Retest-Reliabilität und lokalisationsabhängige Sensitivität neurocognitiver Testung bei erstdiagnostizierten Glioblastompatienten

Studienkürzel: NOA-19 (ReCog-GBM-L)

Hintergrund und Zielsetzung

Hirntumore führen in ca. 80 % der Fälle (Lehmann et al., 1978) zu Beeinträchtigungen der neurokognitiven Leistungsfähigkeit. Dennoch bleibt die Neurokognition im Vergleich zu beispielsweise motorischen oder sprachlichen Defiziten in der Neuroonkologie bis dato oft wenig beachtet. Neuere Daten zeigen, dass neurokognitive Defizite nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität für die Patient*innen bedeuten können (Heimans & Taphoorn, 2002; Giovagnoli et al., 2005), sondern auch einen unabhängigen Prädiktor für Gesamtüberleben und progressionsfreies Intervall darstellen könnten (Daniels et al., 2011; Johnson et al., 2012). Ersten Publikationen zufolge scheint ein neurokognitiver Abbau selbst dem bildgebenden Progress vorauszugehen (Meyers & Hess, 2003; Brown et al., 2006). Der Einfluss von Strahlentherapie auf die Neurokognition bleibt hierbei kontrovers diskutiert, scheint aber bei moderner Bestrahlungstechnik – beispielsweise im Vergleich zum Tumorstatus – eher nachrangig zu sein (Armstrong et al., 2000; Hahn et al., 2003; Torres et al., 2003; Brown et al., 2004; Taphoorn & Klein, 2004; Laack et al., 2005; Douw et al., 2009; Bodehnsohn et al., 2016). Der Einfluss von Chemotherapeutika und insbesondere Bevacizumab wird kontrovers diskutiert (Taphoorn & Klein, 2004; Correa, 2010; Wefel et al., 2011; Henriksson et al., 2011; Klein et al., 2012; Fathpour et al., 2014).

Zum Einfluss der Tumorresektion auf die Neurokognition wurden bisher Teilaspekte wie Temporallappen- (Noll et al., 2015) und Inselchirurgie (Wu et al., 2011) von klinischer Seite beleuchtet. Noll et al. (2015) zeigten bei einer gemischten Gliompopulation eine kurzfristige postoperative Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen nach Resektion von Temporallappen-Tumoren, insbesondere der dominanten Hemisphäre. Dabei wurde in Metaanalysen (De Wit Hamer et al., 2012) sowie retrospektiven Serien (Racine et al., 2015; Noll et al., 2015) ein signifikanter Einfluss der Wachoperation auf das neurokognitive Outcome gezeigt. Allgemein scheint sich die Resektion bei Masseneffekt eher günstiger auf neurokognitive Leistungen auszuwirken, während lokal-chirurgische Maßnahmen insbesondere in den zu neurokognitiven Leistungen korrespondierenden Arealen zu einer wenigstens kurzfristigen Verschlechterung führen können (McAleer & Brown, 2015). Insgesamt ist die Datenlage zum Einfluss der Gliomchirurgie auf die Neurokognition dünn, insbesondere fehlen größere prospektive Arbeiten.

Um die Einflussgrößen auf die Neurokognition und deren Stellenwert in der neuroonkologischen Entscheidungsfindung besser untersuchen zu können, sind größere – möglichst multizentrische – Studien mit einheitlichen und etablierten Untersuchungsblöcken gefordert. Hierfür gibt es bis dato kein konsensbildendes Protokoll, welches an einer ausreichenden Gruppe an Hirntumorpatient*innen evaluiert und auf Retest- und / oder

Interrater-Reliabilität geprüft worden wäre, insbesondere auch nicht für den deutschsprachigen Raum. Ebenso fehlen Studien zu lokalisationsspezifischen neurokognitiven Ausfallsmustern. Zur Auswirkung der Tumorresektion auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit, abhängig von der Tumorlokalisation bzw. Ausdehnung des Resektionsareals ist die Datenlage außerdem insgesamt dünn.

Neurokognitive Testergebnisse, basierend auf einer klinisch praktikablen, klar definierten und an einer größeren Kohorte von Hirntumorpatient*innen validierten Testbatterie, können nicht nur als Outcomeparameter in neuroonkologischen Studien im deutschsprachigen Raum, sondern auch für individuelle Therapieentscheidungen sinnvoll eingesetzt werden.

Ziele der Studie sind es daher,

1. **den Effekt der Tumorreduktion / operativen Tumorresektion auf die Neurokognition zu erfassen.**
   Diese Fragestellung dient als Grundlage für die Stichprobenumfangsplanung.
   Die neurokognitive Funktion wird kurz vor und wenige Tage (binnen 3-7 Tagen) nach der Operation (mikrochirurgische Resektion oder Biopsie) sowie mittelfristig (3 Monate) geprüft. Darüber hinaus erfolgen zusätzliche Testungen alle 3 Monate bis zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs (Datum des Tumorboard-Beschlusses). Für die Testung werden inhaltlich gleichwertige Parallelversionen herangezogen, deren Reihenfolge randomisiert ist. Die Veränderung der individuellen Testergebnisse wird in Prozenten erfasst. Um für kontaminierende Effekte (z.B. durch die operationsbedingte Narkose oder die psychische Belastungssituation im Kontext der Diagnosesicherung) zu kontrollieren, werden diese Ergebnisse mit einer geeigneten, nach den wesentlichen Einflussfaktoren gematchten Kontrollgruppe - bestehend aus im selben Zeitraum konsekutiv rekrutierten Patient*innen mit stereotaktischer Biopsie - verglichen (Methode: Propensity-score-matching; einbezogene Faktoren: Alter, Bildungsniveau, Geschlecht sowie tumorspezifische Einflussgrößen gemäß eigenen statistischen Ergebnissen). Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien wird hier eine Rekrutierung im Verhältnis von ca. 1:8 – 1:10 zugunsten der Kohorte mit operativer Tumorresektion erwartet.
   Als Hypothese wird angenommen, dass sich die Patient*innen mit operativer Tumorresektion im mittelfristigen Verlauf (3 Monate vs. präoperativ) zumindest bei größeren Tumorvolumina bzw. Perifokalödem mit Masseneffekt hinsichtlich der neurokognitiven Funktionen verbessern. Dagegen ist im kurzfristigen Verlauf (binnen 3-7 Tagen postoperativ versus präoperativ) zumindest bei Resektionen ohne intraoperatives Neuromonitoring (in Allgemeinnarkose) eine signifikant stärkere Verschlechterung in bestimmten neurokognitiven Domänen der Resektionsgruppe zu erwarten. Bei der Stichproben-Umfangsplanung wurde ein mittlerer Effekt *(Cohen's d = 0.5; empirisch)*, eine Power von 1-ß = 0,9 und ein Signifikanzniveau von $p<0.05$ (zweiseitig) bei ungleichem Stichprobenumfang (2:1-design) angenommen und der Welch-Test angewandt (Welch, Biometrika 1947).

Amendment: Da die Rekrutierung im Stereotaxiearm hinter den Erwartungen zurückbleibt, wurde ab April 2019 ein zusätzlicher Arm (M-Arm) eingeführt, der ausschließlich der Kontrolle nicht-resektions-assoziierter Operations- bzw. allgemeiner Effekte (z.B. psychologisch im Rahmen der Belastungssituation) geplant ist. In den M-Arm dürfen auch Stereotaxiepatient*innen eingeschlossen werden, welche mit multilokulären und/oder hemisphärenüberschreitenden Tumoren vorstellig werden. Patient*innen im M-Arm erhalten nur insgesamt zwei Testungen (d.i., präoperativ und einmal postoperativ). Ein Follow-up ist hier aufgrund der Annahme mangelnder Vergleichbarkeit der Patient*innen mit multilokulärem GBM mit der primären Studienpopulation nicht vorgesehen.

2. **die Einzeltests auf ihre lokalisationsspezifische Sensitivität zu prüfen**; die Ergebnisse können dazu dienen, für Folgestudien bzw. für die klinische Anwendung verkürzte, lokalisationsspezifische Testbatterien einzusetzen. Konkret erwarten wir die höchste Testsensitivität, d.h. signifikante Abweichungen im Vergleich zum bildungs- und altersabhängigen Normwert, für bestimmte Tests, je nach Tumorlokalisation (vgl. Tabelle). Überlappungen werden aufgrund von Perifokalödem und infiltrativem Tumorwachstum (u.a. bedingt durch Netzwerkeffekte) erwartet.

Tabelle 1: Übersicht über die anatomische Repräsentation der testspezifischen Einzelfunktionen nach Literatur.

Test	Frontal	Temp.	Parietal	Occip.	Insel	Ergänzung
Digit span			xxx			superior parietal
Digit symbol	x	x	x	x		Marklager
ROCF		x				
HVLMT-R	xx	x	x			präfrontal
Stroop	xx		x	x	x	prämotorisch
TMT	x		x	x		
JLOT	x	x	x	x	x	
9H-Peg	x			x		
COWAT	x	xx	x		x	
Bells Test-R			x	x		

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; HVLMT: Hopkins Verbal Learning Memory Test – Revised; TMT: Trail Making Test; JLOT: Judgement of Line Orientation Test; 9H-Peg: 9-Hole Pegboard Test; COWAT: Controlled Oral Word Assiciation Test

Zur Untersuchung der lokalisationsbezogenen Teststatistik wird das Verfahren der Läsions-Symptom-Kartierung (Bates et al., Nat Neurosci 2003) angewandt. Dabei werden für jeden Bilddatensatz Masken bzw. Interessionsregionen (binär) generiert, die folgende Bereiche abbilden: (1) präoperative Bildgebung: Kontrastmittelaufnehmendes Tumorareal (incl. Binnenbereich / Nekrosezone), FLAIR-Läsion und (2) postoperative Bildgebung: DWI-Läsion, Resektionshöhle. Die Ergebnisse der Teststatistik (1) bzw. die individuellen Veränderungen in der Teststatistik (2) werden dann auf die jeweiligen Voxel der Karte bezogen werden. Für

Gruppenanalysen werden die Bilddatensätze nach entsprechender Maskierung der Tumorläsion linear und non-linear auf ein Standardhirn (MNI) „projiziert“, um tumorbedingte Veränderungen der Anatomie soweit möglich zu minimieren. Die höchste Testsensitivität wird für Tumor- und Ödemareale erwartet, welche die entsprechenden in der Tabelle oben genannten Regionen einschließen.

3. **die Parallel-Test-Reliabilität der Einzeltests bei Gliompatient*innen zu bestätigen.** Diese wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Operation bzw. der stereotaktischen Biopsie evaluiert. Hierbei sollte möglichst zur selben Uhrzeit getestet werden (tageszeitabhängige Aufmerksamkeitseffekte), die Re-Testung erfolgt mittels standardisierter Paralleltests, um den Lerneffekt zu minimieren. Aus Praktikabilitätsgründen sollte die Testung postoperativ erfolgen, jedoch bei Resektionen frühestens am 3. postoperativen Tag, bei Biopsien frühestens am 2. postoperativen Tag, um den Einfluss unspezifischer postoperative Effekte auf die Neurokognition zu minimieren. Die Test-Paralleltest-Reliabilität wird für jeden Test der „Batterie“ separat sowie auch für den Gesamtscorewert berechnet und sollte eine hohe Reliabilität ergeben (Intraklassen-Korrelationskoeffizient ICC > 0,7; Shrout & Fleiss, 1979).

4. **die Veränderung der neurokognitiven Funktionen nach Radiochemotherapie zu erfassen.** Die intraindividuellen Veränderungen der neurokognitiven Leistungen (3 Monate postoperativ im Vergleich zum Messzeitpunkt vor Entlassung) werden für jeden Test in Prozenten erfasst. Bei verschiedenen angewandten Therapieschemata während des betreffenden Zeitraums wird bei ausreichend großen Gruppengrößen ein Gruppenvergleich durchgeführt, ansonsten eine Korrelationsanalyse (point biserial correlation).

5. **die Korrelation der neurokognitiven Veränderungen mit Lebensqualität und Depressivität sowie anderen relevanten Kofaktoren zu erfassen.** Für intervallskalierte Einflussgrößen wird eine Pearson-Korrelation berechnet: Tumorvolumen (T1-KM, FLAIR, T2), progressionsfreies Intervall (PFS in Wochen; Progressionszeitpunkt entspricht Zeitpunkt des Tumorboardbeschlusses), Überleben (OS in Wochen), Lebensqualität (SF-12), Depressivität (Bleck Depression Inventory; BDI), Alter (Jahre bei Einschluss), Allgemein-Zustand (Karnofsky), Bildungsniveau. Für kategoriale (binomiale) Variablen wird eine point biserial correlation berechnet: Geschlecht, Händigkeit (Hemisphärendominanz), Cortison, Epilepsie, Antikonvulsiva, Psychopharmaka, angewandte (peri-) operative Verfahren: Funktionsdiagnostik (z.B. fMRT), Wachoperation, Imaging (z.B. iMRT). Alle genannten Kofaktoren werden in mittels Fragebögen von den Studienärzt*innen abgefragt, welche im Testmaterial enthalten sind.

Patient*innen

Wir planen daher, basierend auf einer Stichprobenumfangsplanung, die prospektive Evaluierung der o.g. Testbatterie an insgesamt n=250 Patient*innen mit erstdiagnostizierten (nicht vorbehandelten), monolokulären primären Glioblastomen jeglicher supratentoriellen Lokalisation. Im Stereotaxiearm, gepoolt mit dem M-Arm, sollen n=64 Patient*innen rekrutiert werden (post-hoc power-analyse nach Abschluss der Rekrutierung von n=250 Patient*innen geplant; ggf. ist eine Reduzierung der Fallzahl von Stereotaxiepatient*innen vertretbar, falls eine Power von mindestens 1-ß = 0,8 gewährleistet ist). Die Power-Analyse ergab unter den o.g. Annahmen eine Power von 90 % bei einem Alpha-Fehler von 0.05 und mittlerer Effektstärke Cone's D von 0,5. Ein Cross-Over vom Stereotaxie- in den OP-Arm ist selbstverständlich möglich (siehe unten abgebildetes Diagramm).

Die Patient*innen sollen binnen 28 – 48 Monaten deutschlandweit rekrutiert werden. Aktuell sind folgende Zentren aktiv beteiligt: Köln (Studienkoordination), Würzburg, Heidelberg, Mainz, Dresden, Schwerin, Regensburg, Freiburg, Lübeck, Chemnitz, Münster, Deggendorf, Tübingen.

Die Patient*innenauswahl obliegt folgenden Kriterien:

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Patient*innen mit erstdiagnostiziertem bzw. nicht vorbehandelten Glioblastom supratentorieller Lokalisation, monolokulär lt. T1-KM-Bildgebung; Tumor auf eine Hemisphäre begrenzt
- Alter ab 18 Jahre
- Schriftliches Einverständnis (vgl. Patient*innenaufklärung und –information) nach persönlichem Gespräch mit einem Prüfarzt/einer Prüfärztin; volle Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit, Geschäftsfähigkeit; schriftliche Einwilligungserklärung
- Selbstversorger*in (Karnofsky Index mindestens 70, d.h. in der basalen / alltäglichen Lebensführung nicht auf fremde Hilfe angewiesen)
- Kognitiv leistungsfähig (MMST mindestens 20; wird vor Studieneinschluss getestet)

Ausschlusskriterien

- Infratentorielle Tumorlage
- Bihemisphärische Tumore
- Primär multilokuläre Tumore (lt. T1-KM)
- Vorbehandlung durch Radiatio (Hirn / Kopf)
- Vorbehandlung durch Chemotherapie in den vorangegangenen 2 Jahren
- Insuffizient eingestellte Epilepsie (trotz antikonvulsiver Therapie > 3 fokale Anfälle pro Tag oder > 1 generalisierter Krampfanfall in den vorangegangenen 3 Tagen)
- Konsum von relevant bewusstseinsverändernden Substanzen (Alkohol, Drogen)

außer der Basis-Schmerzmedikation < 24 Std. vor der Untersuchung

- Schwere Migräne / Cluster- oder anderer, schwerer, regelmäßiger Kopfschmerz in der Anamnese
- Schwere Depressivität (BDI Score ab 30 / 63 Punkten oder akute psychiatrische Erkrankung)
- Schwere Konzentrations- oder Denkstörungen (Mini Mental State Testergebnis 20 / 30 Punkte oder weniger)
- In einer Anstalt behördlich untergebrachte Personen
- Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen (z.B. elektrische Implantate)
- Nicht-Zutreffen von Einschlusskriterien.

Ergänzung: Bei Patient*innen im M-Arm (vgl. Amendment S. 3) sind bihemisphärische und/oder multilokuläre Tumore zulässig für den Studieneinschluss.

Abbruchkriterien

- Wunsch der Patient*innen
- Schlechter klinischer Zustand (Unfähigkeit, an Folgeuntersuchungen teilzunehmen)
- Entwicklung einer schweren depressiven Störung (BDI Score > 30 / 60 Pkt.)
- Entwicklung schwerer kognitiver Einschränkungen (MMST < 10 / 30 Pkt.)

Proband*innen

Amendment: Zusätzlich erfolgt eine Normierung der Testbatterie (in der dargestellten Zusammensetzung) an einem repräsentativen Kollektiv von n=192 gesunden Teilnehmer*innen zwischen 18 und 89 Jahren (gleichmäßig stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Bildungsniveau). In diesem Kontext erfolgt die stratifizierte Kreuzvalidierung von 6 weiteren, parallelen Testversionen, welche im Rahmen dieser Studie (weiter-) entwickelt wurden und keinen Urheberrechten durch Dritte unterliegen.
Weiterhin wird überprüft, inwiefern ein video-assistiertes Testszenario (mit per Post zugesandten Testunterlagen zur „Paper & Pencil"-Bearbeitung) vergleichbare Ergebnisse liefert wie eine Testung im klassischen, analogen Setting. Hierfür werden gesunde Teilnehmer*innen in einem Abstand von mindestens 4 Monaten einmal analog und einmal video-assistiert untersucht (Reihenfolge der Settings pseudo-randomisiert; Zwischenauswertung und post-hoc-Poweranalyse nach n=60 Teilnehmer*innen; Rekrutierungsabbruch für diese Fragestellung bei erreichter power von 80%).

Neurokognitive Testung

Die Testbatterie wurde auf Basis des aktuellen Stands der Literatur zur neurokognitiven Testung bei Patient*innen mit Hirntumoren entworfen und entspricht den aktuellen Empfehlungen (Day et al., 2016). Beim Design der Batterie wurde nicht nur auf (1) die

umfassende Prüfung der unterschiedlichen neurokognitiven Domänen bzw. Repräsentationen, (2) auf die Verwendung möglichst reliabler und gut validierter Tests und (3) die Verfügbarkeit ausreichend vieler Parallelversionen, sondern auch (4) auf die Praktikabilität im klinischen Alltag und (5) auf die Zumutbarkeit für die Patienten geachtet. Dies hatte zur Folge, dass einige Tests in leicht modifizierter (z.B. verkürzter) Form zur Anwendung kommen. Diese sind in Tabelle 2 mit * gekennzeichnet und die evtl. Änderungen erläutert.

Um Lerneffekte zu minimieren, wird bei jeder Testung im Verlauf der Studie eine andere Parallelversion angewandt. Diese sind auf dem Deckblatt und Kopfzeilen der Testunterlagen mit den Buchstaben A-E gekennzeichnet. Die Reihenfolge der Testbögen ist randomisiert. Eine entsprechende, kliniksinterne Randomisierungsliste wird jedem teilnehmenden Zentrum vor der Initiierung von der Studienzentrale zur Verfügung gestellt.

Tabelle 2: Neuropsychologische Testbatterie. Inhalt und Ablauf.

Bezeichnung	Testgegenstand / *Testablauf*	Quelle
Digit Span Test (DST) *(aus: WAIS-R)*	Konzentration, Arbeitsgedächtnis *Nummern-Wiederholung vor- & rückwärts*	Wechsler 1981
Symbol Digit Modality Test (SDMT)* *(aus: WAIS-R)*	Graphomotor. Geschwindigkeit *Nummern den Symbolen zuordnen*	Wechsler 1981; van der Elst et al., 2006
Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) **I** **	Räumlich-visuelles Gedächtnis *Figur nachzeichnen und a.d. Gedächtnis reproduzieren*	Rey 1941; Osterrieth 1944; Shin et al. 2006
Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLMT-R)	(Kurzzeit-) Gedächtnis *Erinnern von 12 Wörtern (validierte dt. Übersetzung)*	Benedict 1998
Stroop Colour Word Test	Selektive Aufmerksamkeit *Schriftfarbe benennen*	Stroop 1935: Jensen & Rohwer 1966
Trail Making Test (TMT) (Halstead-Reitan Batterie)	Visuell-motorische Umsetzung *Punkte nacheinander verbinden*	Reitan 1985
Judgement of Line Orientation Test (JLOT)**	Räumliche Orientierung (rechtshemisph.) *Auslenkung von Linien zu Nummern zuordnen*	Benton 1978
9 Hole Pegboard Test	Bewegungsgeschwindigkeit, Händigkeit *Stifte in Lücken auf Board stecken*	Wang 2011
Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Sprachflüssigkeit *Freie Assoziation zu einem Anfangsbuchstaben*	Benton et al., 1983; Ross et al., 2007
Bells Test*** (Cancellation Test)	Neglecttest, Visuelle Auffassung *Markieren von Glöckchen inmitten anderer Symbole*	Gauthier 1989 et al., 1989; Rorden & Karnath 2010
Hopkins Verbal Learning Test-Rev. (HVLMT-R) **II**	Gedächtnis *Nennen / Erkennen der erlernten 12 Wörtern (s.o.)*	Benedict 1998
Rey-Osterrieth / Taylor Complex Figure Test (ROCF) **II****	Räumlich-visuelles Gedächtnis *Figur a. d. Gedächtnis reproduzieren (s.o.)*	Rey 1941; Osterrieth 1944; Shin et al. 2006
Mini Mental State Test (MMST) *****	*Standardtest; beste Vergleichs-Datenlage*	Folstein 1975

*) Testzeit 1 Minute; **) verkürzte Administration Variante A nach Strauss et al., 2006 (einmal Abzeichnen, Verzicht auf frühes Nachzeichnen (vgl. Yamashita 2015); ***) Version mit 10 Items (Kurzformen: vgl. Woodard et al., 1996); ****) Testadministration als Kurzversion durch Verzicht auf frühen „Recall“; ****) nur einmalig im Rahmen des Screenings / bei Studieneinschluss durchzuführen.

Studienablauf
Screening, Einschluss und Studienvisiten werden der Studienzentrale in Köln per Email (in pseudonymisierter Form) kommuniziert. Testunterlagen (in Papierform) und MRT-Aufnahmen (auf digitalem Datenträger) werden pseudonymisiert auf dem Postweg an die Studienzentrale übersandt, eine Kopie verbleibt am Zentrum. Die postalische Übersendung der Rohdaten sollte bei Entlassung des Patient*innen, sowie anschließend nach jeder 3-Monats-Visite erfolgen.

Alle teilnehmenden Zentren erhalten eine Randomisierungsliste, aus welcher die beim jeweiligen Patienten/bei der jeweiligen Patientin anzuwendenden Parallel-Testversionen hervorgehen. Allen gescreenten Patient*innen wird eine Studien-ID zugeordnet. Die Gründe, welche ggf. zum Nicht-Einschluss geführt haben, sowie die Tumorlokalisation sind mittels Screeningbogen („Email-Formular“) per Mail mitzuteilen, um einen evtl. Selektions-Bias zu erfassen.

Der Beobachtungszeitraum endet mit dem ersten Rezidiv (gemessen am Datum des Tumorboardbeschlusses). Neben dem progressionsfreien Intervall (PFS) soll allerdings auch das Gesamtüberleben (OS) für alle Teilnehmer*innen erfasst werden. Wir bitten diesbezüglich um separate Meldung.

Die Datenerfassung / Datenbankpflege und -auswertung findet zentral in Köln statt.

Zur Qualitätskontrolle und Besprechung / Lösung eventueller Probleme sind Studienvisiten bzw. zentrale Studientreffen ca. alle 6-12 Monate geplant. Darüber hinaus bitten wir um stets zeitnahe Zusendung der Testunterlagen, um im Falle einer Protokollabweichung Feedback geben zu können und stehen für Fragen jederzeit zur Verfügung (Mail to: noa19@uk-koeln.de).

Das für die Studie herangezogene (klinische) MRT sollte zum Zeitpunkt der jeweiligen neurokognitiven Testungen möglichst kurz, jedenfalls weniger als 7 Tage zurückliegen. Sollte dies aus logistischen Gründen nicht möglich sein, entscheidet die Studienleitung im Einzelfall.
Im Zeitraum zwischen MRT und Testung sollte v.a. die antikonvulsive und antiödematöse Medikation möglichst unverändert bleiben, sofern keine klare klinische Indikation vorliegt (andernfalls wird die Änderung in den Studienunterlagen dokumentiert).
Die MRT-Aufnahmen, welche für die Studie herangezogen werden, entstammen der klinischen Routinediagnostik, sollten aber nach Möglichkeit nachfolgende Kriterien erfüllen:

- T1 mit und ohne KM (MPRAGE) als Navigationsdatensatz; Schichtdicke ideal 1 mm, max. 2 mm; Schichtabstand identisch mit Schichtdicke (nicht kleiner! → keine Überlappung)
- T2, mindestens 60 Bilder
- FLAIR, mindestens 60 Bilder

- postoperativ zusätzlich Diffusion (DWI)
- je nach lokaler Routine DTI (Diffusionstensorbildgebung) für Faserbahndarstellung als zusätzliche Fragestellung (Spin-off Projekt Standort Würzburg)

Die Diagnosemitteilung sollte möglichst nicht zwischen die postoperativen Testtermine fallen. Sollte die Diagnose nicht einem Glioblastom entsprechen, wird die Studie für den Patienten/die Patientin mit der Entlassung abgebrochen, d.h. es finden keine Follow-up-Visiten statt. Die bereits erhobenen Daten dienen ggf. als Vergleichsgruppe und werden wie üblich an die Studienzentrale übermittelt.

Die Testungen sollten möglichst zu gleicher / ähnlicher Tageszeit erfolgen (Aufmerksamkeit). Für die Testung sollte wenn möglich ein ruhiger Raum aufgesucht werden.

Die Patient*innen erhalten eine neurokognitive Testung

- binnen einer Woche präoperativ / vor Biopsie
- zweimal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der ersten postoperativen Woche, frühestens jedoch am 3. postoperativen Tag bei Resektionen bzw. dem 2. postoperativen Tag bei Biopsien, auf Normalstation (Retest-Reliabilität).
- nach Abschluss der Strahlentherapie, d.i., nach 2 – 4 Monaten postoperativ, z.B. im Rahmen der regulären ambulanten Vorstellung.
- die neurokognitive Testung besteht aus einer Papier-basierten Testbatterie, welche bettseitig oder im Studienbüro durchgeführt werden kann (s. Tabelle 2).

  Ergänzender Hinweis: Bei Patient*innen im M-Arm (vgl. Amendment S. 3) entfallen die zweite postoperative sowie alle weiteren Follow-up-Testungen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt am Standort Köln in Kooperation mit der Neurologischen Klinik (Arbeitsgruppe Prof. Christian Grefkes; Ansprechpartnerin: Dr. rer. nat. Anne K. Rehme, Dipl.-Psychologin) sowie der Abteilung Medizinische Psychologie (Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe).

Die psychometrischen Daten werden insgesamt sowie nach Tumorlokalisation (siehe oben) stratifiziert analysiert. Darüber hinaus ist eine Aufarbeitung der Ergebnisse im Sinne einer Summenkarte (voxel-basierte Läsionsanalyse; vgl. z.B. Bates et al., 2003; Gläscher et al., 2012) geplant. Hierfür sind aus den einzelnen Zentren die entsprechenden DICOM-Datensätze der präoperativen MR-Bildgebung (Navigationsdatensatz; mprage (T1) +/- KM, FLAIR, T2) erforderlich. Diese Auswertung erfolgt mittels MRIcron/ iPlanNet (zur Erstellung der Masken) sowie SPM/FSL/Matlab.

Eine Prüfung der Datenqualität ist für jedes Zentrum nach den jeweils ersten eingeschlossenen Patienten geplant. Darüber hinaus finden sporadische Qualitätsprüfungen statt.

Interimanalysen sind (I) nach 10 eingeschlossenen Patient*innen (Feasibility) sowie (II) nach Abschluss des Follow-up's von 30 Patient*innen geplant. Die Ergebnisse aus (II) werden zur Diskussion innerhalb der Studiengruppe zur Verfügung gestellt.

Finanzierung

Die Studie ist bislang nicht fremdfinanziert. Die Datenverarbeitung wird in vollem Umfang von der Studienzentrale (Köln) übernommen. Alle notwendigen Unterlagen (Tests) werden zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus gehende Kosten (Reisekosten, Personalkosten) werden von den teilnehmenden Zentren übernommen. Kosten für eine Patient*innenversicherung entfallen, je nach Beschluss der lokalen Ethikkommission (lt. Leitvotum der hiesigen Ethikkommission keine Patient*innenversicherung gefordert, sofern keine zusätzliche Anreise der Patient*innen notwendig ist und die MRT-Bildgebung im Rahmen der Heilfürsorge erfolgt). Bezüglich der Berücksichtigung der teilnehmenden Zentren an Publikationen, welche aus dem Studiendatensatz hervorgehen, wurde eine Kooperationsvereinbarung getroffen.

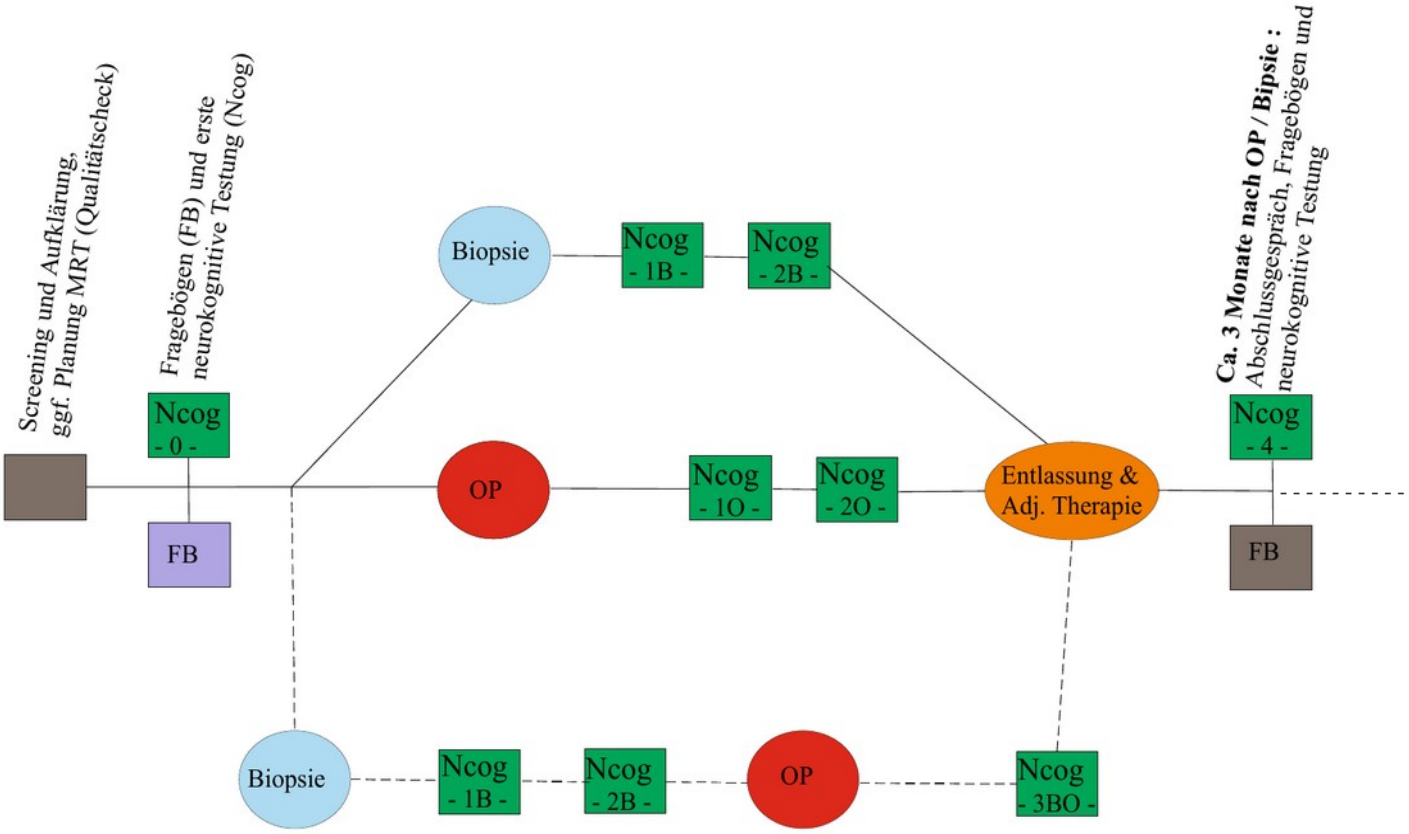
Studienregistrierung und Partner

Die Studie wurde beim Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) registriert. Die Studie wird unterstützt durch die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und trägt das Studienkürzel NOA-19.

Ethikvotum

Die Studie wurde mit Schreiben vom 28.07.2014 nach Erfüllung aller geforderten Bedingung positiv bewertet (Leitvotum; Zeichen 14-109).

Flussdiagramm zur Übersicht über Studienablauf und Kohorten



- - - - - - ggf. zusätzliche Messzeitpunkte ca. alle 3 Monate (10 – 15 Wochen) mit Fragebögen und neurokognitiver Testung bis zum ersten Tumorrezidiv. Das Routine-MRT zum jeweiligen Messzeitpunkt wird für die Auswertung berücksichtigt.

Lokale Studienorganisation und zentrale Auswertung:

Projektleitung: Carolin Weiß Lucas, PD Dr. med.[1]

Study Nurse: Sophia Kochs, B. Sc.[1]

Ärztliche Mitglieder: Catharina Schröter[1], Charlotte Nettekoven, Dr. rer. nat.[1], Niklas von Spreckelsen[1], Martin Kocher, Prof. Dr. med.[1,4], Prof., Roland Goldbrunner, Dr. med., Prof.[1]

Neuropsychologische Mitglieder: Anne K. Rehme, PD Dr. rer. nat.[2], Mona Kusch, Dr. rer. nat.[2], Elke Kalbe, Prof. Dr. rer. nat.[5]

Sonstige wissenschaftliche Mitglieder: Charlotte Nettekoven, Dr. rer. nat.[1], Ricardo Loução, M. Biomed. Eng.[1]; Kristina Jonas, Dr. phil.[6]

Doktoranden*innen: Anna Wagner[1], Kimberley Rodrian[1]

1) Zentrum für Neurochirurgie, Uniklinik Köln
2) Neurologie, Uniklinik Köln (Arbeitsgruppe Prof. Christian Grefkes)
3) Klinische Neuropsychologie, Uniklinik Köln
4) Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich
5) Medizinische Psychologie – Neuropsychologie & Gender Studies, Uniklinik Köln
6) Department Heilpädagogik und Rehabilitation, Humanwissenschaftliche Fakultät, Universität zu Köln

Umsetzung
Pro Zentrum sollten ein bis zwei Studienassistent*innen oder ärztliche Kolleg*innen benannt werden. Diejenigen Personen, welche die Testungen durchführen, sollten ausreichend qualifiziert und trainiert sein. Die lokalen Studienkoordinatoren stellen dies sicher. Bei entsprechender Motivation und Einweisung ist die Testung auch durch Studierende oder Studienassistent*innen durchführbar.
Eine zentrale Einweisung in die Testung erfolgte im Rahmen eines Studieninitiierungs-treffens, welches am 06.04.16 in Köln stattfand. Die Studie ist seit dem 07.04.16 initiiert.

Jedem initiierten Zentrum wurden eine Randomisierungsliste, ein Screening-Email-Formular sowie eine Kooperationsvereinbarung ausgehändigt. Die Unterlagen für die neurokognitiven Tests werden auf dem Postweg zugestellt. Die ergänzenden Studienunterlagen, d.i. die Patient*inneninformation sowie die digitale Version der Randomisierungsliste werden per Email zugestellt. Letztere sollte an einem einzigen Ort lokal gespeichert, immer auf dem aktuellsten Stand gehalten und mindestens alle drei Monate in Kopie / Foto (Email) an das Studienzentrum übermittelt werden.

Bei Rückfragen oder Unklarheiten sollte Kontakt mit der Studienzentrale aufgenommen werden. Bei inhaltlichen Fragen Nachricht an carolin.weiss@uk-koeln.de, bei Fragen zum Ablauf o.ä. an die Studienassistentin der Neurochirurgischen Klinik, Frau Sophia Kochs (B. Sc.), d.h. an sophia.kochs@uk-koeln.de. Darüber hinaus steht Ihnen für Fragen aller Art auch die allgemeine Mailadresse noa19@uk-koeln.de zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

Armstrong CL, Corn BW, Ruffer JE, Pruitt AA, Mollman JE, Philips PC, 2000. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 13 (2), 101-11.

Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, Dronkers NF, 2003. Voxel-based lesion-symptom mapping. Nat. Neurosci. 6 (5), 448-450.

Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J, 1998. Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. The Clinical Neuropsychologist 12 (1), 43-55.

Benton AL, Hamsher K, Varney N, Spreen O, 1978. Visuospatial judgment: A clinical test. Arch. Neurol. 35, 364-367.

Benton AL, de Hamsher SK, Sivan AB, 1983. Multilingual aplasia examination (2nd ed.). Iowa City, IA. AJA Associates.

Bodensohn R, Corradini S, Ganswindt U, Hofmaier J, Schnell O, Belka C, Niyazi M, 2016. A prospective study on neurocognitive effects after primary radiotherapy in high-grade glioma patients. Int. J. Clin. Oncol. *[epub ahead of print]*

Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, O'Neill BP, Brown CA, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Curran WJ, Abrams R, Shaw EG, North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic, 2004. Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 59 (1), 117-125.

Brown PD, Jensen AW, Felten SJ, Ballman KV, Schaefer PL, Jaeckie KA, Cerhan JH, Buckner JC, 2006. Detrimental Effects of Tumor Progression on Cognitive Function of Patients With High-Grade Glioma. J. Clin. Oncol. 24 (34), 5427-5433.

Correa DD, 2010. Neurocognitive function in brain tumors. Curr Neurol. Neurosci. Rep. 10 (3), 232-239.

Day J, Gillespie DC, Rooney AG, Bulbeck HJ, Zienius K, Boele F, Grant R, 2016. Neurocognitive Deficits and Neurocognitive Rehabilitation in Adult Brain Tumors. Curr. Treat. Options Neurol. 18 (5), 22.

Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arussell RM, Curran WJ, Abrams RA, Schiff D, Shaw EG, 2011. Validation of EORTC Prognostic Factors for Adults with Low-Grade Glioma: a Report using Intergroup 86-72-51. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 81 (1), 218-224.

De Wit Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS, 2012. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. J. Clin. Oncol. 30, 2559-2565.

Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluimer JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heimans JJ, 2009. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. Lancet Neurol. 8 (9), 810-818.

Fathpour P, Obad N, Espedal H, Stieber D, Keunen O, Sakariassen P, Niclou SP, Bjerkvig R, 2014. Bevacizumab treatment for human glioblastoma. Can it induce cognitive impairment? Neuro Oncol. 16 (5), 754-756.

Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y, 1989. The bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. Int. J. Clin. Neuropsychol. 11 (2), 49-54.

Giovagnoli AR, Silvani A, Colombo E, Boiardi A, 2005. Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76 (4), 562-568.

Gläscher J, Adolphs R, Damasio H, Bechara A, Rudrauf D, Calamia M, Paul LK, Tranel D, 2012. Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. PNAS 109 (36), 14681-14686.

Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, King JH, Edwards CL, Halperin EC, 2003. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55(4), 992-999.

Heimans JJ and Taphoorn MJ, 2002. Impact of brain tumour treatment on quality of life. J. Neurol. 249 (8), 955-960.

Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS, 2011. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. J. Neurooncol. 104 (3), 639-646.

Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, O'Neill BP, Wefel JS, 2012. Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol. 14 (6), 808-816.

Jensen AR, Rohwer WD Jr., 1966. The stroop color-word test: A review. Acta Psychol. 25, 36-93.

Klein M, 2012. Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: impact of old and new treatment modalities. Neuro Oncol. 14 (Suppl. 4), iv17-24.

Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, Ruth AF, Ballman KV, Hammack JE, Arussell RM, Shaw EG, Buckner JC; North Central Cancer Treatment Group, 2005. Cognitive Function After Radiotherapy For Supratentorial Low-Grade Glioma: A North Central Cancer Treatment Group Prospective Study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63 (4), 1175-1183.

Lehmann J, De Lisa J, Warren C, 1978. Cancer rehabilitation assessment of need development and education of a model of care. Arch. Phys. Med. Rehabil. 59, 410-419.

McAleer MF and Brown PD, 2015. Neurocognitive Function Following Therapy for Low-Grade Gliomas. Sem. Radiat. Oncol. 25 (3), 210-218.

Meyers CA and Hess KR, 2003. Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. Neuro Oncol. 5 (2), 89-95.

Noll KR, Weinberg JS, Ziu M, Benveniste RJ, Suki D, Wefel JS, 2015. Neurocognitive Changes Associated With Surgical Resection of Left and Right Temporal Lobe Glioma. Neurosurgery 77 (5), 777-785.

Reitan R, 1985. Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. Tucson, Arizona. Reitan Neuropsychology.

Rey A, 1941. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique (Les problems)". Archives de Psychologie 28, 215-285.

Stroop JR, 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. J. Exp. Psychol. 18 (6), 643-662.

Taphoorn MJ and Klein M, 2004. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. Lancet Neurol. 3 (3), 159-168.

Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, Macdonald RL, 2003. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. Neurology 60 (7), 1113-87.

Osterrieth PA, 1944. Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire. Archives de Psychologie 30, 286-356.

Racine CA, Li J, Molinaro AM, Butowski N, Berger MS, 2015. Neurocognitive Function in Newly Diagnosed Low-grade Glioma Patients Undergoing Surgical Resection With Awake Mapping Techniques. Neurosurg. 77 (3), 371-379.

Rorden C and Karnath HO, 2010. A simple measure of neglect severity. Neuropsychol. 48 (9), 2758-2763.

Ross PT, Calhoun E, Cox T, Wenner C, Kono W, Pleasant M, 2007. The reliability and validity of qualitative scores for the Controlled Oral Word Association Test. Arch. Clin. Neuropsychol. 22, 475-488.

Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS, 2006. Clinical and empirical applications of the Rey Osterrieth Complex Figure Test. Nat. Protoc. 1 (2), 892-899.

Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, 2006. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (3rd ed.). New Yerk, NY, Oxford University Press.

Van der Elst W, van Boxtel MP, van Breukelen GJ, Jolles J, 2006. The Letter Digit Substitution Test: normative data for 1,858 healthy participants aged 24-81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): influence of age, education, and sex. J. Clin. Exp. Neruopsychol. 28 (6), 998-1009.

Wang YC, Magasi SR, Bohannon RW, Reuben DB, McCreath HE, Bubela DJ, Gershon RC, Rymer WZ, 2006. Assessing dexterity function: A comparison of two alternatives for the NIH Toolbox. J. Hand Ther. 24 (4), 313-21.

Wechsler D, 1981. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised. Psychological Corp. New York.

Wefel JS, Cloughesy T, Zazzali JL, Zheng M, Prados M, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jansen R, Vredenburgh J, Das A, Friedman HS, 2011. Neurocognitive function in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. Neuro Oncol. 13 (6), 660-668.

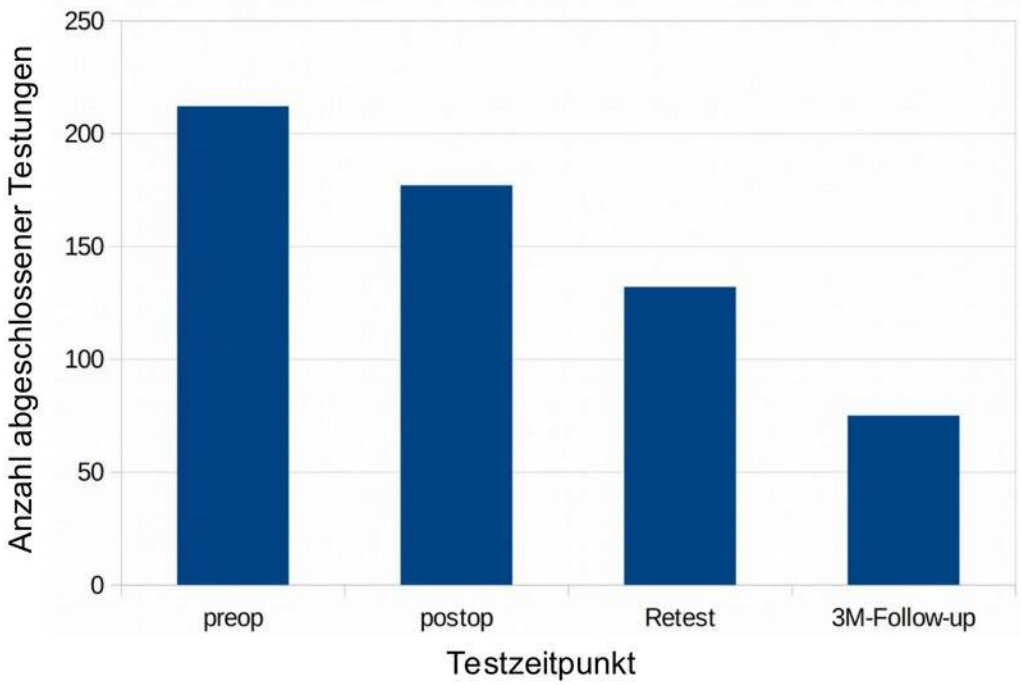
Woodard JL, Benedict RH, Roberts VJ, Goldstein FC, Kinner KM, Capruso DX, Clark AN, 1996. Short-form alternatives to the Judgment of Line Orientation Test. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 18 (6), 989-904.

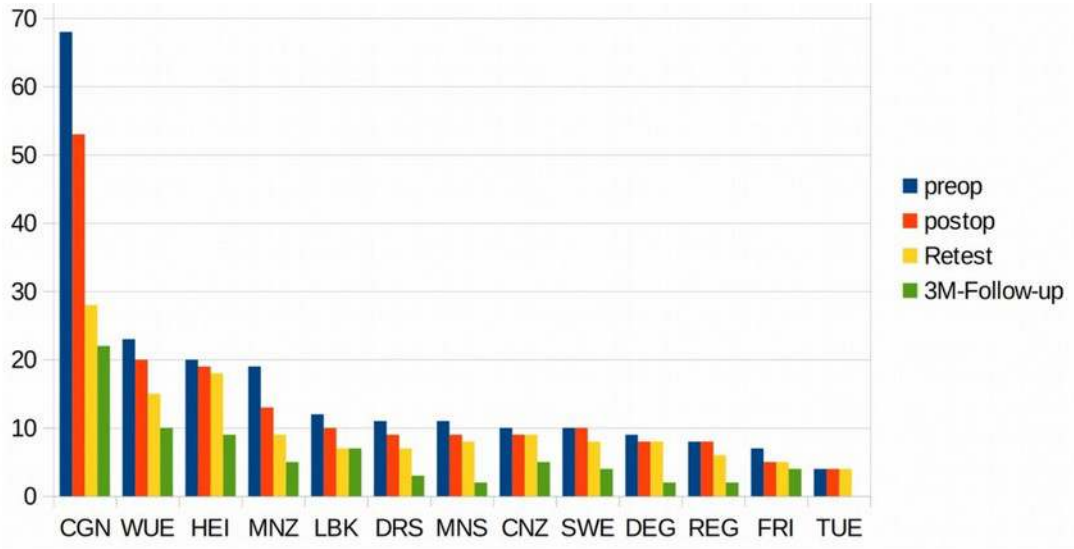
Wu AS, Witgert ME, Lang FF, Xiao L, Bekele BN, Meyers CA, Ferson D, Wefel JS, 2011. Neurocognitive function before and after surgery of insular gliomas: Clinical article. J. Neurosurg. 115 (5), 1115-1125.

Yamashita H, 2015. Effects of the Immediate Recall Trial on Delayed Recall Performance in the Rey Complex Figure Test in Young Adults. Appl. Neuropsychol. Adult 22 (3), 197-203.

Rekrutierungsstand September 2020

- Gescreent: n=319
- Ausschluss aufgrund Histologie: n=29; andere Gründe: n=76
- Eingeschlossen: n=212, davon n=22 mit stereotaktischer Biopsie





- 13 Zentren aktiv: Köln, Würzburg, Heidelberg, Mainz, Lübeck, Dresden, Münster, Chemnitz, Schwerin, Deggendorf, Regensburg, Freiburg, Tübingen