

Aus der Klinik für Neuroradiologie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Peter Schramm

**Funktionelle Veränderungen bei chronischer Tumor-assoziiertes Fatigue
unter Bearbeitung eines Stroop Color-Word Tests**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Johannes Tilman Lintner

aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Köhl
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Bartscht

Tag der mündlichen Prüfung 23.8.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.8.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis.....	1
II Abkürzungsverzeichnis	2
III Abbildungsverzeichnis	5
IV Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Hintergrund	8
2.1 Tumor-assoziierte Fatigue	8
2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	8
2.1.2 Diagnostik	10
2.1.3 Pathophysiologie	12
2.1.4 Therapie	14
2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	15
2.2.1 fMRT: Stroop Color-Word Test	20
2.2.2 fMRT: Veränderungen durch Tumor-assoziierte Fatigue	21
3. Zielstellung der Arbeit	29
4. Methoden	30
4.1 Probanden	30
4.2 Stroop Color-Word Test	32
4.3 fMRT-Datenakquisition	33
4.4 fMRT-Datenverarbeitung	34
4.5 fMRT-Datenanalyse	34
5. Ergebnisse	35
5.1 Behaviorale Ergebnisse	35
5.2 fMRT Ergebnisse	39
6. Diskussion	44
6.1 Behaviorale Daten	44
6.2 fMRT Daten	46
6.3 Limitationen der Arbeit.....	49
7. Zusammenfassung.....	53
8. Literaturverzeichnis	54
9. Anhang	70
10. Danksagung	72
11. Lebenslauf	73

II Abkürzungsverzeichnis

3D-MDEFT	„three dimensional modified driven equilibrium Fourier transform“
5-HT	“5-Hydroxytryptamin“ (Serotonin)
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	“Beck Depression Inventory“
BFI	“Brief Fatigue Inventory“
BOLD	“Blood-oxygen-level-dependent“
CPT	“Continuous-Performance-Test“
CRF	“Cancer-related Fatigue“ (Tumor-assoziierte Fatigue)
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
EORTC QLQ-C30	“European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30“
EPI	„echo planar imaging“
ER	“Event-related“
FACIT	“Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“
FACT-Cog	“Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function“
FACT-F	“Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue“
FWE	“family-wise error“
FG	Fatigue-Gruppe
FSI	“Fatigue Symptome Inventory“
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	„field of view“

GF	“General-Fatigue”
HADS	“Hospital Anxiety and Depression Scale”
HPA	“Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis” (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse)
HRF	“Hemodynamic response function” (Hämodynamische Antwortfunktion)
HRQOL	„Health-related quality of life” (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD-10	“International Classification of Diseases, Version 10” (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10)
IQ	Intelligenzquotient
MFI	“Multidimensional Fatigue Inventory”
MMSE	“Mini Mental Status Examination”
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
NFG	Nicht-Fatigue-Gruppe
PCS	“Post-Conflict-Slowing”
PES	“Post-Error-Slowing”
PFC	Präfrontaler Cortex
PHQ	“Patient Health Questionnaire”
POMS-F	“Profile of Mood States – Fatigue”
QQ-Plot	“quantile-quantile plot” (Quantil-Quantil-Diagramm)
RBANS	“Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status”
RT	“reaction time” (Reaktionzeit)
SCWT	Stroop Color-Word Test
SPM12	Statistical Parametric Mapping Version 12
T	Tesla
TE	“echo time” (Echozeit)
ToL	“Tower of London”

TONI-III	“Test of Nonverbal Intelligence, Version 3”
TR	„repetition time“ (Repetitionszeit)
VWMT	“Verbal Working Memory Task”
WAIS-III	“Wechsler Adult Intelligence Scale, Version 3“
WHO	“World Health Organization“ (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

In der vorliegenden Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, im Sinne der besseren Lesbarkeit in der maskulinen Form angeführt („Patienten“ anstelle von „Patientinnen und Patienten“). Die Verwendung der männlichen Form soll als geschlechtsunabhängig verstanden werden.

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genauigkeit aufgeteilt in 50 ms – Blöcke von allen untersuchten Probanden.....	35
Abbildung 2: Genauigkeiten in Prozent der inkongruenten Trials nach Runs und insgesamt.....	36
Abbildung 3: Korrelation von MFI und Stroop-Effekt	37
Abbildung 4: Montage der Korrelationsanalyse von Inkorrekt > Korrekt mit dem GF-Punktwert nach Korrektion um den Effekt des Alters auf das T1-gewichtete Template von „S10087“	40
Abbildung 5: Korrelation von Alter in Jahren und PCS in ms	70
Abbildung 6: Montage des Kontrasts Fatigue > Nicht-Fatigue von Inkorrekt > Korrekt auf das T1-gewichtete Template von „S10087“	70
Abbildung 7: Montage der Korrelationsanalyse von Inkorrekt > Korrekt mit dem MFI-Score nach Korrektion um den Effekt des Alters auf das T1-gewichtete Template von „S10087“	70

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorgeschlagene ICD-10 Kriterien für CRF	10
Tabelle 2: Demographie der Studienteilnehmer	31
Tabelle 3: Ergebnisse der Selbstbeurteilungsfragebögen	32
Tabelle 4: Cluster verschiedener Analysen	43

1 Einleitung

Tumor-assoziierte Fatigue (engl. cancer-related fatigue, CRF) ist eines der häufigsten Symptome, das Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung beklagen.^{101, 150, 151, 154, 161} Aber auch nach erfolgreich abgeschlossener Therapie können Patienten darunter leiden.^{79, 128, 132, 135} CRF kann auch noch Jahre nach Abschluss der Therapie persistieren.²³ Sie wird charakterisiert durch psychische, emotionale und kognitive Müdigkeit, die in keinem Verhältnis zu vorangegangener Aktivität steht und nicht durch Schlaf beseitigt werden kann.³⁴

In der amerikanischen Variante der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, der ICD-10-CM, ist die „neoplastic (malignant) related fatigue“ bereits seit einigen Jahren als eigenständige Diagnose vertreten.⁷³ Im angloamerikanischen Sprachraum existieren auch Leitlinien, die sich explizit auf das Management der CRF beziehen.¹⁷

In der deutschen Modifikation der ICD-10, der ICD-10-GM, besitzt die CRF auch in der Version für das Jahr 2020 keinen eigenen Code.⁷⁴

Dabei geht die CRF auch nach erfolgreichem Kampf gegen den Krebs mit höherer Arbeitslosigkeit, Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einher.^{85, 141}

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert „Gesundheit“ als einen „Zustand des vollständigen physischen, mentalen und sozialen Wohlbefindens und nicht ausschließlich als die Abwesenheit von Erkrankung“⁴⁹. Zur Erfassung des psychischen Wohlbefindens und der Tumor-assoziierten Fatigue haben die WHO und andere Institutionen daher im Laufe der Zeit verschiedene Instrumente etabliert.¹⁴ Hierzu gehört eine Vielzahl von fragebogenbasierten Untersuchungen.^{1, 35, 99, 138, 159} Zudem existieren bereits Studien, die cerebrale strukturelle und funktionelle Korrelate der CRF untersuchen.^{62, 100, 109}

Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von funktionellen, cerebralen Markern sowie behavioralen Merkmalen bei Bearbeitung eines Stroop Color-Word Tests unter funktioneller Magnetresonanztomographie bei Patienten, die im Kindes- und Jugendalter an Krebs erkrankt sind und auch Monate und Jahre nach erfolgreicher Beendigung der Therapie an chronischer Tumor-assoziierten Fatigue leiden.

2 Hintergrund

2.1 Tumor-assoziierte Fatigue

Tumor-assoziierte Fatigue wird von dem „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN), einer Allianz von 30 Krebszentren in den USA, definiert als „mit einer Krebserkrankung oder -therapie assoziiertes quälendes, persistierendes und subjektives Gefühl von physischer, emotionaler und/oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung [...], das unproportional zu kürzlicher Aktivität ist und mit dem alltäglichen Handeln interferiert“⁷². Die CRF kann dabei Folge der Erkrankung und/oder der Therapie sein.¹⁴² Sie kann akut während und bis kurz nach erfolgreichem Abschluss der Therapie einer Krebserkrankung auftreten, aber auch Jahre später können Patienten noch chronisch darunter leiden.^{101, 135} Einige Autoren unterscheiden daher zwischen akuter und chronischer Tumor-assoziiierter Fatigue, wobei letztere auch als „postcancer fatigue“ bezeichnet wird.^{5, 23, 122} Obwohl bereits mehrere Hypothesen aufgestellt worden sind, verbleibt die genaue Pathophysiologie des Phänomens unklar.^{70, 115} Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über das Phänomen der Tumor-assoziierten Fatigue und mögliche Therapieansätze gegeben werden.

2.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Tumor-assoziierte Fatigue gehört neben Schmerz, Luftnot, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Übelkeit zu den häufigsten genannten Symptomen von Patienten, die wegen einer bösartigen Neubildung in Behandlung sind oder waren.^{116, 150, 151, 154, 161}

Angaben zur Prävalenz der Tumor-assoziierten Fatigue variieren stark. Sie liegen bei akuter CRF häufig zwischen 45 und 100 %.^{2, 42, 101, 121, 150, 154, 161} Bei chronischer CRF liegen die Prävalenzen dagegen in der Regel zwischen 12 und 30 %.^{132, 135} Häufig wird als Zeitspanne zwischen Therapieende und Messzeitpunkt, um zwischen akuter und chronischer CRF zu unterscheiden, sechs Monate angegeben.^{5, 122}

Die Angaben zu charakteristischen Risikofaktoren an CRF zu erkranken sind heterogen. Die Leitlinie des NCCN nennt Chemo-, Strahlen- und Antikörpertherapie sowie Stammzelltransplantationen als Risikofaktoren. Speziell für die chronische Tumor-assoziierte Fatigue werden allgemeine Fatigue vor Behandlungsbeginn, Stärke von Angst und Depressionen, Ausmaß der körperlichen Aktivität, Bewältigungsstrategien, Tumor-assoziierte Stressoren, Komorbiditäten, Krebsart, Behandlungsregime und dessen Nebenwirkungen genannt, ohne dass jedoch weiter auf die einzelnen Punkte eingegangen wird.⁷²

Eine Metaanalyse von Abrahams et al. (2016) untersuchte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten von schwerer CRF nach Beendigung des Therapieregimes bei Brustkrebspatienten.² Sie führten als signifikante Risikofaktoren den Erhalt einer Chemotherapie, Kombinationstherapien aus Chemo-, Strahlentherapie und Operation sowie Kombinationstherapien bestehend aus Chemo-, Strahlentherapie, Operation und Hormontherapie sowie höhere Krankheitsstadien an. Strahlentherapie, Hormontherapie oder Operation waren jeweils individuell betrachtet kein signifikanter Risikofaktor. Neben diesen krankheits- und therapiebezogenen Risikofaktoren zeigte sich, dass Brustkrebspatienten ohne festen Lebenspartner ebenfalls häufiger nach Abschluss der Therapie an CRF litten. Andere demographische Variablen wie Alter, Ethnie oder Bildungsgrad hatten keinen Einfluss. Eine Studie, die Patienten mehrere Jahre nach Erhalt einer Stammzelltransplantation untersuchte, kam zu dem Schluss, dass weibliches Geschlecht und chronische Schmerzen das Auftreten von chronischer CRF signifikant begünstigen.⁸³ Prue et al. (2006) analysierten Studien, die Patienten im Mittel zwischen neun Monaten und zwölf Jahren nach Therapieende untersucht hatten.¹²³ Die meisten der analysierten Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Therapieregime oder Therapiedauer und CRF. Zudem zeigten zehn von zwölf der untersuchten Studien keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und CRF. Alle der in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien zeigten jedoch einen signifikanten Zusammenhang von depressiver Symptomatik sowie reduzierter Schlafqualität und CRF. Subsummierend wird in der Fachwelt auch von einem Symptom-Cluster gesprochen.^{12, 33}

Die großen Spannweiten der Prävalenzen und die Diskrepanzen der Risikofaktoren liegen zum einen an der Zeitdauer, ab wann zwischen akuter und chronischer CRF unterschieden wird. Zum anderen werden häufig homogene Gruppen untersucht,

die an Brustkrebs litten oder Stammzelltransplantationen erhielten.^{83, 123} Zudem gibt es auch eine Vielzahl von fragebogenbasierten Instrumenten mit uneinheitlichen Grenzwerten zur Bestimmung einer CRF.⁷² Hierauf soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

2.1.2 Diagnostik

Die von Cella et al. bereits im Jahre 1998 vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien zur Diagnosestellung der Tumor-assoziierten Fatigue sind kein Bestandteil aktueller Leitlinien.²² Der Vollständigkeit halber werden sie in Tabelle 1 dennoch dargestellt zum besseren Verständnis der Symptomatik. Mindestens sechs der Symptome A1-A11 müssten nach Angabe der Autoren fast täglich während einer zweiwöchigen Periode im vergangenen Monat verspürt worden sein, damit eine Fatigue diagnostiziert werden könne. Symptom A1 ist dabei obligatorisch.

Tab. 1: Vorgeschlagene ICD-10 Kriterien für CRF, frei übersetzt nach Cella et al.²² aus Roggen (2017)¹²⁷

A1	Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder verstärktes Ruhebedürfnis, welches in keinem Verhältnis zu aktuellen Veränderungen des Aktivitätsniveaus steht
A2	Beschwerden allgemeiner Schwäche oder schwerer Glieder
A3	Verminderte Fähigkeit zu Konzentration und Aufmerksamkeit
A4	Verringerte(s) Motivation oder Interesse an Alltagsaktivitäten
A5	Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
A6	Schlaf wird nicht als erholsam und regenerierend erlebt
A7	Notwendigkeit starker Anstrengung, um Inaktivität zu überwinden
A8	Deutliche emotionale Reaktionen auf Fatigueproblematik (z.B. Traurigkeit, Frustration oder Reizbarkeit)
A9	Durch Müdigkeit bedingte Schwierigkeiten, alltägliche Aufgaben zu erledigen
A10	Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
A11	Mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein nach Anstrengung
B	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
C	Aus Anamnese, körperlichen Untersuchungen oder Laborbefunden geht eindeutig hervor, dass die Symptome Konsequenzen einer Tumorerkrankung oder ihrer Behandlung sind.
D	Die Symptome sind nicht primär Konsequenzen einer komorbiden psychischen Störung, wie Major Depression, somatoforme Störung oder Delir.

Eine strikte Anwendung der bereits 1998 von Cella et al. vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien erscheint nicht sinnvoll, da sich hierdurch nur eine Prävalenz der CRF von 17% ergab.²³

Grundsätzlich empfehlen sowohl die „Pan-Canadian Practice Guideline“, die „NCCN Guideline“ als auch die „American Society of Clinical Oncology Guideline“ folgendes Vorgehen:^{17, 48, 72} Bei jedem Patienten während oder nach einer Krebsbehandlung sollte ein routinemäßiges Screening auf Erschöpfungszustände mittels einer unidimensionalen numerischen Rating-Skala erfolgen. Diese kann beispielsweise von null bis zehn skaliert sein (0: keine Fatigue, 10: schlimmste Fatigue) und eingeteilt werden in milde Fatigue (1-3 Punkte), moderate Fatigue (4-6 Punkte) sowie schwere Fatigue (7-10 Punkte). Patienten, die anhand dieses Screenings eine moderate oder schwere Fatigue aufweisen, sollten dann weiter untersucht werden. Empfohlene Bestandteile dieser weiteren Untersuchung sind neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung zudem die Durchführung von Blutuntersuchungen zum Ausschluss anderweitig behandelbarer Ursachen wie beispielsweise einer Anämie.⁴⁸ Der Untersucher wird unterstützt durch eine Vielzahl von fragebogenbasierten Instrumenten.⁷² Diese lassen sich weitgehend in zwei Gruppen einteilen: Unidimensionale Fragebögen, z.B. „Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue“ (FACT-F), „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT), „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30“ (EORTC QLQ C30) sowie der „Profile of Mood States-Fatigue“ (POMS-F), untersuchen vor allem den Schweregrad der Fatigue.^{1, 35, 99, 159} Multidimensionale Fragebögen, z.B. der „Brief Fatigue Inventory“ (BFI) und der „Multidimensional Fatigue Inventory“ (MFI-20), betrachten neben dem Schweregrad auch andere Dimensionen der Fatigue, wie z.B. die Häufigkeit des Auftretens von Beschwerden.^{17, 108, 138, 153}

Eine Empfehlung zur Favorisierung eines dieser Instrumente existiert bisher nicht.¹⁷ In einer Untersuchung bezüglich der Wirksamkeit von Therapieansätzen nutzt die „American Society of Clinical Oncology“ den BFI.¹⁰³ Eine erst kürzlich fertiggestellte „Clinical Practice Guideline“ der „European Society of Medical Oncology“ stellte ebenfalls fest, dass keine einheitliche Empfehlung zur Nutzung eines bestimmten Instruments gegeben werden kann.³² Sie nennt jedoch ebenfalls den BFI und den jüngst von der EORTC fertiggestellten, multidimensionalen Fragebogen „EORTC QLQ-FA12“ als Beispiele.

2.1.3 Pathophysiologie

O'Higgins et al. (2018) beschreiben die Pathogenese der CRF als komplex und multifaktoriell und teilen sie grundsätzlich in zwei Pfade ein: zentral und peripher.¹¹⁵ Zu dem zentralen Pfad gehören die Zytokin–Dysregulations-Hypothese, die Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden–Achsen-Disruptions-Hypothese, die Zirkadianer–Rhythmus–Dysregulations-Hypothese, die Serotonin–Dysregulations-Hypothese sowie die Hypothese der Aktivierung des afferenten Nervus vagus.¹¹⁵

Zytokine sind Proteine, die beispielsweise bei entzündlichen Prozessen die Differenzierung von Zellen regulieren.¹¹⁵ Außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) wirken sie dabei unterstützend bei der Aufrechterhaltung einer Immunantwort. Dieselben Stoffe verursachen im ZNS Fatigue.⁸⁸ Patienten mit Tumor-assoziiertes Fatigue haben höhere Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen (CRP, Interleukin-1RA, IL-6, TNF- α) als Tumorpatienten ohne CRF.^{4, 25} Zytokinfreisetzung wird durch erhöhten Zellumsatz, wie er bei Tumorerkrankungen vorliegt, hervorgerufen. Radio- und Chemotherapien führen zum Untergang von Tumorzellen, wodurch vermehrt und dysreguliert Zytokine freigesetzt werden.¹¹⁵

Proinflammatorische Zytokine interagieren mit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse).¹³⁶ Über die HPA-Achse wird die Ausschüttung von Cortisol reguliert. Der Hypothalamus schüttet Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) aus. Hierdurch wird die Hypophyse zur Produktion des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) angeregt. ACTH wiederum führt in der Nebennierenrinde zur Produktion von Cortisol.¹¹ Chronische proinflammatorische Prozesse verringern die CRH-Ausschüttung.¹¹⁵ Ein Cortisolmangel, wie er beispielsweise bei einem Morbus Addison vorliegt, bedingt Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust.¹¹ Patienten mit CRF haben häufig niedrigere Urincortisolkonzentrationen und sind daher prädisponiert für o.g. Symptomatik.¹⁸

Die Cortisolproduktion folgt einem zirkadianen Rhythmus. Gegen Morgen erreicht die Konzentration ihren Höhepunkt und fällt im Verlauf des Tages wieder ab. Ein flacherer Verlauf des Cortisolspiegels im Serum, wie er bei CRF-Patienten zu beobachten ist, führt wiederum zu einem disruptierten zirkadianen Rhythmus.¹¹⁵

Bezüglich der Rolle von Serotonin (5-HT) wird angenommen, dass sowohl Konzentrationen, die über, als auch Konzentrationen, die unter dem Normbereich liegen, durch eine Disruption der HPA-Achse die Cortisolproduktion inhibieren und folglich die Entwicklung von CRF begünstigen.⁸¹ Auf der einen Seite wird durch die Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und einer entsprechenden Erhöhung der 5-HT Serumkonzentration Fatigue induziert.⁸¹ Auf der anderen Seite konnte festgestellt werden, dass proinflammatorische Zytokine wie TNF- α 5-HT abbauende Enzyme wie die Indolamindioxygenase (IDO) induzieren und somit ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Serotoninkonzentration und CRF besteht.¹¹¹

Proinflammatorische Zytokine führen zu einer Stimulation von vagalen Afferenzen.³⁰ Diese Vagus-Stimulation induziert laut einer Studie von Ryan et al. (2007) über die Ausschüttung von u.a. IL-1 β im ZNS Fatigue.¹³⁰

Dem gegenüber beschreibt der periphere Pfad den Einfluss des Metabolismus der Muskelzellen auf die Entstehung der CRF. Die Dephosphorylierung von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) stellt als kataboler Prozess eine der wesentlichen Energiequellen des Muskels dar. Durch oxydative Phosphorylierung wird ATP in den Mitochondrien bei adäquater Energiebilanz des Körpers wiederhergestellt. Ein Fehler in diesem anabolen Prozess führt zur Akkumulation von Metaboliten (anorganische Phosphate, Laktat, Magnesium, Kalium, reaktiven Sauerstoffspezies).⁷ Diese interagieren einerseits mit der Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Andererseits reduzieren sie die Sensitivität der kontraktile Elemente zu Kalzium.^{7, 115} Über beide Mechanismen wird Muskel-Fatigue erzeugt.¹¹⁵ 50-80 % der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren entwickeln eine Kachexie. Dies geschieht durch ein vom Tumor hervorgerufenen Ungleichgewicht zwischen anabolen Prozessen, die für den Tumor verwertbare energiehaltige Moleküle herstellen, und katabolen Prozessen, die diese Moleküle zur Energiegewinnung wieder spalten.¹⁶³ Zudem stören Chemotherapeutika direkt den Metabolismus von Mitochondrien, greifen durch Beeinträchtigung der Desoxyribonukleinsäuren (DNA) in die Biosynthese von Proteinen ein und induzieren freie Radikale, welche wiederum zu Zellschäden führen.⁷⁰ Durch Suppression von Transkriptionsfaktoren führen Malignome alleine schon zu mitochondrialen Beeinträchtigungen.¹³⁷

2.1.4 Therapie

Wolfe et al. (2000) befragten Eltern von Kindern, die zwischen 1990 und 1997 an malignen Prozessen verstorben waren, nach deren häufigsten Symptomen.¹⁵⁴ Demnach hätten 98% der verstorbenen Kinder über Fatigue berichtet – mehr als über alle anderen untersuchten Symptome. Über das zweithäufigste Symptom, Schmerz, klagten 81% der jungen Patienten. Diese Größenordnung deckt sich mit neueren Studien, vgl. Ye et al. (2019):¹⁵⁸ Prävalenz der CRF: 94%, Prävalenz von Schmerz: 87%. Allerdings zeigten Heath et al. (2010), dass CRF das am seltensten behandelte Symptom bei Auftreten ist (Versuch der Behandlung der CRF: 14%, Versuch der Behandlung von Schmerz: 95%).⁴¹ Gleichzeitig hatte eine Behandlung der CRF eine geringe Erfolgsrate (Erfolgsrate der Behandlung der CRF: 18%, Erfolgsrate der Behandlung von Schmerz: 47%).

Eine Aufklärung über Tumor-assoziierte Fatigue sollte jedem Patienten, der an einer Krebserkrankung leidet, angeboten werden, insbesondere falls eine Behandlung ansteht, die wahrscheinlich CRF auslöst.⁷² Bennett et al. (2009) haben gezeigt, dass die bloße Aufklärung über das Phänomen bereits einen positiven Effekt haben kann.⁵¹

Die Leitlinie des NCCN unterscheidet grundsätzlich zwischen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlung sowie zwischen Patienten während und nach einer Krebstherapie und am Lebensende.⁷² Für Patienten während und nach einer Krebstherapie gelten jedoch sehr ähnliche Empfehlungen, sodass diese hier zusammengefasst werden. Zur pharmakologischen Behandlung von Patienten, die sich in aktiver oder in Anschluss an eine zytoreduktive Therapie befinden, gehören zum einen Psychostimulanzien. Hierzu zählen Methylphenidat sowie Modafinil und Armodafinil, wobei vor allem bei letzteren beiden divergierende Studien existieren und bei diesen daher eine generelle Empfehlung nicht ausgesprochen wird.^{47, 72, 82, 117, 124} Hierbei ist zu betonen, dass sich die untersuchten Kollektive teilweise deutlich hinsichtlich der Grunderkrankung und des verwendeten Therapie-Regimes unterscheiden und die Vergleichbarkeit der Studien daher eingeschränkt ist. Zum anderen zählen zur möglichen pharmakologischen Behandlung der genannten Patientengruppe Nahrungsergänzungsmittel (NEM). Einige Studien konnten die Wirksamkeit von Guarana, Ginseng, Ingwer und L-Carnitin feststellen,^{6, 10, 28, 91} wobei andere Studien insbesondere bei Guarana und L-Carnitin zu einem

gegensätzlichen Ergebnis kamen.^{27, 43} Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte die Serumkonzentrationen von Aminosäuren und stellte einen Tryptophan-Mangel bei Patienten mit chronischer CRF fest.³⁶ Ob eine Supplementierung von Tryptophan das Auftreten von CRF reduziert, wird vermutlich in der Zukunft getestet werden. Zur nicht-pharmakologischen Behandlung dieser Patienten werden von der NCCN moderate körperliche Aktivität, Yoga, physikalisch-basierte Therapien wie Massagen, Akupunktur inkl. transkutaner elektrischer Akupunkt-Stimulation und Lichttherapie, sowie psychosoziale Interventionen empfohlen.^{44, 46, 52, 53, 80, 84, 86, 96, 118} Eine umfangreiche Metaanalyse von 113 Studien kam zu dem Ergebnis, dass nicht-pharmakologische Interventionen CRF signifikant verbessern, während pharmakologische Interventionen dies nicht tun.¹¹³

Für Patienten am Lebensende können Methylphenidat und Dexamphetamin berücksichtigt werden, da beide Wirkstoffe in einzelnen Studien Erfolge zeigten.^{9, 131} Zudem können bei dieser Patientengruppe Glukokortikoide in Erwägung gezogen werden, da hier der kurzfristige Nutzen gegenüber den mittel- bis langfristig zu erwartenden Nebenwirkungen überwiegt.^{119, 160} Bezüglich nicht-pharmakologischer Behandlung bei dieser Patientengruppe besteht ebenfalls keine direkte Empfehlung. Insbesondere wurden psychosoziale Interventionen bereits 2019 von der Liste der empfohlenen Interventionen gestrichen, nachdem eine Review der „Cochrane Collaboration“ keine Verbesserung von CRF bei sterbenskranken Patienten nachweisen konnte.⁵⁴ Dennoch schlagen die Autoren trotz fehlender genereller Empfehlung vor verschiedene nicht-pharmakologische Behandlungen, u.a. auch psychosoziale Interventionen, dem Zustand des Patienten entsprechend zumindest in Erwägung zu ziehen.⁷²

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erzeugt Bilder auf dem Prinzip der Kernspinresonanz. Kerne von Atomen besitzen unterschiedliche Eigendrehimpulse, sogenannte Kernspins. Ohne ein äußeres Magnetfeld sind die Orientierungen der Spins zufällig verteilt. Durch ein statisches Magnetfeld wird eine longitudinale Magnetisierung erzeugt, welche die Kernspins longitudinal ausrichtet. Die Stärke, die dieses statische Magnetfeld besitzt, wird in der Einheit Tesla (T) beschrieben. Die zu detektierenden Signalunterschiede in der funktionellen MRT (fMRT) sind

sehr klein, sodass größere Feldstärken von Vorteil sind. Gebräuchliche Feldstärken sind 1,5 T oder 3 T. Die Anlage eines zweiten Magnetfeldes, welches senkrecht zum statischen Magnetfeld steht und um dieses herum rotiert, lenkt die Kernspins jeweils für kurze Zeit aus ihrer longitudinalen Magnetisierung heraus in eine transversale Magnetisierung. Durch hochfrequentes An- und Abschalten, dem sogenannten Setzen von Pulsen, dieses zweiten Magnetfeldes werden die Kernspins jeweils nur für kurze Zeit in dieser transversalen Magnetisierung gehalten. In dem Moment, in dem dieses transversale Magnetfeld abgeschaltet wird, beginnen die Kernspins wieder ihre transversale Ausrichtung zu verlassen, was als Relaxation bezeichnet wird. Die Zeit, bis ca. 63% der Kerne wieder ihre longitudinale Magnetisierung eingenommen haben, wird T_1 -Zeit genannt. Die Zeit, bis ca. 63% der Kerne ihre transversale Magnetisierung verlassen haben, wird T_2 -Zeit genannt.

Hierbei entsteht ein messbarer Stromfluss, welcher wiederum von einem Scanner erfasst und in ein dreidimensionales Bild umgewandelt wird. Gewebe können aufgrund ihrer unterschiedlichen atomaren Zusammensetzungen auf diese Weise differenziert werden. Die T_1 - und T_2 -Relaxation wird für strukturelle Messungen genutzt. Zur Ableitung von Hirnaktivität eignet sich dagegen die funktionelle MRT.

Die funktionelle MRT untersucht physiologische Prozesse innerhalb eines Körpers. Hierbei ist die blood-oxygen-level-dependent (BOLD) - MRT die aktuell am häufigsten verwendete Methode in der funktionellen Hirnforschung. Der BOLD-Effekt beruht auf dem Signalunterschied zwischen oxygeniertem Hämoglobin und desoxygeniertem Hämoglobin. Aktive Neuronen verbrauchen Sauerstoff. Durch Überkompensation kommt es zu einer Erhöhung des Anteils des oxygenierten Hämoglobins, was sich in einer Erhöhung des MR-Signals wiederfindet. Die Überkompensation findet ca. vier Sekunden verzögert zur Aktivität des Neurons statt. Daraufhin folgt ein rascher Abfall des Signals mit einer Phase der Deaktivierung. Anschließend stellt sich das Gleichgewicht zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin wieder ein. Dieser charakteristische Verlauf wird hämodynamische Antwortfunktion (HRF) genannt. Der BOLD-Effekt, der auf dieser HRF beruht, liegt bei 1,5 T-Geräten in der Größenordnung 0,5 – 5%.¹⁴³ 3 T-Geräte haben eine signifikant höhere Sensitivität.³⁸ Zur besseren Kontrastierung werden üblicherweise alle Schichten wiederholt aufgenommen. Die beschriebenen Signalveränderungen werden auf T_2^* -gewichteten Bildern gemessen.

Funktionelle MRT-Messungen können im Ruhezustand oder unter Bearbeitung einer Aufgabe durchgeführt werden. Untersuchungen im Ruhezustand, welche als resting-state fMRT bezeichnet werden, zeigten, dass dort eine Hintergrundaktivität herrscht, die regional verschieden ist. Mit solchen Untersuchungen wird vor allem funktionelle Konnektivität untersucht.^{20, 39, 102} Diese beschreibt den zeitlichen Zusammenhang der Aktivierung zweier Neurone, die räumlich voneinander getrennt sind. Es konnten unterschiedliche Netzwerke identifiziert werden, u.a. das default mode network (DMN) sowie das dorsale und ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk. Während das DMN in Ruhe eine zunehmende Aktivität zeigt, nehmen die BOLD-Signale in dessen Regionen beim Bearbeiten einer Aufgabe ab.¹²⁵ Bei der Bearbeitung bestimmter Aufgaben nimmt bei den beiden Aufmerksamkeitsnetzwerken die BOLD-Aktivität dagegen zu.³⁷

Bei aufgabenbasierten fMRT-Experimenten wird zwischen dem Block-Design und dem Event-related-Design (ER-Design) unterschieden. Beim Block-Design werden die Stimuli über eine längere Zeit und in fester Zeitfolge hintereinander präsentiert. Ruhe- und Stimulationsperioden sind dabei getrennt voneinander, sodass sich die stimulationsgebundene neuronale Aktivität aufsummiert und keine Wechselwirkungen mit anderen Einflüssen stattfinden. Als Vorteile gelten dabei die Einfachheit in der Handhabung und Analyse sowie dessen höhere Sensitivität. Beim ER-Design werden die Stimuli einzeln und pseudorandomisiert zu den Ruheevents präsentiert. Die BOLD-Antwort der Einzelaktivierungen wird dann nachträglich aufsummiert. Als Vorteile werden vor allem die reduzierte Möglichkeit der Antizipationsbildung und Habituation an die Stimuli angeführt.⁸⁷ Zusätzlich wird zwischen „slow“ und „rapid“ ER-Design unterschieden. Beim „slow“ ER-Design beträgt die Zeit zwischen den Stimuli, auch „inter-stimulus-interval“ (ISI) genannt, mindestens zehn bis 20 Sekunden, bis die HRF wieder auf ihr Grundniveau zurückfällt. Das hat den Vorteil, dass die hämodynamischen Antwortfunktionen nicht überlappen und in der Auswertung keine Dekonvolutionsanalyse erfolgen muss. Ein großer Nachteil ist jedoch, dass durch ein solches Design die Dauer des Experiments sehr lang wird, was sich sowohl auf die Compliance des Probanden als auch auf das Budget des Untersuchers negativ auswirken kann. Beim „rapid“ ER-Design ist der ISI kürzer, sodass mehr Stimuli in kürzerer Zeit präsentiert werden können.¹⁴⁵

Wie im nächsten Kapitel gezeigt wird, existieren bereits Studien, die unterschiedliche Teilaspekte von Exekutivfunktionen bei Patienten mit CRF untersucht haben. Zu den exekutiven Funktionen zählen u.a. das Arbeitsgedächtnis, das Planen und Entscheiden sowie die Inhibitionsfähigkeit. Zur Untersuchung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses werden der „n-Back-Test“, der „Verbal-Working-Memory-Test“ (VWMT) und der „Verbal-Memory-and-Recall-Test“ genutzt.^{8, 87, 100} Beim „n-Back-Test“ erfordert der aktuelle Reiz eine Reaktion, die das Abrufen eines vorangegangenen Reizes aus dem Arbeitsgedächtnis verlangt. Die „0-Back“-Bedingung erfordert die Reaktion ausschließlich auf den aktuellen Reiz, während die „1-Back“-Bedingung die Reaktion auf den aktuellen und den direkt vorangegangenen Reiz verlangt. Die „2-Back“-Bedingung erfordert die Reaktion auf den aktuellen Reiz sowie den Reiz, der zwei Darbietungen vorher erfolgte.⁸⁷ Beim VWMT werden dem Probanden vier Buchstaben präsentiert. Nach einigen Sekunden wird dem Probanden nur noch ein Buchstabe präsentiert und er muss angeben, ob dieser unter den vorangegangenen Buchstaben war.⁸ Beim „Verbal-Memory-and-Recall-Test“ werden den Probanden nacheinander zwölf Wörter präsentiert, die die Probanden verinnerlichen sollen. Daraufhin werden den Probanden erneut zwölf Wörter nacheinander präsentiert. Die Probanden sollen nun bei jedem Wort angeben, ob dieses unter den vorher erlernten Wörtern war.¹⁰⁰ Zur Untersuchung der Leistung der Exekutivfunktion Planen und Entscheiden wird der „Tower-of-London-Test“ („ToL-Test“) eingesetzt. Hierbei werden den Versuchspersonen zwei Türme aus Kugeln angezeigt. Die Probanden müssen bestimmen, mit welcher minimalen Anzahl an Zügen aus dem ersten Turm der zweite Turm gebaut werden kann.¹¹⁴

Eine im Jahr 2019 publizierte Metaanalyse untersuchte die Konkordanz von BOLD-Signalen beim „n-Back-Test“ bei der Kontrastierung von schwierigeren Blöcken („1-Back“, „2-Back“, „3-Back“) gegenüber leichteren Blöcken („0-Back“) insgesamt und nach Altersgruppen aufgeteilt.¹⁵⁷ Für alle Altersgruppen gemeinsam zeigten Cluster im bilateralen inferioren Lobulus parietalis, im bilateralen mittleren (MFG) und linken superioren Gyrus frontalis (SFG), im rechten Gyrus cinguli, in der bilateralen Insula und im rechten Precuneus sowie in verschiedenen Anteilen des Cerebellums signifikante BOLD-Aktivierungen. Jedoch ergaben sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. In der jungen Altersgruppe (18-35

Jahre) und mittleren Altersgruppe (35-55 Jahre) zeigten sich konkordante Cluster im bilateralen Gyrus frontalis inferior (IFG), im linken Gyrus angularis, in den linken Basalganglien und im bilateralen Claustrum, welche in der älteren Altersgruppe (55-85 Jahre) nicht anzutreffen war. Zudem zeigten sich die Konkordanzen im präfrontalen Cortex am stärksten ausgeprägt in der jungen Altersgruppe und waren signifikant höher als in den beiden älteren Altersgruppen.

Emch et al. (2019) untersuchten in einer Metaanalyse 42 Studien, die verschiedene visuelle Tests des Arbeitsgedächtnisses genutzt hatten (z.B. „n-Back-Test“, VWMT).⁶⁵ Über alle Tasks und verschiedene Kontraste hinweg zeigten sich BOLD-Aktivierungen frontal im linken SFG, im bilateralen medialen Anteil des SFG, im rechten MFG und rechten IFG, im bilateralen supplementär-motorischen Areal (SMA), im bilateralen Gyrus precentralis sowie parietal im linken Gyrus postcentralis, im rechten Gyrus angularis und linken Lobulus parietalis inferior (IPL). Zudem zeigten sich konkordante Cluster im bilateralen Gyrus cinguli, der linken Insula, in den rechten Basalganglien und im bilateralen Cerebellum, v.a. im Crus I. Speziell bei Studien, die nach Schwierigkeit kontrastiert haben, also z.B. „2-Back>0-Back“, zeigten sich ebenfalls fronto-parietale Aktivierungen.

Eine Metaanalyse von 42 fMRT-Studien, die den „ToL-Test“ genutzt hatten, untersuchte die Kontrastkarten von „schwierigen Stimuli>leichte Stimuli“, sowie „Stimuli>Kontrolle“.¹¹⁴ Beim ersten Kontrast zeigten sich signifikante Cluster im Bereich des bilateralen dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC), bestehend aus den Brodmann-Arealen 9 und 46 zwischen MFG und IFG, im bilateralen frontalen Augenfeld, das aus dem dorsalen SFG und MFG gebildet wird, im bilateralen SMA, im bilateralen IPL, im bilateralen Precuneus, im bilateralen Nucleus caudatus, in der linken anterioren Insula und im linken rostralen präfrontalen Cortex (rIPFC) im anterioren MFG. Beim zweiten Kontrast zeigten sich konkordante signifikante Cluster im bilateralen dlPFC, FEF, SMA, IPL, Precuneus, Nucleus caudatus, in der bilateralen anterioren Insula, im bilateralen rIPFC, im posterioren Gyrus cinguli und im rechten Gyrus occipitalis inferior und Gyrus temporalis inferior. Die Cluster wurden in absteigender Anzahl der Voxel genannt. Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass die Exekutivfunktion Planen und Entscheiden insbesondere im dlPFC beheimatet ist, neben weiteren Regionen des fronto-parietalen Netzwerks.

2.2.1 fMRT: Stroop Color-Word Test

Ein weiterer Teilaspekt der Exekutivfunktion ist neben dem Arbeitsgedächtnis und dem Planen sowie Entscheiden die Inhibition.¹³⁴

Inhibition beschreibt die Fähigkeit, eine bestimmte Handlungstendenz und damit eine bereits initiierte Reaktion zu unterdrücken. Paradigmen, die diese Fähigkeit untersuchen, lassen den Probanden zuerst eine Reaktion durch Präsentation eines ähnlich gearteten Reizes erlernen. Ein Hinweis- bzw. Interferenzreiz führt dann dazu, dass diese Reaktion unterdrückt werden muss. Ein Task, welcher einen robusten Interferenzeffekt erzeugt, ist der „Stroop Color-Word Test“ (SCWT). Bei diesem Test werden dem Probanden Reize in Form von Wörtern präsentiert, die in unterschiedlichen Farben geschrieben sind. Der Proband soll dabei jeweils die Farbe benennen, in der das Wort geschrieben steht. Kongruente Reize sind dabei Wörter, bei denen der Inhalt des Worts der Farbe entspricht, z.B. „grün“ in der Farbe Grün. Inkongruente Reize sind Wörter, bei denen der Inhalt des Worts nicht der Farbe entspricht, in der das Wort geschrieben steht, z.B. „grün“ in der Farbe Blau. Inkongruente Reize erzeugen eine Stroop-Interferenz und die falsche Reaktion muss inhibiert werden. Daher benötigen Probanden regelhaft länger zur Beantwortung eines inkongruenten Reizes als zur Beantwortung eines kongruenten Reizes.¹³⁴ Zudem ist die Genauigkeit bei Beantwortung der inkongruenten Reize niedriger als bei der Beantwortung von kongruenten Reizen.^{61, 68, 104, 147} Je stärker dabei die Inhibition ausgeprägt ist, desto besser kann ein Proband seine Aufmerksamkeit selektiv auf das relevante Merkmal, in diesem Fall die Farbe, lenken und desto schwächer ist die Stroop-Interferenz.⁶³ Studien haben zudem gezeigt, dass Probanden sowohl Stimuli, die auf einen inkongruenten Reiz, als auch solche, die auf einen kongruenten, aber fehlerhaft beantworteten Reiz folgen, langsamer beantworten. Ersteres wird als „Post-Conflict-Slowing“ (PCS), letzteres als „Post-Error-Slowing“ (PES) bezeichnet.^{68, 93, 149}

Eine Metaanalyse von sechs fMRT-Studien, die den SCWT untersucht hatten, zeigte bei der Kontrastierung von inkongruenten Reizen gegenüber kongruenten und neutralen Kontrollreizen konkordante BOLD-Aktivierungen im Bereich des Überganges vom Sulcus frontalis inferior zum Sulcus precentralis links, dem bilateralen anterioren Cingulum (ACC), dem linken inferioren Lobulus parietalis, dem linken mittleren Gyrus frontalis sowie dem linken Precuneus.⁹³ Insbesondere

BOLD-Aktivierungen im Bereich des linken präfrontalen Cortex sowie dem Lobulus parietalis inferior links und des bilateralen ACC zeigten sich auch in jüngeren Studien.^{24, 139} Botvinick et al. (2001) postulierten, dass das ACC die Interferenz feststellt und durch Aufmerksamkeitslenkung im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex sowie im linken inferioren Gyrus parietalis eine Entscheidung getroffen wird.¹⁶ Parris et al. (2019) hingegen nahmen an, dass insbesondere laterale Anteile des präfrontalen Cortex für die Lenkung der selektiven Aufmerksamkeit entweder auf die Farbe oder auf die Bedeutung des Wortes zuständig sind.⁶⁹ Von dort würden Signale an den parietalen Cortex gesendet, damit dieser entscheidet, dass auch die relevante Information ausgewählt wird. Das ACC spiele dann eine Rolle in der Bewertung der gegebenen Antwort, um die Beteiligung des lateralen präfrontalen Cortex hoch oder herunter zu regeln.

Studien, die Block- und ER-Design verglichen haben, zeigten bei der Durchführung des SCWT stärkere BOLD-Aktivierungen im ER-Design.⁹⁸

2.2.2 fMRT: Veränderungen durch Tumor-assoziierte Fatigue

Wie bereits in Kapitel 2.1.2 beschrieben, spielen funktionelle magnetresonanztomographische bildgebende Verfahren in den zitierten Leitlinien zur Tumor-assoziierten Fatigue bisher keine Rolle.^{17, 48, 72} Es existieren jedoch bereits einzelne Studien, die bei ausgewählten Patientenkollektiven mittels funktioneller magnetresonanztomographischer Bildgebung das Phänomen der Tumor-assoziierten Fatigue untersucht haben. Dieses Kapitel soll einen Überblick über den bisherigen Stand dieser Forschungen geben.

Eine Suchanfrage nach „cancer-related fatigue fmri“ ergab acht Ergebnisse aus den letzten zehn Jahren in der US National Library of Medicine. Von diesen Ergebnissen benutzten lediglich eine Studie eine aufgabenbasierte funktionelle MRT-Bildgebung.¹⁰⁹ Eine zweite Studie stellte ein Review verschiedener Studien dar, die kognitive Beeinträchtigung bei Tumorpatienten mittels fMRT untersuchten.¹⁴⁰ Eine zweite Suchanfrage nach „cancer fatigue fmri“ wurde durchgeführt mit insgesamt 275 Ergebnissen. Hiervon untersuchten vier zusätzliche Studien mittels aufgabenbasierter funktioneller MRT-Bildgebung Patienten mit CRF.^{8, 62, 100, 148}

Suchanfragen nach „neoplastic related fatigue fmri“ und „neoplastic fatigue fmri“ ergaben eine respektive 12 Ergebnisse ohne relevante Publikationen. Zusätzlich konnten zwei weitere Studien identifiziert werden, die die Auswirkung von Fatigue mittels aufgabenbasierter funktioneller MRT-Bildgebung untersuchte.^{152, 106}

Alle Suchanfragen wurden im Januar 2021 zuletzt aktualisiert.

Aufgrund der sehr geringen Anzahl der bisherigen Studien zu diesem Thema werden diese im Folgenden jeweils kurz zusammengefasst. Die Studien aus dem Review von Sousa et al. (2020)¹⁴⁰ werden ebenfalls einzeln dargestellt. Menning et al. untersuchten dieselbe Kohorte 2015¹⁰⁹ und 2017⁶² mit der gleichen Methode longitudinal.

Vardy et al. (2017) führten eine transversale fMRT-Studie an Patienten mit Mamma-Karzinom durch, die vor 1,4-64 Monaten in kurativer Absicht operiert wurden und als tumorfrei galten.¹⁴⁸ Es handelte sich um ausschließlich weibliche Probanden mit einem medianen Alter von 50 Jahren (Spannweite: 29-60 Jahre). Ausschlusskriterien waren psychiatrische Vorerkrankungen sowie die Einnahme von Psychopharmaka, mit der Ausnahme von Benzodiazepinen und SSRI. Sie untersuchten drei Gruppen. In der ersten Gruppe („CTh+ CS+“, n = 34) waren Patienten mit Z.n. Chemotherapie, die sie gemäß dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive Function (FACT-Cog) als Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung einstufen. Eine Punktzahl von < 85/168 Punkten wurde als Grenzwert festgelegt. In der zweiten Gruppe („CTh+ CS-“, n = 44) waren Patienten mit Z.n. Chemotherapie, die eine höhere Punktzahl im o.g. Instrument aufwiesen und somit als nicht kognitiv beeinträchtigt galten. In der dritten Gruppe („CTh-“, n = 23) befanden sich Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, unabhängig von ihrem Punktwert im FACT-Cog. In den „CTh+“ - Gruppen hatten alle Probanden die Chemotherapie vor Studienbeginn erfolgreich abgeschlossen. Initial erfolgte kein paarweises Matching. Die Probanden unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Alters: die Probanden aus „CTh+“ waren signifikant jünger als die Probanden aus „CTh-“. 88% der Probanden in Gruppe 1 berichtete nach Definition der Studienleiter (FACT-F-Punktzahl von < 68/100 Punkten) über chronische CRF. In Gruppe 2 und Gruppe 3 litten mit 46% bzw. 52% signifikant weniger Probanden unter diesem Symptom. Zudem litten mehr Probanden aus „CTh+ CS+“ an Angststörungen und Depressionen als in den beiden anderen Gruppen. Die

Probanden bearbeiteten einen „n-Back-Test“. Es gab keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen. „CTh+ CS+“ zeigte in der fMRT-Datenauswertung eine kleine, signifikante Mehraktivierung im Vergleich zu „CTh+ CS-“ beim Kontrast „n-Back 3>1“ im linken ventro- bis dorsolateralen präfrontalen Cortex im Bereich des anterioren linken Gyrus frontalis medius.

Wang et al. (2016) untersuchten Patienten mittels fMRT, die abgeschlossene oder aktive Krebserkrankungen in unterschiedlichen Stadien hatten.¹⁵² Ausschlusskriterien waren bekannte kognitive Störungen sowie Erkrankungen, die mit kognitiver Beeinträchtigung einhergehen, welche jedoch nicht weiter definiert wurden. Als Beispiel wurden Depressionen und Angststörungen genannt. Die im Folgenden untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter (im Mittel ca. 51 Jahre alt), Bildungsgrad, Geschlecht oder Ethnie. In der ersten Gruppe (n = 15) waren Patienten mit abgeschlossenen oder aktiven Krebserkrankungen, die in den letzten sechs Monaten eine Chemotherapie erhalten haben. Erkrankungen, die das ZNS befallen haben, wurden als Ausschlusskriterium verwendet. Zusätzlich mussten diese Patienten entweder mind. 1,5 Standardabweichungen unter dem arithmetischen Mittelwert bei einer oder mehr Domänen liegen, die kognitive Beeinträchtigung maßen, oder mindestens eine Standardabweichung bei drei oder mehr Domänen unter dem Mittelwert liegen. Hierzu zählten verschiedene neuropsychologische Testdomänen wie der „Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status“ (RBANS), der „Test of Nonverbal Intelligence“ (TONI-III), die „Wechsler Adult Intelligence Scale“ (WAIS-III) oder der „MicroCog Assessment of Cognitive Functioning“. Die Kontrollgruppe (n = 14) bestand aus gesunden Probanden ohne zurückliegende Krebserkrankung und entsprechend auch ohne zurückliegende Chemotherapie, die nicht als kognitiv beeinträchtigt eingestuft wurden. Alle Probanden füllten zudem unterschiedliche Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. health-related quality of life, HRQOL) aus. Darunter fielen der FACT-Cog sowie u.a. der FACT-F und die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS). Die Patientengruppe berichtete über signifikant höhere kognitive Beeinträchtigung sowie signifikant höhere akute und chronische CRF und höheren Level an Furcht und Depression. Die Punktzahlen lassen sich jedoch nicht mit Vardy et al. (2017)¹⁷⁵ vergleichen, da dort FACT-Cog der Version 2 genutzt wurde, während in dieser

Studie FACT-Cog Version 1 genutzt wurde. Beide Gruppen führten einen „n-Back-Test“ sowie einen „Verbal Memory and Recall Test“ im Scanner aus. Hinsichtlich des „n-Back-Tests“ ergab sich kein signifikanter Leistungsunterschied zwischen den Gruppen. Im Erkennungstest war die Patientengruppe signifikant ungenauer. Beim Kontrast des „n-Back-Tests“ „2+1>0“ zeigte die Patientengruppe signifikant niedrigere BOLD-Aktivierungen im rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Stärke der Fatigue und BOLD-Effekt im dorsolateralen präfrontalen Cortex in der Regressionsanalyse. Im Erkennungstest des Kontrasts „Korrekt-erkannte Reize>Korrekt-nicht-erkannte Reize“ ergab sich ein verminderter BOLD-Effekt im linken Hippocampus in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, welcher jedoch nur unter $p < 0,01$ unkorrigiert auftrat.

Menning et al. (2015 und 2017) untersuchten in ihrer longitudinalen fMRT-Studie Patienten mit Mamma-Karzinom.^{62, 109} Alle Patienten waren weiblich und im Mittel 50 Jahre alt. Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen wurden nicht als Ausschlusskriterien definiert. Die Untersuchungen wurden sowohl circa einen Monat vor einer anstehenden Chemotherapie sowie ca. 6 Monate nach Beendigung des letzten Chemotherapie-Zyklus durchgeführt bzw. zu entsprechenden Intervallen. Die Probanden wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe (vor der Therapie (T1): $n = 32$, „preChT+“; nach der Therapie (T2): $n = 28$, „BC+SYST“) bestand aus Brustkrebspatienten, die aufgrund ihrer Erkrankung operiert worden sind und eine Chemotherapie erhielten. Die zweite Gruppe (T1: $n = 33$, „pre-ChT-“; T2: $n = 24$, „BC“) bestand aus Brustkrebspatienten, die bereits operiert worden sind und keine Chemotherapie erhielten. Einige der Probanden aus dieser untersuchten Gruppe erhielten jedoch eine Strahlentherapie. Die dritte Gruppe (T1: $n = 38$; T2: $n = 31$, „NC“) bestand aus einer gesunden Kontrollgruppe ohne vorangegangene Krebstherapien. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter oder IQ, wobei ein paarweises Matching nicht erfolgt war. Die Probanden füllten verschiedene Fragebögen zur HRQOL aus, u.a. EORTC QLQ-C30 und POMS. Aus dem EORTC QLQ-C30 und dem POMS wurde u.a. jeweils eine Fatigue-Punktzahl errechnet. „BC+SYST“ zeigte gemäß EORTC-QLQ-C30 und POMS post-Chemotherapie eine signifikant höhere Fatigue als die beiden anderen Gruppen. Vor der Chemotherapie unterschied sich nur „Pre-ChT-“ signifikant von NC

hinsichtlich Fatigue, obwohl „Pre-ChT+“ ebenfalls höhere Werte aufwies, die sich jedoch der formalen Signifikanz entzogen.

Die Probanden führten ein „ToL“-Paradigma und einen „Paired Associates Memory Test“ im Scanner durch. Der „ToL“-Test rangierte in der Schwierigkeit von einem bis fünf Züge. Als neutralen Vergleichsreiz mussten die Probanden Farben von Bällen benennen. Es gab die Kontraste „Züge>Neutral“ und „ToL-Schwierigkeit“, in dem nach absteigenden Zügen kontrastiert wurde. Beim „Paired Associates Memory Test“ wurden den Probanden jeweils zwei Fotos gezeigt. Es gab drei Reizarten: Bei der Lern-Phase mussten die Probanden angeben, ob die Person auf dem einen Foto zu der Umgebung in dem anderen Foto passt. In der Erkennungs-Phase mussten die Probanden angeben, ob die gezeigte Kombination in der Lern-Phase bereits erschienen war. Als Vergleich-Phase wurden den Probanden lediglich Pfeile gezeigt und es musste angegeben werden, in welche Richtung der Pfeil zeigte. Die Präsentation erfolgte jeweils im Block-Design. Zudem ist zu beachten, dass nicht alle Probanden im selben Scanner gemessen wurden. Es gab weder an Zeitpunkt T1 noch an Zeitpunkt T2 Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen im „ToL“-Test oder im „Paired Associates Memory Test“.

An Zeitpunkt T1 zeigten sich nur beim Kontrast „ToL-Schwierigkeit“ signifikante Gruppenunterschiede: Sowohl „pre-ChT-“ als auch „pre-ChT+“ zeigten im Vergleich zu „NC“ signifikante Hyperaktivierung im dorsomedialen und dorsolateralen präfrontalen Cortex rechts. Zudem ergab sich in der Regressionsanalyse mit zunehmender Fatigue zunehmende BOLD-Signale in diesem Bereich, welche jedoch nur mit Signifikanzniveau $p < 0,001$ unkorrigiert auftraten.

An Zeitpunkt T2 zeigte sich eine erhöhte BOLD-Aktivierung im bilateralen inferioren parietalen Cortex sowie im superioren parietalen Cortex und Precuneus bei „BC+SYST“ (chronische Fatigue) im Vergleich zu BC beim Kontrast „ToL-Schwierigkeit“. In der „BC“-Gruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Fatigue und BOLD-Signal im rechten inferioren parietalen Cortex bei „ToL-Schwierigkeit“. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation von Fatigue und BOLD-Effekt im rechten inferioren parietalen Cortex in der „BC“-Gruppe. „BC+SYST“ zeigte keine signifikante Korrelation. Es wurde keine Korrelation über alle Probanden gemessen. Im „Paired Associates Memory Test“ ergab sich kein Unterschied des BOLD-Effekts.

Askren et al. (2015) untersuchten longitudinal den Effekt von Chemotherapien bei Brustkrebspatienten.⁸ Die Probanden waren ausschließlich weiblich, rechtshändig und im Mittel ca. 50 Jahre alt. Ausschlusskriterien waren neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Es wurden drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (n = 28, „CT“) erhielt eine Chemotherapie. Die zweite Gruppe (n = 34, „non-CT“) erhielt keine Chemotherapie sondern Strahlentherapie. Die dritte Gruppe (n = 30, „NC“) bestand aus gesunden Kontrollprobanden. Die Messungen wurden einen Monat nach der Operation sowie im Mittel fünf Monate, mindestens aber einen Monat, nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt. Die Probanden füllten verschiedene verhaltensbezogene Fragebögen aus, u.a. den FACIT-F sowie den „Patient Health Questionnaire“ (PHQ), zum Ausschluss von depressiven Symptomen, und den „Mini Mental Status Examination“ (MMSE), zum Ausschluss von kognitiver Beeinträchtigung. Über den PHQ und den MMST wurden Probanden mit depressiven Symptomen und kognitiver Beeinträchtigung von der Studie ausgeschlossen. Bei der ersten Messung berichteten 32% der Frauen in der CT-Gruppe über akute Fatigue, während nur 15% in den beiden anderen Gruppen über Fatigue klagten. Dieser Unterschied war jedoch nur zur NC-Gruppe signifikant. Patienten mit höheren Fatigue-Punktwerten während der ersten Messung zeigten zudem signifikant häufiger hohe Fatigue-Punktwerte in der zweiten Messung. Bei dem zweiten Termin berichteten 52% der CT-Gruppe und jeweils weniger als 20% der beiden anderen Gruppen über chronische CRF, wobei hier eine Dauer von mindestens drei Monaten zur Definition einer chronischen Tumor-assoziierten Fatigue galt. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied der Chemotherapie-Gruppe zu den beiden anderen Gruppen. Die Probanden bearbeiteten einen VWMT im Scanner. Es ergaben sich keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen. Während der ersten Messung zeigte die Chemotherapie-Gruppe signifikant größere räumliche Varianz im Aufmerksamkeitsnetzwerk als die beiden anderen Gruppen. Diese Varianz war ein signifikantes Vorhersagekriterium für stärkere Fatigue in der zweiten Messung. Jedoch zeigte in der zweiten Messung eine Korrelationsanalyse einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der räumlichen Varianz und der Fatigue-Stärke.

López Zunini et al. (2013) führten eine longitudinale fMRT-Untersuchung an Mamma-Karzinom-Patienten durch.¹⁰⁰ Alle Probanden waren weiblich und waren in einem mittleren Alter von 51 Jahren. Psychiatrische und neurologische

Vorerkrankungen waren Ausschlusskriterien. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (n = 21) bestand aus Patienten, die an Mamma-Karzinomen erkrankt waren und bereits operiert worden sind. Die zweite Gruppe (n = 21) bestand aus einer gesunden Kontrollgruppe. Das Matching erfolgte nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad. Alle Probanden füllten ein fragebogenbasiertes Assessment etwa einen Monat nach der OP (T1) sowie ca. einen Monat nach der Chemotherapie (T2) bzw. zu entsprechenden Intervallen aus. Dieses Assessment bestand u.a. aus dem „Beck Depression Inventory“ (BDI) sowie dem POMS. Der Fatigue-Untertest des POMS ergab einen signifikanten Unterschied beider Gruppen. Die Stärke der akuten Tumor-assoziierten Fatigue nahm in der Patienten-Gruppe von T1 zu T2 signifikant zu. Jedoch zeigten die Patienten gemäß dem BDI sowie dem Depressions-Untertest des POMS auch ein signifikant höheres Level an Depressionen. Im Scanner bearbeiteten die Probanden einen „Verbal Memory and Recall Task“. Hier gab es keine Unterschiede in den Leistungen beider Gruppen oder über die Zeit. Zur Untersuchung des BOLD-Effekts wurde der Kontrast „Recall>Memory“ gebildet. Der BOLD-Effekt zeigte in der Patienten-Gruppe eine Veränderung von T1 zu T2, während er sich bei der Kontrollgruppe nicht veränderte. Longitudinal hatten die Patienten bei der zweiten Messung Minderaktivierungen im Bereich der linken und rechten Insula, des linken inferioren orbitofrontalen Cortex sowie des linken mittleren temporalen Gyrus. Transversal zum Zeitpunkt T2 zeigten die Patienten im Zweistichproben t-Test Minderaktivierungen im rechten inferioren orbitofrontalen Cortex, rechten superioren temporalen Cortex, rechten medialen frontalen Cortex, der linken Insula und dem linken superioren Temporalpol. Unter Einbeziehung des Fatigue-Punktwertes als Kovariate bei T2 zeigten sich bei den Patienten im Zweistichproben t-Test verstärkte BOLD-Effekte im linken Hippocampus und linken superioren occipitalen Gyrus. Eine Regressionsanalyse zeigte zudem in der Patientengruppe eine erhöhte BOLD-Aktivität im rechten medialen frontalen Gyrus sowie im linken Hippocampus mit zunehmender Fatigue bei T2.

McDonald et al. (2012) führten eine longitudinale fMRT-Untersuchung an Patienten mit Mamma-Karzinom durch.¹⁰⁶ Alle Patienten waren weiblich und im Mittel 52 Jahre alt. Ausschlusskriterien waren vorangegangene Krebserkrankungen oder -therapien, Drogenabusus sowie neurologische und psychiatrische

Vorerkrankungen außer Depressionen und Angststörungen. Es wurden drei Gruppen gebildet: eine Gruppe mit („CT+“, n = 16), eine Gruppe ohne Chemotherapie („CT-“, n = 12) sowie eine gesunde Kontrollgruppe („HC“, n = 15). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Bildungsniveau oder Intelligenzquotient. Die Datenerhebungen erfolgten vor Chemotherapie („T0“), einen Monat nach Chemotherapie („M1“) sowie ein Jahr später („Y1“) bzw. an vergleichenden Zeitpunkten. Die Stärke der CRF wurde mittels dem Fatigue Symptom Inventory (FSI) erhoben. Die Gruppen unterschieden sich zu keinem der drei Zeitpunkte hinsichtlich Stärke der Fatigue. Es zeigte sich keine Veränderung der Fatigue über die Zeit. Die Probanden führten einen verbalen „n-Back-Test“ im MRT durch. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Genauigkeit oder Reaktionszeit und es zeigte sich ebenfalls keine Veränderung über die Zeit. Kontrastkarten wurden gebildet mit „n-Back 3>0“. Ein Jahr nach Abschluss der Therapie zeigte CT+ signifikante Hyperaktivierungen im rechten und linken Gyrus frontalis medius sowie im rechten Gyrus frontalis inferior im Vergleich zu CT-. Zudem zeigte sich innerhalb der CT+-Gruppe eine verminderte Aktivität im rechten Gyrus frontalis medius im zeitlichen Verlauf von T0 zu Y1 sowie in der CT—Gruppe im linken Gyrus frontalis medius.

3. Zielstellung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den behavioralen und funktionellen magnetresonanztomographischen Veränderungen bei Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter an einer Tumorerkrankung litten und nun an einer Tumor-assoziierten Fatigue erkrankt waren. Folgende Fragestellungen werden dabei besonders betrachtet:

1) Unterscheidet sich eine Gruppe von Patienten mit CRF von einer paarweise gematchten Gruppe ohne CRF im Hinblick auf behaviorale Leistung beim SCWT?
Hypothese: Die Fatigue-Gruppe hat als Hinweis für eine gestörte Inhibitionskontrolle eine geringere behaviorale Leistung und einen stärkeren Stroop-Effekt.

2) Unterscheidet sich eine Gruppe von Patienten mit CRF von einer paarweise gematchten Gruppe ohne CRF im Hinblick auf den BOLD-Effekt beim Bearbeiten eines SCWT?
Hypothese: Die Fatigue-Gruppe zeigt Hyperaktivierungen in den anatomischen Regionen des ventralen und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks.

3) Korreliert die Stärke der Fatigue mit behavioraler Leistung beim SCWT?

Hypothese: Die Stärke der Fatigue korreliert antiproportional zur Leistung und proportional zum Stroop-Effekt.

4) Korreliert die Stärke der Fatigue mit dem BOLD-Effekt beim Bearbeiten eines SCWT?

Hypothese: Die Stärke der Fatigue korreliert proportional mit Hyperaktivierungen in den anatomischen Regionen des ventralen und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks.

4. Methoden

4.1 Probanden

Der Ethikantrag zur Durchführung der Studie wurde vor Studienbeginn vom Ethikrat der Universität zu Lübeck bewilligt (Aktenzeichen 15-243, s. Anhang). Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen und wurden vor der MRT-Untersuchung ausführlich aufgeklärt.

Es wurden 517 Patienten, die sich aufgrund einer zurückliegenden Krebserkrankung in der Nachbehandlung entweder in der Klinik für Kinderonkologie des UKSH Lübeck oder UKSH Kiel befanden, fragebogenbasiert untersucht.

Die Fragebögen enthielten Fragen bezogen auf die vorgeschlagenen ICD-10-Kriterien von Cella et al. (1998), den BFI, den MFI, den WHO-5-Wohlbefindens-Index, den BDI und den Zwei-Fragen-Test.^{22, 71, 78, 108, 138, 146} Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Fatigue wurden die Patienten zum Messtermin erneut befragt. Die größte Trennschärfe besaßen der General-Fatigue-Punktwert (GF), welcher als Untertest des MFI berechnet wurde, und der MFI-Gesamt-Punktwert (MFI).

Ausschlusskriterien waren bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Hirntumore, Einnahme von Psychopharmaka, Metallimplantate und großflächige Tattoos.

Es wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe wurde definiert durch einen Prozentrang im GF von $\leq 50\%$, von nun an genannt „Nicht-Fatigue-Gruppe“ (NFG). Die zweite Gruppe wurde definiert durch einen Prozentrang im GF von $> 50\%$, von nun an genannt „Fatigue-Gruppe“ (FG). Achtzehn Probanden konnten für die FG aus der Kohorte identifiziert werden, die das Ausschlussverfahren überstanden. Es erfolgte die paarweise Zuordnung nach Alter und Erkrankung für die NFG.

In Tabelle 2 werden die demographischen Daten der Studienteilnehmer zusammengefasst. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose sowie Dauer seit Erkrankungsbeginn und Messung.

Tab. 2: Demographie der Studienteilnehmer

		FG (n = 18)	NFG (n = 18)	p-Wert
Alter – Mittelwert in Jahren (Spannweite)		32.2 (16-56)	28.3 (19-43)	.2267
Geschlecht	Weiblich	15	11	.2642
	Männlich	3	7	
Zeit seit Erkrankungsbeginn in Jahren (Spannweite)		21.7 (3-45)	18.4 (2-37)	.4522
Alter bei Erstdiagnose in Jahren (Spannweite)		10.5 (0-19)	9.4 (2-18)	.5849
Erkrankung	Leukämie	4	8	
	Lymphom	4	5	
	Sarkom	4	1	
	Wilmstumor	2	1	
	Andere	4	3	
Bildungsniveau	Keine Sekundarstufe I	0	0	
	Sekundarstufe I (Haupt- oder Realschulabschluss)	6	1	
	Sekundarstufe II ((Fach-)Abitur	5	5	
	Hochschulstudium	4	5	
	Sonstiges (z.B. noch in Ausbildung, fehlende Angabe)	3	7	
Therapie	OP	15	15	
	Chemotherapie	10	6	
	Strahlentherapie	7	2	
	Sonstiges	1	2	

In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der ausgefüllten Fragebögen zur Selbstbeurteilung zusammengefasst. Neben dem General-Fatigue-Prozentrang (Nicht-Fatigue-Gruppe: 6,25 % - 43,75 %; Fatigue-Gruppe: 56,25 % - 100 %) ließen sich auch anhand des MFI-Gesamt-Prozentrangs beide Gruppen voneinander trennen: Die Probanden der Nicht-Fatigue-Gruppe erzielten Werte zwischen 2,5 % und 31,25 %, die Probanden der Fatigue-Gruppe Werte zwischen 37,75 % und 80 %. Neben diesen auf die CRF bezogenen Instrumenten unterschieden sich die Gruppen signifikant bezogen auf den BDI, den WHO-5 und den Zwei-Fragen-Test, letzteren jedoch nur bei der zweiten Erhebung.

Tab. 3: Ergebnisse der Selbstbeurteilungsfragebögen

		FG		NFG		p-Wert	
		Erste Erhebung	Zweite Erhebung	Erste Erhebung	Zweite Erhebung	FG vs. NFG	
						1. Erhebung	2. Erhebung
ICD-10	A1	0.94 +/- 0.23	1.0 +/- 0	0 +/- 0	0.06 +/- 0.24	< 0.0001	< 0.0001
	A2-A11	7.4 +/- 2.1	6.67 +/- 2.28	1.1 +/- 1.3	0.56 +/- 1.04	< 0.0001	< 0.0001
BFI	B0	1 +/- 0	0.94 +/- 0.24	0.28 +/- 0.46	0.12 +/- 0.33	< 0.0001	< 0.0001
	B1-B3	20.29 +/- 3.53	19.33 +/- 3.90	13.06 +/- 5.51	14.06 +/- 3.69	< 0.0001	.0002
	B4-B9	29.00	28.28	11.44 +/- 11.94	6.44 +/- 7.02	< 0.0002	< 0.0001
	B1-B9	49.29	47.61	24.50 +/- 13.85	20.50 +/- 9.33	< 0.0001	< 0.0001
MFI	GF	12.35 +/- 1.94	16.50 +/- 1.86	11.72 +/- 1.13	7.33 +/- 1.82	.4073	< 0.0001
	PF	13.53 +/- 2.10	14.11 +/- 3.38	13.33 +/- 1.97	7.00 +/- 2.25	.7772	< 0.0001
	MF	11.71 +/- 1.40	13.33 +/- 4.13	11.61 +/- 1.46	7.06 +/- 2.49	.7657	< 0.0001
	RA	12.18 +/- 1.70	14.78 +/- 2.82	11.94 +/- 1.51	6.33 +/- 1.72	.6726	< 0.0001
	RM	11.47 +/- 2.21	11.50 +/- 3.37	12.83 +/- 2.15	6.00 +/- 1.37	.0734	< 0.0001
	Gesamt	61.24 +/- 4.21	70.22 +/- 8.88	61.44 +/- 4.94	33.72 +/- 6.85	.6036	< 0.0001
WHO-5		8.36 +/- 3.46	9.40 +/- 3.54	17.67 +/- 4.36	18.24 +/- 3.58	< 0.0001	< 0.0001
BDI		14.50 +/- 8.34	13.80 +/- 8.21	3.83 +/- 4.00	2.94 +/- 3.77	.0009	.0001
Zwei-Fragen-Test	Pos.	6	7	2	0	.1212	.0013
	Neg.	11	7	16	17		

4.2 Stroop Color-Word Test

Die Probanden wurden instruiert einen Stroop Color-Word Test (SCWT) zu bearbeiten. Die Teilnehmer sollten die Farbe bestimmen, in der eines der vier Wörter „rot“, „blau“, „grün“, „gelb“ geschrieben steht. Als Farben standen zur Verfügung Rot, Blau, Grün und Gelb. Stimmt die Farbe des präsentierten Wortes mit der inhaltlichen Bedeutung überein, handelte es sich um einen kongruenten Reiz. Stimmt die Farbe des präsentierten Wortes nicht mit der inhaltlichen Bedeutung des Wortes überein, handelte es sich um einen inkongruenten Reiz. Jedes Wort wurde für 1300 ms in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Daraufhin folgte ein leerer Bildschirm für 350 ms. Die Probanden erhielten in die rechte Hand eine Antwortbox mit vier Tasten. Taste 1 sollte mit dem Zeigefinger, Taste 2 mit dem Mittelfinger, Taste 3 mit dem Ringfinger, Taste 4 mit dem kleinen Finger betätigt werden. Am unteren Rand des Bildes wurde durchgängig eine Übersicht eingeblendet auf der die Tastenzuordnung festgehalten wurde. Den Teilnehmern

wurden 200 Wörter präsentiert. Hiervon enthielten 188 Wörter kongruente, 12 Wörter inkongruente Reize. Die inkongruenten Reize wurden pseudorandomisiert verteilt, sodass sich ein Event-related (ER) Design ergab. Zwischen solchen Reizen wurden mindestens fünf und maximal zwölf kongruente Reize präsentiert. Die inkongruenten Reize waren niemals unter den ersten oder unter den letzten fünf präsentierten Wörtern eines Durchgangs. Ein Durchgang dauerte somit 5.5 Minuten.

Nach einer Pause, welche individuell festgelegt wurde, wurde o.g. Aufbau drei Mal wiederholt, sodass jeder Proband insgesamt vier solcher Durchgänge absolvierte. Die Dauer der Task-based-fMRT-Untersuchung belief sich somit auf mindestens 22 Minuten plus individuelle Pausen zwischen den Durchgängen.

Bevor die Task-based-fMRT-Bildgebung erfolgte, erhielt jeder Proband die Möglichkeit den SCWT zu testen. Dies erfolgte über drei Durchgänge von jeweils 30 Sekunden. Im ersten Durchgang wurden den Probanden ausschließlich kongruente Reize präsentiert. Im zweiten Durchgang erfolgte die Bearbeitung von ausschließlich inkongruenten Reizen. Im dritten Durchgang wurden kongruente und inkongruente Reize pseudorandomisiert präsentiert.

Die Programmierung des Tasks erfolgte mit der Software PsychoPy2 v1.83.04.¹²⁰ Die Schriftgröße des präsentierten Wortes war 0.1 und die der präsentierten Bedienungshilfe 0.05, während die Schriftart Arial bei beiden verwendet wurde. Die Antworten wurden mittels einer Antwortbox in der rechten Hand registriert.

Als Parameter zur Auswertung wurden Genauigkeit, Reaktionszeit, Stroop-Effekt, Post-Conflict-Slowing und Post-Error-Slowing untersucht.

4.3 MRT-Datenakquisition

Die Datenakquirierung erfolgte mittels eines 3-Tesla Siemens MAGNETOM Skyra Magnetresonanztomographen mit 64-Kanal Kopfspule. Die fMRT blood-oxygen-level-dependent (BOLD) Antworten wurden als T^{2*} -gewichtete single-shot gradient-echo EPI-sequence (TE/TR = 30/1600 ms, 4 mm Schichtdicke, 1 mm gap, 20 cm FOV, 64 x 64 Matrix) gemessen. Durch eine Schaumstoffpolsterung wurde die Kopfbewegung des Probanden minimiert. Anatomische Bilder wurden mittels T1-gewichteter 3D-MDEFT-Sequenz sowie einer modifizierten T2-gewichteten

hyperecho-sequence aufgenommen. Vor der Datenverarbeitung erfolgte eine fachärztliche neuroradiologische Begutachtung der Aufnahmen.

4.4 MRT-Datenverarbeitung

Das Präprozessieren der Daten erfolgte standardisiert mittels eines auf „Statistical Parametric Mapping Version 12“ (SPM12) für Matlab R2016b basierenden Skripts.^{75, 50} Sechs Parameter, jeweils drei für Translation und drei für Rotation, wurden für Realignment und Head-Motion-Correction verwendet. Als Limit für akzeptables Displacement wurden ≤ 2 mm und für Rotation $\leq 2^\circ$ angesetzt, wie es auch in ähnlichen Studien geschieht.⁵⁹ Die Datensätze wurden auf MNI-Space normalisiert mit einer Voxel-Größe von $3 \times 3 \times 3$ mm³.

4.5 fMRT-Datenanalyse

Allgemeine lineare Modelle (ALM, engl.: GLM) wurden in SPM12 erstellt um individuelle BOLD-fMRT Karten zu berechnen. Jedes GLM enthielt sechs Bewegungsregressoren, drei für die Translation, drei für die Rotation, und eine je nach untersuchtem Parameter unterschiedliche Anzahl von Konditionen. Jedes GLM wurde mit einer hämodynamischen Antwortfunktion und einem High-Pass-Filter von 1/128 Sek. versehen. Kontrastkarten wurden für alle den Kriterien entsprechenden Durchgänge erstellt. Jeder Kontrast stellte dabei den prozentualen Signalunterschied zwischen dem jeweils untersuchten Parameter und der Basislinie dar.

Die Design-Matrix 1 untersuchte den Parameter Stroop-Effekt. Dieser wurde definiert als (Inkongruent Korrekt+Inkongruent Error)–(Kongruent Korrekt–Kongruent Error) bzw. „Inkongruent>Kongruent“.

Die Design-Matrix 2 untersuchte den Parameter, welcher durch Fehler zustande kommt. Dieser wurde definiert als (Kongruent Error + Inkongruent Error) – (Kongruent Korrekt + Inkongruent Korrekt) bzw. „Inkorrekt>Korrekt“.

5 Ergebnisse

5.1 Behaviorale Ergebnisse

Zu Beginn jeder Antwortperiode ergab sich eine überproportionale Häufung von inkorrekten Antworten als Hinweis für versehentliche Antwortversuche. Verhaltenspsychologische Studien, die Exekutivfunktionen untersuchen, schließen regelmäßig Antworten aus der Auswertung aus, die mit einer kurzen Reaktionszeit einhergehen.^{61, 148} Abbildung 1 zeigt die Genauigkeiten der Antwortversuche aller Probanden in 50 ms – Schritten. Während mit einer Antwortzeit von 200-250 ms nur eine Genauigkeit von 11,8 % erzielt werden konnte, erreichten die Probanden bei einer Latenz von 250-300 ms in 45,5% korrekte Antworten. Daher wurden Antworten, die innerhalb der ersten 250 ms getätigt wurden, von der Auswertung ausgeschlossen.

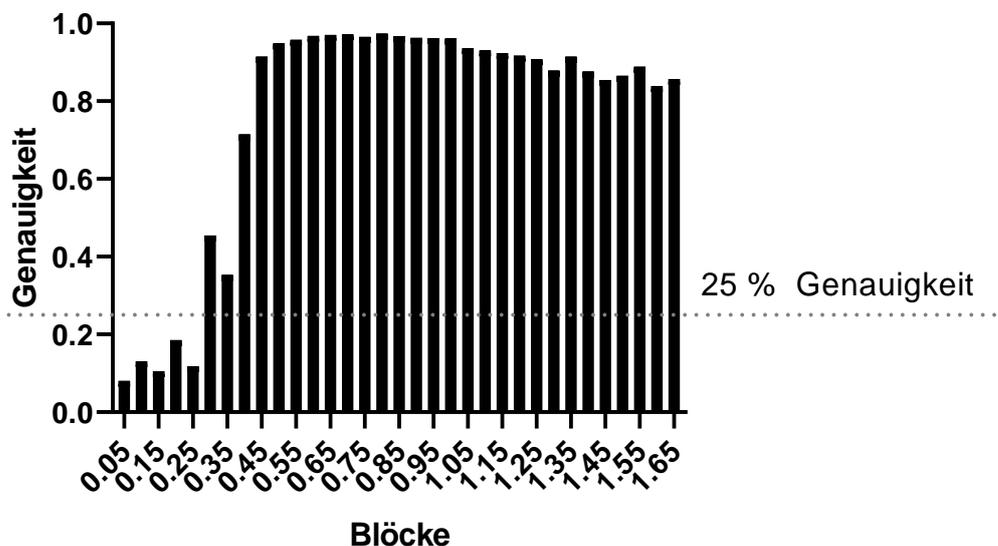


Abb. 1. Genauigkeit aufgeteilt in 50 ms – Blöcke von allen untersuchten Probanden

Es wurden die Parameter Genauigkeit, Reaktionszeit, Stroop-Effekt, Post-Conflict-Slowing und Post-Error-Slowing untersucht. Dies erfolgte sowohl als Gruppenvergleich Nicht-Fatigue-Gruppe vs. Fatigue-Gruppe als auch als Regressionsanalyse mit dem General-Fatigue und MFI-Gesamtpunktwert, jeweils

korrigiert um das Alter und das Geschlecht, sowie als Time-on-Task–Analyse innerhalb jeder Gruppe.

Die Normalverteilung wurde mittels Quantil-Quantil-Diagrammen überprüft. Die Berechnung der Gruppenvergleiche erfolgte bei bestehender Normalverteilung mittels ungepaartem t-Test und bei fehlender Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test. Für den Fall einer bestehenden Normalverteilung mit ungleicher Varianz erfolgte ein t-Test mit Welch-Korrektur. Die Intragruppenanalysen erfolgten entweder mittels gepaartem t-Test (ggf. mit Welch-Korrektur bei ungleichen Varianzen) bei bestehender Normalverteilung oder mittels Wilcoxon-Test bei fehlender Normalverteilung. Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet erfolgt die Nennung als arithmetischer Mittelwert. Die Analysen erfolgten mittels „GraphPad Prism 8“.⁷⁶

Beide Gruppen haben bei allen Runs eine niedrigere Genauigkeit bei den inkongruenten Trials als bei den kongruenten Trials. Während die NFG im vierten Run bei den inkongruenten Trials eine höhere Genauigkeit als im ersten Run aufweist, ist dieser Umstand in der FG nicht anzutreffen ($p = 0,3008$). Die FG hat jedoch höhere Genauigkeiten im ersten und zweiten Run bei den inkongruenten Trials als die NFG. Die NFG steigert von einem niedrigen Niveau mit der Zeit also ihre Genauigkeit signifikant. Die Ergebnisse werden in Abbildung 2 skizziert. Es ergibt sich keine signifikante Korrelation mit dem GF oder dem MFI.

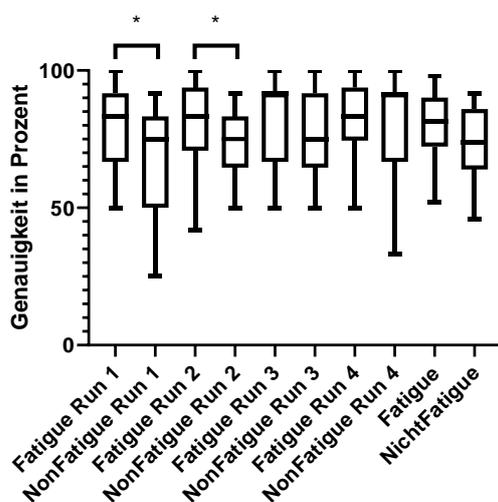


Abb. 2: Genauigkeiten in Prozent der inkongruenten Trials nach Runs und insgesamt. Die Fatigue-Gruppe ist in Run 1 und Run 2 signifikant genauer als die Nicht-Fatigue-Gruppe.

Insgesamt ist die Reaktionszeit (RT) in beiden Gruppen bei den korrekten Trials kürzer als bei den inkorrekten Trials. Die Fatigue-Gruppe beantwortet inkongruente, kongruente und korrekte Trials im vierten Run schneller als im ersten Run. Die Nicht-Fatigue-Gruppe beantwortet kongruente und korrekte Trials im vierten Run schneller als im ersten Run. Beide Gruppen haben insgesamt eine kürzere RT im vierten Run als im ersten Run. Während die NFG sich um 53,88 ms verbessert, verbessert sich die FG nur um 29,21 ms. Diesbezüglich unterscheiden sich beide Gruppe jedoch nicht signifikant ($p = 0,1255$).

Es ergeben sich keine signifikanten Korrelationen mit GF oder MFI.

Beide Gruppen benötigen in allen Runs mehr Zeit zur Beantwortung eines inkongruenten Trials als zur Beantwortung eines kongruenten Trials. Diese Differenz wird durch den Stroop-Effekt erklärt. Insgesamt liegt der Stroop-Effekt in der Fatigue-Gruppe bei 257 ms, während er bei der Nicht-Fatigue-Gruppe 328 ms beträgt. Der Unterschied verblieb knapp nicht signifikant ($p = 0,0747$). Wird jedoch der Stroop-Effekt ausschließlich der korrekten inkongruenten Reize betrachtet, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,046$). Das Ausmaß des Stroop-Effekts zeigt keine signifikante Änderung zwischen dem ersten und vierten Run.

Ein zunehmender MFI-Score führt insgesamt zu einer Abnahme des Stroop-Effekts ($p = 0,049$, $R^2 = 0,109$; Abb. 3). Nach Korrektur um das Alter zeigt sich dieser Zusammenhang nicht mehr signifikant ($p = 0,067$). Wird ausschließlich der Stroop-Effekt des korrekten inkongruenten Reize betrachtet, zeigt sich ohne Korrektur um das Alter ebenfalls ein positiver signifikanter Zusammenhang ($p = 0,036$, $R^2 = 0,123$). Nach Korrektur um das Alter verliert dieser Zusammenhang erneut seine Signifikanz ($p = 0,056$).

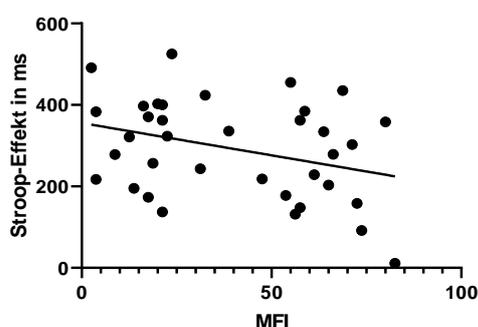


Abb. 3: Korrelation von MFI und Stroop-Effekt. Mit zunehmendem MFI zeigt sich eine signifikante Abnahme des Stroop-Effekts ohne Korrektur um das Alter ($p = 0,049$, $R^2 = 0,109$).

Das Post-Conflict-Slowing zeigt sich in der Fatigue-Gruppe signifikant (24 ms). Innerhalb der Nicht-Fatigue-Gruppe zeigt sich kein signifikanter PCS-Effekt. In der Fatigue-Gruppe zeigt sich eine signifikante Abnahme des PCS von Run 1 (46 ms) zu Run 4 (-1 ms). In der Nicht-Fatigue-Gruppe ist ebenfalls ein Trend zur Abnahme des PCS von Run 1 zu Run 4 zu erkennen (Run 1: 24 ms, Run 4: -6 ms). In beiden Gruppen wurden kongruente Reize nach einem inkongruenten Reiz zudem genauer beantwortet als kongruente Reize nach kongruenten Reizen ohne Hinweis für eine Veränderung über die Zeit (Fatigue-Gruppe: 100% und 96,11%; Nicht-Fatigue-Gruppe: 100% und 96,66%; Angaben als Mediane). Beide Gruppen unterschieden sich weder signifikant hinsichtlich des PCS noch hinsichtlich der Genauigkeit der entsprechenden Reize.

Es ergibt sich keine signifikante Korrelation mit GF oder MFI. Das PCS zeigt eine signifikante positive Korrelation mit dem Alter ($p = 0,0412$, $R^2 = 0,1169$; s. Abb. 5 im Anhang).

Das Post-Error-Slowing aller Trials ist in beiden Gruppen in allen Runs signifikant. Das PES beträgt in der Fatigue-Gruppe im Mittel 101 ms und in der Nicht-Fatigue-Gruppe 121 ms ohne Veränderung über die Zeit. Beide Gruppen beantworten Reize nach korrekt beantworteten Reizen genauer als Reize nach inkorrekt beantworteten Reizen (Fatigue-Gruppe: 95,35% und 88,57%; Nicht-Fatigue-Gruppe: 94,95% und 86,35%; Angaben als Mediane). Innerhalb der Nicht-Fatigue-Gruppe hebt sich dieser Effekt mit der Zeit auf (Run 4: 96,7% nach korrekten, 100% Genauigkeit nach inkorrekten Reizen; Angabe als Mediane).

Alter, GF und MFI haben keinen signifikanten Einfluss auf das PES oder auf die Genauigkeit der entsprechenden Reize.

Das PES und die Veränderung der Genauigkeit ausschließlich der kongruenten Stimuli ist ebenfalls in beiden Gruppen signifikant. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Run 1 und Run 4 oder zwischen den Gruppen. Alter, GF und MFI haben keinen Einfluss auf das PES der kongruenten Stimuli oder auf die Genauigkeit der entsprechenden Reize.

Für eine aussagekräftige Berechnung des PES allein der inkongruenten Tasks ergaben sich zu wenige Datensätze.

5.2 fMRT Ergebnisse

Die Daten von 35 von den 36 Probanden konnten nach den o.g. Qualitätskriterien in die Auswertung einbezogen werden. Die Daten wurden mit einer Schwelle von p unkorrigiert < 0.001 mit p family-wise error (FWE) < 0.05 zur Cluster-Auswertung analysiert. Das Cluster-Labeling erfolgte mittels dem „Automated Anatomical Labeling Atlas“ Version 3 (AAL3).⁵⁵ Die Ergebnisse werden tabellarisch in Tabelle 4 dargestellt.

Gepaarter t-Test

Zur Untersuchung der Veränderung des BOLD-Signals mit der Time on Task wurden gepaarte t-Tests durchgeführt. Innerhalb der Gruppen ergab sich weder mit Design-Matrix 1 noch mit Design-Matrix 2 in der Time-on-Task-Analyse ein auf Cluster-Ebene signifikantes Ergebnis.

Gruppenvergleiche mit Zweistichproben t-Test

Der Gruppenvergleich mit dem Kontrast „Fatigue>Nicht-Fatigue“ von Design-Matrix 2 („Inkorrekt>Korrekt“) ergab eine Hyperaktivierung im Bereich des bilateralen medialen Gyrus frontalis superior, welche sich jedoch knapp der Signifikanz entzog (p FWE = 0,065) (Abb. 6). Die Entfernung von Probanden aus der Auswertung, die sich bezogen auf den GF-Punktwert im Mittelfeld befanden, erzielt hierbei zwar eine leichte Erhöhung der Signifikanz im SFG (p FWE = 0,056), jedoch verblieb auch diese letztlich formal ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Der Gruppenvergleich mit dem Stroop-Kontrast (Design-Matrix 1) ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Korrelationsanalysen

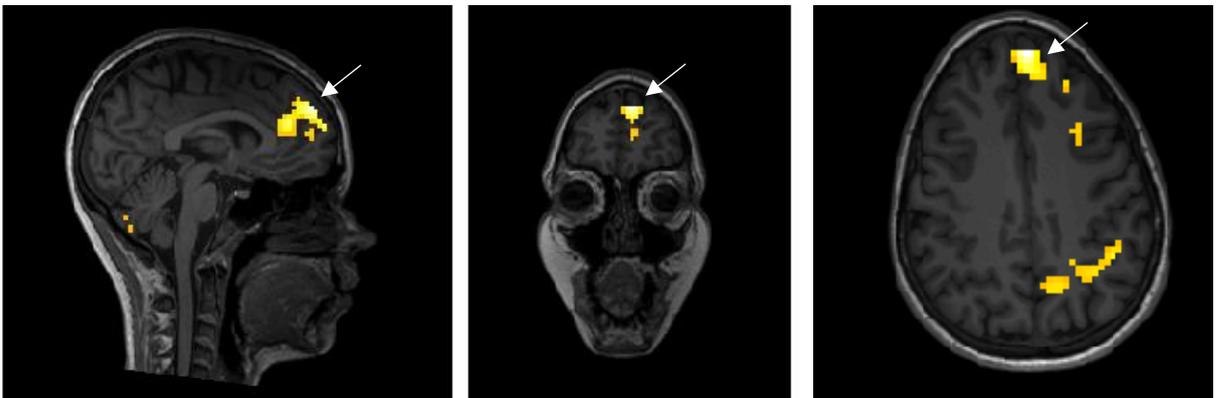
Design-Matrix 1 und 2 wurden jeweils Regressionsanalysen unterzogen.

Design-Matrix 1 („Inkongruent>Kongruent“) ergab weder mit dem GF-Punktwert noch mit dem MFI-Gesamt-Punktwert als Regressor ein signifikantes Ergebnis.

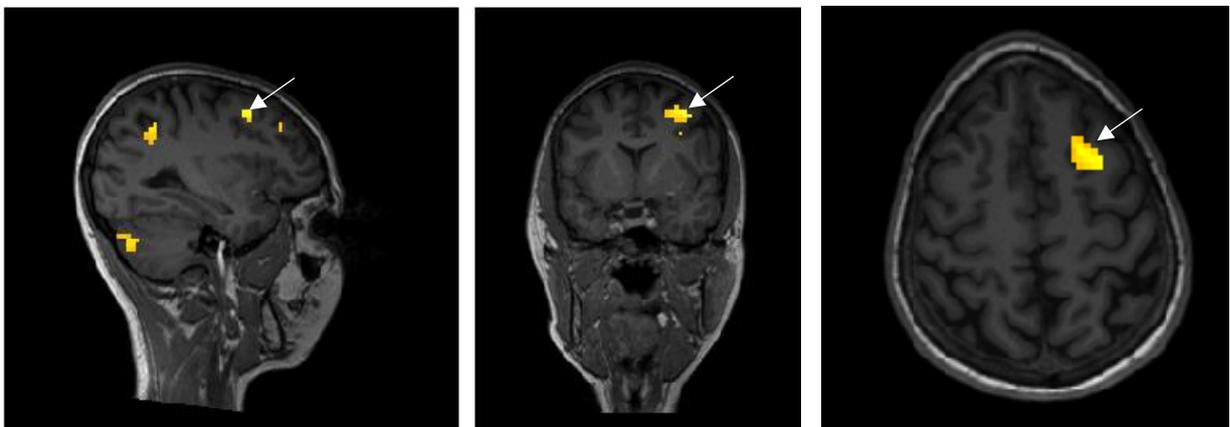
Design-Matrix 2 („Inkorrekt>Korrekt“) zeigte sowohl mit dem GF-Punktwert als auch mit dem MFI-Punktwert signifikante Ergebnisse:

Mit zunehmendem GF-Score zeigten sich nach Korrektur um das Patientenalter signifikante Cluster im Bereich des bilateralen medialen Gyrus frontalis superior (p FWE = 0,006 sowie p FWE = 0,049, Abb. 4 (A)+(B)), im Bereich des rechten Lobulus parietalis superior, Gyrus angularis und Precuneus (p FWE = 0,006, Abb. 4 (C)-(E)) sowie des bilateralen Cerebellums (p FWE = 0,021, Abb. 4 (F)).

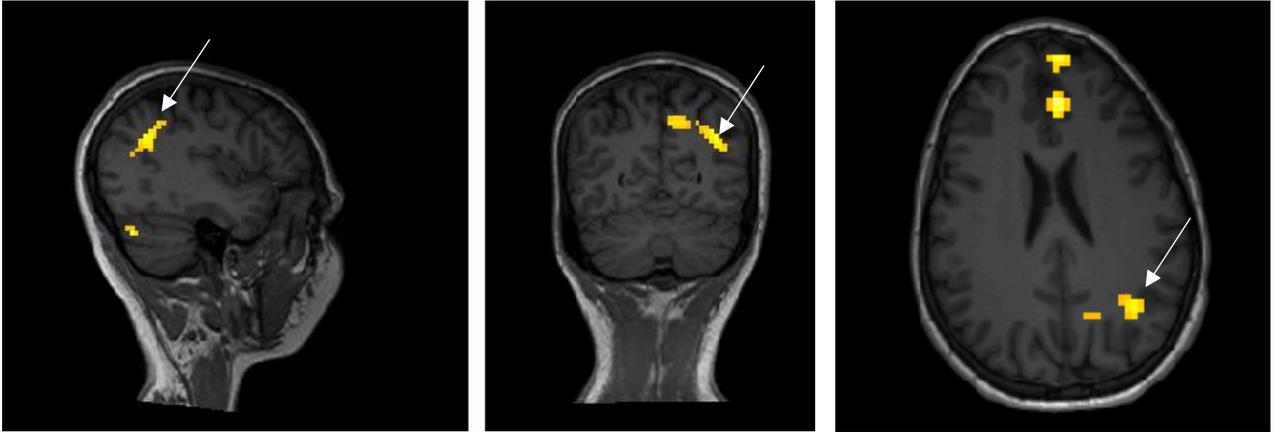
Abb. 4 (A-F): Montage der Korrelationsanalyse von Inkorrekt > Korrekt mit dem GF-Punktwert nach Korrektur um den Effekt des Alters auf das T1-gewichtete Template von „S10087“. Statistische Schwelle: $T = 3,36$ (p uncorrected < 0,001), Voxelschwelle = 86 (p FWE = 0,05) .



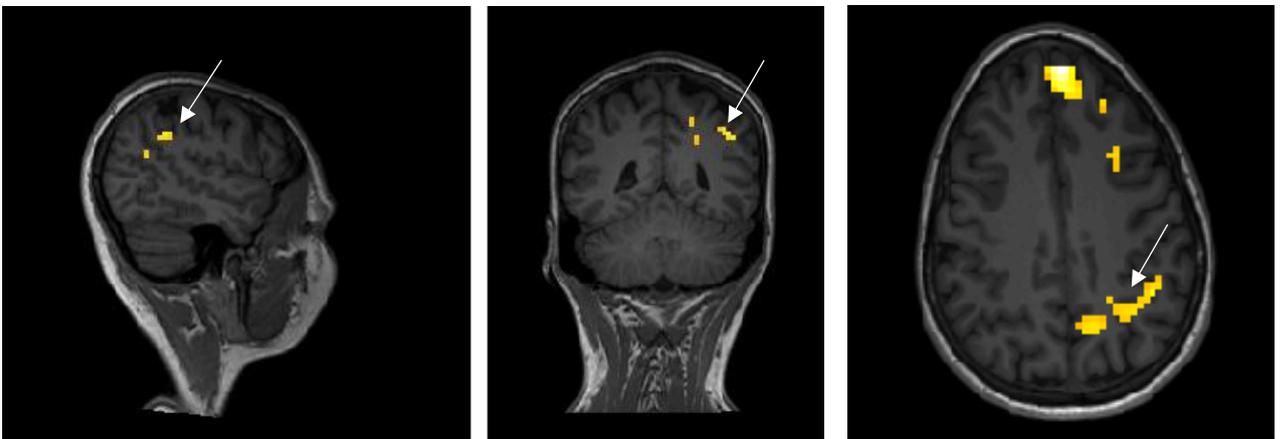
(A) Gyrus frontalis superior, medialer Anteil, mit Pfeil markiert



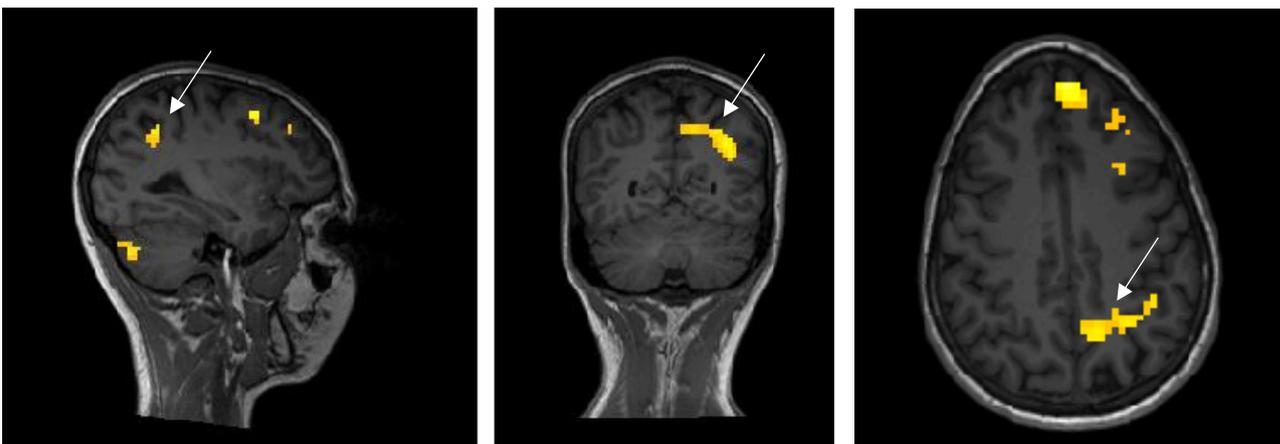
(B) Gyrus frontalis superior, dorsolateraler Anteil (rechte Hemisphäre), mit Pfeil markiert



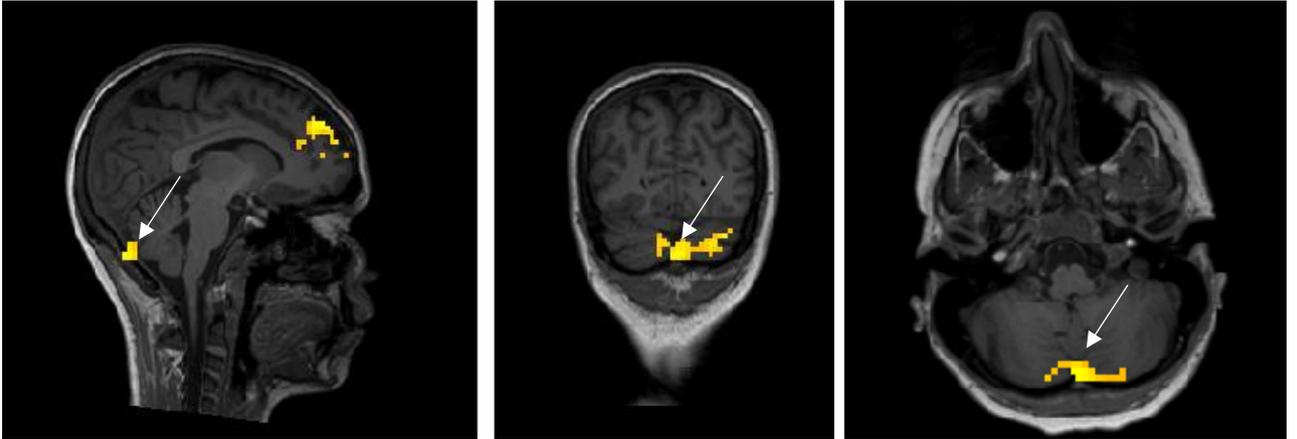
(C) Lobulus parietalis superior (rechte Hemisphäre), mit Pfeil markiert



(D) Gyrus angularis (rechte Hemisphäre), mit Pfeil markiert



(E) Precuneus (rechte Hemisphäre), mit Pfeil markiert



(F) Cerebellum, Crus 1 (rechte Hemisphäre), mit Pfeil markiert

Mit zunehmendem MFI-Score ergab sich ein signifikantes Cluster im Bereich des medialen bilateralen Gyrus frontalis superior (p FWE = 0,032), welches sich jedoch nach Korrektion um das Alter knapp der Signifikanz entzog (p FWE = 0,056) (Abb. 7).

Tab. 4: Cluster verschiedener Analysen

Kontrast	Region	R/L	MNI-Koordinaten des Voxel-peak			Cluster-Anteil (Voxel)	Cluster-Größe (Voxel)	p-Wert (Cluster-Level)	T-Wert				
			x	y	z								
Gruppenvergleich: Fatigue > Nicht-Fatigue (Inkorrekt > Korrekt)	SFG, medialer Teil	L	0	44	53	71	84	0,065	4,99				
	OUTSIDE; SFG, medialer Teil (R)					< 15							
Korrelation: GF (+) Alter (0) von Inkorrekt > Korrekt	SFG, medialer Anteil	L	0	44	53	112	162	0,006	6,17				
	SFG, medialer Anteil	R	0	29	44	33			4,40				
	Mittlerer Gyrus cinguli (L)					< 15							
	SFG, dorsolateraler Anteil	R	30	-1	68	81			92	0,049	4,42		
	Supplementär-motorisches Areal (R), Gyrus frontalis medius (R)					< 15							
	Lobulus parietalis superior	R	39	-70	44	77			161	0,006	4,24		
	Gyrus angularis	R	45	-58	53	45					4,19		
	Precuneus	R	30	-67	56	26					3,96		
	Lobulus parietalis inferior (R), Gyrus occipitalis medius (R)					< 15							
	Cerebellum Crus 1	R	6	-82	-28	47					119	0,021	4,19
	Cerebellum Lobulus 6 (R+L), Cerebellum Crus 2 (R+L), Gyrus occipitalis inferior (R), Vermis (Lobulus 7), Gyrus lingualis (R)					< 15							
Korrelation: MFI (+) Alter (0) von Inkorrekt > Korrekt	SFG, medialer Teil	L	0	44	53	72	91	0,056			5,49		
	SFG, medialer Teil (R)					< 15							

6 Diskussion

Diese Arbeit ist zum aktuellen Kenntnisstand (Januar 2021) die erste Studie, die Patienten, die im Kindes- und Jugendalter eine Krebserkrankung hatten, mittels aufgabenbasierter funktioneller MRT-Bildgebung im Hinblick auf chronische Tumor-assoziierte Fatigue untersucht hat. Bisherige fMRT-Studien zum Thema CRF analysierten mit Ausnahme von Wang et al. (2016)¹⁵² homogene Kollektive: Es wurden vornehmlich weibliche Probanden im mittleren Alter untersucht, die an Brustkrebs litten. In die vorliegende Studie waren hingegen sowohl weibliche als auch männliche Probanden eingeschlossen, die im Mittel deutlich jünger und von unterschiedlichsten Krebserkrankungen genesen waren. Neben diesen demographischen Unterschieden untersuchte die vorliegende Studie zudem primär einen anderen Part der Exekutivfunktion: die Inhibition.

6.1 Behaviorale Daten

Ein signifikant geringer ausgeprägter Stroop-Effekt ohne Betrachtung des Alters bei gleichzeitig erhaltener Genauigkeit der Fatigue-Gruppe spricht für eine stärker ausgeprägte selektive Aufmerksamkeit, da die automatische Reaktion des Lesens des Wortes effektiver inhibiert wird und die Interferenz schwächer ausgeprägt ist. Eine reduzierte Stroop-Interferenz ließe sich zwar auch durch eine insgesamt kürzere Reaktionszeit innerhalb der Fatigue-Gruppe erklären,⁸⁹ beide Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant hinsichtlich der Reaktionszeit voneinander. Patienten mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom zeigen regelmäßig erhöhte Stroop-Interferenzen als Hinweis für eine gestörte selektive Aufmerksamkeit.⁹⁵ Dies wird unterstützt durch eine Untersuchung von Feng et al. (2019).³⁴ Dort wurden Patienten mit Prostatakarzinom mittels SCWT untersucht und je nach Veränderung ihres Fatigue-Wertes gemäß FACT-F während einer Strahlentherapie entweder in die Fatigue-Gruppe, definiert durch Abnahme des Punktwerts um mindestens drei Punkte als Hinweis für CRF, oder in die Nicht-Fatigue-Gruppe eingeteilt. Die Fatigue-Gruppe zeigte einen signifikant stärkeren Stroop-Effekt bei gleicher Genauigkeit. Dies wurde von den Autoren als verlängerte Zeitspanne interpretiert, die die an CRF leidenden Patienten benötigten, um die

Stroop-Interferenz zu überwinden. Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich jedoch in mehreren Punkten von der Arbeit von Feng et al. (2019): Die untersuchten Probanden bei Feng et al. (2019) waren im Durchschnitt etwa 60 Jahre alt und damit doppelt so alt wie die Probanden in der vorliegenden Arbeit. Da der Stroop-Effekt mit zunehmendem Alter insbesondere von 20 bis 60 Jahren signifikant nachlässt, ist die Vergleichbarkeit bezüglich der Demographie der Probanden bereits eingeschränkt.¹⁵⁶ Zudem haben Feng et al. (2019) Probanden mit noch aktiven Krebserkrankungen direkt im Anschluss an die Strahlentherapie gemessen, sodass formal eine akute CRF vorliegt.

Andere Studien an Patienten mit chronischer CRF zeigten hingegen keinen Unterschied im Stroop-Effekt.^{94, 155}

Das Post-Conflict-Slowing und das Post-Error-Slowing werden weitaus weniger häufig untersucht. Viele Reviews, die den Stroop-Color-Word-Test analysierten, haben beiden Effekten keine Aufmerksamkeit geschenkt.^{29, 61, 67, 147} Es gibt unterschiedliche Theorien, die das PCS und das PES zu erklären versuchen.⁶⁶

Interessanterweise hat die Fatigue-Gruppe bei reduziertem Stroop-Effekt ein signifikantes PCS, welches so in der Nicht-Fatigue-Gruppe nicht beobachtet wird, auch wenn sich beide Gruppen diesbezüglich nicht signifikant unterscheiden. Gemäß der „Konfliktüberwachungs-Hypothese“ von Botvinick et al. (2001) beruht das PCS auf einer Adaptation des Kongruenz-Effekts nach einem inkongruenten Reiz.^{16, 31} Der Kongruenz-Effekt erklärt, dass Stimuli, in denen die Dimensionen sich überlappen, schneller und genauer beantwortet werden als Stimuli, in denen die Dimensionen sich nicht überlappen. Im vorliegenden SCWT sind die Dimensionen des Stimulus Wort-Bedeutung und Wort-Farbe. Kongruente Reize, in denen Wort-Bedeutung und Wort-Farbe übereinstimmen, z.B. „Rot“ in roter Farbe geschrieben, werden daher schneller und genauer beantwortet als inkongruente Reize, z.B. „Rot“ in blauer Farbe geschrieben. Botvinick et al. (2001) postulierten, dass durch die Präsentation eines inkongruenten Reizes dem Probanden zwei Antwortalternativen gegeben werden: Er kann entweder eine Antwort entsprechend nach „Wort-Farbe“ oder nach „Wort-Bedeutung“ tätigen.¹⁶ Unabhängig von der Korrektheit der Beantwortung dieses inkongruenten Reizes wird der Kongruenz-Effekt für den darauffolgenden Reiz reduziert, d.h. ein kongruenter Reiz nach einem inkongruenten Reiz wird langsamer beantwortet als ein kongruenter Reiz nach einem kongruenten Reiz. Gleichzeitig werden inkongruente Stimuli nach

inkongruenten Stimuli zügiger beantwortet als inkongruente Stimuli nach kongruenten Stimuli. Studien haben gezeigt, dass diese Adaptation über mehrere Reize anhält.¹²⁶ Gemäß Botvinick et al. (2001) erfordern die nun bestehenden Antwortalternativen ein erneutes Lenken der Aufmerksamkeit auf die relevante Dimension bzw. Antwortalternative, was die Beantwortung des kongruenten Reizes verlangsamt.¹⁶ Das signifikant ausgeprägte PCS in der Fatigue-Gruppe spricht daher für eine tendenziell schwächer ausgeprägte selektive Aufmerksamkeit in dieser Gruppe. Jedoch zeigt das PCS ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang mit dem Alter. Da die Fatigue-Gruppe im Mittel beim Messzeitpunkt 3,9 Jahre älter war, kann das Alter als Störvariable einen Effekt von CRF auf das PCS vortäuschen. Dies wird untermauert durch die Tatsache, dass in der Korrelationsanalyse nach Korrektur um den Effekt des Alters kein signifikanter Zusammenhang zwischen PCS und MFI/GF existierte. Die Feststellung, dass das PCS signifikant vom ersten zum vierten Durchgang abnimmt, deckt sich mit anderen Studien, die dieses Phänomen untersuchen.¹⁴⁹

Das Post-Error-Slowing ist in beiden Gruppen deutlich robuster ausgeprägt als das PCS. Bemerkenswert an der vorliegenden Studie ist, dass dieser Effekt bei der Genauigkeit nach Fehlern nur in der Nicht-Fatigue-Gruppe auftritt. Gemäß der Konfliktüberwachungs-Hypothese wird analog zum PCS angenommen, dass eine erneute Orientierung der Aufmerksamkeit vorgenommen und hierdurch die Antwortschwelle erhöht wird.¹⁶ Dadurch wird der folgende Stimulus langsamer und gleichzeitig genauer beantwortet, da der Proband sich mehr Zeit nimmt. Eine Abnahme des PES wird analog zur Abnahme des PCS mit der Zeit regelhaft festgestellt und als Zunahme mentaler Müdigkeit interpretiert.^{15, 59} Hierdurch ließe sich die fehlende Zunahme der Genauigkeit in der Fatigue-Gruppe nach einem Fehler erklären, da hier die selektive Aufmerksamkeit, die zur Refokussierung benötigt wird, eingeschränkt ist.

6.2 fMRT Daten

Interessant ist die Diskrepanz zwischen den Unterschieden der behavioralen Ergebnisse und den BOLD-Aktivierungen. Während sich die Fatigue- und die Nicht-Fatigue-Gruppe signifikant hinsichtlich des Stroop-Effekts unterscheidet, sofern das Alter als Kovariate nicht betrachtet wird, ergab sich bei Design-Matrix 1

(„Inkongruent>Kongruent“) weder ein signifikanter Unterschied im Zwei-Stichproben t-Test noch in der Regressionsanalyse sowohl ohne als auch mit Korrektur um das Alter. Gleichzeitig zeigten sich keine Unterschiede in der (Gesamt-)Genauigkeit und (Gesamt-)RT, obwohl in Design-Matrix 2 („Inkorrekt>Korrekt“) signifikante Unterschiede im BOLD-Signal auftraten.

Insgesamt treten Hyperaktivierungen beim Vergleich der Fatigue-Gruppe mit der Nicht-Fatigue-Gruppe, anatomisch betrachtet, v.a. im bilateralen medialen und rechten dorsolateralen SFG sowie dem rechten Lobulus parietalis superior, dem rechten Gyrus angularis und rechten Precuneus sowie dem Crus 1 des Cerebellums auf. Funktionell entspricht dies im PFC dem bilateralen VMPFC, dem bilateralen DMPFC sowie Teilen des rechten DLPFC.

Die Zuordnung der gewonnenen Daten zu anatomischen Strukturen erfolgte mittels dem AAL3 von Rolls et al. (2019).⁵⁵ Diese nimmt eine Parzellierung nach makroskopisch-anatomischen Gesichtspunkten vor. In der Literatur wird parallel häufig eine funktionelle Einteilung genutzt.⁹³ Zusätzlich ist seit dem Erscheinen der „Lokalisationslehre der Großhirnrinde“ von K. Brodmann im Jahre 1909 eine dritte Einteilung möglich, die auf den histologischen Feinheiten beruht.¹⁶² Eine Meta-Analyse von Laird et al. (2005) zeigte die Variabilität, in der Regionen in der Literatur dokumentiert werden.⁹³ Dies muss bei einem Vergleich mit anderen Studien stets berücksichtigt werden.

Hyperaktivierungen des medialen (prä-)frontalen Cortex wurden festgestellt als Probanden ihre Aufmerksamkeit von einer Aufgabe auf die nächste lenken mussten.¹²⁹ Probanden mit ausgeprägten Läsionen des rechten medialen präfrontalen Cortex zeigten zudem eine verlängerte Reaktionszeit und erhöhte Fehleranfälligkeit bei allen Reizarten im SCWT.³ Bei Patienten mit chronischer Tumor-assoziiertes Fatigue wurde eine signifikante Korrelation zwischen Stärke der Fatigue, gemessen am MFI-Gesamtpunktwert, und der (Ruhe-)Konnektivität des medialen präfrontalen Cortex mit dem Lobulus parietalis inferior festgestellt.⁴⁰ Der weiter dorsolaterale Anteil des Gyrus frontalis superior zeigte in einer Studie Mehraktivierung bei der Inhibition einer Aktion als bei dessen Ausführung.⁷⁷

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich vor allem mit den Ergebnissen von López Zunini et al. (2013).¹⁰⁰ Dort wurde mit zunehmender Fatigue eine Hyperaktivierung in einem Gebiet festgestellt, dass mit dem medialen Anteil des SFG und damit dem ventromedialen PFC vereinbar ist. Vardy et al. (2017) stellten Hyperaktivierungen in der Fatigue-Gruppe im DLPFC fest, wenn auch anatomisch im Gyrus frontalis medius gelegen.⁶² Auch bei Menning et al. (2015 und 2019) ergaben sich Übereinstimmungen: Dort wurden Hyperaktivierungen, u.a. im Lobulus parietalis superior und Precuneus, durch den Vergleich der Fatigue- mit der Nicht-Fatigue Gruppe festgestellt.^{62, 109} Wang et al. (2016) konnten v.a. Minderaktivierungen feststellen, welche zumindest von der Lokalisation her, u.a. Anteilen des DLPFC rechts, teilweise mit den vorliegenden Ergebnissen vereinbar waren.¹⁵² Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die genannten Studien den Kontrast von „Inkongruent>Kongruent“ untersucht haben.

McDonald et al. (2013) beschrieben eine zunehmende Verminderung der grauen Substanz bei Patienten nach Chemotherapie in Korrelation mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung im Bereich des linken DLPFC.¹⁰⁵ Das ventrale und dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk interagieren zum Teil über den DLPFC. Der Lobulus parietalis superior wird von Corbetta et al. (2008) ebenfalls als Teil des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks beschrieben.²⁶ Da bereits Milham et al. (2002) und Cará et al. (2020) die Aufmerksamkeitsnetzwerke als zuständig für die Inhibitionskontrolle angesehen haben, wie sie durch den Stroop-Task getestet wird, untermauern diese Ergebnisse eine Modulation der Inhibitionskontrolle bei Patienten mit CRF.^{21, 110} Bereits López Zunini et al. (2013) haben postuliert, dass die Unterschiede in BOLD-Signalen bei fehlenden Differenzen in der Leistung im behavioralen Test eine Überkompensation der entsprechenden Neurone darstellen.¹⁰⁰ Hierdurch lassen sich die geringen Unterschiede im PES erklären, die erst mit zunehmender Zeit auftreten, wenn die Genauigkeit in der Fatigue-Gruppe nach einem Fehler nicht zunimmt. Auch in den meisten zitierten Studien wurden wenige bis keine behavioralen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt trotz signifikanten Veränderungen des BOLD-Signals.

Eine mögliche Erklärung liegt zudem in der zeitlichen Auflösung der BOLD-fMRT. Diese ist aufgrund seiner Methodik geringer als bei diagnostischen Instrumenten, welche die elektrische Aktivität von Neuronen direkt messen, z.B. die

Elektroenzephalographie (EEG). Daher liegt bei der BOLD-fMRT automatisch der Fokus vielmehr darauf, was nach einem Konflikt, also einem inkongruenten Reiz oder einem inkorrekten Reiz, passiert.⁶⁴ Das PCS und das PES repräsentieren in der vorliegenden Arbeit diesen Zeitraum. Das PCS zeigte sich deutlich geringer ausgeprägt als das PES, sodass von diesem Standpunkt aus betrachtet das Ergebnis nachvollziehbar erscheint. Unterstützt wird dies durch das Ergebnis einer EEG-Studie, in welcher die elektrische Aktivität im medialen präfrontalen Cortex nach Fehlern deutlich stärker ausgeprägt war als die elektrische Aktivität nach inkongruenten Reizen.⁶⁰

Grundsätzlich besteht der Konsens, dass das Kleinhirn v.a. an der Koordination und Feinregulierung von Bewegungsabläufen beteiligt ist.¹³³ Studien haben jedoch gezeigt, dass Crus I unabhängig von möglichen Augenbewegungen auch zur Lenkung der Aufmerksamkeit beispielsweise von Farbe zu Form beiträgt.⁹⁷ Zudem lässt sich hier ein Zusammenhang zu der Studie von Vardy et al. (2017) finden. Dort wurden Hyperaktivierungen in der Fatigue-Gruppe im Vergleich zur Nicht-Fatigue-Gruppe bei der Kontrastierung der schwierigen Aufgaben im „n-Back“-Test mit den leichten Aufgaben nachgewiesen.¹⁴⁸ Küper et al. (2016) konnten ebenfalls zeigen, dass mit zunehmender Schwierigkeit in diesem Test des Arbeitsgedächtnisses das BOLD-Signal im Crus I zunimmt.⁹²

6.3 Limitationen der Arbeit

Limitationen der Arbeit ergeben sich aus möglichen Probandencharakteristika, Auswertemethodik und Stichprobengröße.

Eine Vielzahl an Patientencharakteristika können insbesondere den Unterschied der Genauigkeiten der inkongruenten Stimuli in den ersten beiden Durchgängen erklären. So zeigt der IQ eine signifikante negative Korrelation mit der Leistung im SCWT. Hiervon sind alle Bereiche betroffen, also Genauigkeit, Reaktionszeit und Stroop-Effekt. Gleichzeitig haben Probanden, die eine isolierte Leseschwäche haben, einen Vorteil. Diese verarbeiten die semantische Bedeutung des Wortes weniger, was insbesondere die Genauigkeit bei der Bearbeitung von inkongruenten Reizen positiv beeinflusst und die Stroop-Interferenz reduziert. Probanden mit Leseschwäche können einerseits solche sein, die eine andere Sprache als Deutsch

als Muttersprache haben. Andererseits zählen Probanden, die unter einer Form der Legasthenie leiden, ebenfalls zu dieser Gruppe. Während erstere sicher nicht unter den Probanden waren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige der Probanden eine Legasthenie besaßen.⁴⁵ Zudem zeigten die bisherigen Studien in vielerlei Hinsicht unterschiedliche Kohorten. Altersbedingte Unterschiede in der Leistung im Stroop-Task wurden bereits von Klein et al. (1997) beschrieben.⁹⁰ Auch wenn sich die Geschlechterverteilung der vorliegenden Kohorten nicht signifikant unterscheidet, können die von Mekarski et al. (1996) beschriebenen Unterschiede, die durch das Geschlecht hervorgerufen werden, die Auswirkungen durch CRF in den Hintergrund treten lassen.¹⁰⁷ Zusätzlich zeigten beispielsweise Bender et al. (2015), dass verschiedene Chemotherapie-Regime das Outcome beim Stroop-Task beeinflussen, ohne dass sich messbare Veränderungen in der Fatigue ergeben.¹³ Wouters et al. (2016) merkten zudem an, dass die Dauer seit Erhalt der Chemotherapie eine Rolle spielen kann.¹⁵⁵ Die Zeitdauer seit Erstdiagnose besaß bei den Probanden der vorliegenden Studie eine enorme Spannweite: Zwischen zwei und 45 Jahren sind seitdem vergangen. Ein möglicher kognitiver Gewöhnungseffekt an die Fatigue, der sich mit der Zeit entwickelt, kann dabei eine Rolle spielen. Eine weitere Kovariate neben dem Alter und dem Geschlecht sind neurologische Erkrankungen, allen voran die Depression. Bei der Probandenrekrutierung hatten die potentiellen Kandidaten angegeben, ob sie unter einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung litten und ob Psychopharmaka eingenommen wurden. Kandidaten, die diese Fragen bejahten, wurden aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. In dieser Arbeit wurden depressive Symptome nicht vollständig erfasst, sodass diese auch nicht quantifiziert werden können. Im Rahmen einer Gesundheitsbefragung, die von dem Robert Koch-Institut zwischen November 2014 und Juli 2015 durchgeführt wurde, berichteten 9,7 % der Frauen und 6,3 % der Männer in den letzten 12 Monaten von einem Arzt die Diagnose einer Depression erhalten zu haben.¹⁴⁴ Insgesamt konnte in dieser Befragung bei 11,6 % der Frauen und 8,6% der Männer eine depressive Symptomatik festgestellt werden. Hinsichtlich des Altersspektrums der Probanden in der vorliegenden Arbeit (16 – 56 Jahre), in dem depressive Symptome überrepräsentiert sind, erscheint es wahrscheinlich, dass zum Untersuchungszeitpunkt zumindest einzelne Probanden entweder zusätzlich zu oder anstatt einer CRF an einer Depression litten.¹⁹ Zhuo et al.⁵⁷ führten ein Review

von Studien durch, die entweder strukturelle oder funktionelle Veränderungen des Gehirns bei depressiven Probanden zwischen 1995 und 2018 untersucht haben. Besonders in den frontoparietalen Regionen zeigten sich bei verschiedenen aufgabenbasierten fMRT-Untersuchungen Veränderungen des BOLD-Signals. Scarpina und Tagini (2017) haben gezeigt, dass unterschiedliche Bewertungsmöglichkeiten für den Stroop-Task bestehen und die Heterogenität deutlich zugenommen hat.⁶⁷ Somit kann die Vergleichbarkeit zu vorangegangenen Studien eingeschränkt sein. Eine etwas veränderte Form der Auswertung nutzten auch einige der zitierten Studien. Vardy et al. (2017) und Wang et al. (2016) verstärkten die Trennschärfe zwischen den untersuchten Gruppen.^{148, 152} Vardy et al. (2017) hatten die Fatigue-Gruppe definiert durch eine Punktzahl im FACT-Cog von ≤ 85 Punkten. Die Nicht-Fatigue-Gruppe musste einen Punktwert von ≥ 100 Punkten haben. Selbiges etablierten Wang et al. (2016). Die Fatigue-Gruppe wurde definiert durch einen Punktwert von einer bis 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert aller befragten Probanden. Jedoch wurde als Kriterium für die Kontrollgruppe lediglich angegeben, dass sie einen normalen Punktwert haben müssten, ohne diesen zu definieren. Beide Forschergruppen konnten Unterschiede feststellen, wobei letztere sogar mit $n = 15$ in der Patientengruppe bzw. $n = 14$ in der Kontrollgruppe eine geringere Stichprobengröße besaß. In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Auswertung versucht, die Trennschärfe durch Entfernen von Probanden, die sich im Mittelfeld befanden, zu erhöhen. Es ergab sich trotz leichter Verbesserung der Signifikanz kein formaler Unterschied zwischen den Gruppen ($p_{FWE} = 0,056$).

Insbesondere war die Stichprobengröße dieser Kohorte im Vergleich zu Studien dieser Art relativ klein.^{8, 62, 109} So hat sich die mediane Stichprobengröße bei fMRT-Studien in den letzten Jahren deutlich erhöht. Sie belief sich bei fMRT-Studien, die im Jahr 2018 im „Nature Neuroscience“, „The Journal of Neuroscience“, „NeuroImage“ oder „Cerebral Cortex“ veröffentlicht wurden, auf 24 Probanden. Hochzitierte fMRT-Studien aus den Jahren 1990-2012 hatten dagegen nur Stichprobengrößen von $n = 14,5$ (Median). Zwischen 1993 und 2010 hatte sich die mediane Stichprobengröße bei fMRT-Studien im Mittel um 0,74 Probanden/Jahr erhöht.⁵⁶ Erst kürzlich haben Turner et al. (2018) gezeigt, dass selbst bei deutlich größer als üblichen Stichprobengrößen, wie beispielsweise $n = 100$, die Wiederholbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein kann.⁵⁸ Eine Möglichkeit, vor

Durchführung einer kosten- und zeitintensiven Studie die benötigte Stichprobengröße abzuschätzen, ist neben der Literaturrecherche zu ähnlich gearteten Studien die Nutzung von Software zum Errechnen einer Stichprobengröße, wie beispielsweise fMRIPower.¹¹² Jedoch belief sich die Durchführung einer solchen Berechnung bei fMRT-Studien in den bereits in diesem Abschnitt genannten Journalen im Jahr 2018 bei lediglich 3,5 %.⁵⁶ In der vorliegenden Arbeit wäre eine weitere Rekrutierung von Probanden jedoch ohnehin nicht zeiteffektiv möglich gewesen.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Identifikation von signifikanten Eigenschaften bei Bearbeitung eines Stroop Color-Word Tests (SCWT) unter fMRT bei Patienten, die im Kindes- und Jugendalter an Krebs erkrankt waren und nach erfolgreicher Beendigung der Therapie an chronischer Tumor-assoziierte Fatigue (CRF) leiden. Hierzu wurden aus einer Kohorte von 517 Patienten, die im Rahmen der Nachbehandlung an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein angebunden waren, 18 Patienten mit chronischer CRF identifiziert und der „Fatigue-Gruppe“ zugeordnet. Aus der ursprünglichen Kohorte wurden zudem 18 Probanden rekrutiert, die nach Alter und Erkrankungsart der Patientengruppe paarweise zugeordnet wurden und die „Nicht-Fatigue-Gruppe“ bildeten. Die Probanden bearbeiteten einen SCWT im MRT zur Testung ihrer Inhibitionskontrolle. Im Hinblick auf die Hypothesen dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass sich die Hypothesen 1, 2 und 3 nicht bestätigen lassen. (1) Patienten mit CRF können inkongruente Aufgaben zu Beginn genauer beantworten als Patienten ohne CRF und dabei ihre Reaktionszeit zum vierten Run hin steigern, während Probanden ohne CRF nur ihre Genauigkeit steigern. Probanden mit CRF haben tendenziell einen geringeren Stroop-Effekt als Probanden ohne CRF. (3) Der Stroop-Effekt zeigt eine Tendenz zur negativen Korrelation mit der Stärke der chronischen Tumor-assoziierte Fatigue gemessen am MFI-Gesamtscore. Eine Korrelation zwischen Leistung und Stärke der Fatigue besteht nicht. (2) Hinsichtlich der Gruppenunterschiede im BOLD-Effekt besteht formal keine Signifikanz. Es besteht jedoch eine Überschneidung zur Korrelationsanalyse: (4) Signifikante Steigerungen des BOLD-Effekts im medialen und dorsolateralen Gyrus frontalis superior sowie im superioren Gyrus parietalis mit zunehmender Fatigue sprechen für eine Beeinträchtigung des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks und damit Beeinträchtigung der Inhibitionskontrolle bei Patienten mit chronischer CRF. Hinsichtlich möglicher Folgestudien sollten neurologisch-psychiatrische Komorbiditäten großzügig ausgeschlossen, eine Homogenität der Patientengruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht erzeugt, eine ausreichende Stichprobengröße ggf. unter vorheriger Abschätzung mittels einer entsprechenden Software verwendet sowie Gruppenunterschiede durch Erhöhung der Trennschärfe signifikant demaskiert werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., De Haes, C. J. M., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365–376.
2. Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., Schmits, I. C., Verhagen, C. A. H. H. V. M., Rovers, M. M., & Knoop, H. (2016). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: A meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology*, 27, 965–974.
3. Alexander, M. P., Stuss, D. T., Picton, T., Shallice, T., Gillingham, S. (2007). Regional frontal injuries cause distinct impairments in cognitive control. *Neurology*, 68, 1515–1523.
4. Alexander, S., Minton, O., Andrews, P., Stone, P. (2009). A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *European Journal of Cancer*, 45, 384–392. xxx5
5. Alvarez, J., Meyer, F. L., Granoff, D. L., Lundy, A. (2013). The effect of EEG biofeedback on reducing postcancer cognitive impairment. *Integrative Cancer Therapies*, 12, 475–487.
6. An, J. H., Kim, Y. J., Kyeong, J. K., Kim, S. H., Kim, N. H., Kim, H. Y., Kim, N. H., Choi, K., M., Baik, S. H., Choi, D. S., Kim, S. G. (2016). L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment. *Endocrine Journal*, 63, 885-895.
7. Argilés, J. M., López-Soriano, F. J., Busquets, S. (2015). Muscle wasting in cancer: The role of mitochondria. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18, 221–225.
8. Askren, M. K., Jung, M., Berman, M. G., Zhang, M., Therrien, B., Ossher, L., Hayes, D. F., Reuter-lorenz, P. A., Cimprich, B. (2015). Neuromarkers of Fatigue and Cognitive Complaints Following Chemotherapy for Breast

- Cancer: A Prospective fMRI Investigation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147, 445-455.
9. Auret, K. A., Schug, S. A., Bremner, A. P., Bulsara, M. (2009). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Impact of Dexamphetamine on Fatigue in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37, 613–621.
 10. Barton, D. L., Liu, H., Dakhil, S. R., Linqvist, B., Sloan, J. A., Nichols, C. R., McGinn, T. W., Stella, P. J., Seeger, G. R., Sood, A., Loprinzi, C. L. (2013). Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to Improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 1230–1238.
 11. Bätge, B., Dodt, C., Müller-Wieland, D., Renz-Polster, H. (2018) Endokrines System. In: Braun, J., Müller-Wieland, D., Renz-Polster, H., Krautzig, S. (Hrsg.): *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl., 673-732, Elsevier, München
 12. Bender, C. M., Ergyn, F. S., Rosenzweig, M. Q., Cohen, S. M., Sereika, S. M. (2008). Symptom Clusters in Breast Cancer Across 3 Phases of the Disease. *Cancer Nursing*, 28, 219-225.
 13. Bender, C. M., Merriman, J. D., Gentry, A. L., Ahrendt, G. M., Berga, S. L., Brufsky, A. M., Casillo, F. E., Dailey, M. M., Erickson, K. I., Kratofil, F. M., McAuliffe, P. F., Rosenzweig, M. Q., Ryan, C. M., Sereika, S. M. (2015). Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*, 121, 2627–2636.
 14. Bjelic-Radusic, V., Cardoso, F., Cameron, D., Brain, E., Kuljanic, K., da Costa, R. A., Conroy, T., Inwald, E. C., Serpentine, S., Pinto, M., Weis, J., Morag, O., Lindviksmoen Astrup, G., Tomaszewski, K. A., Pogoda, K., Sinai, P., Sprangers, M., Aaronson, N., Velikova, G., Greimel, E., Arraras, J., Bottomley, A. (2020). An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Annals of Oncology*, 31, 283–288.
 15. Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., Lorist, M. M. (2006). Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, 72, 123–132.
 16. Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., Cohen, J. D. (2001). Conflict Monitoring and Cognitive Control Despite the importance of these efforts to characterize the function of cognitive control, most of them share

an important limitation in scope. Most current theories focus nearly exclusively on the. *Psychological Review*, 108, 624–652.

17. Bower, J. E., Bak, K., Berger, A., Breitbart, W., Escalante, C. P., Ganz, P. A., Schnipper, H. H., Laccetti, C., Ligibel, J. A., Lyman, G. H., Ogaily, M. S., Pirl, W. F., Jacobsen, P. B. (2014). Screening, Assessment, and Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: An American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 1840–1850.
18. Bower, J. E., Ganz, P. A., Aziz, N., Fahey, J. L. (2002). Fatigue and Proinflammatory Cytokine Activity in Breast Cancer Survivors. *Psychosomatic Medicine*, 64, 604–611.
19. Bretschneider, J., Kuhnert, R., Hapke, U. (2017). Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2, 81-88. Xxx25
20. Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., Kotz, C. M. (2017). Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology and Behavior*, 176, 139-148.
21. Cará, V. M., Esper, N. B., De Azeredo, L. A., Iochpe, V., Dalfovo, N. P., Santos, R. C., Sanvicente-Vieira, B., Grassi-Oliveira, R., Rosa Franco, A., Buchweitz, A. (2020). An fMRI study of inhibitory control and the effects of exposure to violence in Latin-American early adolescents: Alterations in frontoparietal activation and performance. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14, 1097–1107.
22. Cella D., Peterman A., Passik S., Jacobsen P., Breitbart W. (1998). Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology*, 12, 369-377.
23. Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., Curt, G. (2001). Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3385–3391.
24. Coderre, E. L., Filippi, C. G., Newhouse, P. A., Dumas, J. A. (2008). The Stroop effect in kana and kanji scripts in native Japanese speakers: An fMRI study. *Brain and Language*, 107, 124–132.
25. Collado-Hidalgo, A., Bower, J. E., Ganz, P. A., Cole, S. W., Irwin, M. R. (2006). Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical Cancer Research*, 12, 2759–2766.

26. Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58, 306-324.
27. Da Costa Miranda, V., Trufelli, D. C., Santos, J., Campos, M. P., Nobuo, M., Da Costa Miranda, M., Schlinder, F., Riechelmann, R., Del Giglio, A. (2009). Effectiveness of guaraná (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: Results of a pilot double-blind randomized study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15, 431–433.
28. De Oliveira Campos, M. P., Riechelmann, R., Martins, L. C., Hassan, B. J., Casa, F. B. A., Giglio, A. D. (2011). Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17, 505–512.
29. Dutilh, G., Van Ravenzwaaij, D., Nieuwenhuis, S., Van der Maas, H. L. J., Forstmann, B. U., Wagenmakers, E. J. (2012). How to measure post-error slowing: A confound and a simple solution. *Journal of Mathematical Psychology*, 56, 208–216.
30. Ek, M., Kurosawa, M., Lundeborg, T., Ericsson, A. (1998). Activation of Vagal Afferents after Intravenous Injection of Interleukin-1 β : Role of Endogenous Prostaglandins. *Journal of Neuroscience*, 18, 9471–9479.
31. Enger, T. (2007). Congruency sequence effects. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 7, 380–390.
32. Fabi, A., Bhargava, R., Fatigoni, S., Guglielmo, M., Horneber, M., Roila, F., Weis, J., Jordan, K., Ripamonti, C. I. (2020). Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*, 31, 713-72.
33. Feng, L. R., Fuss, T., Dickinson, K., Ross, A., Saligan, L. N. (2019). Co-Occurring Symptoms Contribute to Persistent Fatigue in Prostate Cancer. *Oncology (Switzerland)*, 96, 183–191.
34. Feng, L. R., Regan, J., Shrader, J. A., Liwang, J., Ross, A., Kumar, S., Saligan, L. N. (2019). Cognitive and motor aspects of cancer-related fatigue. *Cancer Medicine*, 8, 5840–5849.
35. Fink, A. M., Eckhardt, A. L., Fennessy, M. M., Jones, J., Kruse, D., VanderZwan, K. J., Ryan, C. J., Zerwic, J. J. (2010). Psychometric Properties of Three Instruments to Measure Fatigue With Myocardial Infarction. *Western Journal of Nursing Research*, 32, 967–983.

36. Fossa, A., Smeland, K. H., Fluge, Ø., Tronstad, K. J., Loge, J. H., Midttun, Ø., Ueland, P. M., Kiserud, C. E. (2020). Metabolic analysis of amino acids and vitamin B6 pathways in lymphoma survivors with cancer related chronic fatigue. *PLoS ONE*, 15, 1–16.
37. Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *PNAS*, 103, 10046-10051.
38. García-Eulate, R., García-García, D., Dominguez, P. D., Noguera, J. J., De Luis, E., Rodriguez-Oroz, M. C., Zubieta, J. L. (2011). Functional bold MRI: Advantages of the 3 T vs. the 1.5 T. *Clinical Imaging*, 35, 236–241.
39. Habel, U., Dentil, B. (2013): Geschlechtsabhängige Effekte. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Hrsg.); *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Aufl., 203-214, Springer-Verlag, Berlin
40. Hampson, J. P., Zick, S. M., Khabir, T., Wright, B. D., Harris, R. E. (2015). Altered resting brain connectivity in persistent cancer related fatigue. *NeuroImage: Clinical*, 8, 305–313.
41. Heath, J. A., Clarke, N. E., Donath, S. M., McCarthy, M., Anderson, V. A., Wolfe, J. (2010). Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer: An Australian perspective. *Medical Journal of Australia*, 192, 71–75.
42. Henry, D. H., Viswanathan, H. N., Elkin, E. P., Traina, S., Wade, S., Cella, D. (2008). Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: Results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Supportive Care in Cancer*, 16, 791–801.
43. Hershman, D. L., Unger, J. M., Crew, K. D., Minasian, L. M., Awad, D., Moinpour, C. M., Hansen, L., Lew, D. L., Greenlee, H., Fehrenbacher, L., Wade III, J. L., Wong, S. F., Hortobagyi, G. N., Meyskens, F. L., Albain, K. S. (2013). Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 2627–2633.
44. Hinds, P. S., Hockenberry, M., Rai, S. N., Zhang, L., Razzouk, B. I., McCarthy, K., Cremer, L., Rodriguez-Galindo, C. (2007). Nocturnal awakenings, sleep environment interruptions, and fatigue in hospitalized children with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 34, 393–402.

45. Homack, S., Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 725–743.
46. Hou, L., Zhou, C., Wu, Y., Yu, Y., Hu, Y. (2017). Transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) relieved cancer-related fatigue in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after chemotherapy. *Journal of Thoracic Disease*, 9, 1959–1966.
47. Hovey, E., De Souza, P., Marx, G., Parente, P., Rapke, T., Hill, A., Bonaventura, A., Michele, A., Craft, P., Abdi, E., Lloyd, A. (2014). Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue in patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 22, 1233–1242.
48. Howell, D., Keller-Olaman, S., Oliver, T. K., Hack, T. F., Broadfield, L., Biggs, K., Chung, J., Gravelle, D., Green, E., Hamel, M., Harth, T., Johnston, P., McLeod, D., Swinton, N., Syme, A., Olso, K. (2013). A pan-Canadian practice guideline and algorithm: Screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Current Oncology*, 20, 233–246.
49. <http://www.who.int/suggestions/faq/en/> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
50. https://de.mathworks.com/products/matlab.html?s_tid=hp_ff_p_matlab (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
51. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008144> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
52. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006953.pub2> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
53. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010802.pub2> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
54. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012030.pub2> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117164> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
57. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
58. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0073-z> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
59. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.110> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
60. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099909> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
61. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101356> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
62. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171724> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
63. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00162> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
64. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00178> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)

65. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00180> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
66. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00119> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
67. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
68. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01683> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
69. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02164> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
70. <https://doi.org/10.3390/cells8070738> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
71. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000366> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
72. <https://oncolife.com.ua/doc/nccn/fatigue.pdf> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
73. <https://www.cms.gov/Medicare/Coding/ICD10/Downloads/2017-ICD-10-CM-Guidelines.pdf> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
74. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2020/icd10gm2020syst-pdf.zip> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
75. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (Zugriffsdatum: 13.02.2021)
76. <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>
(Zugriffsdatum: 13.02.2021)
77. Hu, S., Ide, J. S., Zhang, S., Li, C. S. R. (2016). The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response. *Journal of Neuroscience*, 36, 12688–12696.
78. Jackson-Koku, G. (2016). Beck depression inventory. *Occupational Medicine*, 66, 174–175.
79. Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Small, B. J., Jim, H. S., Munster, P. N., Andrykowski, M. A. (2007). Fatigue after treatment for early stage breast cancer: A controlled comparison. *Cancer*, 110, 1851–1859.
80. Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Vadaparampil, S. T., Small, B. J. (2007). Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. *Health Psychology*, 26, 660–667.
81. Jager, A., Sleijfer, S., van der Rijt, C. C. D. (2008). The pathogenesis of cancer related fatigue: Could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *European Journal of Cancer*, 44, 175–181.
82. Jean-Pierre, P., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Heckler, C., Mohile, S., Janelins, M., Peppone, L., Hemstad, A., Esparaz, B. T., Hopkins, J. O. (2011). A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue among 631 patients Receiving

- Chemotherapy: A URCC CCOP Research Base Study. *Cancer*, 116, 3513-3520.
83. Jim, H. S. L., Sutton, S. K., Jacobsen, P. B., Martin, P. J., Flowers, M. E., Lee, S. J. (2016). Risk Factors for Depression and Fatigue Among Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancer*, 122, 1290–1297.
 84. Johnson, J. A., Garland, S. N., Carlson, L. E., Savard, J., Simpson, J. S. A., Ancoli-Israel, S., Campbell, T. S. (2018). Bright light therapy improves cancer-related fatigue in cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Cancer Survivorship*, 12, 206–215.
 85. Jones, J. M., Olson, K., Catton, P., Catton, C. N., Fleshner, N. E., Krzyzanowska, M. K., McCready, D. R., Wong, R. K. S., Jiang, H., Howell, D. (2016). Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 10, 51–61.
 86. Kangas, M., Bovbjerg, D. H., Montgomery, G. H. (2008). Cancer-Related Fatigue: A Systematic and Meta-Analytic Review of Non-Pharmacological Therapies for Cancer Patients. *Psychological Bulletin*, 134, 700–741.
 87. Kellermann, T., Habel, U. (2013): Planung und Umsetzung experimenteller Paradigmen. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Aufl., 131-150, Springer-Verlag, Berlin
 88. Kelley, K. W., Bluthé, R. M., Dantzer, R., Zhou, J. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., Broussard, S. R. (2003). Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, 112–118.
 89. Kingma, A., La Heij, W., Fasotti, L., Eling, P. (1996). Stroop interference and disorders of selective attention. *Neuropsychologia*, 34, 273–281.
 90. Klein, M., Ponds, R. W. H. M., Houx, P. J., Jolles, J. (1997). Effect of Test Duration of Age-Related Differences in Stroop Interference. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 77-82.
 91. Konmun, J., Danwilai, K., Ngamphaiboon, N., Sripanidkulchai, B., Sookprasert, A., Subongkot, S. (2017). A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Medical Oncology*, 34, 1–10.
 92. Küper, M., Kaschani, P., Thürling, M., Stefanescu, M. R., Burciu, R. G., Göricke, S., Maderwald, S., Ladd, M. E., Hautzel, H., Timmann, D. (2016). Cerebellar

- fMRI Activation Increases with Increasing Working Memory Demands. *Cerebellum*, 15, 322–335.
93. Laird, A. R., McMillan, K. M., Lancaster, J. L., Kochunov, P., Turkeltaub, P. E., Pardo, J. V., Fox, P. T. (2005). A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the stroop task. *Human Brain Mapping*, 25, 6–21.
94. Lange, M., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., De Ruyter, M. B., Castel, H. (2019). Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*, 30, 1925–1940.
95. Lansbergen, M. M., Kenemans, J. L., Van Engeland, H. (2007). Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 21, 251–262.
96. Lau, C. H. Y., Wu, X., Chung, V. C. H., Liu, X., Hui, E. P., Cramer, H., Lauche, R., Wong, S. Y. S., Lau, A. Y. L., Sit, R. S. T., Ziea, E. T. C., Ng, B. F. L., Wu, J. C. Y. (2016). Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care: Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*, 95, 1–13.
97. Le, T. H., Pardo, J. V., Hu, X. (1998). 4 T- fMRI Study of Nonspatial Shifting of Selective Attention: Cerebellar and Parietal Contributions. *Journal of Neurophysiology*, 79, 1535–1548.
98. Leung, H.-C. (2000). An Event-related Functional MRI Study of the Stroop Color Word Interference Task. *Cerebral Cortex*, 10, 552–560.
99. Leung, Y. W., Brown, C., Cosio, A. P., Dobriyal, A., Malik, N., Pat, V., Irwin, M., Tomasini, P., Liu, G., Howell, D. (2016). Feasibility and Diagnostic Accuracy of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Item Banks for Routine Surveillance of Sleep and Fatigue Problems in Ambulatory Cancer Care. *Cancer*, 122, 2906–2917.
100. López Zunini, R. A., Scherling, C., Wallis, N., Collins, B., MacKenzie, J., Bielajew, C., Smith, A. M. (2013). Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: A prospective fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 7, 460–477.
101. Lundh Hagelin, C., Seiger, Å., Fürst, C. J. (2006). Quality of life in terminal care - with special reference to age, gender and marital status. *Supportive Care in Cancer*, 14, 320–328.

102. Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L. M., Zaharchuk, G., Zeineh, M., Goldstein-Piekarski, A. N., Ball, T. M., Liao, C., Wintermark, M. (2018). Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology*, 39, 1390–1399.
103. Lyman, G. H., Greenlee, H., Bohlke, K., Bao, T., DeMichele, A. M., Deng, G. E., Fouladbakhsh, J. M., Gil, B., Hershman, D. L., Mansfield, S., Mussallem, D. M., Mustian, K. M., Price, E., Raft, S., Cohen, L. (2018). Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 2647–2655.
104. MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 163–203.
105. McDonald, B. C., Conroy, S. K., Smith, D. J., West, J. D., Saykin, A. J. (2013). Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: A replication and extension study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, 117–125.
106. McDonald, B., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D., Saykin, A. J. (2012). Alterations in Brain Activation During Working Memory Processing Associated With Breast Cancer and Treatment: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2500–2508.
107. Mekarski, J. E., Cutmore, T. R. H., Suboski, W. (1996). Gender Differences During Processing of the Stroop Task. *Perceptual and Motor Skills*, 83, 563–568.
108. Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., Huber, S. L. (1999). The Rapid Assessment of Fatigue Severity in Cancer Patients. *Cancer*, 85, 1186–1196.
109. Menning, S., De Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Koppelmans, V., Kirschbaum, C., Boogerd, W., Reneman, L., Schagen, S. B. (2015). Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment - The role of fatigue. *NeuroImage: Clinical*, 7, 547–554.
110. Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., Cohen, N. J. (2002). Attentional control in the aging brain: Insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, 49, 277–296.

111. Müller, N., Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: Towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*, 12, 988–1000.
112. Mumford, J. A. (2012). A power calculation guide for fMRI studies. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 738–742.
113. Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., Mohr, D., Palesh, O. G., Peppone, L. J., Piper, B. F., Scarpato, J., Smith, T., Sprod, L. K., Miller, S. M. (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 3, 961-968.
114. Nitschke, K., Köstering, L., Finkel, L., Weiller, C., Kaller, C. P. (2017). A Meta-analysis on the neural basis of planning: Activation likelihood estimation of functional brain imaging results in the Tower of London task. *Human Brain Mapping*, 38, 396–413.
115. O’Higgins, C. M., Brady, B., O’Connor, B., Walsh, D., Reilly, R. B. (2018). The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Supportive Care in Cancer*, 26, 3353–3364.
116. Oneschuk, D., Hanson, J., Bruera, E. (2000). A survey of mouth pain and dryness in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 8, 372–376.
117. Page, B. R., Shaw, E. G., Lu, L., Bryant, D., Grisell, D., Lesser, G. J., Monitto, D. C., Naughton, M. J., Rapp, S. R., Savona, S. R., Shah, S., Case, D., Chan, M. D. (2015). Phase II double-blind placebo-controlled randomized study of armodafinil for brain radiation-induced fatigue. *Neuro-Oncology*, 17, 1393–1401.
118. Pan, Y. Q., Yang, K. H., Wang, Y. L., Zhang, L. P., Liang, H. Q. (2014). Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, 19, 829–841.
119. Paulsen, Ø., Klepstad, P., Rosland, J. H., Aass, N., Albert, E., Fayers, P., Kaasa, S. (2014). Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 3221–3228.

120. Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., Lindeløv, J., K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*, 51, 195-203.
121. Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., McCarthy Lepore, J., Friedlander-Klar, H., Coyle, N., Smart-Curley, T., Kemeny, N., Norton, L., Hoskins, W., Scher, H. (1994). Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Quality of Life Research*, 3, 183–189.
122. Prinsen, H., Bleijenberg, G., Heijmen, L., Zwarts, M. J., Leer, J. W. H., Heerschap, A., Hopman, M. T. E., Van Laarhoven, H. W. M. (2013). The role of physical activity and physical fitness in postcancer fatigue: A randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 21, 2279–2288.
123. Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer*, 42, 846–863.
124. Qu, D., Zhang, Z., Yu, X., Zhao, J., Qiu, F., Huang, J. (2015). Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*, 25, 970–979.
125. Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 433-447.
126. Rey-Mermet, A., Meier, B. (2017). How long-lasting is the post-conflict slowing after incongruent trials? Evidence from the Stroop, Simon, and flanker tasks. *Attention, Perception, and Psychophysics*, 79, 1945–1967.
127. Roggen, M. Untersuchung von prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von Fatigue nach Chemotherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom und Erfassung der Aktivität mit dem metabolischen Aktivitäts- und Lebensstilmonitor SenseWear®. Med. Diss. Berlin, 2017.
128. Ruffer, J. U., Flechtner, H., Tralls, P., Josting, A., Sieber, M., Lathan, B., Diehl, V. (2003). Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *European Journal of Cancer*, 39, 2179–2186.
129. Rushworth, M. F. S., Hadland, K. A., Paus, T., Sipila, P. K. (2002). Role of the human medial frontal cortex in task switching: A combined fMRI and TMS study. *Journal of Neurophysiology*, 87, 2577–2592.

130. Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K., Morrow, G. R. (2007). Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*, 12, 22–34.
131. Sarhill, N., Walsh, D., Nelson, K. A., Homsy, J., Legrand, S., Davis, M. P. (2001). Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: A prospective open-label pilot study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 18, 187–192.
132. Schmitz, K. H., Speck, R. M., Rye, S. A., DiSipio, T., Hayes, S. C. (2012). Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: The pulling through study. *Cancer*, 118, 2217–2225.
133. Schünke, M., Schulte, E. Schumacher, U. Voll, M., Wesker, K. (2009): Neuroanatomie. In: Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (Hrsg.): Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Aufl., 244-455, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
134. Seiferth, N. Y., Thienel, R. (2013): Exekutive Funktionen. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Aufl., 359-374, Springer-Verlag, Berlin
135. Servaes, P., Verhagen, C., Bleijenberg, G. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions. *European Journal of Cancer*, 38, 27–43.
136. Shanks, N., Harbuz, M. S., Jessop, D. S., Perks, P., Moore, P. M., Lightman, S. L. (1998). Inflammatory Disease as Chronic Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 599-607.
137. Shum, A. M. Y., Mahendradatta, T., Taylor, R. J., Painter, A. B., Moore, M. M., Tsoli, M., Tan, T. C., Clarke, S. J., Robertson, G. R., Polly, P. (2012). Disruption of MEF2C signaling and loss of sarcomeric and mitochondrial integrity in cancer-induced skeletal muscle wasting. *Aging*, 4, 133–143.
138. Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., De Haes, J. C. J. M. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Psychometric Qualities of an Instrument to Assess Fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 315-325.
139. Song, Y., Hakoda, Y. (2015). An fMRI study of the functional mechanisms of Stroop/reverse-Stroop effects. *Behavioural Brain Research*, 290, 187–196.

140. Sousa, H., Almeida, S., Bessa, J., Graca Pereira, M. (2020). The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies. *Neuropsychology Review*, 30, 287-309.
141. Spelten, E. R., Verbeek, J. H. A. M., Uitterhoeve, A. L. J., Ansink, A. C., Van Der Lelie, J., De Reijke, T. M., de Reijke, T. M., Kammeijer, M., Sprangers, M. A. G. (2003). Cancer, fatigue and the return of patients to work - A prospective cohort study. *European Journal of Cancer*, 39, 1562–1567.
142. Stasi, R., Abriani, L., Beccaglia, P., Terzoli, E., Amadori, S. (2003). Cancer-Related Fatigue: Evolving Concepts in Evaluation and Treatment. *Cancer*, 98, 1786–1801.
143. Stöcker, T., Shah, N. J. (2013): Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider, F., Fink, G. R. (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Aufl., 61-78, Springer-Verlag, Berlin
144. Thom, J., Kuhnert, R., Born, S. (2017). 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2, 72-80.
145. Tie, Y., Suarez, R. O., Whalen, S., Radmanesh, A., Norton, I. H., Golby, A. J. (2011). Surgical Language Mapping. *English*, 47, 1–18.
146. Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84, 167–176.
147. Van Der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G. J. P., Jolles, J. (2006). The stroop color-word test: Influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13, 62–79.
148. Vardy, J. L., Stouten-Kemperman, M. M., Pond, G., Booth, C. M., Rourke, S. B., Dhillon, H. M., Dodd, A., Crawley, A., Tannock, I. F. (2019). A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging and Behavior*, 13, 15–26.
149. Verguts, T., Notebaert, W., Kunde, W., Wühr, P. (2011). Post-conflict slowing: Cognitive adaptation after conflict processing. *Psychonomic Bulletin and Review*, 18, 76–82.

150. Walsh, D., Donnelly, S., Rybicki, L. (2000). The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Supportive Care in Cancer*, 8, 175-179.
151. Walsh, D., Rybicki, L. (2006). Symptom clustering in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14, 831-836.
152. Wang, L., Apple, A. C., Schroeder, M. S., Ryals, A. J., Voss, J. L., Gitelman, D., Sweet, J. J., Butt, Z., Cella, D., Wagner, L. I. (2016). Reduced prefrontal activation during working and long-term memory tasks and impaired patient-reported cognition among cancer survivors post-chemotherapy compared with healthy controls. *Cancer*, 122, 258-268.
153. Whitehead, L. (2009). The Measurement of Fatigue in Chronic Illness: A Systematic Review of Unidimensional and Multidimensional Fatigue Measures. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37, 107–128.
154. Wolfe J., Grier H. E., Klar N., Levin S. B., Ellenbogen J. M., Salem-Schatz S., Emanuel E. J., Weeks, J. C. (2000). Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *The New England Journal of Medicine*, 342, 326–333.
155. Wouters, H., Baars, J. W., Schagen, S. B. (2016). Neurocognitive function of lymphoma patients after treatment with chemotherapy. *Acta Oncologica*, 55, 1121–1125.
156. Wright, B. C. (2017). What Stroop tasks can tell us about selective attention from childhood to adulthood. *British Journal of Psychology*, 108, 583–607.
157. Yapple, Z. A., Stevens, W. D., Arsalidou, M. (2019). NeuroImage Meta-analyses of the n-back working memory task : fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. *NeuroImage*, 196, 16–31.
158. Ye, Z. J., Zhang, Z., Liang, M. Z., Liu, X. X., Sun, Z., Zhao, J. J., Hu, G. Y., Yu, Y. L. (2019). Symptoms and management of children with incurable cancer in mainland China. *European Journal of Oncology Nursing*, 38, 42–49.
159. Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., Blendowski, C., Kaplan, E. (1997). Measuring Fatigue and Other Anemia-Related Symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System. *Journal of Pain and Symptom Management*, 13, 63–74.

160. Yennurajalingam, S., Frisbee-Hume, S., Palmer, J. L., Delgado-Guay, M. O., Bull, J., Phan, A. T., Tannir, N. M., Keating Litton, J., Reddy, A., Hui, D., Dalal, S., Massie, L., Reddy, S. K., Bruera, E. (2013). Reduction of Cancer-Related Fatigue With Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 3076–3082.
161. Zachariae, R., Paulsen, K., Mehlsen, M., Jensen, A. B., Johansson, A., Von Der Maase, H. (2007). Chemotherapy-Induced Nausea, Vomiting, and Fatigue - the Role of Individual Differences Related to Sensory Perception and Autonomic Reactivity. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76, 376–384.
162. Zilles, K. (2018). Brodmann: A pioneer of human brain mapping-His impact on concepts of cortical organization. *Brain*, 141, 3262–3278.
163. Zopf, Y., Herrmann, H. J. (2016). Grundlagen der Kachexie bei Tumorpatienten. *Der Onkologe*, 22, 233-240.

9 Anhang

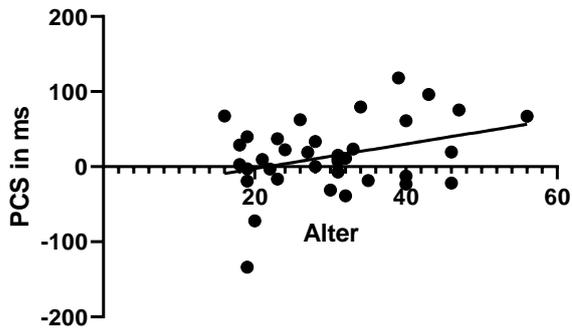


Abb. 5: Korrelation von Alter in Jahren und PCS in ms. Mit zunehmendem Alter zeigen die Probanden eine signifikante Zunahme des PCS ($p = 0,0412$, $R^2 = 0,1169$).

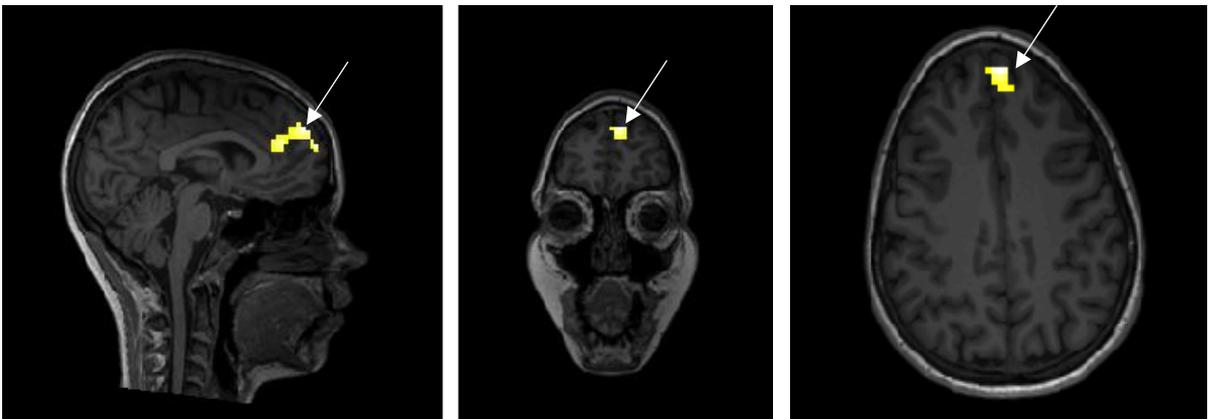


Abb. 6: Montage des Kontrasts Fatigue > Nicht-Fatigue von Inkorrekt > Korrekt auf das T1-gewichtete Template von „S10087“. Statistische Schwelle: $T = 3,36$ (p uncorrected < 0,001), Voxelschwelle = 80 Voxel. Mit Pfeil markiert: Gyrus frontalis superior, medialer Anteil

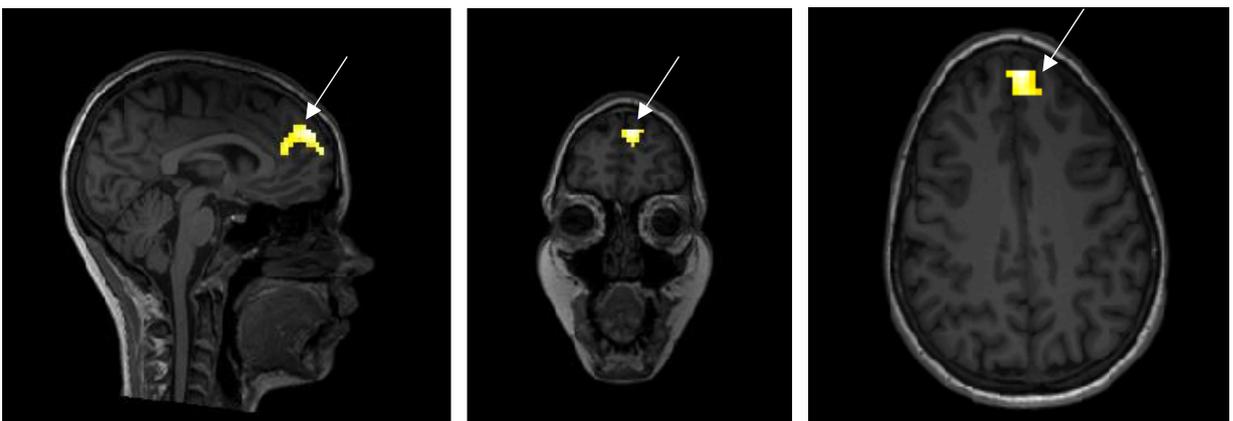


Abb. 7: Montage der Korrelationsanalyse von Inkorrekt > Korrekt mit dem MFI-Score nach Korrektur um den Effekt des Alters auf das T1-gewichtete Template von „S10087“. Statistische Schwelle: $T = 3,36$ (p uncorrected < 0,001), Voxelschwelle = 91 Voxel (p FWE = 0,056)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Langner
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Herling, Direktor der Kinder- und Jugendmedizin

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-243

Datum: 16. September 2015

Sitzung der Ethik-Kommission am 10. September 2015

Antragsteller: Herr Dr. Langner

Titel: Chronische Tumor-assoziierte Fatigue und funktionelles MRT nach Tumorerkrankung in der Kindheit

Sehr geehrter Herr Prof. Langner,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Bei der Einwilligungserklärung zur Studie ist auf der 2. Seite der gesamte Passus „Ablehnung der Teilnahme“ zu streichen, da eine Ablehnung uninformatiert möglich sein muss, dazu sind keine Angabe von Personendaten und Unterschriften nötig. Für eine Nonresponder-Analyse kann darum gebeten werden, bei Nichtteilnahme den Fragebogen unausgefüllt zurückzuschicken und ggf. nur die Fragen zu den Gründen zu beantworten.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Prof. Dr. Katalinic
(Soz.med./Epidemiologie, Vorsitzender)
 Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Herr Dr. Bausch
(Chirurgie)
Herr Prof. Dr. Borck
(Med. u. Wiss.geschichte)
 Frau A. Farries
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)
Frau B. Jacobs
(Pflege, PIZ)

Frau PD Dr. Jauch-Chara
(Psychiatrie)
 Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
 Herr Prof. Moser
(Neurologie)
 Herr Prof. Rehmman-Sutter
(Med. u. Wiss.geschichte)
 Herr H. Schneider
(Vizepräsident am Landgericht Lübeck)

Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
 Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
 Herr Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klinische Studien)
Frau Prof. Zühlke
(Humangenetik)

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Direktor des Instituts für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. Peter Schramm für die abschließende Betreuung der Arbeit und die Ermöglichung der MRT-Messungen durch das Institut für Neuroradiologie.

Mein Dank gilt Frau Dr. Martina Wengenroth, Herrn Prof. Thorsten Langer und Frau Dr. Anne-Marie Till für eure tatkräftige Unterstützung während der Planungs-, Auswerte- und Schreibphase der Dissertation.

Mein Dank gilt meinen Kommilitonen Philipp Jensch, Florian Sax, Dominic Weisser, Niclas Hinselmann und Ramin Chafii-Badavi, die mir während des Studiums und darüber hinaus tatkräftig zur Seite standen und stehen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, Birgit und Anton Lintner, und meiner Ehefrau Sinje Lintner, dass sie mir in der Schaffensphase und allen anderen Lebenslagen stets beistehen.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Johannes Tilman Lintner

Geburtsdatum: 06.08.1991



Hochschulstudium

2011 – 2018	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
09/2013	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2017	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06/2018	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2018	Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

09/2018 – 12/2019	Assistenzarzt an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie am Helios Klinikum in Siegburg
seit 06/2020	Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Zeitraum der Dissertation

06/2015 – 08/2016	Planung des Versuchsaufbaus
09/2016 – 10/2017	Durchführung der Messungen
11/2017 – 02/2021	Auswertung der Daten und Anfertigung der Dissertation