

Phantom »Chemobrain«

Gedächtnislücken, mangelnde Konzentration oder Probleme beim Planen und Organisieren – viele Krebspatienten fürchten dauerhafte kognitive Einschränkungen nach einer Chemotherapie. Die Psychoonkologin **Kerstin Hermelink** und die Neuropsychologin **Karin Münzel** geben auf Basis neuester Studien jedoch Entwarnung: In den meisten Fällen schwächt eine Behandlung mit Zytostatika die geistigen Fähigkeiten allenfalls vorübergehend.

VON KERSTIN HERMELINK UND KARIN MÜNDEL

AUF EINEN BLICK

Zytostatika – besser als ihr Ruf?

1 Nach einer Chemotherapie klagen viele Krebspatienten über Beeinträchtigungen ihrer geistigen Fähigkeiten.

2 Neuropsychologische Tests wiesen bei einem Teil der Betroffenen tatsächlich kognitive Störungen nach. Sie treten oft schon vor der Behandlung auf – bleiben von den Patientinnen im Allgemeinen jedoch unbemerkt.

3 Mentale Einbußen hängen in den meisten Fällen nicht mit neuropsychologischen Veränderungen zusammen, sondern sind Begleiterscheinung von Ängsten oder Depressionen.

Diagnose: Krebs. Der Albtraum, der so beginnt, geht immer häufiger gut aus. Denn eine Reihe von Tumorerkrankungen können Mediziner heute früh erkennen und erfolgreich behandeln. So werden Karzinome in der Brust – die mit Abstand häufigsten bösartigen Gewebeeränderungen bei Frauen – in der Mehrzahl der Fälle dauerhaft zum Verschwinden gebracht. Auch die Genesungschancen bei einigen anderen Tumorarten steigen seit Jahren. Onkologen können daher immer mehr Patienten nach einer Zeit intensiver, meist belastender Therapien mit guter Prognose entlassen.

Die Betroffenen erwarten häufig, dass sie schnell in ihr gewohntes Leben zurückfinden und ihre Rollen in Familie und Beruf wieder voll ausfüllen können – genau so wie vor der Erkrankung. Vielen gelingt das aber nicht, selbst dann nicht, wenn ihre körperliche Leistungsfähigkeit längst wiederhergestellt ist. Diese Patienten berichten, dass sie sich schlechter konzentrieren und sich weniger merken können als früher. Oft brauchen sie auch länger, um ein Problem zu erfassen, oder ihnen unterlaufen Fehler, die einst undenkbar gewesen wären. Manche berichten zudem über besondere Mühe beim Planen und Organisieren alltäglicher Aufgaben. Wie kommt es zu solchen Beeinträchtigungen nach einer Krebserkrankung?

Ganz oben auf der Liste möglicher Ursachen steht aus Sicht der Betroffenen die Chemotherapie, die Behandlung mit Zytostatika. Diese

Medikamente greifen Zellen an, die gerade dabei sind, sich zu teilen. Da sich die meisten Krebszellen ständig im Prozess der Teilung befinden, sind Zytostatika ein wirksames Gegenmittel. Sie schädigen aber auch gesundes Körpergewebe, sofern es aus besonders teilungsfreudigen Zellen besteht. Dazu gehören vor allem Knochenmark und Schleimhäute, beispielsweise im Verdauungstrakt. Dabei entstehen belastende und manchmal gefährliche Nebenwirkungen.

Erforschung eines Schreckgespenstes

Eine medizinisch harmlose, aber deutlich sichtbare Schädigung erleben vor allem Frauen häufig als stigmatisierend: den vollständigen Verlust des Kopfhaaars. Glücklicherweise ist diese Nebenwirkung reversibel. Dennoch schürt gerade sie Ängste, und das Bild der Chemotherapie in der Öffentlichkeit gleicht einem Schreckgespenst.

So bietet sich die Behandlung mit Zytostatika auch als Erklärung für Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten an. Betroffene haben diesem Phänomen einen Namen gegeben: »Chemobrain« (Chemogehirn) oder »Chemo-Fog« (Chemonebel).

Die Forschung zu den Folgen einer Chemotherapie für die geistigen Fähigkeiten erlebte einen Boom, seit 1995 eine Studie über kognitive Störungen bei drei Viertel der 28 untersuchten Brustkrebspatientinnen berichtete, die Monate

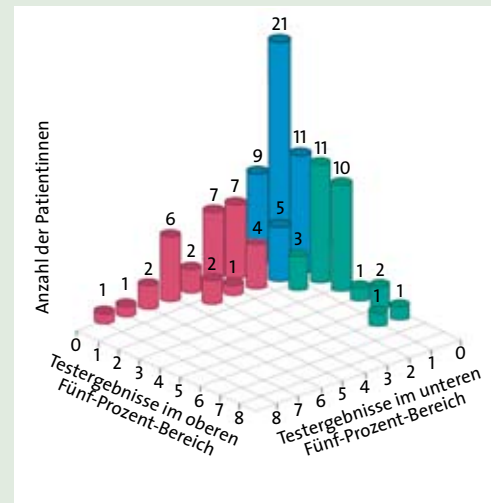


AUSGELIEFERT?

Die Behandlung mit Zytostatika belastet vielfach auch die Psyche. Vor allem die Ungewissheit, ob die Zellgifte anschlagen und welche Nebenwirkungen sie entfalten, macht Patienten zu schaffen.

Kognitive Leistungen vor Beginn der Chemotherapie

Die Grafik zeigt die Verteilung besonders guter (grün), unauffälliger (blau) und schlechter (rot) Testleistungen von 108 Brustkrebspatientinnen vor Beginn ihrer Chemotherapie. Die Säulen repräsentieren jeweils die Zahl der Teilnehmerinnen, die eine bestimmte Summe von Ergebnissen im oberen beziehungsweise unteren Fünf-Prozent-Bereich der Testnormen erreichte. So bedeutet die kleine rote Säule ganz links beispielsweise, dass eine Patientin acht Testergebnisse im unteren Fünf-Prozent-Bereich und keines im oberen Fünf-Prozent-Bereich erzielte. Obwohl die Patientinnen mit einem mittleren IQ von 107,7 überdurchschnittlich intelligent waren, lag ein Großteil der Testleistungen bereits zu diesem Zeitpunkt im unterdurchschnittlichen Bereich.



bis wenige Jahre zuvor eine Chemotherapie durchgemacht hatten. Weitere Arbeiten kamen zwar zu weniger dramatischen Ergebnissen, stellten aber übereinstimmend fest, dass ein Teil der Patientinnen – je nach Studie zwischen 16 und 50 Prozent – nach einer Chemotherapie auffällig schlechte kognitive Leistungen zeigte.

Im Jahr 2006 sichteten die britische Psychologin Val Shilling von der University of Sussex und ihre Kolleginnen die vorliegenden Untersuchungen. Die Forscherinnen wiesen nach, dass

den Studien sehr unterschiedliche Maßstäbe für die Diagnose »kognitive Störung« zu Grunde lagen. Daher waren die jeweiligen Ergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Je nach angelegtem Maßstab schwankte der Anteil von Patientinnen mit geistigen Beeinträchtigungen sogar zwischen 12 und 69 Prozent!

Die Ergebnisse taugten also nicht dazu, pauschale Aussagen über das »Chemobrain« abzuleiten. Allerdings schienen durch Chemotherapie bedingte kognitive Störungen unter Ärzten damals nahezu unumstritten, wie die Forscherinnen in derselben Veröffentlichung schrieben: »Tatsächlich ist das Phänomen mittlerweile allgemein anerkannt.«

Das änderte sich, als erstmals Untersuchungen mit einer wesentlich besseren Methodik erschienen. Diese Längsschnittstudien erfassen die kognitiven Fähigkeiten von Patientinnen im Gegensatz zu den älteren Arbeiten nicht nur zu einem einzigen Zeitpunkt während oder nach der Chemotherapie, sondern ermittelten sie regelmäßig im Verlauf der gesamten Behandlung und darüber hinaus. Die Ergebnisse stellten die Idee eines »Chemobrains« grundlegend in Frage. Denn schon vor Beginn der Therapie fanden sich häufig kognitive Beeinträchtigungen in ähnlicher Größenordnung wie nach einer Behandlung mit Zytostatika!

An der Ludwig-Maximilians-Universität München untersuchten wir von 2003 bis 2005 im Rahmen der Längsschnittstudie COGITO (Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer) über 100 Brustkrebspatientinnen aus vier bayrischen Frauenkliniken und einer hämatologischen Praxis. Schon vor Therapiebeginn schnitt etwa ein Drittel der Teilnehmerin-

Verschiedene Arten von Chemotherapie

Die meisten Krebspatienten erhalten ihre Chemotherapie heute mittels Infusion. So erreichen die Zytostatika auch winzige Tumoren oder im Körper verstreute Krebszellen, die weder in Röntgenaufnahmen sichtbar sind noch bei einer Operation entdeckt werden können. Da sich dieser Ansatz nicht auf die lokale Behandlung eines Tumors beschränkt, bezeichnen ihn Mediziner als »systemisch«.

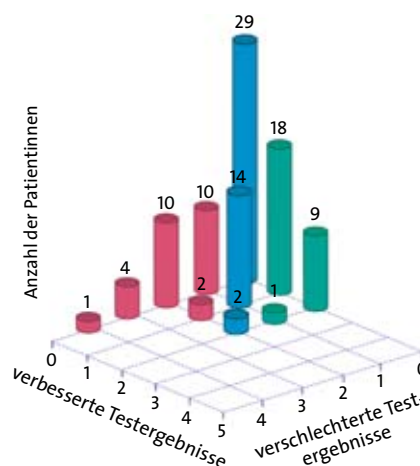
Eine lokale Chemotherapie wird wesentlich seltener empfohlen. Bei dieser Methode werden die Medikamente nur in eine bestimmte Körperregion geleitet und hier besonders hoch dosiert. Vereinfacht dargestellt läuft das Verfahren so ab: Die Blutgefäße werden kurzfristig abgeklemmt, um die Verteilung der Zellgifte im gesamten Körper zu hemmen und Nebenwirkungen an anderen Geweben zu minimieren. Die Zytostatika können dann, je nach Situation, auch in die Arterien injiziert werden statt wie üblich in die Venen.

Zur Einnahme in Tablettenform sind nur die wenigsten Zytostatika geeignet. Die Mehrzahl der Substanzen kann Tumorzellen lediglich dann erreichen, wenn sie direkt mit dem Blutstrom ins Gewebe gelangen. Die oral verabreichten Zellgifte bestehen daher meist aus einer chemischen Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffs, der erst im Rahmen der Verstoffwechslung in der Leber freigesetzt wird und von dort ins Blut übertritt. Auch diese Zytostatika wirken dann systemisch, also im ganzen Körper.

Kognitive Leistungen gegen Ende der Chemotherapie

Hier dargestellt sind Veränderungen der kognitiven Leistungen kurz vor Abschluss der Zytostatikabehandlung verglichen mit den Testergebnissen vor Therapiebeginn. Die Säulen geben die jeweilige Zahl der insgesamt 100 in der COGITO-Studie verbliebenen Patientinnen wieder, die eine bestimmte Summe verbesserter oder verschlechterter Testergebnisse aufwiesen. Die grüne Säule ganz rechts bedeutet etwa, dass neun Patientinnen in zwei Tests Verbesserungen und gleichzeitig in keinem Test eine Verschlechterung zeigten. Bei der Auswertung wurden Übungseffekte berücksichtigt und statistisch herausgerechnet. Das Ergebnis: 45 Patientinnen schnitten ähnlich ab wie vor Beginn der Chemotherapie (blau), bei 28 dominierten Verbesserungen (grün) und bei 27 Verschlechterungen.

(Hermelink, K. et al.: *Cognitive Function During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Results of a Prospective, Multicenter, Longitudinal Study.* In: *Cancer* 109(9), S. 1905–1913, 2007)



BEIDE DIAGRAMME: KERSTIN HERMELINK, AUS: WILEY-INTERSCIENCE "CANCER", VOL. 109, ISSUE 9, PP. 1905–1913, MIT GEN. VON JOHN WILEY AND SONS, JWI, 2010

nen auffällig schlecht in neuropsychologischen Tests ab (siehe Grafik oben links). Während der Chemotherapie hielten sich Verschlechterungen und Verbesserungen der geistigen Fähigkeiten dann die Waage: Zwar fanden wir bei 27 Prozent der Patientinnen wachsende Defizite – sie vergaßen Dinge schneller oder konzentrierten sich schlechter. Gleichzeitig aber steigerten ebenso viele Teilnehmerinnen (28 Prozent) ihre Testleistungen; bei den meisten (45 Prozent) zeigten sich keine Veränderungen (siehe Grafik oben rechts).

Widersprüchliche Befunde

Zwei Längsschnittstudien hingegen schienen eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Chemotherapie nachzuweisen. Jeffrey Wefel und seine Kollegen vom M.D. Anderson Cancer Center in Texas (USA) hatten in ihrer 2004 veröffentlichten Studie aber nur 18 Frauen mit Mammakarzinom untersucht. An einer 2006 veröffentlichten, von Catherine Bender geleiteten Untersuchung der University of Pittsburgh (US-Bundesstaat Pennsylvania) waren immerhin 36 Frauen beteiligt. Bei so kleinen Patientengruppen ist es leicht möglich, dass die Ergebnisse rein zufällig zu Stande gekommen sind.

Mehrere große und einige kleinere Längsschnittstudien der letzten drei Jahre zeichnen jedoch ebenso wie unsere eigene Studie ein anderes Bild: Entweder fanden sich direkt nach der Chemotherapie nur geringfügige Verschlechterungen der kognitiven Fähigkeiten, die ein Jahr nach Abschluss der Behandlung gar nicht mehr nachzuweisen waren. Oder kognitive Beeinträchtigungen wurden nur nach einer Hoch-

dosis-, nicht aber nach einer Standardchemotherapie beobachtet. Oftmals zeigten sich überhaupt keine Auswirkungen, weder zum Guten noch zum Schlechten.

Zytostatika können eine, aber sicher nicht die einzige Ursache für kognitive Störungen im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung sein. Der Begriff »Chemobrain« ist daher irreführend, und mehrere Experten haben vorgeschlagen, ihn nicht mehr zu verwenden. So etwa die Psychologin Sanne Schagen vom Netherlands Cancer Institute in Amsterdam, ihr Kollege Tim Ahles vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York sowie die Onkologen Arti Hurria und George Slomo vom Krebsforschungszentrum City of Hope in Kalifornien, von denen einige der wichtigsten Studien auf diesem Gebiet stammen.

Die genannten Forscher suchten nach einer anderen Erklärung für die mentalen Einbußen und nahmen insbesondere die bei Mammakarzinomen eingesetzten endokrinen Therapien ins Visier. Brustkrebszellen stammen von gesunden Zellen der Brust ab und haben meistens ebenso wie diese die Eigenschaft, unter Östrogeneinfluss zu wachsen. Endokrine Therapien schneiden die Zufuhr dieses Hormons ab und hemmen so das Tumorwachstum. Sie verhindern dabei zugleich die Östrogenwirkung im gesamten Organismus – also auch im Gehirn. Bisher gibt es allerdings keine eindeutigen Belege dafür, dass solche Antihormontherapien kognitive Funktionen beeinträchtigen.

In unserer COGITO-Studie hatten sie keinen negativen Einfluss, was sich mit dem Ergebnis einer Untersuchung der Psychologinnen um Valerie Jenkins von der University of Sussex von

Neue Wirkstoffe: wonach geforscht wird

Derzeit entwickeln Pharmakologen aus bereits bekannten Zytostatika viele neue Zellgifte. Chemische Verbindungen werden zunächst gezielt am Computer entworfen, bevor man versucht, sie im Labor herzustellen. Dabei setzen Pharmaunternehmen immer häufiger auf Naturstoffe: Pflanzliche oder tierische Gifte haben in reiner Form oft Eigenschaften, die sie für die Krebsbehandlung interessant machen. Lässt sich aus einer Pflanze tatsächlich ein Zytostatikum isolieren, hat dies mit »natürlicher« oder »sanfter« Medizin allerdings nicht viel zu tun. Beispiele sind etwa die Taxane – Zellgifte, die aus der Rinde der Pazifischen Eibe synthetisiert werden – oder das Vincristin aus dem Immergrün.

(Deutsches Krebsforschungszentrum; siehe: www.krebsinformationsdienst.de)



BELASTETER ALLTAG

Auch nach erfolgreicher Chemotherapie plagen ehemals an Krebs erkrankte Menschen noch Ängste. Die Folge: Psychisch leiden sie weiterhin unter der physisch bereits überstandenen Krankheit.

2008 deckt: Gesunde Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko hatten nach dem Zufallsprinzip entweder vorbeugend ein Antiöstrogen (den Aromatasehemmer Anastrozol) oder ein Placebo bekommen. Dabei wussten weder die Ärzte noch die Patientinnen, wem welches Präparat verabreicht wurde (siehe Glossar S. 33 unten). Auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatten beide »Behandlungen« keinen Effekt, weder zu Beginn der Medikation noch zwei Jahre später.

Andere Wissenschaftler suchten nach Belegen für toxische Wirkungen von Zytostatika im Gehirn. 2006 waren sie erstmals fündig geworden. In Laborexperimenten einer Forschergruppe um den Biologen Mark Noble von der University of Rochester (US-Bundesstaat New York) schädigten Chemomedikamente bestimmte Zelltypen des Gehirns. Die Nervenzellen selbst blieben aber unbehelligt. Zwei Jahre später stellten dieselben Wissenschaftler in Versuchen an Mäusen, die Zytostatika erhalten hatten, beachtliche Defekte fest. Sie beobachteten bei den Tieren eine Verminderung der Neurogenese. Allerdings entsprachen die Versuchstiere vom Alter her Kindern und Jugendlichen. Im erwachsenen Gehirn findet Neurogenese nur noch in viel geringerem Umfang statt als im jugendlichen Gehirn.

Zu diesen Befunden passt die Beobachtung, dass mit Zytostatika behandelte Mäuse meist größere Schwierigkeiten bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben haben als ihre Artgenossen. Es gibt freilich Ausnahmen: Die Versuchstiere einer Studie von 2006 tanzten aus der Reihe und zeigten sich sogar kognitiv besonders fit. Die Nager, die zuvor Zytostatika erhalten hatten, lernten deutlich schneller als unbehandelte Tiere, sich in Labyrinthen zurechtzufinden.

Auch bei Menschen wurden nach einer Chemotherapie verschiedene, aber weit weniger dramatische Auffälligkeiten des Gehirns beobachtet. 2007 vermaßen japanische Forscher von der Hiroshima University die Gehirne von Brustkrebspatientinnen. Nach Behandlung mit Zytostatika waren einige Hirnregionen kleiner als bei Erkrankten, deren Mammakarzinome anders therapiert worden waren. Unterschiede zu entsprechenden Arealen Gesunder fanden die Forscher allerdings nicht.

Laut zwei amerikanischen Studien von 2007 und 2009 zeigten auch die Aktivierungsmuster der Gehirne von Patienten nach einer Chemotherapie Abweichungen, die jedoch nicht eindeutig zu interpretieren waren. Bei allen diesen Studien mittels bildgebender Verfahren wur-

den sehr viele Daten auf Unterschiede hin getestet, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, rein zufälligen Diskrepanzen fälschlich Bedeutung beizumessen (siehe G&G 1-2/2010, S. 71). Zudem könnten Unterschiede bereits vor der Chemotherapie bestanden haben – Querschnittstudien wie diese sind zum Nachweis von Ursachen prinzipiell nicht geeignet.

Auch wenn die Aussagekraft vieler Studien beschränkt ist – spricht die Fülle der Befunde nicht doch für eine Schädigung des Gehirns durch Zytostatika? Nicht unbedingt. Nahezu alle Beobachtungen lassen sich auch anders erklären – etwa als Folge von Stress. Denn der hinterlässt nachweislich Spuren im Gehirn – bringt etwa Hirnareale zum Schrumpfen, vermindert die Neurogenese und die kognitive Leistungsfähigkeit (siehe G&G 1-2/2010, S. 24). Krebspatienten stehen unter einem enormen Druck, der auch nach dem Schock der Diagnose in vielen Fällen nicht nachlässt, sondern gerade bei Chemotherapie über längere Zeit anhält.

Überraschende Resultate

Was immer die genauen Ursachen sind – dass kognitive Störungen im Zusammenhang mit Krebserkrankungen auftreten, ist unstrittig. Solche Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses sowie der Fähigkeit, zu planen und Probleme zu lösen, treten allerdings nur bei relativ wenigen Krebspatienten auf und fallen eher gering aus. Die entscheidende Frage lautet: Welche Rolle spielen die Beeinträchtigungen für Betroffene? Vieles spricht für eine überraschende Antwort: keine! Sie werden meistens nicht einmal bemerkt.

Wie kann das sein, wo doch zahlreiche Chemopatientinnen über Leistungseinbußen klagen? Offenbar sind individuelle Beschwerden und nachweisbare Störungen zwei verschiedene Paar Schuhe. Patienten, die sich mental beeinträchtigt fühlen, haben mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auffällig schlechte Testergebnisse wie andere Patienten, die nicht von kognitiven Problemen berichten.

Zu diesem Ergebnis kommen viele Untersuchungen, wie eine Übersichtsstudie von niederländischen Psychologen der Universität Tillburg 2009 gezeigt hat. Allerdings schenken Mediziner der Diskrepanz bislang kaum Beachtung. Im Gegenteil: Sie wurde eher »wegekürzt«. Die Verfahren seien nicht genau und nicht alltagsnah genug, um die Probleme der Patienten zu erfassen. Gegen dieses Argument spricht jedoch, dass mittels der Tests tatsächlich kognitive Stö-

rungen gefunden wurden – nur eben nicht unbedingt bei den Patienten, die solche Beeinträchtigungen selbst wahrgenommen hatten. Zudem tritt diese Diskrepanz regelmäßig auf – unabhängig davon, welche neuropsychologischen Testverfahren Forscher verwenden.

In einer Studie von 2010 untersuchten wir, ob sich subjektive Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit während und nach einer Chemotherapie in neuropsychologischen Testergebnissen widerspiegeln – auch wir fanden keinerlei Zusammenhang. Von den Patientinnen selbst wahrgenommene Einbußen der geistigen Fähigkeiten gingen stattdessen mit erhöhter Depressivität einher, wie bereits in vielen früheren Untersuchungen. Darüber hinaus ergab unsere Studie, dass subjektive Beeinträchtigungen vermehrt bei Erkrankten auftreten, die generell zu negativen Gefühlen wie Scham- und Schuldgefühlen, Ärger und Feindseligkeit neigen. Patientinnen, die eine sehr intensive Chemotherapie erhielten, berichteten ebenfalls von mehr kognitiven Defiziten. Auf die Resultate neuropsychologischer Tests hatte die Intensivierung der Therapie dagegen keinen Einfluss.

Wir vermuten daher, dass Krebspatienten, die zu negativen Gefühlen neigen, ihre mentalen Leistungen eher pessimistisch einschätzen und alltägliche Probleme eher für eine Folge der Chemotherapie halten – besonders wenn diese sehr belastend war.

Obwohl den Beschwerden der Patienten über mentale Probleme in den meisten Fällen keine nachweisbaren kognitiven Schädigungen zu Grunde liegen, sollten sie dennoch ernst genommen werden. Selbstverständlich können Betroffene, die über Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen klagen, im Einzelfall auch objektiv kognitiv beeinträchtigt sein. Mit größerer Wahrscheinlichkeit allerdings haben diese Probleme mit Depressivität und Pessimismus zu tun. In jedem Fall aber sind sie für ohnehin stark beanspruchte Überlebende einer Krebserkrankung eine zusätzliche Belastung. Die Betroffenen sollten dabei unterstützt werden, dieses Hindernis beiseitezuräumen – damit sie ihren Weg fortsetzen können in ein Leben, in dem die Erkrankung nur noch möglichst wenig Raum einnimmt. ~

Kerstin Hermelink ist Psychoonkologin an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Karin Münzel bekleidet den Lehrstuhl für Neuropsychologie der LMU.

WEBLINK

www.dkfz.de

Forschungsportal des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg

QUELLEN

Collins, B. et al.: The Cognitive Effects of Adjuvant Chemotherapy in Early Stage Breast Cancer: a Prospective Study. In: *Psychooncology* 17, S. 122–130, 2008.

Hermelink, K. et al.: Two Different Sides of »Chemobrain«. Determinants and Non-Determinants of Self-Perceived Cognitive Dysfunction in a Prospective, Randomized, Multicenter Study. In: *Psycho-Oncology*, im Druck.

Hermelink, K. et al.: Cognitive Function During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results of a Prospective, Multicenter, Longitudinal Study. In: *Cancer* 109, S. 1905–1913, 2007.

Quesnel, C. et al.: Cognitive Impairments Associated with Breast Cancer Treatments: Results from a Longitudinal Study. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 116, S. 113–123, 2009.

Shilling, V. et al.: Self-Reported Cognitive Problems in Women Receiving Adjuvant Therapy for Breast Cancer. In: *European Journal of Oncology Nursing* 11, S. 6–15, 2007.

Shilling, V. et al.: The (Mis) Classification of Chemo-Fog – Methodological Inconsistencies in the Investigation of Cognitive Impairment After Chemotherapy. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 95, S. 125–129, 2006.