

Chemo-Brain – Kein Phantom, sondern verdient ernsthaftes Bemühen um Prophylaxe und Therapie

Chemotherapie-assoziierte kognitive Einschränkungen

Eine auch als Chemo-Brain bezeichnete kognitive Einschränkung ist eine im allgemeinen eher milde Nebenwirkung unterschiedlicher zytostatischer Therapien, kann aber bei einer Minderheit von prädisponierten Patienten schwerwiegend und langandauernd sein und dadurch die Lebensqualität ernsthaft beeinträchtigen. Die Wertung dieser Symptomatik in der Literatur wird erschwert durch nichtstandardisierte unterschiedliche Untersuchungsmethoden, verschiedenartige Patientenkollektive und eine Vielzahl möglicher Zytostatika.



Dr. med. Rudolf Morant
Rapperswil

+ On appelle «chemo brain» une déficience cognitive généralement plutôt bénigne suite à des effets secondaires de différentes thérapies cytostatiques, mais qui peut être grave et de longue durée dans une minorité de patients prédisposés, ce qui affecte sérieusement la qualité de vie. L'évaluation de ces symptômes dans la littérature est compliquée par de différentes méthodes d'enquête non standardisées, par de diverses populations de patients et par une variété de cytostatiques possibles.

Wir beobachten im klinischen Alltag wiederholt Patientinnen und Patienten, die darunter leiden, dass sie infolge einer Chemotherapie während längerer Zeit weniger Energie als früher verspüren, sich müder fühlen, an Wortfindungsstörungen leiden, Schwierigkeiten haben, verschiedene Aufgaben gleichzeitig durchzuführen (Multitasking), es ihnen schwerer fällt, beispielsweise einen Vortrag zu halten oder sich während Stunden angestrengt zu konzentrieren (1, 2).

Diese Symptome (Tab. 1) werden im englischsprachigen Raum oft etwas salopp, aber mit einem einprägsamen Namen als «chemo-brain» oder «chemo-fog» bezeichnet. Einen entsprechenden gebräuchlichen Ausdruck für diese Chemotherapie-assoziierten kognitiven Einschränkungen (= CakE) in der deutschen Sprache gibt es nicht. Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit Krebserkrankungen sind multifaktoriell, oft nur schwierig einzuordnen (Tab. 2), und können neben durchgeführten zytostatischen Behandlungen eine Vielzahl anderer Ursachen haben. Zwei Fallbeispiele können die in wenigen Fällen einschneidenden Folgen eines Chemo-Brains illustrieren:

Fallbeschreibungen

Frau A.: Die früher voll berufstätige Frau war vor 10 Jahren im Alter von 47 Jahren an einem frühen Mammakarzinom erkrankt. Sie wurde brusterhaltend operiert, anschliessend adjuvant mit 6 Zyklen Chemotherapie mit FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) therapiert, gefolgt von Strahlentherapie. Die Behandlung war subjektiv schlecht toleriert worden.

Seit dieser Zeit braucht sie bedeutet mehr Schlaf, aktuell ca. 15 Stunden täglich, (früher etwa 8 Stunden), beklagt eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit und kann ihren früheren intellektuell fordernden Beruf nicht mehr ausüben. Sie bezieht deswegen eine IV-Teil-Rente. Ausreichend Sport, psychologische Interventionen und Unterstützung, auch eine antidepressive Behandlung waren nach ihren Angaben zwar hilfreich, konnten aber die Einschränkungen bis heute nicht grundlegend verbessern.

Frau B.: Nach einer adjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen EC (Epirubicin/Cyclophosphamid) und 12-wöchentlichen Taxolinfusionen bei operiertem tripel-negativem Mammakarzinom im Alter von 27 Jahren leidet die Patientin seither, auch nach mehr als 3 Jahren, an Müdigkeit, eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit, vermindertem Kurzzeitgedächtnis und fehlender Kraft, ihren früher mit Freude und Energie ausgeübten Lehrberuf vollzeitlich weiterführen zu können. Verschiedene Interventionen, wie regelmässige intensive körperliche Bewegung und Ernährungsumstellungen, führten leider zu keiner deutlichen Besserung. Sie hat sich an die neue Situation angepasst und kann besser mit den ihr bekannten Einschränkungen umgehen. Sie ist wieder teilzeitlich in ihrem angestammten Beruf tätig.

Häufigkeit und Verlauf

Wir möchten uns in diesem Artikel auf chemotherapieassoziierte kognitive Einschränkungen (= CakE) beschränken.

Die Literatur zum Thema ist zwar gross, aber widersprüchlich. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass es unterschiedlichste Gründe für kognitive Einschränkungen von Tumorpatienten geben

TAB. 1 von Patienten berichtete Symptome von Chemo-Brain

Wortfindungsstörungen
Vergesslichkeit, beeinträchtigtes Kurzzeitgedächtnis
Eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit
Schwierigkeiten mit multitasking
Müdigkeit (fatigue)
leicht verlangsamtes Denken

kann und unterschiedlich behandelte, verschiedenartige Patientengruppen untersucht wurden mit wechselnden, nicht standardisierten Methoden.

Aus methodischen Gründen, nicht weil dies die einzige betroffene Patientengruppe ist, betrachten wir im folgenden vorwiegend Patientinnen mit Mammakarzinom nach adjuvanter Chemotherapie, da es sich um eine einheitliche und grosse Patientengruppe handelt, worüber auch viel publiziert worden ist und in der adjuvanten Situation keine direkt tumorbedingten Veränderungen mitberücksichtigt werden müssen.

Die Häufigkeit von CakE (Chemotherapie-assoziierte kognitive Einschränkungen = chemotherapy related cognitive impairment) unterschiedlicher Ausprägung wird in der Literatur zwischen 15% -70% angegeben, meistens jedoch von leichterem Ausmass (3), wenn auch teilweise noch nachweisbar bis 10 oder gar 20 Jahre nach erfolgter zytostatischer Therapie. Andererseits kann auch eine langsame Besserung noch nach vielen Monaten bis einigen Jahren erfolgen.

Psychologische Untersuchungen und Tests zeigen teilweise eine Diskrepanz zwischen subjektiven Symptomen und gemessenen Einschränkungen und überraschenderweise fanden sich in einigen Untersuchungen vorbestehende kognitive Einschränkungen bereits schon vor einer Chemotherapie.

Manche Ärzte schienen früher, wie auch in Patientenblogs nachzulesen ist, solche von Patientinnen vorgebrachte, oft einschneidende und die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome nicht richtig ernst zu nehmen, bzw. als überwiegend psychologische Auswirkungen von Krankheit und Therapie zu interpretieren.

Unterschiedliche Einschätzungen durch die Ärzteschaft, welche bis zur Infragestellung der Existenz solcher Chemotherapie-bedingten Einschränkungen gehen, ist auf die oft widersprüchliche Literatur zurückzuführen.

So berichtet Hermelink (4) in einer Studie bei Frauen mit neoadjuvanter Chemotherapie von auffälligen bereits vorbestehenden kognitiven Störungen, und einer Verschlechterung nach Chemotherapie in 27% , aber von einer Verbesserung bei 28% und stellt somit die Existenz eines Chemo-Brains in Frage («Phantom Chemo Brain»). Sie diskutiert andere, noch unbekannte Einflüsse sowie Angst und Stress, posttraumatische Störungen und schlägt eher den Begriff «Crisis Brain» bzw. «Krebs und Krebstherapie-bedingte kognitive Veränderungen» vor.

Eine prominent platzierte Studie (5) zeigte selbst 10 Jahre nach durchgeführter Chemotherapie Veränderungen, wenn auch von eher milder Art. Eine im Jahr 2012 im JCO publizierte Metaanalyse über 17 Studien und bei insgesamt 807 auswertbaren Patientinnen mit Brustkrebs nach adjuvanter Standardchemotherapie (6) bestätigte eine kognitive Einschränkung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Therapieende, allerdings insgesamt in eher geringem Ausmass und beschränkt auf verbale und visuell räumliche Fähigkeiten.

Wenn die kognitiven Einschränkungen glücklicherweise im allgemeinen auch mild sind, und die wissenschaftliche Erfassung nicht immer eindeutig ist, ist dies einerseits für die Patienteninformation beruhigend, andererseits gibt es allerdings, wie den betreuenden Klinikern durchaus bewusst ist, eine Minderheit von Patienten, die speziell sensibel sind und welche durch die Entwicklung eines Chemobrain in ihrer Lebensqualität während Jahren deutlich eingeschränkt werden. Anerkannte prädisponierende Faktoren sind jedoch noch nicht herausgearbeitet.

TAB. 2	Kognitive Einschränkungen in Zusammenhang mit Krebserkrankungen
	Direkte tumorbedingte Schädigung der Hirnstrukturen (Hirntumor, Metastasen)
	paraneoplastische Veränderungen, postinfektiöse Veränderungen
	psychogene Aspekte, Belastung durch Erkrankung, Angst, Depression
	Auswirkungen von endokrinen Therapien (z.B. LHRH Agonisten, Antiöstrogene)
	Anämie
	metabolische Störungen, wie Hyperkalzämie oder Hyponatriämie
	neurotoxische Substanzen, inklusive neurotoxische Chemotherapeutika
	Nebenwirkungen von Medikamenten wie Opiaten, Tranquilizern
	Nebenwirkungen und Spätfolgen einer Hirnbestrahlung
	Kachexie und allgemeine Schwäche
	Spätfolgen zytotoxischer Medikamente: «Chemo-Brain»

Ätiologie und Pathophysiologie

In der Literatur wird eine Vielzahl möglicher Ursachen des Chemotherapie-bedingten Chemo-Brains diskutiert. So gibt es bekannt neurotoxische Nebenwirkungen von Methotrexat und 5-FU, welche im früher häufig gebrauchten adjuvanten Schema CMF enthalten sind. Aber auch bei neueren, anthrazyklinhaltigen, adjuvanten Chemotherapien ohne diese Substanzen liessen sich kognitive Einschränkungen finden, sogar noch ausgeprägter (7).

Da nur eine Minderheit von Patientinnen stark unter kognitiven Einschränkungen nach Chemotherapie leidet, sollten wir die dafür prädisponierenden Faktoren kennen. Dies kann eine genetische Veranlagung sein, wie möglicherweise Varianten von Apolipoprotein E (APOE), von Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (1) oder von BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Auch andere Vulnerabilitäten, wie ungenügende DNS Reparaturmechanismen, ein vorbestehendes Hirntrauma oder Depression, wie auch höheres Alter der Patientinnen können eine Rolle spielen. Die Art und Bedeutung dieser und weiterer Risikofaktoren sind allerdings noch ungenügend herausgearbeitet.

Auch die mit der Krebsdiagnose und Behandlung einhergehende psychologische Belastung, Stress, Angst und Depression werden als Ursachen einer kognitiven Einschränkung genannt.

Einen grossen Schritt weiter führten in den letzten Jahren spezielle Magnetresonanzaufnahmen des Hirns. Es finden sich nach Chemotherapie Grössenveränderungen einzelner Hirnstrukturen wie auch Veränderungen der weissen Substanz sowie funktionelle Veränderungen in MRI Aufnahmen. So beschrieb Inagaki (8) verminderte Hirnvolumina frontal und im Gyrus parahippocampalis nach 4 Monaten, nicht mehr aber drei Jahre nach einer Chemotherapie. Diese Hirnbezirke sind verantwortlich für Aufgaben, die nach Chemotherapie als erschwert angegeben wurden, so verbales und visuelles Gedächtnis. Von Patienten beschriebene Einschränkungen korrelieren teilweise mit den anatomisch dokumentierten Veränderungen.

Kesler et al (7) fanden in MRI Untersuchungen bei Frauen zwei Jahre nach adjuvanter Therapie von Brustkrebs ein organisches Korrelat zu Gedächtnisstörungen in Form von erniedrigter Konnektivität der linken Precuneus Region im oberen Parietallappen mit anderen Hirnregionen im Frontallappen und Hippocampus. Diese funktionellen Veränderungen waren ausgeprägter nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie.

Pathophysiologisch werden entzündliche Veränderungen und Zytokine als Mediator der anatomischen Veränderungen vermutet (9). Durch Zytostatika generierte freie Radikale können zur Bildung von im Blut zirkulierenden proinflammatorischen Zytokinen führen, wie Interleukin-1Beta, Interleukin-6 und TNF-alpha, welche im Hirn weitere entzündliche Veränderungen (Aktivierung von Microglia) und Zellschädigungen auslösen können (10). Dieser pathophysiologische Weg kann auch Schädigungen durch nicht liquorgängige Medikamente erklären. Dieser Weg wird auch tierexperimentell unterstützt, indem proinflammatorische Zytokine nach Zytostatikaapplikationen die Gedächtnisbildung bei diesen Tieren beeinträchtigen. Es fanden sich tierexperimentell auch Beziehungen mit später beobachteten strukturellen Veränderungen im Hirn. Dieser Weg über entzündliche Reaktionen zu anatomisch und funktionell dokumentierbaren zerebralen Veränderungen, die mit den Symptomen von CakE korrelieren, sind aktuell wohl die interessanteste pathophysiologische Hypothese, welche auch therapeutische Möglichkeiten eröffnet.

Therapiemöglichkeiten

Für die Patienten ist es wichtig, dass ihre Aerzte die Existenz einer Chemotherapie-assoziierten kognitiven Einschränkung nicht wegdiskutieren und verharmlosen, sondern anerkennen. Damit kann ein realistischer Umgang mit diesem Problem erreicht werden durch Anpassung der Tätigkeiten an die Möglichkeiten der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Kognitive Behandlungen (11), selbst über Videokonferenz (12), im Sinne von unterschiedlichen Strategien, mit den Einschränkungen zu einem bestimmten Zeitpunkt besser umgehen zu können, können anerkannterweise hilfreich sein.

Empirisch und aufgrund unterschiedlicher Hypothesen sind einige klinische Studien zur Prävention oder Therapie dieser Chemotherapie-assoziierten kognitiven Einschränkungen durchgeführt worden, wobei medikamentöse Behandlungen bis jetzt insgesamt eher enttäuschend ausgefallen sind und somit nicht generell empfohlen werden können. So konnte durch Erythropoetingabe kein überzeugender Effekt gezeigt werden, ebenso wenig mit Methylphenidat, Modafinil, Gingko, Melanotonin und Vitamin C.

Die Auswirkungen von vermehrter körperlicher Bewegung, können viele positive Effekte über endokrine Veränderungen zur Folge haben. Auch Vorgehen wie Aufmerksamkeitstraining, Meditation, Tai Chi und ähnliches werden beschrieben mit Besserung bei einem Teil der Patienten.

Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Antioxidantien und körperliche Bewegung einen protektiven Effekt haben können durch antientzündliche Auswirkungen und Verminderung des oxidativen Stress im Hirn. Überzeugende klinische Studien antioxidativer Substanzen fehlen allerdings noch.

In den aktuellen NCCN Richtlinien über Survivorship 2016 wird der aktuelle evidenzbasierte Wissenstand deutlich. Die Richtlinien halten fest, dass es kein validiertes anerkanntes Screening-Instrument gibt, aber mit Fragen wichtige Symptome erfasst werden können, dass Veränderungen in bildgebenden Verfahren mit von Patienten berichteten Symptomen korrelieren, aber eine Bildgebung in der Routine nicht empfohlen wird. Es wird auch darauf hingewiesen, dass anerkannte Managementmethoden noch beschränkt sind, wobei vor allem auf Patientenedukation und kognitive Massnahmen hingewiesen wird und in

TAB. 3	Therapiemöglichkeiten von Chemotherapie-assoziierte kognitiver Einschränkung
	Patientenedukation
	angepasste Tätigkeiten
	körperliche Bewegung
	Suchen nach möglicherweise korrigierbaren Ursachen
	ungenügende Evidenz: Ernährungsumstellung und pharmakologische Eingriffe
	experimentell und in Zukunft: antientzündliche Massnahmen

zweiter Linie einige pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten aufgeführt werden.

Für weitere klinisch relevante Fortschritte ist es wichtig, Erfassungsmethoden von kognitiver Einschränkung zu standardisieren, Risikogruppen zu finden und Möglichkeiten auszuloten, die Entwicklung kognitiver Einschränkungen präventiv zu verhindern, wie auch bessere Therapiemöglichkeiten bei aufgetretenen CakE zu erarbeiten. Aufbauend auf der Hypothese von Chemotherapie-bedingten, inflammatorischen Hirnveränderungen erschliessen sich in Zukunft eine Reihe möglicher neuer und erfolgversprechender präventiver und/oder therapeutischer Vorgehensweisen (z.B. 13, 14).

Dr. med. Rudolf Morant

Tumorzentrum ZeTuP Rapperswil, Alte Jonastrasse 24, 8640 Rapperswil
rudolf.morant@zetup.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Chemo-Brain bezeichnet oft lange anhaltende Chemotherapie-assoziierte kognitive Einschränkungen (= CakE) von Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Wortfindungsstörungen und Müdigkeit
- ◆ Pathophysiologisch spielen proinflammatorische Zytokine mit dokumentierbaren Hirnveränderungen eine wichtige Rolle
- ◆ Die Einschränkungen sind meistens gering, können bei wenigen Patienten jedoch stark und belastend sein
- ◆ Therapeutisch bieten sich vorwiegend edukative und kognitive Massnahmen an. Der Nutzen medikamentöser Behandlungen ist zurzeit noch ungenügend bewiesen

Messages à retenir

- ◆ «chemo brain» est souvent appelée une restriction cognitive persistante à longue durée de mémoire à court terme, de la capacité de se concentrer, de difficultés de trouver les mots et de fatigue associée à une chimiothérapie (= CakE)
- ◆ Au point de vue physiopathologique les cytokines pro-inflammatoires avec des changements dans le cerveau documentables jouent un rôle important
- ◆ Les restrictions sont généralement faibles, mais peuvent être très sévères et incriminantes chez quelques patients
- ◆ Au point de vue thérapeutique s'offrent des mesures essentiellement éducatives et cognitives. Les avantages des traitements médicamenteux sont encore insuffisamment prouvés à l'heure actuelle

Literatur:

1. Asher A, Myers JS: The effect of cancer treatment on cognitive function. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13:441-450
2. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB: Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:123-38
3. Vardy J, Tannock I.: Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63 :183-202
4. 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;109:1905-1913
5. 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;20:485-493
6. Jim HS, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee YH, Hussin MG, Jacobsen PB, Small BJ.: Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3578-87
7. Kesler SR, Blayney DW: Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2016;2:185-192
8. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y: Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer.*2007;109:146-156
9. Cheung YT, Lim SR, Ho HK, Chan A.: Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research. *PLoS One.* 2013;8(12):e81234
10. Gaman AM, Uzoni A, Popa-Wagner A, Andrei A, Petcu AB: The Role of Oxidative Stress in Etiopathogenesis of Chemotherapy Induced Cognitive Impairment (CICI)- „Chemobrain“. *Aging and Disease* 2016,7:302-312
11. Sleight A: Coping with cancer-related cognitive dysfunction: a scoping review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2016;38(4):400-408
12. Ferguson RJ, Sigmon ST, Pritchard AJ, LaBrie SL, Goetze RE, Fink CM, Garrett AM. A randomized trial of videoconference-delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction. *Cancer.* 2016 Jun 1;122(11):1782-1791
13. Kwatra M, Jangra A, Mishra M, Sharma Y, Ahmed S, Ghosh P, Kumar V, Vohora D, Khanam R: Naringin and Sertraline Ameliorate Doxorubicin-Induced Behavioral Deficits Through Modulation of Serotonin Level and Mitochondrial Complexes Protection Pathway in Rat Hippocampus. *Neurochem Res.* 2016 Sep;41(9):2352-2366
14. Hayslip J, Dressler EV, Weiss H, Taylor TJ, Chambers M, Noel T, Miriyala S, Keeney JTR et al: Plasma TNF-alpha and Soluble TNF Receptor Levels after Doxorubicin with or without Co-Administration of Mesna- A Randomized, Cross-Over Clinical Study. *PLoS ONE*, 2015, 10(4), e0124988, DOI:10.1371/journal.pone.0124988