

1 Einleitung

Durch Zytostatika können akute/subakute oder chronische neurologische Symptome verursacht werden. Viele Zytostatika haben neurotoxische Nebenwirkungen. Diese sind von der Substanz, Dosis, Applikationsmodus und Patienten individuellen Risikofaktoren abhängig. Prophylaktische Möglichkeiten sind begrenzt und gesicherte Therapien neurotoxischer Symptome fehlen bisher weitgehend [Schlegel 2005, Lee et al. 2006]. Das Auftreten einer zytostatikainduzierten Neurotoxizität wird durch Kaplan et al. (1984) mit 60% angegeben. Die Diagnose einer durch eine Chemotherapie hervorgerufene Neurotoxizität ist meist klinisch und basiert auf folgenden Faktoren: zeitlicher Zusammenhang zwischen Medikamentengabe und neurologischer Komplikation, Kenntnis der Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente und Ausschluss anderer Ursachen (z.B. paraneoplastisch).

Die Schädigungen des Nervensystems sind Folge direkter oder indirekter Wirkungen neurotoxischer Zytostatika auf das zentrale Nervensystem, das periphere Nervensystem, die Hirnnerven oder einer Kombination der Genannten [Nielsen et al. 2002, Verstappen et al. 2003].

Methotrexat, Cytosinarabinosid und Ifosfamid zählen zu den wichtigsten Zytostatika, die primär durch ihre zentral neurotoxischen Effekte gekennzeichnet sind. Die akute Toxizität kann sich beispielsweise in dem Auftreten von Krampfanfällen, einer aseptischen Meningitis oder Enzephalopathie äußern. Verzögert kann es zu einer Leukenzephalopathie mit kognitivem Defizit sowie fokalen Zeichen wie einer Hemiparese, Aphasie oder einer zunehmenden Demenz kommen. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Neurotoxizität gelten bei Methotrexat die hoch dosierte und/ oder intrathekale Gabe sowie die Kombination aus Radio- und Chemotherapie [Verstappen et al. 2003].

Vincaalkaloide, Platin-Derivate und Taxole gehören zu den Zytostatika, die am häufigsten eine periphere Neuropathie induzieren können [Quasthoff et al. 2002, Verstappen et al. 2003, Lee et al. 2006]. Die Störungen können je nach Zytostatikum dominant sensorisch (Cisplatin) oder sensomotorisch (Vincaalkaloide) sein [Kath et al. 1999c]. Patienten mit vorbestehenden neurologischen Symptomen infolge eines Diabetes mellitus, einer hereditären Neuropathie oder Patienten, die bereits eine Therapie mit neurotoxischen Zytostatika erhalten haben, sind empfänglicher für das Auftreten einer

zytostatikainduzierten peripheren Neuropathie [Verstappen et al. 2003].

Eine Störung der Hirnnervenfunktion kann insbesondere durch die Vincaalkaloide und Cisplatin hervorgerufen werden [Kath et al. 1999c].

Die Mechanismen der zytostatikainduzierten Neurotoxizität sind bisher nur zum Teil bekannt. Methotrexat und Cisplatin bewirken eine Demyelinisierung. Vincaalkaloide und Taxane führen über die Bindung von Tubulin, einem Bestandteil der Zellmikrotubuli, zu einer axonalen Degeneration [Nielsen et al. 2002].

1.1 Begriffsdefinition

„Der Begriff Polyneuropathie (PNP) bezeichnet Krankheitsbilder, bei denen die Funktion mehrerer peripherer Nerven in klinisch ähnlicher Weise beeinträchtigt ist [Dengler 1999a]“. Durch Kügelgen et al. (1985) wurde er als häufig auftretende ausgebreitete Erkrankung des peripheren Nervensystems und seiner Hüllen charakterisiert. Eine Einteilung unterscheidet die entzündlichen, endogen metabolischen, hereditären, paraneoplastischen und die für die Arbeit relevanten exogen toxischen (Vincristin induziert) PNP [Neundörfer 1999].

1.2 Epidemiologie

Über das Vorkommen der PNP gibt es bisher keine ausgedehnten statistischen Untersuchungen. Exakte epidemiologische Angaben zur weltweiten Verbreitung der Neuropathien liegen nicht vor, geschätzt wird deren Prävalenz auf 40/100000 Einwohner. In Europa sind Diabetes mellitus und Alkoholismus die häufigsten Polyneuropathie-Ursachen [Claus et al. 1999]. Für die westlichen Industrienationen lässt sich sagen, dass die alkoholische PNP mit einer Häufigkeit um 30% vor der diabetischen mit ungefähr 20% führt. Als multifaktoriell können ca. 10 bis 15% bezeichnet werden und ungeklärt bleiben etwa 20 bis 30% [Dengler et al. 1999a]. Hinsichtlich der Häufigkeit der durch Zytostatikamedikation verursachten PNP gibt es Diskrepanzen wenn man ein ausgesuchtes neurologisches mit einem allgemein - medizinischen Patientengut vergleicht [Neundörfer et al. 1987].

1.3 Symptomatologie

1.3.1 Sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen

Gliederung der Sensibilität nach Neundörfer et al. (1987):

	<i>Oberflächensensibilität</i>	<i>Tiefensensibilität</i>
▶ Qualitäten	Berührung, Schmerz, Temperatur	Vibrations- und Bewegungsempfinden
▶ Bahnsystem	Tractus spinothalamicus	Hinterstränge

Der Beginn der PNP äußert sich mit Schmerzen und Parästhesien, die distal symmetrisch akzentuiert sind, strumpf- bzw. handschuhförmigen Sensibilitätsstörungen (Hypästhesie, Hypalgesie, Pallhypästhesie) meist der unteren Extremitäten. Die Patienten klagen über unangenehme Temperaturempfindungen, ein quälendes Kribbeln bzw. Ameisenlaufen oder über ein Brennen der Füße („burning feet“) [Ludin et al. 1984, Neundörfer et al. 1987]. Andere subjektive Gefühlsveränderungen werden als Taubheitsgefühl, Gehen auf Watte u.ä. geschildert. Am zweithäufigsten ist die Berührungsempfindung an den Zehen und Fingern betroffen [Ludin et al. 1984]. Bei nicht wenigen PNP können Störungen der Tiefensensibilität im Vordergrund stehen [Neundörfer et al. 1987]. Bei fortgeschrittener PNP treten Störungen der taktilen Ästhesie/ Algesie auch im Bereich der Bauchwand auf.

1.3.2 Motorische Reiz- und Ausfallserscheinungen

Reizerscheinungen ausgehend von der Muskulatur werden seltener angegeben [Ludin et al. 1984]. Zu den motorischen Störungen zählen Muskelzucken, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche und Muskelatrophie. Kommen Lähmungen hinzu, sind dies überwiegend distal betonte Tetraparesen.

1.3.3 Reflexe

Bei den sensiblen und sensomotorischen PNP sind zunächst der Achillessehnenreflex (ASR), dann der Patellarsehnenreflex (PSR) und zuletzt die Reflexe an den oberen Extremitäten herabgesetzt oder erloschen. Bei der diabetischen PNP kann der PSR vor

dem ASR erloschen sein [Ludin et al.1984, Neundörfer et al. 1987]. Werden bevorzugt die dünnen Nervenfasern befallen, können die Reflexe lange erhalten bleiben. Eine Hyperreflexie deutet auf eine Mitbeteiligung der spinalen Pyramidenbahn hin.

1.3.4 Autonome Ausfallserscheinungen

Entsprechend der Leitlinie Neurologie zur Diagnostik bei PNP [AWMF online 2003] zeigen sich folgende Untersuchungsbefunde:

1. Folgen efferenter autonomer Denervierung

Somatische Nerven

- Pupillenstörungen
- Trophische Störungen: Ödem, Ulkus, Osteoarthropathie
- Hypo-/ Anhidrosis
- Vasomotorische Störungen: orthostatische Hypotonie, Rubeosis plantarum

Viszerale Nerven

- *Kardiovaskulär* Ruhetachykardie, Frequenzstarre
- *Gastrointestinal* Ösophagusdystonie, Gastroparese, Diarrhoe, Obstipation mit evt. nächtlichen Diarrhoen, Cholezystopathie
- *Leber*: gestörte Glukoseverwertung
- *Exokrines Pankreas* Ausfall der reflektorischen Sekretion
- *Urogenital* Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation

2. Folgen afferenter autonomer Denervierung

- fehlender Schmerz bei Koronarischämie
- fehlende und vegetative Reaktion bei Hypoglykämie
- fehlendes Gefühl für die Blasenfüllung
- fehlender Hodendruckschmerz
- fehlender Wehenschmerz

1.3.5 Hirnnervenstörungen

Prinzipiell können alle Hirnnerven bei einem polyneuropathischen Prozess in unterschiedlicher Häufigkeit mit einbezogen sein [Neundörfer et al. 1973].

N. VII (beispielsweise bei Guillain-Barré-Syndrom [GBS], Sarkoidose, Borreliose)

N. IX, N. X (beispielsweise bei GBS, Diphtherie)

Augenmuskelnerven (diabetische PNP, Miller-Fisher-Syndrom) [Wilbourn 2003]

1.3.6 Manifestationstypen

Eine Einteilung der PNP erfolgt nach den betroffenen Systemen (sensibel/ motorisch/ sensomotorisch/ autonom) wie oben ausgeführt, als auch nach der Verteilung der Symptome (symmetrisch/ asymmetrisch). Nach Leitlinien Neurologie [AWMF online 2003]:

Distal symmetrisch

Symmetrisch sensibler Manifestationstyp

(z.B. auch durch Cisplatin verursacht)

- Handschuh- und strumpfförmige Sensibilitätsstörungen
- Reflexabschwächung/ -verlust, in der Regel zuerst der ASR

Symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp

(z.B. auch durch Vincaalkaloide und Taxane verursacht)

- symmetrische sensible und motorische Ausfälle (z.B. GBS, akute intermittierende Porphyrie, hereditäre motorische und sensible Neuropathie)

Distal symmetrische PNP mit autonomen Symptomen

- sensible oder sensomotorische PNP mit autonomen Symptomen (z.B. Amyloid-PNP, diabetische autonome Neuropathie, hereditäre sensible und autonome Neuropathie [HSAN])

Asymmetrisch

- Multiplextyp mit Ausfällen entsprechend dem Versorgungsmuster einzelner Nerven
- Schwerpunkt-PNP mit zusätzlich symmetrisch sensiblen und/ oder symmetrisch-motorischen distal betonten Ausfällen (z.B. vaskulitische Neuropathie, diabetische Amyotrophie, multifokal motorische Neuropathie, Lewis-Sumner-Syndrom, Borreliose-Neuropathie, Zoster-Neuritis, neuralgische Schulteramyotrophie)

Proximale oder proximale und distale Verteilung

- Proximal: Plexusneuritis, proximale diabetische Neuropathie
- Proximal und distal: GBS, Porphyrie

1.4 Ätiopathogenese und Pathophysiologie der Polyneuropathien

Zum peripheren Nerven gehören neben den markhaltigen und marklosen Axonen mit ihren Schwannzellen und Markscheiden auch das endoneurale Gefäßbindegewebe mit den Kapillaren, Perizyten, Fibroblasten, Makrophagen und Mastzellen sowie das perineurale und epineurale Hüllgewebe [Neundörfer et al. 1987]. Jede dieser Komponenten kann bei einer PNP mehr oder weniger vom Krankheitsprozess betroffen sein. In der Regel unterscheidet man Erkrankungen des Interstitiums von denen der Axone und der Schwannzellen bzw. der von ihnen gebildeten Markscheiden [Neundörfer et al. 1987].

Unter Berücksichtigung des Läsionstyps werden zwei Hauptgruppen unterschieden:

1. Primär *demyelinisierende* und 2. primär *axonale* PNP. Es gibt jedoch auch Noxen, die sowohl zu einer Myelin- als auch zu einer Axonschädigung führen können. Eine oft multifaktorielle Genese der PNP ist dabei für einen so genannten „Mischtyp“ verantwortlich. Wie schon aus der Bezeichnung „primär“ hervorgeht, können bei primär axonalen Neuropathien auch segmentale Demyelinisierungen vorkommen und nach segmentalen Entmarkungen auch Axone einer Wallerschen Degeneration anheim fallen [Ludin et al. 1984]. Bei schädlichen Einwirkungen auf den ganzen Körper, kann durch die Anfälligkeit der am weitesten vom Perikaryon entfernten Neuronenabschnitte erklärt werden, dass distale Extremitätenabschnitte bevorzugt betroffen sind [Kügelgen 1985].

1.5 Exotoxische Polyneuropathien

Die exotoxischen Polyneuropathien unterteilt man bezüglich der Herkunft der auslösenden Substanzen in zwei große Gruppen, in die medikamentös bedingten und in die Gruppe der meist gewerbe- und umweltgiftbedingten toxischen PNP.

1.5.1 Zytostatikatherapie und Neurotoxizität

Neurotoxische Effekte einer Chemotherapie sind Funktionsstörungen des peripheren oder zentralen Nervensystems, die unmittelbar nach Applikation (akut) oder mit zeitlicher Verzögerung (chronisch) auftreten. „Wenn die Behandlung einer malignen Erkrankung zu einer Langzeitremission bzw. zu einer Heilung führt, wird die Neurotoxizität verschiedener Zytostatika häufig lebensqualitätsbestimmend [Kath et al. 1999b]“. Durch supportive Maßnahmen konnten in den letzten 2 Dekaden verschiedene Nebenwirkungen von Zytostatikatherapien vermindert werden. Dies führt bei manchen Zytostatikaregimen dazu, dass die Neurotoxizität zum dosislimitierenden Faktor wird.

Bevor eine zytostatikainduzierte Neuropathie angenommen werden kann, müssen mögliche andere Ursachen ausgeschlossen werden:

- Progress der Erkrankung
- Metastasen
- Paraneoplastisches Syndrom
- Anfallsleiden
- Infektion
- Folgewirkung nach Strahlentherapie
- andere neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, Migräne, Neuropathie, Anfallsleiden)
- metabolische Störungen (z.B. Nieren- und Leberfunktionsstörung) [Plotkin et al. 2003].

1.5.1.1 Zytostatika mit bevorzugter Störung des ZNS

Zytostatika können akute/ subakute oder chronische neurologische Störungen am zentralen (Tab. 1) und/ oder peripheren (Tab. 2) Nervensystem bewirken.

Zytostatikum	ZNS	Peripheres Nervensystem	
Methotrexat	Akut/ subakut: aseptische Meningitis, Myelopathie, Leukenzephalopathie, stroke-like Syndrome	Chronisch: Leukenzephalopathie	lumbosakrale Radikulopathie
Cytarabin	aseptische Meningitis, Myelopathie; selten Enzephalopathie, generalisierte Krampfanfälle, zerebelläre Dysfunktion		selten schmerzhafte sensorische PNP
Ifosfamid	Enzephalopathie, extrapyramidale Störungen, zerebelläre Dysfunktion		selten schmerzhafte axonale PNP
Cyclophosphamid	Enzephalopathie		
5-Fluorouracil	Enzephalopathie, selten zerebelläre Dysfunktion		selten PNP

Tab. 1 Auswahl an Zytostatika die bevorzugt zentrale neurologische Störungen hervorrufen [nach Shapiro et al. 1984, Baker et al. 1991, Anderson et al. 1991, Patel et al. 1994, Postma et al. 1995, Hilkens et al. 1996, Verstappen et al. 2003, Plotkin et al. 2003]

1.5.1.2 Zytostatika mit bevorzugter Störung des peripheren Nervensystems

Zytostatikum	Peripheres Nervensystem			ZNS
	Sensorisch	motorisch	autonom	
Vincristin	sensomotorische PNP, Störung der Hirnnerven III., V., VI., VII. und X.		Obstipation, Blasenatonie, Impotenz	Enzephalopathie, Ataxie, Athetose
Vindesin Vinblastin Vinorelbin	sensomotorische PNP von Vindesin seltener als Vincristin aber häufiger als bei Vinblastin und Vinorelbin			
Cisplatin	sensorische PNP	selten Muskelkrämpfe	selten orthostatische Dysregulation	selten Enzephalopathie
Carboplatin	sensorische PNP			
Oxaliplatin	sensorische PNP	selten Muskelkrämpfe, Myotonie		
Paclitaxel	sensomotorische PNP			selten akute Enzephalopathie
Docetaxel	sensorische PNP		selten paralytischer Ileus, orthostatische Hypotension, Arrhythmie	
Suramin	sensomotorische PNP, Demyelinisierung ähnlich Guillain-Barré Syndrom			

Tab. 2 Auswahl an Zytostatika die bevorzugt periphere neurologische Störungen hervorrufen [nach Shapiro et al. 1984, Baker et al. 1991, Anderson et al. 1991, Patel et al. 1994, Postma et al. 1995, Hilkens et al. 1996, Verstappen et al. 2003, Plotkin et al. 2003]

1.5.2 Mechanismen der zytostatikainduzierten Neuropathie

Mechanismen der zytostatikainduzierten Neuropathie soweit bekannt:

Cytarabin

- Patienten mit einer zerebellären Dysfunktion zeigen einen umschriebenen Verlust von Purkinje-Zellen [Plotkin et al. 2003]
- in Autopsien fanden sich unterschiedliche Befunde von Demyelinisierung, axonaler Degeneration sowie Gliosezonen des Hirnstamms und Rückenmarks [Plotkin et al. 2003]

Ifosfamid

- die Pathophysiologie der Enzephalopathie ist noch unbekannt, als ein kritischer Faktor wird das Abbauprodukt Chloracetaldehyd angesehen [Plotkin et al. 2003]

5-Fluorouracil

- 5-FU kann die Blut-Liquor-Schranke überwinden, der genaue Mechanismus der zentralen Toxizität ist unbekannt [Kath et al. 1999b]

Vincristin

- Axonale Degeneration mit segmentaler Demyelinisierung [Verstappen et al. 2003]

Cisplatin

- Demyelinisierung [Plotkin et al. 2003]
- neben dieser direkt toxischen Wirkung kann auch eine induzierte Elektrolytstörung (z.B. Hypokalzämie, Hyponaträmie, Hypomagnesämie als Folge einer gestörten ADH-Sekretion bzw. Nephrotoxizität) ursächlich für das Auftreten einer Enzephalopathie sein [Verstappen et al. 2003]

Oxaliplatin

- Der Mechanismus unterscheidet sich von anderen Platinverbindungen, indem es zu einer Störung der axonalen Ionenleitfähigkeit und neuralen Erregbarkeit führt [Verstappen et al. 2003]

Paclitaxel

- Axonale Degeneration und Demyelinisierung [Plotkin et al. 2003]

1.6 Faktoren, die zytostatikainduzierte neurotoxische Nebenwirkungen beeinflussen

Faktoren, die das Auftreten einer chemotherapieinduzierten Neuropathie beeinflussen, werden in Tab. 3 zusammengefasst (Vincaalkaloide siehe unter 1.7.4).

Zytostatikum	Faktoren die die chemotherapieinduzierte Neuropathie beeinflussen
Methotrexat	Hochdosiert und/ oder intrathekal und/ oder in Kombination mit Radiotherapie subakute Toxizität: Bluthochdruck und Hypomagnesämie Spättoxizität: Zunahme mit steigendem Alter
Cytarabin	Hochdosiert (>1g/m ²) Nierenfunktionsstörung Patienten älter 55 Jahre (empfindlicher für zerebelläre Dysfunktion)
Ifosfamid	Nieren- und Leberfunktionsstörung, Hypalbuminämie, Hypokalzämie schnelle Infusion
Cyclophosphamid	Hochdosiert
5-Fluorouracil	Mangel an Dihydropyrimidinhydrogenase, Kombination mit Allopurinol
Cisplatin	Höhe Einzeldosis, Kumulative Dosis (>400mg/m ²)
Oxaliplatin	Kumulative Dosis
Taxane	Kumulative Dosis, Applikationsweise, Höhe Einzeldosis Paclitaxel: Hochdosiert, Diabetes mellitus, vorbestehende Neuropathie

Tab. 3 Faktoren die die zytostatikainduzierte Neuropathie beeinflussen [Beinert et al. 2000, Quasthoff et al. 2002, Verstappen et al. 2003, Plotkin et al. 2003, Lee et al. 2006]

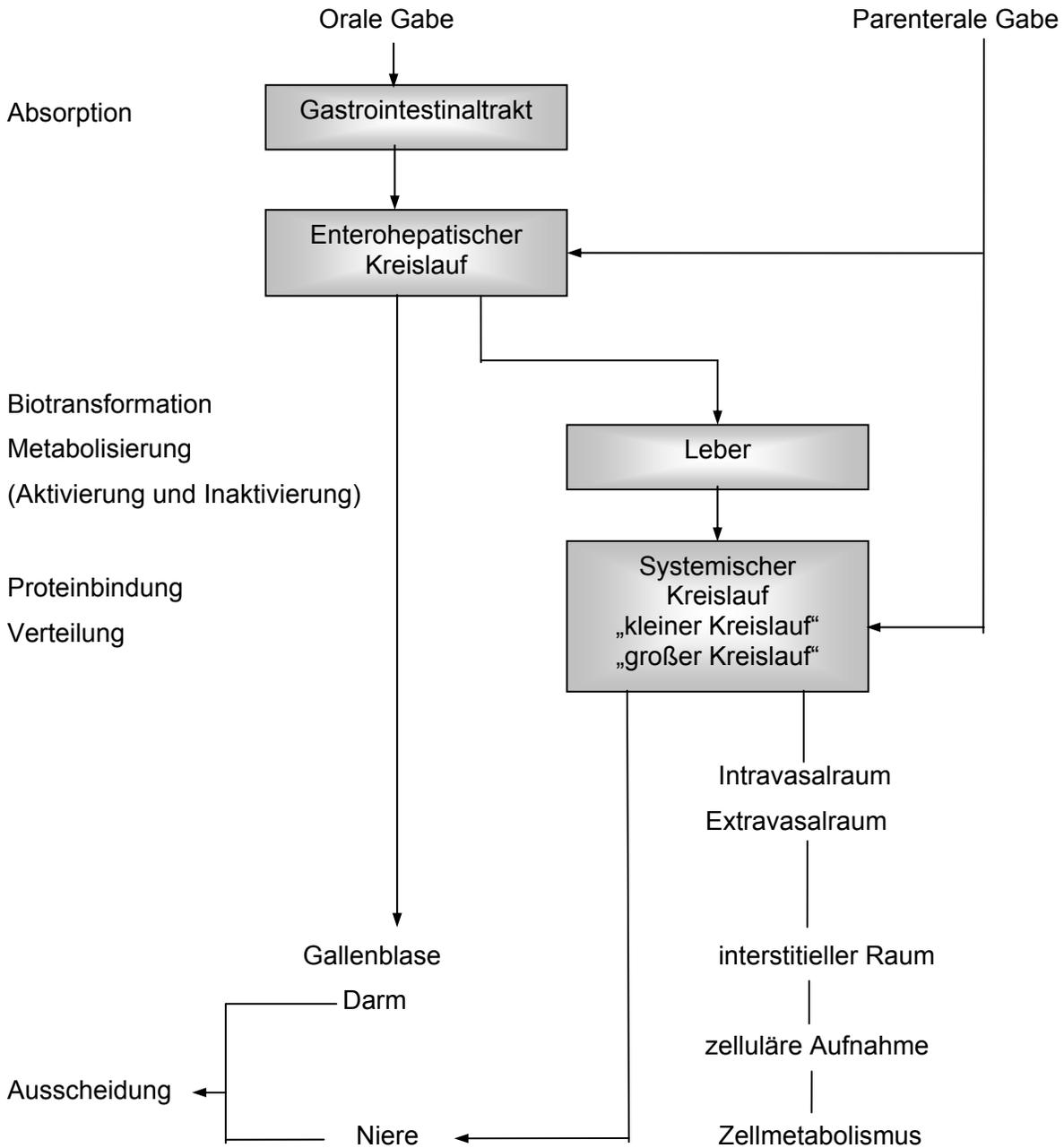
1.6.1 Pharmakologische Interaktionen

Die Behandlung von Tumorpatienten umfasst meist eine Polypharmakotherapie. Bei den oft polymorbiden Patienten kommt zu einer vorbestehenden Medikation aufgrund tumorunabhängiger Erkrankungen die erforderliche zytostatische Therapie. Schon das Chemotherapieschema besteht häufig aus mehreren Substanzen. Zytostatika sind wegen ihrer geringen therapeutischen Breite und Toxizität für Interaktionen prädisponiert. Dabei stellen sowohl die Minderung der Antitumorwirkung als auch eine Verstärkung der Toxizität für den Patienten ein Risiko dar.

Nach Voigtmann (1988) ergeben sich bei der Erkennung von Arzneimittelinteraktionen in der täglichen klinischen Anwendung mehrere Probleme:

- Breite Variationsmöglichkeit der individuellen Patientenreaktion.
- „Drug monitoring“ findet in der Regel nicht statt.
- Überlappende Toxizität macht die Differenzierung zwischen additiver Toxizität oder möglicher pharmakokinetischer Interaktion meist nicht möglich.
- Es existieren sowohl pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Interaktionen.
- Einnahme zusätzlicher Pharmaka führt zur Ausweitung nicht voraussehbarer Wechselwirkungen.

In Abb. 1 sind Mechanismen möglicher pharmakologischer Interaktionen von Zytostatika dargestellt:



**vorwiegend:
pharmakokinetische
Interaktionen**

**vorwiegend:
pharmakodynamische
Interaktionen**

Abb. 1 Mechanismen möglicher pharmakologischer Interaktionen von Zytostatika [Voigtmann 1988]

1.6.1.1 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen liegen dann vor, wenn verschiedene Arzneistoffe die gleiche Körperfunktion beeinflussen [Habermann 1989]. Der gleichzeitige Einsatz von 6 bis 12 Arzneimitteln erhöht das Risiko für toxische Reaktionen auf das Dreifache, der gleichzeitige Einsatz von 13 und mehr Medikamenten auf das Zehnfache, eine Beobachtung, die bei allgemein internistischen Erkrankungen gemacht wurde [Höffken et al. 1999].

1.6.1.2 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Pharmakokinetik ist ein Teilgebiet der Pharmakologie, welches sich mit der zeitlichen Änderung der Konzentration eines Pharmakons im Organismus befasst.

Abweichungen von der normalen Pharmakokinetik beinhalten

Veränderungen des scheinbaren Verteilungsvolumens

Gewichtsveränderungen Bei einer Zunahme des Körpergewichts nimmt der Verteilungsraum zu. Dabei muss bei einer Gewichtszunahme zwischen einer Zunahme des Fettgewebes oder Wasseransammlung im Körper (Ödeme) differenziert werden. Entsprechend der Lipidlöslichkeit des Pharmakons wirkt sich dies unterschiedlich auf den Verteilungsraum aus [Forth et al. 1990a].

Geschlecht Der Verteilungsraum bei Frauen weist einen höheren Anteil an Fettgewebe am Körpergewicht im Vergleich zu Männern auf. Dies wirkt sich vor allem auf lipidlösliche Pharmaka aus [Forth et al. 1990a].

Veränderungen der totalen Clearance

Erkrankungen der Leber Die Leber mit ihrem mikrosomalen Enzymapparat ist das ausschlaggebende Organ für die Metabolisierung der meisten Zytostatika [Voigtmann 1988]. Dort werden sie teilweise erst zu wirksamen Substanzen aktiviert (Cyclophosphamid, Procarbazin, Dacarbazin), teilweise zu aktiven, meist zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Bei gestörter Leberfunktion kann die metabolische Elimination von

Pharmaka gestört sein und zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führen [Voigtmann 1988].

Einschränkung der Nierenfunktion Da die meisten Pharmaka harnpflichtig sind, finden Arzneimittelwechselwirkungen bevorzugt bei der renalen Ausscheidung statt. So kann es durch Störung des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtration, der renalen tubulären Transportsysteme oder durch Änderung des pH-Wertes des Urins, zu einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Zytostatika kommen [Voigtmann 1998].

1.6.2 Alter

Das kalendarische Lebensalter ist oft nicht identisch mit dem biologischen Alter und korreliert nicht unbedingt mit dem Allgemeinzustand [Wilmanns 2000]. Generell unterliegen wir einem physiologischen Alterungsprozess, der beeinflusst wird von diätetischen, Umwelt- und genetischen Faktoren [Höffken et al. 2002a]. Dementsprechend zeigt die Population der älteren Menschen eine große Heterogenität. Diese wird durch die im Alter zunehmende Komorbidität noch verstärkt.

Bei der Therapieplanung im höheren Lebensalter sollten einige Veränderungen pharmakokinetischer Parameter Beachtung finden [modifiziert nach Bokemeyer aus Schlimok et al. 2002c]:

- Abnahme des Gesamtkörperwassers im Alter, Zunahme des Fettanteils ⇒ Zunahme des Verteilungsvolumens lipophiler Substanzen und damit z.B. höhere Myelotoxizität von Carmustin, Lomustin
- Abnahme der GFR ⇒ häufig Dosisreduzierung renal eliminerter Medikamente indiziert
- Einschränkung der Leberdurchblutung ⇒ ggf. entsprechend Leberfunktion Dosisanpassung hepatisch eliminerter Medikamente z.B. Vincaalkaloide
- altersabhängige Prädisposition gegenüber neurotoxischen Zytostatika ⇒ im Alter oft irreversible Vincristinneuropathie
- progredienter Verlust von Herzmuskelgewebe ⇒ Steigerung der kardiotoxischen Nebenwirkung

- Abnahme der Lungenelastizität \Rightarrow Erhöhung der pulmonalen Toxizität, z.B. für Bleomycin
- eingeschränkte Knochenmarkreserve

Das kalendarische Alter allein ist kein sicherer Indikator in der Bewertung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Alter und dem Auftreten neurotoxischer Nebenwirkungen. Es bedarf nach Höffken et al. (2002a), eines multidimensionalen Assessments. Das heißt, die allgemeine gesundheitliche Situation, der funktionelle Status, die Begleiterkrankungen und die Komedikationen müssen in die Betrachtung mit einbezogen werden.

1.6.3 Ernährungsstatus

Wie zuvor beschrieben, ist mit einer Gewichtszunahme auch eine Zunahme des Verteilungsraumes verbunden. Bei Zunahme des Fettanteils wird das Verteilungsvolumen für lipidlösliche Pharmaka größer.

Retrospektive Studien, die sich mit dem Zusammenhang von hyperkalorischer Ernährung sowie der Beseitigung von Mangelzuständen (an Vitaminen, Spurenelementen, Mineralien, Proteinen) und der Auswirkung auf eine Chemotherapie beschäftigten, zeigten, dass die Behandlung weniger Nebenwirkungen hatte und auch effektiver war [Beyer et al. 1991].

Nach Schlimok et al. (2002b) ist die Erhebung des Ernährungsstatus und anderer ernährungsabhängiger Variablen eine wichtige Grundlage für die Behandlungsplanung bei Tumorpatienten:

- Body-Mass-Index (Norm 21-25)
- Gewichtsanamnese
- Laborparameter – Albumin, Lymphozytenzahl

1.6.4 Komorbiditäten

Diabetes mellitus

Die distal symmetrische, sensomotorische PNP stellt die häufigste neurologische Folge des Diabetes mellitus dar [Dengler et al. 1999b]. Als ursächlich wird die durch eine Hyperglykämie bedingte Sorbitolakkumulation und damit verminderte intrazelluläre Konzentration von Myoinositol angesehen [Dengler et al. 1999b]. Dadurch kommt es zu

einer Störung des Energiehaushaltes der Zelle mit nachfolgender funktioneller Beeinträchtigung.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COLD) da es hier bei einem großen Anteil der Patienten zu einer überwiegend milden PNP kommen kann. Dabei fanden sich Hinweise auf eine ätiologische Rolle des Rauchens [Faden et al. 1981] (siehe auch 1.6.5).

Hypothyreose Neben einer psychomotorischen Verlangsamung zu verzögerten peripheren Reflexen kommt. Laut Dengler (1999b) klagen 30 bis 60% der Patienten über brennende distale Schmerzen oder Parästhesien. Häufig findet sich eine strumpfförmige Hypästhesie.

Hyperthyreose In Einzelfällen wurde über eine axonale PNP berichtet [Dengler et al. 1999b]. Unklar ist hierbei jedoch ein mögliches Zusammentreffen mit idiopathischen PNP.

Erkrankungen die zu schweren Störungen der Nahrungsresorption und zur Ausbildung eines Malabsorptionssyndromes führen, können eine PNP verursachen. Neben Erkrankungen des Pankreas, der Leber, Gallenwege, Magen und Darm können durch kardiovaskuläre Erkrankungen über eine enterische Zirkulationsstörung eine Malabsorption (insbesondere Vitamin B und E) verursacht werden [Dengler et al. 1999b].

Periphere Durchblutungsstörungen (pAVK) können zum Auftreten von Parästhesien führen.

1.6.5 Alkohol und Nikotin

Äthanol kann zu einer Schädigung des peripheren Nervensystems führen [Tröger et al. 1999b]. Unklar bleibt bisher noch der genaue pathophysiologische Mechanismus. Hinweisend sind Untersuchungen, die eine veränderte Fluidität neuronaler Membranen oder eine Blockade von NMDA-Rezeptoren zeigen [Tröger et al. 1999b].

Das Auftreten einer milden PNP bei Patienten mit einer COLD ist laut Faden (1981) vor allem auf das **Rauchen** zurückzuführen. Tabakrauch gilt als eine äußerst komplexe Mischung, 100 verschiedene Substanzen enthaltend, deren neurotoxische Effekte jedoch noch weitestgehend unbekannt sind [Candura et al. 1998].

1.6.6 Supportivtherapie

Welche Therapieversuche es gibt, um das Auftreten einer chemotherapieinduzierten Neuropathie zu beeinflussen, wird in Tab. 4 gezeigt.

Zytostatikum	Neuroprotektion
Methotrexat	Carboxypeptidase-G2
Cytarabin	Dexamethason Cycloheximid
Ifosfamid	Diazepam, Methylenblau
Cisplatin	Amifostin, Org 2799, Neutrophin-3, Glutathion
Oxaliplatin	Amifostin, Carbamazepin
Taxane	Paclitaxel: ACTH Analogon Org 2766 in vivo, Glutaminsäure, Amifostin

Tab. 4 Faktoren, die die chemotherapieinduzierte Neuropathie möglicherweise beeinflussen bzw. neuroprotektive Faktoren [Beinert et al. 2000, Quasthoff et al. 2002, Verstappen et al. 2003, Plotkin et al. 2003]

Bisher wurden nur wenige dieser Substanzen in der klinischen Routine zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Neuropathie eingesetzt. Zumeist sind die Möglichkeiten der Prophylaxe zytostatikainduzierter neurotoxischer Nebenwirkungen sehr begrenzt und gesicherte Therapien fehlen.

1.7 Vincaalkaloide

Vincaalkaloide sind mono- und dimere Indol- und Dihydroindolalkaloide von Vinca- und Catharanthus-Spezies. Vincristin (VCR) und Vinblastin (VBL) sind Naturstoffe und wurden aus einer auf Madagaskar beheimateten Immergrünart (*Vinca rosea*) isoliert [Doehn et al. 2000]. Vincaalkaloide zählen zu den Mitosehemmern. Sie binden in niedrigen Konzentrationen an die Proteine des Spindelapparates und hemmen die Zellteilung in der Metaphase [Forth et al. 1990b, Jordan et al. 1998, Dumontet et al. 1999].

Vincristin und Vinblastin sind hinsichtlich ihrer Strukturbestandteile nahezu identisch.

Sie unterscheiden sich in einer substituierten Gruppe am Dihydroindolmolekülgerüst (Abb.2).

	R1	R2	R3
Vincristin	CHO	CO ₂ CH ₃	OCOCH ₃
Vinblastin	CH ₃	CO ₂	OCOCH ₃

Abb.2

Diese minimale Differenz ist verantwortlich für das unterschiedliche Antitumor- und Toxizitätsspektrum [Rowinsky et al. 1991]. 1970 wurde ein Metabolit des Vinblastins, das Vindesin (VDS) eingeführt. Vindesin ist ein synthetisches Derivat von Vinblastin und wurde in der Hoffnung hergestellt, eine geringere Neurotoxizität zu haben, als die anderen Vincaalkaloide. Vinorelbin ist ein halb synthetisches Derivat des Vinblastin Abb.3 [Rowinsky et al. 1991].

	R1	R2	R3
Vindesin	CH ₃	CONH ₂	OH
Vinorelbin	CH ₃	CO ₂ CH ₃	OCOCH ₃

Abb.3

1.7.1 Neurotoxizität der Vincaalkaloide

1.7.1.1 Vincaalkaloidinduzierte Störung des ZNS

Eine Überdosierung von Vincristin kann zu zentralen Störungen bis hin zum Tod führen [Verstappen et al. 2003]. Gewöhnlich reversibel und selten sind Symptome wie Rindenblindheit, Athetose, Ataxie und Parkinson ähnliche Symptome [Verstappen et al. 2003].

1.7.1.2 Vincaalkaloidinduzierte Störung des peripheren Nervensystems

Die PNP stellt die häufigste zytostatikaassoziierte Neurotoxizität überhaupt dar. Die Neurotoxizität der Vincaalkaloide, insbesondere die von Vincristin, ist dabei sowohl ein Phänomen der Einmaldosis als auch der kumulativen Dosis [Beinert et al. 2000]. Erst kürzlich wurde beschrieben, dass es auch nach Therapieende zu einer weiteren Verschlechterung der neurologischen Symptome durch Vincristin kommen kann [Verstappen et al. 2005]. Das klinische Bild der vincristininduzierten PNP unterscheidet sich nicht grundlegend von einer peripheren PNP anderer Genese [Bradley et al. 1970, Casey et al. 1973, Legha 1986, Cerny et al. 1989, Tuxen et al. 1994, Ebert et al. 1996, Moudgil et al. 2000, Maier et al. 2001]. Bei der vincristininduzierten Neuropathie scheinen sensible Fasern früher und stärker als motorische Fasern betroffen zu sein [Caccia et al. 1977, Lowitzsch et al. 1978, Mamoli et al. 1980]. Initial manifestiert sich die Neurotoxizität mit Parästhesien an Händen und Füßen [Shapiro et al. 1984, Cerny et al. 1989], dem Ausfall des ASR und später mit zunehmendem Sensibilitätsverlust [Quasthoff et al. 2002]. Der Vibrationssinn geht verloren, und bei Fortführung der Therapie können sich Paresen ausbilden [Mamoli et al. 1980, Cerny et al. 1989, Moudgil et al. 2000]. Im Rahmen einer autonomen Neuropathie kann es zur Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus kommen [Sandler et al. 1969]. Seltener tritt eine Blasenatonie mit Inkontinenz [Holland et al. 1973] oder eine Impotenz auf [Carmichael et al. 1970, Gottlieb et al. 1971, Roca et al. 1985, Hironen et al. 1988, Haim et al. 1994]. Hirnnervenläsionen können sich mit Ptose (N. III), Schmerzen im Gesichtsbereich (N. V), Abduzensparese mit Doppelbildern (N. VI), Fazialisparese (N. VII) und Rekurrensparese (N. X) äußern [Shapiro et al. 1984, Cerny et al. 1989, Hess et al. 2001].

1.7.2 Neurotoxizität der Vincaalkaloide im Vergleich

Breiteste klinische Anwendung hat insbesondere das Vincaalkaloid Vincristin erlangt. Dies liegt in der weit gefächerten Wirksamkeit bei den verschiedensten Tumorarten begründet. Seine toxischen Nebenwirkungen sind am Nervensystem besonders ausgeprägt (möglicherweise aufgrund der Indolstruktur [Huhn et al. 2001]). Die Neurotoxizität von Vincristin ist höher im Vergleich zu Vindesin und diese wiederum höher im Vergleich zur Neurotoxizität von Vinblastin [Wright et al. 1963, Miller et al. 1980, Goldhirsch et al. 1980,

Mathé et al. 1981, Heim et al. 1987]. Vinorelbin hat eine geringere Neurotoxizität als Vincristin [Verstappen et al. 2003].

Vincristin

Vincristin besitzt eine geringe knochenmarktoxische Wirkung. Selten kommt es zu Übelkeit und Erbrechen. Dosislimitierend ist in der Regel seine neurotoxische Wirkung [Huhn et al. 2001, Seeber et al. 2003].

Vinblastin

Als dosislimitierende Nebenwirkung gilt hier die Myelosuppression. Neurologische Nebenwirkungen sind möglich (paralytischer Ileus als besondere Ausprägung) und entsprechen denen des Vincristins, sie treten jedoch bei Behandlung mit den üblich verwendeten Dosen in der Regel nicht auf [Shapiro et al. 1984, Huhn et al. 2001, Seeber et al. 2003].

Vindesin

Die Nebenwirkungen gleichen im Wesentlichen der Behandlung mit Vincristin. Die neurotoxischen Nebenwirkungen sind geringer als die von Vincristin [Verstappen et al. 2003]. Als dosislimitierender Faktor ist hier gewöhnlich die durch Vindesin verursachte Leukopenie zu nennen [Huhn et al. 2001].

Vinorelbin

Vinorelbin zeichnet sich durch eine niedrigere Neurotoxizität im Vergleich zu den anderen Vincaalkaloiden aus [Pace et al. 1996, Fazyen et al. 1996].

1.7.3 Pathophysiologie der Vincaalkaloid-Polyneuropathie

Vincaalkaloide haben die Fähigkeit, die biologische Funktion der Mitosespindeln zu stören. Sie greifen als Spindelgifte in die Mitose während der Metaphase ein [Palmer et al. 1960, Cardinali et al. 1963, Huhn et al. 2001]. Dabei kommt es sowohl durch Vincristinsulfat [George et al. 1965] als auch durch Vinblastinsulfat [Siebs 1963, Malavista et al. 1968] zu einer Zerstörung des Spindelapparates. Sie verhindern damit eine Trennung der beiden Chromatide der Chromosomen. Eine Anaphase wird also nicht durchlaufen [Moser et al. 1989]. Dieser Effekt ist meist irreversibel und darauf zurückzuführen, dass die Alkaloide die

Struktur der Mikrotubuli, die die Mitosespindeln aufbauen, zerstören [Moser et al. 1989]. Die Affinität der Vincaalkaloide für die Mikrotubuli ist für alle Vincaalkaloide gleich. Der schon beschriebene Unterschied in der Neurotoxizität wird daher eher auf andere Faktoren wie Gewebsverteilung und Metabolismus zurückgeführt [Kaplan et al. 1984].

Auch an der Ganglienzelle greifen die Vincaalkaloide an mikrotubulären Strukturen, den Neurotubuli, an [Seil et al. 1968, Journey et al. 1969, Shelanski et al. 1969, Hirano et al. 1971, Höfkelt et al. 1971, Quasthoff et al. 2002].

Die Spindelgifte bewirken eine Auflösung der Neurotubuli zu Neurofilamenten (Abb.4).

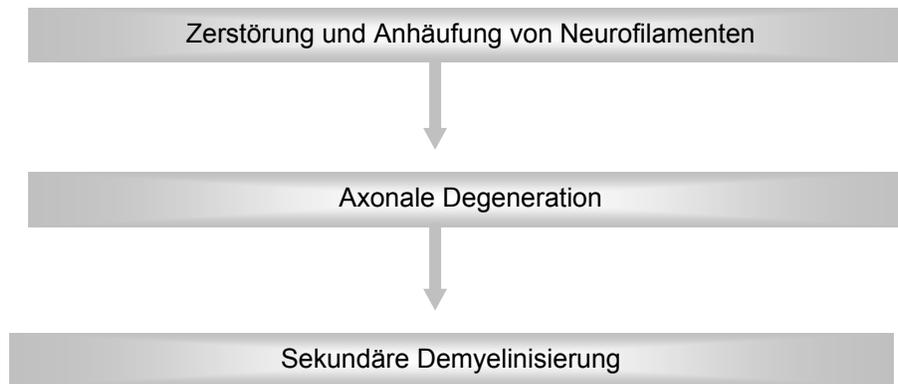


Abb.4 Ablauf einer Vincaalkaloidschädigung des peripheren Nerven

Frühere und auch aktuelle Untersuchungen beim Menschen (N. saphenus) [Holland et al. 1973, Norido et al. 1988, Lipton et al. 1989, Rowinsky et al. 1991, Fiori et al. 1995, Postma et al. 1995, Mimura et al. 2000, Topp et al. 2000] zeigten wie in den Tierstudien von Ogawa et al. (2001), dass Vincristin eine neurofibrilläre Degeneration des Achsenzylinders an peripheren Nerven, im Bereich der Hinterstränge sowie -wurzeln und der spinozerebellaren Bahnen bewirkt. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist meist normal oder nur leicht vermindert, aber die distale Latenz ist typischerweise verlängert („Dying back“) [Cerny et al. 1989].

Wirkung von Vincristin im Tiermodell

Topp et al. 2000, untersuchten die systemische Wirkung von Vincristin im Tiermodell (Ratten). Dabei wurde der N. saphenus von Ratten, die mit Vincristin behandelt worden waren, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von unbehandelten Ratten Licht- und Elektronenmikroskopisch beurteilt. Sie kamen zu folgenden Resultaten:

- ✓ Durch Vincristin kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der Struktur der Nerven, nur im hochauflösenden Elektronenmikroskop fanden sich vermehrt tangential und nicht longitudinal ausgerichtete Mikrotubuli. Durch Vincristin wird die Dichte der markscheidenhaltigen Nervenfasern herabgesetzt, die Dichte der Mikrotubuli von Vincristin behandelten markscheidenhaltigen Nervenfasern war signifikant niedriger
- ✓ Vincristin verändert die Zellbestandteile der Spinalganglien (Schwellung der Nervenzellkörper, exzentrische Lage des Zellkerns und Zunahme der Lysosomen, Verlust der Nissl-Schollen in der Nähe des Anfangssegmentes des Axons)

1.7.4 Faktoren und Beeinflussung der vincaalkaloidinduzierten Neurotoxizität

Plotkin (2003) zählt zu den Risikofaktoren des Auftretens einer neurotoxischen Nebenwirkung durch Vincaalkaloide die gesamt-kumulative Dosis, ein erhöhtes Lebensalter, die Behandlung mit anderen eine Neuropathie induzierenden Medikamenten sowie den Ernährungszustand. Bei Haim (1994) werden als eine gesteigerte Neurotoxizität auslösende Faktoren das fortgeschrittene Alter und eine erhöhte alkalische Phosphatase aufgeführt. Eine verstärkte Neurotoxizität tritt nach Sandler (1969) bei Patienten im Alter unter 50 Jahren und bei Leberfunktionsstörung auf. Dass Patienten mit gestörter Leberfunktion besonders empfindlich für die neurotoxischen Effekte von Vincristin sind, wird mehrmals beschrieben [Van den Berg et al. 1982, Kath et al. 1999b].

Widersprüchliche Angaben gibt es zum Auftreten einer Neurotoxizität bei vorbestehender diabetischer Neuropathie [Rosenthal et al. 1974].

Nach Rowinsky (1991) sind besonders Patienten mit vorbestehenden neurologischen Störungen - Charcot-Marie-Tooth Krankheit, Hereditäre und sensorische Neuropathie Typ I, Poliomyelitis in der Kindheit - für das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität prädisponiert.

Eine besonders ausgeprägte Anfälligkeit für vincristinbedingte neurotoxische Nebenwirkungen wurde bei Patienten mit malignen Lymphomen beobachtet [Watkins et al. 1978].

1.7.5 Pharmakologische Interaktionen bei der Behandlung mit Vincristin

1.7.5.1 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Versuche in vitro und Tierversuche deuten darauf hin, dass die Einschleusung von Vincristin in die Zelle durch Reserpin sowie durch Calciumantagonisten gesteigert wird [Tsuero 1983]. Ursächlich für die Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme von Calciumkanalblockern wird die Einschleusung von Vincristin in die Zelle im sog. MDR (multiple drug resistance) -Mechanismus angesehen [Huhn et al. 2001].

L-Asparaginase vermindert möglicherweise die hepatische Clearance von Vincristin [Huhn et al. 2001]. Sathiapalan et al. (2001) beschreibt eine Interaktion von Vincristin mit Nifedipin, Cyclosporin, Isoniazid und Amphotericin B. Durch eine Hemmung des Zytochrom P-450-Systems in der Leber oder einer Blockierung der P-Glycoproteinpumpe kommt es durch eine verlängerte Halbwertszeit von Vincristin bzw. durch einen gehemmten Transport von Vincristin nach extrazellulär zu einer gesteigerten Neurotoxizität.

Es existieren natürlich Überlegungen, dass die neurotoxische Nebenwirkung von Vincristin durch Medikamente mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt wird. Laut Schlimok (2002a) wird die kumulative Neurotoxizität von Vincristin, Vinblastin und Vindesin durch Cisplatin und Etoposid verstärkt.

1.7.5.2 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nach oraler Gabe wird Vincristin nur unsicher resorbiert und ist deshalb nur als parenterale Darreichungsform im Handel. Vincristin wird triphasisch aus dem Plasma eliminiert mit Halbwertszeiten von etwa 5 Minuten bis 2-3 Tagen [Huhn et al. 2001]. Vincristin hat im Vergleich zu den anderen Vincaalkaloiden (VBL kürzeste HWZ und schnellste Clearancerate) die längste HWZ und niedrigste Clearancerate, wodurch die höhere neurotoxische Wirkung mitbedingt sein dürfte [Rowinsky et al. 1991].

Die Spitzenplasmakonzentration reicht von 100 bis 500nM, aber bei einer HWZ <5 Minuten für nur kurze Zeit. Durch eine prolongierte Infusion werden daher toxische

Spitzenkonzentrationen vermieden [Rowinsky et al. 1991]. „Das pharmakologische Korrelat für die Dosisintensität, die als verabreichte Dosis pro Zeit in mg/m²/Woche angegeben wird, ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Plasma [Seeber et al. 2003]“. Die Plasmakonzentration, besser noch die AUC im Plasma, von Vincristin erlaubt eine Voraussage der nach WHO quantifizierten neurotoxischen Nebenwirkung [Seeber et al. 2003].

Vincaalkaloide und Erkrankungen der Leber Das biliäre System ist der Hauptausscheidungsweg von Vincristin und seiner Metabolite [Jackson et al. 1978]. Nur minimale Mengen von Vincristin werden über den Urin ausgeschieden. Trotz individueller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vincristin [Sethi et al. 1981] kommt es bei Störungen der Leberfunktion und besonders bei Cholestase zu einer Beeinflussung der Eliminationskinetik mit Zunahme der Toxizität [Donelli et al. 1998]. Eine Erhöhung der Halbwertszeit von Vincristin um mehr als das Doppelte wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ermittelt [Van den Berg et al. 1982, Desai et al. 1982].

Bei gestörter Leberfunktion ist die Vincaalkaloid-Dosis zu reduzieren:

Verabreichung in % der Normaldosis bei				
Serumbilirubin (mg/dl)	<1,5	1,5-3,0	3,1-5,0	>5,0
SGOT (U/l)	<60	60-180	>180	
Vincaalkaloid	100%	50%	-	-

Empfehlungen der Dosisreduktion [Scheulen et al. 2003]. Etwas modifiziert sind die Empfehlungen im Kompendium Internistische Onkologie Teil 1 Seite 998 (1999).

Vincaalkaloide und Einschränkung der Nierenfunktion Auch wenn Vincaalkaloide nur in sehr geringen Mengen renal eliminiert werden, gibt es auch hier Empfehlungen zur Dosismodifikation [Schlimok et al. 2002a]:

	GFR 20-30ml/min	GFR <5ml/min
Vincristin	100%	100%
Vinblastin	80%	75%
Vindesin	80%	0%

1.8 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Frage, welche Faktoren das Auftreten einer vincristininduzierten Polyneuropathie beeinflussen.

Bekannt ist, dass sowohl die Höhe der Einzeldosis als auch die kumulative Dosis von Vincristin für das Auftreten einer klinisch relevanten Neuropathie von Bedeutung sind.

In Korrelation zu bisherigen Erfahrungen erwarteten wir eine verstärkende Wirkung durch Faktoren deren schädigende Wirkung auf das Nervensystem gesichert ist, insbesondere **Diabetes mellitus, Äthanol, Medikamenteneinnahme aufgrund lymphomunabhängiger Erkrankungen**. Gleiches wird angenommen beim Vorliegen von weiteren **Komorbiditäten**, bei denen gehäuft eine PNP auftreten kann.

Bei einer **Leberfunktionsstörung** wurde entsprechend der bisherigen Beobachtungen eine häufigere vincristininduzierte Neurotoxizität angenommen.

Die Veränderung pharmakokinetischer Parameter im höheren Lebensalter wurde schon genannt. Diese Studie geht daher auch der Frage nach, inwieweit das Alter das Auftreten und die Ausprägung einer vincristininduzierten Polyneuropathie beeinflusst.

Bestätigt sich die in einer früheren Studie gefundene positive Wirkung einer Ernährungsbalance auf Nebenwirkungen im Rahmen einer Chemotherapie, auch auf das Auftreten einer Neurotoxizität durch Vincristin ?

Findet sich eine verstärkte neurotoxische Wirkung durch die im Tabakrauch enthaltenen Substanzen ?

Ist durch den Einsatz des Zytoprotektivums **Amifostin** im Rahmen einer vincristinhaltigen Chemotherapie ein neuroprotektiver Effekt zu erwarten?

Kann durch die **Umstellung von Vincristin auf Vinblastin** eine Verschlimmerung der vincristininduzierten Neuropathie verhindert werden?