

Effect van chemotherapie en radiotherapie op
aandachtsfuncties bij volwassen overlevenden van
Acute Lymfatische Leukemie: een studie naar de
kwaliteit van leven.

Geeke Aman-van Bellen

0518298

Universiteit Leiden, november 2011

Clinical Child and Adolescent Studies

Met dank aan:

Drs. I. Schuitema

Dr. L.M.J. de Sonnevile

Samenvatting

Vanuit de literatuur is bekend dat er een verband bestaat tussen intrathecale chemotherapie (CT) en craniale radiotherapie (CRT) en neuropsychologische disfuncties op het gebied van aandacht na ALL. Behandeling met radiotherapie wordt in verband gebracht met grotere gevolgen. Tevens is bekend dat neuropsychologische disfuncties en het hebben (gehad) van kanker invloed heeft op de kwaliteit van leven. In deze studie (20-25 jaar na behandeling) wordt onderzocht of behandelde patiënten een verminderde kwaliteit van leven laten zien, of lagere scores op aandachtsfuncties van invloed zijn op de kwaliteit van leven en of patiënten behandeld met CT+ CRT een verminderde kwaliteit van leven laten zien t.o.v. patiënten behandeld met CT en in hoeverre vermoeidheid een rol speelt. Aandacht is gemeten door middel van twee ANT-taken, kwaliteit van leven door middel van de CFQ, MFI-20, POMS en de ITS. Beide patiëntgroepen blijken op het gebied van vermoeidheid en dagelijks cognitief functioneren, in gelijke mate, meer vermoeidheid en meer cognitieve klachten aan te geven. Cognitieve klachten worden meer bepaald door vermoeidheid dan door objectief gemeten cognitieve functies. Dit geldt voor de patiëntgroep in sterkere mate dan voor de controlegroep. Patiënten behandeld met CT+CRT behalen een lager opleidingsniveau. Uitsluitend enkele scores op de volgehouden aandacht blijken samen te hangen met het dagelijks cognitief functioneren.

Inleiding

De meest voorkomende vorm van kinderkanker is Acute Lymfatische Leukemie (ALL). De laatste jaren is de kans op overleving sterk toegenomen. Ongeveer 80% van de kinderen met ALL overleeft deze vorm van kanker (Pui & Evans, 2006). Inherent hieraan is de aandacht voor de kwaliteit van leven na de behandelingen toegenomen. Dat 80% van de kinderen ALL overleeft, is mede het gevolg van de behandelingen die direct van invloed zijn op het centrale zenuwstelsel om abnormale cellen te voorkomen of af te breken in het centrale zenuwstelsel. Sinds 1970 wordt deze behandeling toegepast in de vorm van radiotherapie op de gehele schedel en later werd deze behandeling gecombineerd met intrathecale methotrexate (MTX). In de loop der jaren is bekend geworden dat de radiotherapie toxische bijwerkingen zoals neurologische complicaties, en secundaire maligniteiten met zich mee brengt (Meadows, Massari, Fergusson, Gordon, Littman & Moss, 1981 & Buizer, de Sonnevile & Veerman, 2009). Op neuropsychologisch gebied wordt de gecombineerde behandeling in verband gebracht met lagere intellectuele capaciteiten van de patiënten (Moss, Nannis & Poplack, 1981) en aandachtsproblemen (alertheid) (Brouwers, Riccardi, Poplack & Fedio, 1984).

Deze studie onderzoekt welk verband er bestaat tussen de neurocognitieve late effecten en de kwaliteit van leven 20-25 jaar na behandeling met intrathecale chemotherapie (CT) en de combinatie van intrathecale chemotherapie en craniale radiotherapie. (CT+CRT)

De meta-analyse van Campbell, Scaduto & Sharp et al. (2007) laat zien dat de behandeling van kinderen met ALL (zowel CT als CT+ CRT) significante disfuncties in het cognitief of intellectueel functioneren, schoolse vaardigheden en specifieke neurocognitieve vaardigheden met zich mee brengt. Deze disfuncties worden groter naar mate de kinderen jonger behandeld zijn. Patiënten die chemotherapie en radiotherapie gericht op het centrale zenuwstelsel hebben ontvangen, laten een lager intellectueel functioneren zien dan patiënten die alleen met CT zijn behandeld. Dat behandeling met alleen CT ook restverschijnselen zoals neuropsychologische disfuncties en verminderende schoolse vaardigheden met zich mee brengt, bewijst de meta-analyse van Peterson, Johnson & Ramirez et al. (2008). Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink & Veerman (2006) vergeleken tevens kinderen die behandeld werden voor ALL met kinderen die behandeld werden voor een Wilms tumor. Kinderen met ALL bleken lager te presteren op schoolse vaardigheden dan hun leeftijdsgenoten in tegenstelling tot kinderen die behandeld werden voor een Wilms tumor. Dit verschil bevestigt de invloed van chemotherapie op het centraal zenuwstelsel omdat

kinderen met een Wilms tumor deze vorm van chemotherapie niet ontvangen. Echter, het onderzoek van Jansen, Kingma, Schuitema, Bouma, Veerman & Kamps (2008) naar de effecten van uitsluitend chemotherapie vindt geen negatieve effecten op neuropsychologisch gebied 4.5 jaar na de diagnose met uitzondering van effecten in de fijne motoriek. Het onderzoek van Kingma, van Dommelen, Mooyaart, Wilmink, Deelman & Kamps (2001) toonde disfuncties aan op het gebied van geheugen en fijne motoriek. Verschil in schoolniveau werd er echter niet gevonden. Tevens werden er geen andere negatieve effecten op neuropsychologisch gebied gevonden. Wel werd geconcludeerd dat kinderen die radiotherapie ontvingen slechter scoorden op de neuropsychologische taken en meer leerproblemen lieten zien dan kinderen die uitsluitend chemotherapie ontvingen. Het longitudinale onderzoek van Kingma, van Dommelen, Mooyaart, Wilmink, Deelman & Kamps (2002) vond geen negatieve effecten op neuropsychologisch gebied, afgezien van een lagere score op het verbale IQ, hoewel deze nog wel in de normale range viel. Ook scoorde de patiëntgroep slechter wat betreft aandacht, snelheid, mentale flexibiliteit en visuele informatieverwerking in vergelijking met de controlegroep. De controlegroep scoorde echter extreem hoog op deze functies in vergelijking met de normgroep. De patiëntgroep scoort dus slechter, maar mogelijk klinisch niet afwijkend.

Mennes, Stiers & Vandenbussche et al. (2005) stellen dat de instrumenten die gebruikt worden in de genoemde onderzoeken waarschijnlijk niet sensitief genoeg zijn voor het opmerken van problemen op cognitief gebied op langere termijn. Zij focussen zich op subtiele verschillen in aandacht en informatieverwerkingsprocessen tussen gezonde kinderen en kinderen die behandeld zijn door middel van CT door deze functies te testen met de Amsterdam Neuropsychologische Taken (ANT). Ook Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink & Veerman (2005) associeerden defecten in de aandachtfuncties met de behandeling met CT. Kinderen die een standaard therapie ontvangen, bleken hetzelfde te functioneren op bijna alle neuropsychologische taken als gezonde kinderen met uitzondering van aandachtsflexibiliteit. Kinderen die een intensieve behandeling ontvingen, hadden daarnaast moeite met volgehouden aandacht en visuo-motorische controle.

Binnen het huidige onderzoek is gebleken dat volwassenen die gemiddeld 20-25 jaar geleden CT of CT+CRT ontvingen meer moeite hadden met verdeelde en volgehouden aandacht dan gezonde volwassenen.

Wanneer er over het begrip 'aandacht' wordt gesproken, is het belangrijk vast te stellen wat dit begrip inhoudt. In deze studie wordt de definitie van van Zomeren & Eling

(2009) gehanteerd, die aandacht omschrijven als 'een serie processen die leiden tot een optimale taakontwikkeling'. Deze processen worden onderverdeeld in twee dimensies: intensiteit en selectiviteit. Volgehouden aandacht is een onderdeel van de intensieve dimensie en wordt gedefinieerd als het verrichten van een taak op langere termijn. Verdeelde aandacht is een onderdeel van de selectieve dimensie en wordt omschreven als het verwerken van twee of meer verschillende soorten input. De kwaliteit van deze aandachtsverdeling blijkt af te hangen van verwerkingscapaciteit en controleprocessen. Aandacht is een belangrijk onderdeel van het informatie-proces systeem van een persoon. Het cognitief functioneren is afhankelijk van het informatie-proces systeem. Cowan (1995) hanteert een model van informatieverwerking waarbij verschillende componenten beschreven worden. Hij meent dat elk individu eerst zijn aandacht moet richten op informatie om het te registreren en ontleden, waarna het opgeslagen kan worden. Om de informatie te gebruiken, moet het weer teruggevonden worden en naar buiten gebracht worden. Het centrale executieve systeem speelt een belangrijke rol bij het leiden van de aandacht en het gebruiken van strategieën voor een efficiënte verwerking. Met name gerichte aandacht en verdeelde aandacht spelen hierbij een belangrijke rol.

Ontwikkeling in de verschillende componenten heeft gevolgen voor alle andere delen in het systeem. Ontwikkelingsproblemen in elk van deze componenten hebben dus ook gevolgen voor het hele systeem (Anderson, Northam, Hendy & Wrennal, 2001). Ook zullen deze ontwikkelingsproblemen van invloed zijn op de kwaliteit van leven op het gebied van het cognitief functioneren.

Dat een verminderd neuro-cognitief functioneren na kanker invloed heeft op de kwaliteit van leven op het gebied van het dagelijks cognitief functioneren, blijkt uit meerdere onderzoeken die een verband vinden tussen het neuro-cognitief functioneren en de Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) die het dagelijks cognitief functioneren meet. In het onderzoek van Deprez et al. (2011) wordt de invloed van chemotherapie bij borstkanker bekeken op de kwantiteit van de witte stof in de hersenen en bekeken in hoeverre dit van invloed is op de score op de CFQ. De onderliggende mechanismen worden dus onderzocht wat betreft het cognitief functioneren. Een kleinere volume witte stof wordt namelijk direct geassocieerd met een verminderd neuro-cognitief functioneren (Reddick et al., 2006). Uit het onderzoek van Deprez et al. (2011) blijkt dat borstkankerpatiënten een hogere score behalen op de CFQ wat in het genoemde onderzoek een verminderd cognitief functioneren in de beleving van de patiënt betekent. Er blijkt tevens een relatie te zijn tussen de score op de CFQ en het volume

van de witte stof. Het onderzoek van Smilek, Carriere en Cheyne (2010) bekijkt in hoeverre een neuropsychologische taak, de Sustained Attention to Response Task (SART) samenhangt met de score op de CFQ. Zowel uit hun meta-analyse als hun eigen analyse blijkt dat er een significante samenhang is tussen fouten gemaakt op de SART en de score op de CFQ. Hoe meer fouten, hoe nadeliger dit is voor de score op de CFQ. In het onderzoek van Ishigami en Klein (2009) naar verstrooidheid wordt de Attention Network Test (ANT) in verband gebracht met de CFQ. De ANT meet drie componenten van aandacht volgens de indeling van Posner en Peterson (1990): alertheid, oriëntatie en executieve controle. Executieve controle kon niet in verband worden gebracht met de CFQ. Alertheid, als het gaat om reactietijd daarentegen wel. Oriëntatie hangt tevens samen met de CFQ als het gaat om het aantal fouten, niet als het gaat om reactietijd. In andere onderzoeken wordt executieve controle echter wel in verband gebracht met de score op de CFQ (Tipper en Baylis, 1987; Forster en Lavie (2007). Tot op heden zijn er geen verklaringen gevonden voor deze discrepantie. Mogelijk is dit het gevolg van het gebruik van andere objectieve meetinstrumenten dan de ANT.

Hoewel er in de literatuur evidentie bestaat voor het verband tussen CT en CT + CRT en problemen op het gebied van de aandachtsfuncties en daarmee samenhangend een verminderd Kwaliteit van Leven, is het mogelijk dat de Kwaliteit van Leven na CT en CRT bij ALL door andere factoren beïnvloed kan worden dan de behandeling zelf. Uit onderzoek van Raymond-Speden, Tripp, Lawrence & Holdaway (2000) is gebleken dat kinderen die behandeld zijn met CT en CRT op lagere academische niveaus functioneren dan gezonde kinderen. In deze studie is tevens sterk naar voren gekomen dat kinderen behandeld met uitsluitend CT ook presteren op lagere academische niveaus. Omdat deze lagere niveaus van presteren ook veroorzaakt kunnen worden doordat de kinderen met ALL veelvuldig opgenomen moeten worden in het ziekenhuis en daardoor veel contacturen op school verliezen, sneller vermoeid raken en beperkt zijn in het incidenteel leren is in deze studie een groep kinderen met Chronische Astma bestudeerd op het gebied van academisch functioneren. Deze kinderen hebben namelijk ook te maken met een veelvoud van ziekenhuisopnames, vermoeidheid en beperkingen in het incidenteel leren. Hoewel deze groep kinderen op lagere niveaus functioneert, is dit verschil met de gezonde controlegroep niet significant. Er is dus een grote evidentie voor dat CT en CRT bijdragen aan het presteren op lagere academische niveaus. Dit bevestigt ook de eerder genoemde studie van Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink & Veerman (2006) die kinderen vergeleken die behandeld werden voor ALL met kinderen die behandeld werden voor een Wilms tumor.

Kinderen met ALL bleken lager te presteren op schoolse vaardigheden dan hun gezonde leeftijdsgenoten, in tegenstelling tot kinderen die behandeld werden voor een Wilms tumor. Kinderen met een Wilms tumor kregen ook chemotherapie toegediend, echter niet direct gericht op het centraal zenuwstelsel. Omdat kinderen met een Wilms tumor en Chronische Astma zich vaak in stressvolle periodes bevinden, net als kinderen met ALL, lijkt met deze onderzoeken de invloed van stress ook enigszins uitgesloten te zijn. Kinderen met een Wilms tumor en kinderen met Chronische Astma hebben ook te maken met stress. Immers, meerdere onderzoeken tonen aan dat stress van invloed is op het cognitief functioneren van kinderen. Pechtell en Pizzagalli (2009) beschrijven verschillende onderzoeken naar het cognitief functioneren van kinderen in stresssituaties. Zij concluderen dat deze stresssituaties van invloed zijn op hogere complexe cognitieve en affectieve functies. Hogere cognitieve complexe functies blijken weer samen te hangen met het academisch functioneren van kinderen (Best, Miller & Naglieri, 2011).

Uit onderzoek is tevens bekend geworden dat een groot aantal mensen met kanker last heeft van aanhoudende vermoeidheid, zelfs lang nadat de behandelingen afgerond zijn (Rankin et al., 2006). Vermoeidheid kan grote invloed hebben op de kwaliteit van leven als het gaat om fysieke klachten, affectieve klachten, maar ook op cognitief gebied (gebrek aan concentratie en aandacht). Er zijn ook verbanden gevonden tussen stemming en vermoeidheid. Onduidelijk is echter of een negatieve stemming vermoeidheid veroorzaakt, of dat vermoeidheid een negatieve stemming veroorzaakt (van de Lee, 2007). Tevens blijkt dat deze vermoeidheid onafhankelijk is van het type kanker en aantal en soort behandelingen (Servaes et al., 2002). Verwacht kan worden dat veel mensen die in het verleden behandeld zijn voor ALL ook te maken hebben met vermoeidheid, wat zijn invloed kan hebben op het cognitief dagelijks functioneren. Wanneer cognitieve klachten worden bestudeerd, is het daarom verstandig om tegelijkertijd naar deze factoren te kijken.

De meeste genoemde onderzoeken zijn gebaseerd op evaluaties van de neuropsychologische taken na 1-10 jaar na behandeling met CT of CRT. Over deze kennis bestaat echter geen consensus. Ook is de kennis over de lange termijn effecten ontoereikend. Deze studie is de eerste die effecten na een termijn van ruim 20 jaar onderzoekt.

De vooruitgang op het gebied van de behandeling van ALL heeft door de jaren heen op kwantitatief gebied dus winst geboekt. Op kwalitatief gebied zijn er echter neuropsychologische disfuncties waar te nemen die om aandacht vragen. In de gezondheidszorg wordt de kwaliteit van leven steeds meer benadrukt en het belang benadrukt

van wetenschappelijk onderzoek en behandeling van cognitieve, emotionele en sociale consequenties van een hersenstoornis (Deelman & Eling,2009) .

In deze studie wordt onderzocht in hoeverre de disfuncties op het gebied van aandacht van invloed zijn op de beleving van het dagelijks cognitief functioneren en hoe stemmingen, vermoeidheid en behaald opleidingsniveau hiermee samenhangen.

De volgende hypothesen vloeien hieruit voort:

1. De kwaliteit van leven (gemeten met de CFQ, MFI-20, POMS en de ITS) van patiënten die behandeld zijn voor ALL is minder dan de kwaliteit van leven van de controlegroep.
2. a) Een slechtere score wat betreft verdeelde en volgehouden aandacht hangt samen met een verminderde kwaliteit van leven.
b) Behandeling met CT en CRT hangt sterker samen met een verminderde kwaliteit van leven, dan behandeling met uitsluitend CT.
c) Vermoeidheid heeft invloed op de kwaliteit van leven op het gebied van het cognitief functioneren.

Methode

Participanten

De onderzoeksgroep ($N=96$) bestaat uit een groep patiënten (gemiddelde leeftijd=32,5 jaar, $SD= 5.22$) die chemotherapie en bestralingen toegediend hebben gekregen (behandelprotocol ALL V van de Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG)) ($N=20$) en een groep patiënten (gemiddelde leeftijd = 25,0 jaar ($SD=2.84$) die alleen chemotherapie hebben toegediend gekregen (behandelprotocol ALL VI van de DCLSG) ($N=28$). Daarnaast is er een controlegroep van echtgenoten, broers en zussen ($N=48$) met een gemiddelde leeftijd van 26,4 jaar ($SD=5.90$). De neuropsychologische taken zijn gemiddeld 20-25 jaar na behandeling afgenomen.

Procedure

De participanten zijn geworven in het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (AMC), VU medische centrum (VUmc) en Universitair Ziekenhuis Leuven. Degenen die toegezegd hadden om mee te doen, werd gevraagd om controlepersonen te verwerven. Personen die medicatie gebruiken, een psychiatrische stoornis hebben of symptomen daarvan hebben, zwangeren, personen met reeds bestaande afwijkingen in het centrale zenuwstelsel, personen die een vorm van kanker hebben (gehad) en/of personen die niet goed de Nederlandse taal beheersen, werden van dit onderzoek uitgesloten.

Meetinstrumenten

Bij de participanten zijn verschillende testen afgenomen. In de eerste plaats is er gebruik gemaakt van het Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT) programma, (De Sonneville, 2005). Dit programma is ontwikkeld om aandachts-, geheugen-, en executieve functies gestandaardiseerd en systematisch te onderzoeken (De Sonneville, 2005). Bepaalde onderdelen van de ANT meten de volgehouden aandacht en verdeelde aandacht.

Verdeelde aandacht is gemeten door middel van *Shifting attentional set* en volgehouden aandacht door middel van *Sustained Attention Dots* uit de ANT. *Shifting attentional set* is een taak waarbij er een gekleurd blokje als stimulus in willekeurige volgorde op een balk in het computerscherm heen en weer springt. De kleur van het blokje bepaalt hoe de respondent moet reageren. In deel 1: compatibel op de muis klikken, in deel 2: incompatibel op de muis klikken en in deel 3: random (in)compatibel op de muis klikken. *Sustained Attention Dots* is een taak waarbij in een willekeurig patroon kleine stipjes (3, 4 of 5) binnen een grootvierkant

gepresenteerd worden. De participant moet op de 'ja-knop' drukken als er 4 stipjes getoond worden. Op de 'nee-knop' moet gedrukt worden als er een ander aantal stipjes getoond wordt. Deze taak duurt vrij lang zodat gemeten kan worden hoe lang de participant de taak zonder fouten kan maken. De participant krijgt door middel van een piepje feedback op een fout aangeklikt antwoord.

Het cognitief functioneren in het dagelijks leven (perceptie, geheugen en motoriek) is gemeten door middel van de uitgebreide versie van de Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) (Broadbent et al., 1982). Deze vragenlijst bestaat uit 54 items welke door middel van een 5-punts Likertschaal beantwoord kunnen worden met 'zeer vaak', 'vaak', 'af en toe', 'zelden' en 'nooit'. Een lage score betekent meer problemen in het dagelijks cognitief functioneren. De betrouwbaarheid van deze vragenlijst is hoog. In dit onderzoek is een Cronbach's alfa gemeten van .943.

Het opleidingsniveau is gemeten door middel van een item samengesteld door Instituut voor Toegepaste Wetenschappen (ITS). Het item 'Wat is de hoogste opleiding die u (met een diploma) heeft afgesloten?' kon beantwoord worden met een keuze uit één van de zeven antwoordmogelijkheden, waarbij de eerste mogelijkheid staat voor 'Geen enkele opleiding voltooid' en de laatste mogelijkheid staat voor 'Hoger onderwijs derde trap' (tweede fase opleiding, post-doctorale opleiding, promotie).

De Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI-20) is gebruikt om vermoeidheid te meten. Dit is een vragenlijst die bestaat uit 20 items. Participanten kunnen op een 5-puntsschaal aangeven in hoeverre een bepaald item bij hen past. De interne consistentie van deze vragenlijst bedraagt gemiddeld 0.84 en is dus hoog te noemen. Ook is de constructvaliditeit van de vragenlijst hoog en de convergente validiteit voldoende (Smets et al., 1995).

Om stemming te meten is er gebruik gemaakt van de verkorte versie van de Profile of Mood States (POMS). Deze vragenlijst bestaat uit 32 items die beantwoord kunnen worden doormiddel van een 5-punts Likertschaal met 'absoluut niet', 'een beetje', 'middelmatig', 'goed' en 'heel goed'. De interne consistentie van deze vragenlijst bevindt zich tussen 0.76-0.95. De correlatie tussen de verkorte versie en de normale versie bedraagt 0.84 (McNair, Lorr, Droppleman, 1971).

Statistische technieken

Er is gebruik gemaakt van het programma SPSS 16.0. Om gemiddelden met elkaar te vergelijken is er gebruik gemaakt van het General Linear Model (GLM). Tevens zijn er multiële regressieanalyses uitgevoerd en zijn er Pearson's correlaties berekend. Om te bepalen of verschillende correlaties significant van elkaar verschillen zijn er Fisher transformaties uitgevoerd.

Resultaten

De gemiddelde totaalscores van de vragenlijsten zijn per onderzoeksgroep berekend en onderling vergeleken. In tabel 1 zijn de gemiddelden en de groepseffecten samengevat.

Tabel 1 *Groepsgemiddelden en groepseffecten. Afhankelijke variabelen: CFQ, MFI-20, POMS en opleidingsniveau.*

				Groepseffect		Contrasten vs controles		
	M ₁ (SD)	M ₂ (SD)	M ₃ (SD)	F(df, df)	p	2 vs 1 (p)	3 vs 1 (p)	(2+3) vs 1 (p)
CFQ	209.31 (19.30)	199.71 (30.31)	198.85 (29.12)	1.901 (2, 93)	0.155	0.332	0.361	0.053 ⁺
MFI-20	82.90 (10.79)	77.40 (13.85)	78.21 (14.45)	1.932 (2,93)	0.151	0.364	0.313	0.053 ⁺
POMS	146.50 (7.32)	144.32 (11.50)	143.25 (11.13)	0.984 (2,93)	0.377	1.00	0.610	0.178
Opleidingsniveau	4.50 (1.01)	4.54 (0.79)	3.84 (0.83)	4.077 (2,92)	0.020 [*]	1.00	0.029 [*]	0.210

M₁ =Controlegroep

M₂= Patiëntgroep behandeld met chemotherapie

M₃= Patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie

* Het groepsverschil is significant bij een significantieniveau van 0.05.

⁺ Trend

Dagelijks cognitief functioneren (CFQ).

Respondenten hebben de CFQ ingevuld. Voor scoring zijn alle 54 items opgeteld waardoor een totaalscore op de CFQ is ontstaan. Tussen de verschillende onderzoeksgroepen is er steeds een vergelijking gemaakt wat de totaalscore betreft. Wanneer de twee patiëntgroepen samengenomen worden ($M=199,35$, $SD=29,51$) en vergeleken worden met de controlegroep, blijkt er een verschil te zijn in de groepsgemiddelden. Hoewel er geen sprake is van een significant verschil, blijkt er wel sprake te zijn van een trend ($F(1,94)=3,828$, $p=0.053$). De effectgrootte (η_p^2) bedraagt 0.039 wat een klein effect te noemen is.

Samenhang tussen de CFQ en andere vragenlijsten

Om te bepalen of vermoeidheid de verschillscore beïnvloedt, is er gekeken naar het effect van de totaalscore van de MFI-20 op de CFQ-score. Wanneer er gecorrigeerd wordt voor vermoeidheid gemeten met de MFI-20, zijn de verschillen tussen de gemiddelde CFQ-scores van de controlegroep en de patiëntgroepen samengenomen niet significant ($F(1.93)=0.946$, $p=0.333$), evenals het verschil tussen de controlegroep en de verschillende patiëntgroepen ($F(2.92)=0.468$, $p=0.628$). In beide gevallen is vermoeidheid wel significant als covariant (respectievelijk $F(1,92)=48,163$, $p<0.000$ en $F(1.93)=47.624$, $p<0.001$). Dit doet een samenhang verwachten tussen vermoeidheid en cognitieve klachten. De correlatie (Pearson's r) tussen vermoeidheid en cognitieve klachten bedraagt inderdaad 0.60 ($p<0.001$). Minder vermoeidheid gaat samen met minder cognitieve klachten. Wanneer deze samenhang bepaald wordt binnen de afzonderlijke groepen, blijkt dat er een grotere samenhang is wanneer het verband uitsluitend bepaald wordt voor de beide patiëntgroepen samengenomen. De correlatie (r) in de controlegroep bedraagt namelijk 0.43 ($p=0.003$). Wat betreft de patiëntgroepen samengenomen is de correlatie (r) 0.67 ($p<0.001$). Het verschil tussen deze correlatiecoëfficiënten is significant te noemen ($z=-1.66$, $p=0.049$).

De correlatie (r) tussen vermoeidheid en cognitieve klachten in de patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie is (r) 0.67 ($p=0.001$) en de correlatie tussen vermoeidheid en cognitieve klachten in de patiëntgroep uitsluitend behandeld met chemotherapie is eveneens (r) 0.67 ($p<0.001$). De verschillende correlaties tussen de controlegroep en de patiëntgroepen afzonderlijk verschillen niet significant van elkaar, respectievelijk $z=-1.23$, ($p=0.109$) en $z=-1.41$ ($p=0.079$).

Om te bepalen of stemming de verschillscore beïnvloedt van het cognitief functioneren, is gekeken naar het effect van de totaalscore van de POMS op de CFQ. Wanneer er gecorrigeerd wordt door stemming gemeten met de POMS, zijn de verschillen op de CFQ tussen de controlegroep en de patiëntgroep samengenomen niet significant ($F(1.93)=2.205$, $p=0.141$). Ditzelfde geldt voor de verschillende patiëntgroepen ten opzichte van de controlegroep ($F(2.92)=1.093$, $p=0.340$). Stemming is als covariant wel significant ($F(1.92)=23.421$, $p<0.000$). Dit doet eveneens een samenhang verwachten tussen stemming en het cognitief functioneren. De correlatie (r) tussen stemming en het cognitief functioneren is dan ook 0.47 ($p<0.001$). Een betere stemming hangt samen met minder cognitieve klachten. Wanneer het verband in de verschillende groepen wordt onderzocht levert dit verschillende correlaties op. In de controlegroep is de correlatie (r) tussen stemming en

cognitieve klachten 0.41 ($p=0.004$), in de patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie is de correlatie (r) 0.43 ($p=0.056$) en de correlatie (r) in de patiëntgroep behandeld met uitsluitend chemotherapie is 0.49 ($p=0.008$).

Wanneer bekeken wordt in hoeverre vermoeidheid en stemming van invloed zijn op het cognitief functioneren, zien we vanuit de multiële regressie (methode Enter) dat deze variabelen samen een significant gedeelte van de variantie verklaren van de score op de CFQ, ($R^2 = 0.37$, $F = 26,99$, $p = <.0.001$). Vermoeidheid blijkt de belangrijkste voorspeller te zijn van de score op de CFQ ($\beta = 0,526$, $t (4.715)$, $p = <.0.001$) Stemming blijkt geen significante voorspeller te zijn ($\beta = 0,111$, $t (0.998)$, $p = 0.321$). Omdat stemming wel blijkt samen te hangen met het cognitief functioneren lijkt er een samenhang te zijn tussen stemming en vermoeidheid. Deze samenhang is inderdaad gevonden ($r = 0.67$, $p = < 0.001$).

CFQ totaalscore en verdeelde en volgehouden aandacht

Er zijn correlaties uitgevoerd om de samenhang te bepalen tussen de totaalscore van de CFQ en diverse vormen van verdeelde en volgehouden aandacht. In alle groepen blijkt er geen significante samenhang te zijn. Om te bepalen of de scores op volgehouden en verdeelde aandacht van invloed zijn op de totaalscore van de CFQ is er een multiple regressie uitgevoerd. Er is geen sprake van multicollineariteit waardoor alle variabelen in de analyse meegenomen konden worden. Uit de analyse blijkt (zie tabel 2) dat geen enkele vorm van verdeelde en volgehouden aandacht de score op de CFQ voorspelt, wanneer de patiëntgroepen samengenomen worden. Ditzelfde geldt voor de patiëntgroep die behandeld is met chemotherapie en radiotherapie en de patiëntgroep die uitsluitend behandeld is met chemotherapie.

Andersom heeft de totaalscore op de CFQ wel een voorspellende waarde in de totale onderzoeksgroep op het foutenpercentage wat inhibitie betreft bij verdeelde aandacht (ANT var) ($\beta = 0.312$, $t(2,489)$, $p = 0.015$). Hoe hoger de score op de CFQ, hoe meer fouten er gemaakt worden.

Tabel 2 *Regressievergelijking (totale patiëntgroep). Afhankelijk variabele: Cognitief functioneren (totaalscore CFQ).*

Model	Gestandaardiseerde Coëfficiënten.			Correlaties		
	Beta	t	Sig.	Zero- order	Partial	Part
P_inhib_sv	0.181	1.133	0.264	0.135	0.176	0.169
P_flex_sv	0.049	0.302	0.764	0.038	0.048	0.045
T_inhib_sv	-0.106	-0.635	0.529	-0.093	-0.100	-0.095
T_flex_sv	-0.007	-0.042	0.967	-0.080	-0.007	-0.006
PM-PF_sd	0.299	-1.743	0.089	-0.249	-0.266	-0.260
T_sa	-0.215	-0.678	0.502	0.020	-0.107	-0.101
SD_sa	0.192	0.632	0.531	0.009	0.100	0.094

Individuele CFQ-scores

Binnen de CFQ zijn er elf items (zie tabel 3) waarop een significant verschil te zien is tussen de verschillende groepen. De patiëntgroepen scoren significant lager op deze items. Wanneer de twee patiëntgroepen worden samengevoegd, blijkt uit lineaire regressie met de forward methode, dat van deze 11 items een subset van 6 items (E1, E2, E16, E18, E22, E23) het beste model is. Dit model is in staat om 87,7% van de variantie op de totaalscore van de CFQ te verklaren.

Tabel 3 Groepsgemiddelden van de verschillende items van de CFQ. Voor betekenis van de items zie Appendix 1.

Item	Controlegroep	CT	CRT	Patiëntgroep	F	t	Sig.	η_p^2
E 1	3.50			2.94	13.52		0.000	0.13
E2	3.96			3.54	6.14		0.015	0.06
E13	4.15		3.70			2.33	0.023	
E16	4.31		3.90			2.30	0.025	
E18	4.52			4.23	4.13		0.045	0.04
E22	3.27			3.02	5.56		0.005	0.11
E22	3.27	2.86				2.14	0.036	
E23	4.29			3.96	3.81		0.001	0.14
E32	4.25	3.82				2.13	0.037	
E36	3.81			3.48	16.05		0.000	0.26
E37	3.90		3.35			2.33	0.023	
E37	3.90			3.42	18.64		0.000	0.29
E45	3.85		3.35				0.083	
E45	3.85			3.46	4.02	1.18	0.048	0.04

ANT-scores en CFQ items (patiëntgroepen samen)

Tussen vijf items van de CFQ waarop een significant verschil te zien is tussen de verschillende groepen, is een significante samenhang gevonden en verschillende trends (zie tabel 4) met verschillende ANT-variabelen die de volgehouden aandacht meten op het gebied van het aantal missers en aantal false alarms en het percentage fouten te wijten aan inhibitieproblemen. Dus hoe hoger het aantal fouten in de volgehouden aandacht, hoe lager de score op deze CFQ-items.

Tabel 4 Correlatietabel individuele CFQ-scores met ANT-variabelen binnen de totale patiëntgroep.

	E1	E2	E16	E18	E23
PM_SD	-0.32*			-0.42**	-0.27 ⁺
PF_SD	-0.36*	-0.25 ⁺		-0.40**	
P_inhib_sd	-0.25 ⁺		-0.28 ⁺	-0.36*	-0.27 ⁺

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

⁺ $p = 0.06-0.08$

- E1. Iets lezen en vlak daarna niet meer weten wat u gelezen heeft, zodat u het moet overlezen.
- E2. Vergeten waarom u naar een bepaald gedeelte van uw huis bent gelopen.
- E16. Afspraken vergeten.
- E18. Per ongeluk iets weggooien dat u nodig heeft en bewaren wat u weg wilde gooien.
- E23. In een winkel vergeten wat u er kwam kopen.

Vermoeidheid (MFI-20)

Wanneer beide patiëntgroepen samengenomen worden ($M=77.88$, $SD=14.06$), is er sprake van een trend als het gaat om de groepsverschillen tussen de patiëntgroep en de controlegroep op de MFI-20 ($F(1,94)=3.85$, $p=0.053$). De effectgrootte (η_p^2) bedraagt 0.039 wat een klein effect te noemen is. Er zijn correlaties uitgevoerd om te bepalen of vermoeidheid samenhangt met de ANT-taken. Er blijkt geen significante samenhang te zijn in de totale patiëntgroep.

Stemming (POMS)

Om te bepalen of stemming van invloed is op de ANT-taken wat betreft verdeelde en volgehouden aandacht in de totale patiëntgroep zijn er correlaties uitgevoerd. Hieruit blijkt dat geen enkele score op de ANT-variabele significant samenhangt met stemming.

Opleidingsniveau (ITS)

Er is een significant groepsverschil (zie tabel 1) gevonden tussen de controlegroep, de patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie en de patiëntgroep uitsluitend behandeld met chemotherapie ($F(2,92)=4.077$, $p=0.020$). De effectgrootte (η_p^2) bedraagt 0.081. Uit de Bonferroni toets blijkt dat de patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie significant lager scoort dan de controlegroep ($p=0.029$). Ook blijkt uit deze toets dat de patiëntgroep behandeld met chemotherapie en radiotherapie significant lager scoort dan de patiëntgroep behandeld met uitsluitend chemotherapie ($p=0.038$).

Patiënten die met radiotherapie en chemotherapie behandeld zijn, zijn gemiddeld ouder dan de patiënten die behandeld zijn met chemotherapie en de controlegroep. Hoe ouder men is, hoe meer gelegenheid men heeft gehad om het opleidingsniveau te verhogen. Mogelijk zou dit van invloed kunnen zijn op het behaalde opleidingsniveau. In de analyse is leeftijd meegenomen als covariant. Dit vergroot de significantie van het genoemde groepsverschil

($F(2,91)= 7.569, p=0.001$). De effectgrootte (η_p^2) is ook toegenomen naar 0.143. Leeftijd is als covariant ook significant ($F(1,91)= 7.379, p= 0.008$).

Discussie

In deze studie wordt als een van de eerste keren beschreven wat de mogelijke effecten zijn van intrathecale chemotherapie en radiotherapie bij ALL 20-25 jaar na behandeling. Het onderzoek wat hier beschreven wordt richt zich met name op de samenhang tussen het cognitief functioneren in het dagelijks leven en de objectief gemeten volgehouden en verdeelde aandacht. Wanneer gekeken wordt naar het dagelijks cognitief functioneren blijkt dat er geen verschil bestaat tussen patiënten die uitsluitend chemotherapie hebben ontvangen en patiënten die radiotherapie en chemotherapie hebben ontvangen. Echter, er werd wel verwacht dat patiënten die CT en CRT hebben ontvangen lager zouden scoren op de CFQ, dan patiënten die uitsluitend CT hebben ontvangen (Campbell, Scaduto & Sharp et al, 2007), gezien het feit dat ze slechter presteren op de objectieve cognitieve tests. Wanneer beide patiëntgroepen afgezet worden tegen de controlegroep blijkt dat de totale patiëntgroep een verminderd dagelijks cognitief functioneren laat zien ten opzichte van de controlegroep. Beide patiëntgroepen beleven in dezelfde mate dus een verminderd dagelijks cognitief functioneren. Objectieve verschillen in het cognitief functioneren, leiden blijkbaar niet tot verschillen in de beleving van de patiënten. Uit het huidige onderzoek blijkt ook dat objectief gemeten scores op volgehouden en verdeelde aandacht op geen enkele manier een voorspellende waarde hebben op de totaalscore van de CFQ. Neuropsychologische disfuncties op het gebied van aandacht lijken dus lang niet altijd als probleem ervaren te worden in het dagelijks leven. Binnen de CFQ zijn er echter verschillende items die een significant verschil laten zien tussen de onderzoeksgroepen. Patiënten blijken op deze items significant lager te scoren dan de controlegroep. Zes items voorspellen een groot deel van de totaalscore op de CFQ. Opvallend is dat deze items bij de eerste 23 items van de vragenlijst horen. In dit onderzoek is namelijk een uitgebreide versie van de CFQ afgenomen. De CFQ bestaat ook in een verkorte vorm met de eerste 25 items. Het lijkt er dus op dat de overige items niet zorgen voor een betekenisvolle aanvulling, maar dat de 25 items voldoende zijn om het dagelijks cognitief functioneren te meten. Vijf van de genoemde items hangen significant samen met scores (fouten en missers) in de volgehouden aandacht. Het lijkt er dus op dat er een samenhang bestaat tussen disfuncties in de volgehouden aandacht en het dagelijks cognitief functioneren.

Omdat de totale patiëntgroep wat betreft vermoeidheid een lagere score laat zien is de vraag of vermoeidheid mogelijk ook van invloed is op het dagelijks cognitief functioneren. Vermoeidheid wordt immers geassocieerd met cognitieve klachten (Rankin et al., 2006). Uit

het huidige onderzoek blijkt dat vermoeidheid een belangrijke voorspeller is voor het beleefde dagelijks cognitief functioneren. Ten opzichte van de gezonde controlegroep scoort de totale patiëntgroep op vermoeidheid lager (meer vermoeidheid gerapporteerd). Er blijkt geen verschil te zijn tussen CT patiënten en CRT patiënten. Tevens blijkt dat vermoeidheid een sterkere samenhang laat zien met het dagelijks cognitief functioneren in de totale patiëntgroep, dan bij de gezonde controlepersonen. Hieruit blijkt dat het hebben gehad van ALL 20-25 jaar later zorgt voor meer vermoeidheid en gevolgen van vermoeidheid dan dat bij gezonde personen het geval is. Het lijkt er dus op dat de zogenaamde vermoeidheid na kanker (Rankin et al., 2006 & Servaes et al., 2002) ook in deze patiëntgroep een rol speelt. Het beeld wat in de literatuur is ontstaan over vermoeidheid na kanker wordt in dit onderzoek bevestigd: de vermoeidheid is onafhankelijk van het type kanker, de soort behandeling en de tijd die sinds het einde van de behandeling is verstreken (Servaes et al., 2002). De hoge voorspellende waarde van de gerapporteerde vermoeidheid voor de CFQ score (waarbij dus geen verschil is tussen de patiëntgroepen), verklaart waarom we geen verschil vinden op de CFQ tussen de twee patiëntgroepen. De cognitieve verschillen tussen de patiëntgroepen die met de ANT zijn gemeten, hangen veel minder samen met de CFQ.

Stemming blijkt ook via vermoeidheid samen te hangen met beleefd dagelijks cognitief functioneren. Het is geen significante voorspeller wat dit dagelijks cognitief functioneren betreft. Er is een algemene samenhang tussen stemming en vermoeidheid, maar patiënten en controlegroep verschillen niet van elkaar wat stemming betreft. Behandeling met chemotherapie en radiotherapie lijkt dus geen invloed te hebben op stemming na 20-25 jaar.

Dat er nauwelijks verband is gevonden tussen de objectief gemeten scores op volgehouden en verdeelde aandacht en de subjectief gemeten scores als het gaat om het beleefd dagelijks cognitief functioneren, zou te maken kunnen hebben met de 20-25 jaar die tussen de behandeling en onderzoek inzit. Mogelijk hebben patiënten in al die jaren een coping-mechanisme ontwikkeld om te kunnen omgaan met hun neuropsychologische disfuncties en heeft dit niet meer zijn gevolgen in het dagelijks leven. Doordat de behandeling op jonge leeftijd heeft plaatsgevonden is nog een andere verklaring mogelijk. Het is goed mogelijk dat patiënten zich niets of nauwelijks iets kunnen herinneren van hun cognitief functioneren voor hun behandeling en zich daarom niet bewust zijn van eventuele cognitieve afwijkingen. Het lijkt er dus op dat neuropsychologische disfuncties op het gebied van verdeelde aandacht, en voor een deel op het gebied van volgehouden aandacht niet zorgen voor een verminderde kwaliteit van leven op het gebied van het dagelijks cognitief

functioneren. Echter, dit ligt niet in de lijn van de onderzoeken die objectief disfuncties op het gebied van aandacht meten en dit subjectief terugzien op de CFQ (Smilek, Carriere en Cheyne, 2010; Ishigami en Klein, 2009; Tipper en Baylis, 1987 & Forster en Lavie). Een van deze onderzoeken is uitsluitend van toepassing op kankerpatiënten. Dit onderzoek is uitgevoerd bij patiënten die borstkanker kregen op latere leeftijd en het onderzoek is korter na de behandeling uitgevoerd. Ook maken de genoemde onderzoeken allemaal gebruik van andere objectieve instrumenten dan de Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT). Dit roept de vraag op in hoeverre de scores op de ANT zich verhouden met de scores op de CFQ in de controlegroep. In het huidig onderzoek komt naar voren dat er geen samenhang is gevonden tussen de objectieve neuropsychologische disfuncties en de subjectieve beleving van het cognitief functioneren in de controlegroep in deze zin dat een verlaagde ANT score zorgt voor een verminderd ervaren cognitief functioneren. De scores op de CFQ en de ANT op het gebied van verdeelde en volgehouden aandacht lijken dus bij gezonde personen weinig samen te hangen. In deze lijn is het niet verwonderlijk dat deze samenhang in de patiëntgroep nauwelijks gevonden is. Ook meet de ANT subtiele processen wat mogelijk niet bewust in het dagelijks leven ervaren wordt.

In de genoemde resultaten zijn er geen verschillen gevonden tussen patiënten behandeld met CT en CT + CRT als het gaat om de subjectieve beoordeling van de kwaliteit van leven. Als het gaat om behaald opleidingsniveau zijn er wel verschillen waar te nemen. Patiënten behandeld met CT + CRT behalen een lager opleidingsniveau dan gezonde controlepersonen en patiënten behandeld met uitsluitend CT. Deze bevinding werd verwacht, gezien de meta-analyse van Campbell, Scaduto & Sharp et al. (2007) waarin beschreven wordt dat behandeling met CT+ CRT lagere intellectuele capaciteiten met zich mee brengt. Intellectuele capaciteiten hangen namelijk samen met het opleidingsniveau (Wechsler, 2005). Een samenhang tussen IQ en het behaalde opleidingsniveau binnen deze onderzoeksgroep lijkt voor de hand te liggen, maar moet nog verder onderzocht worden. Opleidingsniveau is geen directe maat voor de kwaliteit van leven, maar heeft hier wel veel invloed op. Opleidingsniveau heeft namelijk een grote invloed op de sociaal-economische status van mensen.

Objectieve metingen laten dus een verschil zien tussen patiënten die behandeld zijn met uitsluitend CT en patiënten die behandeld zijn met CT+ CRT op het gebied van neuropsychologische disfuncties (verdeelde en volgehouden aandacht en intellectuele capaciteiten) en opleidingsniveau. Subjectieve metingen laten echter zien dat beide

patiëntgroepen zich vermoeider voelen, dan de gezonde controlepersonen en dat hier geen verschil is waar te nemen. Dit geldt ook voor het dagelijks cognitief functioneren. In beide gevallen is er echter sprake van een klein effect. Het rapporteren van enigszins meer cognitieve klachten dan controles is het gevolg van de vermoeidheid van de patiënten. Het lijkt er dus op dat patiënten, ongeacht hun vorm van behandeling, zelfs 20-25 jaar na behandeling zich enigszins vermoeider voelen dan gezonde mensen en dat deze vermoeidheid hun dagelijks cognitief functioneren beïnvloedt. In de praktijk is het van groot belang dat patiënten psycho-educatie ontvangen over de neuropsychologische gevolgen en gevolgen op kwalitatief gebied, van de behandeling die zij 20-25 jaar geleden ontvangen hebben. Omdat een subset van items (E1, E2,E16,E18, E22 en E23) voor een groot deel de totaalscore van de CFQ voorspelt en deze items samenhangen met disfuncties in de volgehouden aandacht zou deze subset een goed hulpmiddel kunnen zijn bij een anamnese bij deze patiëntgroep om te kunnen screenen of er mogelijk sprake is van disfuncties in de volgehouden aandacht.

Literatuur

- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J. & Wrennall, J. (2001). *Developmental Neuropsychologie. A Clinical Approach*. Hove and New York: Psychology press.
- Best, J.R., Miller, P.H. & Naglieri, J.A. (2011). Relations between executive function and academic achievement from 5 to 17 in a large, representative national sample. *Learning and Individual Differences, 21*, 327-336.
- Broadbent, D.E., Cooper, P.F., Fitzgerald, P., Parks, K.R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical psychology, 21*, 1-16.
- Brouwers, P., Riccardi, R., Poplack, D. & Fedio, P. (1984). Attentional deficits in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Neuropsychology, 6*, 325-326.
- Buizer, A.I. de Sonnevile, L.M.J., van den Heuvel-Eibrink, M.M. & Veerman, A.J.P. (2005). Chemotherapy, and attention dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatric Blood Cancer, 45*, 281-290.
- Buizer, A.I., de Sonnevile, L.M.J., van den Heuvel-Eibrink, M.M. & Veerman, A.J.P. (2006). Behavioral and Educational Limitations after Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia or Wilms Tumor. *Cancer, 106*, 2067-2075.
- Buizer, A.I., de Sonnevile, L.M.J. & Veerman, A.J.P. (2009). Effect of Chemotherapy on Neurocognitive Function in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Critical Review of the Literature. *Pediatric Blood Cancer, 52*, 447-454.
- Campbell, L.K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J.A., Compas, B. (2007). A Meta-Analysis of the Neurocognitive Sequelae of Treatment for Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatric Blood Cancer, 49*, 65-73.
- Cowan, N. (1995). *Attention and memory: An integrated framework*. Oxford Psychologie Series. New York: Oxford University Press.
- Deelman, B. & Eling, P. (2009). Klinische neuropsychologie. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan en E. van Zomeren (Red.), *Klinische neuropsychologie* (p. 17-42). Amsterdam: Boom.
- Deprez, S., Amant, F., Yigit, R. et al. (2011). Chemotherapy-induced Structural Changes in Cerebral White Matter and its Correlation With Impaired Cognitive Functioning in Breast Cancer Patients. *Human Brain Mapping, 32*, 480-493.
- De Sonnevile, L.M.J. (2005). Amsterdamse Neurologische Taken: Wetenschappelijke en klinische toepassingen. *Tijdschrift voor neuropsychologie, 0*, 27-41.
- Ishigami, Y. & Klein, M. (2009). Are Individual Differences in Absentmindedness Correlated with Individual Differences in Attention? *Journal of Individual Differences, 30* (4), 220-237.
- Forster, S. & Lavie, N. (2007). High Perceptual Load Makes Everybody Equal: Eliminating Individual Differences in Distractibility With Load. *Association for Psychological Science, 18*, 337-381.
- Jansen, N.C.A.J., Kingma, A, Schuitema, A., Bouma, A., Veerman, A.J.P., Kamps, W.A. (2008). Neuropsychological Outcome in Chemotherapy-Only-Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 18*, 3025-3030.
- Kingma, A., van Dommelen, R.I., Mooyaart, E.L., Wilmink, J.T., Deelman, B.G. & Kamps, W.A. (2001). Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *Journal of Pediatric, 139*, 413-420.

- Kingma, A., van Dommelen, R.I., Mooyaart, E.L., Wilmlink, J.T., Deelman, B.G. & Kamps, W.A. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: A Prospective longitudinal study. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 24, 106-114.
- McHorney, C.A., Ware, J.E. jr., Raczek, A.E. (1993). The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical test of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*, 31, 247-263.
- McNair DM, Lorr M, Droppleman LF (1971). *Profile of Mood States*, San Diego, CA, Educational and Industrial Testing Service.
- Meadows, A.T., Massari, D.J., Fergusson, J.G., Gordon, J., Littman, P. & Moss, K. (1981). Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *The lancet*, 7, 1015-1018.
- Mennes, M., Stiers, P., Vandebussche, E., Vercruyse, G., Uyttenbroeck, A. De Meyer, G., Van Gool, S. (2004). Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatric Blood Cancer*, 43, 1-8.
- Moss, H.A., Nannis, E.D., Poplack, D.G. (1981). The Effects of Prophylactic Treatment of the Central Nervous System on the Intellectual Functioning of Children with Acute Lymphocytic Leukemia. *The American Journal of Medicine*, 71, 47-52.
- Pechtell, P. & Pizzagalli, D.A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214, 55-70.
- Peterson, C.C., Johnson, C.E., Ramirez, L.Y., Huestis, S., Pai, A.L.H., Demaree, H.A. & Drotar, D. (2008). A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 51, 99-104.
- Pollock, B.A., Cho, D.W., Reker, R.N. & Volavka, J. (1979). Profile of Mood States: The Factors and their Psychological Correlates. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 167, 612-614.
- Pui, C.H. & Evans, W.E. (2006). Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *The new England Journal of Medicine*, 354, 166-178.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey J. & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: a critical appraisal. *European Journal of Cancer*, 42, 846-863.
- Raymond-Speden, E., Tripp, G., Lawrence, B., Holdaway, D. (2000). Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 25, 59-68.
- Schuitema, I. (2011). *Mondelinge communicatie*. Universiteit Leiden, 03 maart 2011
- Servaes, P., Prins, J., Verhagen, C., & Bleijenberg G. (2002). Vermoeidheid na kanker en het chronische vermoeidheidssyndroom: overeenkomsten en verschillen. *Gedragtherapie*, 35, 223-234.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*, 39: 315-325.
- Smilek, D., Carriere, J.S.A., Cheyne, J.A. (2006). Failures of sustained attention in life, lab, and brain: Ecological validity of the SART. *Neuropsychologica*, 48, 2564-2570.
- Tipper, S. P. & Baylis, G.C. (1987). Individual Differences in Selective Attention: The relation of priming and interference to cognitive failure. *Person. individ. Diff*, 8, 667-675.
- Van der Lee, M. (2007). Succesvol behandeld voor kanker en nog steeds moe. *Tijdschrift kanker*, 31 (6), 10-11.

- Van Zomeren, E. & Eling, P. (2009). Aandacht en executieve functies. In B. Deelman, P. Eling, E. de Haan en E. van Zomeren (Red.), *Klinische neuropsychologie* (p. 17-42). Amsterdam: Boom.
- Wechsler, D. (2005). WISC-III-NL Handleiding. Amsterdam: Pearson.

Appendix 1. *Betekenis CFQ variabelen.*

E1. Iets lezen en vlak daarna niet meer weten wat u gelezen heeft, zodat u het moet overlezen.

E2. Vergeten waarom u naar een bepaald gedeelte van uw huis bent gelopen.

E13. In een supermarkt niet kunnen vinden wat u zoekt terwijl het er wel is.

E16. Afspraken vergeten.

E18. Per ongeluk iets weggooien dat u nodig heeft en bewaren wat u weg wilde gooien.

E22. Niet op een woord kunnen komen terwijl het 'op het puntje van uw tong' ligt.

E23. In een winkel vergeten wat u er kwam kopen.

E32. Telefoon- of andere nummers die u dagelijks/wekelijks gebruikt vergeten.

E36. Moeite hebben met het onthouden van nieuwe informatie.

E37. Gedeelten uit de krant of een tijdschrift moeten herlezen om de strekking van het verhaal te begrijpen.

E45. De betekenis van woorden die u niet regelmatig gebruikt niet kunnen onthouden.