

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie  
am Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

---

DISSERTATION

**Vincaalkaloid induzierte Neurotoxizität**

(Retrospektive Studie in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und  
Hämatologie der Charité Campus Mitte von 1994 – 2000)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Häßler  
aus Plauen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Späth-Schwalbe  
2. Prof. Dr. med. O.Sezer  
3. Prof. Dr. med. C.-H. Köhne

Datum der Promotion: 22. 06. 2007

## **Glossar**

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASR	Achillessehnenreflex
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CCNU	Lomustin
COLD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTC	Common Toxicity Criteria
5-FU	5-Fluorouracil
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HWZ	Halbwertszeit
HSAN	hereditäre sensible und autonome Neuropathie
IGF	Insulinähnliche Wachstumsfaktoren
MDR	multiple drug resistance
NCI	National Cancer Institute
NGF	neurotrophe Wachstumsfaktoren
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (Glutamatrezeptoren)
PNP	Polyneuropathie
PSR	Patellarsehnenreflex
VBL	Vinblastin
VCR	Vincristin
VDS	Vindesin
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Begriffsdefinition.....	6
1.2	Epidemiologie.....	6
1.3	Symptomatologie.....	7
1.3.1	Sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen.....	7
1.3.2	Motorische Reiz- und Ausfallserscheinungen.....	7
1.3.3	Reflexe.....	7
1.3.4	Autonome Ausfallserscheinungen.....	8
1.3.5	Hirnnervenstörungen.....	9
1.3.6	Manifestationstypen.....	9
1.4	Ätiopathogenese und Pathophysiologie der Polyneuropathien.....	10
1.5	Exotoxische Polyneuropathien.....	10
1.5.1	Zytostatikatherapie und Neurotoxizität.....	11
1.5.1.1	Zytostatika mit bevorzugter Störung des ZNS.....	12
1.5.1.2	Zytostatika mit bevorzugter Störung des peripheren Nervensystems.....	13
1.5.2	Mechanismen der zytostatikainduzierten Neuropathie.....	14
1.6	Faktoren, die zytostatikainduzierte neurotoxische Nebenwirkungen beeinflussen.....	15
1.6.1	Pharmakologische Interaktionen.....	16
1.6.1.1	Pharmakodynamische Wechselwirkungen.....	18
1.6.1.2	Pharmakokinetische Wechselwirkungen.....	18
1.6.2	Alter.....	19
1.6.3	Ernährungsstatus.....	20
1.6.4	Komorbiditäten.....	20
1.6.5	Alkohol und Nikotin.....	21
1.6.6	Supportivtherapie.....	22
1.7	Vincaalkaloide.....	22
1.7.1	Neurotoxizität der Vincaalkaloide.....	23
1.7.1.1	Vincaalkaloidinduzierte Störung des ZNS.....	23
1.7.1.2	Vincaalkaloidinduzierte Störung des peripheren Nervensystems.....	24
1.7.2	Neurotoxizität der Vincaalkaloide im Vergleich.....	24
1.7.3	Pathophysiologie der Vincaalkaloid - Polyneuropathie.....	25
1.7.4	Faktoren und Beeinflussung der vincaalkaloidinduzierten Neurotoxizität.....	27
1.7.5	Pharmakologische Interaktionen bei der Behandlung mit Vincristin.....	28

1.7.5.1	Pharmakodynamische Wechselwirkungen.....	28
1.7.5.2	Pharmakokinetische Wechselwirkungen.....	28
1.8	Ziele und Fragestellung der Arbeit.....	31
<b>2</b>	<b>Material und Methode</b> .....	<b>32</b>
2.1	Betrachtungszeitraum und Patientenkollektiv.....	32
2.2	Chemotherapieprotokolle.....	33
2.3	Neurologischer Status.....	33
2.3.1	Untersuchung der Vibrationsempfindung.....	33
2.3.2	Graduierung der Neurotoxizität.....	34
2.4	Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität.....	35
2.5	Statistische Methoden.....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	38
3.1.1	Geschlechtsverteilung.....	39
3.1.2	Altersverteilung.....	39
3.1.3	Body Mass Index (BMI).....	41
3.1.4	Pharmakologische Interaktion.....	41
3.1.5	Leber- und Nierenfunktion.....	43
3.1.6	Komorbiditäten.....	43
3.1.6.1	Diabetes mellitus.....	44
3.1.6.2	Alkohol- und Nikotinkonsum.....	44
3.2	Bewertung der Neurotoxizität.....	45
3.2.1	Bewertung der Neurotoxizität entsprechend der CTC-Kriterien des NCI.....	45
3.2.2	Beurteilung des Achillessehnenreflexes (ASR) im Verlauf der Chemotherapie.....	46
3.2.3	Beurteilung des Vibrationsempfindens im Verlauf der Chemotherapie.....	47
3.2.3	Zeitpunkt des Auftretens abgeschwächter Sehnenreflexe und des Auftretens sensibler Reizsymptome.....	48
3.2.5	Reduzierung, Einstellung, Umstellung der Vincristingabe.....	51
3.3	Neurotoxizität und Einflussfaktoren.....	52
3.3.1	Pharmakologische Interaktion.....	52

3.3.2	Leber- und Nierenfunktion.....	52
3.3.3	Komorbiditäten.....	53
3.3.4	Amifostin.....	55
3.3.4.1	Amifostingabe und therapiebedingte motorische Neuropathien.....	55
3.3.4.2	Amifostingabe und therapiebedingte sensorische Neuropathien.....	55
3.4	Einfluss von Faktoren auf das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität.....	56
3.4.1	Logistische Regression.....	56
3.4.2	Verlaufsanalyse.....	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>58</b>
4.1	Studien im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen.....	59
4.2	Charakteristika der neurologischen Nebenwirkungen unter Vincristin.....	61
4.3	Dosis-Wirkungsbeziehung.....	63
4.4	Pharmakologische Interaktionen.....	63
4.4.1	Leber-/Nierenfunktionsstörung.....	64
4.5	Alter.....	64
4.6	Ernährungsstatus/ BMI.....	65
4.7	Zytostatikainduzierte Neurotoxizität und Komorbiditäten.....	66
4.7.1	Diabetes mellitus.....	66
4.7.2	Nikotin- und Alkoholkonsum.....	66
4.8	Umstellung von Vincristin auf Vinblastin.....	67
4.9	Amifostin.....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>70</b>

**Eidesstattliche Erklärung:**

„Ich, Kathrin Häßler, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vincaalkaloid induzierte Neurotoxizität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Braunschweig 08.08.2006

Kathrin Häßler

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. E. Späth-Schwalbe für die Überlassung des Themas, für die sehr gute Betreuung und die geduldige sowie konstruktive Hilfe in jeder Phase dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei

Herrn Dr. med. V.Moshagen, Neurologisch-Psychiatrische Klinik Städtisches Klinikum Braunschweig, für die Unterstützung sowie kritischen Anmerkungen bezüglich neurologischer Fragestellungen,

Frau Dipl.-Math. G. Siebert Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein herzlicher Dank auch meiner Familie.