Testdurchgang betreffen, sollte dieser mögliche Vorteil der Aromatasehemmergruppe auch nicht überschätzt, sondern als Indiz interpretiert und bei der Planung weiterführender Studien berücksichtigt und näher untersucht werden.

### Pfadintegration und Navigation

Hinsichtlich der Fähigkeit zur **Pfadintegration** erzielte die **Aromatasehemmergruppe im Vergleich zur Tamoxifengruppe schwächere Leistungen**. Für die **Navigationseleistungen**, bei der das place-learning erforderlich war, konnten hingegen **keine Unterschiede gefunden** werden. Allerdings war der signifikant größere Schätzfehler bei der Pfadintegration nur bei mittelschweren Aufgaben vorhanden. Für die leichten und schweren Aufgaben sind vermutlich **Boden – bzw. Deckeneffekte** aufgetreten, d.h. es bilden sich die Leistungsunterschiede hier weniger ab, wenn der Test vor allem im mittleren Leistungsbereich differenziert. Bei schweren und leichten Aufgaben zeigen sich die Differenzen dann nicht mehr.

Inwieweit der **Östrogenspiegel die räumliche Wahrnehmung und Navigation beeinflusst, scheint auch durch das Vorhandensein von Landmarken bestimmt** zu werden. Chabanne et al. (2005) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Navigationsleistungen von Frauen in der Lutealphase nur dann im Vergleich zur Menstruationszeit vermindert sind, wenn keine Landmarken zur Orientierung, sondern geometrische Informationen, genutzt werden. Das würde bedeuten, dass bei räumlicher Orientierung ohne Landmarken höhere Östrogenspiegel hinderlich sind und zu den Befunden in der vorliegenden Arbeit widersprüchlich erscheinen. Dabei ist jedoch einerseits eine begrenzte Vergleichbarkeit der Befunde zu beachten, denn in der Studie von Chabanne et al. (2005) handelte es sich allein um natürliche Schwankungen des Östrogenspiegels im gesunden Zyklus, die Aromatasehemmerpatientinnen der vorliegenden Studie waren hingegen komplett östrogendepriviert. Dennoch erscheint ein Vergleich lohnenswert. Folgt man in diesem Zusammenhang wieder der Hypothese von Nyborg (1988, 1990) des umgekehrt u-förmigen Zusammenhangs zwischen Östrogen und räumlich-visueller Wahrnehmung, so liegt der Schluss nahe, dass ein **kompletter Östrogenentzug hier ähnlich hinderlich wirkt wie ein hoher Östrogenspiegel** und damit die schwächeren Leistungen bei der Pfadintegration erklärt.

Beim Navigationsexperiment konnten sich die Patientinnen an Landmarken orientieren, und es wurden keine signifikanten Differenzen gefunden. In tierexperimentellen Untersuchungen unter Verwendung des Morris-Wasser-Maze Experimentes (MWM), welches in der vorliegenden Untersuchung ähnlich, aber in Form einer virtuellen Realität verwendet wurde, konnte ein Zusammenhang zwischen hohem Östradiolspiegel und schwächeren Leistungen gezeigt werden (Snihur et al. 2008; Rissanen et al. 1999). In anderen Studien wurde bei ovariectomierten Tieren, die mit Östradiol behandelt waren, wiederum eine bessere räumliche Behaltensleistung ermittelt (El Bakri et al. 2004, Sandstrom, et al. 2004). Möglicherweise hängen diese unterschiedlichen Ergebnisse mit der jeweiligen Medikation zusammen bzw. mit den jeweiligen absoluten Östrogenspiegeln. Sinopoli et al. (2006) kamen im Ergebnis ihrer Tierexperimente ebenfalls unter Verwendung des Morris-Water-Maze Experimentes zu dem Schluss, dass **Östradiol dosisabhängig Gedächtnisprozesse fördern oder auch behindern kann** und dass der Applikationsort zudem eine Rolle spielt (präfrontaler Cortex vs. Hippocampus). Studien, die die **Wirkung von Aromatasehemmern** auf Navigationsleistungen untersuchten, sind ebenfalls meist an Tieren durchgeführt worden. Auch hier wurden in der Regel nur **kleine Unterschiede** festgestellt, die **nicht signifikant** waren (Hodosy et al. 2009, Aydin et al., 2008; Boon et al. 2005; vgl. Punkt 2.3).

Häufig werden auch **visuokonstruktive Aufgaben** zu den raumkognitiven Funktionen gezählt, da sie verlangen, dass Figuren oder räumliche Verhältnisse wahrgenommen und reproduziert werden. Hierzu ist ein intaktes Arbeitsgedächtnis erforderlich. In der vorliegenden Arbeit zeigt die **Aromatasehemmergruppe signifikant schwächere Leistungen hinsichtlich der Visuokonstruktion in der copy-Bedingung im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen**, wie sie auch in der Studie von Bender (2007) gefunden wurde. Unter der delay-Bedingung weist sowohl die Aromatasehemmergruppe als auch die Switchgruppe geringere Mittelwerte im Vergleich zur OP-Gruppe und zur Tamoxifengruppe auf, die jedoch, anders als bei Bender (2007), nicht signifikant waren. Im Zusammenhang mit der Erforschung der Alzheimererkrankung werden visuokonstruktive Aufgaben u.a. unter Verwendung von neuropsychologischen Test und funktionellen bildgebenden Verfahren untersucht. Verschiedene Studienautoren stellten **Zusammenhänge zwischen verminderten visuokonstruktiven Fähigkeiten und metabolischen Veränderungen**, unter anderem auch einen **verminderten Glukosemetabolismus**, in verschiedenen Hirnarealen fest (z.B. Pietrini et al., 1996; Ober et al., 1991; Foster et al., 1983). Da auch Östrogene förderlich auf die Glukoseaufnahme im Gehirn

wirken (Stähelin, 2000; Bishop, 1992; Namba, 1984), erscheint es schlüssig, dass Patientinnen unter Östrogenmangel auch schwächere Leistungen hinsichtlich visuokonstruktiver Fähigkeiten zeigen. Allerdings bildet sich dies offensichtlich weniger ab, wenn visuelle Gedächtnisleistungen gefordert sind.

Warum zeigen sich diese Leistungsminderungen in der Switchgruppe im Gruppenvergleich nicht?

Auffallend ist, dass die Switchgruppe im Wesentlichen ähnlich gute Ergebnisse erzielte wie die Tamoxifengruppe. Die Switchpatientinnen standen ebenfalls unter nahezu vollständigem Östrogenentzug, hatten aber im Vorfeld 2-3 Jahre Tamoxifen erhalten. Die Gesamtzeit der endokrinen Therapie lag mit durchschnittlich 47 Monaten weit über den beiden anderen endokrin behandelten Gruppen. Die Zeit der Einnahme der Aromatasehemmer unterschied sich nicht signifikant von der Aromatasehemmergruppe. Die Patientinnen der Switchgruppe fielen jedoch dadurch auf, dass **signifikant mehr Patientinnen eine Hormontherapie (HT) im Vorfeld der Brustkrebserkrankung** erhalten hatten. Inwieweit diese vorangegangenen Therapien tatsächlich einen Einfluss hatten, kann schwer beurteilt werden, da die einzelnen Patientinnen oft nur sehr ungenaue Angaben über die eingenommenen Medikamente machten und Dauer und Zeitpunkt der Therapie sich von Fall zu Fall deutlich unterschieden. In der Literatur findet man aber durchaus Hinweise darauf, dass Patientinnen, die in der Vergangenheit eine HT erhielten, aber nicht mehr zum Messzeitpunkt, bessere kognitive Leistungen erzielen (Matthews et al., 1999; Zandi 2002). In künftigen Untersuchungen sollten Patientinnen mit einer HT im Vorfeld von der Untersuchung ausgeschlossen oder dieser Aspekt sorgfältig kontrolliert werden. Dazu wird die exakte Information des jeweiligen Arztes notwendig sein, der die HT verordnet hat. Problematisch wird selbst dann der Umstand sein, dass Patientinnen unterschiedliche Medikamente über verschieden lange Zeiträume erhalten haben, sie sich mehr oder weniger konsequent an die ärztliche Verordnung gehalten haben und zudem die Zeitdauer seit der letzten Einnahme differiert. Die Interpretation der Leistungen der Switchgruppe sind aber auch deshalb beschränkt, weil diese Gruppe nur durch 15 Probanden gebildet werden konnte (siehe Punkt 6.2).

### Besonderheiten der Operationsgruppe

Bemerkenswert ist, dass die **nicht endokrin behandelte OP-Gruppe ebenfalls einen hohen Anteil an unterdurchschnittlichen Leistungen hinsichtlich der Aufmerksamkeit** mit knapp 29% und in Bezug auf das **verbale Gedächtnis** mit knapp 24% im Vergleich zur gesunden Normstichprobe (unterdurchschnittlich: ca. 16%) aufweist. Zudem war der Mehrbedarf an Orientierungszeit bei der Aufgabe zur Pfadintegration im Vergleich zur Tamoxifengruppe bei mittelschweren und schweren Aufgaben signifikant.

In der Literatur wird vielfach eine **verminderte geistige Leistungsfähigkeit im Vorfeld der systemischen Therapie** beschrieben, obwohl die untersuchten Patientenkollektive meist sehr intelligent waren. Letzteres ist mit einer Selbstselektion der Stichproben zu erklären. Sie kann entstehen, weil die Teilnahme an kognitiven Untersuchungen ausschließlich auf freiwilliger Basis statt findet und Patientinnen, die eine eher geringe Erfolgserwartung haben, möglicherweise ihre Teilnahme an der Untersuchung verweigern (vgl. Herbert et al., 1996; Launer et al., 1994, Nortén et al.; 1994). Von verschiedenen Studienautoren wurde eine verminderte Leistungsfähigkeit im Vorfeld der Operation (z.B. Cimprich, 2001) und auch vor Beginn der systemischen Therapie (z.B. Hermelink, 2007; Shilling, 2005; Wefel, 2004) beobachtet. Eine verminderte Aufmerksamkeit wurde beispielsweise auch in der Untersuchung von Hedayati et al. (2008) bei Patientinnen mit Brustkrebs nach Diagnose und OP gefunden. Eine sehr frühe testpsychologische Untersuchung zeigt offensichtlich Leistungsminderungen, die zu diesem Zeitpunkt nur unabhängig von der systemischen Therapie entstanden sein können. Nahe liegend ist eine Verursachung durch **emotionalen Distress**, welcher sehr häufig im Zusammenhang mit der Auseinandersetzung mit der Diagnose Krebs entsteht und bei zeitnaher testpsychologischer Untersuchung eine Rolle zu spielen scheint. Andererseits wurden die Faktoren Befindlichkeit, Angst und Depression kontrolliert, und es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden.

Zudem gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die **postoperative kognitive Dysfunktionen** (POCD) in Form von Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten, einer verminderten Konzentrationsfähigkeit und einer schnelleren geistigen Ermüdung bei Patienten festgestellt haben. Die Inzidenz für die unmittelbare postoperative Phase liegt bei 10-60% (Williams-Russo, 1995; Biedler, 1999; Abildstrom, 2000), wobei dies in erster Linie Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, mit einer längeren Anästhesiedauer,

mit Zweitoperationen oder postoperativen Komplikationen betrifft (Andres, 2004; Biedler, 1999). Diese Risikofaktoren treffen auf Mammakarzinompatientinnen weniger zu. Dennoch ist nicht zwingend davon auszugehen, dass die Operationsgruppe, zum Testzeitpunkt (mehrheitlich ca. 1 Woche nach der OP), ihre volle prämorbid geistige Leistungsfähigkeit zeigen konnte. Vor diesem Hintergrund sind die signifikanten Differenzen im Vergleich zu den Behandlungsgruppen (meist zur Aromatasehemmergruppe) als **untere Abschätzung der tatsächlichen Defizite anzusehen**, mindern aber die Aussagekraft der Untersuchung nicht.

#### Warum zeigt die Tamoxifengruppe im Gruppenvergleich keine Beeinträchtigungen?

Ein weiterer interessanter Punkt ist, warum **die Tamoxifengruppe kaum Auffälligkeiten in ihren kognitiven Leistungen** zeigt. In verschiedenen Studien wurden diese Patientinnen im Hinblick auf ihre kognitiven Leistungen untersucht, da zunächst angenommen wurde, dass durch die Östrogenrezeptorblockierung die neuroprotektiven Wirkungen des Östrogens fehlen. Die Studienlage liefert jedoch uneinheitliche und daher wenig schlüssige Ergebnisse. Teilweise wurden die Patientinnen mit gesunden Frauen verglichen (z.B.: Jenkins, 2004; Palmer 2008; Schilder, 2009) oder die einzelnen endokrinen Therapieformen wurden nicht getrennt von einander betrachtet (z.B.: Jenkins, 2006, Jenkins, 2004). Häufig handelte es sich auch um Patientinnen, die im Vorfeld eine Chemotherapie erhalten hatten (z.B. Schilder 2009a; Hermelink, 2008; Jenkins, 2006). Einen interessanten Befund, welcher auch für eine **neuroprotektive Wirkung des Tamoxifens** spricht, publizierten Ernst et al. (2002). Sie stellten eine geringere Konzentration des Cerebralmarkers Myo-Inositol fest, welcher in hohen Konzentrationen mit Gedächtnisstörungen z.B. bei Demenz assoziiert ist.

Andererseits fanden Eberling et al. (2004) unter Tamoxifentherapie einen verminderten Hirnstoffwechsel in Teilen des Frontallappens und ein geringeres Hippokampusvolumen beidseits. Zudem stellten sie verminderte Leistungen im semantischen Gedächtnis fest. Es handelte sich jedoch um sehr kleine Stichproben (Tamoxifenpatientinnen n=10). Die Leistungen der Mammakarzinompatientinnen wurden dabei mit gesunden Frauen, die entweder mit Östrogen oder nicht mit Östrogen behandelt wurden, verglichen (Vgl. Kap. 4.2.2). In einigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass auch eine posttraumatische Belastungsstörung zu einer Minderung der Volumen des Hippokampus und des Frontalcortexes führen kann. Es ist bekannt, dass bei Karzinompatienten eine erhöhte Inzidenz posttraumatischer Belastungsstörungen vorliegt, wenngleich auch ver-



schiedene Autoren stark abweichenden Zahlen (5-22%) publizieren (Neises, 2007). Daher ist nicht abschließend nachzuvollziehen, ob die von Eberling gemessenen Veränderungen tatsächlich dem Tamoxifen zuzuschreiben sind.

Von Schassen (2006) vermutet im Ergebnis eines Tierexperiments, dass **es neben den bekannten Estradiolrezeptoren weitere Signalwege für eine Estradiolwirkungen an den Nervenzellen geben müsse**. In seiner Studie testete er an Ratten die neuronale Wirkung von Letrozol im Vergleich zu Fulvestrant, einem Antiöstrogen, welches ähnlich wie Tamoxifen am Östrogenrezeptor bindet, jedoch ausschließlich antagonistisch wirkt, während Tamoxifen auch agonistische Wirkungen zugeschrieben werden (z.B. auf die Proliferation endometrialer Zellen, vgl. Juhasz-Böss et al., 2008). Die mit **Letrozol behandelten Kulturen zeigten deutlich verminderte Axonlängen** auf. Die extreme Abnahme der Proliferationsrate der Zellen wurde unter der Rezeptorblockierung durch Fulvestrant nicht beobachtet. Die stark herunterregulierten Axonlängen in mit Letrozol behandelten Kulturen unterstreichen die enorme Bedeutung des endogenen Estradiols und somit auch der Aromatase für das Wachstum von Neuronen. Die Übertragbarkeit auf eine Behandlung mit Tamoxifen ist jedoch aufgrund der ähnlichen aber nicht identischen Wirkungsweise eingeschränkt.

Nicht zu vernachlässigen sind auch Hinweise darauf, dass **ca. ein Drittel der Patientinnen von der Tamoxifentherapie bezüglich der Tumorerkrankung gar nicht zu profitieren** scheint. Dafür wird bei einem Teil der betroffenen Frauen ein Übermaß des Gens FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1) verantwortlich gemacht (Turner et al., 2010). Andere Autoren berichten über Enzymblockaden, verursacht beispielsweise durch bestimmte Antidepressiva, die eine Metabolisierung von Tamoxifen zum hochwirksamen Endoxifen stören (vgl. Wenderlein, 2010). Unklar ist, welche Wirkung an den Östrogenrezeptoren der Nervenzellen dann überhaupt noch stattfindet. Da die Forschergruppe um Turner et al. (2010) einen therapeutischen Ansatz entwickelt, welcher die Aktivität von FGFR1 stoppen soll, ist möglicherweise künftig zu erwarten, dass ein weit größerer Teil der Patientinnen von Tamoxifen profitiert, vorausgesetzt, die Prüfung einer möglichen Tamoxifenresistenz ist routinemäßig durchführbar.

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht geklärt werden, wie groß der Anteil der Tamoxifenpatientinnen war, die möglicherweise keinen Gewinn von Tamoxifen hatten, da diese Tests aktuell nicht routinemäßig durchgeführt werden. Daher bestünde ein großer Vor-

teil weiterer Untersuchung darin, die Wirksamkeit Tamoxifens zunächst nachzuweisen, ehe eine neuropsychologische Testung erfolgt.

### Vergleiche mit Ergebnissen anderer Studien

Die Ergebnisse anderer Studien, welche die kognitiven Leistungen unter endokriner Therapie untersuchten, sind nur eingeschränkt mit denen der vorgelegten Arbeit vergleichbar. Viele Studienautoren schlossen Chemotherapiepatientinnen nicht aus, auch wurden die einzelnen endokrinen Therapieformen oft nicht getrennt von einander betrachtet oder prä- und postmenopausale Patientinnen in die Untersuchung einbezogen (siehe Punkt 4.6).

Die **größten Übereinstimmungen** der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind zu Bender (2007) und Collins (2009) zu finden, die ebenfalls Gedächtnisbeeinträchtigungen bei Aromatasehemmerpatientinnen feststellten. Im **deutlichen Kontrast zu den eigenen Ergebnissen** stehen die Untersuchungen von Ribí et al. (2009) und Jenkins (2008). Ribí et al. (2009) stellten für Aromatasehemmer- und Tamoxifenpatientinnen im Vergleich zu Gesunden zwar Beeinträchtigungen fest, die Aromatasehemmergruppe schnitt jedoch bei der Auswertung von Durchschnittswerten verschiedener zusammengefasster Tests besser ab als die Tamoxifengruppe. Dabei ist anzumerken, dass beide Untersuchungsgruppen Switchpatientinnen enthielten, die sich dann jeweils in der Aromatasehemmerphase oder in der Tamoxifenphase (Design: siehe Abschnitt 4.2 Tabelle, S.67) befanden. **Die stärkste und methodisch überzeugendste Studie, die keine Leistungsbeeinträchtigungen bei Aromatasehemmerpatientinnen feststellte, ist die Präventionsstudie für Risikopatientinnen von Jenkins** (2008, Design: siehe Abschnitt 4.2 Tabelle, S. 65). Hier konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen gesunden Patientinnen mit Plazebo vs. gesunden Patientinnen mit Aromatasehemmertherapie gefunden werden. Allerdings schied ca. ein Drittel der Stichprobe vor dem dritten Messzeitpunkt aus. Inwieweit zudem eine unzureichende Compliance bei der Medikamenteneinnahme eine Rolle gespielt haben kann, bleibt unklar. Einige Studien zeigen, dass selbst Brustkrebspatientinnen, die häufig erheblich unter Rezidivangst leiden, nicht zwingend die ärztlichen Verordnungen befolgen. In der Untersuchung von Hadji (2007) wurde festgestellt, dass 80 % der Tamoxifenpatientinnen und nur 66% Aromatasehemmerpatientinnen ihre Medikamente richtig einnehmen, obgleich alle Patientinnen in einer Befragung angegeben hatte, die Verordnung zu befolgen. Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht abwegig, dass Gesunde möglicherweise nicht ausreichend motiviert

sind, sich an die ärztliche Anweisung im Rahmen einer Präventionsstudie zu halten. Immerhin gaben 50% der untersuchten Patientinnen an, die Medikamenteneinnahme zeitweise vergessen zu haben, davon wiederum die Hälfte meinten, dies sei nur selten vorgekommen. Einige, wenngleich wenige, Patientinnen legten regelrechte „drugholidays“ ein. Inwieweit möglicherweise eine „Dunkelziffer“ an Patientinnen, die ihre Medikamente nicht regelmäßig eingenommen haben, dazu führte, dass sich keine kognitiven Leistungsunterschiede abgebildet haben, ist offen.

Die Patientinnen der endokrinen Behandlungsgruppen der vorgelegten Studie sind daher genau nach ihrer Einnahmepraxis befragt worden, was auch zum Ausschluss von fünf Patientinnen aus der Studie führte (siehe Anhang A, Tabelle 1). Alle anderen Patientinnen versicherten, ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen. **In künftigen Studien sollte die Einnahme der Aromatasehemmer anhand des Östrogenspiegels und die Einnahme und Wirksamkeit der Tamoxifentherapie kontrolliert werden.**

#### Stärken und methodische Grenzen der vorliegenden Untersuchung

Der Vorteil **der vorliegenden Untersuchung** liegt in der strikten Trennung der einzelnen endokrinen Therapieformen, in der Begrenzung der Stichprobe auf ausschließlich postmenopausale Patientinnen und im Ausschluss von Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Somit konnten wesentliche konfundierende Faktoren besser, als in vielen bisherigen Untersuchungen, ausgeschlossen werden. Auch erfolgte bisher in keinen der Autorin bekannten und hier einbezogenen Studien eine so umfassende Diagnostik raumkognitiver Leistungen. Andererseits birgt das **verwendete Studiendesign die typischen Nachteile einer Querschnittuntersuchung** in sich. Es können keine Aussagen zu intraindividuellen Differenzen getroffen werden, da keine Daten zu Leistungen im Vorfeld der Behandlung vorliegen. Neben den möglichen kognitiven Beeinträchtigungen, die durch emotionalen Distress und die Anästhesie entstehen können, ist zu bedenken, dass die Patientinnen der endokrin behandelten Gruppen in der Regel ein frühes Tumorstadium hatten, da sie keine Chemotherapie erhalten hatten. Die Patientinnen der Operationsgruppe wurden während ihres Klinikaufenthaltes getestet und hatten zum Großteil noch keine Information darüber, wie invasiv die weitere Therapie sein würde. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass das persönliche Ansprechen auf eine mögliche Teilnahme an der Testung dieser Gruppe ebenfalls zu Selektionseffekten geführt hat. Die Patientinnen der endokrin behandelten Gruppen wurden per Post angeschrieben und dann fernmündlich kontaktiert, was die Verweigerung der Teilnahme er-

leichterte. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Testung noch stationär behandelt wurden, mussten keinen Extraweg zur Klinik zurücklegen. Andererseits hätten sie eine Ablehnung direkt mitteilen müssen, was möglicherweise in diesem Setting eine höhere Hürde dargestellt hätte. Andererseits erlebten viele Patientinnen die Untersuchung als positiv und waren an ihren Testergebnissen interessiert.

Die **Auswahl einer geeigneten Vergleichsgruppe wird als prinzipielles Problem** auch bei der Untersuchung von kognitiven Leistungen von Mammakarzinompatientinnen deutlich. Bei Querschnittuntersuchungen wurden bisher gesunde Verwandte, altersstratifizierte Normwerte oder Patientinnen ohne oder mit einer anderen systemischen Therapieform untersucht. Bei Längsschnittuntersuchungen müssen Lerngewinne berücksichtigt werden. Nicht alle getesteten Patientinnen stehen für die weiteren Messzeitpunkte zur Verfügung. Auch hier können die Daten der Ersterhebung bereits durch Diagnosemitteilung und Operation beeinträchtigt sein. Es spricht einiges dafür, dass sich die Probandinnen von diesen Defiziten zunächst erholen und dann erst später durch die systemische Therapie (Chemotherapie und/oder endokrine Therapie) möglicherweise wieder Leistungsminderungen entstehen, die nun im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt nicht nachweisbar sind.

Es ist von einer **internen Validität der Ergebnisse auszugehen**, da die Untersuchung standardisiert in den Vormittagstunden erfolgte und Ablauf sowie Testinstruktionen exakt vorgegeben waren. Die Auswertungsmodi der überwiegenden Zahl der Tests sind ebenfalls genau festgelegt und von den Testautoren auf Reliabilität überprüft worden. Zu den raumkognitiven Tests (Navigation, Pfadintegration, Mentaler Rotationstest) erfolgte die Auswertung computergestützt. Allein der Test zur Erfassung visuokonstruktiver Leistungen könnte Abweichungen bei der Bewertung durch verschiedene Testleiter mit sich bringen. Eine stichprobenartige Auswertung durch einen an der Untersuchung nicht beteiligten psychologischen Kollegen zeigte eine weitestgehende Übereinstimmung. Von den acht ausgewerteten Tests wurde lediglich eine Abweichung von jeweils einem Punkt in zwei Untertests der delay-Bedingung festgestellt.

Hinsichtlich einer erfolgten Hormontherapie (HT) zeigte sich eine **Abweichung von der Stichprobenparallelität** zugunsten der Switchgruppe. Aufgrund sehr ungenauer Angaben der Patientinnen über Dauer, Zeitpunkt und Art der Medikation erschien eine Kovarianzanalyse dieses sehr heterogenen Datenmaterials nicht sinnvoll. Anzumerken ist auch, dass die Aromatasehemmergruppe etwas älter war und eine etwas längere Zeit-

dauer seit der Menopause aufwies, als die Tamoxifengruppe, auch wenn dies nicht signifikant war (jeweils  $p=0.09$ ). Allerdings dürfte dieser Umstand für die wichtigsten Ergebnisse der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdiagnostik im Gruppenvergleich ohnehin keine Rolle spielen, da die Wechsler Memory Scale altersstratifizierte Normwerte aufweist.

**Trotz der genannten methodischen Einschränkungen und der sich daraus ableitenden Ideen für weiterführende Untersuchungen lässt sich jetzt schon feststellen, dass insbesondere die deutlichen Gedächtnisdefizite der Aromatasehemmergruppe für eine neuronale Auswirkung der Östrogendeprivation sprechen.**

Die rege Teilnahme am Projekt zeigt, dass durchaus ein Interesse der Patientinnen an den kognitiven Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie besteht. Sollten sich die Ergebnisse dieser Untersuchung in weiteren Studien replizieren lassen, so müssten die Patientinnen über diese Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

## 9. Zusammenfassung und Ausblick

Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms bei östrogenrezeptorpositiven Erkrankungen zielt darauf ab, die wachstumsfördernde Wirkung des Östrogens an der Krebszelle zu verhindern. Für die postmenopausale Frau stehen verschiedenen Therapieoptionen zu Verfügung. Neben der jahrzehntelang bewährten Therapie mit Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, der durch seine kompetitive Bindung an der Tumorzelle die des Östrogens verhindert, besteht die Möglichkeit einer nahezu vollständigen Östrogendeprivation durch einen Aromatasehemmer. Eine Sequenz der beiden Therapiemöglichkeiten wird in der Fachliteratur meist als Switchtherapie bezeichnet.

Im Zusammenhang mit der systemischen Therapie des Mamakarzinoms fiel auf, dass vermehrt Klagen von Patientinnen über subjektiv wahrgenommene Einschränkungen von Gedächtnisleistungen und der Konzentrationsfähigkeit auftraten. Dazu erfolgte seit den 1980ziger Jahren zunächst eine Forschungswelle zum Thema Chemotherapie und Kognitionen, später wurden auch mögliche Auswirkungen der antihormonellen Therapie untersucht. Insbesondere zur Letzteren liegen heterogene, zum Teil sich stark widersprechende, Ergebnisse vor. Es spricht einiges dafür, dass dies durch das Design der einzelnen Studien verursacht wurde. Daher wurde in der hier vorgelegten Untersuchung besonderer Wert darauf gelegt, mögliche Einflussvariablen (wie z.B. Chemotherapie oder Unterschiede im Menopausenstatus) zu vermeiden. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsweisen der Medikamente Rezeptorblockierung vs. Östrogendeprivation ist es wichtig, die einzelnen endokrinen Therapieformen getrennt von einander zu betrachten.

In verschiedenen Hirnregionen wurden Östrogenrezeptoren gefunden. Vor allem aus tierexperimentellen Untersuchungen sind zahlreiche neuroprotektive Wirkungen des Östrogens bekannt (z.B. auf die Morphologie der Nervenzellen, auf Stoffwechsellvorgänge, auf verschiedene Neurotransmitter etc.). Ein Zusammenhang von Steroidhormonen und geistiger Leistungsfähigkeit wurde in zahlreichen Studien festgestellt, wobei dieser Zusammenhang nicht linear zu sein scheint. Vieles spricht für einen optimalen Wirkungsbereich des Östrogens, der sich entsprechend der geprüften Fähigkeit unterscheidet.

In der vorgelegten Untersuchung wurde eine quasiexperimentelle Querschnittsstudie durchgeführt. Dazu wurden vier Gruppen von postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen, die im Vorfeld keine Chemotherapie erhalten hatten, im Hinblick auf Ge-

dächtnis und raumkognitive Funktionen untersucht. Dazu gehören: die nicht endokrin behandelte Operationsgruppe sowie Patientinnen, die entweder mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen oder einer Sequenz aus beiden Medikamenten (Switchgruppe) behandelt wurden. Ziel der Untersuchung war es, festzustellen, ob sich die einzelnen Patientinnengruppen in ihren kognitiven Leistungen unterscheiden. In der Begleitdiagnostik wurden auch die selbst wahrgenommenen Gedächtnisleistungen, Intelligenz, Befindlichkeit, Angst und Depression sowie kognitive Stützfunktionen wie Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und mentale Flexibilität untersucht.

Die Gruppen sind statistisch parallel, mit Ausnahme des höheren Anteils einer Hormontherapie vor der Krebserkrankung, über die von den Patientinnen nur sehr ungenaue Angaben vorlagen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse für normalverteilte Daten und Kruskal-Wallis-Tests für die nicht normalverteilten Daten. Für die wichtigsten signifikanten Ergebnisse wurden Effektstärken bestimmt. Die Korrelationen zwischen den selbst wahrgenommenen Gedächtnisleistungen, Befindlichkeit, Angst, Depression und objektiven Testergebnissen erfolgte, je nach Vorliegen der Voraussetzungen, nach Pearson oder nach Spearman.

Die Ergebnisse der Arbeit sprechen für östrogenmangelbedingte Leistungsminderungen der Aromatasehemmergruppe. Diese fiel durch signifikante Leistungsminderungen im Hinblick auf das allgemeine, verbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie der Fähigkeit zur Pfadintegration (bei mittelschweren Aufgaben) und zur Visuokonstruktion (unter der copy-Bedingung) auf. Ein interessanter Hinweis für künftige Untersuchungen stellt andererseits der höhere Mittelwert (Signifikanz knapp verfehlt) in einem Untertest des Mentalen Rotationstests, dieser sonst eher leistungsschwachen Gruppe dar.

Für künftige Studien ist es empfehlenswert, die Einnahme der Aromatasehemmer und die Einnahme und Wirksamkeit des Tamoxifens zu überprüfen. Es sind exaktere Daten über eine Hormontherapie (HT) im Vorfeld der Erkrankung notwendig, die nur über die behandelnden Ärzte zu erhalten sind. So konnte nicht endgültig geklärt werden, ob die vergleichsweise guten Leistungen der Switchgruppe durch die vorangegangene Tamoxifentherapie oder durch häufiger erhaltene Hormonersatztherapie verursacht wurden.

**Festzuhalten bleibt, dass die nahezu vollständige Östrogendeprivation in der Aromatasehemmergruppe zu deutlichen Leistungsminderungen bei einigen aber nicht bei allen untersuchten kognitiven Fähigkeiten führte.**

## 10. Anhang

### A Ausgeschlossene Patientinnen

*Tabelle 1*

Gruppe	getestete Probanden n=92	ausgewertete Probanden n=80	Ausschlussgründe
OP	n=22	n=21	• unklarer Menopausenstatus (1)
TAM	n=24	n=22	• unklarer Menopausenstatus (1) • Medikamenteneinnahme nicht korrekt (1)
AI	n=29	n=22	• Beeinträchtigung der Sinnesorgane (3) • Medikamenteneinnahme nicht korrekt (3) • Meningitis in der Anamnese (1)
SWITCH	n=17	n=15	• Medikamenteneinnahme nicht korrekt (1) • künstliche Menopause (1)

Legende: OP-Operationsgruppe, TAM Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, SWITCH: Switchgruppe

### B Inferenzstatistik

*Tabelle 2 Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung Begleitdiagnostik/Parallelisierungsvariablen*

Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
Alter	OP	,80	,55
	TAM	,87	,44
	AI	,61	,85
	SWITCH	,91	,37
Befindlichkeit BFS	OP	,74	,65
	TAM	,57	,91
	AI	,42	,99
	SWITCH	,72	,68
Depression HADS	OP	,77	,60
	TAM	,68	,75
	AI	,77	,60
	SWITCH	,68	,75
Angst HADS	OP	,54	,93
	TAM	,99	,28
	AI	,50	,96
	SWITCH	,41	1



Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
MWT-B IQ	OP	1,1	,18
	TAM	,48	,98
	AI	,52	,95
	SWITCH	,91	,38
Zeitdauer der Menopause	OP	,4	,55
	TAM	,84	,49
	AI	,96	,31
	SWITCH	,98	,37
Erwerbslosigkeit	OP	,96	,31
	TAM	,48	,98
	AI	,52	,95
	SWITCH	,91	,38
Dauer der systemischen Therapie	TAM	,71	,69
	AI	,50	,98
Monate seit Diagnose	TAM	,69	,73
	AI	,61	,85

Legende: HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, BFS: Befindlichkeitsskala nach Zersen, OP: Operationsgruppe TAM Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, SWITCH: Switchgruppe MWT-B Mehrfachwahlwortschatztest, IQ: Intelligenzquotient

*Tabelle 3 Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung MAC-S*

Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
<b>Fähigkeitsskala</b>			
Persönliches Altgedächtnis	OP	,67	,76
	TAM	,70	,71
	AI	,80	,54
	SWITCH	,77	,77
Numerischer Abruf	OP	,62	,84
	TAM	,51	,95
	AI	,88	,42
	SWITCH	,42	,83
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben	OP	,67	,74
	TAM	,73	,66
	AI	,63	,83
	SWITCH	,86	,45

Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
Semantisches Gedächtnis Wortabruf	OP	,89	,41
	TAM	,69	,72
	AI	,66	,78
	SWITCH	,54	,93
Topographisches Gedächtnis	OP	,82	,51
	TAM	,85	,46
	AI	1,18	,12
	SWITCH	,91	,37

### Häufigkeitsskala

Aufmerksamkeit/ Konzentration	OP	,52	,95
	TAM	,68	,74
	AI	,92	,37
	SWITCH	,76	,61
Semantisches Gedächtnis für Wörter und Fakten	OP	,75	,63
	TAM	,73	,66
	AI	1,53	,02*
	SWITCH	,77	,60
Generelle Vergesslichkeit	OP	1,21	,11
	TAM	,80	,55
	AI	1,39	,04*
	SWITCH	,92	,36
Gedächtnis für alltägliche Auf- gaben	OP	,80	,55
	TAM	,68	,75
	AI	,59	,88
	SWITCH	,92	,36
Einprägen von Gesichtern	OP	,99	,29
	TAM	,68	,74
	AI	,86	,45
	SWITCH	,94	,35

Legende: \* signifikant  $p < 0,05$ , OP-Operationsgruppe, TAM Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, SWITCH: Switchgruppe, MAC-S: Selbsteinschätzungsfragebogen

*Tabelle 4 Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung Leistungsdiagnostik*

<b>Variable</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Komolgorov-Smirnov-Z</b>	<b>p</b>
WMS-R Allgemeines Gedächtnis	OP	,47	,98
	TAM	,50	,96
	AI	,62	,83
	SWITCH	,40	1
WMS-R Verbales Gedächtnis	OP	,45	,99
	TAM	,45	,99
	AI	,45	,99
	SWITCH	,62	,84
WMS-R Visuelles Gedächtnis	OP	,56	,91
	TAM	,62	,83
	AI	,71	,71
	SWITCH	,42	1
WMS-R Aufmerksamkeit	OP	,57	,90
	TAM	,58	,90
	AI	,86	,45
	SWITCH	,51	,96
TMT A	OP	,66	,77
	TAM	,60	,87
	AI	,76	,61
	SWITCH	,92	,37
TMT B	OP	1,03	,24
	TAM	1	,27
	AI	,9	,40
	SWITCH	,62	,84
ROCFT copy	OP	1,5	,03*
	TAM	1,2	,12
	AI	,95	,33
	SWITCH	1,4	,04*
ROCFT delay	OP	,56	,92
	TAM	,53	,94
	AI	,58	,90
	SWITCH	,62	,84
MRT gesamt streng	OP	,87	,43
	TAM	,91	,39
	AI	,77	,60
	SWITCH	,58	,90

Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
MRT gesamt liberal	OP	,88	,42
	TAM	,54	,93
	AI	,69	,72
	SWITCH	,63	,83
MRT Durchgang 1 liberal	OP	,60	,84
	TAM	,58	,89
	AI	,81	,53
	SWITCH	,66	,77
MRT Durchgang 2 liberal	OP	,73	,66
	TAM	,52	,95
	AI	,78	,57
	SWITCH	,68	,75
MRT Durchgang 1 streng	OP	,84	,48
	TAM	,86	,45
	AI	1,1	,21
	SWITCH	1	,24
MRT Durchgang 2 streng	OP	,61	,85
	TAM	,84	,47
	AI	,69	,72
	SWITCH	,69	,74
Pfadintegration Schätzfehler Pfad 1	OP	1,4	,053
	TAM	1,2	,1
	AI	1,2	,1
	SWITCH	,71	,70
Pfadintegration Schätzfehler Pfad 2	OP	,56	,91
	TAM	,44	,99
	AI	,46	,99
	SWITCH	,85	,47
Pfadintegration Schätzfehler Pfad 3	OP	,68	,75
	TAM	,57	,91
	AI	,90	,40
	SWITCH	,84	,5
Pfadintegration Orientierungszeit Pfad 1	OP	,78	,57
	TAM	1,4	,047*
	AI	,76	,61
	SWITCH	,71	,69

Variable	Gruppe	Komolgorov-Smirnov-Z	p
Pfadintegration Orientierungszeit Pfad 2	OP	,14	,14
	TAM	,74	,64
	AI	1,3	,09
	SWITCH	,53	,94
Pfadintegration Orientierungszeit Pfad 3	OP	,80	,55
	TAM	1,1	,17
	AI	,74	,65
	SWITCH	,71	,70
Navigation Exploration Zeit	OP	1,4	,03*
	TAM	1,0	,23
	AI	1,1	,20
	SWITCH	,73	,67
Navigation Exploration Pfadlänge	OP	1,8	,003**
	TAM	1,8	,003**
	AI	1,9	,002**
	SWITCH	1,3	,07
Navigation Lernen und Test Zeit	OP	,91	,38
	TAM	1,5	,03*
	AI	,9	,41
	SWITCH	,21	,21
Navigation Lernen und Test Pfadlänge	OP	,98	,29
	TAM	1,3	,06
	AI	1,0	,28
	SWITCH	1,4	,045*
Navigation Lernen und Test detour	OP	1,0	,28
	TAM	,81	,53
	AI	,77	,59
	SWITCH	1,3	,09
Navigation Lernen und Test Initial heading error in °	OP	,70	,70
	TAM	,39	1
	AI	,78	,59
	SWITCH	,58	,90
Navigation Lernen und Test Average heading error in °	OP	,63	,82
	TAM	,65	,79
	AI	,51	,96
	SWITCH	,57	,90

Legende: \*signifikant  $p < 0,05$ , \*\* signifikant  $p < 0,01$ , OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifen­gruppe, AI: Aromatasehemmer­gruppe, SWITCH: Switch­gruppe, WSM-R: Wechsler Memory Scale revised, ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test, TMT Trail-Making-Test, MRT: Mentaler Rotationstest, detour: Umweg, initial heading error (anfänglicher Abweichungswinkel, 1s nach dem Start) average heading error (durchschnittlichen Abweichungswinkel),

## Levene Tests zur Überprüfung der Varianzhomogenität und Ergebnisse der robusten Testverfahren

Tabelle 6

Test der Homogenität der Varianzen Gedächtniselbsteinschätzungsfragebogen

Variable	Levene-Statistik	df1	df2	p
Persönliches Altgedächtnis (FS)	,527	3	76	,665
Numerischer Abruf (FS)	,761	3	76	,519
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben (FS)	,371	3	76	,774
Semantisches Gedächtnis (FS)	,025	3	76	,995
Topographisches Gedächtnis (FS)	3,288	3	76	,025*
Aufmerksamkeit/Konzentration (HS)	1,951	3	76	,129
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben (HS)	5,775	3	76	,001**
Einprägen von Gesichtern (HS)	1,928	3	76	,132

Legende: \* signifikant  $p < 0,05$ , \*\*signifikant  $p < 0,01$  FS: Fähigkeitsskala, HS: Häufigkeitsskala, df: Freiheitsgrade

Tabelle 7

Robustes Testverfahren zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte Brown-Forsyth

Variable	Statistik <sup>a</sup>	df1	df2	p
Gedächtnis für alltägliche Aufgaben (FS)	3,610	3	68,618	,018*
Topographisches Gedächtnis (FS)	,875	3	68,899	,458
Gedächtnis f. alltägliche Aufgaben (HS)	1,024	3	57,680	,389

Legende: a Asymptotisch F-verteilt \* signifikant  $p < 0,05$ , FS: Fähigkeitsskala, HS: Häufigkeitsskala, df: Freiheitsgrade

*Tabelle 8: Test der Homogenität der Varianzen Begleitdiagnostik und Leistungsdiagnostik*

Variable	Levene- Statistik	df1	df2	p
Alter	3,0	3	76	,036*
nicht erwerbstätig seit Jahren	,53	3	63	,664
Menopause	2,4	3	76	,080
WMS-R Allgemeines Gedächtnis	1,1	3	76	,357
WMS-R Verbales Gedächtnis	,32	3	76	,814
WMS-R Visuelles Gedächtnis	,48	3	76	,694
WMS-R Aufmerksamkeit	1,19	3	76	,321
MRT DG 1 streng	4,29	3	76	,007*
MRT DG 2 streng	,82	3	76	,488
MRT gesamt streng	4,20	3	76	,008*
MRT DG 1 liberal	1,61	3	76	,194
MRT DG 2 liberal	,56	3	76	,643
MRT gesamt liberal	1,19	3	76	,318
SF leicht	,96	3	76	,415
SF mittel	,52	3	76	,668
SF schwer	,34	3	76	,800
OZ leicht	,91	3	76	,442
OZ mittel	3,72	3	76	,015*
OZ schwer	2,18	3	76	,097
Navigation Zeit Lernen + Test	1,93	3	76	,132
Navigation Pfadlänge Lernen +Test	1,0	3	76	,398
Navigation detour Lernen + Test	,68	3	76	,567
Navigation average heading error Lernen +Test	,05	3	76	,986
Navigation initial heading error Lernen + Test	,38	3	76	,771
Navigation Exploration Zeit	,90	3	76	,444
Navigation Exploration Pfadlänge	,99	3	76	,400
TMT A	,87	3	76	,463
TMT B	,59	6	76	,627

\* signifikant  $p < 0,05$ , MRT: Mentaler Rotationstest liberal: liberale Bewertung, streng: strenge Bewertung, OZ Orientierungszeit, SF Schätzfehler, TMT: Trail Making Test, df: Freiheitsgrade

Tabelle 9: Robustes Testverfahren zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte  
Brown-Forsythe

Variable	Statistik <sup>a</sup>	df1	df2	P
Alter	2,21	3	63,595	,095
OZ mittel	2,84	3	62,933	,045*
MRT DG 1 streng	,32	3	57,581	,814
MRT gesamt streng	,30	3	52,658	,825

a Asymptotisch F-verteilt \* signifikant  $p < 0,05$ , MRT: Mentaler Rotationstest libe-  
ral: liberale Bewertung, streng: strenge Bewertung, OZ Orientierungszeit

### C Mehrfachvergleiche/ Post-Hoc-Tests

Tabelle 10: Mehrfachvergleiche Gedächtnis für alltägliche Aufgaben  
(Post-Hoc-Test: Bonferroni)

Verglichene Gruppen		Mittlere Differenz	p
OP (I)	vs. Tam (J)	I-J=0,5	<b>0,027*</b>
OP (I)	vs. AI (J)	I-J=0,32	0,4
OP (I)	vs. Switch (J)	I-J=0,04	1,0
AI (I)	vs. Tam (J)	I-J=0,18	1,0
Switch (I)	vs. Tam (J)	I-J=0,46	0,96
Switch (I)	vs. AI (J)	I-J=0,28	0,84

\*signifikant, da  $p < 0,05$  OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe,  
AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe



*Tabelle 11: Generelle Vergesslichkeit – Mehrfachvergleiche (Mann-Whitney Test)*

Gruppe/Mittlerer Rang		Prüfgröße	p
OP =24	vs. Tam=20,7	Z=-1,1	0,28
OP =20,9	vs. AI=23,7	Z=-0,62	0,54
OP =24,8	vs. Switch=9,73	Z=-4,3	<b>0,000**</b>
AI= 25,8	vs. Tam=19,2	Z=-1,8	0,073
AI=25,7	vs. Switch= 9,2	Z=-4,6	<b>0,000**</b>
T am =25,7	vs. Switch=9,2	Z=-4,6	<b>0,000**</b>

\*\*signifikant,  $p < 0,01$  OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifen-  
gruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 12: Mehrfachvergleiche Allgemeines Gedächtnis (Post-Hoc-Test: Bonferroni)*

Verglichene Gruppen		Mittlere Differenz	p
OP (I)	vs. Tam (J)	I-J= 5,8	1,0
OP (I)	vs. AI (J)	I-J= 16,1	<b>0,01**</b>
OP (I)	vs. Switch (J)	I-J= 3,8	1,0
AI (I)	vs. Tam (J)	I-J= -10,3	0,23
Switch (I)	vs. Tam (J)	I-J= 2	1,0
Switch (I)	vs. AI (J)	I-J= 12,3	0,16

\*\*signifikant,  $p \leq 0,01$  OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifen-  
gruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 13: Mehrfachvergleiche Verbalgedächtnis  
(Post-Hoc-Test: Bonferroni)*

Verglichene Gruppen		Mittlere Differenz	p
OP (I)	vs. Tam (J)	I-J= 6,1	1,0
OP (I)	vs. AI (J)	I-J= 16,2	<b>0,026*</b>
OP (I)	vs. Switch (J)	I-J= 8,8	1,0
AI (I)	vs. Tam (J)	I-J= -10,7	0,37
Switch (I)	vs. Tam (J)	I-J= -2,7	1,0
Switch (I)	vs. AI(J)	I-J= 8,1	1,0

\*signifikant, da  $p < 0,05$  OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 14: Visuokonstruktion – Mehrfachvergleiche  
(Mann-Whitney Test)*

Gruppe/Mittlerer Rang		Prüfgröße <b>Z</b>	p
OP =22,6	vs. Tam=21,4	-0,31	0,75
OP =26,5	vs. AI=17,7	-2,3	<b>0,02*</b>
OP =18,2	vs. Switch=18,9	-0,18	0,85
AI= 18,3	vs. Tam=26,7	-2,2	<b>0,03*</b>
AI= 15,5	vs. Switch=24,1	-2,41	<b>0,02*</b>
Tam =18,3	vs. Switch= 20	- 0,46	0,64

\*signifikant, da  $p < 0,05$  OP-Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 15 Post-Hoc-Test Bonferroni für das signifikante Ergebnis des Schätzfehlers von Pfad 2*

Verglichene Gruppen	Mittlere Differenz	p
OP (I) vs. Tam (J)	I-J= 2,8	0,46
OP (I) vs. AI (J)	I-J=-1,6	1
OP (I) vs. Switch (J)	I-J= 1,5	1
AI (I) vs. Tam (J)	I-J= 4,3	<b>0,035*</b>
Switch (I) vs. Tam (J)	I-J= 1,3	1
Switch (I) vs. AI(J)	I-J=-3,0	0,47

\*signifikant, da  $p < 0,05$  OP: Operationsgruppe TAM: Tamoxifen-  
gruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 16 Post-Hoc-Test Bonferroni für das signifikante Ergebnis von Pfad 2 (Orientierungszeit)*

Verglichene Gruppen	Mittlere Differenz	p
OP (I) vs. Tam (J)	I-J=11,9	<b>0,036*</b>
OP (I) vs. AI (J)	I-J= 5,6	1
OP (I) vs. Switch (J)	I-J= 7,5	0,66
AI (I) vs. Tam (J)	I-J= 6,3	0,8
Switch (I) vs. Tam (J)	I-J= 4,3	1
Switch (I) vs. AI(J)	I-J=-2	1

\*signifikant,  $p < 0,05$  OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe,  
AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 17: Post-Hoc-Test Bonferroni für das signifikante Ergebnis von Pfad 3 (Orientierungszeit)*

Verglichene Gruppen		Mittlere Differenz	p
OP (I)	vs. Tam (J)	I-J=7,6	<b>0,04*</b>
OP (I)	vs. AI (J)	I-J=5,3	0,34
OP (I)	vs. Switch (J)	I-J=5,9	0,32
AI (I)	vs. Tam (J)	I-J=2,3	1
Switch (I)	vs. Tam (J)	I-J=1,7	1
Switch (I)	vs. AI (J)	I-J=-0,6	1

\* signifikant,  $p < 0,05$  OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifen-  
gruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

*Tabelle 18 Post-Hoc-Test: LSD für das signifikante Ergebnis hinsichtlich der Aufmerksamkeit der WMS-R*

Verglichene Gruppen		Mittlere Differenz	p
OP (I)	vs. Tam (J)	I-J=-8,4	0,074
OP (I)	vs. AI (J)	I-J= 1,4	0,76
OP (I)	vs. Switch (J)	I-J=-9,8	0,06
AI (I)	vs. Tam (J)	I-J=-9,8	<b>0,035*</b>
Switch (I)	vs. Tam (J)	I-J= 1,4	0,78
Switch (I)	vs. AI(J)	I-J=11,2	<b>0,03*</b>

\* signifikant, da  $p < 0,05$ ; OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifen-  
gruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, Switch: Switchgruppe

## E Konfidenzintervalle der Gruppenmittelwerte der Leistungstests

**Tabelle 19**

Test	Gruppe	untere Grenze	obere Grenze
WMS-R Allgemeines Gedächtnis	OP	98,7	112,0
	TAM	91,8	107,3
	AI	83,2	95,1
	SWITCH	90,3	112,8
WMS-R Verbales Gedächtnis	OP	93,5	108,70
	TAM	86,4	103,6
	AI	76,3	92,3
	SWITCH	80,4	104,2
WMS-R Visuelles Gedächtnis	OP	104,0	113,9
	TAM	99,1	111,8
	AI	95,2	105,6
	SWITCH	100,9	116,2
WMS-R Aufmerksamkeit	OP	82,2	98,1
	TAM	91,3	105,8
	AI	82,5	94,9
	SWITCH	94,2	105,6
ROFT delay	OP	14,0	19,9
	TAM	14,5	21,3
	AI	11,7	17,3
	SWITCH	11,6	16,3
MRT Gesamt streng	OP	4,4	7,9
	TAM	5,7	8,5
	AI	5,5	7,4
	SWITCH	4,4	9,2

<b>Test</b>	<b>Gruppe</b>	<b>untere Grenze</b>	<b>obere Grenze</b>
MRT Gesamt liberal	OP	18,9	24,0
	TAM	20,6	26,4
	AI	22,4	26,3
	SWITCH	20,6	27,3
MRT DG 1 liberal	OP	9,3	12,8
	TAM	9,8	13,2
	AI	10,3	12,5
	SWITCH	10,0	13,7
MRT DG 2 liberal	OP	9,1	11,6
	TAM	10,5	13,5
	AI	11,6	14,4
	SWITCH	10,4	13,9
MRT DG 1 streng	OP	2,3	4,5
	TAM	2,6	4,5
	AI	2,5	3,5
	SWITCH	2,3	4,9
MRT DG 2 streng	OP	2,0	3,5
	TAM	2,8	4,4
	AI	2,6	4,2
	SWITCH	2,0	4,1
SF Pfad 1	OP	4,97	11,5
	TAM	4,4	10,7
	AI	5,1	11,3
	SWITCH	5,1	11,2
SF Pfad 2	OP	6,8	11,5
	TAM	4,5	8,2
	AI	8,3	13,2
	SWITCH	4,7	10,7

Test	Gruppe	untere Grenze	obere Grenze
SF Pfad 3	OP	14,7	20,7
	TAM	15,1	22,2
	AI	14,0	20,4
	SWITCH	9,4	18,2
OZ Pfad 2	OP	20,7	36,7
	TAM	12,9	20,6
	AI	16,1	30,1
	SWITCH	15,4	26,9
OZ Pfad 3	OP	17,0	27,7
	TAM	12	17,5
	AI	13	20,9
	SWITCH	12	20,8
Navigation Initial heading error	OP	27,4	40,2
	TAM	27,4	40,7
	AI	35,3	48,2
	SWITCH	24,2	37,5
Navigation Average heading error	OP	42,1	55,4
	TAM	45,6	58,5
	AI	52,2	65,7
	SWITCH	46,8	63,6
TMT A	OP	34,4	43,8
	TAM	29,3	38,5
	AI	35,2	48,1
	SWITCH	30,6	40,3
TMT B	OP	72,6	112,7
	TAM	70,9	110,1
	AI	88,4	120,9
	SWITCH	72,7	106,1

Legende: OP: Operationsgruppe, TAM: Tamoxifengruppe, AI: Aromatasehemmergruppe, SWITCH: Switchgruppe, WMS-R Wechsler Memory Scale revised, ROFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test, MRT Mentaler Rotationstest, liberal: liberale Bewertung, streng: strenge Bewertung, SF: Schätzfehler, OZ: Orientierungszeit, initial heading error: anfänglicher Abweichungswinkel, Average heading error: durchschnittlicher Abweichungswinkel, TMT: Trail Making Test

## D Information, Formulare, Instruktionen

### Patientinneninformation

**Studientitel:** Untersuchung mnestischer und raumkognitiver Funktionen an Mammakarzinompatientinnen unter antihormoneller Therapie

Sehr geehrte Frau .....

viele Patientinnen beklagen Nebenwirkungen der Brustkrebsbehandlung wie Störung des Gedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit. Wir möchten diese Frage wissenschaftlich untersuchen und Sie hiermit um Ihre Teilnahme an unserem Projekt bitten. Unsere Studie hat das Ziel zu untersuchen, ob die antihormonelle Therapie beim Brustkrebs Veränderungen der Leistungen des Gedächtnisses und der räumlichen Wahrnehmung verursacht. Hierbei sind nicht nur Leistungseinbußen vorstellbar, sondern ggf. auch Leistungssteigerungen.

Die möglichen Auswirkungen der jeweiligen antihormonellen Therapie sollen bei Brustkrebs-Patientinnen verglichen werden, die keine Chemotherapie erhalten und bereits die Menopause erreicht haben. Aus diesem Kollektiv interessieren uns insbesondere Patientinnen, die

- **entweder mit einem Aromatasehemmer (z.B. Femara<sup>®</sup>, Aromasin<sup>®</sup>, Arimidex<sup>®</sup>) behandelt werden**
- **oder Tamoxifen einnehmen**
- **oder zunächst mit Tamoxifen behandelt wurden und dann auf einen Aromatasehemmer (z.B. Femara<sup>®</sup>, Aromasin<sup>®</sup>, Arimidex<sup>®</sup>) umgestellt wurden**
- **oder keine antihormonelle Therapie erhalten haben (Kontrollgruppe).**

Eine Untersuchung dieser Fragestellung ist wichtig, weil einige unserer Patientinnen Veränderungen im Bereich Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen selber feststellen, aber auch, weil die bisherige Forschung dazu uneinheitliche Ergebnisse liefert. Die Untersuchung besteht aus zwei computergestützten Tests und einigen psychologischen Testverfahren, welche unterschiedliche Bereiche der Gehirnfunktionen, so genannte kognitive Leistungen erfassen. **Medizinische Eingriffe sind hierfür nicht notwendig.**



Die Untersuchung nimmt circa 2 Stunden in Anspruch. Alle Personen, welche im Rahmen des Projektes mitarbeiten, unterliegen der Schweigepflicht und befolgen die Vorschriften des Datenschutzes. Die Befunde der Untersuchung werden nur in vollständig anonymisierter Form als statistische Gruppenvergleiche in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet. Ihr Name oder einzelne Ergebnisse tauchen nirgendwo auf. Sollten Sie jedoch Interesse an Ihren persönlichen Daten haben, stehen wir Ihnen für eine individuelle Auswertung gern zur Verfügung!

In den nächsten Tagen werde ich mich telefonisch bei Ihnen melden, um mich nach Ihrer Teilnahme zu erkundigen. Bei dieser Gelegenheit können Sie mir auch Ihre Fragen stellen. Um für Sie zusätzlichen Fahrtaufwand zu vermeiden, sind wir bemüht, den Untersuchungstermin mit Ihren regulären ärztlichen Konsultationen an Ihrer Klinik zu verbinden.

Sollten Sie bereit sein, sich an unserer Studie zu beteiligen, bitten wir Sie, die beiliegende Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Diese können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Es entstehen für Sie dadurch keine Nachteile.

Sollten Sie Fragen zu dem vorliegenden Projekt, zur Durchführung oder auch zu den Ergebnissen haben, wenden Sie sich bitte an:

Frau Dipl.-Psych. Ute Berndt, Tel: 0345/557-1539.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Dipl.-Psych. Ute Berndt  
Leiterin der Untersuchung

Prof. Dr. med. Ch. Thomssen  
Direktor der Klinik

**Anlagen:**

Einverständniserklärung  
Gedächtnisfragebogen

**Bitte beide zur Testung ausgefüllt mitbringen. Vielen Dank.**

Ort der Testung: Klinikum Kröllwitz, Gynäkologische Station Zimmer 514

## Soziodemographischer Fragebogen

Name:

Geburtsdatum:

Code:

### Familienstand:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ledig               | <input type="checkbox"/> in Trennung lebend |
| <input type="checkbox"/> verheiratet         | <input type="checkbox"/> geschieden         |
| <input type="checkbox"/> feste Partnerschaft | <input type="checkbox"/> verwitwet          |

### Staatsangehörigkeit:

- |                                  |                                 |
|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Deutsch | <input type="checkbox"/> andere |
|----------------------------------|---------------------------------|

### Höchster Schulabschluss:

- Hauptschule/Volksschule
- Realschule/mittlere Reife
- Polytechnische Oberschule (10. Klasse)
- Polytechnische Oberschule (8. Klasse)
- Fachhochschulreife
- Abitur
- kein Schulabschluss
- anderer Schulabschluss

### Berufsausbildung:

- Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung)
- Fachschule (Meister-, Technikerschule, Berufs-, Fachakademie)
- Fachhochschule, Ingenieurschule
- Universität, Hochschule
- keine Berufsausbildung
- andere Berufsausbildung

**Erwerbstätigkeit:**

- ja: Vollzeit / Teilzeit
- nein, Hausfrau
- nein, Rentnerin
- nein, erwerbslos
- falls nein, seit wie vielen Jahren? ..... Jahre

**Informationen aus der Akte:**

**Diagnose und Komorbidität:**

**Erstdiagnose Mammakarzinom:**

**Bisherige Therapie:**

**Weitere Medikamenteneinnahme:**

**HRT:**

**Menopause** seit ..... Jahren

Name:

Geburtsdatum:

	Zeit	Verhaltensbeobachtung / Kommentare
<p><b>1. Soziodemographischer Fragebogen MAC-S (beides vorab per Post)</b></p> <p><b>2. Befindlichkeitsdiagnostik</b> 2.1 Fragebogen Zersen 2.2 HADS</p> <p><b>3. Leistungsdiagnostik Teil 1</b> 3.1 MWT-B 3.2 WMS-R erste Messung 3.3 Osterrieth Copy 3.4. TMT Form A und B</p> <p><b>Pause 10 Minuten</b></p> <p><b>4. Leistungsdiagnostik Teil 2</b> 4.1 Mentaler Rotationstest (MRT) 4.2 Osterrieth Delay 4.3 Heimkehraufgabe 4.4 Training für Inselaufgabe/Inselaufgabe</p>		

## Einwilligungserklärung

**Studientitel:** Untersuchung mnestischer und raumkognitiver Funktionen an Mammakarzinompatientinnen unter antihormoneller Therapie

Ich \_\_\_\_\_ wurde  
**Name, Vorname der Teilnehmerin**

von \_\_\_\_\_  
**Name, Vorname der Projektmitarbeiterin**

vollständig über Inhalt, Vorgehensweise und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe hierauf Antworten erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden

Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten und gelesen. Da in der Untersuchung nur wissenschaftlich fundierte psychologische Testverfahren eingesetzt werden, bestehen für mich keine gesundheitlichen Risiken. Damit erkläre ich, dass ich freiwillig an dieser Untersuchung teilnehme.

Mir wurde erläutert, dass ich mein Einverständnis zur Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann. Mir wurde ferner erklärt, dass eine Rücknahme des Einverständnisses für mich ohne Folgen ist.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen und aufgezeichneten Daten in anonymisierter Form gespeichert und zu wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet werden dürfen.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum Unterschrift

## **Instruktion zur virtuellen Water-Maze-Aufgabe**

Stellen Sie sich vor, Sie wären auf einer einsamen Insel gestrandet. Irgendwo auf dieser Insel ist eine Schatzkiste versteckt, die nützliche Dinge enthält. Ihre Aufgabe ist es, diese Kiste zu finden. Im ersten Durchgang werden Sie einen Ballon sehen, der Ihnen helfen soll, den Weg zur Kiste zu finden. Nachdem Sie die Kiste gefunden haben, bleibt Ihnen noch etwas Zeit, um sich auf der Insel umzuschauen. In den folgenden Durchgängen wird dieser Ballon nicht mehr vorhanden sein und Sie erhalten keine zusätzliche Zeit mehr. Versuchen Sie sich die Position der Kiste bereits im ersten Durchgang zu merken, denn Sie sollen die Kiste mehrmals finden. Die Kiste wird sich stets am gleichen Ort befinden. Nur auf der Insel wird sich gegen Ende des Versuchs etwas verändern. Schauen Sie sich also gut auf der Insel um! Haben Sie noch Fragen? Falls ja, stellen Sie diese Fragen bitte!

## **Instruktion Kompass-Zeigeaufgabe**

Es wird eine Parklandschaft mit Bäumen, Hügeln und Wegen dargeboten. Versuchen Sie sich in die Person hineinzusetzen, die durch den Park läuft. Die Person läuft selbständig und hält an einer Stelle an. Sie hat sich leider verlaufen und möchte wissen, wo sie gestartet ist. Ihre Aufgabe ist es nun, einen Kompass so einzustellen, dass die Nadel den kürzesten Weg zurück zum Ausgangspunkt anzeigt. Danach beginnt ein neuer Durchgang. Insgesamt wird es sechs Durchgänge geben. Es werden Ihnen drei verschiedene Wege zunächst in einer langsamen Version, anschließend in einer schnellen Version dargeboten. Haben Sie noch Fragen? Stellen Sie diese bitte!

## **11. Danke**

Ich danke allen Patientinnen, die an der Untersuchung teilgenommen haben und hoffe sehr, dass sie gesund bleiben.

Ich danke sehr herzlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. phil. Bernd Leplow für die hervorragende fachliche Beratung bei der Konzeption der Arbeit sowie für die zahlreichen konstruktiven Anregungen und motivierenden Rückmeldungen.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Thomssen danke ich sehr für die Idee, diese Fragestellung zu untersuchen, den förderlichen organisatorischen Rahmen, der es ermöglichte, eine solche Studie durchzuführen sowie für die vielen spannenden medizinischen Hintergründe, die ich von ihm und seinen Kollegen lernen durfte.

Herrn Chefarzt Dr. med. Tilmann Lantzsich danke ich für die unkomplizierte und freundliche Unterstützung meiner Arbeit durch die Möglichkeit auch Patientinnen an seiner Klinik zu untersuchen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Robby Schönfeld, der die computergestützte testpsychologische Untersuchung der Raumkognitionen in weiten Teilen konzipierte, programmierte und mir für meine Untersuchung zur Verfügung stellte.

Frau Ingrid Haufe danke ich sehr herzlich für die engagierte statistische Beratung.

Meiner Kollegin Frau Dr. Angelika Hegenbarth möchte ich herzlich für die wertvollen Hinweise danken, die mich sehr motiviert und bereichert haben.

Herzlichen Dank auch an meinen Vater, Dr. med. Johannes Berndt, der die Arbeit mit großem Interesse begleitet hat und seinen Pool an medizinischen Fachzeitschriften zur Verfügung stellte.

Dank gebührt meinem Mann, Axel Christian Maier, der mich in der Zeit der intensiven Arbeit nicht nur zu Hause entlastete, sondern auch mit seinen kritischen Fragen und seinem sprachlogischen Sachverstand unterstützt hat.

## 12. Literaturverzeichnis

- Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Nov;44(10):1246-51.
- Adams MM, Shah RA, Janssen WGM, Morrison JH. Different modes of hippocampal plasticity in response to estrogen in young and aged female rats Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 July 3; 98(14): 8071–8076.
- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, Whedon MB, Bivens S, Mitchell T, Greenberg ER, Silberfarb PM. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:485-93.
- Akhondzadeh S, Nejatiasafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, Raisi F, Kamalipour A. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(6):1007-1012.
- Anders M, Reyle-Hahn M. Postoperative Phase IN: Rossaint R, Wenrer, H, Bernhardt Ch Zwißler B, Die Anästhesiologie Springer Heidelberg, 2004 S. 832-842
- Anderson GI, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R et. al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.
- Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley O: Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology and the End Result database. Breast Cancer Research and Treatment 2002;76:27-36
- Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. Journal of Reproductive Medicine, 1996;41(9):633-639.
- Atkinson RC, Shiffrin R.M. Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), Psychology of learning and motivation (Vol. 2). 1968. New York: Academic Press.
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann. Epidemiol. 1994;4:214–220.



- Aydin M, Yilmaz B, Alcin E, Nedzvetsky VS, Sahin Z, Tuzcu M. Effects of letrozole on hippocampal and cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats. *Neuroscience*. 2008 Jan 2;151(1):186-94.
- Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In G.H. Bower (Ed.) *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, 1974,8:47-89. New York: Academic Press.
- Baddeley AD. Working memory. In: *Science*, 255: 556-59.
- Baddeley, A.D. Short-Term and Working Memory. In E. Tulving (Ed.) *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press. 2000:77-87.
- Barratt ES. An Analysis of Verbal Reports of Solving Spatial Problems as an Aid in Defining Spatial Factors. *The Journal of Psychology*, 1953;36:17–25.
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999 47 1289-1293.
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1289–93.
- Barrett-Connor E, Laughlin GA. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. *Semin Reprod Med*. 2009 May;27(3):275-82.
- Baumann W, Graumann W. *Allgemeine Anatomie* Schattauer 2003:295.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Engel A. *Neurowissenschaften*, 3. Aufl., Spektrum Verlag, 2009
- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-07.
- Bedford P, Leeds M. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269: 259–63.
- Behl C, Moosmann B. Neuroprotektive Aktivitäten von Estrogen. *Nachr.Chem.*2001; 49:332-36.
- Behl C. Auf dem “Östrogenpfad” gegen Alzheimer. In: *Forschung aktuell der Max-Planck Gesellschaft PRI B* 4/2002:7-8
- Behl C. Estrogen: Mystery drug for the brain? The neuroprotective activities of the female sex hormone: *The Neuroprotective Activities of the Female Sex Hormone*. Springer, Wien, 2001:228pp
- Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr, Cruz A, Young R. Hormonal status effects the reactivity of cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4):1273-8.

- Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, Ryan CM. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*. 2006 May;15(5):422-30.
- Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P, Cohen SM, Casillo E, Berga SL. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause*. 2007;14(6):995-8.
- Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P, Cohen SM, Casillo FE, Berga SL. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause*. 2007 Nov-Dec;14(6):995-8.
- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Pakrasi M, Eckstein-Mannsperger U, Haisch S, Salbach B, Klinga K, Runnebaum B, Resch F. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophr Res*. 2005;1;74(2-3):125-34.
- Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med*. 2007;37(10):1427-1436.
- Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE, Sjöden PO. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 1991;27(9):1075-81.
- Biedler A, Juckenhöfel S, Larsen R. Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten - Die Ergebnisse der "International Study of postoperative cognitive Dysfunction" ISPOCD 1. *Anästhesist* 1999;48:884-895
- Bird C M, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2008;9:182-194.
- Birkhäuser M, Braendle W, Keller PJ, Kiesel L, Kuhl H, Neulen J. Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2007;47:45-48
- Bischoff A, Erweiterte adjuvante Therapie nach Tamoxifen In: *Aktuell ein Supplement zum Frauenarzt* 50. Jg 1/09 publmed; 2-5
- Bishop J, Simpkins JW. Role of estrogens in peripheral and cerebral glucose utilization. *Rev Neurosci* 1992;3:121-37.
- Bishop J, Simpkins JW. Role of Estrogens in peropheral and cerebral glukose utulization. *Rev Neurosci* 1992;3:121-37.
- Blohmer JU, Fasching P, Fehm T, Hadj, Hanf V. et al. Deutsch-Schweitzer Experten-Forum San Antonio, 12. Dezember 2008 In: *E-Newsletter Deutsche Gesellschaft für Senologie Ausgabe März/2009*

- Bonuccelli U, Melis GB, Paoletti AM, Fioretti P, Murri L, Muratorio A. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989;3(2):100-6.
- Boon WC; Diepstraten J; van der Burg J; Jones ME; Simpson ER; van den Buuse M, Hippocampal NMDA receptor subunit expression and watermaze learning in estrogen deficient female mice., *Brain Res Mol Brain Res* 2005 Oct 31;140(1-2):127-32.
- Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler.* Heidelberg: Springer, 2006.
- Braendle W. Postpartale Depression und depressive Zustände im Klimakterium sowie unter der Hormonsubstitution IN: Kuhl H. (Hrsg.) *Sexualhormone und Psyche* Thieme Stuttgart 2002:22-28.
- Brand M, Markowitsch HJ. *Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie* 2009:403-44.
- Brand M, Markowitsch HJ. Lernen und Gedächtnis aus neurowissenschaftlicher Perspektive – Konsequenzen für die Gestaltung des Schulunterrichts In: Herrmann U. (Hrsg.): *Neurodidaktik.* 2009 Beltz Verlag (Weinheim, Basel). 2., erweiterte Auflage.
- Breckwoldt M. Das prämenstruelle Syndrom IN: Kuhl H. (Hrsg.) *Sexualhormone und Psyche* Thieme Stuttgart 2003:8-21
- Bredenkamp J. Gedächtnis. In Schiefele, Hans (Hrsg.), *Handlexikon zur pädagogischen Psychologie* 1981;129-133 München: Ehrenwirth.
- Bredenkamp, J. *Lernen, Erinnern, Vergessen.* 1998;121 München: C.H. Beck.
- Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2695-2701.
- Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2695-01.
- Burgess N, Maguire E A, O'Keefe E J. (2002).The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, 35, 625-641.
- Burgess N. Spatial Cognition and the Brain. *The Year in Cognitive Neuroscience.* 2008,1124:77–97.
- Cagnacci A, Neri I, Tarabusi M, Volpe A, Facchinetti F. Effect of long-term local or systemic hormone replacement therapy on post-menopausal mood disturbances. Influences of socio-economic and personality factors. *Maturitas*, 1999;31:111-116. Cambridge, MA: MIT.

- Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL, Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Bastian LA, Mehta KM, Breitner JC, Cache County Study Group: Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. *Neurology* 2001; 57: 2210-16.
- Chabanne V, Péruch P, Thinus-Blanc C. Sex differences and women's hormonal cycle effects on spatial performance in a virtual environment navigation task. *Current Psychology of Cognition*, 2005;22:351-75.
- Chang L, Ernst T, Poland RE, Jenden DJ. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain. *Life Sci* 1996;58:2049-56.
- Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Ahmed S, Brenner W, Peskind ER, Raskind MA, Johnson M, Craft S. The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):290-6.
- Cimprich B, Ronis DL. Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nurs Res* 2001;50:86-94.
- Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al: Five years of letrozole compared with Tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J Clin Oncol* 2007;25:486–92.
- Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1519-22.
- Cohen MS, Kosslyn SM, Breiter HC, DiGirolamo GJ. Changes in cortical activity during mental rotation: A mapping study using functional MRI. *Brain*, 1996;119:89-100.
- Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 1988, 2. Aufl., Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates
- Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology*. 2009a Feb;18(2):134-43.
- Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology*. 2009b, Aug;18(8):811-21.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, et al. Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):559-70.

- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' Tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9561):559-70.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–70.
- Cooper, L. A., & Shepard, R. N. Chronometric studies of the rotation of mental images. New York: Academic Press 1973:175-76.
- Costa MM, Reus VI, Wolkowitz OM, Manfredi F, Lieberman M. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired postmenopausal women. *Biol. Psychiatry*. 1999;46:182-88.
- Cowan N. On short and long auditory stores. *Psychological Bulletin*, 1984 ;96:341- 70.
- Craik, FIM, Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 1972;11,671-84.
- Crook TH, Larrabee GJ. Normative data on a self-rating scale for evaluating memory in everyday life. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 7,1990:41-51
- Cunningham CJ, Sinnott M, Denihan A, Rowan M, Walsh JB, O'Moore R et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with AD. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1099-03.
- Dahn J, Oster M, Möltner A, Wöhrle C, Rätz-Frey A, van Ackern K, Hölzl R, Segiet W. Anästhesie bei geriatrischen Patienten. *Anästhesist* 1999;48:379-86
- de Novaes-Soares C, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal Women: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial *Arch Gen Psychiatry*, Jun 2001;58:529-34.
- de Trill M, Holland J. A model curriculum for training in psycho-oncology. *Psychooncology* 1995;4:169-82.
- den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A, et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampi and better memory performance. *Arch Neurol*. 2003;60:213–220.
- Donegan L, Sralt, J. Introduction of the History of Breast Cancer. In *Cancer of the Breast* W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988:1-15
- Driscoll I, Hamilton DA, Yeo RA, Brooks WM, Sutherland RJ. Virtual Navigation in Humans: The Impact of Age, Sex, and Hormones on Place Learning. *Hormones and Behavior*, 2005;47:326-335.

- Driscoll I, Hamilton DA, Yeo RA, Brooks WM, Sutherland RJ. Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm Behav.* 2005;Mar;47(3):326-35.
- Duffy, M J Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin Chem* 2005;51:494-503,
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials, *Lancet* 1996; 348:1189-96.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
- Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, Jagust WJ, Estrogen-and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *Neuroimage.* 2004;21(1):364-71.
- Eckstein PP. Repetitorium Statistik. Gabler 6. Auflage 2006; 55
- Ellis HC, Ashbrook PW. Resource allocation model of the effects of depressed mood states on memory. In K. Fiedler & J. Forgas (Eds.) *Affect, cognition, and social behaviour.* Toronto: Hogrefe 1988:25–43.
- Eme PE, Marquer J. Individual strategies in a spatial task and how they relate to aptitudes. *European Journal of Psychology of Education,* 1999;14:89-108.
- Emmert B, Gerstdorfer M : Crashkurs Gynäkologie. Urban und Fischer München, 2005;285-300
- Engelhardt K, Werner Ch. Der alte Patient in der Anästhesiologie – Postoperatives kognitives Defizit bei alten Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Schmerzther* 2008;9:606-13
- Epstein R, Kanwisher NA. Cortical representation of local visual environment *Nature,* 1998;392: 598-601
- Epstein RA. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation *Trends Cogn Sci.* 2008 Oct;12(10):388-96.
- Ernst T, Chang L, Cooray D, Salvador C, Jovicich J, Walot I, Boone K, Chlebowski R. The effects of tamoxifen and estrogen on brain metabolism in elderly women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;17;94(8):592-7.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:3005-07.

- Faller H, Olshausen B, Flentje M. Emotionale Belastung und Unterstützungsbedürfnis bei Mammakarzinompatientinnen zu Beginn der Strahlentherapie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2003;53:229-35.
- Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn.* 2005;59(1):60-70.
- Fan HG, Houédé-Tchen , Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, Tannock IF. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study 2005 *J Clin Oncol.* Nov 1;23(31):8025-32.
- Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawny J, Caffier H. *Frauenheilkunde.* Urban & Fischer München 2001;12-20
- Flatten G, Jünger S, Gunkel S, Singh J, Petzold E. Traumatische und psychosoziale Belastungen bei Patienten mit akuter Tumorerkrankung. *Psychother Psych Med* 2003;53:191-201.
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for earlystage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.
- Foy MR. 17 beta-estradiol: effect on CA1 hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem.* 2001;76(3):239-52. Review
- Frye CA, Duffy CK, Walf AA. Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task. *Neurobiology of Learning and Memory*,2007;88:208-216.
- Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas.* 2006;53:447–53.
- Gabriel N. Nebenwirkungen der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom In: *Onkologie* 5/2008:16-20
- Garcia-Segura, L M Aromatase in the Brain: Not Just for Reproduction Anymore. *Journal of Neuroendocrinology* 2008;20:705–12.
- Gauggel S. Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. IN Kircher T, Gauggel S. *Neuropsychologie der Schizophrenie.* Springer, 200:13
- Geerlings MI, Launer LJ, de Jong FH, et al. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 2003;53:607–15.
- Geerlings MI, Ruitenberg A, Witteman JC. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA* 2001;285:1475-81

- Gerrig RJ, Zimbrado PG. *Psychologie* 18. Auflage Pearson 2008:231-74
- Gillner S, Mallot HA. Navigation and acquisition of spatial knowledge in a virtual maze. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998;10:445-63.
- Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6 (8):1205-14.
- Goldenberg G. *Neuropsychologie*. Urban und Fischer 2007:201-15.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16 (10):1569-83.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann S, Senn HJ: Progress and Promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18;1133-44
- Gonzalez-Angulo A M, Hortobagyi G N, Esteva FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for Her-2/neu-positive breast cancer *Oncologist* 2006;11:857-67.
- Göretzlehner G, Lauritzen Ch, Göretzlehner U. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie* Berlin, New York (Walter de Gruyter) 5. überarb. und aktual. Aufl. 2007:1-51.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogenreceptor and progesteronereceptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):2006-11.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1793-802.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–1802.
- Goss PE, Muss HB, Ingle JN, Whelan TJ, Wu M. Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin Breast Cancer*. 2008;Oct;8(5):411-7.
- Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood *J Neurosci*. 1990, Apr;10 (4):1286-91.



- Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Graham EA and Glasser M. Relationship of pregnanediol level to cognitive behavior and mood. *Psychosom Med* 1985;47:26-34
- Gridley KE, Green PS, Simpkins, JW. Low concentration of estradiol reduce  $\beta$ -amyloid (25-35)-induced neurotoxicity, lipid peroxidation and glucose utilization in human SK-N-SH neuroblastoma cells. *Brain Res.* 1997;778:158-165.
- Grodstein F, Chen J, Pollen DA, Albert MS, Wilson RS, Folstein MF, Evans DA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:746-752
- Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature Neuroscience* 2000;3:404-08.
- Guo J, Ibaragi S, Zhu T, Luo LY, Hu GF, Huppi PS, Chen CY. Nicotine promotes mammary tumor migration via a signaling cascade involving protein kinase C and CDC42. *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8473-81.
- Gur RC, Alsop DC, Glahn DC, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur RE. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang* 2000;74:157-70.
- Hadji PV, Ziller V, Holzhauer W, Ziller M, Kalder M, Wagner U. Compliance with tamoxifen and arimidex in the adjuvant treatment of women with breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(1):146-150.
- Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*, 2001;15 (10):797-817.
- Hampson E and Kimura D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci* 1988;102:456-459,.
- Hampson E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 1990b;15:97-111
- Hampson E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 1990a;14: 26-43.

- Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. WMS-R Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale Huber 2000
- Harvey SM. Female sexual behavior: fluctuations during the menstrual cycle. *J Psychosom Res*, 1987; 31:101-110
- Hausmann M, Slabbekoorn D, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT and Gunturkun O. Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 2000;114:1245-50.
- Hedayati E, Schedin A, Nyman H, Albertsson B, Nilsson B. The Effects of Breast Cancer Treatment on Cognitive Functions *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).2008;Vol 26, No 15S (May 20 Supplement):11531
- Heil M, Rösler F, Link M, Bajric J. What is improved if a mental rotation task is repeated - the efficiency of memory access, or the speed of a transformation routine? *Psychological Research*, 1998;61:99-106.
- Heldmaier G, Neuweiler G. Vergleichende Tierphysiologie. Neuro- und Sinnesphysiologie. Bd. 1 Springer-Lehrbuch. Berlin, 2003:701-746
- Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology*. 2003;60:1369–71.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, McCleary CA, Klein RA, Hake AM, Farlow MR. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
- Henke K, Kroll N, Behniea H, Amaral D, Miller M, Rafal R, Gazzaniga M. Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1999;11:682-97.
- Herbert R, Bravo G, Korner-Bitensky N, Voyer L. Refusal and information bias associated with postal questionnaires and face-to-face interviews in very elderly subjects, *J Clin Epidemiol* 49;1996;373–81.
- Hermann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale. Bern: Huber
- Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study *Cancer*. 2008;1;113(9):2431-9
- Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Münzel K. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;1;109 (9):1905-13.

Herschbach P, Heußner P. Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis Klett Cotta Stuttgart 2008

Hirsch O, Lehman W, Corth M, Röhrle B, Schmidt S, Schipper HI. Visuelle Vorstellungsfähigkeit, Bewegungsvorstellung und mentales Rotieren bei Morbus Parkinson. Zeitschrift für Neuropsychologie, 2003;14(2),67-80.

Hodosy J, Celec P, Ostatníková D, Cagánová M, Putz Z, Baláž P, Kúdela M. The effect of anastrozol on spatial memory in adult rats. Eur. J. Biol. • 4(2) 2009:186–89.

Hogervorst E, Barnetson L, Williams J, Budge M, Dowsett M, Smith AD. Women with dementia of Alzheimer's type have higher levels of estradiol than healthy controls: prize winning poster In W.F.U. Baptist (Ed), The 5th Annual Graylyn Conference on Women's health, Winston-Salem, 1999:4.

Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience 2000;101; 485-512.

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.pub2.

Holzgreve W, Jonat W, Schneider K-T, Wiess JM. Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer 2000;20-36.

Hopwood P, Howell A, Maguire P. Psychiatric morbidity in patients with advanced cancer of the breast: prevalence measured by two self-rating questionnaires. Br J Cancer 1991; 64(2):349-352.

Howell A, Cuzick J, Baum M, Budzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G Houghton J, Locker GY, Tobias JS. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365(9453):60-62

[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=65&abstractID=32261](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=32261)

[http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07\\_info/ioc\\_list\\_01.pdf](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07_info/ioc_list_01.pdf)

[http://www.gesch.med.uni-erlangen.de/messer/ausstell/brust/t\\_brus18.htm](http://www.gesch.med.uni-erlangen.de/messer/ausstell/brust/t_brus18.htm)

<http://www.posters2view.com/sabcs08/viewp.php?nu=1133>

[http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2007\\_List\\_En.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2007_List_En.pdf)

Hudetz J, Iqbal Z, Gandhi S, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. Anesthesiology 2007;106:423–30

- Hulme C, Newton P, Cowan N, Stuart G, Brown G. Think before you speak: Pauses, memory search and trace reintegration processes in verbal memory span. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*,1999;25(1):447-63.
- Huober J, Jakisch C, Kahlert S, Thomssen C, Endokrine Therapie IN: In: Untch M, Sittek H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, Zuckschwerdt München 2008;263-70
- Hurn PD, MacRae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2000;20:631-52.
- Ingle JN, et al. AIs vs. tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with ER-positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. SABCs 2008, abstract 12.
- Jacobsen PB, Thors CL, Cawley M, Ax E, Grendys EC: Relation of decline in haemoglobin to cognitive functioning and fatigue during chemotherapy treatment- *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:386
- Jakesz R, Gnant M, Griel R et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: update data from Austrian breast cancer and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res.* 2009; 69 (Suppl.) Oral presentation SABCs 2008 Abstract 14
- Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSCG-6a). *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007; 23(16S):527.
- Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer G, A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer.* 2005 Nov 15;104(10):2222-33.
- Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer* 2006, 94:828-34.
- Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology.* 2004;13(1):61-6.
- Jenkins VA, Ambrosini LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol.* 2008;9(10):953-61.
- Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin. Cancer Res* 2003; 9(6):1980-89.

- Jonat W, Crohns C, Maass N. Maligne Tumoren der Mamma IN: Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O: Praxishandbuch der Gynäkologischen Onkologie. Springer Heidelberg 2005;1-28
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(12):991-996.
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al: Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-96.
- Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 Oral presentation SABCS 2008, Abstract 15.
- Jordan CV, Wambi JS, Ariazi E, Patel R et al.: Antihormonal Drug Resistance in Breast and Endometrial Cancer. Fox Chase Cancer Center, 2006 Scientific Report 1-4
- Jordan K, Heinze HJ, Lutz K, Kanowski M, Jäncke L. Cortical activations during the mental rotation of different visual objects. *NeuroImage*,2001;13,:143-52.
- Jordan K, Wuestenberg T, Heinze HJ, Peters M, Jaencke L. Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia*,2002;40: 2397-408.
- Juhasz-Böss I, Latrich C, Buchholz S, Ortmann O, Treeck O. Expression und Funktion von Östrogenrezeptor  $\beta$  und seinen Splicevarianten im humanen Endometrium. *Geburtsh Frauenheilk* 2008;68(9):896-900.
- Jungmayer P. Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom In: *Onkologische Pharmazie Onkopress* 2006;1-5.
- Kampen M. Urogenitaltrakt In: van den Berg F. *Angewandte Physiologie Thieme* 2005:278.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology*. 2004;63:101-07.
- Kantelhardt E, Vetter M, Harbeck N, Thomssen Ch. Praxisrelevante und evidenzbasierte prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom In: Untch M, Sittek H. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms; Zuckschwerdt München* 2008;228-39
- Karnath OH, Zihl J. Störungen der Raumkognitionen IN: Wallesch CW (Hrsg.) *Neurologie Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis Urban und Fischer* 2005:219
- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143-155.

- Kaufmann M, Jatoi I, Petit JY . Atlas der Brustchirurgie, Springer Berlin; 2008:1-9
- Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, von Minckwitz G. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2664-70.
- Kaufmann M, v. Minckwitz G, Scharl A, Costa SD. Mammkarzinom IN: Die Gynäkologie, 2005: 477-522.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry.* 1987;150:662-73.
- Köhrle J. Grundlagen der parakrinen, autokrinen und intrakrinen Regulation endokriner Organ-eIN: Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autorkinen Regulationsstörungen; Springer Berlin 2006:3-24
- Kok HS, Kuh D, Cooper R, et al. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause.* 2006;13:19–27.
- Koubenec, HJ. Mammographiescreening: Überschätzen wir den Nutzen? IN *Berliner Ärzte* 8/2000:1122
- Kozaki T, Yasukouchi A. Relationships between salivary estradiol and components of mental rotation in young men. *J Physiol Anthropol.* 2008 Jan;27(1):19-24.
- Kraft U. Die Macht des Weiblichen. *Gehirn und Geist* 1-2004:68-73
- Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1. Aktualisierung 2008 Zuckschewdt München
- Krug R, Mölle M, Fehm HL, Born J. Variations across the menstrual cycle in EEG Activity during thinking and mental relaxation. *Journal of Psychophysiology JOP* 13 (3) ,1999:163-172.
- Kuhl H. Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf das Zentralnervensystem In: *Sexualhormone und Psyche*, Thieme Stuttgart 2002;7-17.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1997 Mar;138(3):863-70.
- Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA. The estrogen receptor  $\beta$  subtype: A novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinol.* 1998;19:253-86.

- Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, Burger H. Estrogen in severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(8):867.
- Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*. 1996;20(3):247-52.
- Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996; 20: 247–52.
- Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, Burger H. Estrogen: a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48(1):137-44.
- Lacreuse A, Wilson ME, Herndon JG. No effect of different estrogen receptor ligands on cognition in adult female monkeys. *Physiol Behav*. 2009 Mar 2;96(3):448-56.
- Lass U, Yunqiu F, Guopeng C, Becker D, Lür G. Is memory for shapes subject to language specific effects? An experimental study of memory span in German and Chinese subjects. *Sprache und Kognition*, 1999;18:136-145.
- Launer L, Wind A, Deeg D. Nonresponse pattern and bias in a community-based cross-sectional study of cognitive functioning among the elderly, *Am J Epidemiol*, 1994;139:803–12.
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1489–1499.
- Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B). Balingen: Permed-Spitta. 1995
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD003122.
- Li CI, Daling JR, Porter PL, Tang MC, Malone KE. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor–positive invasive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 32 (November 10), 2009: pp. 5312-5318
- Linn MC, Petersen AC. Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child Development*, 1985;56:1479-98.
- LIST OF EXAMPLES OF PROHIBITED SUBSTANCES: [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2007\\_List\\_En.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2007_List_En.pdf)
- Lokkegaard E, Pedersen AT, Laursen P, Loft IP, Larsen S, Jorgensen T: The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance: analysis based on a danish cohort study. *Maturitas* 2002; 42:209-18.

- Low LF, Anstey KJ, Jorm AF, Rodgers B, Christensen H. Reproductive period and cognitive function in a representative sample of naturally postmenopausal women aged 60-64 years. *Climacteric*. 2005;18(8):380–89.
- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol*. 2001;28(8):7-14.
- Luetters C, Huang MH, Seeman T, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16:331–344.
- Lynch K. *The Image of the City*. Cambridge, MA: 1960 MIT Press.
- Maerker A. *Posttraumatische Belastungsstörungen* Springer 2009:420ff
- Maguire EA, Frith Cd, Burgess N, Donnett JG, O'Keefe, J. Knowing where things are: Parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998;10(1):61-76.
- Maguire EA, Nannery R, Spiers HJ. Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. *Brain*, 2006;129:2894-907.
- Maier PH. *Räumliches Vorstellungsvermögen - Komponenten, geschlechtsspezifische Differenzen, Relevanz, Entwicklung und Realisierung in der Realschule*, Peter Lang GmbH Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main, 1994
- Maier PH. *Räumliches Vorstellungsvermögen*. Donauwörth: Auer. (1999).
- Mallot HA Raumorientierung und kognitive Karten. In. Karnath OH, Thier P. *Neuropsychologie* Springer 2006:123
- Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, Eisen A, Fehrenbacher L. et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1965-71.
- Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965–71.
- Markowitsch HJ. *Dem Gedächtnis auf der Spur: Vom Erinnern und Vergessen* (2. Aufl.). Darmstadt: PRIMUS-Verlag. 2005
- Markowitsch HJ. Multiple Gedächtnissysteme. In M. Eimer & T. Goschke (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaft, Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C, Serie: Kognition*. Göttingen: Hogrefe. 2003.



- Markowitsch HJ. Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. *Spektrum der Wissenschaft*, 1996,2:52-61
- Massie MJ, Popkin MK. Depressive disorders. In: Holland JC, ed. *Psychooncology*. New York: Oxford University Press, 1998:518-40.
- Matthews K, Cauley J, Yaffe K, Zmuda JM. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:518-23.
- Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy: are users healthier than nonusers? *American Journal of Epidemiology* 1996 143:971-78.
- Maurer K, Häfner H, Die Östrogenhypothese der Schizophrenie - Übersicht und aktueller Stand der Forschung. *Journ. f. Neuro, Neurochir u. Psychiatr.* 2002;3(1):26-31.
- May M, Klatzky RL. Path integration while ignoring irrelevant movement. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 2000;26:169-86.
- May M. *Kognition im Umraum*. Wiesbaden: Deutscher Universitäts-Verlag, 2000.
- May M. Raum. In Funke, J & Freusch (Hrsg.). *Handbuch der Allgemeinen Psychologie: Kognition* Göttingen: Hogrefe. 2006:66-74.
- McBee WL, Dailes ME, Dugan E, Shumaker SA: Hormone replacement therapy and other potential treatments for dementias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:329-45.
- McCormick CM and Teillon SM. Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels. *Horm Behav* 2001;39:29-38.
- McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(2):89-99.
- McEwen B (2002) Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 57:357-84
- McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev.* 1999;20(3):279-307.
- McEwen BS: Estrogen Effects on the Brain: Much More than Sex. *Karger Gazette Hormones* 2005;66:1-9
- Meuwissen I, Over R. Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 21: 101-119, 1992.
- Moffat SD, Hampson E. A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:323-37.

- Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly; ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857–61
- Monk T, Weldon B, Gravan C et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18–30
- Moradpour F, Naghdi N, Fathollahi Y. Anastrozole improved testosterone-induced impairment acquisition of spatial learning and memory in the hippocampal CA1 region in adult male rats. *Behav Brain Res* 2006;175:223–32.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Jl of Neuroscience Methods* 1984;11:47-60
- Morrison, MF, Kallan MJ, Have TT, Katza I Tweedyb K, Battistinia M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol. Psychiatry* 2004;55:406–12.
- Morse R, Rodgers J, Verrill M, Kendell K. Neuropsychological functioning following systemic treatment in women treated for breast cancer: a review. *Eur J Cancer*. 2003;39:2288-97.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al.: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-76.
- Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L, et al: BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 69:66s; 2009 (suppl 2) abstr 13.
- Muller M, Aleman A, Grobbe, DE, de Haan EHF, van der Schouw YT. Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men: Is there an optimal level? *Neurology*, 2005;64:866-71.
- Müller U. Die Genetik der Alzheimer-Krankheit, *Informationsblätter der Deutschen Alzheimer-gesellschaft* 4-1999:1-2
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000;283:1007-15
- NADA: Die Verbotsliste 2009 – Internationaler Standard. S. 5
- Namba H, Sokoloff L. Acute administration of high doses of estrogen increases glucose utilization throughout brain. *Brain Res* 1984; 291:391–4.
- Neises M. Posttraumatische Belastungsstörung nach Krebs – Krebs als Trauma? *Gynäkologe* 2007;40:139–147.

- Newcombe NS. Spatial Cognition. In Pashler H, Medin D (Eds.). *Steven's Handbook of Experimental Psychology (Vol. 2): Memory and Cognitive Processes*. New York: John Wiley.2002:113-63.
- Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaeft S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):572-90
- Northouse L. A longitudinal study of the adjustment of patients and husbands to breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1989;16(4):511-16.
- Norton MC, Breitner JCS, Welsh KA, Wyse BW. Characteristics of nonresponders in a community survey of the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1994;42, 1252-56.
- Nyborg H, Nielsen J. Sex hormone treatment and spatial ability in women with Turner's syndrome. In W. Schmid & J. Nielsen (Eds.) *Human Behavior and Genetics*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981:167-82.
- Nyborg H. Sex hormones and covariant body, brain, and behavioural development. *Neuroendocrinology Letters*, 1988;(4):217.
- Nyborg H. Sex hormones, brain development, and spatio-perceptual strategies in women with Turner's syndrome and in school girls. In B. Bender and D. Berch (Eds.) *Sex chromosome abnormalities and behavior: Psychological studies*. Boulder, CO.: Westview Press For The American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C. 1990
- Nyborg H. Sex-related differences in general intelligence, brain size, and social status". *Personality and Individual Differences* 2005;39(3):497–509
- O'Keefe J, Dostrovsky J: The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971, 34:171-75.
- Oberlander JG, Schlinger BA, Clayton NS, Saldanha CJ. Neural aromatization accelerates the acquisition of spatial memory via an influence on the songbird hippocampus. *Horm Behav*, 2004;45:250–58.
- Oertel WH. Rosenow F. Epilepsie. In: Siegenthaler, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie* 9. Auflage, Thieme 2006:1075
- Ortmann O, Albert U S, Schulz KD. Risikofaktoren IN: Albert OS Hrsg. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* Zuckschwerdt München1. Aktualisierung 2008:53ff
- Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64(2):165-76
- Paganini-Hill A, Henderson V.W. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am. J. Epidemiol*. 1994;140:256-61.

- Palmer JL, Trotter T, Joy AA, Carlson LE. Cognitive effects of Tamoxifen in pre-menopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *J Cancer Surviv.* 2008;2(4):275-82.
- Paraska C, Bender CM. Cognitive dysfunction following adjuvant chemotherapy for breast cancer: two case studies. *Oncol Nurs Forum.* 2003;30(3):473-78.
- Payne DK, Hoffman RG, Theodoulou M, Dosik M, Massie MJ. Screening for anxiety and depression in women with breast cancer. *Psychiatry and medical oncology gear up for managed care.* *Psychosomatics* 1999; 40(1):64-69.
- Pollmann S. *Allgemeine Psychologie.* Reinhardt. München 2008:32.
- Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Kerttu I. The effect of shortterm estrogen replacement therapy on cognition: A randomized, double-blind, crossover trial in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology,* 1998;91(3):459-66.
- Poucet B. Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychol Rev.* 1993 Apr;100(2):163-82.
- Prange-Kiel J, Rune GM, Leranth C. Median raphe mediates estrogenic effects to the hippocampus in female rats. *Eur J Neurosci* 2004;19:309-17.
- Protopopescu X, Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Silbersweig D, Stern E. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus.* 2008;18(10):985-8
- Raab-Schlesinger A, Eckel R, Engel J et al. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Ärzteblatt* 2005;102:2280-88.
- Raithel J. *Quantitative Forschung. Ein Praxiskurs.* 2. Auflage. Verlag f. Sozialwissenschaften, 2008:154
- Rao ML, Kölsch H. Einfluss von Östradiol-17 $\beta$  auf die Hirnentwicklung und seine Eigenschaften als Neuroprotektivum. *Journ. f. Neuro, Neurochir u. Psychiatr.* 2002;3 (2):34-39.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial.* *JAMA* 2003; 289:2663–72.
- Rasmuson S, Nasman B, Carlstrom K, Olsson T. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia* 2002;13:74-79.
- Reitan, R.M. (1992). *Trail-Making-Test (TMT A/B).* South Tucson: RNL

- Resnick SM, Espeland MA, An Y, Maki PM, Coker LH, Jackson R, Stefanick ML, Wallace R, Rapp SR. Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4152-61.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Cocker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:1802-10.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA; Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1802-10.
- Rhiem K, Schmutzler RK. Somatische Mutationen bei sporadischen Mammakarzinomen. IN *Somatische Mutationen medgen* 2002:70-74.
- Ribi KE, Phillips K A, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, Thürlimann B, Cardoso F, Coates AS, Bernhard J; IBCSG and BIG1-98 Collaborative Group, Bern, Switzerland; Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. 2009 ASCO Annual Meeting 2009
- Rice MM, Graves AB, McCurry SM, Gibbons LE, Bowen JD, McCormick WC, Larson EB. Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate of cognitive change in a cohort of older Japanese American women: The Kame Project. *Arch Intern Med* 2000;160:1641-49.
- Riecher-Rösler A, Östrogene und Psychopharmaka Östrogene in der Psychiatrie-Psychopharmaka in der Gynäkologie. *Ars Medici* 2008; 25/26:118-21.
- Riecher-Rössler A, Hafner H, Dütsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, van Gülick-Bailer M, Löffler W. Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):492-94.
- Riecher-Rössler A, Östrogene und schizophrene Psychose IN: *Sexualhormone und Psyche Thie-me Stuttgart* 2002:38-47.
- Riecher-Rössler A, Seeman MV. Oestrogens and schizophrenia—introduction. *Arch Womens Ment Health.* 2002;5(3):91-92.
- Riggs BL, Hartmann LC Review: Selective-estrogen-rezeptor-modulators mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl. J Med* 2003;348:618-29.
- Rissanen A, Puoliväli J, van Groen T, Riekkinen PJ. In mice tonic estrogen replacement therapy improves non-spatial and spatial memory in a water maze task. *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research* 1999;10:1369-72.

- Ritter M. Hormone In: Deetjen P, Speckmann E-J Hescheler J. Physiologie Urban München 2007:754-78
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2003-2004, Häufigkeiten und Trends 6. Auflage, Berlin 2008:54-57.
- Roberts JE, Bell MA. Two- and three-dimensional mental rotation tasks lead to different parietal laterality for men and women. *International Journal of Psychophysiology*, 2003;50:235-246.
- Rohde A, Hormonelle Aspekte bei affektiven Störungen, Angst- und Zwangserkrankungen IN: Kuhl H. (Hrsg.) Sexualhormone und Psyche Thieme Stuttgart 2002:29-37.
- Rosenberg J, Kehlet H. Postoperative mental confusion – association with postoperative hypoxemia. *Surgery* 1993;114:76-81.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin therapy in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:312-33.
- Roth G, Menzel R. Neuronale Grundlagen kognitiver Leistungen IN: Dudel J, Menzel R, Schmidt RF. Neurowissenschaft – Vom Molekül zur Kognition Springer 2001:543-54.
- Sandstrom NJ, Williams L. Spatial memory retention is enhanced by acute and continuous estradiol replacement. *Hormones and Behavior*, 2004,45(2):128-35.
- Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52:1417-21.
- Saykin AJ, Ahles TA, Schoenfeld JD. Grey matter reduction on voxel-based morphometry in chemotherapy-treated cancer survivors. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9:246.
- Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ, Boogerd W, van Dam FS. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001;51:159-65.
- Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, van Rhijn D, Rodenhuis S, van Dam F. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2002 Sep;13(9):1387-97.
- Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:640-50.

- Schänzer W. Doping im Sport. 2005 [http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07\\_info/info\\_02.pdf](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/07_info/info_02.pdf)
- Schaudig K, Schwenkhagen A. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs). Bewährte und neue Substanzen Gynäk. Endokriniologie 2008;6:205-12
- Schem C, Bauerschlag D, Mundhenke C, Maass N. Einblicke in die Entstehung der Tamoxifen-Resistenz. Gynäkologische Endokrinologie 2005;3:70–77
- Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R, et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006;17:415-23.
- Schiff, R., Bulpitt, C.J., Wesnes, K.A. & Rajkumar, C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study *Psychoneuroendocrinology*, 2005;30(4):309-15.
- Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM, Beex LV, van Dam FS, Schagen SB. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-Chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol.* 2009a;48(1):76-85.
- Schilder CM, Seynaeve W, Boogerd W, Beex LV van de Velde C, Nortier J, Gundy CM, Huizenga HM, Linn SC, van Dam F, Schagen SB. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal breast cancer patients: results from the Dutch TEAM trial 2009b Poster
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–20.
- Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, et al. Hereditäre Brustkrebserkrankung In: Albert OS Hrsg. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland Aktualisierung Zuckschwerdt München 2008:56ff
- Schönfeld R. Alters- und Geschlechtsdifferenzen in der Raumkognition – auch eine Frage der Lösungsstrategien Dissertation, 2008
- Schweiger U. Hormonersatztherapie in der Menopause Effekte der HRT auf kognitive und andere psychische Funktionen Gynäkologie Springer-Verlag 2000,33:385–90
- Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs. men. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73(6):609-17.
- Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1641-47.

- Senanarong V, Vannasaeng S, Pongvarin N, Ploybutr S, Udompunthurak S, Jamjumras P, Fairbanks L, Cummings JL. Endogenous estradiol in elderly individuals: cognitive and non-cognitive associations. *Arch Neurol* 2002;59:385-89.
- Shah S, Bell RJ, Savage G, Goldstat R, Papalia MA, Kulkarni J, Donath S, Davis SR. Testosterone aromatization and cognition in women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2006 Jul-Aug;13(4):600-8.
- Shepard RN, Cooper LA. *Mental images and their transformations*. 1982
- Shepard RN, Feng C. A chronometric study of mental paper folding. *Cognitive Psychology*, 1972;3;228-43.
- Shepard RN, Metzler J. Mental Rotation of three-dimensional objects. *Science*; 1971;171(3972):701-03.
- Sherwin BB, Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*. 2003 Apr;24(2):133-51. Review.
- Sherwin BB, Henry JF. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(1):88-113.
- Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994;743, 213-30.
- Sherwin BB. The critical period hypothesis: Can it explain discrepancies in the estrogen-cognition literature? *Journal of Neuroendocrinology*, 2007;19,77-81.
- Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D: The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer - preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast* 2005;14:142-50.
- Shilling V, Jenkins V, Trapala I S. The misclassification of chemofog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;27;1-5.
- Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11:6-15
- Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a "sex hormone": novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol*. 2000;21(1):95-101
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-58.



- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):3005-7.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2651–62.
- Silbernagl S, Despopoulos, A. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart: Thieme 1991.
- Silva OE, Zurrida S, Ortmann O. Brustkrebs Therapie und Diagnostik Urban & Fischer bei Elsevier 2007:81
- Silverman DH, Castellon SA, Abraham L, Dy CJ, Pio BS, Ganz PA. Abnormal regional brain metabolism in breast cancer survivors after adjuvant chemotherapy is associated with cognitive changes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:12
- 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. *Cancer Res Treat* 2007;103:303–11
- Silverman I, Phillips K. Effects of estrogen changes during the menstrual cycle on spatial performance. *Ethology and Sociobiology*, 1993;14, 257-269.
- Sinopoli KJ, Floresco SB, Galea LA. Systemic and local administration of estradiol into the prefrontal cortex or hippocampus differentially alters working memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2006 Nov;86(3):293-304.
- Smith W, Dror IE. The role of meaning and familiarity in mental transformations. *Psychonomic-Bulletin-and-Review*, 2001;8,732-41.
- Snihur AWK, Hampson E, Cain DP. Estradiol and corticosterone independently impair spatial navigation in the Morris water maze in adult female rats. *Behavioural Brain Research*, 2008,187:56-66.
- Solis-Ortiz S, Ramos J, Arce C, Guevara MA and Corsi-Cabrera M. EEG oscillations during menstrual cycle. *Int J Neurosci* 1994;76:279-92.
- Sonnenmoser, M. Posttraumatische Belastungsstörungen: Mit komplexer komorbider Symptomatik. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004;10:470-71.
- Spencer VA, Coutts AS, Samuel SK, Murphy LC, Davie JR. Estrogen regulates the association of intermediate filament proteins with nuclear DNA in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1998; 273(44):29093-97.

- Spiers HJ, Burgess N, Hartley T, Vargha-Khadem F, O'Keefe J. Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. *Hippocampus*, 2001;11:715-25.
- Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. NY Oxford Univers. Press 1998.
- Stähelin HB. Schützen Östrogene vor der Alzheimer-Krankheit? *Journal für Menopause*; 7 Sonderheft 1;2000:32-36
- Stanton AL, Snider PR. Coping with a breast cancer diagnosis: a prospective study. *Health Psychol* 1993;12(1):16-23.
- Steck SD, Mallot HA. The Role of Global and Local Landmarks in Virtual Environment Navigation 63, Max-Planck-Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Germany 1998.
- Steffens DC, Norton MC, Plassman BL, Tschanz JT, Wyse BW, Welsh-Bohmer KA, Anthony JC, Breitner JC. Enhanced cognitive performance with estrogen use in nondemented community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1171-75
- Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 2006;20(1):76-89.
- Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, El-Tamer M, Cheung YK, Fang Y, Golden CR, Frosch ME, Habif U, Mulligan MM, Chen IS, Hershman DL. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov 6. DOI 10.1007/s10549-009-0606-8
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348 :429-32.
- Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004;22:2233-39.
- Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, Clemons M, Crump M, Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):751-57.
- Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, Clemons M, Crump M, Goss PE, Warr D, Tweedale ME, Tannock IF. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;15;21(22):4175-83.
- Tewes U, Wildgrube K. *Psychologie Lexikon* 1994:183

- Theiler E. Die operative Behandlung des Brustkrebses im 18. Jahrhundert Institut für Geschichte der Medizin, Erlangen-Nürnberg
- Thomssen C, Kantelhardt EJ, Vetter M. Therapierelevante prognostische und prädiktive Faktoren – Indikationsstellung zur adjuvanten Systemtherapie. In: Das frühe Mammakarzinom, UniMed Verlag AG, Bremen-London-Boston, Harbeck (Hrsg.), 2008:46-56.
- Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Parideans R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J med* 2005;353(26):2747-57.
- Tolman EC: Cognitive maps in rats and man. *Psychol Rev* 1948, 55:189-208.
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19(2):203-14.
- Troy L, McFarland K, Littman-Power S, Kelly BJ, Walpole ET, Wyld D, Thomson D. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psychooncology*. 2000; 9(1):29-39.
- Tschuschke V. Psychoonkologie. Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs. Schattauer, 2002.
- Tulving E. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London – Series B: Biological Sciences*, 2001;356:1505-15.
- Tulving E. Organization of memory: Quo vadis? In Gazzaniga M.S (Hrsg.): *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge MA 1995:839-47.
- Turner N, Pearson A, Sharpe R, Lambros M, Geyer F, Lopez-Garcia MA, Natrajan, R Marchio C, Iorns E, Mackay A, Gillett C, Grigoriadis A, Tutt A, Reis-Filho JS, Ashworth A. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer research* 2010:2085-95.
- van Dam FS, Schagen SB, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:210– 18.
- Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological sequel of cancer diagnosis: a metaanalytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med* 1997;59:280-93.
- Vedder H. Geschlechtsspezifische Faktoren bei hirnschädigenden Ereignissen. In Lautenbacher S, Güntürkün O, Hausmann M (Hrsg) *Gehirn und Geschlecht - Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*; Springer 2007:272-77.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.

- Voigt K. Endokines System. IN: Klinke R, Pape H-Ch, Silbernagel S. Physiologie Thieme 2003:509-59
- von Orelli S, Fink D. Die adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms: aktuelle Möglichkeiten IN: Praxis Schweiz Med. Forum 2007;7:800-04
- von Schassen Ch. Estradiol reguliert Axonwachstum im Hippocampus Dissertation 2006 [http://deposit.ddb.de/cgi-in/dokserv?idn=984693289&dok\\_var=d1&](http://deposit.ddb.de/cgi-in/dokserv?idn=984693289&dok_var=d1&)
- von Zerssen D. Die Befindlichkeits-Skala: Parallelformen BfS und BfS'. Weinheim: Beltz- Test.
- Voyer D, Voyer S, Bryden M P. Magnitude of sex differences in spatial abilities: A meta-analysis and consideration of critical variables. Psychological Bulletin, 1995;117:250-70.
- Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, Yu HY, Wang SJ, Liu HC. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. Neurology 2000;54:2061-66
- Wang VC, Neese SL, Korol DL, Schantz SL. Chronic estradiol replacement impairs performance on an operant delayed spatial alternation task in young, middle-aged, and old rats. Horm Behav. 2009 Oct;56(4):382-90.
- Wawrzyn H, Hesch R-D, Brustkrebs: Karzinogenese und Prävention unter Berücksichtigung hormoneller und molekulargenetischer Aspekte - ein Paradigmenwandel IN: Journal für Menopause 1999;6(2):21-41.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. 'Chemobrain' in breast carcinoma? A prologue. Cancer 2004;101:466-75.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. Cancer 2004;100:2292-9.
- Wenderlein M. Tamoxifen-Effizienz wird unterschätzt. Frauenarzt 51, 2010 (4):342-51.
- Wenderlein MJ. Aromatasehemmer riskant für das Gehirn? Geburtsh Frauenheilk 2005;65:144-148
- Wenderlein, JM. Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie: Bei Pharmakotherapie an Östrogene denken. Dtsch Arztebl 2004; 101(44): 2969
- Werner S, Krieg-Brückner B, Mallot H, Schweizer K, Freksa C. Spatial Cognition: The Role of Landmark, Route, and Survey Knowledge in Human and Robot Navigation In W. Brauer , Informatik '97. Informatik als Innovationsmotor, TG 27 in Informatik aktuell Berlin. GI - Gesellschaft für Informatik, Springer Verlag 1997
- Wiedenbauer G und Jansen-Osmann P. Räumlich-kognitive Fähigkeiten von Kindern mit Spina bifida Zeitschrift für Neuropsychologie, 17(3)2006:149-54.

- Wienecke M, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncol.* 1995;4:61-66.
- Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA.* 1995 Nov 15;274(19):1510.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA.* 2002 Feb 13;287(6):742-8.
- Wolbers T, Weiller C, Buchel C. Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments. *Cognitive Brain Research,* 2004;21:401-11.
- Woolley, CS. Electrophysiological and cellular effects of estrogen and neuronal function. *Crit. Review neurobiol.* 1999;13(1):1-20.
- Wuttke W. Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G, *Physiologie des Menschen* Springer Berlin 1997:370-406
- Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-8.
- Yaffe K, Grady D, Pressman A & Cummings S. Serum estrogen levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998 46 816-821.
- Yaffe K, Grady D, Pressman A, Cummings S. Serum estrogen levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:816-821.
- Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L. Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology* 2000a;54:1949-54
- Yaffe K, Lui LY, Grady D, Cauley J, Kramer J, Cummings SR. Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound oestradiol concentrations. *Lancet* 2000b;356:708-12
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I & Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:688-95.
- Zabora J, Brintzenhofesoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology.* 2001;10(1):19-28.
- Zimbardo PG, Gerrig RJ. *Psychologie.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2008.
- Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology,* 1997;22(3):189-21.