

Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) Ein progredientes Problem im onkologischen Alltag

HANS HELGE BARTSCH, KARIN JAROSLAWSKI, MATTHIAS ROSTOCK

Was kann man tun,
wenn Nerven
unkontrollierte
Signale versenden?

Was genau einige Zytostatika im Nervensystem bewirken, ist noch nicht ganz klar, aber fest steht: Die periphere Polyneuropathie ist eine häufige Folge der Behandlung. Einige Ansätze zur Prophylaxe und Therapie dieser neurotoxischen Nebenwirkung gibt es bereits.

© photos.com PLUS

Als neurotoxische Nebenwirkung zahlreicher Zytostatika ist die periphere Polyneuropathie (PNP) ein quantitativ zunehmendes und nicht selten auch therapiebegrenzendes Problem im onkologischen Behandlungsalltag. Die Schädigungsmechanismen der einzelnen zytostatischen Wirkstoffe sind bislang nur teilweise bekannt. Die Prophylaxe und therapeutische Beeinflussung der Polyneuropathie bleibt weiterhin eine große Herausforderung, obwohl verschiedene symptomatische Therapieoptionen – die sich vor allem aus den Erfahrungen und Forschungsergebnissen zur diabetischen Polyneuropathie ableiten – mit jedoch bedingtem Nutzen zur Verfügung stehen. Im Zentrum der Forschung steht deshalb weiterhin der präventive Einsatz verschiedener neuroprotektiv wirksamer Substanzen. Die teilweise vielversprechenden Untersuchungsergebnisse können jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass der regelhafte klinische Einsatz derzeit nicht mit Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien begründet werden kann.

Seit Beginn der medikamentösen Tumorthherapie haben sich deren Nebenwir-

kungen als ein zentrales und oft nur unbefriedigend beherrschbares Problem erwiesen. Die Fortschritte der vergangenen Jahre in der supportiven Therapie hämatotoxischer und emetogener Nebenwirkungen der Zytostatika-Behandlung brachten zwar eine Verbesserung und eingesetzte Dosierungen konnten sogar eskaliert werden. Hierdurch, sowie durch die Entwicklung und den inzwischen auch immer umfangreicheren adjuvanten Einsatz neuerer Substanzen (beispielsweise der Taxane sowie weiterer Platinderivate), treten jedoch vermehrt andere, wie neurotoxische Nebenwirkungen der Zytostatika, in den Vordergrund und können damit für einen Teil der verwendeten Substanzen therapielimitierend sein. Neben einer Schädigung des zentralen Nervensystems finden sich in nicht unerheblichem Maße toxische Auswirkungen auf das autonome und periphere Nervensystem, wobei letztere sich klinisch als Polyneuropathien manifestieren.

Symptome und Verlauf

Die Symptome der Zytostatika-induzierten peripheren Polyneuropathie (CIPN) treten in aller Regel distal sym-

metrisch mit typischem strumpf- und/oder handschuhförmigem Verteilungsmuster auf. Zumeist sind die unteren Extremitäten zuerst und im Verlauf verstärkt betroffen. Es finden sich Sensibilitätsstörungen mit Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien, aber auch neuropathische Schmerzen, die Patienten in der Regel als brennend (burning feet), aber auch als einschneidend beschreiben; nicht selten tritt durch eine pathologische Empfindlichkeitssteigerung des nozizeptiven Systems auch eine Hyperästhesie auf. Allerdings stehen die Schmerzen, im Gegensatz zur diabetischen Neuropathie, nicht im Vordergrund. Teilweise finden sich Paresen, die dann ebenfalls distal betont inkomplett oder auch in Einzelfällen vollständig in Erscheinung treten können. Muskelkrämpfe können vermehrt auftreten, aber auch ruhelose Bein (restless legs), die bedingt durch die Verschlechterung in Ruhe wiederum Folgeerscheinungen wie etwa Schlafstörungen, nach sich ziehen.

Typisch Cisplatin-induziert tritt das Lhermitte-Zeichen auf – einschneidend elektrisierende Schmerzen in die Extremitäten nach Beugen des Rumpfes oder

Kopfes nach vorn [Inbar M et al. 1992]. Nach Gabe von Vincristin verläuft die Neuropathie meist mit typischem Muster zunächst mit Sensibilitätsstörungen und Parästhesien, gefolgt vom neuritischen Schmerz und schließlich von Beeinträchtigungen der Motorik.

Die Symptome erscheinen akut, d. h. noch während bzw. kurzfristig nach einem Chemotherapiezyklus oder verzögert, bis hin zu mehreren Wochen nach abgeschlossener Therapie und nehmen in der Regel, wenn akut aufgetreten, nach jeder weiteren Therapie zu [Kath R et al. 1999; Rowinsky EK et al. 1993; Legha SS. 1986]. Dies führt oft zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Patienten, mit Gangunsicherheit und damit verbundener erhöhter Sturzgefahr, Kraftlosigkeit (Muskelschwäche), sowie zu Einschränkungen bei Feinarbeiten oder auch beim Schreiben. Durch die Sensibilitätsstörungen besteht Unsicherheit beim Ergreifen von Gegenständen. Aus teilweise nachts verstärkt auftretender Symptomatik resultieren, wie oben bereits erwähnt, Schlafstörungen. Die Symptome bestimmen vor allem nach abgeschlossener Chemotherapie nicht selten die Lebensqualität der Patienten [Postma TJ et al. 2000; Hussain M et al. 1993] und verhindern die soziale und berufliche Rehabilitation, was wiederum zusammen mit den bestehenden Einschränkungen verstärkt psychische Belastungen mit sich bringen kann – ein *Circulus vitiosus*.

Ist das autonome Nervensystem betroffen, können prinzipiell alle Organsysteme in ihrer Funktion beeinträchtigt sein, woraus u. a. resultieren können:

- Störungen im Gastrointestinaltrakt mit Atonie bis hin zum Ileus,
- Schäden im Urogenitaltrakt mit Blasenentleerungsstörungen und Impotenz,
- Störungen im Herz-Kreislauf-System mit Hypotension und unter Umständen auch tödlich verlaufenden Arrhythmien,
- Veränderungen der Drüsensekretion. Betroffenheit der Hirnnerven kann sich durch Kiefersteife, Gesichtsfeldausfälle, Diplopie, Ptosis, Geschmacksstörungen, Schluckstörungen und periorale Parästhesien äußern, die u. a. in Zusammenhang mit Oxaliplatin-Gabe nach Kälteexposition verstärkt auftreten.

Die Nervenschädigung ist in der Regel zumindest teilweise reversibel [Extra JM et al. 1998, Postma TJ et al. 1993, Lomonaco M et al. 1992], wenn auch die Rückbildung unter Umständen sehr langsam verläuft und bei einem Teil der betroffenen Patienten die Symptome über einen Zeitraum von 48 Monaten hinaus fortbestehen [Postma TJ et al. 2000; Quasthoff S et al. 2002]. Eine Unterscheidung nach akutem (< vier Wochen), subakutem (ein bis drei Monate) und chronischem (> drei Monate) Verlauf, wie bei anderweitig bedingten Neuropathien üblich [Willison HJ et al. 2003], kann zwar getroffen werden, ist jedoch im Verlauf kaum von Nutzen, da die Symptome in aller Regel schon allein wegen der andauernden Therapie länger als drei Monate bestehen. Nur wenige Untersuchungen befassen sich mit dem Spätverlauf der Neuropathien. Eine Nacherhebung einer onkologischen Klinik in Dänemark zeigte, dass nach ca. vier bis neun Jahren nahezu alle wegen Keimzelltumoren mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin behandelten Patienten fortgesetzte Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie angaben [Hansen SW et al. 1992].

Neurologische Befunde

Entscheidend für die weitere Therapiestrategie ist in der Regel das Auftreten subjektiver polyneuropathischer Beschwerden, jedoch lässt sich eine Schädigung der peripheren Nerven auch frühzeitig, teilweise vor Erscheinen der ersten subjektiven Symptome, durch eine neurologische Untersuchung objektivieren.

Man findet eine Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens, aber auch der Tiefensensibilität (dicke Fasern) sowie des Schmerz- und Temperaturempfindens (dünne Fasern). Die Muskeleigenreflexe sind meist herabgesetzt oder erloschen, wobei der Achillessehnenreflex häufig schon nicht mehr auslösbar ist, bevor Sensibilitätsstörungen auftreten. Je nach Schädigungsmechanismus zeigen sich deutliche elektroneurografische (v. a. bei Demyelinisierung) bzw. elektromyografische (v. a. bei Axondegeneration) Veränderungen mit verlangsamter Nervenleitgeschwindigkeit und verminderter Amplitude, wobei die am meisten distal gelegenen sensorischen Nervenfasern

nicht elektrophysiologisch untersucht werden können [Krarup-Hansen A et al. 1993]. Durch eine Nervus-suralis (oder peroneus)-Biopsie kann frühzeitig eine Schädigung nachgewiesen werden [Willison HJ et al. 2003, Kath R et al. 1999].

Einflussfaktoren

Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens sowie der Schweregrad einer CIPN sind zunächst abhängig von der Dosis des verabreichten Zytostatikums, wobei sowohl die Einzeldosis als auch die Kumulativdosis entscheidend sein kann [Chaudhry V et al. 2003, Hilken PH et al. 1997, Postma TJ et al. 1995, Gregg RW et al. 1992] (Tab.). Die Kombination oder Vorbehandlung mit anderen potenziell neurotoxischen Chemotherapeutika spielen ebenso eine Rolle, wie die Behandlung mit anderen neurotoxischen Medikamenten (z. B. Itraconazol, Ciclosporin etc.) [Bohme A et al. 1995, Bertrand Y et al. 1992].

Bestehende Vorerkrankungen, die für eine Neuropathie prädisponieren, begünstigen das Auftreten einer CIPN, auch wenn zum Zeitpunkt der Zytostatika-Gabe kein entsprechendes Beschwerdebild besteht [Chaudhry V et al. 2003, Quasthoff S et al. 2002]. Gleichzeitige oder vorausgegangene Radiotherapien der Wirbelsäule erhöhen das Risiko ebenso wie die intrathekale Zytostatika-Verabreichung [Macdonald 1991]. Nicht zuletzt ist die Länge der Nervenfasern vor allem bei den Axonopathien entscheidend, weshalb die PNP sich häufig primär zunächst an den unteren Extremitäten manifestiert [Peltier AC et al. 2002].

Die Oxaliplatin-induzierte periphere Neuropathie kann sich nach größeren Operationen verschlechtern, vermutlich bedingt durch die perioperative Hämolyse, wobei Oxaliplatin aus den Erythrozyten freigesetzt wird [Gornet JM et al. 2002].

Schädigungsmechanismen

Detaillierte Kenntnisse über zugrunde liegende Schädigungsmechanismen sind weiterhin nur teilweise bekannt, obwohl diese einen wesentlichen Beitrag zur Vermeidung oder Reduktion der Neurotoxizität leisten und Voraussagen über eine

Zytostatika, die periphere Neuropathien verursachen

Wirkstoff	Dosisabhängigkeit	Häufigkeit	Krankheitsbild	Kommentar
Carboplatin	abhängig, kumulativ	selten (6%*)	periphere Neuropathie	
Chlorambucil		gelegentlich oder selten		
Cisplatin	abhängig kumulativ >200–400 mg/m ² KOF	häufig	periphere Neuropathie, langsam zunehmend oder erst nach Monaten	Zunahme nach Therapieabschluss, langsame Rückbildung, z. T. irreversibel
Docetaxel	abhängig	häufig mild bis moderat (46%*), selten schwer (4%*)	periphere Neuropathie	spontane Rückbildung nach drei Monaten bei zwei Drittel* der Patienten
Doxorubicin				Verstärkung platininduzierter Neuropathien
Etoposid (VP-16)	bei hohen Dosen	selten (4–10%)	periphere Neuropathie, verzögertes Auftreten	in der Regel milde Symptomatik
Gemcitabin		in ca. 10% (v. a. bei Kombination mit anderen Zytostatika)	v. a. Parästhesien	vollständige Rückbildung
Ifosfamid		selten (8%)	periphere Neuropathie	verstärkte Toxizität in Kombination mit Cisplatin; z. T. inkomplette Rückbildung
Oxaliplatin	akut und kumulativ	häufig (85–95%)	z. T. während der Infusion, Hirnnerven, periphere Neuropathie	kälteassoziiert
Paclitaxel	abhängig, kumulativ mono >250 mg/m ² , kumulativ >1.000 mg/m ²	häufig	akute, periphere und autonome Neuropathie	akut: Parästhesien, kumulativ: Muskelschwäche
Procarbacin	abhängig	häufig	akut, periphere Neuropathie	teilweise spontane Rückbildung unter Therapie
Suramin	abhängig (Korrelation mit Plasmaspiegel)	10–15 (auch bis 40%)	sensorische periphere Neuropathie	teilweise schweres Guillain-Barré-Syndrom
Teniposid		vereinzelt	teilweise schwere Neuropathien	Verstärkung der Vinca-induzierten Neuropathie
Thalidomid	kumulativ (>100 g)	häufig (10–20%; nach neun Monaten bis 100%)	periphere Neuropathie	nur teilweise reversibel
Vinblastin	überwiegend kumulativ, aber auch dosisunabhängig	häufig	s. Vincristin	s. Vincristin
Vincristin	überwiegend kumulativ (>5 mg), aber auch dosisunabhängig	häufig, ab 5 mg verändertes Vibrationsempfinden nachweisbar	akute und verzögerte periphere und autonome Neuropathie (40%), Hirnnerven	motorische Ausfälle ab 30–50 mg; Rückbildungsfähigkeit abhängig von kumulativer Dosis
Vindesin	überwiegend kumulativ, aber auch dosisunabhängig	häufig; Vincristin > Vindesin > Vinblastin	s. Vincristin	s. Vincristin
Vinorelbin	abhängig, kumulativ	häufig, G3–4: 2,7%	sensorische und motorische Neuropathie	teilweise reversibel

*Die Zahlenangaben sind den jeweiligen Fachinformationen der Herstellerfirmen entnommen
nach [Chaudhry V et al. 2003 und 2002, Kath R et al. 1999, Soliven B et al. 1997, La Rocca RV et al. 1990, Fachinformationen der Herstellerfirmen]

mögliche Reversibilität erlauben würden.

Grundsätzlich werden zwei Mechanismen, nämlich die Demyelinisierung der Nervenfasern sowie die Axondegeneration unterschieden, wobei letztere als toxische Schädigung durch Zytostatika häufiger angetroffen wird und auch Mischformen bzw. eine sekundäre De-

myelinisierung nachgewiesen wurden. Geschädigt werden die dicken markhaltigen Nervenfasern, es können aber auch dünne markarme bis marklose Fasern betroffen sein, welches die o. g. Symptomatik bestätigt.

Platinderivate finden sich angereichert in den Spinalganglien sensibler Nerven, überwiegend im Nucleus und

Nucleolus der Neuronen, und stören dort den Zellstoffwechsel und damit die Neuriten-Regeneration. Die Verminderung der Zellgröße ist ein Ausdruck dieser Beeinträchtigung. Diskutiert wird auch eine direkte DNA-Schädigung. Daraus resultierend kommt es zur Apoptose der Ganglienzellen mit konsekutivem Untergang der Axone (Axonopa-

thie) sowie folgender sekundärer Demyelinisierung. Betroffen sind daher ebenso, wenn auch nicht primär, die distalen Nervenfasernabschnitte. Dem Zelltod vorausgehend fand sich *in vitro* eine Hochregulierung von Indikatoren für den Fortgang des Zellzyklus (Cyclin D1, Cyclin-abhängige Kinase 4 [Cdk4], zunehmende Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins) [Peltier AC et al. 2002, Gill JS et al. 1998, Krarup-Hansen A et al. 1993, Cavaletti G et al. 1992]. Betroffen sind vor allem die dicken myelinisierten Nervenfasern, die dünnen Fasern bleiben in der Regel verschont [Yamamoto M et al. 1997].

Unter **Oxaliplatin**-Therapie findet sich eine akute, in der Regel sensorische Neuropathie, die durch Kälteexposition ausgelöst wird und zumeist reversibel ist [Grothey A. 2003]. Oxaliplatin verändert den axonalen Ionenfluss (Verlangsamung der Inaktivierungskinetik von Natriumkanälen sensorischer Neurone [Eckel F et al. 2002]) was sich elektrophysiologisch in einer Übererregbarkeit der peripheren Nerven äußert [Wilson RH et al. 2002].

Vinca-Alkaloide und **Taxane** greifen am Mikrotubuli-System, also dem Transport- und Stabilisierungssystem der Nervenzelle, an. Es wird vermutet, dass Mikrotubuli und Neurofilamente auch die Verteilung der Rezeptoren für Nervenwachstumsfaktoren auf der Neuronenoberfläche modulieren. Vinca-Alkaloide verhindern durch Bindung an Tubulin-Untereinheiten die Ausrichtung der Mikrotubuli, hingegen verursachen Taxane eine stabile ungeordnete Konglomeration der Mikrotubuli (in Vorder- und Hinterwurzeln und im Ischiasnerv nachgewiesen). Beide Schädigungsmechanismen resultieren in der Beeinträchtigung des axonalen Transports und folglich in der Axondegeneration [Cavaletti G et al. 1997, Postma TJ et al. 1995, Chaudhry V et al. 1994, Rowinsky EK et al. 1993].

Überwiegend sensorische Schädigung verursachen **Platinderivate**, **Etoposid**, **Gemcitabine**, **Ifofamid**, **Doxorubicin** und **Thalidomid**, hingegen bewirken **Vinca-Alkaloide**, **Taxane**, **Chlorambucil**, **Cytarabin**, **Procarbacin** und **Teniposid** eine überwiegend senso-motorische Schädigung [Quasthoff S et al. 2002].

Bisherige Ansätze

Die Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung der PNP sind bislang begrenzt und wenig erfolgreich. Klinische Studien konnten die Wirksamkeit einzelner Substanzklassen oder therapeutischer Interventionen zur Prävention oder Verbesserung der Zytostatika-induzierten Polyneuropathie bis zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend belegen, wengleich es einige zum Teil aussichtsreiche Ansätze gibt. Häufig werden Erkenntnisse aus Therapie und Forschung zur diabetischen Neuropathie herangezogen und versuchsweise auf die toxische Neuropathie durch Zytostatika übertragen, was sich allerdings bislang als nur bedingt wirksam erwiesen hat.

Symptomatische Therapie

Die Schmerzsymptomatik ist bei der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie weniger vorrangig als bei der diabetischen. In der symptomatischen Behandlung kommen Schmerzmittel und Ko-Analgetika zum Einsatz. Sowohl nicht-steroidale Antirheumatika als auch zentral wirksame Substanzen, wie beispielsweise Tramadol, Oxycodon und Fentanyl lassen sich wirkungsvoll einsetzen [Sindrup SH et al. 1999, Watson CP et al. 1998, DelleMijn PL et al. 1997].

Im Vordergrund stehen jedoch Antiepileptika, wie Carbamazepin [Collins SL et al. 2000, Gomez-Perez FJ et al. 1996], als unspezifisch Natriumkanalblockierender Vertreter, und seit einigen Jahren zunehmend Gabapentin [Backonja M et al. 1998, La Spina I et al. 2001], das wahrscheinlich über eine Kalziumkanalblockade wirksam ist. Weniger eingesetzt (und untersucht) werden Lamotrigin [Simpson DM et al. 2000, Eisenberg E et al. 1998] und Phenytoin.

Einen bedeutenden Stellenwert haben nach wie vor trizyklische Antidepressiva mit den wichtigsten Vertretern Amitriptylin, Doxepin und Imipramin [Sindrup SH et al. 2000, Max MB et al. 1992 und 1987, Kvinesdal B et al. 1984]. Neuere Untersuchungen zum Einsatz von Nortriptylin bei Cisplatin-induzierten schmerzhaften Parästhesien zeigen jedoch nur geringe Vorteile gegenüber Placebo [Hammack JE et al. 2002].

Die in den letzten Jahren zunehmend eingesetzten selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (SSRI) hatten bislang in Studien geringe (Paroxetin, Citalopram) schmerzlindernde Effekte gezeigt, zeichnen sich allerdings im Vergleich zu den Trizyklika durch bessere Verträglichkeit aus [Ziegler D 2001, Sindrup SH et al. 1990, 1992 und 2000]. Für die HIV-assoziierte schmerzhafteste Neuropathie ließ sich die Wirksamkeit von Amitriptylin und Mexiletin bislang nicht belegen [Kiebertz K et al. 1998, Kemper CA et al. 1998].

Eher selten nutzt man zur symptomatischen Therapie der Zytostatika-induzierten Polyneuropathie Natriumkanalblocker wie Mexiletin [Oskarsson P et al. 1997, Stracke H et al. 1992, Dejgård A et al. 1988] und – zur parenteralen oder topischen Anwendung – Lidocain [Kastrup J et al. 1987], die auch in den Untersuchungen teilweise widersprüchliche Effekte zeigten [Sindrup SH et al. 2000].

Vor allem in den angelsächsischen Ländern wird Capsaicin (Trans-8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid) in Salbenform zur Lokalbehandlung bei schmerzhaften Neuropathien eingesetzt. Capsaicin ist ein Alkaloid des Capsicum-Pfeffers und bewirkt an den lokal behandelten Hautarealen eine Herabsetzung der Sensibilität gegenüber äußeren Einwirkungen thermischer, chemischer oder mechanischer Natur, die sich auf die reversible Beeinträchtigung der Funktion der nozizeptiven (nicht-myelinisierten) afferenten Nervenfasern vom Typ C ohne Degeneration der sensiblen Neurone zurückführen lässt [Tandan R et al. 1992]. Zum Wirksamkeitsnachweis liegen jedoch nur wenige kleine Untersuchungen vor, die allerdings durchweg eine gute Verträglichkeit zeigen [Schwartz S et al. 1995, Low PA et al. 1995, Scheffler NM et al. 1991, Donofrio P et al. 1991]. Untersuchungen bei HIV-assoziiierter Neuropathie ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse im Spektrum von Symptomverstärkung bis zur Symptomlinderung [Paice JA et al. 2000, Simpson DM et al. 2004].

Zur Behandlung der diabetischen Neuropathie ist die alpha-Liponsäure eines der meist eingesetzten Mittel, welches die Blutversorgung der Nerven sowie die distale Nervenleitung verbessern und oxidativen Stress reduzieren soll. Ingsge-

samt lässt sich die Wirksamkeit zur Behandlung der diabetischen Neuropathie gut belegen. Die Daten zeigen auch mögliche Langzeiteffekte hinsichtlich der Verbesserung der PNP, außerdem gilt alpha-Liponsäure als gut verträglich [Ziegler D. 1999]. Die Behandlung der Zytostatika-induzierten Polyneuropathie mit alpha-Liponsäure ist hingegen nur wenig untersucht, es gibt aber Hinweise auf die Wirksamkeit in der Behandlung der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie aus einer allerdings nicht placebokontrollierten Studie [Gedlicka C et al. 2002].

Sind neurotrope Vitamine sinnvoll?

Nicht selten wird der Einsatz neurotroper Vitamine (Thiamin, Pyridoxin und Cobalamin) propagiert, ausgehend von der Hypothese, dass bei Vorliegen einer Polyneuropathie ein „subklinischer“ Mangel besteht – einen echten Mangel durch Malnutriton und Malabsorption ausgeschlossen – und geschädigte Nervenstrukturen größere Mengen neurotroper Vitamine benötigen [Blaeser-Kiel G. 1993]. Den Vitaminen wird eine fördernde Wirkung auf die Regeneration geschädigter Nervenzellen zugeschrieben, wobei der genaue Wirkmechanismus bis heute ungeklärt bleibt.

Pyridoxin (Vitamin B6) ist als Koenzym in seiner phosphorylierten Form an nicht-oxidativen Stoffwechsellvorgängen der Aminosäuren und der Bildung physiologisch aktiver Amine (wie Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin) beteiligt. Es zeichnet sich aber auch durch eine neurotoxische Wirkung aus, die jedoch erst in hohen Dosen (1 g über 2 Monate hinweg täglich eingenommen) auftritt [Fachinformation Abbott 03/2002].

Thiamin (Vitamin B1) hingegen besitzt eine große therapeutische Breite, es spielt eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel und greift als Ko-Ferment in den Zitronensäure- und Pentosephosphatzyklus sowie in die Glykolyse ein. Weiterhin fungiert Thiamin als Ko-Modulator von Acetylcholin an der motorischen Endplatte [Bernstein HG. 1998].

Cobalamin (Vitamin B12) wird u. a. für die Biosynthese der Purin- und Pyrimidinbasen, für die Synthese der Aminosäuren Methionin und Serin, für den Folsäurestoffwechsel und somit für die

DNA-Biosynthese benötigt [Blaeser-Kiel G. 1991].

Eine axonregenerative Wirkung bzw. eine subjektive Besserung der neuropathischen Beschwerden beweisen bis heute im Wesentlichen nur Daten aus Tierexperimenten oder aus Untersuchungen mit jeweils kleiner Anzahl von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie, denen parenteral eine Kombination von Thiamin, Pyridoxin und Cobalamin verabreicht worden ist bzw. die hochdosierte Pyridoxin und Thiamin oder auch Benfotiamin (fettlösliches Derivat von Thiamin mit höherer Bioverfügbarkeit) erhalten hatten [Reiners KH et al. 1996, Stracke H et al. 1996, Kienecker EW et al. 1990, Fu QG et al. 1990, Becker KW et al. 1990, Takenaka T et al. 1982].

Neuere klinische Untersuchungen zur Verbesserung der diabetischen Polyneuropathie mittels neurotroper Vitamine existieren nicht. Auch die Therapie oder Prävention der toxischen und speziell der Zytostatika-induzierten Neuropathien durch neurotrope Vitamine wurden kaum untersucht. Eine Studie mit Gaben hochdosierten Pyridoxins – begleitend zu einer Vincristin-Therapie – zeigte keine neuroprotektive Wirkung von Vitamin B6 [Jackson DV et al. 1986]. Darüber hinaus liegen keine Daten vor, dennoch werden B-Vitamine – nicht selten mangels einer Alternative – weiterhin häufig bei polyneuropathischen Beschwerden verordnet.

Die Rolle von Carnitin

Ebenfalls am Tiermodell zur Untersuchung der diabetischen Polyneuropathie zeigte L-Acetyl-Carnitin neuroregenerative sowie auch neuroprotektive Wirkungen, die durch Messungen der Nervenleitgeschwindigkeiten verifiziert wurden [Soneru IL et al. 1997, Di Giulio AM et al. 1995]. Auch konnte gezeigt werden, dass ein Ungleichgewicht im Carnitin-Stoffwechsel in Zusammenhang mit der Entwicklung einer diabetischen Polyneuropathie steht, wobei Carnitin im Wesentlichen als Transportprotein für Az(et)ylgruppen durch die Mitochondrienmembran fungiert [Ido Y et al. 1994]. Ergebnisse neuerer Untersuchungen an Patienten mit HIV-assoziiertem Polyneuropathie bewiesen einerseits, dass unter Therapie mit Nukleosid-

Analoga (NRTI) Serum-Acetyl-L-Carnitin-Spiegel erniedrigt sind. Andererseits zeigen sie auch, dass vor allem die Schmerzen, die in Zusammenhang mit der distalen symmetrischen peripheren Polyneuropathie unter NRTI-Therapie auftreten, unter Gabe von Acetyl-L-Carnitin zurückgehen [Hart AM et al. 2004, Scarpini E et al. 1997]. Studien zur Therapie der Zytostatika-induzierten Polyneuropathie liegen bislang nicht vor.

Cannabinoide gegen Hyperalgesie

Neuerdings werden Cannabinoide hinsichtlich ihrer analgetischen und vasodilatatorischen Effekte zur Behandlung der Hyperalgesie in Zusammenhang mit diabetischer Neuropathie am Tiermodell untersucht. Es stellte sich eine Verbesserung der Nervenfunktion heraus, was ein neues Potenzial in der Strategie zur Behandlung von Neuropathien in sich bergen könnte [Cameron NE et al. 2003].

Muskelkrämpfe und ruhelose Beine

Andere neuropathische Beschwerden, wie Muskelkrämpfe, werden symptomatisch mit Muskelrelaxantien (als Hauptvertreter Tetrazepam und Tolperison) behandelt, es kommen aber auch andere Benzodiazepine wie Diazepam zum Einsatz. Weiterhin finden Magnesium, Calcium, Vitamin E, aber auch Chinin Eingang in die Therapie, wobei die Effekte der letztgenannten Mittel als eher gering einzuschätzen sind.

Restless legs können – vor allem wenn die Symptomatik im Vordergrund steht und wesentlich beeinträchtigend wirkt – mit L-Dopa und Dopamin-Agonisten behandelt werden.

Präventive therapeutische Ansätze

Trotz zahlreicher zur Verfügung stehender Wirkstoffe können die beeinträchtigenden polyneuropathischen Symptome, an deren vorderster Stelle Schmerzen bzw. schmerzhaftes Parästhesien stehen, bislang nicht zufriedenstellend behandelt werden. Aus diesem Grund sind präventive Ansätze von vordergründigem Forschungsinteresse, weshalb Zytoprotektoren und Nervenwachstumsfaktoren derzeit, und in Zukunft eventuell die Genterapie, die größten Hoffnungsträger sind.

Amifostin

Eine der wenigen Substanzen, die bereits für den klinischen Einsatz zur Verfügung stehen, ist Amifostin (Synonym WR-2721), eine nukleophile Sulfhydrylverbindung (natürliches Thiol), das als Prodrug erst durch die membrangebundene alkalische Phosphatase zum aktiven Metaboliten WR-1065 dephosphoryliert wird. Freie Sauerstoffradikale werden abgefangen und Wasserstoffatome zur Reparatur bereits zerstörter Zielmoleküle freigesetzt (DNA-Repair) [Foster-Nora JA et al. 1997]. Im Rahmen eines Entwicklungsprogrammes der US-Army wurde die Substanz als diejenige mit dem größten bekannten radioprotektiven Potenzial identifiziert.

In weiteren Untersuchungen erwies sich Amifostin als wirksam gegen multiple Toxizitäten antineoplastischer Therapien [Büntzel J et al. 2000]. Die Selektivität von Amifostin zu gesundem Gewebe – so wird angenommen – liegt an der verminderten Blutgefäßversorgung von Tumorgewebe, geringeren Aktivität alkalischer Phosphatase in Tumorzellen und an der pH-Abhängigkeit der WR-1065-Aufnahme [Foster-Nora JA et al. 1997]. Die kurze Plasmahalbwertszeit könnte erklären, warum die Substanz bei Zytostatika-Dauerinfusionen weniger effektiv ist [Bischoff J et al. 2001].

Unter Therapie mit Cisplatin/Cyclophosphamid bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren in einer randomisierten Phase-III-Studie signifikante neuroprotektive Effekte nachweisbar [Alberts DS et al. 1995], wobei für weitere Studien eine sorgfältige, auch objektive Erfassung des Ausmaßes der Neuropathie zur besseren Beurteilung notwendig sein wird.

Die Daten zur Prophylaxe der Paclitaxel-induzierten Neuropathie sind unzureichend bzw. widersprüchlich [Openshaw H et al. 2004, Sevela P et al. 2004, Gelmon K et al. 1999] und rechtfertigen derzeit den Einsatz von Amifostin als Neuroprotektivum nicht [Schuchter LM et al. 2002].

Zur Oxaliplatin-induzierten Neuropathie wurde eine kontrollierte randomisierte Studie mit allerdings geringer Patientenzahl durchgeführt, deren Ergebnisse eine signifikante Reduktion der

peripheren Neuropathie in der Amifostin-Gruppe zeigten [Rudolph S et al. 2000]. In einer neueren Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel fand sich in der Amifostin-Gruppe eine signifikant reduzierte Neurotoxizität [Hilpert F et al. 2003]. Eine protektive Wirkung hinsichtlich motorischer Neuropathie trat im Tiermodell nach Cisplatin-Gabe auf [Yalcin S et al. 2003]. Um neuroprotektive Effekte soweit zu belegen, dass ein klinischer Einsatz von Amifostin gerechtfertigt erscheinen würde, wären für die einzelnen Zytostatika weitere Phase-III-Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

Neuere Untersuchungen am Tiermodell deuten darauf hin, dass die subkutane Applikation hinsichtlich der Wirksamkeit der intravenösen gleichgestellt werden kann, was eine bessere Handhabbarkeit der Therapie bedeuten könnte [Cassatt DR et al. 2003]; dies wurde auch in einer klinischen Untersuchung bestätigt [Nichols RC et al. 2004].

Glutathion

Weiterhin in klinischer Erprobung befindlich ist Glutathion als potenzieller Neuroprotektor. Das Glutathion-Redox-System ist eines der intrazellulären Sicherheitssysteme zur Neutralisierung freier Sauerstoffradikale. Daten aus mehreren randomisierten Studien weisen auf eine signifikante Reduktion der Neuro- und Nephrotoxizität Cisplatin-haltiger Therapien hin [Bischoff J et al. 2001, Smyth JF et al. 1997, Pirovano C et al. 1992]. Auch Oxaliplatin-haltige Therapieregimes wurden zusammen mit Glutathion verabreicht, wobei sich ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der Neurotoxizität zeigte [Cascinu S et al. 2002]. Wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils wäre Glutathion durchaus eine attraktive Möglichkeit zur Prophylaxe neurotoxischer Begleiterscheinungen.

Tierexperimentell (Streptozotizin-induzierte diabetische Ratte) war Glutathion bei bereits bestehender Neuropathie nur begrenzt effektiv [Bravenboer B et al. 1992]; am Tiermodell konnte jedoch eine neuroprotektive Wirkung unter Cisplatin-Gabe nachgewiesen werden [Cavaletti G et al. 1994].

Wichtige neurotrophe Wachstumsfaktoren

Kasten

Neurotrophine (NT):

- NGF (Nerve growth factor)
- BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)
- GDNF (Glial cell-derived neurotrophic factor)
- NT-3 (Neurotrophin-3)
- NT-4/5 (Neurotrophin 4/5)
- NT-6 (Neurotrophin 6)

Insulin-like growth factor (IGF):

- Insulin
- IGF-I
- IGF-II

nach [Quasthoff S et al. 2001]

Bislang unklar bleibt der Mechanismus für die neuroprotektive Wirksamkeit. Diskutiert wird unter anderem eine herabgesetzte Bindung von Cisplatin an Plasmaproteine und daraus resultierend ein höheres Verteilungsvolumen bzw. eine raschere Elimination der Substanz, außerdem könnte intrazelluläres G-SH (Glutathionsulfhydryl) die für die Nervenfunktion wichtigen Kaliumkanäle beeinflussen [Cascinu S et al. 1995, Schuchter LM et al. 1992]. Auch neuere Untersuchungen konnten den Stellenwert des Glutathions nicht definitiv charakterisieren [Amara S. 2008]. Auch hier fehlen gut geplante, placebokontrollierte, randomisierte, klinische Studien.

Neurotrophe Wachstumsfaktoren

Studien zur Behandlung von Neuropathien mit neurotrophen Wachstumsfaktoren gaben Anlass für neue Hoffnungen. Diese Faktoren spielen eine Rolle bei Wachstum und Differenzierung von Nervenzellen und sind somit für deren Überleben unabkömmlich (Kasten). Sie kontrollieren Ausprossung und Verzweigung von Axonen, die Synthese von Neurotransmittern und Katecholaminen, die Entwicklung funktionsfähiger Synapsen und sind außerdem an der Regelung des Nervenwachstums beteiligt [Apfel SC et al. 1996].

Für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des peripheren Nervensystems spielt u. a. der NGF (nerve growth factor) eine entscheidende Rolle, der von den

Ziel-Zellen peripherer sympathischer und sensibler Neurone produziert wird und über retrograden axonalen Transport zum Zellkörper gelangt [Quasthoff S et al. 2001]. Während NGF wichtig für die dünnen sensorischen Nervenfasern scheint, spielen NT-3 (Neurotrophin 3) für die dicken Fasern und IGF (Insulin-like growth factor) für das autonome Nervensystem eine zentrale Rolle [Pitenger G et al. 2003].

Am Tiermodell erwiesen sich Neuroprotektoren hinsichtlich der Prophylaxe Vinca-, Taxan- und/oder Platin-induzierter PNP als effektiv [Cavaletti G et al. 2002, Contreras PC et al. 1997, Gao WQ et al. 1995, Alberts DS et al. 1995, Apfel SC et al. 1992]. Auch gibt es einen Zusammenhang zwischen antineoplastischer Therapie und Erniedrigung des zirkulierenden NGF: Nach zytostatischer Behandlung war bei einigen Patienten kein NGF mehr nachweisbar und diese Messungen korrelierten mit dem Schweregrad der Neuropathie [De Santis S et al. 2000].

Neuere Studien, auch mit anderen neurotrophen Faktoren (z. B. leukemia inhibiting factor, brain derived growth factor) stehen derzeit noch aus. Der Leukämie-inhibierende Faktor (Leukemia inhibiting factor, rhLIF, Emfilermin) hat keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Paclitaxel-induzierten PNP bei Ovarial-Karzinom-Patientinnen [Davis DI et al. 2003]. Mit IGF konnte man in einer kleinen verblindeten placebo-kontrollierten Studie keine Verbesserung von polyneuropathischen Symptomen (bei Patienten mit idiopathischer peripherer Polyneuropathie) erreichen [Windebank AJ et al. 2004].

Glutaminsäure und Glutamat

Bereits in den 1980er Jahren wurde die nicht essenzielle Aminosäure Glutamat teilweise im Hinblick auf neuroprotektive Wirkungen untersucht, sie fand aber keinen Eingang in die Klinik. In neueren Untersuchungen am Tiermodell griff man auf diese Erkenntnisse zurück und entdeckte eine Verbesserung der Cisplatin- und Taxan-induzierten Neuropathie durch Glutamat [Boyle FM et al. 1999]. Durch Glutamat per os ließ sich bei einer kleinen Gruppe von Patienten unter Paclitaxel-haltiger Chemotherapie (in einer

nicht randomisierten Studie) der Schweregrad der aufgetretenen Neuropathie signifikant reduzieren [Vahdat L et al. 2001]. Glutamat wäre sowohl hinsichtlich des geringen Nebenwirkungsspektrums und der einfachen Applikation (per os) als auch der Kosten als Neuroprotektor hervorragend geeignet, doch bleiben bislang noch weitere Untersuchungen abzuwarten. Eine Erklärungsgrundlage zur Wirksamkeit von Glutamat könnte die im Tiermodell nachgewiesene Hochregulierung von NGF-mRNA sein [Vahdat L et al. 2001].

Als neue Therapiestrategie könnte der Eingriff in den Glutamat-Stoffwechsel Erfolg versprechend sein, wobei den glutamatsensitiven Rezeptoren eine entscheidende Bedeutung zukommt, da sie an der Regulation des Zelluntergangs im zentralen und peripheren Nervensystem beteiligt sind. Die Hemmung von Glutamatcarboxypeptidase II (GCP II) durch Agonisten am inhibitorisch metatrophischen Glutamat-Rezeptor (mGluR3) könnte so in der Behandlung oder Prävention neurodegenerativer Erkrankungen – bislang vor allem an Diabetes-Zellkultur- und -Tiermodell untersucht – zunehmend wichtig sein [Berent-Spillon A et al. 2004, Carpenter KJ et al. 2003].

Carbamazepin/Gabapentin

Zum prophylaktischen Einsatz von Antiepileptika wie Carbamazepin gibt es bislang mehrere kleinere Pilotstudien. Modellhaft könnte der unspezifische Natriumkanalblocker zur Prophylaxe der Oxaliplatin-induzierten Polyneuropathie durch Blockade und Beeinflussung der Natriumströme wirken und den Effekt von Oxaliplatin an den Neuronen antagonisieren [Eckel F et al. 2002]. Als Nebenwirkung von Carbamazepin könnte vor allem die sedierende Komponente dosislimitierend wirken, andere unerwünschte Effekte, wie Herzrhythmusstörungen oder Blutbildveränderungen standen weniger im Vordergrund [Eckel F et al. 2002]. In anderen Untersuchungen beeinflusste Carbamazepin die nachgewiesene Übererregbarkeit peripherer Nerven, induziert durch Oxaliplatin, nicht [Wilson RH et al. 2002], jedoch bildeten sich durch Gabapentin – parallel zur Chemotherapie verabreicht – Symptome der Oxaliplatin-induzierten

Neuropathie zum Teil vollständig zurück [Mariani G et al. 2000].

Vitamin E

In Pilot-Studien entdeckte man, dass bei Patienten unter Cisplatin-Chemotherapie ein signifikanter Abfall des Vitamin-E-Plasmaspiegels nachweisbar ist und andererseits Vitamin-E-Mangel das Auftreten einer sensorischen Neuropathie fördert. Deshalb untersuchten Andreas A. Argyriou und Kollegen vor fünf Jahren den protektiven Effekt von Vitamin E unter Chemotherapie in einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie mit nur jeweils 16 bzw. 15 Patienten pro Therapiearm. Die Forscher fanden signifikante Verringerungen der CIPN in der Vitamin-E-Gruppe [Argyriou AA et al. 2005]. Der Stellenwert einer Vitamin-E-Prophylaxe der CIPN bleibt jedoch weiterhin unklar. Eine längerfristige Substitution mit Vitamin E muss vor dem Hintergrund einer erhöhten Mortalität kritisch gesehen werden [Bjelakovic G et al. 2007].

Elektrotherapeutische Verfahren

In der physikalischen Medizin wird die therapeutische Anwendung des elektrischen Stromes als Elektrotherapie bezeichnet, wobei es sich dabei ausschließlich um eine Reiz- bzw. Stimulationstherapie handelt, welche der biologischen Reagibilität angepasst werden muss [Preisinger E et al. 1997].

Erkrankungen des peripheren Nervensystems sind eine der Indikationen für den Einsatz des elektrischen Stromes mittels hydroelektrischer Bäder. Bei diesen sogenannten Zellenbädern wird die Leitfähigkeit des Wassers für elektrischen Strom ausgenutzt, wobei das Wasser dabei als eine dem Körper anliegende Elektrode dient. Eine daraus resultierende erregbarkeitssteigernde Wirkung auf Nerven und Muskeln ist wahrscheinlich auf Veränderungen der Ionenkonzentrationen an den Zellmembranen zurückzuführen. Untersuchungen deuten darauf hin, dass Muskeln, die einer konstanten Galvanisation ausgesetzt wurden, auf folgende Stromreize sowie auf thermische und mechanische Reize und sogar auf Willensimpulse besser ansprechen [Gilbert 1983, Steuernagel 1994]. Auf zellulärer Ebene wird die Aktivierung von

Muskelenzymen, Succinatdehydrogenase und Adenosintriphosphatase (ATPase) ebenfalls der Wirkung des Stromes zugeschrieben [Preisinger E et al. 1997].

Vor allem in der Schmerztherapie wird die Wirkung des elektrischen Stromes ausgenutzt. Die Ionenwanderung verändert das Gleichgewicht in den durchströmten Geweben, was eine Modulation von Membranstrukturen und eine Aktivierung von Nozizeptoren auslöst. Diese aktivieren wiederum hemmende Kontrollzentren im Hirnstamm, worin Wissenschaftler die Grundlage der analgetischen Wirkung vermuten [Korpan MI et al. 1997]. Untersucht sind die schmerzlindernden Effekte vor allem für die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS). Es konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Impulsfrequenz und der Amplitude (max. Stromstärke) unterschiedliche Nervenfasern (von A α bis A δ sowie C-Fasern) aktiviert werden. In Studien zeigte sich auch, dass die Analgesie nicht durch Opioid-Rezeptor-Antagonisten aufgehoben werden kann, weshalb angenommen wird, dass andere Neurotransmitter eine Rolle spielen [Johnson M. 2001].

Durch Applikation des galvanischen Stromes resultiert eine kurzfristige Gefäßkontraktion mit konsekutiver Dilatation und damit reaktiver Hyperämie, die mitunter über einige Stunden fortbestehen kann und auch tiefer gelegene Gewebestrukturen betrifft [Gillert O. 1983].

Studien, die einen therapeutischen Effekt hydroelektrischer Bäder in der Behandlung der Polyneuropathie belegen, gibt es bislang nicht; bei Einzelbeobachtungen beim Einsatz der Zellenbäder im Rahmen des Rehabilitationsaufenthaltes konnte man jedoch eine Besserung der subjektiven Beschwerden feststellen.

Nachweise über die neuroregenerativen und anästhesierenden Wirkungen des elektrischen Stromes konnten am Tiermodell erbracht werden [Mendonca AC et al. 2003, Inoue T et al. 2003]. Bei Patienten mit überwiegend schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie wurde außerdem durch perkutane oder transkutane Elektrostimulation eine signifikante Schmerzreduktion gegenüber Placebo (Sham'-Behandlung) erzielt [Hamza MA

et al. 2000, Kumar D et al. 1998, Armstrong DG et al. 1997].

Akupunktur

Akupunktur ist weltweit eine der ältesten und meist eingesetzten medizinischen Behandlungsmethoden.

Von allen postulierten Wirkungsmechanismen der Akupunktur ist der analgesierende bislang am ausführlichsten untersucht. Über aktivierte Nervenfasern im Muskel werden via Rückenmark Impulse ins Zentralnervensystem an drei Zentren – Medulla oblongata, Mittelhirn und Hypophyse-Hypothalamus – weitergeleitet und diese werden aktiviert. Auf spinaler Ebene werden über Enkephalin- und Dynorphinfreisetzung Schmerzafferenzen blockiert. Im Mittelhirn wird mittels Enkephalin das absteigende Raphesystem (Medulla oblongata) aktiviert, was wiederum die Schmerzfortleitung im Rückenmark (durch die Ausschüttung der Monoamine Serotonin und Noradrenalin) blockiert. Im Hypothalamus-Hypophysen-System wird aus der Hypophyse β -Endorphin in den Liquor und ins Blut abgegeben, woraus sich die analgetische Fernwirkung erklärt. Gleichzeitig mit β -Endorphin wird in äquimolarer Menge ACTH ins Blut freigesetzt. Das Erklärungsmodell über das Endorphin-Enkephalin-System wird auch durch den nachgewiesenen hemmenden Effekt von Opioid-Antagonisten, wie beispielsweise Naloxon, hinsichtlich der schmerzlindernden Wirkung der Akupunktur untermauert [Ma SX. 2004, Kaptchuk TJ. 2002, Pomeranz B. 1999].

Auch die weitergehenden systemischen Wirkungen der Akupunktur, wie vasoregulatorische aber auch neuroregeneratorische Effekte lassen sich zumindest zum Teil über diese Zusammenhänge erklären [Appiah R et al. 1997, Ohsawa H et al. 1995, Mcdevitt L et al. 1987, Ernst M et al. 1986]. Es ist anzunehmen, dass weitere Transmitterstoffe (wie VIP, Somatostatin, Substanz P, Neurokinin, Neuropeptide etc.) Einfluss nehmen.

Periphere Neuropathien findet man auf den Indikationslisten für Akupunktur der WHO [Bannerman RH. 1979] sowie der führenden deutschen Akupunkturgesellschaften [Stux G et al.

1999]. Dennoch gibt es bislang nur vereinzelte Behandlungsstudien zur Evaluation der Effektivität der Akupunktur für diese Indikation. So konnte das Team um Judith C. Shlay in einer randomisierten kontrollierten Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur (und Amitriptylin) bei HIV-assoziiierter Polyneuropathie weder für Akupunktur noch für Amitriptylin eine über den Placebo-Effekt hinaus gehende Wirkung erkennen [Shlay JC et al. 1998]. In einer Pilotstudie ebenfalls zur Behandlung der HIV-assoziierten Neuropathie mittels nicht-invasiver Elektrostimulationsakupunktur zeigte sich im Verlauf eine signifikante Verbesserung der erhobenen Messparameter, allerdings wurde dabei keine Placebokontrolle durchgeführt [Galantino ML et al. 1999]. Resultierend aus Einzelfallbeobachtungen entstand außerdem die Überlegung, dass eine verstärkte schmerzlindernde Wirkung bei peripherer Neuropathie (untersucht an Diabetikern) bei gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) auf synergistische Effekte durch die Akupunktur zurückzuführen sein könnte [Goodnick PJ et al. 2000], was einen Teil der oben erwähnten Wirkmechanismen bestätigen würde.

Literatur online unter www.im-focus-onkologie.de

Autoren:

Prof. Dr. med. Hans Helge Bartsch, Klinik für Tumorbiologie, Freiburg
Dr. Karin Jaroslowski, Universitätsklinikum Freiburg, Palliativmedizin
Dr. med. Matthias Rostock, Universitätsspital Zürich, Innere Medizin, Institut für Naturheilkunde

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Helge Bartsch
Klinik für Tumorbiologie an der
Albert-Ludwigs Universität
Breisacherstr. 117
79106 Freiburg
E-Mail: bartsch@tumorbio.uni-freiburg.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de

Literatur

1. Alberts DS, Noel JK. Cisplatin-associated neurotoxicity: can it be prevented? *Anti-cancer Drugs* 1995; 6 (3): 369–83.
2. Apfel SC. Neurotrophic factors in the treatment of neurotoxicity: an overview. *Neurotoxicol* 1996; 17: 839–44.
3. Apfel SC. Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain* 2000; 16 (2): 7–11.
4. Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 393–413.
5. Apfel SC, Arezzo JC, Lipson L et al. Nerve growth factor prevents experimental cisplatin neuropathy. *Ann Neurol* 1992; 31: 76–80.
6. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 1998; 51: 695–702.
7. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2000; 284(17): 2215–21.
8. Appiah R, Hiller S. Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *J Intern Med* 1997; 241: 119–24.
9. Amara S. Oral Glutamine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1481–5.
10. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *J Neurol* 2005; 64 (1): 26–31.
11. Armstrong DG, Lavery LA, Fleischli JG et al. Is electrical stimulation effective in reducing neuropathic pain in patients with diabetes? *J Foot Ankle Surg* 1997; 36 (4): 260–3.
12. American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines: The use of chemotherapy and radiotherapy protectants: amifostine guidelines. <http://www.asco.org> (15.12.2002)
13. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280(21): 1831–6.
14. Bannermann RH. Acupuncture: the WHO view. *World Health* 1979; Dec: 27–8.
15. Bauer G, Huber H, Schuler G et al. Pharmainformation. Medizinische Fakultät der Universität Innsbruck 1996.
16. Becker KW, Kienecker EW. Beeinflussung experimentell induzierter Nervenläsionen durch B-Vitamine. In: Rietbrock N (Hg.) *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine*. 1. Aufl. Steinkopff Darmstadt 1991: 37–49.
17. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes in the peripheral nerve fibers following axotomy under the systemic administration of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ – light and electron microscopy findings in the saphenous nerve of the rabbit. *J Neurochir* 1990; 33: 113–21.
18. Berent-Spillon A, Robinson AM, Golovoy D et al. Protection against glucose-induced neuronal death by NAAG and GCP II inhibition is regulated by mGluR₃. *J Neurochem* 2004; 89 (1): 90–9.
19. Bernstein HG. Wirkmechanismen von Thiamin im Nervengewebe. In: Gries FA, Federlin K (Hg.) *Benfotiamin in der Therapie von Polyneuropathien*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1998: 1–4.
20. Bertrand Y, Capdeville R, Balduck N et al. Cyclosporin A increases vincristine neurotoxicity. *Am J Hematol* 1992; 40 (2): 158–9.
21. Bischoff J, Gerl A, Heinemann V et al. Prophylaxe zytostatikainduzierter Spätschäden. In: *MANUAL Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie*, Tumorzentrum München 2001: 119–30.
22. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297(8): 842–57.
23. Blaeser-Kiel G. Geschädigte Nervenstrukturen benötigen hohe Dosen neurotroper Vitamine zur Stimulation der Reparaturmechanismen. *Therapiewoche* 1991; 41 (1/2): 27–34.
24. Blaeser-Kiel G. Polyneuropathien: vielfältige Ätiologien – diffuser Symptomenkomplex. *Z Allg Med* 1993; 69: 649–52.
25. Boccia RV, Bourhis J, Brizel D et al. Management of cutaneous reactions associated with amifostine: Findings of an independent panel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 790 [Abstract 3175].
26. Bohme A, Ganser A, Hoelzer D. Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole. *Ann Hematol* 1995; 71 (6): 311–2.
27. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. *J Neuro Oncol* 1999; 41: 107–16.
28. Bravenboer B, Kappelle AC, Hamers FP et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetologia* 1992; 35 (9): 813–7.
29. Büntzel J, Bokemeyer C, Wagner W. Klinische Anwendung von Zytoprotektiva. *Foc Onkol* 2000; 6: 66–9.
30. Cameron NE, Cotter MA. Cannabinoide and nerve function in experimental diabetes. *Peripheral Nerve Society Meeting* 2003.
31. Campana WM, Eskeland N, Calcutt NA et al. Prosaptide prevents paclitaxel neurotoxicity. *Neurotoxicol* 1998; 19 (2): 237–44.
32. Carpenter KJ, Sen S, Matthews EA et al. Effects of GSP-II inhibition on responses of dorsal horn neurons after inflammation and neuropathy: an electrophysiological study in the rat. *Neuropeptides* 2003; 37 (5): 298–306.
33. Cascinu S, Catalano V, Cordella L et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (16): 3478–83.
34. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 26–32.
35. Cassatt DR, Fazenbaker CA, Kifle G et al. Subcutaneous administration of amifostine is equivalent to intravenous administration in a rat mucositis model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (3): 794–802.
36. Cavaletti G, Cavaletti E, Montaguti P et al. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicol* 1997; 18 (1): 137–45.
37. Cavaletti G, Minoia C, Schieppati M et al. Protective effects of glutathione on cisplatin neurotoxicity in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 771–6.
38. Cavaletti G, Pezzoni G, Pisano C et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett* 2002; 322 (2): 103–6.
39. Cavaletti G, Tredici G, Marmiroli P et al. Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. *Acta Neuropathol* 1992; 84 (4): 364–71.
40. Chattopadhyay M, Goss J, Wolfe D et al. Protective effect of herpes simplex virus-mediated neurotrophin gene transfer in cisplatin neuropathy. *Brain* 2004; 127 (4): 929–39.
41. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *J Neurol* 2003; 60: 337–40.
42. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A et al. Thalidomide-induced neuropathy. *J Neurol* 2002; 59: 1872–5.
43. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE et al. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994; 35: 304–11.
44. Collins SL, Moore RA, Mcquay HJ. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449–58.
45. Contreras PC, Vaught JL, Grunder JA et al. Insulin-like growth factor-I prevents development of a vincristine neuropathy in mice. *Brain Res* 1997; 774(1–2): 20–6.
46. Davis DI, Kiers L, Quinn M et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial to determine the safety and efficacy of AM424 (emfilermin, rhLIF) in the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 740 [Abstract 2976].
47. De Santis S, Pace A, Bove L et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a

- low circulating level of nerve growth factor. *Clin Canc Res* 2000; 6 (1): 90–5.
48. Dejgård A, Petersen P, Kastrup J Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 2: 9–11.
 49. Dellemijn PL, Vanneste JA Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349 (9054): 753–8.
 50. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF- κ B signalling cascades. *Nature* 2001; 412: 641–47.
 51. Di Giulio AM, Lesma E, Gorio A. Diabetic neuropathy in the rat: acetyl-L-carnitine augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P. *J Neurosci Res* 1995; 40 (3): 414–9.
 52. Donofrio P, Walker F. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151 (11): 2225–9.
 53. Eckel F, Schmelz R, Adelsberger H et al. Prophylaxe der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie mit Carbamazepin. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 78–82.
 54. Eisenberg E, Alon N, Ishay A et al. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Eur J Neurol* 1998; 5: 167–73.
 55. Ernst M, Lee MHM. Sympathetic effects of manual and electrical acupuncture of the Tsou-sanli knee point: comparison with the Hoku hand point sympathetic effect. *Exp Neurol* 1986; 94: 1–10.
 56. Extra JM, Marty M, Brienza S et al. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol* 1998; 25 (2): 13–22.
 57. Fachinformation Neurotrat® forte, Abbott 03/2002.
 58. Foster-Nora JA, Siden R. Amifostine for protection from antineoplastic drug toxicity. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54 (7): 787–800.
 59. Fu QG, Sandkühler J, Zimmermann M. B-vitamins enhance afferent inhibitory controls of nociceptive neurons in the rat spinal cord. *Klin. Wochenschr* 1990; 68: 125–8.
 60. Galantino ML, Eke-Okoro ST, Findley TW et al. Use of non-invasive electroacupuncture for the treatment of HIV-related peripheral neuropathy: a pilot study. *J Altern Complement Med* 1999; 5 (2): 135–42.
 61. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (12): 4055–61.
 62. Gao WQ, Dybdal N, Shinsky N et al. Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 30–7.
 63. Gedlicka C, Scheithauer W, Schüll B et al. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002; 20 (15): 3359–61.
 64. Gelmon K, Eisenhauer E, Bryce C et al. Randomized phase II study of high-dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (10): 3038–47.
 65. Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest* 1998; 101 (12): 2842–50.
 66. Gillert O. Niederfrequenztherapie. In: Gillert O (Hg) *Elektrotherapie*. 2. Aufl. Pflaum, München, 1983; 85–97.
 67. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996; 27 (4): 525–9.
 68. Goodnick PJ, Breakstone K, Wen XL et al. Acupuncture and neuropathy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1342–3.
 69. Gornet JM, Savier E, Lokiec F et al. Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol* 2002; 13: 1315–8.
 70. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992; 10 (5): 795–803.
 71. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; 4 (15): 5–13.
 72. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002; 98 (1–2): 195–203.
 73. Hamza MA, White PF, Craig WF et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000; 23 (3): 365–70.
 74. Hansen SW. Late-effects after treatment for germ-cell cancer with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Dan Med Bull* 1992; 39 (5): 391–9.
 75. Hart AM, Wilson AD, Monovani C et al. Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. *AIDS* 2004; 18 (11): 1549–60.
 76. Hewitt K, Earl N, Simard C et al. AEG3482 prevents taxol-induced cell damage in vitro and attenuates neuropathy in vivo. *Peripheral Nerve Society Meeting* 2003.
 77. Hilken PH, van den Bent MJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 1997; 2 (4): 350–6.
 78. Hilpert F, Staehle A, Oliver T et al. Neuroprotection with amifostine in 1st-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/taxane-based chemotherapy – a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II-study of the AGO Ovarian Cancer Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 448 [Abstract 1801].
 79. Hoke A, Keswani S, Polley M et al. Erythropoietin protects dorsal root ganglion neurons against gp120 and ddC-induced neurotoxicity. *Peripheral nerve society Meeting* 2003.
 80. Hussain M, Wozniak AJ, Edelstein MB. Neurotoxicity of antineoplastic agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 14 (1): 61–5.
 81. Ido Y, McHowat J, Chang KC et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994; 43 (12): 1469–77.
 82. Inbar M, Merimsky O, Wigler N et al. Cisplatin-related Lhermitte's sign. *Anticancer Drug* 1992; 3 (4): 375–7.
 83. Inoue T, Takenoshita M, Shibata M et al. Long-lasting effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the thermal hyperalgesia in the rat model of peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 2003; 211 (1–2): 43–7.
 84. Jackson DV, Pope EK, McMahan RA et al. Clinical trial of pyridoxine to reduce vincristine neurotoxicity. *J Neuro Oncol* 1986; 4 (1): 37–41.
 85. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation. In: Kitchen SM (Hg.) *Electrotherapy: evidence based practice*. Churchill Livingstone 2001; 259–86.
 86. Kaeser HE. Toxische Polyneuropathien. *Internist* 1984; 25: 629–36.
 87. Kaptchuk TJ. Acupuncture: Theory, efficacy, and practice. *Ann Int Med* 2002; 136 (5): 374–83.
 88. Kastrup J, Petersen P, Dejgård A et al. Intravenous lidocaine infusion – new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987; 28: 69–75.
 89. Kath R, Bokemeyer C. Neurotoxizität. In: Schmolli HJ, Höffken K, Possinger K (Hg.) *Kompendium Internistische Onkologie*. 3. Aufl., Bd. 1 Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999; 1385–91.
 90. Kemper CA, Kent G, Burton S. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1998; 19: 367–72.
 91. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *J Neurol* 1998; 51: 1682–88.
 92. Kienecker EW, Becker KW, Dick P. Beeinflussung der degenerativen und regenerativen Vorgänge an peripheren Nerven unter Behandlung mit B-Vitaminen. *Klin Wochenschr* 1990; 146–8.
 93. Koeppen S, Verstappen CCP, Körte R et al. Lack of neuroprotection by an ACTH (4–9) analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 153–60.
 94. Korpan MI, Fialka V. Nieder- und Mittelfrequenztherapie. Teil 1: Elektrostimulation bei Schmerzen. In: Bühring M, Kemper FK (Hg.) *Naturheilverfahren und konventionelle Medizinische Richtungen. Grundlagen, Methoden, Nachweissituationen*. Stand 10/97 Springer Loseblatt-System, Berlin, Heidelberg, 1997; Sektion 06: 1–4.
 95. Krarup-Hansen A, Fugleholm K, Helweg-Larsen S et al. Examination of distal involvement in cisplatin-induced neuropathy in man. An electrophysiological and

- histological study with particular reference to touch receptor function. *Brain* 1993; 116 (5): 1017–41.
96. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS et al. Diabetic peripheral neuropathy: effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1997; 21(8): 1322–5.
 97. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS et al. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1322–5.
 98. Kvindesdal B, Molin J, Frøland A et al. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984; 251: 1727–30.
 99. La Rocca RV, Meer J, Gilliat RW et al. Suramin-induced polyneuropathy. *J Neurol* 1990; 40 (6): 954–60.
 100. La Spina I, Porazzi D, Maggiolo F. Gabapentin in painful HIV-related neuropathy: A report of 19 patients, preliminary observations. *Eur J Neurol* 2001; 8: 71–5.
 101. Legha SS. Vincristine neurotoxicity, pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986; 1 (6): 421–7.
 102. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP et al. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *J Neurol* 1992; 239 (4): 199–204.
 103. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ et al. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62: 163–8.
 104. Ma SX. Neurobiology of acupuncture: toward CAM. *Evid Based Complement Altern Med* 2004; 1 (1): 41–7.
 105. Mariani G, Garrone O, Granetto C et al. Oxaliplatin induced neuropathy: could gabapentin be the answer? *ASCO Annual Meeting* 2000: [Abstract 2397].
 106. Max MB, Culnane M, Schafer SC. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *J Neurol* 1987; 37: 589–596.
 107. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250–6.
 108. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *J Neurol* 2000; 54 (5): 1080–8.
 109. Mcdevitt L, Fortner P, Pomeranz B. Application of weak electric field to the hindpaw enhances sciatic motor nerve regeneration in the adult rat. *Brain Res* 1987; 416: 308–14.
 110. McDonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991; 9 (4): 955–67.
 111. Mendonca AC, Barbieri CH, Mazzer N. Directly applied low intensity direct electric current enhance peripheral nerve regeneration in rats. *J Neurosci Methods* 2003; 129 (2): 183–90.
 112. Mizisin AP, Steinhart RC, O'Briens JS et al. TX14(A), a prosaposin-derived peptide, reverses established nerve disorders in streptozotocin-diabetic rats and prevents them in galactose-fed rats. *J Neuropathol Experiment Neurol* 2001; 60 (10): 953–60.
 113. Nichols RC, Henderson HR, Mahmood SK et al. Effect of subcutaneous amifostine administration on systolic blood pressure in patients receiving daily fractionated radiotherapy. *ASCO Annual Meeting* 2004: [Abstract 8176].
 114. Ohsawa H, Okada K. Neural mechanism of depressor responses of arterial pressure elicited by acupuncture-like stimulation to a hindlimb in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 27–35.
 115. Openshaw H, Beamon K, Synold TW et al. Neurophysiological study of peripheral neuropathy after high dose paclitaxel: lack of neuroprotective effect of amifostine. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (2): 461–7.
 116. Oskarsson P, Lins PE, Ljunggren JG. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1594–7.
 117. Pace A, Savarese A, Picardo M et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 927–31.
 118. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 45–52.
 119. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15 (5): 633–8.
 120. Pirovano C, Balzarini A, Bohm S et al. Peripheral neurotoxicity following high-dose cisplatin with glutathione: clinical and neurophysiological assessment. *Tumori* 1992; 78 (4): 253–7.
 121. Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Experiment Diab Res* 2003; 4 (4): 271–85.
 122. Pleasure D, Bannerman P, Ara J et al. Prospects for vascular endothelial growth factor neurotherapeutics. *Arch Neurol* 2002; 59 (5): 692–4.
 123. Pomeranz B. *Wissenschaftliche Grundlagen der Akupunktur*. In: Stux G, Stiller N, Pomeranz B (Hg.) *Akupunktur – Lehrbuch und Atlas*. 5. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 1999; 5–55.
 124. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC et al. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neuro Oncol* 1993; 15 (1): 23–7.
 125. Postma TJ, Vermorken JB, Liefing AJM et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995; 66: 489–94.
 126. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000; 11: 509–13.
 127. Pradat PF, Kennel P, Naimi-Sadaoui S et al. Viral and non-viral gene therapy partially prevents experimental cisplatin-induced neuropathy. *Gene Ther* 2002; 9 (19): 1333–7.
 128. Preisinger E, Schuhfried O. *Elektrotherapie: Allgemeine Grundlagen*. In: Bühring M, Kemper FK (Hg.) *Naturheilverfahren und unkonventionelle Medizinische Richtungen. Grundlagen, Methoden, Nachweissituationen*. Stand 10/97 Springer Loseblatt-System, Berlin, Heidelberg 1997; Sektion 06: 1–8.
 129. Quasthoff S, Hartung HP. Nervenwachstumsfaktoren (NGF) in der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. *Nervenarzt* 2001; 6: 456–9.
 130. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249 (1): 9–17.
 131. Reiners KH, Haupt S. Die Wirkung der Vitamine B1, B6 und B12 auf den Einbau von Cholin in den Ischiasserv des Kaninchens. *Vitaminspur* 1996; 11: 74–84.
 132. Roberts JA, Jenison EL, Kim KM et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of ORG 2766 in the prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 172–77.
 133. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR et al. Neurotoxicity of Taxol. *J Nat Cancer Monogr* 1993; (15): 107–15.
 134. Rudolph S, Ridwelski K, Kuhn R et al. Randomized trial with or without amifostine to reduce neurotoxicity side effects under chemotherapy with oxaliplatin(L-OHP), FA/5-FU. *Ann Oncol* 2000; 11(4): 154 [Abstract 708P].
 135. Scarpini E, Sacilotto G, Baron P et al. Effect of acetyl-L-Carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV-patients. *J Peripher Nerv Syst* 1997; 2: 250–2.
 136. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN et al. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991; 81 (6): 288–93.
 137. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ et al. 2002 Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20 (12): 2895–903.
 138. Schuchter LM, Luginbuhl WE, Meropol NJ. The current status of toxicity protectants in cancer therapy. *Semin Oncol* 1992; 19(6): 742–51.
 139. Schwartz S, Singh SP, Ward WK. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Advanc Ther* 1995; 12 (2): 111–20.
 140. Sevela P, Sevela U, Denison U et al. Cytoprotection of amifostine on ovarian cancer patients receiving paclitaxel/carboplatin first line chemotherapy in a multicenter phase III trial. *ASCO Annual Meeting* 2004: [Abstract 5021].
 141. Shlay JC, Chaloner K, Max MB et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy. *JAMA* 1998; 280 (11): 1590–5.
 142. Simpson DM, Brown S, Sampson J. Novel high-concentration capsaicin patch for the treatment of painful HIV-associated distal symmetrical polyneuropathy: results of an open label trial. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2004; Poster 490.

143. Simpson DM, Dorfman D, Olney RK et al. Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: results of a placebo-controlled trial. *J Neurol* 1996; 47 (5): 1254–9.
144. Simpson DM, Olney R, McArthur JC et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *J Neurol* 2000; 54 (11): 2115–19.
145. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83 (1): 85–90.
146. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547–52.
147. Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy. *Pain* 1990; 42: 135–44.
148. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *J Neurol* 2000; 55 (7): 915–20.
149. Smyth JF, Bowman A, Perren T et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 1997; 8 (6): 569–73.
150. Soliven B, Dhand UK, Kobayashi K et al. Evaluation of neuropathy in patients on suramin treatment. *Muscle Nerve* 1997; 20 (1): 83–91.
151. Soneru IL, Khan T, Orfalian Z et al. Acetyl-L-carnitine effects on nerve conduction and glycemic regulation in experimental diabetes. *Endocr Res* 1997; 23 (1–2): 27–36.
152. Steuernagel O. Die Hydroelektrischen Bänder. In: Steuernagel O (Hg.) Skripten zur Elektrotherapie. Bd. II, 15. Aufl. Boppard, 1994; 37–42.
153. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Experiment Clin Endocrinol Diabet* 1996; 104 (4): 311–6.
154. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1550–5.
155. Strand FL. David and Goliath – the sling-shot that started the neuropeptide revolution. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 3–12.
156. Stux G, Stiller N, Pomeranz B (Hg.). Akupunkturindikationsliste 1997. In: Akupunktur – Lehrbuch und Atlas. 5. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio 1999; Anhang C.
157. Takenaka T, Inomata K, Horie H. Slow axoplasmic transport of labelled protein in sciatic nerves of streptozotocin-diabetic rats and methylcobalamin treated rats. In: Goto Y, Horiuchi A, Kogure K (Hg.) Diabetic neuropathy. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1982; 99–103.
158. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 1992; 15 (1): 8–18.
159. Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D et al. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (5): 1192–7.
160. Van der Hoop RG, Vecht CJ, van der Burg ME et al. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4–9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322 (2): 89–94.
161. Van Kooten B, van Diemen HA, Groenhout KM et al. A pilot study on the influence of a corticotrophin (4–9) analogue on vinca alkaloid-induced neuropathy. *Arch Neurol* 1992; 49 (10): 1027–31.
162. von Herrath D, Thimme W. Unerwünschte Wirkungen von Zytostatika. *Der Arzneimittelbrief* 1999; 6: 41–4.
163. Wallace MS, Rowbotham MC, Katz NP et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. *J Neurol* 2002; 59 (11): 1694–700.
164. Wang MS, Davis AA, Culver DG et al. WldS mice are resistant to paclitaxel neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52 (4): 442–7.
165. Wang MS, Fang G, Culver DG et al. The WldS protein protects against axonal degeneration: a model of gene therapy for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50 (6): 773–9.
166. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial for postherpetic neuralgia. *J Neurol* 1998; 50 (6): 1837–41.
167. Weber W, Tackmann W, Freund HJ et al. The Evaluation of neurotoxicity in cancer patients treated with vinca alkaloids. *Anticancer Res* 1981; 1 (1): 31–4.
168. Willison HJ, Winder JB. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 4 (2): ii3.
169. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002; 20 (7): 1767–74.
170. Windebank AJ, Sorenson EJ, Civil R et al. Role of insulin-like growth factor I in the treatment of painful small fiber predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (3): 183–9.
171. Yalcin S, Nurlu G, Orhan B et al. Protective effect of amifostine against cisplatin-induced motor neuropathy in rat. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 163 [Abstract 654].
172. Yamamoto M, Kachi T, Yamada T et al. Sensory conduction study of cisplatin neuropathy: preservation of small myelinated fibers. *Intern Med* 1997; 36 (11): 829–33.
173. Ziegler D. New drugs to prevent or treat diabetic polyneuropathy. *Intern Diabet Monitor* 2001; 13 (3): 1–10.
174. Ziegler D, Rljanovic M, Mehnert H et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 421–30.