



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Neurologische Komplikationen bei onkologischen Patienten

Hundsberger, T; Roth, P; Roelcke, U

Abstract: Neurological symptoms in cancer patients have a great impact on quality of life and need an interdisciplinary approach. They lead to significant impairment in activities of daily living (gait disorders, dizziness), a loss of patients independency (vegetative disturbances, wheel-chair dependency) and interfere with social activities (ban of driving in case of epilepsy). In this article we describe three main and serious neurological problems in the context of oncological patients. These are chemotherapy-induced polyneuropathy, malignant spinal cord compression and epileptic seizures. Our aim is to increase the awareness of neurological complications in cancer patients to improve patients care.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001756>

Other titles: Neurological complications in cancer patients

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-99633>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Hundsberger, T; Roth, P; Roelcke, U (2014). Neurologische Komplikationen bei onkologischen Patienten. *Praxis*, 103(17):1009-1016.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001756>

Titel: Neurologische Komplikationen bei onkologischen Patienten

Title: Neurological Complications in Cancer Patients

Thomas Hundsberger¹, Patrick Roth², Ulrich Roelcke³

¹Klinik für Neurologie und Klinik für Hämatologie und Onkologie, Kantonsspital, St. Gallen

²Klinik für Neurologie und Hirntumorzentrum, UniversitätsSpital, Zürich

³Klinik für Neurologie und Hirntumorzentrum, Kantonsspital, Aarau

Abkürzungen

AE	Antiepileptika
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
Cyp 450	Cytochrom p450
HEMM	Hepatische Enzymhemmung
IND	Hepatische Enzyminduktion
MRT	Magnetresonanztomographie

Zusammenfassung

Neurologische Symptome und Komplikationen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung sind in vielerlei Hinsicht für die interdisziplinäre Betreuung von Bedeutung. Nicht selten führen sie zu einer erheblichen Behinderung in den Alltagsfähigkeiten (Gangstörungen, Schwindel), zu einem Verlust der Patientenautonomie (Blasen-Mastdarmstörungen, Rollstuhlpflichtigkeit) und zu einer Störung des Sozial- und Arbeitslebens (Verlust der Fahreignung bei Epilepsie). In diesem Artikel stellen wir drei klinisch relevante neurologische Komplikationen im Kontext onkologischer Erkrankungen vor. Diese sind die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie, spinale Kompressionen und epileptische Anfälle. Der vorliegende Übersichtsartikel zielt darauf ab, das Wissen um neurologische Komplikationen bei Krebspatienten zu vertiefen, Komplikationen vorzubeugen, um die Patientenversorgung weiter zu verbessern.

Schlüsselwörter:

- Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie, cerebrale und spinale Metastasierung, Epilepsie, Onkologie, Neurologie
- Chemotherapy-induced polyneuropathy, cerebral and spinal metastasis, epilepsy, oncology, neurology

Einleitung

Neurologische Symptome bei Krebspatienten betreffen das zentrale und periphere Nervensystem und die Muskulatur. Neben den sehr seltenen paraneoplastischen neurologischen Syndromen sind direkte Wirkungen auf nervale Strukturen, sowie metabolische und toxische Einflüsse mit Beeinträchtigung des Nervensystems sehr viel häufiger. Mit Bezug auf eine interdisziplinäre neuroonkologische Tätigkeit sind drei neurologische Komplikationen von besonderer Alltagsrelevanz, da sie ein häufiges klinisches Problem darstellen. Diese sind die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie, spinale Kompression durch Metastasen und epileptische Anfälle. Sie werden in diesem Übersichtsartikel unter pragmatischen Gesichtspunkten näher vorgestellt. Das Management dieser neurologischen Symptome bedarf einer engen klinischen Kooperation von Hausärzten, Hämato-Onkologen, Neurologen und den beteiligten chirurgischen Disziplinen im ambulanten und stationären Bereich der Patientenversorgung.

Störungen des peripheren Nervensystems

Das periphere Nervensystem besteht aus sensiblen, motorischen und autonomen Fasern, die das Rückenmark über eine hintere sensible Wurzel (inklusive Spinalganglion) und eine vordere motorische Wurzel als Spinalnerven verlassen. Afferente und efferente Fasern des sympathischen und parasympathischen Nervensystems lagern sich den Spinalnerven an. Die Spinalnerven vermischen sich im Bereich des Plexus brachialis und lumbosakralis zu den Hauptnerven der Extremitäten, bevor sie ihre Endorgane erreichen. Diese anatomische Kenntnis ist bedeutend, um neurologische Ausfallsymptome topographisch zuzuordnen. Beispielsweise deutet eine polyradikuläre Symptomatik auf eine Meningeosis carcinomatosa, eine supraklavikuläre Läsion des Plexus brachialis auf eine Plexusinfiltration (Kopf-Halstumoren, Schilddrüsenkrebs) und eine infraklavikuläre Plexusinfiltration auf einem Tumor der Lungenspitze hin (Bronchial-Karzinom, Pancoast-Tumor). Ferner kann bereits klinisch eine Fussheberparese einer malignen Kompression der Nervenwurzel L5 durch eine Wirbelkörpermetastase oder einer Kachexie-bedingten Druckschädigung des N. peroneus zugeordnet werden. Darüber hinaus ergeben sich wertvolle Hinweise auf die Ursache der Schädigung durch den bevorzugten Befall des motorischen, sensiblen und autonomen Nervensystems (toxisch, metabolisch, paraneoplastisch), durch den Verteilungstyp (symmetrisch, asymmetrisch, multifokal, längenabhängig) und durch die Dynamik des Krankheitsprozesses (akut, subakut, chronisch). Die Anamnese und die sorgfältige klinisch neurologische Untersuchung sind für die differentialdiagnostische Zuordnung von neurologischen Symptomen des peripheren Nervensystems ebenso von Bedeutung wie vorhandene Begleiterkrankungen

(z.B. Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen) und die Art der Tumorerkrankung selbst (z.B. kleinzelliges versus nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom).

Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien (CIPN)

Toxische Neuropathien durch Chemotherapeutika sind ein weit verbreitetes und klinisch relevantes Problem [1]. Nach Überwindung der hämatologischen Nebenwirkungen durch den Einsatz von Antibiotika und Wachstumsfaktoren ist die CIPN bei wichtigen Krebsmedikamenten die Dosis-limitierende Toxizität [2]. Dies betrifft insbesondere Medikamente aus der Substanzgruppe der Vinka-Alkaloide (z.B. Vincristin), Platinderivate, Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Cabazitaxel), Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib) und Epothilon-Derivate (z.B. Ixabepilon), die als Mono- und Kombinationstherapien bei soliden Tumorerkrankungen der Brust, Prostata, Lunge und des Darms oder bei nicht soliden Tumoren wie Lymphomen und dem Multiplen Myelom eingesetzt werden (Tabelle 1). Einen klinischen Algorithmus bei Verdachtsdiagnose einer CIPN zeigt Abbildung 1. Medikamentöse Strategien zur Verhinderung der CIPN mit Wachstumsfaktoren [3, 4, 5], Glutamin [6], Vitamin E [7] und Mineralien wie Calcium und Magnesium [8] sind gescheitert oder nicht ausreichend untersucht [1, 9].

Bei fehlender Behandlungsmöglichkeit sind die Kenntnis von Risikofaktoren und die Durchführung von Dosismodifikationen wichtige Maßnahmen, um das Auftreten einer CIPN zu verhindern. Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter [10], Tumorkachexie [11] und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch und hereditäre Polyneuropathien [12].

Platinderivate

Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin sind die Vertreter dieser Substanzgruppe. Ihnen gemeinsam ist eine Schädigung der sensiblen Ganglienzellen, die zu einer nicht-längenabhängigen, sensible axonalen Polyneuropathie führt [9]. Dieser Vorgang kann über den Zeitraum der Chemotherapie hinausgehen, wobei subletal geschädigte Nervenzellen erst nach einer Latenz absterben und neurologische Symptome verursachen (sog. *Coasting* Phänomen). Dies führt zu klinischer Unsicherheit und bedingt nicht selten eine vermeidbare Diagnostik mit der Frage einer Tumor-bedingten Nervenschädigung. Carboplatin ist weniger neurotoxisch als Cisplatin [13]. Oxaliplatin als Kombinationspartner bei der Behandlung kolorektaler Karzinome besitzt neben der chronischen eine akute Neurotoxizität. Patienten entwickeln ein Neuromyotonie-artiges Krankheitsbild mit Schlund- und Muskelkrämpfen, das durch Kälteexposition verstärkt

wird. Dieses neuronale Hyperexzitabilitätssyndrom wird durch eine funktionelle Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kaliumkanäle hervorgerufen [14].

Vinca-Alkaloide, Taxane und Epothilone

Vinca-Alkaloide werden zur Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren eingesetzt. Sie führen zu einer axonalen Neuropathie durch Destabilisierung der neuronalen Mikrotubuli [15]. Charakteristisch ist eine sensomotorische Polyneuropathie. Selten findet man eine autonome Beteiligung mit gastrointestinalen Störungen (Obstipation), orthostatischer Dysregulation (Synkopen, Schwindel) und Schweisssekretionsstörungen (Hitzeintoleranz).

Taxane und Epothilone werden als Mikrotubuli-stabilisierende Medikamente bei vielen soliden Tumoren eingesetzt. Sie verursachen eine schwere, distal-symmetrische, vorwiegende sensible Polyneuropathie bei 30% der Patienten. Das Auftreten hängt von der Dosis pro Zyklus, der Gesamtmenge, der Infusionsdauer [16] und der Kombination mit anderen Chemotherapeutika ab [17]. Paclitaxel ist neurotoxischer als Docetaxel und kann zudem ein akutes Schmerzsyndrom hervorrufen [18].

Proteasom-Inhibitoren

Wichtigster Vertreter diese Gruppe ist Bortezomib, das alleine oder in Kombination zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt wird [19, 20]. Bis zu 20% der Myelom-Patienten haben bereits vor Therapie durch Ablagerung monoklonalen Proteins oder einer spinalen Kompression bereits eine Schädigung des Nervensystems [21]. Bortezomib verursacht meist eine sensible Polyneuropathie nicht selten mit einer autonomen Komponente durch Schädigung der kleinen unmyelinisierten Nerven [21]. Die subkutane Gabe reduziert das Auftreten einer Polyneuropathie um 15% und sollte bei älteren Patienten und bei vorbestehender Polyneuropathie bevorzugt werden [22].

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie sensomotorischer und autonomer Polyneuropathien besteht aus physikalischen und medikamentösen Verfahren. Paresen werden durch Hilfsmittel (Peroneusschienen) und Physiotherapie behandelt. Gleichgewichts- und Gangstörungen sowie Beeinträchtigungen der Feinmotorik als Folge afferenter Störungen sollen durch Kompensationsstrategien im Rahmen physio- und ergotherapeutischer Übungsbehandlung ausgeglichen werden. Ausfallsymptome (sog. Negativ-Symptome) wie Lähmungen und Hypästhesien sind medikamentösen Strategien nicht zugänglich. Dies sollte im ärztlichen Gespräch kommuniziert werden, um unnötige und mit Nebenwirkungen-behaftete pharmakologische Therapien zu vermeiden (zentralnervöse

Nebenwirkungen, Medikamenten-Interaktionen). Störende Plus-Symptome wie Kribbeln, Brennen, Reißen, die typischerweise als neuropathische Schmerzen in Ruhe und in der Nacht auftreten, können medikamentös mit Antikonvulsiva (z.B. Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin) und Antidepressiva (z.B. Duloxetin, Amitryptilin, Nortryptilin) behandelt werden. Aufgrund spezieller Nebenwirkungen und anderer Indikationen ist ein differentialtherapeutisches Vorgehen bei der Medikamentenauswahl zu berücksichtigen (z.B. bei Epilepsie, Depression, Angststörungen, Kachexie) und individuell zu gestalten (Tabelle 2).

Spinale Kompression

Tumormanifestationen im Bereich der Wirbelsäule kommen bei etwa 5% aller Tumorkranken vor und finden sich besonders häufig bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinomen [23]. In etwa 60% der Fälle ist der Befund thorakal, seltener lumbal oder zervikal lokalisiert. Pathophysiologisch ist eine unmittelbare Schädigung von Strukturen des Nervensystems durch den Tumor oder eine indirekte Beeinträchtigung durch Kompression von spinalen Gefäßen mit konsekutiver spinaler Ischämie möglich. Spinale Metastasen sind in der Regel extradural im Bereich der Wirbelkörper lokalisiert. Das klinische Bild ist meistens von Schmerzen und zusätzlichen, langsam progredienten neurologischen Defiziten gekennzeichnet. Neben sensiblen und motorischen Einschränkungen können Blasen- und Mastdarmläsionen bis hin zu einer Querschnittssymptomatik auftreten. Bei rasch progredienten Tumoren, Tumoreinblutungen oder pathologischen Wirbelkörperfrakturen entwickeln sich die vorgenannten Symptome akut oder subakut. Obwohl bei Patienten mit bekanntem Krebsleiden in diesen Fällen immer an eine spinale Tumormanifestation gedacht werden muss, kommen differentialdiagnostisch zunächst zahlreiche weitere Ursachen in Frage. Von Bedeutung sind insbesondere Ischämien oder Blutungen unabhängig von einer Tumorerkrankung, entzündliche Veränderungen des Myelons bzw. der Nervenwurzeln sowie Bandscheibenvorfälle. Verletzungen der Wirbelsäule durch Traumata lassen sich meist bereits anamnestisch eruieren.

Bildgebend ist die Kernspintomographie (MRT) Mittel der Wahl, um eine diagnostische Einordnung vornehmen zu können [23]. Entsprechend sollten Patienten mit einer sich beginnenden oder bereits fortgeschrittenen Querschnittssymptomatik möglichst unmittelbar einer Klinik zugewiesen werden, in der ein spinales MRT durchgeführt werden kann. Weitere Abklärungen mittels Myelographie oder Elektrophysiologie sind bei MR-tomographischem Nachweis einer Raumforderung in der Regel entbehrlich. Bei etwa 10-20% aller onkologischen Erkrankungen führt eine spinale Tumormanifestation zur Erstdiagnose des Tumorleidens.

Eine spinale Kompression erfordert grundsätzlich ein unmittelbares therapeutisches Handeln, um eine irreversible Schädigung des Myelons bzw. von Nervenwurzeln zu verhindern. Initial wird bei spinaler Kompressionssymptomatik der rasche Einsatz von hochdosierten Steroiden, z.B. pragmatisch Dexamethason initial 40-100 mg intravenös und anschliessend 24 mg/Tag peroral, empfohlen [24, 25]. Hierunter kann sich bereits eine Besserung der Symptomatik einstellen. Grundsätzlich sollte bei allen Patienten mit entsprechenden Befunden eine interdisziplinäre Abstimmung hinsichtlich des optimalen therapeutischen Vorgehens erfolgen. Dies erfordert den Einbezug von (Neuro-) Radiologen, Neurologen, Neurochirurgen, Hämato-Onkologen, Wirbelsäulenorthopäden und Strahlentherapeuten [26]. Insbesondere bei rasch progredienter Symptomatik, drohendem Verlust der Gehfähigkeit und pathologischen Frakturen sollte eine unmittelbare chirurgische Versorgung angestrebt werden. Zurückhaltung ist bei Patienten geboten, die sich in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand befinden und nur noch eine sehr begrenzte Lebenserwartung haben. Insgesamt hat sich bei spinalen Metastasen die operative Entlastung mit anschließender Bestrahlung als wirksamer hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Gehfähigkeit als die alleinige Operation erwiesen [27]. Ist eine chirurgische Behandlung nicht indiziert, gilt die Strahlentherapie als Standardmodalität. Bei spinalen Kompressionen, die durch sehr Chemotherapie-sensitive Tumoren, z.B. Lymphome oder Seminome, bedingt sind, muss von Anfang an Rücksprache mit einem Hämato-Onkologen genommen werden.

Zusammenfassend müssen Patienten mit Zeichen einer spinalen Kompression schnellstmöglich durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam abgeklärt und behandelt werden, um irreversible neurologische Defizite zu verhindern.

Epilepsie

Epileptische Anfälle treten bei 20-35% aller Patienten mit Hirnmetastasen auf [28]. Sie beruhen auf einer abnormalen exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität und stellen ein kortikales Phänomen dar. Metastasen, die den Kortex einbeziehen, prädisponieren somit für epileptische Anfälle. Auf pathophysiologischer Ebene können Oedem, Nekrose und Einblutungen Anfälle auslösen [29]. Insbesondere das Neuauftreten epileptischer Anfälle bei Patienten mit bekannter zerebraler Metastasierung muss an eine Einblutung denken lassen. Dies wird häufig bei Metastasen maligner Melanome beobachtet. Epileptische Anfälle können jedoch auch bei extrakraniellm Tumorleiden ohne zerebrale Metastasierung im Rahmen einer metabolen Enzephalopathie (toxisch, Organversagen, Elektrolytstörung) oder opportunistischen Infektion unter Immunsuppression auftreten [28].

Die Anfallpräsentation („Anfalls-Semiologie“) hängt von der intra-zerebralen Lokalisation der Raumforderung ab. Es treten fokale und sekundär generalisierte Anfälle auf. Fokale Anfälle, die mit motorischen Entäusserungen einhergehen sind, im Allgemeinen leicht als solche zu erkennen. Schwieriger sind fokale Anfälle mit sensorischen (z.B. visuelle, akustische, olfaktorische Auren) oder vegetativen (z.B. Tachykardie, Bradykardie, Schweissausbrüche) Symptomen, oder Störungen mit Einengung des Bewusstseins (komplex-fokal) zu diagnostizieren. Dies ist klinisch deshalb von grosser Relevanz, da sie als Anfälle Diagnose-weisend sein können, Einblutungen oder Rezidive ankündigen, und bei Nichterkennung/Nichtbehandlung zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität beitragen. Ein nicht-convulsiver Status epilepticus kann als ‚Verwirrtheit‘ verkannt und nur mittels EEG sicher diagnostiziert werden. Die Differentialdiagnose epileptischer Anfälle umfasst Synkopen, die gelegentlich fokale, meist nicht-rhythmische motorische Entäusserungen zeigen („konvulsive Synkopen“), transitorisch-ischämische Attacken, Auren bei Migräne, Hyperventilationstetanien und psychogene Anfälle.

Symptome, die auf einen epileptischen Anfall hinweisen, müssen unverzüglich neurologisch einschliesslich EEG und zerebraler Bildgebung (vorzugsweise mittels MRT) abgeklärt werden. Die antiepileptische Behandlung kann je nach Situation intravenös oder peroral eingeleitet werden. Eine alleinige Hirnödem-Behandlung (Steroide) ohne antiepileptische Medikation ist nicht zu rechtfertigen. Unter Behandlung mit Antiepileptika muss berücksichtigt werden, dass diese oft neben einer häufig vorübergehenden Müdigkeit psychotrope Wirkungen zeigen, die sich erheblich auf Kognition und Verhalten auswirken können [30] (Tabelle 2). Positive psychotrope Wirkungen sollen bei der Auswahl eines Antiepileptikums berücksichtigt werden. Andererseits können Antiepileptika durch Enzyminduktion oder –inhibition Wirkung und Nebenwirkung systemischer Chemotherapien verstärken oder vermindern (Tabelle 2, www.cancerdrugs.ch).

Korrespondenz an:

Dr. Thomas Hundsberger
Klinik für Neurologie und
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Rorschacherstr. 107
9007 St. Gallen
Schweiz
Tel.: 0041 71 494 3095
Fax: 0041 71 494 2895
Email: thomas.hundsberger@kssg.ch

Literatur

1. Cavaletti, G., Alberti, P., Frigeni, B., Piatti, M., and Susani, E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13: 180-190.
2. Schiff, D., Wen, P. Y., and van den Bent, M. J. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6: 596-603.
3. Cavaletti, G. and Marmiroli, P. The role of growth factors in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Drug Saf* 2006;1: 35-42.
4. Maggioni, D., Nicolini, G., Chiorazzi, A., Meregalli, C., Cavaletti, G., and Tredici, G. Different effects of erythropoietin in cisplatin- and docetaxel-induced neurotoxicity: an in vitro study. *J Neurosci.Res* 2010;88: 3171-3179.
5. Davis, I. D., Kiers, L., MacGregor, L., Quinn, M., Arezzo, J., Green, M. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res* 2005;11: 1890-1898.
6. Amara, S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2008;42: 1481-1485.
7. Kottschade, L. A., Sloan, J. A., Mazurczak, M. A., Johnson, D. B., Murphy, B. P., Rowland, K. M. et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2011;19: 1769-1777.
8. Loprinzi, C. L., Qin, R., Dakhil, S. R., Fehrenbacher, L., Flynn, K. A., Atherton, P. et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2013
9. Albers, J. W., Chaudhry, V., Cavaletti, G., and Donehower, R. C. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2011: CD005228-
10. Akerley, W., Herndon, J. E., Egorin, M. J., Lyss, A. P., Kindler, H. L., Savarese, D. M. et al. Weekly, high-dose paclitaxel in advanced lung carcinoma: a phase II study with pharmacokinetics by the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2003;97: 2480-2486.
11. Hundsberger, T., Omlin, A., Haegele-Link, S., Vehoff, J., and Strasser, F. Autonomic dysfunction in cancer cachexia co-insides with large fibre polyneuropathy. *J Pain Symptom Manag* 2014: in press-
12. Chaudhry, V., Chaudhry, M., Crawford, T. O., Simmons-O'Brien, E., and Griffin, J. W. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60: 337-340.
13. McKeage, M. J. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995;13: 228-244.

14. Dimitrov, A. G. and Dimitrova, N. A. A possible link of oxaliplatin-induced neuropathy with potassium channel deficit. *Muscle Nerve* 2012;45: 403-411.
15. Windebank, A. J. and Grisold, W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher.Nerv Syst.* 2008;13: 27-46.
16. Moulder, Stacy L., Holmes, Frankie A., Tolcher, Anthony W., Thall, Peter, Broglio, Kristine, Valero, Vicente et al. A randomized phase 2 trial comparing 3-hour versus 96-hour infusion schedules of paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2010;116: 814-821.
17. Lee, J. J. and Swain, S. M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24: 1633-1642.
18. Loprinzi, C. L., Reeves, B. N., Dakhil, S. R., Sloan, J. A., Wolf, S. L., Burger, K. N. et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29: 1472-1478.
19. San Miguel, J. F., Schlag, R., Khuageva, N. K., Dimopoulos, M. A., Shpilberg, O., Kropff, M. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359: 906-917.
20. Mateos, M. V., Richardson, P. G., Schlag, R., Khuageva, N. K., Dimopoulos, M. A., Shpilberg, O. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28: 2259-2266.
21. Richardson, P. G., Delforge, M., Beksac, M., Wen, P., Jongen, J. L., Sezer, O. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26: 595-608.
22. Moreau, Philippe, Pylypenko, Halyna, Grosicki, Sebastian, Karamanesht, Ievgenii, Leleu, Xavier, Grishunina, Maria et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology* 2011;12: 431-440.
23. Cole, J. S. and Patchell, R. A. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol.* 2008;7: 459-466.
24. Sorensen, S., Helweg-Larsen, S., Mouridsen, H., and Hansen, H. H. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A: 22-27.
25. Roth, P., Wick, W., and Weller, M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol.* 2010;23: 597-602.
26. Harel, R. and Angelov, L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer* 2010;46: 2696-2707.
27. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J. et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366: 643-648.
28. van Breemen, M. S., Wilms, E. B., and Vecht, C. J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6: 421-430.

29. Roelcke, U., Boxheimer, L., Fathi, A. R., Schwyzer, L., Ortega, M., Berberat, J. et al. Cortical hemosiderin is associated with seizures in patients with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Neurooncol* 2013;115: 463-468.
30. Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Pierro, J., Resor, S. R., Jr., and Hirsch, L. J. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2009;14: 202-209.
31. Perucca, P. and Mula, M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav.* 2013;26: 440-449.
32. Weller, M., Stupp, R., and Wick, W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol* 2012;13: e375-e382.

Tabelle 1: Wichtige Onkologika, die eine Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie auslösen können

Substanzklasse	Vertreter	axonal	demyelinisierend	sensorisch	motorisch	autonom	distal symmetrisch	Schmerz	Bemerkungen
Platin-derivate	Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	+	-	+	-	-	(+)	-	Ganglionopathie, akute, Kälte-induzierte Neuropathie (Oxaliplatin)
Taxane	Paclitaxel Docetaxel Cabazitaxel	+	(+)	+	(+)	-	+	+	Paclitaxel-induziertes, akutes Schmerzsyndrom
Vinca-Alkaloide	Vincristin Vinblastin Vinorelbin	+	-	+	+	(+)	+	-	Stimmbandlähmungen
Epothilon-derivate	Ixabepilon	+	-	+	-	-	+	-	-
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	+	-	+	-	(+)	+	+	-

Tabelle 2: Antiepileptika

Inhaltsstoff	Nebenwirkungen	Psychotrope Effekte	Interaktionen
Carbamazepin	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Hautreaktion, Hyponatriämie, Leukopenie	Mood Stabilizer, Irritabilität	IND CYP 450
Clonazepam	Müdigkeit, Kognition	Tranquilizer	Sedierende Wirkung anderer Medikamente kann verstärkt werden
Gabapentin	Müdigkeit, Gewichtszunahme	Anxiolytisch	Kann Bioverfügbarkeit von Antazida vermindern
Lacosamid	Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Kognition, Hautreaktion	Depression	KEINE
Lamotrigin	Hautreaktion, Tremor, selten Müdigkeit	Antidepressiv, Irritabilität, Schlafstörung	AE mit IND senken, AE mit HEMM erhöhen Lamotrigin-Serum-Konzentration
Levetiracetam	Müdigkeit (selten)	Irritabilität, Gereiztheit	KEINE
Oxcarbazepin	Müdigkeit, Hautreaktion, Hyponatriämie, Leukopenie (seltener als bei Carbamazepin)	Mood Stabilizer (?)	IND CYP 450 (geringer als bei Carbamazepin)
Perampanel	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie	Angst, Aggressivität	IND CYP2C8, UGT1A9
Phenobarbital	Müdigkeit, Kognition	Anxiolytisch, Irritabilität	IND CYP 450
Phenytoin	Müdigkeit, Schwindel, Hautreaktion, Gingivahyperplasie, zerebelläre Atrophie	Depression	IND CYP 450; führt zu erhöhtem Steroidbedarf
Pregabalin	Müdigkeit, Gewichtszunahme	Anxiolytisch	Kann Bioverfügbarkeit von Antazida vermindern
Primidon	Müdigkeit, Kognition	Irritabilität	IND CYP 450
Topiramat	Müdigkeit, Fatigue, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme	Kann Impulskontrollstörungen verbessern; Nervosität,	kann Oestrogen-Anteil von Antikonzeptiva

		Depression	vermindern
Valproinsäure	Tremor, Gewichtszunahme, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen	Anti-manisch	HEMM CYP 2 Coenzyme, UDP- glucoronyl- Transferase, Epoxid- Hydrolase
Zonisamid	Müdigkeit, Appetitmangel, Ataxie	Nervosität, Depression	KEINE

Abkürzungen: Interaktionen: IND = Enzyminduktion; HEMM = Enzymhemmung; KEINE = keine relevanten Interaktionen; AE = Antiepileptika. Substanzgruppen bei denen Enzyminduktion relevant sein kann: Alkylantien (Lomustin, Thiotepa, Cyclophosphamid), Mitose-Hemmer (Vincristin, Paclitaxel), Topoisomerase-Hemmer (Irinotecan, Doxorubicin), Antimetaboliten (Methotrexat), Signal-Transduktions-Hemmer (Imatinib, Erlotinib, Temeosolimus) Proteasomen-Hemmer (Bortezomib) [31, 32].

Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Verdachtsdiagnose einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie

Die grau unterlegten Felder beschreiben die typischen Konstellationen einer durch Chemotherapeutika ausgelösten Polyneuropathie (CIPN). Andere Ursachen und eine duale Pathologie müssen immer in Erwägung gezogen werden.

Abbildung 2: Spinale Kompression durch ein diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom bei einem 51-jährigen Patienten

Sagittales und transversales T1-gewichtetes MRT mit Gadolinium. Solide und diffuse extra- und intraspinale Raumforderung mit Verlagerung und Kompression des thorakalen Myelons (dicker Pfeil) und Infiltration der paraspinalen Strukturen (dünner Pfeil).